

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Thomas Münte

„Diagnosen und Fehldiagnosen, Nutzen kranieller Bildgebung und Entscheidungskriterien für
die intravenöse Thrombolyse bei neurologischen Notaufnahme-Patienten mit dem
Leitsymptom Schwindel: Eine retrospektive Analyse an der Lübecker Universitätsklinik“

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Jin Hee Choi
aus Bad Homburg von der Höhe
Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Björn Machner
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Meier

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 05.05.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

I. Tabellenverzeichnis	6
II. Abbildungsverzeichnis	7
III. Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. <i>Fallbeispiele zu akutem Schwindel in der Notaufnahme</i>	9
1.2. <i>Schwindel als Leitsymptom</i>	11
1.2.1. Definition	11
1.2.2. Epidemiologie	11
1.2.3. Differentialdiagnosen	12
1.2.4. Schwindel bei Schlaganfällen im vertebrobasilären Stromgebiet („Pseudoneuritis“)	14
1.3. <i>Diagnosestellung beim Leitsymptom Schwindel</i>	15
1.3.1. Gezielte Anamnese	15
1.3.2. Klinische Untersuchung (einschließlich Nystagmusprüfung, Lagerung und HINTS)	16
1.3.3. Kranielle Bildgebung	20
1.3.4. Diagnostische Algorithmen in der Notaufnahme	21
1.3.5. Therapie (mit Fokus auf die intravenöse Thrombolysse bei VBS-Infarkt)	23
1.4. <i>Offene Probleme und Herausforderungen</i>	24
1.4.1. Klinische Fehldiagnosen	24
1.4.2. Sinn und Nutzen kraniieller Bildgebung	25
1.4.3. Thrombolysse-Therapie bei schlaganfallbedingtem Schwindel.....	26
1.5. <i>Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit</i>	28
2. Material und Methode	30
2.1. <i>Studiendesign und -setting</i>	30
2.2. <i>Studienpopulation</i>	31
2.2.1. Identifikation, Selektion und Dokumentation der Patienten	31
2.2.2. Erweiterung der Datenbasis sowie Ein-/Ausschlusskriterien für die IVT-Subgruppenanalyse	32
2.3. <i>Zielvariablen</i>	33
2.3.1. Demographische Charakteristika und klinische Variablen	33
2.3.2. Ableitung neuer Variablen und zusammengesetzter Scores aus den Quellparametern	35
2.3.2.1. HINTS-Zeichen	35
2.3.2.2. ABCD ² -Score	35
2.3.2.3. Fokal-neurologische Defizite	36
2.3.2.4. Klinisches „Schwindelsyndrom“	36
2.3.3. Parameter aus der kraniiellen Bildgebung	38
2.3.4. Vermutete Notaufnahme-Diagnose gegenüber der finalen Diagnose bei Entlassung	39
2.4. <i>Statistische Auswertung</i>	40
3. Ergebnisse	42
3.1. <i>Charakteristika der Studienpopulation</i>	42
3.2. <i>Diagnosen und Fehldiagnosen</i>	43
3.2.1. Diagnosen in der Notaufnahme und bei Entlassung	43
3.2.2. Bestätigung oder Korrektur der Diagnosen aus der Notaufnahme	46
3.2.3. Korrekturen der häufigsten Diagnosen (NV, zerebrale Ischämie, BPLS)	48
3.3. <i>Kranielle Bildgebung</i>	50
3.3.1. Häufigkeit der Durchführung kraniieller Bildgebung und Nachweis von AHLs	50
3.3.2. Klinische Prädiktoren für eine AHL in der Bildgebung	53
3.3.3. Wahrscheinlichkeit einer AHL in Abhängigkeit vom klinischen Schwindelsyndrom	54
3.4. <i>Subgruppenanalyse „Thrombolysse“</i>	57

3.4.1.	Demografische und klinische Merkmale der IVT und NoIVT Patienten	57
3.4.2.	Klinisch-funktionelles Outcome der IVT- und NoIVT-Patienten	58
3.4.3.	Bildgebende Ergebnisse der IVT- und NoIVT-Patienten bei Aufnahme sowie im Verlauf.....	59
4.	Diskussion	62
4.1.	<i>Diagnosen und Fehldiagnosen in der Notaufnahme</i>	<i>63</i>
4.2.	<i>Zum Nutzen kranieller Bildgebung</i>	<i>66</i>
4.3.	<i>Intravenöse Thrombolysse bei VBS-Infarkt-Patienten.....</i>	<i>72</i>
4.4.	<i>Schlussfolgerung</i>	<i>75</i>
4.5.	<i>Kritische Bewertung der eigenen Studie</i>	<i>79</i>
5.	Zusammenfassung.....	81
6.	Literaturverzeichnis.....	82
7.	Anhänge	95
7.1.	<i>Subgruppenanalyse „Thrombolysse“</i>	<i>95</i>
8.	Danksagungen	98
9.	Lebenslauf.....	99
10.	Publikationslisten	100

I. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Entlassdiagnosen beim Leitsymptom „Schwindel“
- Tab. 2: Hauptdiagnosen und ihre Einteilung in „benigne“ und „schwerwiegende“ Erkrankungen
- Tab. 3: Merkmale der Studienpopulation
- Tab. 4: Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen in der INA und bei Entlassung von Station
- Tab. 5: Diagnosekorrektur zwischen INA und stationärer Entlassung für Patienten mit Neuritis vestibularis, zerebraler Ischämie oder BPLS
- Tab. 6: Deskriptive Merkmale verschiedener Studiengruppen in Abhängigkeit von erfolgter kranialer Bildgebung und AHL-Nachweis
- Tab. 7: Klinische Prädiktoren für eine akute Hirnläsion im cMRT
- Tab. 8: Klinische Merkmale und bildgebende Ergebnisse der IVT- und NoIVT-Gruppe
- Tab. 9: Ergebnisse von bildgebenden Verfahren und klinisches Ergebnis von IVT- und NoIVT-Patienten
- Tab. 10A: Demografische, klinische Merkmale und bildgebende Parameter der IVT-Patienten (n=15)
- Tab. 10B: Demografische, klinische Merkmale und bildgebende Parameter der NoIVT-Patienten (n=14)

II. **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1: Symptombdauer verschiedener vestibulärer Schwindel-Diagnosen
- Abb. 2: Kriterien zur Unterscheidung eines positiven bzw. negativen HINTS-Ergebnisses
- Abb. 3: Klinisch-diagnostischer Pfad für die Notaufnahme zur Einteilung von Patienten in Schwindelsyndrom-Subgruppen
- Abb. 4: ABCD² -Score Punkteverteilung
- Abb. 5: Einteilung von Schwindel-Patienten in klinische „Schwindelsyndrome“
- Abb. 6: Tortendiagramme zur relativen Häufigkeit einzelner Diagnosen in der Notaufnahme (oben) sowie nach erfolgter stationärer Abklärung zum Entlasszeitpunkt (unten)
- Abb. 7: Anzahl der Fälle einer Bestätigung bzw. Korrektur der initialen INA-Diagnose (y-Achse) durch die finale Entlassdiagnose (x-Achse)
- Abb. 8: Anteilige Korrekturen von INA-Diagnosen im Hinblick auf die übergeordnete Diagnosegruppe (benigne/schwerwiegend) bei n=277 Patienten
- Abb. 9: Durchgeführte Bildgebungen (cCT / cMRT) von Schwindelsyndrom-Gruppen
- Abb. 10: Wahrscheinlichkeit einer akuten Hirnläsion (AHL) in der frühen cCT (oben) oder in der verzögerten MRT-Bildgebung (unten) in Abhängigkeit vom klinischen Schwindelsyndrom
- Abb. 11: Effekt der intravenösen Thrombolyse (IVT) in Bezug auf bildgebende Parameter: kontrastfreie CT (NCCT) und CT-Perfusion (CTP) sowie Folge-NCCT für IVT-behandelte Patienten
- Abb. 12: Lübecker Diagnosealgorithmus bei Patienten mit akutem Schwindel in der Notaufnahme
- Abb. 13: Klinischer Pfad zur Unterstützung der Entscheidung über die Durchführung kranialer Bildgebung bei Patienten mit akutem Schwindel

III. Abkürzungsverzeichnis

AHL:	Akute Hirnläsion
ACS:	Schlaganfall der vorderen Zirkulation (engl: anterior circulation stroke)
AVS:	Akutes vestibuläres Syndrom
BPLS:	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
BRN:	Blickrichtungsnystagmus (Mit Blick richtungswechselnder Nystagmus)
CBF:	Zerebraler Blutfluss (engl: cerebral blood flow)
CBV:	Zerebrales Blutvolumen (engl: cerebral blood volume)
cCT:	Kranielle Computertomographie
cMRT:	Kranielle Magnetresonanztomographie
CTP:	CT-Perfusion
CTA:	CT-Angiografie
CPV:	Zentraler Positionsschwindel
DWI:	Diffusionsgewichtete Sequenzen (engl: diffusion weighted imaging)
HINTS:	Head-Impuls, Nystagmus, Test-of-Skew Untersuchung
IMC:	Überwachungsstation (Intermediate Care)
INA:	Notaufnahme
IVT:	Intravenöse Thrombolyse
KIT:	Kopfimpulstest
NCCT:	Kontrastfreie CT-Bildgebung
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale
NV:	Neuritis vestibularis
PICA:	Arteria cerebelli inferior posterior (engl: Posterior inferior cerebellar artery)
rt-PA:	Alteplase (Fibrinolytikum)
s-EVS:	Spontanes episodisches vestibuläres Syndrom
SD:	Skew-Deviation (Versatz der Bulbi)
SU:	Schlaganfallstation (Stroke-Unit)
t-EVS:	Triggerbares episodisches vestibuläres Syndrom
TIA:	Transitorische (vorübergehende) ischämische Attacke
TTD:	Zeit bis zur Drainage (engl: Time to Drain)
VBS-Infarkt:	Vertebrobasilärer Infarkt (engl: posterior circulation stroke)
VOR:	Vestibulo-okulärer Reflex
ZNS:	Zentralnervensystem

Gender-Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1. Einleitung

1.1. Fallbeispiele zu akutem Schwindel in der Notaufnahme

Im Folgenden werden exemplarisch drei Fallbeispiele von Patienten, die sich zwischen 2016 und 2018 mit dem Leitsymptom „akuter Schwindel“ in der interdisziplinären Notaufnahme (INA) des Lübecker Universitätsklinikums vorgestellt haben, beschrieben.

(I) Die 70-jährige Frau M. berichtet von einem in den frühen Morgenstunden aufgetretenen akuten Drehschwindel. Dabei handele es sich um kurze, weniger als eine Minute anhaltende Attacken, die durch Drehung im Bett oder Kopfbewegungen ausgelöst werden und bei ruhigem Liegen oder Stillsitzen nicht auftreten. In der klinischen Untersuchung zeigt sich beim Lagerungsmanöver nach Dix-Hallpike für den rechten hinteren Bogengang ein nach wenigen Sekunden einsetzender, in Richtung Stirn schlagender Nystagmus mit rotatorischer Komponente zum unten liegenden Ohr, begleitet von einem heftigen Schwindelgefühl und Übelkeit, beides nach etwa einer Minute spontan sistierend. Aus Sorge vor einem Schlaganfall bei ausgeprägtem vaskulären Risikoprofil (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) und Unsicherheit bei der Nystagmus-Interpretation wird vom zuständigen neurologischen Assistenzarzt eine kraniale Computertomographie (cCT) veranlasst, die keine Auffälligkeiten zeigt. Es erfolgt die Aufnahme auf eine neurologische Normalstation. Dort wird durch den Stationsarzt die Diagnose eines benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels (BPLS) gestellt und es werden therapeutische Lagerungsmanöver nach Epley durchgeführt. Darunter kommt es zu einer vollständigen Rückbildung der Symptomatik, sodass die Patientin noch am selben Tag beschwerdefrei nach Hause entlassen werden kann.

(II) Der 35-jährige Herr B. berichtet bei Vorstellung über einen durchgehend anhaltenden Schwindel, der vor zwei Tagen akut begann. Dieser sei begleitet von Drehbewegungen der Umwelt sowie Übelkeit und Erbrechen. Es würde ihn außerdem beim Gehen „immer zur linken Seite“ ziehen. In der klinischen Untersuchung weist er einen anhaltenden horizontalen

Spontannystagmus nach rechts mit rotatorischer Komponente und im Romberg-Stehversuch eine Fallneigung nach links auf. Beim Kopffimpulstest, der eine peripher-vestibuläre Ursache im Innenohr belegen kann, ist sich die zuständige Notaufnahme-Ärztin unsicher (links fragliche Einstellsakkaden). Sie hält aufgrund des akuten Auftretens mit Übelkeit und Erbrechen und des jungen Alters des Patienten eine Blutung oder eine Multiple Sklerose (entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS)) für möglich, veranlasst eine cCT (unauffällig) und verlegt den Patienten bei „unklarem zentralen Schwindel“ auf die neurologische Überwachungsstation. Dort wird im Verlauf eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) durchgeführt, die ebenfalls unauffällig ist. Erst nach Weiterverlegung auf die neurologische Normalstation untersucht ein Oberarzt den Patienten erneut mit dem Kopffimpulstest (nun „eindeutig pathologisch links“) sowie auf die übrigen „HINTS“, also okulomotorische Zeichen, die sehr verlässlich zwischen zentral- und peripher-vestibulärem Schwindel differenzieren können. Bei negativen HINTS wird schließlich die Diagnose einer Neuritis vestibularis links, also eines einseitigen Gleichgewichtsausfalls, gestellt. Es wird eine Cortison- und Physiotherapie eingeleitet und der Patient kann nach fünf Tagen mit noch leichtem Schwindelgefühl bei schnellen Kopf- oder Körperdrehungen gangsicher nach Hause entlassen werden.

(III) Die 50-jährige Frau P. wird vom Rettungswagen in die INA gebracht. Sie berichtet über einen anhaltenden Schwankschwindel, der zwei Stunden vorher akut begann. In der klinisch-neurologischen Untersuchung liegt eine Stand- und Gangataxie, ein Nystagmus, bei dem die Schlagrichtung jeweils nach Blickrichtung wechselt, und ein unauffälliger Kopffimpulstest (damit HINTS positiv) vor. Unter dem Verdacht eines zentralen Schwindels, am ehesten aufgrund eines Schlaganfalls im Kleinhirn, wird zügig eine cCT sowie im Rahmen eines neuroradiologischen Schlaganfall-Akutprotokolls eine ergänzende CT-Angiografie und CT-Perfusion durchgeführt. Die cCT und CT-Angiografie sind unauffällig, die CT-Perfusion weist eine Perfusionsstörung im Stromgebiet der linken PICA (posteriore inferiore cerebelläre Arterie; untere Kleinhirnarterie) auf. Bei fehlenden fokal-neurologischen Defiziten und Sorge vor Blutungskomplikationen wird auf eine intravenöse Thrombolyse-Therapie verzichtet. Es erfolgt die stationäre Aufnahme auf die Schlaganfall-Station. Am Folgetag bestätigt sich im cMRT ein Kleinhirnininfarkt im PICA-Gebiet links. Im stationären Verlauf wird ein Vorhofflimmern detektiert, das ursächlich für den Schlaganfall ist, sodass eine Sekundärprophylaxe mit einem der neuen oralen Antikoagulanzen eingeleitet wird. Die Patientin behält allerdings noch eine deutliche Stand- und Gangataxie und wird daher zur weiteren Behandlung in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

Diese drei Fallbeispiele geben einen ersten Eindruck über das breite Spektrum von harmlosen bis hin zu gefährlichen Ursachen von akutem Schwindel bei Patienten in der Notaufnahme. Es wird außerdem deutlich, wie komplex die Diagnosefindung sein kann und wie wichtig die gezielte Anamnese und die klinische Untersuchung für die korrekte Diagnosefindung sind und wie Unsicherheiten und Befunderhebungs- oder Interpretationsfehler das weitere Management der Patienten beeinflussen. Ferner zeigt sich, dass sehr häufig bildgebende Diagnostik angewendet wird, diese jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten wirklich diagnoseweisend ist. Darüber hinaus wird erkennbar, dass sich Probleme insbesondere bei zeitkritischen therapeutischen Entscheidungen ergeben, wie im Fallbeispiel III, in dem eine frühe Thrombolyse-Therapie möglicherweise zu einem besseren klinischen Outcome geführt hätte. Diese Arbeit widmet sich diesen verschiedenen Herausforderungen, die sich in einer Notaufnahme im Zusammenhang mit dem Symptom Schwindel ergeben.

1.2. Schwindel als Leitsymptom

1.2.1. Definition

Bei „Schwindel“ handelt es sich um eine subjektiv empfundene Fehlwahrnehmung von Bewegungen der Außenwelt oder des eigenen Körpers, die zu einer Störung des Gleichgewichts und des räumlichen Empfindens führt (Brandt et al., 2013). Schwindel entspricht dabei einem Symptom und keinem eigenen Krankheitsbild und kann auf der Grundlage von vielen, sehr unterschiedlichen Krankheiten auftreten. Das liegt darin begründet, dass nur das intakte Zusammenspiel verschiedener sensorischer Eingänge, zum Beispiel visueller, vestibulärer oder propriozeptiver, und deren Integration im Gehirn auf der Ebene des Hirnstamms, des Kleinhirns und schließlich des Großhirns zu einem stabilen Konzept der Umwelt, das heißt dem Gleichgewicht, führen. Somit können jegliche Störungen und Erkrankungen im visuellen, okulomotorischen, vestibulären oder zerebralen System zu einem „Missverhältnis“ der notwendigen Gleichgewichtsinformationen im Gehirn und demzufolge zu Schwindel führen (Berlit, 2011; Brandt et al., 2013).

1.2.2. Epidemiologie

Schwindel hat eine Lebenszeitprävalenz von 20 % bis 30 % und stellt eines der häufigsten Symptome in der klinischen Neurologie dar (Neuhauser, 2007). Es ist also ein Symptom, mit dem Ärzte in Notaufnahmen von Kliniken sehr regelmäßig konfrontiert werden (Kerber et al., 2008; Newman-Toker et al., 2008a). Etwa 2,5 % bis 5 % aller Notaufnahmebesuche erfolgen aufgrund von akutem Schwindel (de Falco et al., 2008; Kerber et al., 2008; Newman-Toker et

al., 2008a; Royl et al., 2010; Zwergal et al., 2017). Schwindel ist mit circa 12 % nach Kopfschmerzen und motorischen Defiziten der dritthäufigste neurologische Vorstellungsgrund in interdisziplinären Notaufnahmen (Royl et al., 2010).

1.2.3. Differentialdiagnosen

Viele unterschiedliche Krankheiten verschiedener Organsysteme können Schwindel verursachen, entweder als einziges Leitsymptom oder als Begleitsymptom (Brandt et al., 2013). Damit kann das Symptom Schwindel sowohl auf eine völlig harmlose (benigne) oder aber auch auf eine sehr gefährliche Erkrankung hinweisen (Zwergal et al., 2017).

Laut einer Studie mit circa 10.000 Patienten, die sich aufgrund von Schwindel in einer amerikanischen Notaufnahme vorstellten, fanden sich bei etwa der Hälfte der Patienten internistische Erkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre, metabolische oder infektiöse Ursachen. Ein weiteres Drittel wies eine periphere otovestibuläre Erkrankung auf, das heißt eine Erkrankung des Vestibularorgans oder des Nervus vestibularis, während 11 % eine zentral-vestibuläre Störung hatten, darunter vor allem ischämische Schlaganfälle (Newman-Toker et al., 2008a).

In Tabelle 1 sind die Diagnosegruppen, die sich bei den Patienten der amerikanischen Studie am häufigsten hinter dem Leitsymptom Schwindel verbargen, prozentual dargestellt.

Entlassdiagnosen beim Leitsymptom ‚Schwindel‘ (n=9472, Notaufnahme in USA)	
Oto-vestibuläre Diagnose	33 %
Kardiovaskulär	21 %
Neurologisch	11 %
Respiratorisch	11 %
Metabolisch	11 %
Toxisch	11 %
Psychiatrisch	7 %
Gastrointestinal	7 %
Infektiologisch	3 %

Tabelle 1: Entlassdiagnosen beim Leitsymptom ‚Schwindel‘ in der Notaufnahme

Eigene Darstellung in Anlehnung an die Arbeit von Newman-Toker et al. (2008a).

Für die Entscheidung über die weitere Diagnostik und Therapie ist es zunächst sinnvoll, Schwindel in „vestibulären“ und „nicht-vestibulären“ Schwindel zu unterteilen (Zwergal et al., 2017). Nicht-vestibuläre Ursachen umfassen vorwiegend internistische Krankheitsbilder wie Kreislaufdysregulation (Orthostase), Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Elektrolytstörungen und Infekte. Die weitere Behandlung und die Prognose hängen dabei von der jeweils zugrundeliegenden internistischen Erkrankung ab. Diese Erkrankungen können in aller Regel frühzeitig durch eine körperliche Untersuchung des Patienten (zum Beispiel nach Hinweisen für Exsikkose oder Anämie), Beachtung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur) sowie Basis-Diagnostika in der Notaufnahme (Labor, EKG) erkannt und einer weiteren internistischen Behandlung zugeführt werden (Zwergal et al., 2017).

Diese Arbeit befasst sich nicht mit den „nicht-vestibulären“ Erkrankungen, sondern fokussiert sich auf die differentialdiagnostisch herausfordernden verschiedenen „vestibulären“ Schwindelerkrankungen (Royle et al., 2011). Diese sind anzunehmen, wenn keine Hinweise auf eine schwere internistische Erkrankung (Hypotonie, Herzrhythmusstörung, Fieber) vorliegen, stattdessen aber Drehillusionen (Scheinbewegungen der Umwelt) angegeben werden, ein Nystagmus (unwillkürliches Augenzittern), Erbrechen/Übelkeit und/oder eine akute Stand-/Gangunsicherheit im Vordergrund stehen (Edlow et al., 2018; Zwergal et al., 2017). Bei diesen Patienten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Funktionsstörung im vestibulären System vor, wobei hier zwischen „peripher-vestibulärem“ Schwindel (Störung des Vestibularorgans im Innenohr oder des Nervus vestibularis) und „zentral-vestibulärem“ Schwindel (Affektion zentralnervöser vestibulärer Strukturen im Hirnstamm und Kleinhirn) unterschieden werden kann (Zwergal et al., 2017). Peripher-vestibuläre Erkrankungen umfassen Krankheitsbilder wie den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS), Morbus Menière und Neuritis vestibularis (NV). Sie gelten in der Regel als gutartig, da der Schwindel entweder spontan oder unter Therapie remittiert (Strupp und Brandt, 2008) und in der Regel keinen lebensbedrohlichen Verlauf nimmt (Newman-Toker et al., 2016b). Diese Erkrankungen können größtenteils während eines kurz-stationären Aufenthaltes auf einer Normalstation oder direkt in der Notaufnahme diagnostiziert und behandelt werden (Strupp und Brandt, 2008).

Zentral-vestibuläre Schwindelerkrankungen umfassen vor allem Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch), Entzündungen des zentralen Nervensystems, seltener auch para-/neoplastische und anderweitige Ursachen und sind damit als schwerwiegend und teilweise sogar als lebensbedrohlich einzustufen (Zwergal und Dieterich, 2020). Dies ist insbesondere der Fall, wenn ein Infarkt im Hirnstamm durch Thrombose der Arteria basilaris

beziehungsweise der zuführenden Vertebralarterien auftritt (Halmagyi, 2017). Derartige Erkrankungen erfordern entsprechend eine sofortige diagnostische Abklärung, gegebenenfalls eine zeitkritische Therapie (wie die intravenöse Thrombolyse bei akutem ischämischen Schlaganfall) und die Aufnahme auf eine Überwachungsstation beziehungsweise Schlaganfall-Spezialstation (Stroke Unit) (Powers et al., 2019).

Folglich ist die differentialdiagnostische Unterscheidung in der INA, ob dem Schwindel eine harmlose peripher-vestibuläre oder schwerwiegende zentral-vestibuläre Ursache zugrunde liegt, von entscheidender Bedeutung.

1.2.4. Schwindel bei Schlaganfällen im vertebrobasilären Stromgebiet („Pseudoneuritis“)

Schlaganfälle im vertebrobasilären Stromgebiet (VBS-Infarkte) betreffen vorwiegend infratentorielle Hirnbereiche in der hinteren Schädelgrube, einschließlich des Hirnstamms (Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon) und des Kleinhirns (Cerebellum) (Hacke, 2016). VBS-Infarkte machen etwa 20 % aller ischämisch-bedingten Schlaganfälle aus (Bamford et al., 1991) und sind von besonderem klinischen Interesse, da sie eine harmlose, periphere Vestibulopathie (zum Beispiel NV) imitieren können, insbesondere wenn zusätzliche klinische Hirnstamm- und / oder Kleinhirnzeichen fehlen, weswegen sie auch als „Pseudo-neuritische Schlaganfall“ bezeichnet werden (Cnyrim et al., 2008; Mantokoudis et al., 2015). Beinahe in der Hälfte der Fälle (47 %) berichten Patienten mit einem VBS-Infarkt von Schwindel, womit es das häufigste Symptom dieses Schlaganfalltyps überhaupt ist (Searls et al., 2012).

Patienten mit VBS-Infarkt können sich in der Notaufnahme unter anderem mit einem akuten vestibulären Syndrom (AVS; akut aufgetretener, permanent-anhaltender Schwindel über 24 Stunden, Spontannystagmus, Übelkeit /Erbrechen) oder einer akuten Dysbalance (ADS; akut aufgetretene Instabilität in Stand und Gang, anhaltend bei Notaufnahme-Präsentation, kein Spontannystagmus) vorstellen (Kattah et al., 2009; Lee und Kim, 2015; Machner et al., 2020; Tarnutzer et al., 2011; Zwergal et al., 2017). Ein ADS war bereits in Vorstudien mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (Kerber et al., 2006; Navi et al., 2012b). Ein AVS hingegen ist zumeist (~70 %) auf eine NV zurückzuführen, wobei immerhin 25 % durch einen VBS-Infarkt verursacht werden (Choi et al., 2017; Lee und Kim, 2015; Machner et al., 2020; Newman-Toker et al., 2008a; Tarnutzer et al., 2011).

Insgesamt ist die Diagnose eines VBS-Infarktes und die Abgrenzung zur NV herausfordernd (Royle et al., 2011). Bei VBS-Infarkten können „klassische Schlaganfallzeichen“, wie eine Hemiparese oder eine Sprachstörung, die bei Patienten mit einem Schlaganfall der vorderen Zirkulation (ACS: anterior circulation stroke) häufig beobachtet werden, fehlen und eher „untypische“ Symptome wie Schwindel und Gangunsicherheit im Vordergrund stehen (Banerjee et al., 2018; Schulz und Fischer, 2017). So wird ein VBS-Infarkt dreimal häufiger verpasst als ein ACS (Arch et al., 2016; Tarnutzer et al., 2017). Eine kraniale Bildgebung kann helfen einen VBS-Infarkt zu detektieren, jedoch verpasst selbst die sehr sensitive diffusionsgewichtete cMRT in den ersten 48 Stunden einen VBS-Infarkt in etwa 20 % – 50 % der Fälle, abhängig von der Infarktgröße und genauen Lokalisation (Saber Tehrani et al., 2014; Tarnutzer et al., 2011).

1.3. Diagnosestellung beim Leitsymptom Schwindel

Die wichtigsten Werkzeuge, um gefährliche zentral-vestibuläre von weniger gefährlichen peripher-vestibulären Schwindelursachen zu unterscheiden, sind zum einen eine gründliche Anamnese und eine fokussierte körperliche Untersuchung (Newman-Toker und Edlow, 2015), zum anderen technische Zusatzdiagnostika wie die kraniale Bildgebung mittels cCT oder cMRT (Muncie et al., 2017; Strupp und Brandt, 2016; Zwergal et al., 2017).

1.3.1. Gezielte Anamnese

Durch die Frage nach dem zeitlichen Verlauf (episodisch oder permanent), der Dauer (Sekunden, Minuten oder Stunden), möglichen Auslösefaktoren (Lage- oder Lagerungsabhängigkeit, situationsabhängiges Auftreten) und begleitenden Symptomen (fokal-neurologische Defizite, Hörstörung, Stand- und Gangstörung) kann das vielschichtige Symptom Schwindel besser eingegrenzt und es können gezielt weiterführende Untersuchungen eingeleitet werden (Zwergal et al., 2017). Je nach zugrundeliegender Erkrankung ist die Symptombdauer des Schwindels sehr unterschiedlich (Abbildung 1).

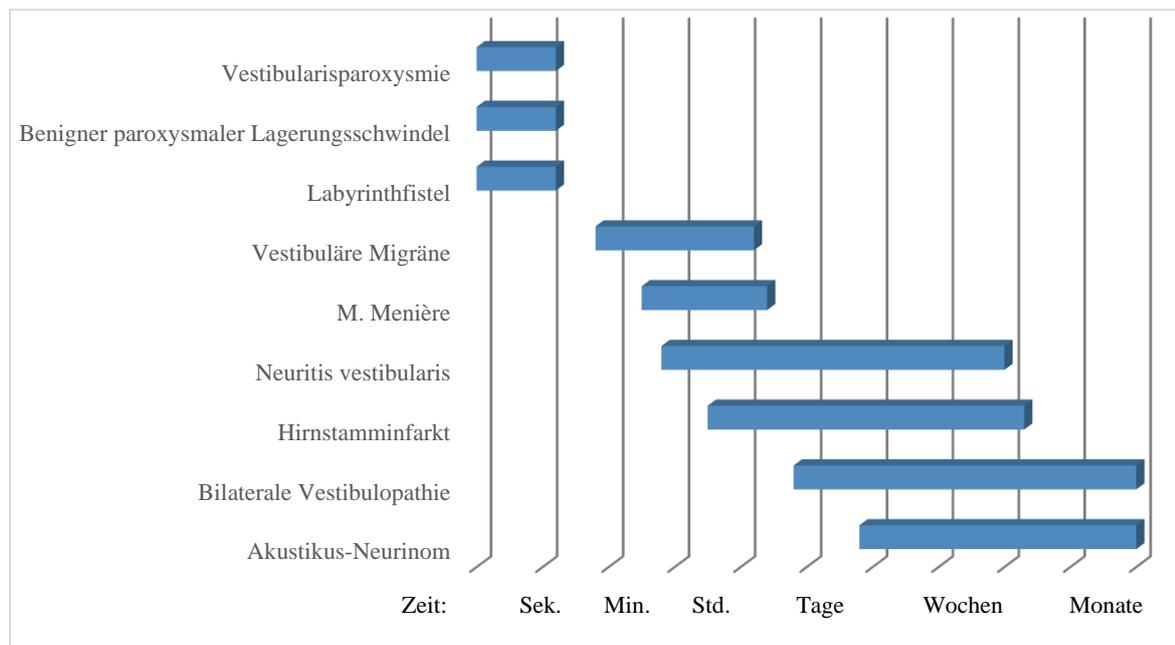


Abbildung 1: Symptombdauer verschiedener vestibulärer Schwindel-Diagnosen

Freundlichst bereitgestellt von Prof. Dr. C. Helmchen (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck)

In der Anamnese kann zudem das zerebrovaskuläre Risikoprofil eines Patienten durch Fragen zu etwaigen kardiovaskulären Vorereignissen (zum Beispiel vorherige Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken (TIA), Herzinfarkte) oder kardiovaskulären Vorerkrankungen (zum Beispiel arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzrhythmusstörungen) eingeschätzt werden. Der vaskuläre ABCD²-Score, der ursprünglich entworfen wurde, um das Schlaganfallrisiko nach einer stattgehabten TIA zu ermitteln, kann dabei die Erkennung vaskulärer zentraler Schwindelursachen unterstützen, wenn auch mit eher moderater Sensitivität und Spezifität (Navi et al., 2012a; Newman-Toker et al., 2013a).

1.3.2. Klinische Untersuchung (einschließlich Nystagmusprüfung, Lagerung und HINTS)

Bei Patienten mit vestibulärem Schwindel sollte zunächst eine allgemeine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt werden (Zwergal et al., 2017). Diese umfasst die Überprüfung der Orientierung, der Sprache und des Sprechens, die Beurteilung der Hirnnerven inklusive Pupillo- und Okulomotorik, der Motorik (Schwäche der Extremitäten, Ataxie, Paresen), der Oberflächen- und Tiefensensibilität und der Extremitäten-Koordination (Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch) sowie Stand- und Gangprüfungen, gegebenenfalls mit erschwerten Proben wie dem Romberg-Stehversuch und Unterbergertretversuch.

Darüber hinaus soll eine auf okulomotorische und otovestibuläre Zeichen fokussierte klinisch-vestibuläre Untersuchung schon früh bei der diagnostischen Unterscheidung von peripher- und zentral-vestibulären Erkrankungen helfen (Zwergal et al., 2017). Diese Untersuchungen werden im Folgenden detaillierter beschrieben:

(I) Lagerungsmanöver

Lagerungsmanöver spielen eine bedeutende Rolle bei der Identifizierung eines BPLS (You et al., 2019). Alle drei Bogengänge eines Innenohrs können im Rahmen eines BPLS betroffen sein. Durch eine Lagerungsprobe (posterior und anterior: Dix-Hallpike-Lagerungsprobe; horizontal: Supine-Roll-Test) und den kurz danach auftretenden Nystagmus (rhythmische, unwillkürlich oszillierende Augenbewegung) kann der betroffene Bogengang identifiziert und mit einem entsprechenden Befreiungsmanöver gezielt therapiert werden (Bhattacharyya et al., 2017; You et al., 2019). Zu unterscheiden von einem BPLS-typischen Lagerungsnystagmus ist der zentrale Lage-/Lagerungsnystagmus (Büttner et al., 1999). Dieser kann bei Läsionen im Bereich des Kleinhirns oder Hirnstamms, seltener auch bei vestibulären Migräneattacken, vorkommen. Ein klinisches Differenzierungskriterium zwischen einem peripheren und zentralen Lage-/Lagerungsschwindel ist die Schlagrichtung des Nystagmus beim Lagerungsmanöver. Bei einem zentralen Lagerungsnystagmus schlägt dieser nicht in der Ebene des stimulierten Bogengangs, sondern oft vertikal oder diagonal (Kerber und Newman-Toker, 2015; Strupp et al., 2011). Andere Kriterien wie ein Einsetzen des Nystagmus ohne Latenz oder eine fehlende Erschöpfbarkeit sprechen zudem für eine zentrale Beteiligung (Strupp et al., 2011). Bei Unklarheiten kann das Wiederholen der Lagerungsmanöver hilfreich sein, da der zentrale Lage-/Lagerungsnystagmus auch bei mehrfacher Lagerung im Gegensatz zum BPLS nicht habituiert (Büttner et al., 1999).

(II) Okulomotorische Untersuchungen (Spontan- und Blickrichtungsnystagmus, KIT und HINTS)

Die okulomotorische Untersuchung beinhaltet vor allem die Beurteilung eines etwaigen Nystagmus, eine Fehlstellung der Bulbi im Rahmen von Augenmuskelparesen, Blickparesen oder zentrale Konjugationsstörungen sowie den Kopfpulstest am Krankenbett (KIT) (Strupp et al., 2011). Aus diesen Einzelprüfungen können auch die sogenannten „HINTS“ abgeleitet werden, ein Akronym für die Trias aus drei okulomotorischen Tests, die auf einen Schlaganfall

als Schwindelursache hinweisen und am Ende dieses Abschnittes genauer erläutert werden (Kattah et al., 2009).

- Spontan- und Blickrichtungsnystagmus

Besteht in Primärposition der Augen ohne ein vorheriges provozierendes Manöver ein unwillkürliches Augenrucken oder -zittern, spricht man von einem Spontannystagmus (SPN) (Strupp et al., 2011). Ein klassischer SPN hat dabei üblicherweise eine langsame Drift-Phase der Augen in die eine Richtung und eine anschließende schnelle Phase, nämlich eine korrigierende Einstellbewegung der Bulbi, in die Gegenrichtung. Die Schlagrichtung wird nach der Richtung dieser schnellen Phase benannt. Anhand mehrerer Kriterien eines SPN (Schlagrichtung, Zunahme/Abnahme je nach Blickrichtung, zeitliche Dynamik, Supprimierbarkeit durch visuelle Fixation) kann eine zentral-vestibuläre von einer peripher-vestibulären Genese abgegrenzt werden. Bei einer peripher-vestibulären Ursache zeigt sich typischerweise ein horizontaler SPN mit einer rotatorischen Komponente, welcher zum gesunden Ohr hinschlägt. Die Intensität des Nystagmus nimmt dabei mit Blick in die Schlagrichtung (zum gesunden Ohr) zu und beim Blick in die andere Richtung (zum betroffenen Ohr) ab oder sistiert sogar vollständig. Es handelt sich dementsprechend um einen durchgehend unidirektionalen SPN ohne Richtungsumkehr bei Blickwechsel. Zudem nimmt die Nystagmus-Intensität unter Aufhebung der Fixation, beispielsweise unter der Frenzelbrille, typischerweise zu. Ein rein vertikaler oder rein torsionaler SPN weist hingegen auf eine zentral-vestibuläre Genese hin. Ebenso muss eine zerebrale (meist cerebelläre) Läsion angenommen werden, wenn der Nystagmus beim Blick entgegen der ursprünglichen Schlagrichtung die Schlagrichtung wechselt (Blickrichtungsnystagmus) (Strupp et al., 2011).

- Der Kopfimpulstest

Der KIT prüft den vestibulookulären Reflex (VOR), der für die Blickstabilisation im Alltag bei schnellen Kopfbewegungen zuständig ist (Machner et al., 2013). Bei dieser Untersuchung werden die Bogengänge in der Ebene der Drehung durch eine schnelle, passive Kopfbewegung gereizt. Bei einer einseitigen Erkrankung des Gleichgewichtsorgans im Innenohr wie NV oder Labyrinthitis verliert der Patient aufgrund des VOR-Ausfalls beim passiven Kopfimpuls zur betroffenen Seite kurzzeitig das Blickziel und muss anschließend eine Korrektursakkade (Blicksprung) zurück zum visuellen Zielobjekt machen. Diese „offene“ Korrektursakkade ist für den geübten Untersucher gut sichtbar und weist auf einen pathologischen KIT und damit eine ipsilaterale, peripher-vestibuläre Läsion hin (Heuberger et al., 2014; Machner et al., 2013;

Zamaro et al., 2016). Entsprechend konnten Studien zeigen, dass der KIT die beste Untersuchungstechnik zur Differenzierung einer NV und eines pseudoneuritischen Kleinhirnfarkts ist (Cnyrim et al., 2008; Guler et al., 2017; Mantokoudis et al., 2015; Newman-Toker et al., 2008b). So zeigt sich, dass während der KIT bei 92 % bis 100 % der Patienten mit Schwindel mit einer NV einseitig pathologisch (positiv) ist und dass bei 91 % der Patienten mit einem pseudoneuritischen Schlaganfall ein beidseits normaler (negativer) KIT vorliegt (Cnyrim et al., 2008; Newman-Toker et al., 2008b).

- Die okulomotorische HINTS-Trias

Das Akronym HINTS (to **INFARCT**) bezeichnet eine okulomotorische Test-Trias aus dem eben beschriebenen KIT (Head Impuls), der Nystagmus-Prüfung (Nystagmus) sowie der Untersuchung nach einem vertikalen Versatz oder einer Schrägabweichung der Bulbi (Test of Skew), um bei Patienten mit einem akuten vestibulären Syndrom (Schwindel mit SPN, Gangunsicherheit, Übelkeit/Erbrechen) eine peripher- von einer zentral-vestibulären Ursache abzugrenzen (Kattah et al., 2009). Die HINTS-Untersuchung wird als positiv beziehungsweise hinweisend für einen Schlaganfall gewertet, wenn der KIT unauffällig ist (**I**mpulse **N**ormal), der Nystagmus je nach Blickrichtung die Richtung wechselt (**F**ast-phase **A**lternating) und/oder ein vertikaler Versatz der Bulbi besteht, der beim wechselseitigen monokularen Abdecktest durch eine vertikale Einstellbewegung der Bulbi (**R**efixation on **C**over-**T**est) aufgedeckt wird. Ist das HINTS-Ergebnis negativ, das heißt der Patient zeigt einen pathologischen KIT und einen streng unidirektionalen SPN und keinen vertikalen Versatz der Bulbi, so besteht mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine peripher-vestibuläre Ursache des Schwindels (Kattah et al., 2009) (siehe Abbildung 2). So zeigten Vorstudien, dass in der Hand von neurootologischen Experten die HINTS-Untersuchung mit einer extrem hohen Sensitivität und Spezifität (100 % und 96 %) einhergeht und sie damit noch verlässlicher ist als der KIT allein, um eine periphere (NV) von einer zentralen (Kleinhirnfarkt) Schwindelursache zu unterscheiden (Kattah et al., 2009). In der Frühphase der Erkrankung, das heißt in den ersten 24 bis 48 Stunden, übertrifft die HINTS-Trias sogar die kraniale MRT-Bildgebung in der Identifizierung kleiner zerebraler Ischämien (Newman-Toker et al., 2013a).

HINTS positiv	HINTS negativ
<ul style="list-style-type: none"> • Unauffälliger Kopfimpulstest • Der Nystagmus wechselt mit der Blickrichtung die Schlagrichtung • Versatz der Bulbi mit vertikaler Korrekturbewegung des abgedeckten Auges im Abdecktest 	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologischer Kopfimpulstest • Der Spontannystagmus schlägt durchgehend nur in eine Richtung (verstärkt bei Blick in die Schlagrichtung und Abnahme bei Blick in die Gegenrichtung, jedoch ohne Richtungswechsel) • Kein vertikaler Versatz der Bulbi im Abdeckversuch
<p><u>Mindestens 1 positiv:</u> Zentral-vestibuläre Ursache wahrscheinlich</p>	<p><u>Alle 3 negativ:</u> Peripher-vestibuläre Ursache wahrscheinlich</p>

Abbildung 2: Kriterien zur Unterscheidung eines positiven bzw. negativen HINTS-Ergebnisses

Eigene Darstellung basierend auf Kattah et al. (2009)

- Weitere zentral-okulomotorische Zeichen

Folgende okulomotorische Befunde bei Patienten mit Schwindel sprechen ebenfalls für eine zentrale Genese, also eine Läsion des Hirnstamms oder des Kleinhirns: Doppelbilder infolge einer Achsenfehlstellung der Bulbi beziehungsweise Augenmuskelparese, eine nicht-glatte „sakkadierte“ Blickfolge beim Verfolgen eines langsamen visuellen Zielreizes (Finger des Untersuchers), eine horizontale oder vertikale Blickparese, ein Horner-Syndrom (Ptosis, Miosis und Enophthalmus), eine internukleäre Ophthalmoplegie mit Adduktionsdefizit des einen Bulbus und dissoziiertem Nystagmus des anderen Bulbus (Strupp et al., 2011).

1.3.3. Kranielle Bildgebung

Kranielle Bildgebungsverfahren wie cCT oder cMRT werden bei Patienten mit akutem Schwindel sehr häufig angewandt (Navi et al., 2013). Die cCT ist in beinahe allen Notaufnahmen schnell verfügbar und kann beispielsweise bei der Identifizierung eines hämorrhagischen Schlaganfalls (intrazerebrale Blutung) sehr nützlich sein (Newman-Toker et al., 2016b).

Erweiterte kontrastmittelgestützte CT-Verfahren wie die CT-Angiografie (CTA) und die CT-Perfusion (CTP) können einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen gegenüber der Nativ-CT

haben (Sporns et al., 2016; van der Hoeven et al., 2015). So liefert die CTA beispielsweise Informationen über etwaige arterielle Stenosen oder Verschlüsse. Die CTP kann Perfusionsstörungen schon in der frühen Akutphase eines Schlaganfalls nachweisen, noch bevor sich im Nativ-CT eine Hypodensität als Ausdruck des Schlaganfallödems abzeichnet, was möglicherweise auch bei der Detektion von VBS-Infarkten helfen kann, jedoch in der klinischen Routine noch nicht regelhaft verwendet wird (Newman-Toker et al., 2016b; Sporns et al., 2016; van der Hoeven et al., 2015). Die Technik der CTP basiert auf der intravaskulären Bolusgabe eines Kontrastmittels und dessen Passage im Gehirn, was durch serielle CT-Aufnahmen erfasst wird (Demeestere et al., 2020). Die Berechnungen des Wirkstoffs über Pixel und zu verschiedenen Zeitpunkten ermöglichen eine detaillierte Analyse der Kinetik des Kontrastmittels und die Berechnung verschiedener Parameter, die die Erstellung von Perfusionskarten ermöglichen. Dabei können folgende Parameter errechnet werden: Der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF), das zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV) sowie die Zeit bis zur Drainage (time to drain, TTD). Durch eine verlängerte TTD mit oder ohne reduziertem CBF können Bereiche mit akuten lokalen Hypoperfusionen des Gehirns dargestellt werden, was hilfreich ist zur Identifizierung einer Durchblutungsstörung des Gehirns und dessen Ausmaß (Demeestere et al., 2020).

Die cMRT ist eine Bildgebungsmethode ohne Röntgenstrahlenbelastung und weist im Vergleich zur cCT insbesondere in der diffusionsgewichteten Sequenz (DWI) eine deutlich höhere Sensitivität für akute ischämische Schlaganfälle sowie auch für andere parenchymatöse Hirnläsionen wie zum Beispiel entzündliche ZNS-Läsionen oder Tumoren auf (Chalela et al., 2007). Der Einsatz der cMRT ist allerdings im Notfall-Setting der meisten Akut-Kliniken durch die Ressourcen (Vorhandensein eines cMRT-Scanners, Messkapazität, Personal, Kosten) und auch die Machbarkeit (fehlende Kopfruhelage und Toleranz der Untersuchung bei vestibulär-stimulierten, teils erbrechenden Patienten) sehr eingeschränkt (Newman-Toker, 2016a; Saber Tehrani et al., 2018).

1.3.4. Diagnostische Algorithmen in der Notaufnahme

Traditionell wurden Patienten lange Zeit auf Basis des vorliegenden Schwindelcharakters eingeteilt (Newman-Toker und Edlow, 2015). So wurden Patienten mit einem „Drehschwindel“ eher einer peripher-vestibulären, solche mit „Schwankschwindel“ einer zentral-vestibulären und die übrigen mit „Benommenheitsschwindel“ einer nicht-vestibulären Ursache zugeordnet (Newman-Toker, 2007b). Von dieser Herangehensweise wird jedoch zusehends Abstand

genommen, da sie sich als zu ungenau in der Unterscheidung zwischen den verschiedenen Ätiologien erwies (Edlow, 2013; Kerber et al., 2017; Newman-Toker, 2007a). Andere Elemente der Anamnese und der klinischen Untersuchung werden inzwischen als wichtiger angesehen (Newman-Toker et al., 2007a). Diese fokussieren sich auf den zeitlichen Verlauf, etwaige Auslösefaktoren und die gezielte klinische neurovestibuläre Untersuchung (Edlow et al., 2018; Newman-Toker und Edlow, 2015; Vanni et al., 2015; Zwergal et al., 2017). Dadurch können Patienten mit vestibulärem Schwindel in verschiedene klinische „Schwindelsyndrom-Gruppen“ unterteilt werden (Abbildung 3), die dann die jeweilig spezifischen Zusatzdiagnostischen Schritte und Therapien nach sich ziehen. Ziel ist es, dass jeder Schwindel-Patient nur die für ihn sinnvolle Zusatzdiagnostik erhält und nicht „jeder immer alles“. Dies reduziert die Belastung sowohl für den einzelnen Patienten als auch für das Gesundheitssystem (Newman-Toker und Edlow, 2015). Zum Beispiel kann und sollte ein Patient mit lagerungsabhängigem Attackenschwindel und typischem Lagerungsnystagmus klinisch als BPLS diagnostiziert und sofort therapiert werden und keinerlei apparativer Zusatzdiagnostik unterzogen werden, insbesondere keiner Bildgebung (Bhattacharyya et al., 2008).

Die Einteilung in die folgenden vier Schwindelsyndrom-Untergruppen hat sich in Vorstudien etabliert:

- Akutes vestibuläres Syndrom (AVS): akut/subakut aufgetretener, permanent anhaltender Schwindel über 24 Stunden, SPN, Übelkeit /Erbrechen
- Akutes Dysbalance Syndrom (ADS): akut aufgetretene Instabilität in Stand und Gang, anhaltend bei Notaufnahme-Präsentation, kein SPN
- Spontan episodisches vestibuläres Syndrom (s-EVS): spontan aufgetretener und rückläufiger Schwindel, transient (weniger als 24 Stunden anhaltend), keine Auslösefaktoren
- Triggerbares episodisch vestibuläres Syndrom vor (t-EVS): einmalige oder wiederkehrende Episoden von Schwindel, die durch spezifische Auslösefaktoren (vor allem Lagerung) hervorgerufen werden

Vestibulärer Schwindel

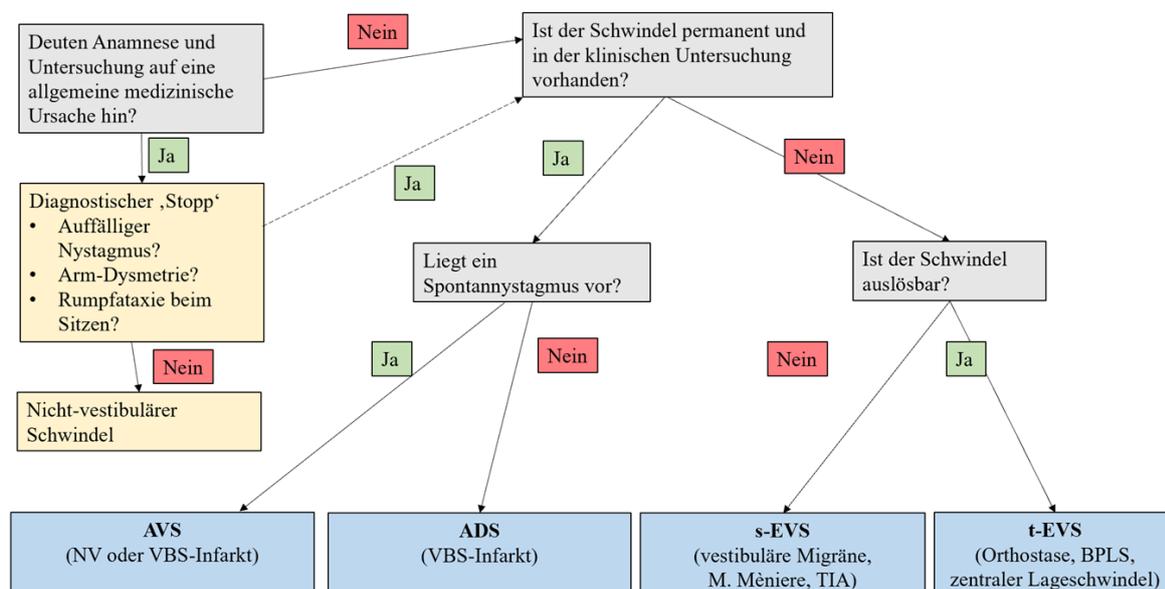


Abbildung 3: Klinisch-diagnostischer Pfad für die Notaufnahme zur Einteilung von Patienten in Schwindelsyndrom-Subgruppen; modifizierte eigene Darstellung nach Edlow et al. (2018)

1.3.5. Therapie (mit Fokus auf die intravenöse Thrombolyse bei VBS-Infarkt)

Die (Akut-)Therapie richtet sich grundsätzlich nach der Ursache des Schwindels, folgt also der diagnostischen Einordnung (Strupp und Brandt, 2008). Bei BPLS kommen therapeutische Lagerungsmanöver wie das Epley- oder das Semont-Manöver zur Anwendung (Bhattacharyya et al., 2008). Bei NV werden eine symptomatische Therapie beispielsweise mit Dimenhydrinat, eine orale Cortison-Therapie und physiotherapeutische Maßnahmen (Stand, Gang und Balance-Übungen) eingeleitet (Strupp und Brandt, 2008).

Da ein Fokus dieser Arbeit auf dem schlaganfallbedingten Schwindel und der Möglichkeit einer intravenösen Thrombolyse als Akuttherapie liegt, wird dies im Folgenden genauer erläutert:

Im Falle eines akuten ischämischen Schlaganfalls wird eine intravenöse Thrombolyse (IVT) mit rekombinatem Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase) als Akuttherapie innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn in den deutschen (Ringleb et al., 2021) sowie den amerikanischen Leitlinien (Powers et al., 2019) empfohlen. Die Entscheidung über die IVT ist dabei nicht davon abhängig, ob es sich um einen Infarkt der vorderen Zirkulation oder der hinteren/vertebrobasilären Strombahn handelt (Dorňák et al., 2015). Von Bedeutung ist, ob ein funktionell relevantes („behinderndes“) neurologisches Defizit vorliegt (Emberson et al., 2014; Powers et al., 2019), da der Nutzen einer IVT bei diesen

Patienten unabhängig von Alter und Schwere des Schlaganfalls gut belegt ist (Lees et al., 2016; The IST-3 collaborative group et al., 2012). Zu den eindeutigen Defiziten zählen unter anderem Hemiparese (Halbseitenlähmung), Aphasie (Sprachstörung) und Hemianopsie (halbseitiger Gesichtsfeldausfall). Die Schwere des neurologischen Defizits wird standardisiert mit etablierten Schlaganfall-Scores wie dem NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) erfasst. Dieser testet verschiedene neurologische Funktionsbereiche des Patienten (zum Beispiel Vigilanz, Gesichtsfeld, Extremitätenparesen) und vergibt je nach Beeinträchtigung Punkte, die anschließend summiert werden. Anhand der Höhe der Gesamtpunktzahl lässt sich die Beeinträchtigung und die Schwere des Schlaganfalls quantifizieren (Powers et al., 2019). Nach den aktuellen Leitlinien wird eine IVT aber auch bei solchen Patienten empfohlen, die eher milde Defizite (und damit einen niedrigen NIHSS-Score) aufzeigen, wenn diese aber als „beeinträchtigend“ beurteilt werden. Hingegen wird eine IVT nicht empfohlen, wenn die Schlaganfall-Symptome „nicht beeinträchtigend“ sind, da in diesem Fall das potenzielle Komplikationsrisiko, zum Beispiel einer intrakraniellen Einblutung, den erwarteten Nutzen übersteigt (Powers et al., 2019).

1.4. Offene Probleme und Herausforderungen

1.4.1. Klinische Fehldiagnosen

Da Schwindel zunächst ein eher unspezifisches Symptom darstellt, dem viele verschiedene Erkrankungen unterschiedlicher Schwere zugrunde liegen können, ist die Diagnosefindung im klinischen Alltag oft aufwendig und schwierig und stellt eine große Herausforderung für die in der Notaufnahme tätigen Ärzte dar (Eagles et al., 2008; Royle et al., 2011). In einer internationalen Umfrage unter Notaufnahmeärzten hinsichtlich der Prioritätensetzung für die Entwicklung klinischer Entscheidungsregeln zeigte sich, dass die Beurteilung von Schwindel die zweithöchste Priorität erhielt (Eagles et al., 2008). Insbesondere die Ähnlichkeit der Befunde bei benignen und schwerwiegenden Schwindelerkrankungen bereitet Notaufnahmeärzten Schwierigkeiten und Sorge (Eagles et al., 2008).

Die Notaufnahme ist ein Ort mit hohem Risiko für Fehler in der Befunderhebung und Interpretation und insbesondere Patienten mit unspezifischen Symptomen sind einem hohen Risiko von Fehldiagnosen ausgesetzt (Tarnutzer et al., 2017). Eine Fehldiagnose, beispielsweise im Rahmen eines verpassten Schlaganfalls, kann dabei zu schwerwiegenden Konsequenzen führen, denn diese Patienten verpassen unter Umständen die Möglichkeit einer

lebensrettenden oder behinderungsvermeidenden IVT-Therapie (Kuruvilla et al., 2011; Saber Tehrani et al., 2018; Savitz et al., 2007). Einerseits legen Studien nahe, dass das absolute Risiko eines verpassten Schlaganfalls bei Patienten mit Schwindel in der Notaufnahme eher gering ist (<1 %) (Atzema et al., 2016; Kim et al., 2011), andererseits ist das relative Risiko eines versäumten Schlaganfalls bei Patienten mit Schwindel gegenüber Kontrollkohorten in der Notaufnahme deutlich erhöht (Newman-Toker, 2016a). So werden etwa ein Drittel aller Schlaganfall-/TIA-Patienten mit isoliertem Schwindel initial in der Notaufnahme nicht als Schlaganfall erkannt (Kerber et al., 2006). Ein bevölkerungsbasiertes Register zeigte sogar, dass 90 % der isolierten TIAs im vertebrobasilären Kreislauf beim ersten medizinischen Kontakt übersehen wurden (Paul et al., 2013). Außerdem hatten Patienten, die mit einer vermeintlich benignen peripher-vestibulären Schwindeldiagnose aus kanadischen Notaufnahmen nach Hause geschickt wurden, im Vergleich zu Kontrollpatienten (Nierenkolik) ein etwa 50-faches relatives Risiko binnen einer Woche mit einem Schlaganfall wieder stationär aufgenommen zu werden (Atzema et al., 2016). Letztlich bleibt Schwindel das Symptom, welches am häufigsten mit dem Verpassen eines Schlaganfalls assoziiert ist (Newman-Toker et al., 2014; Tarnutzer et al., 2017).

Aber auch die umgekehrten Fälle, bei denen also initial eine schwerwiegende Diagnose, zum Beispiel ein ischämisch-bedingter Schlaganfall, angenommen wird, obwohl eine benigne peripher-vestibuläre Erkrankung zugrunde liegt, stellen ein großes Problem dar, weil unnötige personelle sowie finanzielle Ressourcen verbraucht und die Patienten selbst und das Gesundheitssystem unnötig belastet werden (Newman-Toker, 2016a; Saber Tehrani et al., 2018).

1.4.2. Sinn und Nutzen kranialer Bildgebung

Für die Abgrenzung peripher-vestibulärer und zentral-vestibulärer Erkrankungen existieren zwar bereits gute klinisch-diagnostische Algorithmen (siehe Absatz 1.3.4), jedoch ist die Güte der Anamnese und insbesondere die der neurovestibulären klinischen Tests abhängig von dem Ausbildungsstand und der Expertise des untersuchenden Arztes in der Notaufnahme (Jorns-Häderli et al., 2007). Daher verlassen sich viele Ärzte im Zweifelsfall eher auf weniger untersucherabhängige und vermeintlich sensitivere Verfahren zum Ausschluss einer zentralen Schwindelursache, explizit auf die kraniale Bildgebung (Helmchen et al., 2014; Navi et al., 2013). Bildgebende Verfahren des Gehirns können helfen, peripher-vestibuläre und zentrale Ursachen von Schwindel zu unterscheiden (Kattah, 2019), dabei zeigen sich aber verschiedene

Probleme. Die cCT, welche in beinahe allen Notaufnahmen ununterbrochen verfügbar ist, hat in der frühen Phase eines ischämischen Schlaganfalls nur eine sehr geringe Sensitivität (~10 %) und bietet daher für die Frage eines schlaganfallbedingten Schwindels einen sehr geringen diagnostischen Zusatznutzen (~2 %) (Chalela et al., 2007; Lawhn-Heath et al., 2013). Unter anderem liegt dies darin begründet, dass sich das ischämische Ödem als Hypodensität im cCT erst nach mehreren Stunden abzeichnet (Hennerici et al., 2017) und VBS-Infarkte häufig durch störende Artefakte der benachbarten Knochenstrukturen oder mangelnde Qualität der Aufnahme kaum erkennbar sind (Kerber, 2009). Entsprechend verpasst die cCT die VBS-Infarkte in etwa 80 % der Fälle (Newman-Toker, 2016a). Trotzdem machen viele Ärzte ihre Beurteilung von Patienten mit akutem Schwindel von cCT-Verfahren abhängig und werden dabei oft in falscher Sicherheit gewogen (Kerber, 2009; Grewal et al., 2015).

Die diffusionsgewichtete cMRT weist im Vergleich zur cCT zwar eine deutlich höhere Sensitivität auf (Chalela et al., 2007), jedoch werden in den ersten 24 Stunden immer noch etwa 20 % der akuten VBS-Infarkte verpasst (Newman-Toker et al., 2016a). Sehr kleine VBS-Infarkte (<1cm) werden innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn sogar in bis zu 50 % der Fälle verpasst (Saber Tehrani et al., 2014). Darüber hinaus ist die cMRT in Notaufnahmezentren meist nicht so verfügbar wie das cCT-Verfahren und zudem von längerer Dauer, was eine entsprechend lange Immobilisierung mit sich bringt und von vielen Patienten mit akutem Schwindel und Erbrechen im Akutstadium kaum toleriert wird (Machner et al., 2020). Unter Berücksichtigung der Häufigkeit des Symptoms Schwindel kann und sollte sowohl aus wirtschaftlichen Gründen aber auch aufgrund der individuellen Belastung für den einzelnen Patienten nicht bei allen Patienten mit akutem Schwindel eine kraniale Bildgebung in der INA durchgeführt werden, ohne dass zuvor eine klinische Stratifizierung oder Eingrenzung stattfand. Laut einer Studie von Saber Tehrani et al. (2013) steigen die finanziellen Kosten für das Gesundheitssystem durch Patienten mit Schwindel kontinuierlich an. Hauptsächlich ist dies bedingt durch die steigende Prävalenz von Notaufnahmebesuchen aufgrund von Schwindel und die dort zunehmend erhöhten Bildgebungsraten bei fehlender Sicherheit in der klinischen Differenzierung (Saber Tehrani et al., 2013).

1.4.3. Thrombolyse-Therapie bei schlaganfallbedingtem Schwindel

Wie bereits im Kapitel 1.3.5 erwähnt, ist die IVT bei akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden empfohlen, unabhängig von der Lokalisation des

Infarktes (Powers et al., 2019). Einer etwaigen IVT stehen jedoch bei Schwindel-Patienten mit VBS-Infarkten verschiedene Faktoren im Weg:

Tatsächlich beginnt das Problem bereits prähospital, denn viele Patienten mit Schlaganfallbedingtem Schwindel stellen sich erst nach Ablauf des Lysezeitfensters in der Klinik vor, wodurch die IVT gar nicht mehr möglich ist, oder sie erreichen die INA gerade noch im Lysezeitfenster, haben dann jedoch deutlich verlängerte „door-to-needle“-Zeiten (Sand et al., 2017, Sarraj et al., 2015).

Ferner weisen Schwindel-Patienten mit einem VBS-Infarkt, selbst wenn ein Schlaganfall vermutet wird, aufgrund der milden oder gänzlich fehlenden fokale-neurologischen Defizite oft nur einen geringen NIHSS-Score auf (Banerjee et al., 2018; Schulz und Fischer, 2017; Tarnutzer et al., 2017), teilweise sogar einen Null-Wert (Martin-Schild et al., 2011), weshalb Schlaganfallmediziner in solchen Fällen oft an der Schwere des Syndroms und damit an der Sinnhaftigkeit einer IVT zweifeln (Lee und Kim, 2015; Powers et al., 2019; Saber Tehrani et al., 2018). Es bleibt allerdings festzustellen, dass selbst ein vollkommen stand- und gangunfähiger VBS-Infarkt-Patient mit AVS/ADS ohne klassische Halbseitensymptome einen NIHSS von Null aufweist und dennoch schwer beeinträchtigt ist. Der NIHSS wurde ursprünglich für Infarkte des vorderen Kreislaufs entwickelt und bildet funktionelle Einschränkungen bei VBS-Infarkten nicht ausreichend ab (Martin-Schild et al., 2011). Aus Vorstudien ist aber bekannt, dass VBS-Infarkt-Patienten trotz im Mittel geringerem NIHSS-Score prinzipiell genauso von der IVT profitieren wie ACS-Patienten, so zeigen sie ähnlich günstige funktionelle Outcome-Ergebnisse und geringe Mortalitätsraten (Dorňák et al., 2015; Keselmann et al., 2020; Sarikaya et al., 2011).

Weiterhin wird häufig im klinischen Alltag das Sicherheitsargument angeführt, dass VBS-Infarkte, insbesondere im Kleinhirn, eine erhöhte Gefahr symptomatischer intrakranieller Blutungen (ICB) nach erfolgter IVT aufweisen, obgleich diese Patienten laut neueren Arbeiten eher ein geringeres Einblutungsrisiko als ACS-Patienten haben (Dorňák et al., 2015; Keselman et al., 2020; Sarikaya et al., 2011).

Zusammenfassend bleibt die Frage, ob Patienten mit einem VBS-Infarkt und vornehmlich vestibulärer Symptomatik ohne schwere fokale-neurologische Defizite wie einer Hemiparese trotzdem einer IVT zugeführt werden sollten, ein sehr kontrovers diskutiertes Problem mit

vielen offenen Punkten (Choi und Kim, 2019; Saber Tehrani et al., 2018; Tarnutzer et al., 2011). Auch fehlen bisher prospektive klinische randomisierte Studien, die sich mit dieser speziellen Fragestellung befassen.

1.5. Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Wie in den vorherigen Abschnitten erläutert, ist die Diagnosestellung und Therapie von Patienten, die sich mit dem Leitsymptom Schwindel in einer Notaufnahme vorstellen, herausfordernd und immer noch häufig behaftet mit Unsicherheiten in der klinischen Untersuchung, unnötiger apparativer Zusatzdiagnostik, Fehldiagnosen und daraus folgenden Fehlbehandlungen. Das kann zum einen für den individuellen Patienten, zum Beispiel bei einem verpassten Schlaganfall, schwerwiegende Folgen haben, zum anderen aber auch eine große finanzielle und ressourcenbezogene Belastung für das Gesundheitssystem bedeuten, wenn dieses sehr häufige Leitsymptom mit unnötigen und teuren zusatzdiagnostischen Maßnahmen und Hospitalisierungen abgeklärt wird (Newman-Toker, 2016a; Saber Tehrani et al., 2018). Trotz bereits existierender diagnostischer Algorithmen (inklusive der HINTS), die die Diagnosestellung bei Patienten mit Schwindel in der Notaufnahme unterstützen sollen, ist bisher offen, ob diese Maßnahmen in der Breite tatsächlich zu einer besseren Versorgung von Schwindel-Patienten führen. Es mangelt hier insbesondere an „real life“-Daten, also Erhebungen außerhalb kontrollierter Studien, die das ärztliche Management bei Patienten mit akutem Schwindel unter Routine-Bedingungen in INAs untersuchen, wo die zuständigen Ärzte rund um die Uhr, in wechselnder Besetzung und oft ohne spezielle neurootologische Expertise klinische Entscheidungen treffen müssen.

Konkret widmet sich die vorliegende Arbeit folgenden drei Kernproblemen mit den zugehörigen Fragestellungen:

I. Fehldiagnosen

Wie häufig sind Fehldiagnosen bei Patienten mit Schwindel in der Notaufnahme einer deutschen Universitätsklinik, in der vorwiegend internistische und neurologische Ärzte in Weiterbildung arbeiten? Lassen sich bestimmte Ursachen identifizieren, die zu Fehldiagnosen führen und die in Zukunft vermieden werden könnten?

II. Bildgebung

Wie häufig wird eine kraniale Bildgebung bei Patienten mit Schwindel in der Notaufnahme einer deutschen Universitätsklinik veranlasst? Welchen Zusatznutzen hat die Bildgebung, das heißt wie häufig zeigt sich in der frühen cCT oder in einer späteren cMRT eine akute Hirnläsion (AHL), insbesondere ein ischämischer Schlaganfall? Gibt es Subgruppen von Schwindel-Patienten, bei denen zur Schonung von Ressourcen und Vermeidung unnötiger (Strahlen-) Belastung auf eine Bildgebung verzichtet werden kann und wie kann man diese Patienten klinisch identifizieren beziehungsweise präselektieren?

III. Thrombolyse bei Schlaganfällen mit dem Hauptsymptom Schwindel

Wird bei denjenigen Patienten, die sich mit Schwindel als Hauptsymptom binnen 4,5 Stunden in der Notaufnahme vorstellen und bei denen ein ischämischer Schlaganfall vermutet wird, an die Möglichkeit einer IVT gedacht beziehungsweise wird mit einer IVT behandelt? Welche klinischen Kriterien beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine IVT und können neue Bildgebungstechniken wie die PCT die Entscheidungsfindung unterstützen?

2. Material und Methode

2.1. Studiendesign und -setting

Es wurde eine retrospektive Untersuchung von Daten aus digitalen Krankenakten des klinikinternen Dokumentationssystems (ORBIS) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein durchgeführt, wobei die Weiterverarbeitung und Analyse ausschließlich mit an der Quelle anonymisierten Daten erfolgte. Für diese Studie wurde vor Beginn ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Lübeck eingeholt (18-146A).

Die Untersuchung fokussierte sich auf Patienten, die sich innerhalb eines vordefinierten Beobachtungszeitraums von drei Jahren (01.01.2016 – 31.12.2018) in der interdisziplinären Notaufnahme des UKSH Campus Lübeck mit dem Leitsymptom „Schwindel“ vorgestellt hatten und zur umfassenden diagnostischen Aufarbeitung und Therapie auf eine neurologische Station des UKSH aufgenommen wurden.

In die interdisziplinäre Notaufnahme des UKSH in Lübeck kommen jährlich etwa 42.000 Patienten. Die Notaufnahme ist an 365 Tagen im Jahr rund um die Uhr im Mehrschichtbetrieb mit Ärzten in Weiterbildung verschiedener Fachdisziplinen personell besetzt, darunter befindet sich immer auch ein neurologischer Assistenzarzt. Jeder Patient, der sich in der Notaufnahme vorstellt, wird im krankenhausinternen digitalen Krankenhausinformationssystem „ORBIS“ per eindeutiger Fall-Identifikationsnummer aufgenommen und sämtliche Befunde und Berichte werden darunter gespeichert.

In den Räumlichkeiten der Notaufnahme stehen ein 64 und ein 128 Dual-Schicht-CT-Scanner (Somatom Definition AS oder Somatom Definition AS+; Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) für die Notfall-cCT-Bildgebung zur Verfügung. Ein 1,5 Tesla und ein 3,0 Tesla Philips Achieva MRT-Scanner befinden sich in räumlicher Nähe in der Abteilung für Neuroradiologie, jedoch werden die cMRT-Untersuchungen aus Kapazitätsgründen meist erst einige Tage nach der stationären Aufnahme und nur selten als Notfall-Untersuchung durchgeführt.

2.2. Studienpopulation

2.2.1. Identifikation, Selektion und Dokumentation der Patienten

Da das jeweils zur stationären Aufnahme eines Patienten führende Leitsymptom in den Jahren des Beobachtungszeitraumes in der klinischen Routine nicht separat digital dokumentiert wurde, konnte die Studienpopulation nicht per einfacher Suchabfrage, zum Beispiel per automatisiertem Screening aller Patientenfälle nach dem Leitsymptom „Schwindel“, erfasst werden. Stattdessen erfolgte zunächst mithilfe von Abrechnungsdaten des medizinischen Controllings des UKSH eine Eingrenzung der Patientenfälle auf Notaufnahme-Vorstellungen in den Jahren 2016, 2017 und 2018 und danach eine weitere Eingrenzung auf diejenigen Patienten, die anschließend innerhalb der neurologischen Fachabteilung stationär behandelt wurden. Diese 9327 Fälle (2937 aus 2016, 2944 aus 2017 und 3446 aus 2018) wurden im ORBIS einzeln aufgerufen und der ärztliche Bericht vom Aufenthalt des Patienten in der Notaufnahme („INA-Brief“) nach den folgenden Begriffen durchsucht: „Schwindel“, „Gleichgewichtsstörung“ und „Akute Stand-/Gangunsicherheit“.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Vorstellung jünger als 18 Jahre waren. Ausgeschlossen wurden außerdem rein ambulante beziehungsweise kurzstationäre Behandlungen, das heißt Patienten, die direkt aus der Notaufnahme oder von der Aufnahmestation wieder entlassen wurden und von denen keine weiterführenden Befunde außerhalb der Notaufnahmedokumentation vorlagen. Von Patienten, die sich im definierten Beobachtungszeitraum mehrfach vorgestellt hatten, wurde nur der jeweils erste Aufenthalt in die finale Analyse eingeschlossen.

Die Dokumentation der Daten erfolgte anonymisiert in einer passwortgeschützten Datentabelle (Excel), welche pro Zeile einen Patientenfall enthielt, und zwar mit eigener Studien-Identifikationsnummer und ohne eindeutig identifizierende Daten, die Rückschlüsse auf den jeweiligen konkreten Patienten erlaubt hätten.

2.2.2. Erweiterung der Datenbasis sowie Ein-/Ausschlusskriterien für die IVT-Subgruppenanalyse

Um die Datenbasis der bei Schlaganfall-Patienten mit isoliertem Schwindel eher seltenen IVT-Akuttherapie zu verstärken, wurden zur Original-Tabelle vier Patienten ergänzt, die sich im Jahr 2019 vorgestellt hatten. Diese Patienten wurden mittels automatisierter Code-Suche nach der Prozedur „Thrombolyse“ (OPS 8-981) vorselektiert und mussten darüber hinaus dieselben Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen wie die Patienten aus den Jahren 2016-2018, die zusammen in die gesonderte IVT-Subgruppenanalyse eingingen.

Die **Einschlusskriterien** für die IVT-Subgruppenanalyse lauteten:

- (1) akutes vestibuläres Syndrom (AVS) mit neuem und anhaltendem Schwindel sowie SPN oder akutes Dysbalance-Syndrom (ADS) mit plötzlicher Stand- und/oder Gangunsicherheit ohne SPN
- (2) ein Zeitintervall von weniger als 4,5 h zwischen dem erstmaligen Auftreten der Symptome und dem Vorstellungszeitpunkt in der Notaufnahme
- (3) eine durchgeführte CT-Bildgebung des Gehirns in der Notaufnahme
- (4) Aufnahme auf die Stroke-Unit aufgrund eines vermuteten Schlaganfalls im vertebrobasilären Kreislauf (VBS-Infarkt)

Die **Ausschlusskriterien** waren:

- (1) eindeutige schwere neurologische Defizite (einschließlich Hemiparese, Hemianopsie und Aphasie)
- (2) unauffälliger Stand und Gang
- (3) Nachweis von intrakraniellen Blutungen in der CT-Bildgebung des Gehirns
- (4) vorbestehende Antikoagulation mit Vitamin-K- oder Nicht-Vitamin-K-Antagonisten

Abschließend wurden alle Patienten der IVT-Subgruppenanalyse entweder in die „IVT-Gruppe“ eingeteilt, wenn ihnen tatsächlich eine IVT in der Notaufnahme appliziert worden war, oder in die „NoIVT-Gruppe“, wenn sie keine IVT erhalten hatten.

2.3. Zielvariablen

Es erfolgte zunächst eine sehr umfangreiche und detaillierte Definition verschiedener Zielvariablen, um die klinischen Daten aus der digitalen Patientenakte strukturiert und standardisiert zu erfassen. Die Quelldaten wurden dafür aus dem ärztlichen Bericht des neurologischen Assistenzarztes in der Notaufnahme („INA-Brief“), dem oberärztlich vidierten Abschlussbericht bei Entlassung des Patienten von der neurologischen Station („Entlassbrief“), sowie aus den fachärztlich vidierten neuroradiologischen cCT/cMRT-Befunden extrahiert und den vordefinierten Zielvariablen zugeordnet. Im Falle fehlender Informationen wurde für die betreffende Variable eine „99“ für „missing data“ eingetragen.

Im Folgenden werden die Variablen/Parameter und ihre möglichen Werte detailliert vorgestellt.

2.3.1. Demographische Charakteristika und klinische Variablen

Aus der digitalen Krankenakte konnte das Patientenalter zum Zeitpunkt der Vorstellung standardisiert ermittelt werden. Der initiale Blutdruck wurde aus der INA-Dokumentation extrahiert, dabei galt ein Wert von über 130/90 bis 160/120 mmHg als leicht erhöht und ein Wert über 160/120 mmHg als deutlich erhöht. Folgende Vorerkrankungen wurden zudem erfasst: kardiale Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Rhythmusstörungen) sowie peripher-vestibuläre Erkrankungen (BPLS, NV, Morbus Menière, Perilymphfisteln, Vestibularisparoxysmie, bilaterale Vestibulopathie), zudem Diabetes mellitus, Migräne, Zustand nach Herzinfarkt und Zustand nach Schlaganfall.

Aus den Controlling-Daten konnte das Ziel der initialen Verlegung aus der INA (Stroke-Unit, Intensivstation oder Normalstation) ermittelt werden. Aus dem Entlassbrief wurde das Entlassziel (nach Hause oder weitere stationäre Rehabilitation) ermittelt oder festgestellt, dass der Patient während des Klinikaufenthaltes verstorben war.

Anhand der ärztlichen Dokumentation im INA-Brief der vom Patienten berichteten **Symptomatik** wurden folgende anamnestische Charakteristika des Schwindels erfasst:

- Art des Schwindels (Dreh-, Schwank-, Benommenheits- oder undefinierter Schwindel)
- Intensität des Schwindels (gering, mäßig, heftig)
- Zeitpunkt des Beginns
- Art des Beginns (plötzlich, schleichend)
- Zeitlicher Verlauf (episodisch, anhaltend-permanent)

- Dauer (Sekunden, Minuten, Stunden, Tage, Wochen)
- Erstmanifestation oder erneutes Auftreten eines bekannten Schwindels
- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Vorhandensein etwaiger Auslösefaktoren (Lagewechsel, Aufstehen, Fortbewegung, Blickrichtung, Medikamente, Umweltsituationen)
- Begleitsymptome: Hörstörung, Kopfschmerzen
- Fokal-neurologische Defizite: Gesichtsfeldeinschränkungen, Doppelbilder, Sprach-/Sprechstörungen, Halbseitensymptome (sensibel, motorisch), Koordinationsstörungen

Aus der Befund-Dokumentation der **klinisch-neurologischen Untersuchung** in der Notaufnahme wurden Informationen zu folgenden Variablen extrahiert:

- Sprach- oder Sprechstörung (Aphasie, Dysarthrie)
- Sensibilitätsstörung (Hemihypästhesie)
- Paresen der Extremitäten
- Extremitäten-Ataxie (dysmetrischer Finger-Nase-Versuch und/oder Knie-Hacke-Versuch)
- Fallneigung bei Stand- und/oder Gangprüfungen
- Auffälligkeiten in den vestibulospinalen Untersuchungen (Romberg-Stehversuch, Unterberger-Tretversuch)

Ein besonderes Augenmerk galt den Untersuchungsbefunden der **Okulomotorik** und neurootologischen Parametern:

- Spontannystagmus (horizontal, vertikal, mit/ohne Rotation, rein torsional)
- Richtungsumkehr des Spontannystagmus bei Blick zur Gegenseite (entspricht einem bilateralen Blickrichtungsnystagmus)
- Ergebnis der Lagerungsprobe nach Dix-Hallpike (BPLS-typischer Nystagmus, atypischer Nystagmus, kein Nystagmus)
- Augenmuskel- oder Blicklähmungen, internukleäre Ophthalmoplegie (INO), Ptosis, sakkadierte Blickfolge, Horner-Zeichen

- Kopfpulstest (auffällig/positiv/peripher versus unauffällig/negativ/zentral; Seitenangabe: links, rechts, beidseits)
- Vertikaler Versatz der Bulbi (Skew-Deviation)

Im Hinblick auf die geplante IVT-Subgruppenanalyse wurden, wenn vorhanden, folgende **klinische Outcome-Parameter** erfasst:

- NIHSS-Punktwert bei Aufnahme und bei Entlassung (und die Differenz der beiden Scores)
- Selbstständige Gangfähigkeit bzw. Gangunfähigkeit zum Entlasszeitpunkt

2.3.2. Ableitung neuer Variablen und zusammengesetzter Scores aus den Quellparametern

2.3.2.1. HINTS-Zeichen

Aus den Parametern KIT, richtungswechselnder SPN (=BRN) und Skew-Deviation (SD) wurde das HINTS-Gesamtergebnis wie folgt dichotomisiert:

- Normaler/zentraler KIT, BRN oder SD: mind. 1 vorhanden → HINTS positiv
- Auffälliger/peripherer KIT, kein BRN, keine SD: alle erfüllt → HINTS negativ

In allen übrigen Fällen wurden die HINTS als „nicht untersucht/unklar“ gewertet.

2.3.2.2. ABCD²-Score

Der ABCD²-Score konnte unter Verwendung der zuvor erfassten klinischen Variablen nachträglich entsprechend des Scoring-Systems von Navi et al. (2012a) berechnet werden (Abbildung 4):

Parameter		Punkte
Alter	≥ 60 Jahre	1
Blutdruck	Systolisch ≥ 130 oder diastolisch ≥ 90	1
Klinische Merkmale	- Einseitige Schwäche (Hemiparese)	2
	- Sprachstörung	1
Dauer der Symptomatik	- Sekunden	0
	- 1-59 Minuten	1
	- ≥ 60 Minuten	2
Diabetes mellitus	vorhanden	1

Abbildung 4: ABCD²-Score Punkteverteilung

Bei fehlenden Informationen oder unklaren Befunden zu einem bestimmten ABCD²-Kriterium wurde diesem wie in der vergleichbaren Vorstudie empfohlen ein Punktwert von 1 zugewiesen (Navi et al., 2012a).

2.3.2.3. Fokal-neurologische Defizite

Die Variable „fokal-neurologische Defizite“ wurde als „vorhanden“ gewertet, wenn mindestens einer der folgenden Ausfälle in der klinisch-neurologischen Untersuchung dokumentiert war: Parese, Dysarthrie/Aphasie, sensible Ausfälle, Gesichtsfelddefekt, Extremitäten-Ataxie.

2.3.2.4. Klinisches „Schwindelsyndrom“

Basierend auf den oben beschriebenen, strukturiert erfassten klinischen Parametern wurde jeder Patient einem bestimmten klinischen „Schwindelsyndrom“ zugeordnet.

Die Zuordnung fußte auf den bereits in der Einleitung beschriebenen diagnostischen Algorithmen für Schwindel-Patienten in der Notaufnahme (Edlow et al., 2018; Zwergal et al., 2017). Diese Einteilung diente als Grundlage für spätere Analysen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, in der kraniellen Bildgebung eine akute Hirnläsion (AHL) zu finden, und zwar in Abhängigkeit vom klinischen „Schwindelsyndrom“, mit dem sich die Patienten in der Notaufnahme präsentierten. Die Aufschlüsselung der einzelnen möglichen „Schwindelsyndrome“ ist in Abbildung 5 zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.

Die Gesamtpopulation der Patienten mit vestibulärem Schwindel („Schwindel“) wurde zunächst in diejenigen mit einem anhaltenden Schwindel („Permanenter Schwindel“) und jene

mit einem vorübergehenden beziehungsweise Attackenschwindel („Transienter Schwindel“) unterteilt. Die letztgenannte Gruppe umfasst das s-EVS und t-EVS (siehe Abschnitt 4.3.4). Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Untersuchung wurden t-EVS-Patienten weiterführend entweder einem BPLS-Syndrom (typischer Nystagmus bei der Dix-Hallpike-Lagerungsprobe) oder einem zentralen Lageschwindel (atypischer oder kein Nystagmus bei der Dix-Hallpike-Lagerungsprobe) zugeordnet.

Patienten mit permanentem Schwindel wurden unterteilt in solche mit einem „AVS“ oder „ADS“. AVS-Patienten wurden weiter in eine HINTS-positive („zentrale“) AVS-Gruppe und eine HINTS-negative („periphere“) AVS-Gruppe eingeteilt. ADS-Patienten wurden unter Verwendung des ABCD²-Scores entweder einer ADS-Hoch-Risiko- (ABCD² \geq 4 Punkte) oder ADS-Niedrig-Risiko-Gruppe (ABCD² $<$ 4 Punkte) zugeordnet.

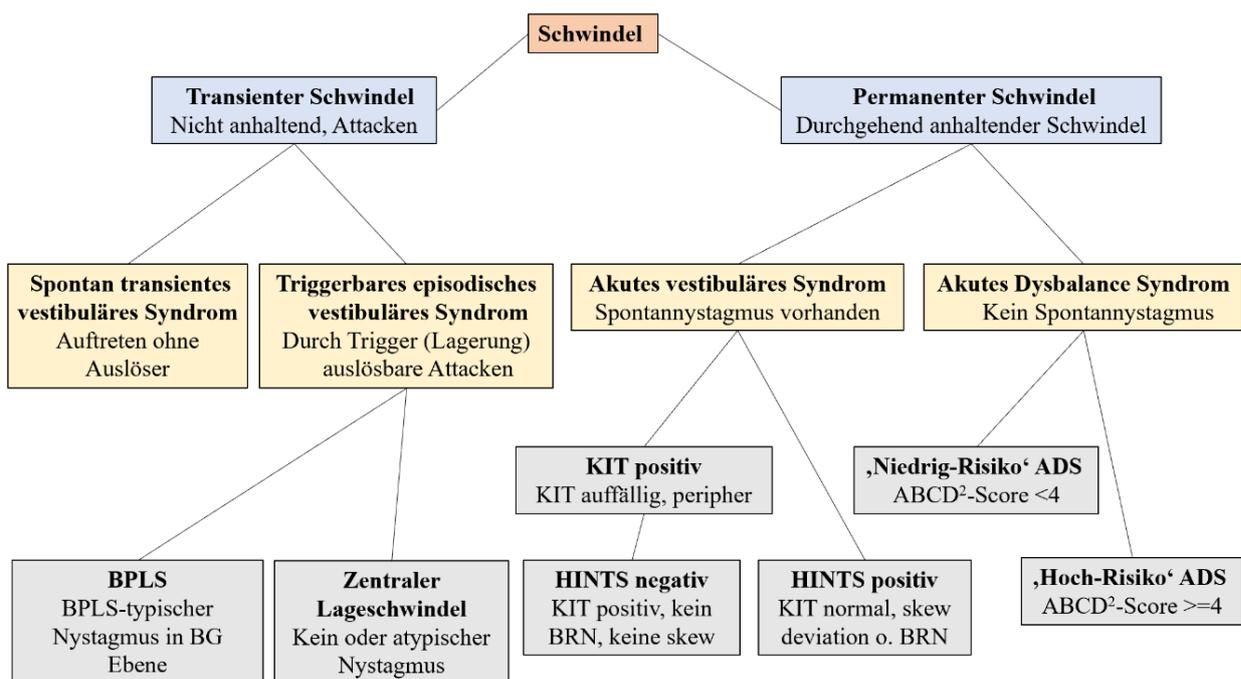


Abbildung 5: Einteilung von Schwindel-Patienten in klinische „Schwindelsyndrome“

2.3.3. Parameter aus der kraniellen Bildgebung

Akute Hirnläsion (AHL)

Die neuroradiologischen Befunde der kontrastmittelfreien/non-contrast cCT (NCCT) sowie der cMRT Untersuchungen wurden dahingehend untersucht, ob eine „akute Hirnläsion“ vorlag, wozu frische ischämische Schlaganfälle (Infarkte), intrakranielle Blutungen, intrazerebrale Tumoren oder entzündliche ZNS-Läsionen zählten. Dabei wurde bei den cMRT-Befunden insbesondere auf die Beschreibung infarktbedingter (auch kleinerer) fokaler Diffusionsstörungen auf den diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) geachtet, während sich im NCCT Infarkte im Verlauf in der Regel als Hypodensität darstellen.

Residuale vaskuläre, posttraumatische oder postinterventionelle Defekte sowie zuvor bekannte und stabile Tumoren (zum Beispiel Meningeome) wurden hingegen nicht als AHL bewertet, da diese einen neuen akuten Schwindel nicht erklären können.

Initiale Perfusionsstörungen (CTP) und Gefäßpathologien (CTA) sowie finale Infarktgröße bzw. Blutungskomplikation (Kontroll-CCT/MRT) in der IVT-Subgruppe

Für die IVT-Subgruppenanalyse wurden neben NCCT- und cMRT-Ergebnissen zusätzlich die Befunde der CT-Angiografie sowie der CT-Perfusion analysiert, soweit diese Untersuchungen durchgeführt worden waren.

In den CTA-Befunden wurde insbesondere nach etwaigen „Stenosen/Verschlüssen“ im vertebrobasilären Stromgebiet gefahndet.

In den CTP-Befunden wurde nach einer „lokalen Hypoperfusion“ gesucht, wobei damit eine Region mit verlängerter TTD mit oder ohne reduziertem CBF gemeint ist. Die TTD wurde als Hauptmarker gewählt, da sie sehr empfindlich für vaskuläre Störungen ist, das heißt eine normale TTD sagt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine regelrechte, normale Hirndurchblutung voraus. Ferner bildet sie das Ausmaß einer ischämischen Läsion gut ab und weist eine hervorragende Interrater-Übereinstimmung zwischen verschiedenen (neuro)radiologischen Befunderhebern auf (Thierfelder et al., 2013).

Für die IVT-behandelten Patienten wurden, wenn vorhanden, die initialen CTP-Perfusionskarten (TTD, CBF, CBV) geöffnet und visuell inspiziert. Dabei wurde der Bereich einer etwaigen initialen Hypoperfusion mit der Größe der finalen Schlaganfallläsion (Hypodensität in der NCCT-Nachuntersuchung) visuell qualitativ verglichen. Damit sollten

etwaige Effekte der IVT auf die Infarktgröße abgeschätzt werden, zum Beispiel ob Schlaganfallrandbereiche („Penumbra“) durch die IVT gerettet werden konnten.

Abschließend wurde in den Befundberichten der Kontroll-Bildgebung (cCT und/oder cMRT) nach etwaigen IVT-bedingten symptomatischen intrazerebralen Blutungen gefahndet (ICB). Die Definition einer symptomatischen intrakraniellen Blutung richtete sich dabei nach den SITS-MOST-Kriterien (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study) nach Wahlgren et al. (2007).

2.3.4. Vermutete Notaufnahme-Diagnose gegenüber der finalen Diagnose bei Entlassung

Für die Auswertung etwaiger Fehldiagnosen in der INA wurde die in der INA gestellte Verdachtsdiagnose („INA-Diagnose“) sowie die endgültige Diagnose nach stationärer Abklärung („Entlass-Diagnose“) jeweils einer bestimmten vordefinierten Hauptdiagnose zugeteilt (Tabelle 2). Diese wiederum waren entweder der Gruppe „Benigne Erkrankungen“ oder der Gruppe „Schwerwiegende Erkrankungen“ untergeordnet.

Patienten mit der INA-Diagnose „Unklarer Schwindel“ wurden im Falle einer Verlegung auf die neurologische Normalstation als „unklare Diagnose“ eingeordnet und waren damit weder der benignen noch schwerwiegenden Gruppe zugehörig. Im Falle einer Verlegung auf die Schlaganfallstation/Intermediate-Care-Station wurden sie der Verdachtsdiagnose „Ischämischer Schlaganfall“ und damit den schwerwiegenden Erkrankungen zugeordnet.

Der „multifaktorielle Schwindel“ basiert auf Kombinationen mehrerer Ursachen bzw. Erkrankungen und umfasst hier also Diagnosen wie die neurodegenerativen Erkrankungen (Morbus Parkinson, Alzheimer-Demenz), Polyneuropathie und orthopädische Krankheitsbilder wie zum Beispiel eine Gangstörung nach Hüft-Totalendoprothese.

Benigne Diagnosen	Schwerwiegende Diagnosen
BPLS	Ischämischer Schlaganfall
Neuritis vestibularis	Intrakranielle Blutung
Morbus Menière	Intrazerebraler Tumor
Vestibuläre Migräne	Entzündliche ZNS-Erkrankung
Somatoformer Schwindel	Unerwünschte Arzneimittelwirkung /Intoxikation
Transiente vestibuläre Episode	Epilepsie
Bilaterale Vestibulopathie	Wernicke-Enzephalopathie
Orthostatische Hypotension	
Multifaktorieller Schwindel	

Tabelle 2: Hauptdiagnosen und ihre Einteilung in „benigne“ und „schwerwiegende“ Erkrankungen

2.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst mit Microsoft-Excel 2016 (MSO) in tabellarischer Form dokumentiert. Statistische Analysen wurden mithilfe von SPSS 26 (IBM Corp., Somers, NY, USA) realisiert. Bei der Erfassung von metrischen Variablen wurden deskriptive Verfahren (Mittelwert, Minimum, Maximum, Median, Standardabweichungen) verwendet. Kategoriale Variablen wurden mithilfe von Kreuztabellen untersucht. Ob ein statistischer Unterschied in der Verteilung einer kategorialen Variablen zwischen zwei interessierenden Gruppen (etwa zwischen IVT und NoIVT) bestand, bestätigte oder widerlegte der Pearson-Chi-Quadrat-Test. Dieser konnte allerdings nur verwendet werden, wenn die erwarteten Häufigkeiten größer oder gleich 5 und die absoluten Häufigkeiten größer als 0 waren, andernfalls wurde der exakte Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) durchgeführt. Für die Analyse von Zwischengruppen-Unterschieden bei metrischen Variablen (zum Beispiel Alter) wurden t-Tests (Zweistichproben-t-Test mit unabhängigen Stichproben) durchgeführt.

Die Assoziation zwischen klinischen Parametern als unabhängige Variablen (zum Beispiel: ABCD²-Score, positive HINTS, fokale-neurologische Defizite) und AHL in der Bildgebung als abhängige Variable wurden zunächst über univariate logistische Regressionsanalysen (LRA) eingegrenzt und anschließend mittels multivariater LRA auf signifikante Zusammenhänge

überprüft. Die Ergebnisse der LRA werden als Odds Ratios (ORs) mit einem Konfidenzintervall von 95 % angegeben.

Für alle statistischen Tests wurden p-Werte von weniger als 0,05 als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Studienpopulation

Von den insgesamt 9327 Patienten, die während des Beobachtungszeitraums von drei Jahren über die Notaufnahme des UKSH Campus Lübeck stationär in die neurologische Abteilung aufgenommen wurden, erfüllten 610 Patienten (6,5 %) die Einschlusskriterien und wurden in die endgültige Analyse einbezogen.

Das Patientenalter lag zwischen 18 und 95 Jahren, mit einem mittleren Alter von 63,5 Jahren. 48 % der Patienten waren männlich, 52 % weiblich. 345 der 610 Patienten (56,6 %) wurden auf die Schlaganfall-Spezialstation (Stroke-Unit, SU) beziehungsweise die Überwachungsstation (Intermediate Care Unit, IMC) verlegt. 265 (43,4 %) Patienten wurden auf die neurologische Normalstation aufgenommen. Neben den demografischen Merkmalen sind in Tabelle 3 die wichtigsten klinischen Merkmale (inklusive der vaskulären und vestibulären Vorerkrankungen, der Symptomatologie des Schwindels und der Ergebnisse der klinischen neurovestibulären Untersuchung) der Kohorte dargestellt.

Charakteristika	Patienten der Studienkohorte (n=610)
Demografische Merkmale	
Alter [in Jahren; Mittelwert \pm SD (Median)]	63,5 \pm 16 (67)
Weiblich	319 (52)
Männlich	291 (48)
Komorbiditäten /vaskuläre Risikofaktoren	
Diabetes	86 (14)
Arterielle Hypertonie	318 (52)
Vorheriger Schlaganfall	80 (13)
Kardiale Vorerkrankungen (Herzinsuffizienz, Z.n. Herzinfarkt, KHK)	114 (19)
Vorhofflimmern, Rhythmusstörungen	57 (9)
ABCD ² -Wert [Mittelwert \pm SD (Median)]	2,9 \pm 0,9 (3,0)
ABCD ² -Wert \geq 4	121 (20)
Vestibuläre Vorerkrankungen	
BPLS	44 (7)
(Vestibuläre) Migräne	28 (5)
Morbus Menière	15 (2)
Neuritis vestibularis	14 (2)

Anamnestische Informationen / Symptomatologie	
Schwindel („Drehen“)	301 (49)
Plötzliches Auftreten / Akuter Beginn	404 (66)
Episodisch	170 (28)
Auslösbar	69 (11)
- durch Positionsänderung auslösbar	- 61
Assoziierte ZNS-Symptomatik	125 (21)
Kopfschmerzen	70 (12)
Hörstörung, Tinnitus	55 (9)
Ergebnisse der klinischen Untersuchung	
Mindestens ein zentral-okulomotorisches Zeichen *	124 (20)
Mindestens ein fokal-neurologisches Defizit ^a	136 (22)
Initiales Aufnahmeziel	
Stroke-Unit / IMC	345 (56,6)
Normalstation	265 (43,4)

Tabelle 3: Merkmale der Studienpopulation

Die Daten sind n (%), sofern nicht anders angegeben.

* Zu den zentralen okulomotorischen Zeichen gehören: vertikaler oder rein torsionaler spontaner Nystagmus, horizontaler / vertikaler Nystagmus, Blicklähmungen, bilateral gestörte, gleichmäßige Augenbewegungen,

^a Zu den fokal-neurologischen Defiziten gehören: Paresen, Dysarthrie, Aphasie, Sensible Ausfälle, Gesichtsfelddefekte, Extremitäten-Ataxie

3.2. Diagnosen und Fehldiagnosen

3.2.1. Diagnosen in der Notaufnahme und bei Entlassung

Die häufigsten Diagnosen, die in der Notaufnahme gestellt wurden, waren zerebrale Ischämie (57,7 %), NV (16,4 %), BPLS (8,8 %) und Schwindel unklarer Ätiologie (7,6 %). Die häufigsten Diagnosen bei Entlassung von Station waren zerebrale Ischämie (34,4 %), NV (17,9 %) und BPLS (16,2 %).

In Tabelle 4 sind die verschiedenen Diagnosen und ihre Häufigkeiten zum Zeitpunkt der Einschätzung in der Notaufnahme sowie zum Entlasszeitpunkt dargestellt.

	Diagnose in der Notaufnahme (n= 610)	Diagnose bei Entlassung (n=610)
Benigne Erkrankungen	N= 195 (31,9)	N=358 (58,7)
Neuritis vestibularis	100 (16,4)	109 (17,9)
BPLS	54 (8,8)	99 (16,2)
Morbus Menière	18 (3)	38 (6,2)
Bilaterale Vestibulopathie	0	2 (0,3)
Vestibularisparoxysmie	0	2 (0,3)
Vestibuläre Migräne	0	7 (1,1)
Transiente vestibuläre Episode	7 (1,1)	47 (7,7)
Funktioneller Schwindel	10 (1,6)	36 (5,9)
Orthostase	0	11 (1,8)
Multifaktorieller Schwindel	6 (1)	7 (1,2)
Schwerwiegende Erkrankungen	N=369 (60,5)	N=237 (38,9)
Zerebrale Ischämie (Infarkt/TIA)	352 (57,7)	210 (34,4)
Entzündliche ZNS-Erkrankung	7 (1,1)	10 (1,6)
Intrazerebrale Blutung	2 (0,3)	2 (0,3)
Intrakranieller Tumor	6 (1)	4 (0,7)
Epilepsie	0	2 (0,3)
Wernicke-Enzephalopathie	0	3 (0,5)
Medikamenten-UAW/Intoxikation	2 (0,3)	6 (1)
Unklare Diagnose	46 (7,6)	15 (2,5)

Tabelle 4: Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen in der INA und bei Entlassung von Station

Die Abbildung 6 verdeutlicht grafisch, dass sowohl der Anteil von initial in der Notaufnahme vermuteten Schlaganfällen (hellblau) als auch derjenige von den unklaren Diagnosen (dunkelblau) durch die stationäre Abklärung nach unten korrigiert wurde. Hingegen nahmen die Anteile der BPLS-Diagnosen (dunkelgrün) und der transienten vestibulären Episoden (lila) bei Entlassung gegenüber denjenigen der Notaufnahme deutlich zu.

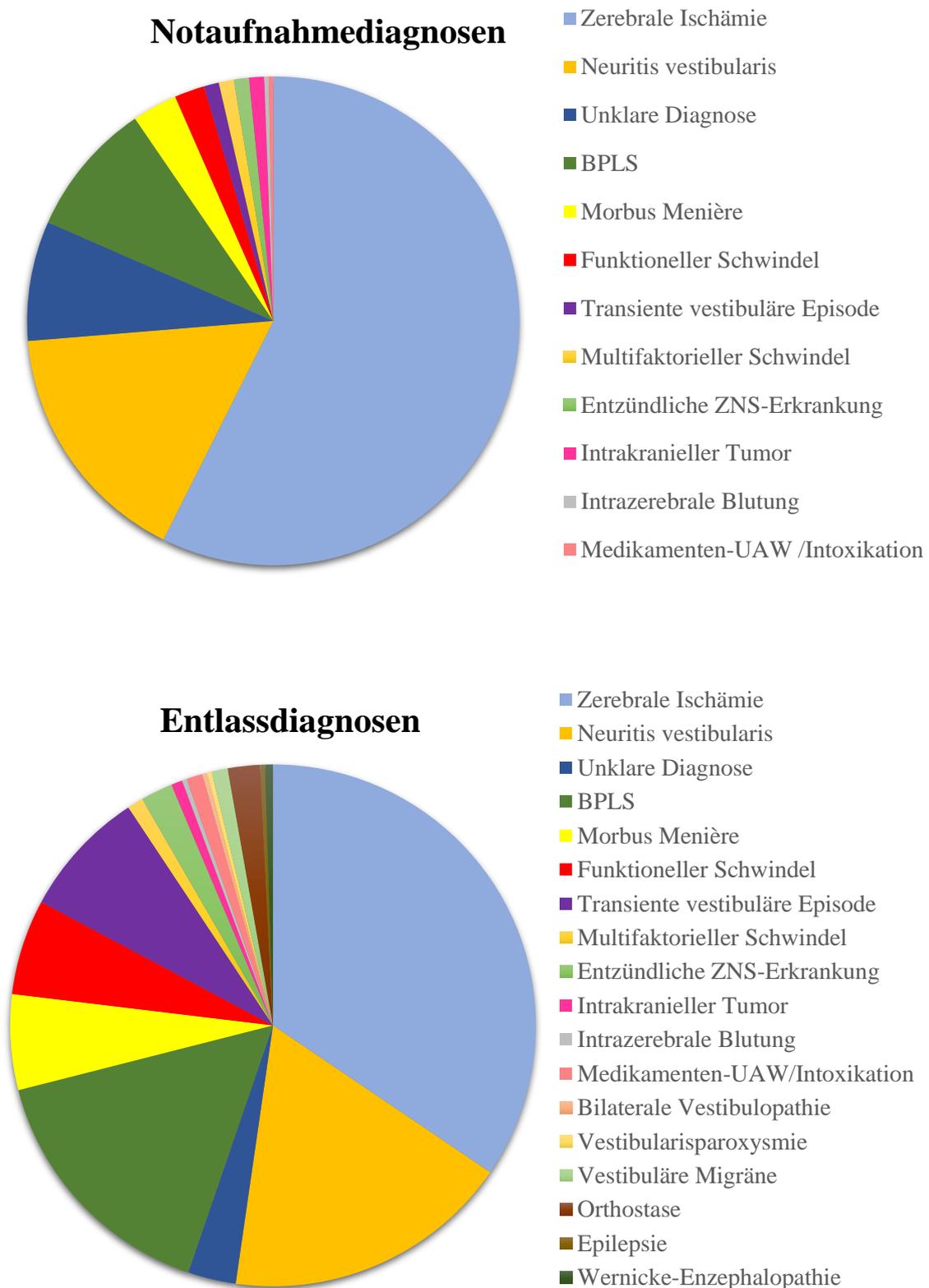


Abbildung 6: Tortendiagramme zur relativen Häufigkeit einzelner Diagnosen in der Notaufnahme (oben) sowie nach erfolgter stationärer Abklärung zum Entlasszeitpunkt (unten)

3.2.2. Bestätigung oder Korrektur der Diagnosen aus der Notaufnahme

Die oben dargestellten unterschiedlichen Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen in der Notaufnahme und bei der Entlassung weisen bereits auf eine in zahlreichen Fällen während des stationären Aufenthaltes erfolgte Korrektur der Diagnosen hin. Da zum Entlasszeitpunkt alle diagnostischen Befunde vorlagen, eine oberärztliche Beurteilung erfolgt war und der weitere klinische Verlauf des Patienten einbezogen werden konnte, wurden die jeweiligen Entlassdiagnosen als die „wahren“, das heißt gültigen Diagnosen (Goldstandard) gewertet. In Abbildung 7 ist detailliert dargestellt, welche Diagnosen wie oft bestätigt bzw. zu einer anderen Diagnose korrigiert wurden.

Notaufnahme-Diagnose	Entlass-Diagnose																		
	Neuritis Vestibularis (109)	BPLS (99)	M. Menière (38)	Vestibuläre Migräne (7)	Funktioneller Schwindel (36)	Trans. vestibuläre Episode (47)	Multifaktorieller Schwindel (7)	Bilaterale Vestibulopathie (2)	Vestibularisparoxysmie (2)	Orthostase (11)	Unklarer Schwindel (15)	Zerebrale Ischämie (210)	Entz. ZNS-Erkrankung (10)	Medikamenten-UAW/Intoxikation(6)	Intrazerebraler Tumor (4)	Intrakranielle Blutung (2)	Epilepsie (2)	Wernicke-Enzephalopathie (3)	
Neuritis Vestibularis (100)	61	3	7	1		21	1					6							
BPLS (54)	1	48			2							2	1						
M. Menière (18)	2	1	13			2													
Vestibuläre Migräne (0)				0															
Funktioneller Schwindel (10)		1			5		1			2		1							
Trans. vestibuläre Episode (7)	1	1	1			2					1		1						
Multifaktorieller Schwindel (6)		2					2		1				1						
Bilaterale Vestibulopathie (0)								0											
Vestibularisparoxysmie (0)									0										
Orthostase (0)										0									
Unklarer Schwindel (46)	8	2	5	1	13		1			3	3	4	3	2	1				
Zerebrale Ischämie (352)	36	41	12	5	14	21	3		1	6	8	196	2	2			2	3	
Entzündliche ZNS-Erkrankung (7)					1	1					3		2						
Medikamenten-UAW/Intoxikation (2)													2						
Intrazerebraler Tumor (6)					1			1				1			3				
Intrakranielle Blutung (2)																2			
Epilepsie (0)																	0		
Wernicke-Enzephalopathie (0)																		0	

Abbildung 7: Anzahl der Fälle einer Bestätigung bzw. Korrektur der initialen INA-Diagnose (y-Achse) durch die finale Entlassdiagnose (x-Achse)

Farbkodierung: INA-Diagnose bei Entlassung bestätigt (grün); benigne INA-Diagnose bei Entlassung zu anderer benigner Diagnose korrigiert (blau); schwerwiegende INA-Diagnose in eine andere schwerwiegende Diagnose bei Entlassung geändert (orange); schwerwiegende INA-Diagnose zu benigner Entlassdiagnose korrigiert (grau);

benigne INA-Diagnose zu schwerwiegender Diagnose bei Entlassung korrigiert (gelb). Braun: unklare Diagnose bei Entlassung.

Absolut betrachtet fand bei etwa der Hälfte der Fälle (271/610, 44,4 %) ein Diagnosewechsel zwischen Notaufnahme und Entlassung statt.

Relevante Diagnoseänderungen mit Wechsel der Diagnosegruppe, das heißt von einer benignen, peripher-vestibulären Erkrankung wie der NV hin zu einer schwerwiegenden, zentral-vestibulären Erkrankung wie einer zerebralen Ischämie oder umgekehrt, fanden hingegen nur bei 165 der 610 Patienten (27,1 %) statt. Innerhalb dieser Gruppe wurde bei 143 Patienten (23,4 %) eine initial schwerwiegende INA-Diagnose zu einer benignen Entlassdiagnose geändert (sogenannte „falsch-schwerwiegende“ INA-Diagnosen). Bei 22 Patienten (3,6 %) wurde eine initial benigne INA-Diagnose zu einer schwerwiegenden Diagnose bei Entlassung korrigiert (sogenannte „falsch-benigne“ INA-Diagnosen).

Bei 43 von 46 Patienten, bei denen in der INA noch ein „unklarer Schwindel“ diagnostiziert worden war, konnte im stationären Verlauf eine klare Diagnose gestellt werden. Zuzüglich einiger weniger Fälle, die auf „unklaren Schwindel“ korrigiert werden mussten, verblieben 15 Patienten (2,5 %), die ohne eine klare Diagnose trotz stationärer Abklärung entlassen wurden.

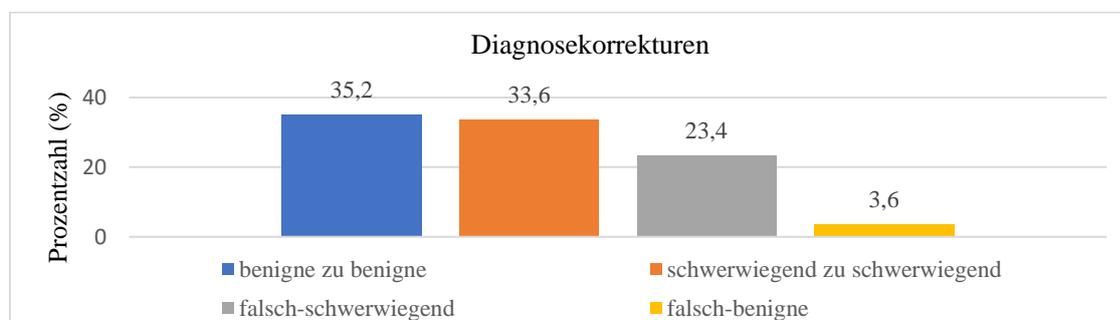


Abbildung 8: Anteilige Korrekturen von INA-Diagnosen in Bezug auf die übergeordnete Diagnosegruppe

Die Grundgesamtheit (100 %) waren hier n=271 Patienten, deren Diagnose zwischen Notaufnahme und Entlasszeitpunkt geändert wurde.

3.2.3. Korrekturen der häufigsten Diagnosen (NV, zerebrale Ischämie, BPLS)

Neuritis vestibularis

Die NV war diejenige Diagnose, die am häufigsten in beide Richtungen korrigiert wurde. Von 100 Patienten, bei denen in der INA eine NV angenommen wurde, erhielten 39 (39,0 %) eine anderweitige Diagnose bei Entlassung von Station. Zudem wurden 48 Patienten (7,9 % der Gesamtstudienkohorte) mit der Entlassdiagnose NV initial in der INA nicht als solche erkannt.

Zerebrale Ischämie

Die Zerebrale Ischämie war die Diagnose, die am häufigsten bei neurologisch beurteilten Schwindel-Patienten in der Notaufnahme angenommen wurde. 352 Patienten (57,5 %) wurden mit Schlaganfallverdacht stationär aufgenommen, davon ein Großteil auf die Stroke-Unit (n=332/610, 94,3 %), jedoch bestätigte sich die Diagnose lediglich bei 196 Patienten, also nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (55,7 %). Entsprechend wurden 44,3 % der Schlaganfall-Verdachtsfälle zu einer anderen, meist benignen Diagnose korrigiert. Der umgekehrte Fall trat selten ein, das heißt nur wenige (n=14; 2,3 %) bei Entlassung diagnostizierte Schlaganfälle wurden initial in der INA verpasst.

BPLS

In 92,2 % der Fälle bestätigte sich die Notaufnahme-Diagnose BPLS auch nach der stationären Abklärung (bei 48 von 54 Patienten). Jedoch zeigt die deutlich höhere Zahl von BPLS-Diagnosen bei Entlassung (n=99), dass dies die Diagnose war, zu der während des stationären Aufenthalts am häufigsten ein Diagnosewechsel stattfand. Mit insgesamt 51 Patienten (8,4 %), bei denen der BPLS erst im stationären Verlauf entdeckt wurde, war dies die Diagnose, die in der Notaufnahme am häufigsten nicht erkannt wurde.

Wie Tabelle 5 zeigt, fand ein Großteil der Korrekturen zwischen den drei vorgenannten Diagnosen statt. Daher wurde in einer fokussierten Subgruppenanalyse tiefer nach den Ursachen für die scheinbar häufige Verwechslung dieser Erkrankungen in der INA gefahndet.

INA-Diagnose	Entlass-Diagnose			
	NV n=109	Zerebrale Ischämie n=210	BPLS n=99	Sonstige
NV n=100	61 (61,0)	6 (6,2)	3 (3,1)	30 (30)
Zerebrale Ischämie n=352	36 (10,2)	196 (55,7)	41 (11,6)	79 (22,4)
BPLS n= 54	1 (1,9)	2 (3,7)	48 (88,9)	3 (5,6)
Sonstige	9 (9,5)	6 (2,9)	7 (7,1)	

Tabelle 5: Diagnosekorrektur zwischen INA und stationärer Entlassung für Patienten mit Neuritis vestibularis, zerebraler Ischämie oder BPLS

Korrektur der Diagnose Zerebrale Ischämie zu NV oder BPLS

Aus Tabelle 5 geht hervor, dass 36 Patienten, bei denen in der INA ein Schlaganfall angenommen wurde, am Ende eine NV und weitere 41 Patienten einen BPLS hatten, also initial falsch-schwerwiegende Einschätzungen in der INA bestanden.

Von den 36 NV-Patienten mit der initialen INA-Diagnose Zerebrale Ischämie erhielten 25 während des stationären Aufenthaltes eine cMRT. 22 der 36 NV-Patienten (61,1 %) wurden in der INA nicht auf die HINTS-Trias untersucht. Bei 9 der 14 HINTS-getesteten NV-Patienten (64,3 %) mit Fehlannahme eines Schlaganfalls wies das negative HINTS-Ergebnis eigentlich auf eine periphere Ursache des Schwindels hin. 32 der 36 Patienten erhielten in der INA eine KIT-Untersuchung, die bei 15 Patienten als „auffällig/peripher“ dokumentiert wurde. Dennoch war diesen Patienten die Verdachtsdiagnose Zerebrale Ischämie in der INA attestiert worden.

Von den 41 Patienten, bei denen initial der BPLS verpasst und ein Schlaganfall angenommen wurde, wurden 34 zunächst auf die Stroke-Unit aufgenommen. 35 der Patienten erhielten eine cCT in der Notaufnahme, welche in keinem der Fälle eine Pathologie aufwies. Etwa ein Drittel (13/41) dieser Patienten erhielt im späteren Verlauf noch eine cMRT (ebenfalls durchweg unauffällig). Der zeitliche Verlauf des Schwindels (36,6 %), die Dauer der Symptomatik (39 %) und mögliche Auslösefaktoren (31,7 %) wurden jeweils bei etwa einem Drittel der Patienten in der INA nicht erfragt. Von den korrekt Befragten gaben 17 (41,5 %) einen episodischen Schwindel und 11 (26,8 %) eine Provokation des Schwindels durch einen Lagewechsel oder

eine Kopfbewegung an und dennoch wurde fälschlicherweise in der INA ein Schlaganfall angenommen. Bei immerhin 30 der 41 Patienten wurde eine Dix-Hallpike-Lagerungsprobe durchgeführt, aber nur bei drei Patienten ein BPLS-typischer Nystagmus nachgewiesen und dokumentiert.

Korrektur der Diagnose NV oder BPLS zu Zerebrale Ischämie

Sechs Patienten mit in der INA vermuteter NV und zwei Patienten mit vermutetem BPLS hatten zum Entlasszeitpunkt tatsächlich die Diagnose einer zerebralen Ischämie erhalten, waren also initial in der INA falsch-benigne eingeschätzt.

Bei Sichtung der klinischen Variablen der NV-Fälle fiel auf, dass bei fünf der sechs Patienten die HINTS nicht vollständig untersucht waren und bei einem der sechs ein positives/zentrales HINTS-Ergebnis vorlag. Bei drei der sechs Patienten war der KIT nicht dokumentiert, bei zwei der übrigen drei Patienten war der KIT als auffällig (peripher) dokumentiert.

Von den zwei Patienten mit initial angenommenem BPLS und späterem Infarkt wurde bei einem das Vorhandensein eines Spontannystagmus und einer sakkadierten Blickfolge nicht korrekt bewertet. Der andere Patient wurde in der Notaufnahme weder über die Dauer der Symptomatik, den zeitlichen Verlauf des Schwindels noch über mögliche Auslösefaktoren befragt und hatte in der klinischen Untersuchung Warnhinweise für eine zentrale Ursache (Spontannystagmus mit Richtungsumkehr).

3.3. Kranielle Bildgebung

3.3.1. Häufigkeit der Durchführung kranieller Bildgebung und Nachweis von AHLs

Von 610 Patienten erhielten 539 (88,4 %) eine cCT-Untersuchung in der Notaufnahme. Bei 299 Patienten (49,0 %) wurde eine cMRT durchgeführt, die in der Regel mit einer Verzögerung von wenigen Tagen (Median: vier Tage) bis maximal 18 Tage nach Krankenhausaufnahme erfolgte. Nur neun Patienten (3,0 %) erhielten die cMRT gleich am ersten Tag noch während des Aufenthalts in der Notaufnahme. Die meisten Patienten mit einer cMRT hatten zuvor eine cCT erhalten (279 von 299, 93,3 %).

Eine AHL wurde bei insgesamt 75 Patienten (23,6 %) festgestellt. Dies bezieht sich auf die gesamte Gruppe von 318 Patienten, die eine für die akute zerebrale Ischämie ausreichend

sensitive Bildgebung erhalten hatten, also Patienten mit einer cMRT (n=299) zuzüglich der Patienten ohne cMRT aber bereits mit Nachweis einer AHL in der cCT (n=19). Die cCT-Bildgebung am ersten Tag war dabei deutlich weniger sensitiv als die spätere cMRT für den Nachweis einer AHL. So wurde eine AHL lediglich bei 36 von 557 Patienten (6,5 %) festgestellt, die eine cCT-Bildgebung erhielten, dagegen aber bei 56 von 299 Patienten (18,7 %), die eine cMRT erhielten.

Die häufigste Ätiologie der AHL war der ischämische Schlaganfall (n = 67; 89,3 %). Daneben gab es zwei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung (2,7 %), drei Patienten mit entzündlichen ZNS-Läsionen (4,0 %), zwei Patienten mit einem intrazerebralen Tumor (2,7 %) und einen Patienten mit einem postepileptischen Ödem der Hippocampusregion.

In Tabelle 6 werden demografische und klinische Merkmale von verschiedenen Subgruppen der Gesamtstudienkohorte deskriptiv gegenübergestellt, um mögliche Gründe für das Anforderungsverhalten für bildgebende Verfahren festzustellen, sowie erste Erkenntnisse über mögliche klinische Parameter zu gewinnen, die die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer AHL erhöhen.

Charakteristika	Patienten mit AHL in der Bildgebung (n=75)	Patienten ohne AHL in der cMRT (n=243)	Patienten ohne eine kranielle Bildgebung (n=51)
Alter [J; Mittelwert \pm SD (Median)]	66 \pm 14 (66)	64 \pm 15 (64)	61 \pm 19 (61)
Weiblich	34 (45)	129 (53)	38 (75)
Männlich	41 (55)	114 (47)	13 (25)
Komorbiditäten / Vaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes	15 (20)	32 (13)	2 (4)
Arterielle Hypertonie	49 (65)	121 (50)	20 (39)
Schlaganfall in der Vorgeschichte	9 (12)	33 (14)	3 (6)
ABCD ² -Ergebnis [Mittelwert \pm SD (median)]	3.3 \pm 1.2 (3.0)	2.9 \pm 0.9 (3.0)	2.7 \pm 0.8 (3.0)
ABCD ² \geq 4 (Hohes Risiko)	27 (36)	42 (17)	9 (18)
Vestibuläre Vordiagnose	5 (67)	38 (16)	18 (35)
Symptomatologie			

Schwindel („Drehen“)	25 (33)	115 (47)	33 (65)
Plötzliches Auftreten / Akuter Beginn	48 (64)	161 (66)	32 (63)
Episodisch	6 (8)	70 (29)	25 (49)
Triggerbar	2 (3)	23 (10)	16 (31)
- Positional	2	18	16
Assoziierte ZNS-Symptomatik	36 (48)	46 (19)	2 (4)
Kopfschmerzen	9 (12)	32 (13)	2 (4)
Hörstörung, Tinnitus	4 (5)	26 (11)	5 (10)
Ergebnisse der klinischen Untersuchung			
Mind. ein zentral-okulomotorisches Zeichen*	33 (44)	41 (17)	4 (8)
Mind. ein fokal-neurologisches Defizit ^a	41 (55)	51 (21)	3 (6)
Aufnahmeziel			
Initial auf die Stroke-Unit verlegt	64 (85)	148 (61)	0 (0)

Tabelle 6: Deskriptive Merkmale verschiedener Studiengruppen in Abhängigkeit von erfolgter kranialer Bildgebung und AHL-Nachweis

*Zu den zentralen okulomotorischen Zeichen gehören: vertikaler oder rein torsionaler spontaner Nystagmus, horizontaler / vertikaler Nystagmus, Blicklähmungen, bilateral gestörte, gleichmäßige Augenbewegungen;

^a Zu den fokal-neurologischen Defiziten gehören: Paresen, Dysarthrie, Aphasie, Sensible Ausfälle, Gesichtsfelddefekte, Extremitäten-Ataxie

Patienten, die keine Bildgebung des Gehirns erhielten (Tabelle 6, letzte Spalte), waren überwiegend weiblich (75 %), berichteten häufig über vorübergehende Schwindelsymptome (49 %) und Positionsänderungen als Auslöser (31 %). Immerhin 35 % hatten eine Vorgeschichte vestibulärer Erkrankungen und nur wenige zeigten bei der klinischen Untersuchung zentrale okulomotorische Zeichen (8 %) oder fokal-neurologische Defizite (6 %).

Diese Analyse zeigte zudem, dass sich Patienten mit einer AHL bereits primär in bestimmten klinischen Parametern von solchen Patienten unterschieden, die in der cMRT-Bildgebung später keine AHL aufwiesen (Tabelle 6). Folgende Parameter waren bei Patienten mit AHL häufiger: ein Hoch-Risiko-ABCD² Score ≥ 4 Punkte ($p = 0,001$), die Angabe von assoziierten ZNS-Symptomen in der Anamnese sowie fokal-neurologische Defizite und zentrale okulomotorische Zeichen in der neurologischen Untersuchung (jeweils $p < 0,001$). Hingegen hatten Patienten ohne eine AHL häufiger nur transiente/episodische Schwindel-Symptome ($p < 0,001$).

3.3.2. Klinische Prädiktoren für eine AHL in der Bildgebung

Um klinische Marker zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit oder einem reduzierten Risiko einer AHL in der anschließenden Bildgebung verknüpft sind, wurden die Quotenverhältnisse für mehrere klinische Parameter unter Verwendung von univariaten sowie multivariaten logistischen Regressionsanalysen für die Gruppe von Patienten mit ausreichend sensitiver Bildgebung (n=318) berechnet (Tabelle 7).

Die univariaten Analysen wiesen darauf hin, dass eine AHL bei Patienten wahrscheinlicher war, die eine arterielle Hypertonie, einen Hoch-Risiko-ABCD²-Score ≥ 4 , zentrale okulomotorische Zeichen oder fokale-neurologische Defizite in der klinischen Untersuchung hatten. Eine AHL war demnach weniger wahrscheinlich bei Patienten, die in der Anamnese von Drehillusionen berichteten und bei denjenigen mit transienter Schwindelsymptomatik.

In den multivariaten Analysen bestätigte sich, dass das Vorhandensein von zentralen okulomotorischen Zeichen (OR 2,8; 95 % CI 1,5-5,2) und fokale-neurologische Defizite bei der klinischen Untersuchung (OR 3,3; 95 % CI 1,8-6,2) unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer AHL waren. Das Vorliegen transienter Schwindelsymptome war mit einem reduzierten Risiko für eine AHL assoziiert (OR 0,3; 95 % CI 0,1-0,6).

Parameter	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	OR (95 % CI)	P-Wert	OR (95 % CI)	P-Wert
Vaskuläres Risikoprofil				
Alter ≥ 60 J	1,2 (0,7-2,0)	0,603		
Arterielle Hypertonie	1,9 (1,1-3,3)	0,019	1,6 (0,9-3,0)	0,103
Diabetes	1,7 (0,9-3,3)	0,148		
Vorherige Schlaganfälle	0,9 (0,4-1,9)	0,724		
ABCD ² ≥ 4 (Hohes Risiko)	2,7 (1,5-4,8)	0,001	1,5 (0,8-3,0)	0,245
Symptomatik				
Vertigo ("Drehen")	0,6 (0,3-0,9)	0,034	0,6 (0,3-1,1)	0,127
Plötzlicher Beginn	0,9 (0,5-1,6)	0,719		
Transiente Symptome	0,2 (0,1-0,5)	0,001	0,3 (0,1-0,6)	0,004
Positionsänderung als Auslöser	0,3 (0,1-1,5)	0,157		
Hörverlust	0,5 (0,2-1,4)	0,173		
Kopfschmerzen	0,9 (0,4-2,0)	0,792		

Assoziierte ZNS-Symptome	1,0 (1,0-1,0)	0,058		
Klinische Untersuchung				
Beliebiges zentral-OM Zeichen *	3,9 (2,2-6,8)	<0,001	2,8 (1,5-5,2)	0,001
Beliebiges fokale-neurologisches Defizit ^a	4,5 (2,6-7,9)	<0,001	3,3 (1,8-6,2)	<0,001

Tabelle 7: Klinische Prädiktoren für eine akute Hirnläsion im cMRT

*Zu den zentralen okulomotorischen Zeichen gehören: vertikaler oder rein torsionaler spontaner Nystagmus, horizontaler / vertikaler Nystagmus, Blicklähmungen, bilateral gestörte, gleichmäßige Augenbewegungen

^a Zu den fokale-neurologischen Defiziten gehören: Paresen, Dysarthrie, Aphasie, Sensible Ausfälle, Gesichtsfelddefekte, Extremitäten-Ataxie

3.3.3. Wahrscheinlichkeit einer AHL in Abhängigkeit vom klinischen Schwindelsyndrom

Basierend auf anamnestischen Parametern und Befunden der klinischen Untersuchung (siehe Methodik 2.3.2.4) wurden die Patienten verschiedenen Schwindelsyndrom-Subgruppen zugeordnet. Es wurde analysiert, wie häufig Patienten mit einem bestimmten Schwindelsyndrom eine Bildgebung des Gehirns erhielten (Abbildung 9) und wie häufig sich - jeweils getrennt für die beiden Bildgebungsmodalitäten (cCT/cMRT) - eine AHL nachweisen ließ (Abbildung 10).

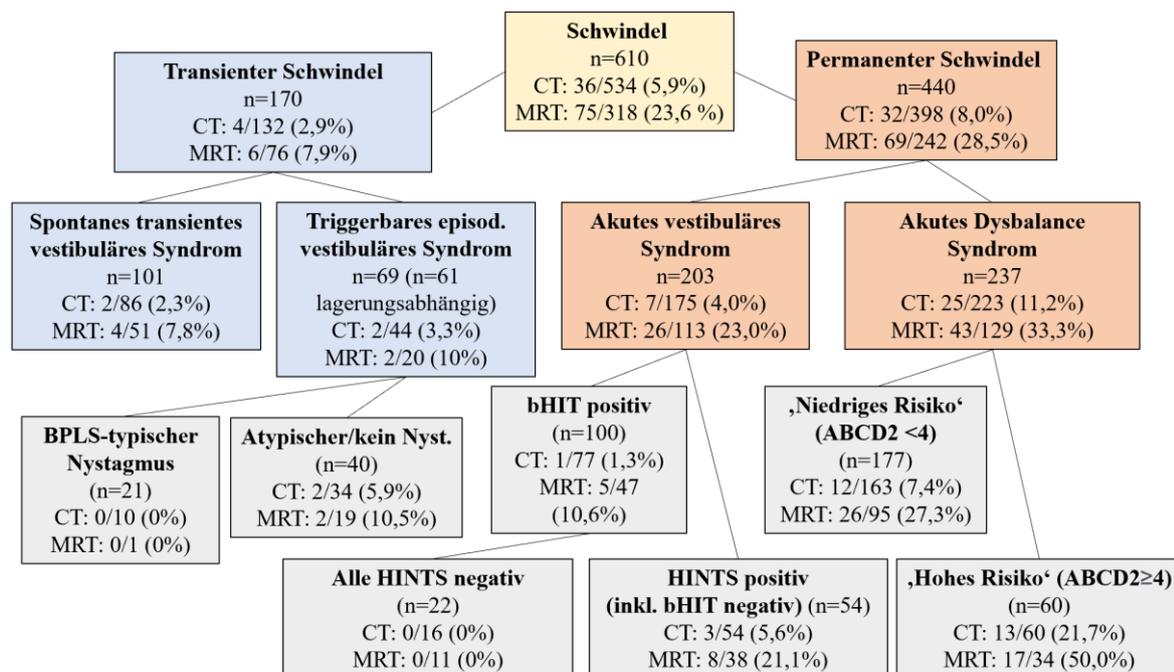


Abbildung 9: Durchgeführte Bildgebungen (cCT / cMRT) von Schwindelsyndrom-Gruppen

CT: Alle Patienten mit initialem cCT; MRT: Patienten mit Folge-cMRT und bereits cCT-positive Patienten ohne erneutes MR

Die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer AHL war in allen Gruppen bei der MR-Bildgebung durchweg größer als bei der cCT-Bildgebung (Abbildung 10). Zudem zeigte sich, dass die verschiedenen klinischen Untergruppen mit einem sehr unterschiedlichen Risiko für eine AHL verbunden waren (Abbildung 10). So gab es einzelne Schwindelsyndrome, die faktisch ein Null-Risiko für eine AHL in der kraniellen Bildgebung hatten. Dazu gehörten Patienten mit BPLS sowie diejenigen mit einem HINTS-negativen AVS. Die AVS-Patienten mit einem auffälligen („peripheren“) Kopfpulstest - jedoch ohne Berücksichtigung der anderen zwei HINTS - wiesen immerhin noch in 11 % der Fälle eine AHL im cMRT, beziehungsweise in 1,3 % im cCT, auf.

Hingegen war das Risiko einer AHL bei Patienten mit einem ADS deutlich erhöht. Die Wahrscheinlichkeit einer AHL betrug in der cCT 11 % und stieg auf 33 % in der später durchgeführten cMRT. ADS-Patienten mit einem Hoch-Risiko-ABCD²-Score ≥ 4 wiesen sogar in bis zu 50 % der Fälle eine AHL im cMRT auf (Abbildung 10, unten).

Sehr gering war das Risiko einer AHL hingegen bei Patienten mit sTVS, nämlich 2 % in der cCT-Bildgebung und 8 % in der cMRT. Selbst sTVS-Patienten mit einem Hoch-Risiko-ABCD²-Score ≥ 4 oder berichteten ZNS-Symptomen hatten lediglich in 10 % eine AHL im cMRT und damit in 90 % eine unauffällige Bildgebung. Andererseits gab es zwei sTVS-Patienten mit einem Niedrig-Risiko-ABCD²-Score < 4 und ohne fokale ZNS-Symptome in der Anamnese, die dennoch eine AHL in der späteren cMRT aufwiesen (2/31, 6,5 %).

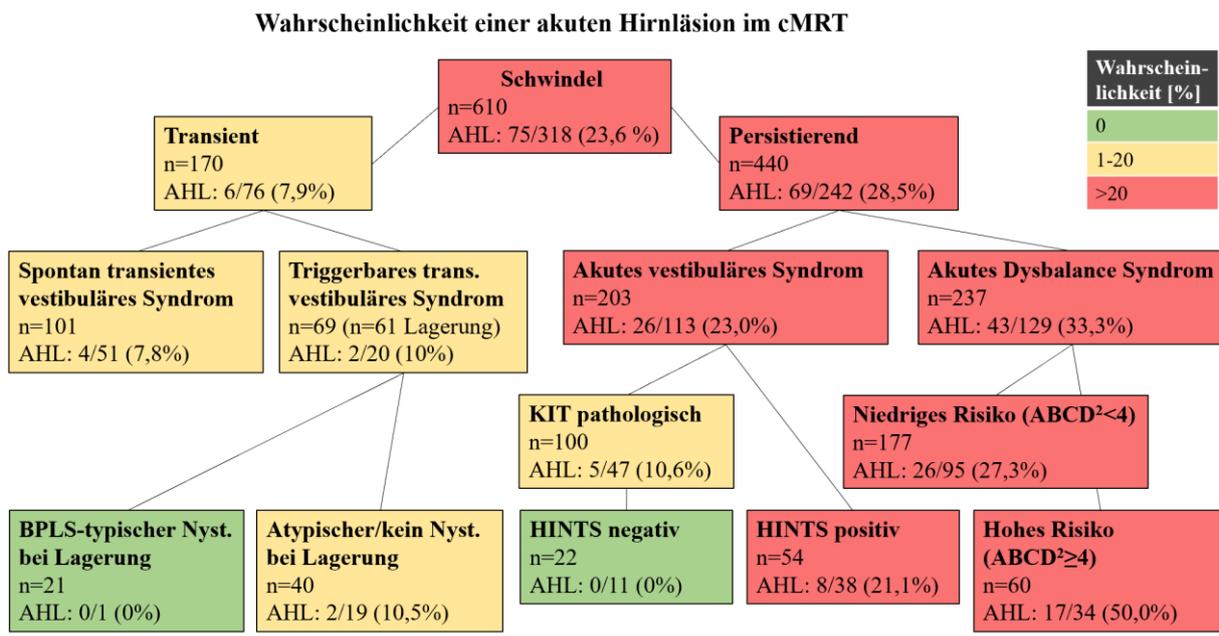
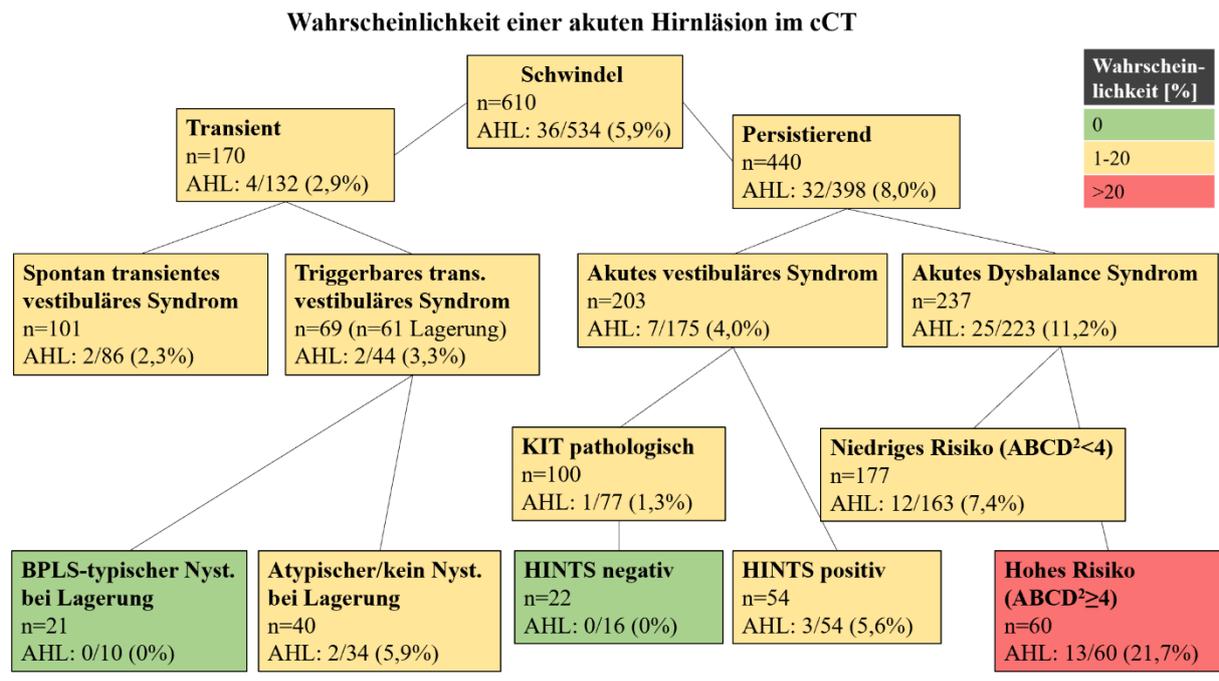


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit einer akuten Hirnläsion (AHL) in der frühen cCT (oben) oder in der verzögerten MRT-Bildgebung (unten) in Abhängigkeit vom klinischen Schwindelsyndrom

CT = Patienten mit cCT, MRT = Patienten mit cMRT inklusive cCT-positive Patienten ohne erneutes MR; die Wahrscheinlichkeit einer AHL ist farblich gekennzeichnet (grün: kein Risiko, gelb: geringes mittleres Risiko, rot: hohes Risiko)

3.4. Subgruppenanalyse „Thrombolysse“

3.4.1. Demografische und klinische Merkmale der IVT und NoIVT Patienten

Zwischen der IVT- und NoIVT-Gruppe gab es keine Unterschiede in Bezug auf demografische Parameter (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten/vaskuläre Risikofaktoren, verstrichene Zeit seit Symptombeginn und Ergebnisse der klinischen okulomotorischen Untersuchung, abgesehen von einem höheren Anteil von Patienten mit einem unauffälligen/zentralen Kopfpulstest-Befund in der NoIVT-Gruppe (Tabelle 8).

Patienten, die eine IVT erhielten, gaben bei der Aufnahme signifikant häufiger einen sehr heftigen Schwindel an (80 % gegenüber 21 %, $p=0,002$) und sie litten häufiger unter einer Gangunfähigkeit (53 % gegenüber 14 %, $p=0,027$) als NoIVT-Patienten. Darüber hinaus zeigten IVT-Patienten bei der neurologischen Untersuchung häufiger fokale-neurologische Defizite als NoIVT-Patienten (87 % gegenüber 43 %, $p=0,009$). Passend dazu war auch der anfängliche NIHSS-Score in der IVT-Gruppe etwas höher als in der NoIVT-Gruppe (1,9 gegenüber 0,8), wenn auch insgesamt nur sehr geringe NIHSS-Punktwerte bestanden.

Tabelle 8 fasst die klinischen Merkmale und bildgebenden Ergebnisse der IVT- und NoIVT-Gruppe zusammen. Die detaillierten Einzelfallbeschreibungen aller Patienten der IVT- und NoIVT-Gruppe finden sich im Anhang dieser Arbeit (Tabelle 10A und 10B).

Charakteristika	IVT-Gruppe (n=15)	NoIVT-Gruppe (n=14)	P-Wert
Demografische Daten			
Alter (J, Mittelwert \pm SD]	65 \pm 13	63 \pm 13	n.s.
Geschlecht (Weiblich/Männlich)	5/10 (33/67)	5/9 (36/64)	n.s.
Komorbiditäten/ Vaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes	2 (13)	2 (14)	n.s.
Arterielle Hypertonie	9 (60)	10 (71)	n.s.
Schlaganfall in Vorgeschichte	1 (7)	2 (14)	n.s.
Vorherige Diagnose einer vestibulären Störung	0 (0)	1 (7)	n.s.
Zeit seit Symptombeginn und Notaufnahme-Aufnahme			
Zeit seit Symptombeginn [Stunden:min]	1:47	2:12	n.s.

Klinische Befunde			
Spontannystagmus	10 (67)	10 (71)	n.s.
Mind. ein zentral okulomotorisches Zeichen	12 (80)	11 (79)	n.s.
- HINTS positive (zentral-hinweisend)	7 (47)	11 (79)	n.s.
- Normaler Kopfpulstest	3 (20)	9 (64)	0,016
- Blickrichtungswechselnder Nystagmus	2 (13)	3 (21)	n.s.
- Skew-Deviation	3 (20)	1 (7)	n.s.
- Ptosis, Horner-Zeichen	3 (20)	0 (0)	n.s.
- Zentrales Muster des Spontannystagmus	3 (20)	1 (7)	n.s.
- Blicklähmung, Ophthalmoparese, INO	4 (27)	2 (14)	n.s.
Beliebiges fokal-neurologisches Zeichen*	13 (87)	6 (43)	0,009
- Dysarthrie	9 (60)	2 (14)	0,004
- Hemiataxie	10 (67)	3 (21)	0,014
- Milde faziale Parese	0 (0)	2 (14)	n.s.
NIHSS bei Aufnahme (Mittelwert \pm SD)	1,9 \pm 1,2 (Range 0-4)	0,8 \pm 1,0 (Range 0-3)	0,004

Tabelle 8: Klinische Merkmale und bildgebende Ergebnisse der IVT- und NoIVT-Gruppe

* Die folgenden fokal-neurologischen Defizite waren vordefinierte Ausschlusskriterien und daher bei den in die Analyse einbezogenen Patienten nicht vorhanden: Hemiparese, Aphasie / Anarthrie, Hemianopsie

3.4.2. Klinisch-funktionelles Outcome der IVT- und NoIVT-Patienten

Obwohl sich die absoluten Zahlen unterschieden, waren die Entlassdiagnosen zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 9). Ein VBS-Infarkt wurde bei 87 % der IVT-Patienten gegenüber 57 % der NoIVT-Patienten diagnostiziert ($p = 0,075$). Eine Nicht-Schlaganfall-Diagnose (NV, Wernicke-Enzephalopathie oder vorübergehende vestibuläre Episode) wurde bei 13 % der IVT- und 43 % der NoIVT-Patienten gestellt ($p=0,075$).

Der mittlere NIHSS-Score bei Entlassung war bei IVT-Patienten geringfügig höher als bei NoIVT-Patienten ($1,1 \pm 1,1$ gegenüber $0,2 \pm 0,4$; $p=0,01$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der IVT-Gruppe ($0,8 \pm 1,1$) und der NoIVT-Gruppe ($0,6 \pm 0,9$) hinsichtlich einer Veränderung/Verbesserung des NIHSS zwischen Aufnahme und Entlassung. Der Prozentsatz der Patienten, welche nach Hause entlassen werden konnten und dabei in der Lage waren, wieder selbstständig zu gehen, unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen IVT (73 %) und NoIVT (93 %). Ein Patient der IVT-Gruppe starb im Krankenhaus aufgrund eines Herzstillstandes mehrere Tage nach der Aufnahme und unabhängig von der IVT-Behandlung.

In einer weiteren Analyse wurden die zuvor beschriebenen Vergleiche nur für diejenigen Patienten durchgeführt, die einen ischämischen Schlaganfall als Entlassdiagnose erhalten hatten (n=13 der IVT, n=8 der NoIVT), was jedoch keine wesentlichen Abweichungen zu den bereits berichteten Ergebnissen der gesamten Kohorte erbrachte.

3.4.3. Bildgebende Ergebnisse der IVT- und NoIVT-Patienten bei Aufnahme sowie im Verlauf

Tabelle 9 stellt die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie bei den späteren Kontrolluntersuchungen von IVT- und NoIVT-Patienten gegenüber.

Parameter	IVT-Gruppe (n=15)	NoIVT Gruppe (n=14)	P-Wert
Ergebnisse der anfänglichen bildgebenden Verfahren (Vor Entscheidung einer IVT)			
Kontrastfreie CT (NCCT)	15 (100)	14 (100)	n.s.
- Akute ischämische Läsion in anfänglicher NCCT	- 1 (7)	- 0	n.s.
CT-Angiografie (CTA)	15 (100)	5 (36)	<0,001
- Stenose / Verschluss im hinteren Kreislauf	- 8 (53)	- 2 (14)	n.s.
CT-Perfusion (CTP)	12 (80)	0 (0)	<0,001
- Malperfusion im hinteren Kreislauf	- 7 (47)	-	-
Ergebnisse der Folge-Bildgebungen			
Durchführte Folge-Bildgebung:			
- Beliebige Bildgebung (cCT oder cMRT)	15 (100)	9 (64)	0,011
- cMRT	6 (40)	9 (64)	n.s.
- cCT	9 (60)	0 (0)	<0,001
Akute Läsion in Folge-Bildgebung	7 (47)	6 (43)	n.s.
Symptomatische intrazerebrale Blutung	0	0	n.s.
Endgültige Diagnose			
Ischämischer Schlaganfall	13 (87)	8 (57)	n.s.
- Zerebellär			(0,075)
- Hirnstamm/Medulla oblongata	4 (27)	3 (21)	n.s.
- Mesenzephalon/Thalamus	7 (47)	4 (29)	n.s.
	2 (13)	1 (7)	n.s.
Transiente Vestibuläre Episode /TIA	1 (7)	4 (29)	n.s.
Neuritis vestibularis	1 (7)	1(7)	n.s.
Wernicke-Enzephalopathie	0	1 (7)	n.s.

Tabelle 9: Ergebnisse von bildgebenden Verfahren und klinisches Ergebnis von IVT- und NoIVT-Patienten

*Ein Patient verstarb aufgrund eines Herzstillstands unabhängig von der IVT in der Klinik. Der „NIHSS bei Entlassung“ dieses Patienten wurde als fehlend gewertet.

Hinsichtlich der Bildgebung bei Aufnahme unterschieden sich beide Gruppen nicht in der Anzahl der durchgeführten Nativ-CT-Untersuchungen und den dazugehörigen Ergebnissen. Es zeigte sich allerdings, dass kontrastmittelgestützte cCT-Verfahren, insbesondere die CT-Perfusion, signifikant häufiger bei IVT-Patienten durchgeführt wurden (80 % der IVT-Patienten gegenüber 0 % der NoIVT-Patienten). Eine fokale CTP-Hypoperfusion im posterioren Kreislauf wurde dabei bei sieben von zwölf (58 %) IVT-Patienten aufgedeckt. In den Ergebnissen der CT-Angiografie unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander.

Von denjenigen IVT-Patienten, die eine CTP in der Aufnahmesituation erhalten hatten, zeigten sieben Patienten umschriebene Areale einer Hypoperfusion im vertebrobasilären Stromgebiet auf. In Einzelfallanalysen wurden diese Bereiche mit dem finalen Infarktmaß (Hypodensität) im Folge-NCCT verglichen (Abbildung 11).

Dabei stellte sich heraus, dass drei der sieben Patienten (Nr. 02, 07, 13) eine mit der initialen Perfusionsstörung kongruente Infarktgröße hatten, zwei Patienten (Nr. 08, 12) keine Infarkte im initial hypoperfundierten Bereich aufwiesen und ein Patient (Nr. 14) einen deutlich kleineren Infarkt entwickelte als in der initialen CTP zu vermuten war. Ein Patient (Nr. 06) wies einen unspezifischen Befund mit verlängerter TTD bei normalem CBF in der CTP und keinen Infarkt im Folge-cCT auf.

In den cCT-Folgeuntersuchungen wiesen IVT-Patienten (47 %) nicht häufiger oder seltener einen neu demarkierten Schlaganfall auf als NoIVT-Patienten (43 %). Lediglich bei einem IVT-Patienten zeigte sich eine leichte hämorrhagische Transformation des Infarktes, die jedoch nicht die SITS-MOST-Kriterien für eine „symptomatische intrakranielle Blutung“ (Wahlgren et al., 2007) erfüllte. Daraus folgt, dass keiner der IVT- beziehungsweise NoIVT-Patienten eine klinisch symptomatische parenchymatöse Einblutung in das Infarktgebiet erlitten hatte.

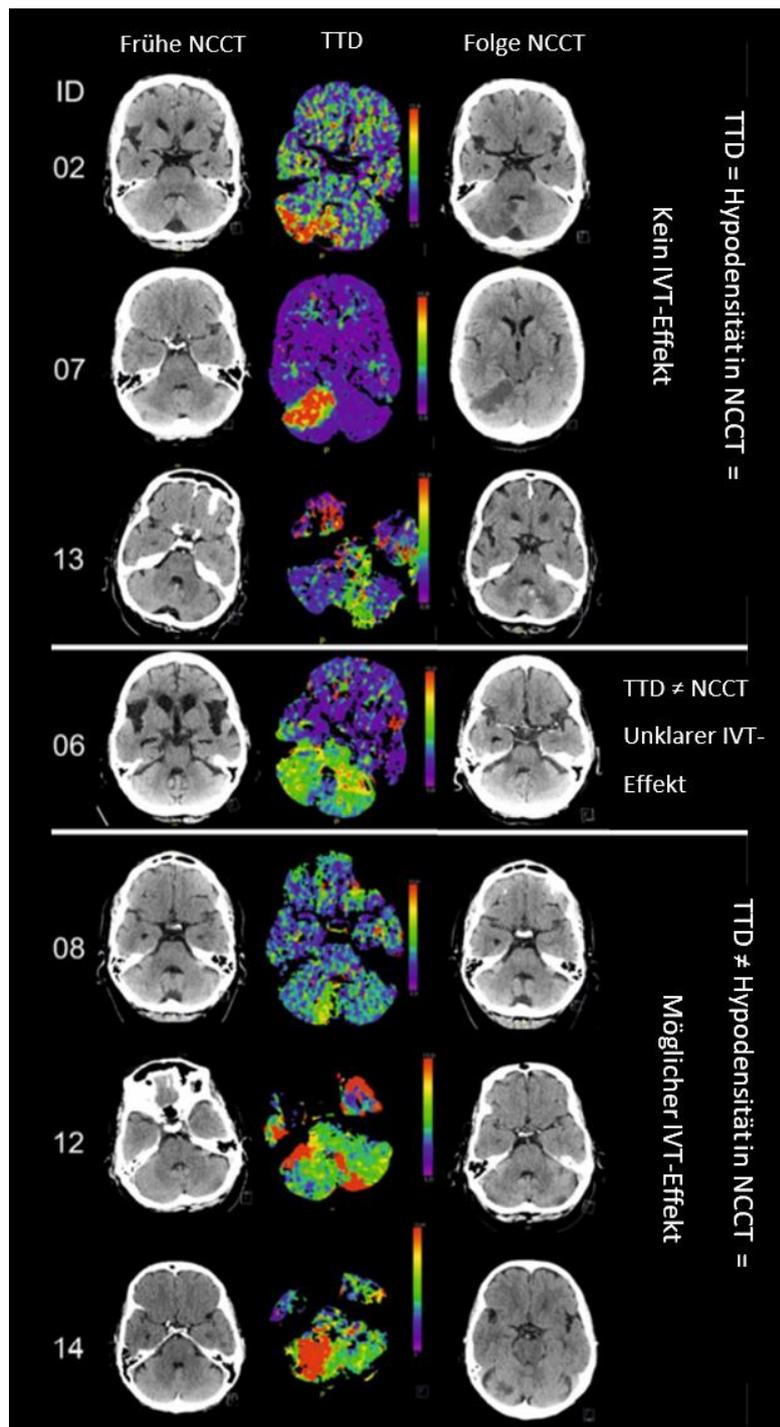


Abbildung 11: Effekt der intravenösen Thrombolyse (IVT) in Bezug auf bildgebende Parameter: kontrastfreie CT (NCCT) und CT-Perfusion (CTP) sowie Folge-NCCT für IVT-behandelte Patienten

Bereiche der Hypoperfusion in der CTP (rot) wurden mit der Größe der finalen Schlaganfallläsion (Hypodensität) in der NCCT-Nachuntersuchung verglichen. Patienten #02, #07 und #13 zeigten konkordante Läsionsgrößen in der Folge-NCCT wie in der initialen CTP. Hingegen zeigten Patienten # 08, #12 und #14 keine oder kleinere Läsionen in der Folgeuntersuchung und ein Patient (#06) zeigte initial eine verlängerte TTD (Hypoperfusionszeichen) mit normalen CBF, jedoch ohne Läsion in der Folgeuntersuchung.

4. Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit verschiedenen Herausforderungen, die sich bei der Diagnosestellung und Therapie von Notaufnahme-Patienten mit dem Leitsymptom Schwindel ergeben. Grundlage dafür ist eine retrospektive Analyse von digitalen Krankenakten von insgesamt 610 Patienten, die sich innerhalb eines vordefinierten Dreijahreszeitraums aufgrund von akutem Schwindel in der interdisziplinären Notaufnahme der Lübecker Universitätsklinik vorstellten und zur diagnostischen Abklärung und weiteren Behandlung stationär in die neurologische Abteilung aufgenommen wurden. Mittels der Analyse von anamnestischen Informationen und klinischen Befunden, die unter klinischen Routinebedingungen im Notaufnahme-Schichtbetrieb von Ärzten in Weiterbildung erhoben wurden, unterstützt von Ergebnissen der Bildgebung, konnten Erkenntnisse auf Grundlage echter „real life“-Daten gewonnen werden. Die Quelldaten wurden während der normalen klinischen Routine von den behandelnden Ärzten erhoben. So spiegelt die Studie den klinischen Alltag ohne eine kontrollierte studienbedingte Verzerrung wider. Vorherige Erkenntnisse etwa zur Reliabilität bestimmter klinischer Indikatoren für einen Schlaganfall beim akuten Schwindel (Kattah et al., 2009) beruhten hingegen auf Studien unter stark kontrollierten Bedingungen und auf der Beurteilung durch neurootologische Experten, was allerdings nicht dem personellen Standard der meisten Notaufnahmen entspricht.

Konkret wurden in der vorliegenden Arbeit drei Kernthemen/-fragen untersucht, deren Ergebnisse in Folge diskutiert werden:

(I) Welche Verdachtsdiagnosen werden bei Patienten mit Schwindel in der Notaufnahme eingangs gestellt und wie häufig weichen diese von der finalen Diagnose bei Entlassung von der Station ab, stellen sich also als initiale Fehldiagnosen heraus? Durch Analyse von anamnestischen, klinischen und zusatzdiagnostischen Befunden wurde dabei auch nach Gründen für Fehldiagnosen geforscht und wie diese in Zukunft vermieden werden können.

(II) Wie häufig wird eine kraniale Bildgebung bei Schwindel-Patienten in der Notaufnahme veranlasst und wie oft wird eine AHL dadurch gefunden? Lassen sich klinische Prädiktoren für eine AHL ermitteln? Die Ergebnisse sollen Basis sein für den Entwurf eines eigenen diagnostischen Algorithmus, also einem klinischen Pfads, der Notaufnahme-Ärzten die Entscheidungsfindung erleichtern soll, welche Patienten von einer kranialen Bildgebung profitieren und bei welchen auf diese verzichtet werden kann und sollte.

(III) Wie oft wird bei Patienten mit einem akuten Schwindel (Beginn vor weniger als 4,5 Stunden) und klinischem Verdacht auf einen zugrundeliegenden ischämischen Schlaganfall

eine IVT als Akuttherapie verabreicht? Mittels eines Vergleichs zwischen IVT-behandelten und -nichtbehandelten Patienten wurde nach möglichen klinischen und bildgebenden Faktoren gesucht, die die Entscheidung zugunsten einer IVT ausfallen lassen. Insbesondere wurde dabei der mögliche Einfluss und diagnostische Zusatznutzen der CT-Perfusion als neue Bildgebungstechnik in der Schlaganfall-Akutdiagnostik untersucht.

4.1. Diagnosen und Fehldiagnosen in der Notaufnahme

Die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse zu Diagnosen beziehungsweise Fehldiagnosen bei Schwindelpatienten weisen darauf hin, dass in der Notaufnahme durchaus Unsicherheiten hinsichtlich des Vorgehens beim Leitsymptom „Schwindel“ bestehen und Optimierungen der Diagnoseverfahren notwendig sind. Dass das Thema klinisch sehr relevant ist, wird bereits durch die Häufigkeit des Symptoms Schwindels deutlich. So gaben in der aktuellen Erhebung etwa 6,5 % aller stationär über die Notaufnahme in die Neurologie aufgenommenen Patienten „Schwindel“ als Hauptbeschwerde an. In einer anderen Vorarbeit waren es sogar bis zu 12 % (Royle et al., 2011).

Beim Vergleich der Diagnosen, die in der Notaufnahme initial angenommen wurden und denjenigen, die nach stationärer Abklärung im Entlassbericht endgültig gestellt wurden, fielen zahlreiche Diskrepanzen auf. In etwa der Hälfte der Fälle (44 %) fand eine Korrektur der Notaufnahme-Diagnose durch die Ärzte der entlassenden Station statt. Abzüglich der klinisch weniger gefährlichen Diagnosewechsel innerhalb einer Gruppe von benignen oder schwerwiegenden Erkrankungen betrug der klinisch-relevante Anteil von Diagnosewechseln zwischen diesen beiden Gruppen immer noch etwa 27 %.

Eine ähnliche Rate von absoluten (43 %) und klinisch-relevanten (29 %) Fehldiagnosen beschrieben zuvor Royle et al. (2011) bei Patienten, die sich mit Schwindel in der Notaufnahme der Charité-Universitätsklinik in Berlin vorstellten. Die aktuelle Studie hat im Vergleich zu dieser Vorstudie allerdings eine deutlich größere und somit aussagekräftigere Stichprobengröße (n=610 versus n=124). Andere Studien, die sich mit dem Leitsymptom „Schwindel“ und Fehldiagnosen in der Notaufnahme beschäftigten, zeigten Fehldiagnoseraten zwischen 14 % und 43 % auf (Arch et al., 2016; Cejas et al., 2019; Kuruvilla et al., 2011; Royle et al., 2011).

Klinisch-relevante Fehldiagnosen umfassen sowohl die falsch-benigen, also initial angenommene vermeintlich harmlose Erkrankungen, die sich später als schwerwiegend

herausstellen, als auch die falsch-schwerwiegenden Fehldiagnosen, das heißt initial angenommene schwerwiegende Diagnosen, die sich später als harmlose Erkrankungen herausstellen. Bei Patienten mit einer falsch-benigen Diagnose in der Notaufnahme können notwendige diagnostische Schritte, Überwachungsmaßnahmen oder sogar lebensrettende Therapien, wie beispielsweise die intravenöse Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall, verpasst werden (Kuruvilla et al., 2011; Saber Tehrani et al., 2018; Savitz et al., 2007). Hingegen werden Patienten mit einer falsch-schwerwiegenden Verdachtsdiagnose unnötigen diagnostischen Verfahren, vor allem kranialer Bildgebung, Hospitalisierung und gegebenenfalls Behandlungen auf einer Überwachungsstation ausgesetzt, wodurch die Patienten selbst aber auch das Gesundheitssystem unnötig belastet werden (Newman-Toker, 2016a; Saber Tehrani et al., 2018).

In der Studienpopulation dieser Arbeit waren falsch-schwerwiegende Diagnosen (23 %) deutlich häufiger als falsch-benigne Diagnosen (4 %). Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch in der Vorstudie der Berliner Charité, bei der sich 23 % falsch-schwerwiegende und 6 % falsch-benigne Fehldiagnosen bei Schwindel-Patienten in der Notaufnahme zeigten (Royle et al., 2011). Dass bei Schwindel-Patienten in der Notaufnahme oftmals eher eine falsch-schwerwiegende Diagnose wie ein ischämisch-bedingter Schlaganfall angenommen wird, als dass eine solche verpasst wird, spiegelt wahrscheinlich die Vorsicht von Notaufnahmeärzten wider, keine schwerwiegende Erkrankung verpassen zu wollen. Dies führt dazu, dass im Zweifelsfall „sicherheitshalber“ das diagnostische Maximalprogramm und die stationäre Aufnahme veranlasst werden. Das kann für den einzelnen Patienten und den behandelnden Arzt sicherer sein, bedeutet aber auch einen übermäßigen Verbrauch von Ressourcen und eine unnötige Mehrbelastung für die meisten Patienten und das Gesundheitssystem (Newman-Toker, 2016a; Saber Tehrani et al., 2018). Es ist aber immerhin anzunehmen, dass durch solch ein „übersensitives“ Vorgehen weniger Schlaganfälle bei Schwindel-Patienten in deutschen Notaufnahmen verpasst werden. In nordamerikanischen Notaufnahmen werden Patienten mit Schwindel häufiger direkt nach Hause entlassen, sodass klinische Kontrollen und Korrekturen initialer Fehldiagnosen kaum möglich sind. So zeigte eine bevölkerungsbasierte Studie von Atzema et al. (2016) mit über 40.000 Patienten, dass Schwindel-Patienten, die mit einer vermeintlich benignen „peripher-vestibulären“ Diagnose aus kanadischen Notaufnahmen entlassen wurden, verglichen mit der Kontrollgruppe ein 50-fach erhöhtes relatives Risiko für einen Schlaganfall in den auf die Entlassung folgenden sieben Tagen hatten.

In der vorliegenden Arbeit lag die durch die klinische Reevaluation auf der Station überprüfbare Rate von verpassten Schlaganfällen bei 2,3 %. Als akzeptables Risiko, eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Krankheit in der Notaufnahme zu verpassen, wird ein allgemeiner Schwellenwert von 1 % angegeben (Newman-Toker, 2016a). Bei dieser Studie liegt der Wert mit 2,3 % zwar über der genannten Risikotoleranz, trotzdem ist der Anteil, insbesondere gegenüber anderen Studien, sehr gering. Royl et al. (2011) berichteten von etwa 14 % verpassten Schlaganfällen bei akuten Schwindel-Patienten in einer universitären Notaufnahme. Kerber et al. (2006) berichteten, dass 35 % aller Schlaganfall-/TIA-Patienten mit isoliertem Schwindel initial in der Notaufnahme nicht als solche erkannt wurden (Kerber et al., 2006). Nach Newman-Toker et al. (2013b) werden in US-Notaufnahmen schätzungsweise 20 % bis 34 % aller Schlaganfälle/TIA bei akuten Schwindel-Patienten zunächst verpasst.

Dieser im Vergleich geringe Anteil an verpassten Schlaganfällen kann darin begründet sein, dass in der Lübecker Notaufnahme vorwiegend neurologische Weiterbildungsassistenten die Patienten mit Schwindel beurteilen. Bei Unsicherheiten wird eine schwerwiegende (neurologische) Differentialdiagnose wie der Schlaganfall einer benignen Schwindel-Diagnose vorgezogen, um negative Konsequenzen für den Patienten und den Arzt zu vermeiden (Royl et al., 2011). Diese Schlussfolgerung deckt sich mit den Aussagen von Arch et al. (2016), dass deutlich weniger Schlaganfälle übersehen werden, wenn Neurologen in der Notaufnahme tätig sind. Auch Nakajima et al. (2008) stellten fest, dass das Risiko eines verpassten Schlaganfalls (diagnostiziert durch einen zweiten Notaufnahmebesuch) bei Patienten höher war, die initial nicht von einem Neurologen untersucht und beurteilt wurden.

Weiterführende Analysen zeigten zudem, dass vor allem Fehler in der Anamnese und Befunderhebung beziehungsweise der Befundinterpretation zu den Fehldiagnosen beitragen. In der aktuellen Studienkohorte waren Neuritis vestibularis und Zerebrale Ischämie die Verdachtsdiagnosen in der Notaufnahme, die am häufigsten im stationären Verlauf korrigiert werden mussten (39 % und 44 %). BPLS stellte sich als die Diagnose heraus, die am häufigsten in der Notaufnahme verpasst wurde. Die Abgrenzung dieser einzelnen Diagnosen zu den jeweils anderen scheint also besonders herausfordernd für Notaufnahme-Ärzte zu sein, die noch in Weiterbildung und damit ohne spezielle neurootologische Expertise sind. Diese Feststellung wird auch durch vorherige Studienergebnisse bestätigt, die belegen, dass gerade der BPLS und die NV oft miteinander (Kerber et al., 2011), aber eben auch mit einem ischämischen Schlaganfall verwechselt werden (Lee et al., 2006; Royl et al., 2011).

Die Analyse der dokumentierten anamnestischen Informationen und Ergebnisse der klinischen/okulomotorischen Untersuchung beziehungsweise deren Interpretation brachte verschiedene Ursachen hervor, die zu den Fehldiagnosen beigetragen haben. So wurde bei den Patienten, bei denen ein BPLS initial verpasst wurde, in 39 % der Fälle nicht nach der Symptombdauer (<1 Minute), in 37 % nicht nach dem Verlauf (Attacken) und in 32 % nicht nach etwaigen Auslösefaktoren (Lagerung, Kopfbewegung) gefragt sowie in 27 % der Fälle die diagnostische Lagerungsprobe ausgelassen. Bei Patienten, bei denen eine NV mit einem Schlaganfall verwechselt wurde, wurden die HINTS in 39 % der Fälle gar nicht oder nur inkomplett durchgeführt und in 67 % wurde der Befund eines durchgeführten KIT fehlinterpretiert (z.B. pathologischer KIT, dennoch Wertung als Schlaganfall und Aufnahme auf die Stroke-Unit). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Kerber et al. (2015). Demnach werden gerade die okulomotorischen Untersuchungen in Notaufnahmen noch zu selten durchgeführt und zu häufig fehlinterpretiert. Die fehler- und lückenhafte Durchführung dieser Untersuchungstechniken könnte auf fehlende Kenntnisse eines diagnostischen Algorithmus einschließlich okulomotorischer Zeichen bei Notaufnahmeärzten zurückzuführen sein, verbunden mit dem mangelnden Vertrauen in die eigene Fähigkeit, diese Untersuchungen anzuwenden und den eigenen Befunden zu vertrauen (Saber Tehrani et al., 2018).

Die fehlerhafte Interpretation der KIT/HINTS und die Unsicherheiten der Ärzte hinsichtlich der erhobenen klinischen Befunde lassen auf diverse Ursachen schließen. Zum einen sind diese klinischen Untersuchungstechniken zum Teil anspruchsvoll und die Befundinterpretationen schwierig (Kerber et al., 2011). Zum anderen ist die Güte der klinischen Tests abhängig vom Ausbildungsgrad und der Expertise des untersuchenden Arztes, der gerade in der Notaufnahme, in der im Schichtbetrieb gearbeitet wird, häufig ein junger internistischer oder neurologischer Weiterbildungsassistent ohne spezielles neurootologisches Fachwissen ist (Jorns-Häderli et al., 2007; Newman-Toker et al., 2013b).

4.2. Zum Nutzen kranialer Bildgebung

Passend zur klinischen Erfahrung, dass die Unsicherheit in der klinischen Einschätzung häufig durch vermehrten Einsatz technischer Zusatzdiagnostik zu kompensieren versucht wird, wird auch bei akuten Schwindel-Patienten sehr häufig eine kraniale Bildgebung angefordert (Helmchen et al., 2014; Navi et al., 2013). So werden laut einer Studie von Saber Tehrani et al. (2013) etwa die Hälfte aller Schwindel-Patienten in US-Notaufnahmen einer cCT unterzogen.

Einer deutschen Studie zufolge werden schätzungsweise bei über 80 % aller Schwindel-Patienten mit einer peripher-vestibulären Erkrankung kraniale Bildgebungen (cMRT/cCT) verwendet, wodurch die bildgebende Diagnostik zu dem am häufigsten angewandten diagnostischen Verfahren wird (Grill et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit waren es sogar 88 % aller Schwindel-Patienten, die noch während des Aufenthalts in der Notaufnahme eine cCT erhielten, und jeder zweite Patient wurde im stationären Verlauf noch einer cMRT unterzogen. Die wenigen Patienten, die gar keine kraniale Bildgebung erhielten, waren häufiger weiblich, berichteten typischerweise über transiente Schwindel-Symptome beziehungsweise Auslösefaktoren und wiesen in der klinischen Untersuchung keine zentralen okulomotorischen Zeichen oder fokal-neurologischen Defizite auf. Dies könnte eine klinische Präselektion der Ärzte in der Notaufnahme widerspiegeln, durch die insbesondere Frauen mit vorübergehenden Symptomen und unauffälliger neurologischer Untersuchung vor unnötiger Strahlenbelastung im Rahmen einer cCT-Bildgebung bewahrt werden sollen.

Gerade in der Akutsituation weist die kraniale Bildgebung nur bei einem Teil der Schwindel-Patienten eine AHL nach, je nach Zusammensetzung der Studienpopulation liegt der Anteil bei etwa 3 % - 4 % in einer Gruppe unselektierter Schwindel-Patienten (Kerber et al., 2006; Newman-Toker et al., 2008a), bei 27 % der Patienten mit einem akuten, aber transienten vestibulären Syndrom (Choi et al., 2017) und bei bis zu 75 % der Patienten mit akutem und persistierendem vestibulären Syndrom und hohem kardiovaskulären Risikoprofil (Kattah et al., 2009). Das belegt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Detektieren einer AHL, insbesondere eines ischämischen Infarkts, sehr abhängig von der klinischen Vorauswahl der Patienten, der Bildgebungsmodalität und dem Einsatzzeitpunkt ist (Saber Tehrani, et al., 2018; Saber Tehrani, et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit wiesen etwa 7 % aller Patienten, die eine cCT noch in der Notaufnahme erhielten, eine AHL auf. Von den Patienten, die eine cMRT erhielten, waren etwa 19 % positiv für eine AHL. Die Unterschiede in der Nachweisrate zwischen den beiden Bildgebungsmodalitäten ergeben sich aus verschiedenen Faktoren. Zum einen ist die cMRT sensitiver für ischämische Schlaganfälle (Chalela et al., 2007). Zum anderen hat die verzögerte cMRT nach 48 bis 72 Stunden gerade für kleinere vertebrobasiläre Infarkte eine höhere Sensitivität als die frühe cMRT (Kattah et al., 2009; Saber Tehrani et al., 2014). Zudem war zudem die Kohorte, die eine cMRT erhielt, kleiner und vorselektierter als die Patientengruppe, die eine cCT in der INA erhielt.

Obgleich es demnach sinnvoll erscheint, bei Verdacht auf einen zentralen Schwindel (meist ischämischer Schlaganfall) anstelle einer cCT direkt eine cMRT durchzuführen, ist dieses Vorgehen im klinischen Alltag aufgrund begrenzter Verfügbarkeit und höherer Kosten nicht realistisch (Newman-Toker, 2016a; Saber Tehrani et al., 2018). Andererseits ist in der Notaufnahme auch die Durchführung einer cCT-Bildgebung nicht bei jedem Patienten mit Schwindel sinnvoll, da viele einer unnötigen Strahlenbelastung ausgesetzt wären und dennoch viele VBS-Infarkte wegen der geringen Sensitivität der Methode verpasst werden (Newman-Toker, 2016a). Eine vermehrte Durchführung von cCTs in der Notaufnahme führt daher nicht zu einer Verbesserung der Schlaganfalldiagnosen (Kim et al., 2012). Nach der Studie von Grewal et al. (2015) ist es sogar möglich, dass die cCT-Bildgebung im Falle eines Normalbefundes aufgrund ihrer schlechten Sensitivität für Ischämien Ärzte von der Diagnose eines Schlaganfalls fälschlicherweise abbringen kann.

Es ist daher notwendig und darüber hinaus in der Kosten-Nutzen-Abwägung sinnvoll die Patienten klinisch zu präselektieren, um diejenigen zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Auffälligkeiten in der Bildgebung aufweisen werden. Die vorliegende Arbeit lieferte Erkenntnisse, welche klinischen Parameter für solch eine Vorauswahl geeignet sein können.

So hatten Patienten mit zentral-okulomotorischen Zeichen und fokal-neurologischen Defiziten in der neurologischen Untersuchung ein signifikant erhöhtes Risiko für eine AHL in der Bildgebung. Diese klinischen Parameter stellten somit die besten singulären klinischen Prädiktoren für eine AHL (zumeist ischämischer Schlaganfall) bei Patienten mit akutem Schwindel dar. Ein signifikant reduziertes Risiko lag hingegen bei Patienten mit lediglich transienten Schwindel-Symptomen vor.

Zwar waren auch die vaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, ein hoher ABCD²-Score ≥ 4) in der univariaten logistischen Regression mit einem höheren Risiko für eine AHL in der Bildgebung assoziiert, dies bestätigte sich aber in der multivariaten Analyse nicht.

Die vorliegende Arbeit bestätigt damit frühere Studienergebnisse bezüglich geeigneter Prädiktoren für einen klinisch oder bildgebend gesicherten zentralen Schwindel (Chase et al., 2012; Cheung et al., 2010; Kerber et al., 2015; Navi et al., 2012b). So wurden bereits in der Arbeit von Chase et al. (2012) und Navi et al. (2012b) fokal-neurologische Defizite, ein höheres Alter (≥ 60 Jahre) und eine Stand-/Gangunfähigkeit als unabhängige Prädiktoren für einen Schlaganfall identifiziert. Laut Kerber et al. (2015) gingen bei akuten Schwindel-Patienten ein

erhöhter ABCD²-Score, zentral-okulomotorische Zeichen, fokale-neurologische Defizite und ein Schlaganfall in der Krankenvorgeschichte mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher.

Zusammengefasst sollten also Schwindel-Patienten in der Notaufnahme in jedem Fall eine kraniale Bildgebung erhalten, wenn sie in der neurologischen Untersuchung ein zentrales okulomotorisches Zeichen oder ein fokale-neurologisches Defizit aufweisen. Im Gegensatz zur Empfehlung von Zwergal et al. (2017) sollte nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit das vorbestehende vaskuläre Risikoprofil der Patienten nicht darüber entscheiden, ob eine kraniale Bildgebung durchgeführt wird oder nicht.

Da Patienten mit akutem Schwindel jedoch auch dann eine zentral-ischämische Genese haben können, wenn keine offensichtlichen fokale-neurologischen Defizite oder zentralen Augenbewegungsstörungen vorliegen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine weiterführende Analyse durchgeführt, die die Wahrscheinlichkeit einer AHL innerhalb bestimmter "Schwindelsyndrom-Gruppen" untersuchte. Die Kategorisierung in die verschiedenen Schwindelsyndrom-Gruppen fand unter Verwendung von Informationen statt, die sowohl aus der Schwindelsymptomatik, zum Beispiel dem Zeitpunkt, dem Verlauf und etwaige Trigger des Schwindels, als auch aus der gezielten neurootologischen Untersuchung stammten. Die Ergebnisse zeigten, dass sich durch diese Einteilung von Schwindel-Patienten sehr unterschiedliche Vor-Test-Wahrscheinlichkeiten für die Entdeckung einer AHL in der anschließenden Bildgebung finden ließen.

So lag bei (i) Patienten mit einem episodischen, durch Lagerung hervorgerufenen Schwindel und einem BPLS-typischen Nystagmus das Risiko für eine AHL bei 0 %. Diese Patienten benötigen dementsprechend keine kraniale Bildgebung. (ii) Patienten mit einem klinisch fast identischen Syndrom jedoch ohne Nystagmus oder für einen BPLS atypischen Nystagmus bei der Lagerung müssen als Patienten mit zentralem Lageschwindel eingestuft werden (Büttner et al., 1999). Diese Gruppe zeigte entsprechend auch ein leicht erhöhtes bis mittleres Risiko für eine AHL in der initialen cCT (6 %) beziehungsweise späteren cMRT (11 %). Daher sollten Patienten mit einem zentralen Lageschwindel-Syndrom wegen des Verdachts auf eine zentrale Genese mindestens eine cCT-Bildgebung in der Notaufnahme und im Falle eines negativen Ergebnisses später noch eine MRT (über 48 Stunden) erhalten, um eine etwaige VBS-Ischämie aufzudecken. (iii) Patienten mit einem AVS sollten unbedingt anhand des HINTS-Ergebnisses weiter unterteilt werden. AVS-Patienten mit negativen (auf eine periphere Vestibulopathie hinweisende) HINTS zeigten in keinem der untersuchten Fälle in der kranialen Bildgebung

eine AHL. Dies bestätigt, dass die kranielle Bildgebung in dieser Patientengruppe in der Regel entbehrlich ist (Newman-Toker et al., 2016b), was unter anderem der Empfehlung von Royle et al. (2011) widerspricht, dass alle AVS-Patienten, auch solche mit vermuteter NV, eine cMRT-Bildgebung erhalten sollen. AVS-Patienten mit positiven (auf eine ZNS-Pathologie hinweisend) HINTS (Kattah et al., 2009), hatten in der initialen cCT-Bildgebung eine 6%ige Wahrscheinlichkeit einer AHL, die im Folge-cMRT auf 21 % anstieg. Dies rechtfertigt bei HINTS-positiven Patienten die generelle Durchführung einer kraniellen Bildgebung, pragmatisch ist eine frühe cCT-Bildgebung in der Notaufnahme und eine spätere MRT nach über 48 Stunden. In der vorliegenden Analyse zeigten (iv) Patienten mit ADS das höchste Risiko für eine AHL in der kraniellen Bildgebung. Dies steht im Einklang mit Vorstudien, die zeigten, dass vor allem die akute Stand-/Gangstörung mit einer ZNS-Pathologie bei Schwindel-Patienten assoziiert ist (Kerber et al., 2006; Navi et al., 2012b). Wenn man zusätzlich den ABCD²-Score berücksichtigt, fällt auf, dass ADS-Patienten mit einem hohen ABCD²-Score ≥ 4 bereits in 22 % der Fälle im frühen CT und in 50% im späteren MRT eine AHL aufweisen. ADS-Patienten mit einem Niedrig-Risiko-ABCD²-Score < 4 hatten immerhin noch in 27 % der Fälle eine AHL in der MRT-Bildgebung (zu 7 % im CT). Im Gegensatz zu bereits existierenden Handlungsempfehlungen von Zwergal et al. (2017) und Newman-Toker (2016b) sollte daher dringend bei allen Patienten mit einem ADS unabhängig von ihrem individuellen vaskulären Risikoprofil/ABCD²-Score eine frühe cCT und bei unauffälligem Befund noch eine verzögerte cMRT durchgeführt werden. Tatsächlich sind (v) Patienten mit einem sTVS im Hinblick auf die Vielzahl der möglichen Differentialdiagnosen am schwierigsten zu beurteilen. Die Diagnosen hinter einem sTVS umfassen vertebrobasiläre TIAs, vestibuläre episodische Erkrankungen (Morbus Menière, vestibuläre Migräne, transiente vestibuläre Episode) sowie nicht-vestibuläre Ursachen wie vorübergehende Störungen des Blutzucker- oder Elektrolythaushaltes, Herz-Kreislauf-Störungen und phobische Attackenschwindel (Newman-Toker et al., 2016b). Zudem präsentieren sich sTVS-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt bereits überwiegend (73 %) wieder ohne Beschwerden oder neurologische Defizite, so dass die klinische Untersuchung für die Diagnosestellung meist nicht mehr hilfreich ist (Choi et al., 2017). Eine spezielle diffusionsgewichtete MR-Bildgebung konnte in Vorstudien immerhin zeigen, dass bei 34 % der Patienten mit der klinischen Diagnose einer TIA (Brazzelli et al., 2014) und bei 15 % der Patienten mit einem akuten transienten vestibulären Syndrom eine akute ischämische Läsion in der Bildgebung nachzuweisen ist (Choi et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde eine AHL in der frühen cCT nur bei 2 % der sTVS-Patienten und in der späteren cMRT nur bei 8 % identifiziert. Auch eine weiterführende Einteilung der sTVS-Patienten in

Risikogruppen anhand des ABCD²-Scores war hier nicht wegweisend. Patienten mit einem vermeintlichen Hoch-Risiko, also einem ABCD²-Score ≥ 4 beziehungsweise zusätzlichen ZNS-Symptomen während der vestibulären Episode, hatten eine ähnlich niedrige Wahrscheinlichkeit für eine AHL wie die übrigen sTVS-Patienten (10 % in der cMRT). Da allerdings eine vorübergehende Ischämie nicht unbedingt eine DWI-Läsion im MRT hinterlässt, die wiederum durch eine perfusionsbasierte MRT aufgedeckt werden könnte (Choi et al., 2017), widerspricht das Fehlen einer DWI-Läsion im MRT nach einer vestibulären Episode auch nicht einer ischämischen Genese einer solchen. Daher ist zu empfehlen, s-TVSPatienten zusätzlich zu einer Erhebung des vaskulären ABCD²-Scores (Cut-off ≥ 4) einer gründlichen Untersuchung mit Augenmerk auf akzessorische ZNS-Symptome und plötzliche Kopf- oder Nackenschmerzen, die auf eine Gefäßdissektion hinweisen könnten (Gottesman et al., 2012), zu unterziehen. Wenn eines dieser Zeichen positiv ist, sollte eine frühe cCT, gegebenenfalls ergänzend eine CT-Angiografie durchgeführt werden (Gottesman et al., 2012), gegebenenfalls auch eine spätere cMRT. Wenn die Zeichen negativ sind und die Symptomatik zum ersten Mal auftritt, kann bei sTVS-Patienten auch auf die cCT in der Notaufnahme verzichtet werden. Insbesondere im Fall von wiederkehrenden Symptomen sollte im zeitlichen Verlauf eine cMRT veranlasst werden, um eher seltene strukturelle Ursachen wie ein vestibuläres Schwannom (Machner et al., 2007) oder einen pathologischen Kontakt zwischen dem achten Hirnnerven und einer Kleinhirnarterie als Ursache einer vestibulären Paroxysmie (Strupp et al., 2013) auszuschließen.

Zusammenfassend ist es in dieser Arbeit gelungen, klinische Parameter zu identifizieren, die eine Vorhersage ermöglichen, welche Schwindel-Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine AHL in der Bildgebung aufweisen werden und welche nicht. Ein entsprechender klinischer Pfad beziehungsweise Algorithmus zur Entscheidungsfindung über Bildgebung bei Schwindel-Patienten wird in der Schlussfolgerung präsentiert. Durch den gezielten Einsatz von kraniellen Bildgebungsverfahren bei klinisch vorselektierten Patienten können zahlreiche Patienten vor unnötiger (Strahlen-)Belastung bewahrt sowie Ressourcen geschont und darüber hinaus solche Patienten schnell identifiziert werden, bei denen ein ischämischer Schlaganfall vorliegt, der einer akuten und zeitkritischen Therapie zugeführt werden sollte.

4.3. Intravenöse Thrombolyse bei VBS-Infarkt-Patienten

Wie auch diese retrospektive Arbeit zeigt, handelte es sich bei den Schwindel-Patienten mit einer AHL zumeist (89 %) um ischämische Schlaganfälle. Schlaganfälle sind zeitkritische Erkrankungen („time is brain“), die rasch der notwendigen Diagnostik und Therapie zugeführt werden sollten (Hennerici et al., 2017). Dies beinhaltet auch die Möglichkeit einer IVT, die innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn das klinische Outcome-Ergebnis der Patienten wesentlich verbessert (Hacke et al., 2008; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995).

Von der untersuchten Gesamtstudienpopulation kam nur ein geringer Anteil (4,1 %) der Patienten überhaupt für eine IVT in Frage. Dies waren Patienten mit einem persistierenden Schwindelsyndrom (AVS oder ADS) und klinischen Hinweisen auf eine zentral-ischämische Genese, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn die Notaufnahme erreichten und keine Kontraindikationen wie eine intrakranielle Blutung oder vorbestehende Antikoagulation hatten. Diese geringe Zahl ist vereinbar mit Voruntersuchungen, die zeigen, dass VBS-Infarkt-Patienten mit unspezifischen, schlaganfall-atypischen Symptomen wie isoliertem Schwindel und Gangunsicherheit, im Vergleich zu ACS-Patienten mit eindeutigen Schlaganfall-Symptomen wie Hemiparese oder Aphasie, erst später das Krankenhaus aufsuchen und dann bereits häufig das Lysezeitfenster von 4,5 Stunden überschritten haben (Sand et al., 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurden nun Patienten, die eine IVT erhalten hatten, mit denen verglichen, die ebenfalls die Eingangskriterien für eine IVT erfüllten, diese aber nicht erhalten hatten (NoIVT). Dadurch sollte herausgefunden werden, welche klinischen oder bildmorphologischen Parameter die Ärzte möglicherweise bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine IVT-Behandlung beeinflussten.

Im Ergebnis wurde die IVT vor allem bei Patienten appliziert, die besonders schwere vestibuläre Symptome, eine Stand-/Gangunfähigkeit und/oder fokale-neurologische Defizite mit einem (daraus resultierenden) erhöhten NIHSS-Score bei Aufnahme aufwiesen. Somit scheinen diese Faktoren die Entscheidungsfindung zugunsten einer IVT ausfallen zu lassen. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie bleibt jedoch offen, ob diese klinischen Zeichen die Ärzte von der zentralen Ätiologie (Schlaganfall) des AVS/ADS überzeugten oder ob die Symptome selbst als „beeinträchtigend genug“ angesehen wurden, um eine IVT-Behandlung zu

rechtfertigen. Keine Rolle bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine IVT spielten demografische Merkmale (Alter und Geschlecht), Komorbiditäten und vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes und vorheriger Schlaganfall), das Vorliegen zentraler okulomotorischer Störungen und die absolute Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Notaufnahme-Präsentation.

Beim Vergleich des klinischen Outcomes bei Entlassung (NIHSS-Verbesserung, Gehfähigkeit) fand sich zwischen IVT-behandelten und nicht-lysierten Patienten kein signifikanter Unterschied. Damit liefert diese kleine Kohortenanalyse zumindest keinen klaren Hinweis für einen klinischen Benefit der IVT bei VBS-Infarkt-Patienten mit AVS/ADS. Allerdings zeigte sich in der gesamten Kohorte auch keine Blutungskomplikation im Sinne einer symptomatischen ICB, sodass die IVT bei diesen Patienten zumindest auch keinen Schaden verursachte. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Vorstudien, die zeigen konnten, dass die IVT, im Gegensatz zu einigen älteren Lehrmeinungen, beim VBS-Infarkt sogar eher sicherer ist als beim ACS (Sarıkaya et al 2011).

Es bleibt jedoch festzustellen, dass in vorherigen Längsschnittstudien Patienten mit einem VBS-Infarkt (meist cerebelläre Infarkte) meistens auch ohne eine IVT-Behandlung im Verlauf von mehreren Monaten ein günstiges klinisches Outcome hatten (Nickel et al., 2018; Picelli et al., 2017). Dies könnte ein Argument sein, bei einem weniger schweren VBS-Infarkt von einer IVT abzusehen, da der klinische Netto-Nutzen (Besserung des klinischen Outcomes) in Abwägung zum möglichen Risiko einer ICB zu gering ist. Dies steht im Einklang mit den Daten dieser Studie, die zeigen, dass eine IVT eher bei Patienten durchgeführt wird, die zusätzliche behindernde fokale-neurologische Defizite aufweisen als bei Patienten mit einem isolierten AVS/ADS.

Im Hinblick auf die nötige kraniale Bildgebung vor einer IVT ist laut aktuellen Leitlinien bei Patienten mit klinischen Zeichen eines akuten ischämischen Schlaganfalls innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden die kontrastfreie cCT-Bildgebung ausreichend (Powers et al., 2019). Allerdings kann die CT-Perfusion durchaus einen diagnostischen Zusatznutzen haben, wie teils in vorausgegangenen Arbeiten und auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde. Zum einen ermöglicht die Perfusions-Bildgebung bei ausgewählten Patienten mit einem schweren ischämischen Schlaganfall (NIHSS-Score 4 - 26) ein bis zu neun Stunden nach Symptombeginn verlängertes Lysezeitfenster (Ma et al., 2019). Zum anderen kann die CT-Perfusion mit einer

hohen Sensitivität (80 %) und Spezifität (95 %) zerebrale Ischämien detektieren (Biesbroek et al., 2013). Die hypoperfundierten Areale in der CTP können die Größe des finalen Infarkt volumens in der cCT-Folgeuntersuchung verlässlich vorhersagen und sind zudem assoziiert mit dem klinischen Outcome der Patienten nach 12 Monaten (Fabritius et al., 2019; Pallesen et al., 2018).

Laut Van der Hoeven et al. (2015) könnte in der diagnostischen Aufarbeitung der Patientenfälle, bei denen der Verdacht auf einen VBS-Infarkt besteht, durch die vermehrte Durchführung von CT-Perfusionen (zusätzlich zur NCCT und CTA) die diagnostische Genauigkeit signifikant gesteigert werden. Obwohl in der aktuellen Studie signifikant häufiger IVT-Patienten eine CT-Perfusion erhielten (80 % der lysierten gegenüber 0 % der nicht-lysierten Patienten), zeigte sich jedoch hinsichtlich der Entlassdiagnose (Schlaganfall oder „stroke mimic“) kein signifikanter Unterschied zwischen IVT- und NoIVT-Patienten, sodass die vorgenannte These nicht bestätigt werden konnte.

Bei mehr als der Hälfte der IVT-Patienten, die eine CT-Perfusion erhielten, wurde ein fokales Perfusionsdefizit im vertebrobasilären Gebiet festgestellt. Der Nachweis dieser vertebrobasilären Perfusionsstörungen in der CT-Perfusion könnte die diagnostizierenden Kliniker in ihrer Annahme, dass es sich um einen VBS-Infarkt und nicht um eine harmlose periphere Vestibulopathie handelt, bestätigt und somit auch die Entscheidung für eine IVT-Behandlung unterstützt haben. Es lässt sich jedoch aufgrund des retrospektiven Designs nicht ausschließen, dass die Patienten eine IVT-Behandlung auch dann bekommen hätten, wenn keine kritische Ischämie in der CTP ersichtlich gewesen wäre.

Bemerkenswert ist, dass zumindest bei einigen IVT-behandelten AVS/ADS-Patienten bildmorphologische Hinweise für eine Rettung der „Penumbra“ gezeigt werden konnten, also des akut gefährdeten, aber noch rettbareren Hirngewebes im Randbereich eines Schlaganfalls. Diese Patienten wiesen initial größere perfusionsgestörte Hirnareale in der CTP auf als die endgültige Infarktgröße im Kontroll-cCT nach IVT. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist aufgrund der kleinen Kohorte sowie der geringeren Empfindlichkeit der cCT-Bildgebung bei der Identifizierung von Schlaganfällen, insbesondere im posterioren Kreislauf, im Vergleich zur cMRT begrenzt (Chalela et al., 2007; Saber Tehrani et al., 2018). Köhrmann et al. (2009) berichten jedoch ebenfalls von zwei VBS-Infarkt-Fällen, in denen die endgültigen Infarktareale nach der IVT-Therapie kleiner waren als in den initialen MR-Perfusionsbildgebungen zu erwarten gewesen wäre.

4.4. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit auf Grundlage einer umfangreichen retrospektiven Datenanalyse lieferte Erkenntnisse, die helfen können, die Versorgung von Patienten mit akutem Schwindel in der Notaufnahme unter „real life“ Bedingungen zu verbessern. Dies betrifft sowohl die Diagnosestellung, die unter Vermeidung von Fehldiagnosen und mit sinnvollem Einsatz kraniieller Bildgebung durchgeführt werden sollte, als auch eine etwaige IVT-Behandlung bei akuten VBS-Infarkten, die mit einem akuten Schwindel symptomatisch werden.

Bezüglich der Diagnosestellung ließen sich dank der Ergebnisse der vorliegenden Studie die verschiedenen vorbeschriebenen diagnostischen Algorithmen für akute Schwindel-Patienten in der Notaufnahme verfeinern und in einem eigenen „Lübecker Algorithmus“ verbinden (Abbildung 12). Daraus resultieren konkrete Handlungsempfehlungen für das klinische Management bei Patienten mit akutem Schwindel in der Notaufnahme.

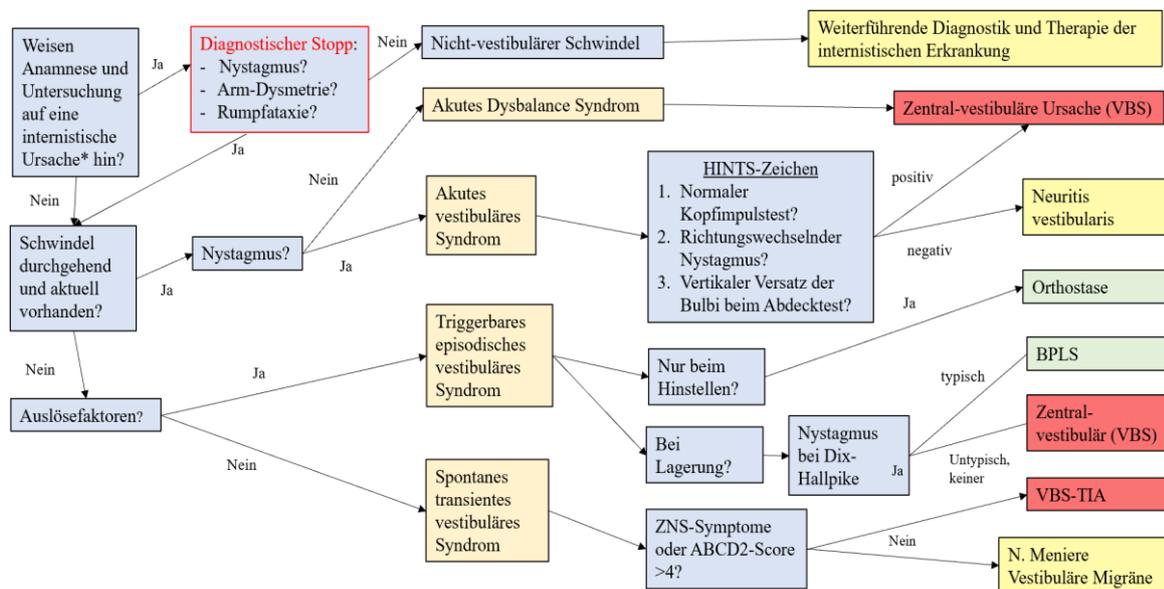


Abbildung 12: Lübecker Diagnosealgorithmus bei Patienten mit akutem Schwindel in der Notaufnahme
 Eigene Abbildung unter Einbeziehung folgender früherer Algorithmen: ATTEST (Edlow et al., 2018), München (Zwergal et al., 2017) und TiTrATE (Newman-Toker et al., 2015). Auf Basis von Informationen aus Anamnese und klinischer Untersuchung können klinische Verdachtsdiagnosen bei akutem Schwindel erarbeitet werden.

Diesem Algorithmus entsprechend sollten Patienten mit akutem Schwindel in der Notaufnahme zuerst auf eine internistische Ursache untersucht werden. Internistische Ursachen umfassen toxische, metabolische, infektiöse oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Es sollten folgende

Punkte überprüft werden: Blutdruck (Hypotonie), EKG (Bradykardie, AV-Block), Temperatur (Fieber), Hautturgor (Exsikkose), Laborwerte (Natrium: Hyponatriämie, Hämoglobin: Anämie, Blutzucker: Hypoglykämie), Alkoholintoxikation/-entzug. Vor der Feststellung einer nicht-vestibulären Ursache sollte ein „diagnostischer Stopp“ erfolgen. Im Rahmen dieses Stopps wird nochmals gezielt nach neurovestibulären Defiziten (Nystagmus, Arm-Dysmetrie oder eine Rumpfataxie) gesucht. Als Nächstes sollte eine gründliche Anamnese den zeitlichen Verlauf und mögliche Auslösefaktoren des Schwindels erfassen. Es folgt die Prüfung eines etwaigen Spontannystagmus. Weitergehend sollten etwaige zentral-okulomotorische Zeichen beziehungsweise akzessorische ZNS-Symptome ermittelt werden. Die neurootologisch fokussierte Untersuchung sollte insbesondere die Lagerungsmanöver bei lagerungsabhängigem Schwindel und die HINTS bei einem AVS beinhalten. Studien belegen, dass auch Notaufnahmeärzte ohne neurootologische Expertise nach einer Schulung in der Lage sind, die HINTS-Untersuchung verlässlich durchzuführen und mit einer hohen Sensitivität Schlaganfälle zu identifizieren (Chen et al., 2011). Daher sollten Ärzte, die in der Notaufnahme tätig sind, regelmäßig gezielt in der Anwendung der HINTS geschult werden, um sicher und zuverlässig zentrale und peripher-hinweisende Befunde voneinander unterscheiden zu können.

Bezüglich der Problematik kranialer Bildgebung bei Schwindel-Patienten in der Notaufnahme wurde zudem auf Basis der Analysen dieser Arbeit ein weiterer klinischer Pfad entwickelt, der bei der Entscheidungsfindung helfen kann, welche Patienten eine kraniale Bildgebung erhalten sollten und welche nicht (Abbildung 13). Dabei basiert die Empfehlung auf dem im zweiten Teil dieser Arbeit ermittelten empirischen Risiko für eine AHL bei akuten Schwindel-Patienten, je nach klinischem Schwindelsyndrom beziehungsweise nach bestimmten neurologischen und/oder okulomotorischen Defiziten.

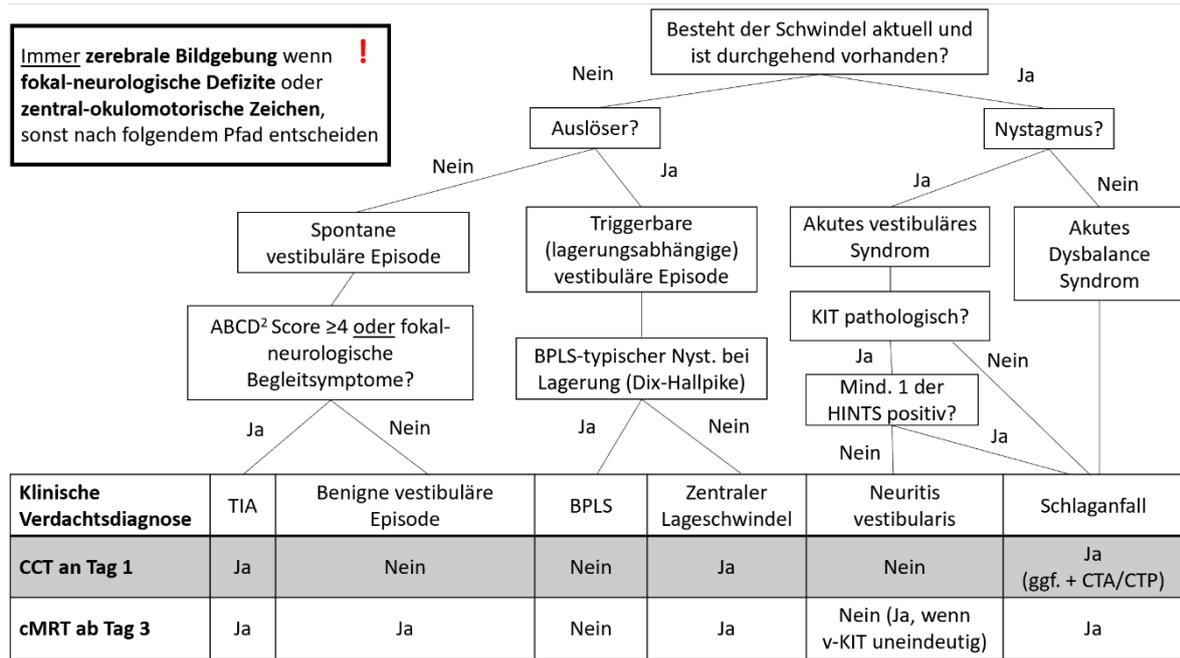


Abbildung 13: Klinischer Pfad zur Unterstützung der Entscheidung über die Durchführung kraniieller Bildgebung bei Patienten mit akutem Schwindel

Abkürzungen: TIA: vorübergehende ischämische Attacke; BPLS: Benigner paroxysmaler Positionsschwindel; CPV: zentraler Positionsschwindel

Demnach sollte bei Patienten mit zentral-okulomotorischen Zeichen und fokal-neurologischen Defiziten immer eine kraniielle Bildgebung erfolgen. Bei den verbleibenden Patienten, also denjenigen ohne eindeutige zentral-okulomotorische Auffälligkeiten oder fokal-neurologische Defizite, kann der diagnostische Nutzen einer Bildgebung anhand der Einteilung in eine Schwindelsyndrom-Gruppe abgeschätzt werden:

(1) Patienten, die keine cCT benötigen: s-EVS Patienten mit typischem Nystagmus in der Dix-Hallpike-Lagerungsprobe; HINTS-negative AVS-Patienten.

(2) Patienten, die keine initiale cCT, aber eine verzögerte MRT benötigen: s-TVS-Patienten ohne ZNS-Symptome mit niedrigem ABCD²-Score <4

(3) Patienten, die eine sofortige cCT und ggf. zusätzlich eine verzögerte cMRT benötigen: ADS-Patienten, sTVS-Patienten mit ZNS-Symptomen oder ABCD²-Score ≥ 4, s-EVS Patienten mit keinem oder atypischem Nystagmus in der Dix-Hallpike-Lagerungsprobe, HINTS-positive AVS-Patienten.

Die zeitlich verzögerte Durchführung einer cMRT mit DWI-Wichtung verringert das Risiko, kleine vertebrobasiläre Infarkte in den ersten 48 Stunden zu übersehen (Kattah et al., 2009;

Saber Tehrani et al., 2014). Der Vorteil einer frühen, wenn auch für Ischämien weniger sensitiven cCT-Bildgebung liegt darin, dass sie sensitiv genug ist, um eine intrakranielle Blutung auszuschließen und Patienten mit einem klinisch vermuteten ischämischen Schlaganfall sofort eine Thrombozytenaggregationshemmung erhalten können und nicht mehrere Tage bis zu der cMRT gewartet werden muss.

Aus dem dritten Teil dieser Arbeit, der sich mit der *IVT als Akuttherapie* bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Schwindel als Hauptsymptom beschäftigte, konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass kontrastmittelgestützte bildgebende Verfahren, wie die CT-Perfusion, bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine IVT unterstützen können. Ärzte in der Notaufnahme orientieren sich derzeit vor allem an der Schwere des vestibulären Syndroms sowie an fokale-neurologischen Defiziten, bevor sie eine IVT bei akuten Schwindel-Patienten mit klinischem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall applizieren. Diese Erkenntnisse können Ausgangspunkt für prospektive Studien in der Zukunft sein, die den Einfluss der CTP sowie die klinisch geeignetsten Marker untersuchen, die Kliniker bei der Entscheidung hinsichtlich einer IVT bei AVS/ADS-Patienten unterstützen können.

Die in dieser eher kleinen Kohortenstudie ermittelte Sicherheit der IVT bei AVS/ADS-Patienten (keine einzige symptomatische ICB) sowie ihr möglicher Effekt einer Verringerung der finalen Infarktgröße müssen ebenfalls in kommenden randomisierten kontrollierten Studien überprüft werden. Die Frage, ob oder welche AVS/ADS-Patienten mit angenommenem VBS-Infarkt thrombolysiert werden sollten, kann letztlich nur auf Basis einer kontrollierten klinischen Studie beantwortet werden. Auch lässt sich auf Basis dieser retrospektiven Kohortenanalyse bisher keine generelle Handlungsempfehlung ableiten, dass die CTP routinemäßig bei allen AVS/ADS-Patienten durchgeführt werden sollte. Allerdings kann der Einsatz der CTP in Fällen sinnvoll sein, bei denen ein unklarer akuter Schwindel mit Gangunsicherheit innerhalb des 4,5-Stunden-Lysezeitfensters vorliegt, um eine Hypoperfusion im Kleinhirn oder Hirnstamm zu entdecken, die dann wiederum die zentral-ischämische Genese unterstreicht.

4.5. Kritische Bewertung der eigenen Studie

Das retrospektive Design der Studie impliziert bereits verschiedene Limitationen. So waren die Quelldaten nicht prospektiv und kontrolliert erhoben worden. Es gab unvollständige oder fehlende Daten für einzelne Variablen, da sie in den computergestützten Patientenakten nicht erwähnt waren. Auch wurden die Informationen von wechselnden Untersuchern/Ärzten erhoben, wie es die klinische Routine im Notaufnahme-Schichtsystem mit sich bringt. Allerdings konnte zum Teil auch gerade durch das Fehlen bestimmter Informationen auf Ursachen für beispielsweise Fehldiagnosen geschlossen werden.

Zudem ist ein initialer Selektionsbias nicht ausgeschlossen. Die Studienpopulation wurde schließlich vorbestimmt durch die Entscheidung der Ärzte in der Notaufnahme, welche Patienten in die neurologische Abteilung aufgenommen werden. Da „Schwindel“ ein fächerübergreifendes Symptom darstellt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Schwindel-Patienten auch in die internistische oder HNO-ärztliche Abteilung aufgenommen wurden und dieser Analyse entgingen. Auch wurden ambulant behandelte Patienten, die direkt aus der Notaufnahme nach Hause entlassen wurden, in dieser Studie nicht berücksichtigt. Das erklärt unter anderem den geringen Anteil an BPLS-Patienten in der Studienkohorte. Ferner wurden internistisch behandelte Patienten mit einem nicht-vestibulären Schwindel allein durch die Vorauswahl „neurologische Fachabteilung“ ausgeschlossen. Da etwa die Hälfte aller Schwindel-Patienten in der Notaufnahme eine internistische zugrundeliegende Erkrankung aufweisen (Newman-Toker et al., 2008a), kann über diesen Teil der Patienten mit einem nicht-vestibulären Schwindel keine Aussage getroffen werden. Dies erklärt auch die unterschiedliche Distribution der Aufnahme- und Entlassdiagnosen im Vergleich zu vorherigen Studien, die nicht-vestibuläre Schwindel-Patienten inkludierten.

Für die Analyse der Fehldiagnoserate wurden die Diagnosen aus den Entlassberichten als Gold-Standard gewertet. Es ist allerdings möglich, dass auch diese Diagnosen nicht immer zutreffend sind, obwohl sie durch Zusatzdiagnostika unterstützt und durch einen Oberarzt und Facharzt für Neurologie abschließend gestellt wurden. In dieser retrospektiven Analyse waren sie jedoch der verlässlichste Parameter der mutmaßlichen Schwindelursache.

Bezüglich der AHL-Analysen in der Bildgebung und ihrer klinischen Prädiktoren muss einschränkend festgehalten werden, dass die Entscheidung für oder gegen eine kraniale

Bildgebung vom zuständigen Arzt in der Notaufnahme beziehungsweise später auf der Station gefällt wurde und keinem einheitlichen Studienprotokoll folgte. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die keine Bildgebung oder nur eine für ischämische Schlaganfälle wenig sensitive cCT erhielten, in einer MR-Bildgebung eine AHL gezeigt hätten.

5. Zusammenfassung

Schwindel zählt zu den häufigsten Leitsymptomen in interdisziplinären Notaufnahmen. Aufgrund der Vielzahl möglicher zugrundeliegender Erkrankungen, die harmlos bis schwerwiegend sein können, ist die Diagnostik und Therapie sehr herausfordernd. Bisherige Studien untersuchten vor allem das diagnostische und therapeutische Vorgehen neuro-otologischer Experten unter kontrollierten Studienbedingungen. Diese Arbeit befasst sich hingegen mit dem Real-Life-Szenario einer Notaufnahme und folgenden Kernfragen: (I) Wie häufig sind Fehldiagnosen und was sind die Ursachen? (II) Wie oft wird eine kraniale Bildgebung veranlasst, welchen diagnostischen Nutzen hat sie und wann wäre sie verzichtbar? (III) Welche klinischen Kriterien beeinflussen die Entscheidung über eine intravenöse Thrombolyse (IVT) bei Patienten, deren Schwindel auf einen ischämischen Schlaganfall zurückgeführt wird, und kann die perfusionsgestützte Computertomographie (CTP) diese Entscheidungsfindung unterstützen? Methodisch fußt die Arbeit auf einer retrospektiven Datenanalyse von 610 Patienten, die sich von 2016 bis 2018 mit dem Leitsymptom Schwindel in der Notaufnahme des Lübecker Universitätsklinikums vorgestellt hatten und zur diagnostischen Aufarbeitung und Therapie in die neurologische Abteilung aufgenommen wurden. Dabei wurden demografische und anamnestische Informationen, klinische Untersuchungsbefunde, Ergebnisse der Bildgebung sowie Aufnahme- und Entlassdiagnosen analysiert. Es zeigte sich, dass bei (I) 27 % dieser Patienten in der Notaufnahme eine klinisch-relevante Fehldiagnose gestellt wurde, was vor allem unnötige kraniale Bildgebungen und Aufnahmen auf die Überwachungsstation nach sich zog. Als Hauptursachen konnten eine lückenhafte Anamnese und Fehler bei der okulomotorischen Untersuchung identifiziert werden. (II) Bildgebende Verfahren wurden bei einem Großteil der Patienten durchgeführt (cMRT 88%, cCT 49%), jedoch wurde dadurch nur bei knapp einem Viertel der Fälle eine akute Hirnläsion (AHL) detektiert, hauptsächlich vertebrobasiläre Hirninfarkte (89%). Die weitere Stratifizierung und die Auswertung der Daten führten zu einem praktischen klinischen Pfad hinsichtlich des sinnvollen Einsatzes von kranialen Bildgebungen. (III) Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Entscheidung für eine intravenöse Thrombolyse (IVT) vor allem von der vestibulären Symptomschwere der Patienten, dem Vorliegen fokaler neurologischer Defizite und dem Nachweis zerebraler Perfusionsstörungen in der CTP beeinflusst wurde, sodass eine CTP die Entscheidungsfindung für oder gegen eine IVT durchaus unterstützen kann. Durch diese Arbeit, die die realen Arbeitsbedingungen einer universitären und neurologisch mitversorgten Notaufnahme zugrunde liegen, wurden neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit dem Leitsymptom Schwindel gewonnen, die künftig zu einer besseren Versorgung dieser Patienten führen können.

6. Literaturverzeichnis

- Arch, A. E., Weisman, D. C., Coca, S., Nystrom, K. V., Wira, C. R., & Schindler, J. L. (2016). Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*, *47*(3), 668–673. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010613>
- Atzema, C. L., Grewal, K., Lu, H., Kapral, M. K., Kulkarni, G., & Austin, P. C. (2016). Outcomes among patients discharged from the emergency department with a diagnosis of peripheral vertigo: Outcomes in patients discharged with peripheral vestibular disorders. *Annals of Neurology*, *79*(1), 32–41. <https://doi.org/10.1002/ana.24521>
- Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., Warlow, C., & Burn, J. (1991). Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*, *337*(8756), 1521–1526. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93206-O](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93206-O)
- Banerjee, G., Stone, S. P., & Werring, D. J. (2018). Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ*, k1185. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1185>
- Berlit, P. (Hrsg.). (2011). *Klinische Neurologie: Mit 363 Tabellen*. 3. Aufl., 425-454, Springer Medizin, Berlin
- Bhattacharyya, N., Baugh, R. F., Orvidas, L., Barrs, D., Bronston, L. J., Cass, S., Chalian, A. A., Desmond, A. L., Earll, J. M., Fife, T. D., Fuller, D. C., Judge, J. O., Mann, N. R., Rosenfeld, R. M., Schuring, L. T., Steiner, R. W. P., Whitney, S. L., & Haidari, J. (2008). Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *139*(5_suppl), 47–81. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.08.022>
- Bhattacharyya, N., Gubbels, S. P., Schwartz, S. R., Edlow, J. A., El-Kashlan, H., Fife, T., Holmberg, J. M., Mahoney, K., Hollingsworth, D. B., Roberts, R., Seidman, M. D., Steiner, R. W. P., Do, B. T., Voelker, C. C. J., Waguespack, R. W., & Corrigan, M. D. (2017). Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *156*(3_suppl), 1–47. <https://doi.org/10.1177/0194599816689667>
- Biesbroek, J. M., Niesten, J. M., Dankbaar, J. W., Biessels, G. J., Velthuis, B. K., Reitsma, J. B., & van der Schaaf, I. C. (2013). Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *35*(6), 493–501. <https://doi.org/10.1159/000350200>

- Brandt, T., Dieterich, M., & Strupp, M. (2013). *Vertigo—Leitsymptom Schwindel*. 2. Aufl., 1-35, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- Brazzelli, M., Chappell, F. M., Miranda, H., Shuler, K., Dennis, M., Sandercock, P. A. G., Muir, K., & Wardlaw, J. M. (2014). Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack: DWI and Diagnosis of TIA. *Annals of Neurology*, *75*(1), 67–76. <https://doi.org/10.1002/ana.24026>
- Büttner, Ch. Helmchen, Th. Brand. (1999). Diagnostic Criteria for Central versus Peripheral Positioning Nystagmus and Vertigo: A Review. *Acta Oto-Laryngologica*, *119*(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1080/00016489950181855>
- Cejas, L. L., Mazziotti, J., Zimmerman, A., Nofal, P., Pardal, M. F., Bonardo, P., & Reisin, R. (2019). Misdiagnosis of acute ischemic stroke in young patients. *MEDICINA (Buenos Aires)*, *79*: 90-94.
- Chalela, J. A., Kidwell, C. S., Nentwich, L. M., Luby, M., Butman, J. A., Demchuk, A. M., Hill, M. D., Patronas, N., Latour, L., & Warach, S. (2007). *Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison*. *369*, 6.
- Chase, M., Joyce, N. R., Carney, E., Saliccioli, J. D., Vinton, D., Donnino, M. W., & Edlow, J. A. (2012). ED patients with vertigo: Can we identify clinical factors associated with acute stroke? *The American Journal of Emergency Medicine*, *30*(4), 587–591. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.02.002>
- Chen, L., Lee, W., Chambers, B. R., & Dewey, H. M. (2011). Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *Journal of Neurology*, *258*(5), 855–861. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5853-4>
- Cheung, C. S. K., Mak, P. S. K., Manley, K. V., Lam, J. M. Y., Tsang, A. Y. L., Chan, H. M. S., Rainer, T. H., & Graham, C. A. (2010). Predictors of important neurological causes of dizziness among patients presenting to the emergency department. *Emergency Medicine Journal: EMJ*, *27*(7), 517–521.
<https://doi.org/10.1136/emj.2009.078014>
- Choi, K.-D., und Kim, J.-S. (2019). Vascular vertigo: Updates. *Journal of Neurology*, *266*(8), 1835–1843.
<https://doi.org/10.1007/s00415-018-9040-3>
- Choi, J.-H., Park, M.-G., Choi, S. Y., Park, K.-P., Baik, S. K., Kim, J.-S., & Choi, K.-D. (2017). Acute Transient Vestibular Syndrome: Prevalence of Stroke and Efficacy of Bedside Evaluation. *Stroke*, *48*(3), 556–562. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015507>
- Cnyrim, C. D., Newman-Toker, D., Karch, C., Brandt, T., & Strupp, M. (2008). Bedside differentiation of vestibular neuritis from central „vestibular pseudoneuritis“. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(4), 458–460. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.123596>

- De Falco, F. A., Sterzi, R., Toso, V., Consoli, D., Guidetti, D., Provinciali, L., Leone, M. A., & Beghi, E. (2008). The neurologist in the emergency department. An Italian nationwide epidemiological survey. *Neurological Sciences, 29*(2), 67–75. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0864-y>
- Demeestere, J., Wouters, A., Christensen, S., Lemmens, R., & Lansberg, M. G. (2020). Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue. *Stroke, 51*(3), 1017–1024. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028337>
- Dorňák, T., Král, M., Hazlinger, M., Herzig, R., Veverka, T., Buřval, S., Šaňák, D., Zapletalová, J., Antalíková, K., & Kaňovský, P. (2015). Posterior vs. anterior circulation infarction: Demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society, 10*(8), 1224–1228. <https://doi.org/10.1111/ij.s.12626>
- Eagles, D., Stiell, I. G., Clement, C. M., Brehaut, J., Taljaard, M., Kelly, A.-M., Mason, S., Kellermann, A., & Perry, J. J. (2008). International Survey of Emergency Physicians' Awareness and Use of the Canadian Cervical-Spine Rule and the Canadian Computed Tomography Head Rule. *Academic Emergency Medicine, 15*(12), 1256–1261. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00265.x>
- Edlow, J. A. (2013). Diagnosing dizziness: We are teaching the wrong paradigm! *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 20*(10), 1064–1066. <https://doi.org/10.1111/acem.12234>
- Edlow, B. L., Hurwitz, S., & Edlow, J. A. (2017). Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Neurology, 89*(3), 256–262. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004120>
- Edlow, J. A., Gurley, K. L., & Newman-Toker, D. E. (2018). A New Diagnostic Approach to the Adult Patient with Acute Dizziness. *The Journal of Emergency Medicine, 54*(4), 469–483. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.024>
- Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., Brott, T., Cohen, G., Davis, S., Donnan, G., Grotta, J., Howard, G., Kaste, M., Koga, M., von Kummer, R., Lansberg, M., Lindley, R. I., Murray, G., Olivot, J. M., ... Hacke, W. (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet (London, England), 384*(9958), 1929–1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5)
- Fabritius, M. P., Reidler, P., Froelich, M. F., Rotkopf, L. T., Liebig, T., Kellert, L., Feil, K., Tiedt, S., Kazmierczak, P. M., Thierfelder, K. M., Pühr-Westerheide, D., & Kunz, W. G. (2019). Incremental

- Value of Computed Tomography Perfusion for Final Infarct Prediction in Acute Ischemic Cerebellar Stroke. *Journal of the American Heart Association*, 8(21). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013069>
- Gottesman, R. F., Sharma, P., Robinson, K. A., Arnan, M., Tsui, M., Ladha, K., & Newman-Toker, D. E. (2012). Clinical Characteristics of Symptomatic Vertebral Artery Dissection: A Systematic Review. *The Neurologist*, 18(5), 245–254. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31826754e1>
- Grewal, K., Austin, P. C., Kapral, M. K., Lu, H., & Atzema, C. L. (2015). Missed Strokes Using Computed Tomography Imaging in Patients With Vertigo: Population-Based Cohort Study. *Stroke*, 46(1), 108–113. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007087>
- Grill, E., Strupp, M., Müller, M., & Jahn, K. (2014). Health services utilization of patients with vertigo in primary care: A retrospective cohort study. *Journal of Neurology*, 261(8), 1492–1498. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7367-y>
- Guler, A., Karbek Akarca, F., Eraslan, C., Tarhan, C., Bilgen, C., Kirazli, T., & Celebisoy, N. (2017). Clinical and video head impulse test in the diagnosis of posterior circulation stroke presenting as acute vestibular syndrome in the emergency department. *Journal of Vestibular Research*, 27(4), 233–242. <https://doi.org/10.3233/VES-170620>
- Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., von Kummer, R., Wahlgren, N., Toni, D., & ECASS Investigators. (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
- Hacke, W. (Hrsg.). (2016). *Neurologie*. 14. Aufl., 202, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0>
- Halmagyi, G. M. (2017). Brainstem stroke preceded by transient isolated vertigo attacks. *Journal of Neurology*, 264(10), 2170–2172. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8610-0>
- Helmchen, C., Machner, B., Lehnen, N., Jahn, K., Schneider, E., & Sprenger, A. (2014). Current state of diagnostic management of acute vertigo: A survey of neurologists in Germany. *Journal of Neurology*, 261(8), 1638–1640. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7405-9>
- Hennerici M. G., Kern R. et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 10.03.2021)

- Heuberger, M., Sağlam, M., Todd, N. S., Jahn, K., Schneider, E., & Lehnen, N. (2014). Covert Anti-Compensatory Quick Eye Movements during Head Impulses. *PLoS ONE*, *9*(4), e93086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093086>
- Jorns-Haderli, M., Straumann, D., & Palla, A. (2007). Accuracy of the bedside head impulse test in detecting vestibular hypofunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(10), 1113–1118. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.109512>
- Kattah, J. C., Talkad, A. V., Wang, D. Z., Hsieh, Y.-H., & Newman-Toker, D. E. (2009). HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome: Three-Step Bedside Oculomotor Examination More Sensitive Than Early MRI Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke*, *40*(11), 3504–3510. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.551234>
- Kattah, J. (2019). *Neuroimaging of the Acute Vestibular Syndrome and Vascular Vertigo* (S. 309–335). https://doi.org/10.1007/978-3-030-31407-1_16
- Kerber, K. A. (2009). Vertigo and Dizziness in the Emergency Department. *Emergency medicine clinics of North America*, *27*(1), 39–viii. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.09.002>
- Kerber, K. A., Brown, D. L., Lisabeth, L. D., Smith, M. A., & Morgenstern, L. B. (2006). Stroke Among Patients With Dizziness, Vertigo, and Imbalance in the Emergency Department: A Population-Based Study. *Stroke*, *37*(10), 2484–2487. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000240329.48263.0d>
- Kerber, K. A., Meurer, W. J., West, B. T., & Mark Fendrick, A. (2008). Dizziness Presentations in U.S. Emergency Departments, 1995-2004. *Academic Emergency Medicine*, *15*(8), 744–750. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00189.x>
- Kerber, K. A., Morgenstern, L. B., Meurer, W. J., McLaughlin, T., Hall, P. A., Forman, J., Mark Fendrick, A., & Newman-Toker, D. E. (2011). Nystagmus Assessments Documented by Emergency Physicians in Acute Dizziness Presentations: A Target for Decision Support?: NYSTAGMUS ASSESSMENTS DOCUMENTED BY EPS IN ACUTE DIZZINESS PRESENTATIONS. *Academic Emergency Medicine*, *18*(6), 619–626. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01093.x>
- Kerber, K. A., Meurer, W. J., Brown, D. L., Burke, J. F., Hofer, T. P., Tsodikov, A., Hoeffner, E. G., Fendrick, A. M., Adelman, E. E., & Morgenstern, L. B. (2015). Stroke risk stratification in acute dizziness presentations: A prospective imaging-based study. *Neurology*, *85*(21), 1869–1878. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002141>
- Kerber, K. A., & Newman-Toker, D. E. (2015). Misdiagnosing Dizzy Patients: Common Pitfalls in Clinical Practice. *Neurologic Clinics*, *33*(3), 565–575. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.009>

- Kerber, K. A., Callaghan, B. C., Telian, S. A., Meurer, W. J., Skolarus, L. E., Carender, W., & Burke, J. F. (2017). Dizziness Symptom Type Prevalence and Overlap: A US Nationally Representative Survey. *The American Journal of Medicine*, *130*(12), 1465.e1-1465.e9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.048>
- Keselman, B., Gdovinová, Z., Jatuzis, D., Melo, T. P. E., Vilionskis, A., Cavallo, R., Frol, S., Jurak, L., Koyuncu, B., Nunes, A. P., Petrone, A., Lees, K. R., & Mazya, M. V. (2020). Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Posterior Versus Anterior Circulation Stroke: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry and Meta-Analysis. *Stroke*, *51*(3), 876–882. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027071>
- Kim, A. S., Fullerton, H. J., & Johnston, S. C. (2011). Risk of vascular events in emergency department patients discharged home with diagnosis of dizziness or vertigo. *Annals of Emergency Medicine*, *57*(1), 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.06.559>
- Kim, A. S., Sidney, S., Klingman, J. G., & Johnston, S. C. (2012). Practice variation in neuroimaging to evaluate dizziness in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, *30*(5), 665–672. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.02.038>
- Köhrmann Martin, Sauer Roland, Huttner Hagen B., Engelhorn Tobias, Doerfler Arnd, & Schellinger Peter D. (2009). MRI Mismatch–Based Intravenous Thrombolysis for Isolated Cerebellar Infarction. *Stroke*, *40*(5), 1897–1899. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532838>
- Kuruvilla, A., Bhattacharya, P., Rajamani, K., & Chaturvedi, S. (2011). Factors Associated With Misdiagnosis of Acute Stroke in Young Adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *20*(6), 523–527. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.005>
- Lawhn-Heath, C., Buckle, C., Christoforidis, G., & Straus, C. (2013). Utility of head CT in the evaluation of vertigo/dizziness in the emergency department. *Emergency Radiology*, *20*(1), 45–49. <https://doi.org/10.1007/s10140-012-1071-y>
- Lee, H., Sohn, S.-I., Cho, Y.-W., Lee, S.-R., Ahn, B.-H., Park, B.-R., & Baloh, R. W. (2006). Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: Frequency and vascular topographical patterns. *Neurology*, *67*(7), 1178–1183. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238500.02302.b4>
- Lee, S.-H., & Kim, J.-S. (2015). Acute Diagnosis and Management of Stroke Presenting Dizziness or Vertigo. *Neurologic Clinics*, *33*(3), 687–698, xi. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.006>
- Lees, K. R., Emberson, J., Blackwell, L., Bluhmki, E., Davis, S. M., Donnan, G. A., Grotta, J. C., Kaste, M., von Kummer, R., Lansberg, M. G., Lindley, R. I., Lyden, P., Murray, G. D., Sandercock, P. A. G., Toni, D.,

- Toyoda, K., Wardlaw, J. M., Whiteley, W. N., Baigent, C., ... del Zoppo, G. J. (2016). Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*, *47*(9), 2373–2379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013644>
- Ma, H., Campbell, B. C. V., Parsons, M. W., Churilov, L., Levi, C. R., Hsu, C., Kleinig, T. J., Wijeratne, T., Curtze, S., Dewey, H. M., Miteff, F., Tsai, C.-H., Lee, J.-T., Phan, T. G., Mahant, N., Sun, M.-C., Krause, M., Sturm, J., Grimley, R., ... Donnan, G. A. (2019). Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *New England Journal of Medicine*, *380*(19), 1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
- Machner, B., Gottschalk, S., Sander, T., Helmchen, C., & Rambold, H. (2007). Intralabyrinthine schwannoma affecting the low but not high frequency function of the vestibulo-ocular reflex: Implications for the clinical diagnosis of chronic peripheral vestibular deficits. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(7), 772–774. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106179>
- Machner, B., Sprenger, A., Füllgraf, H., Trillenber, P., & Helmchen, C. (2013). Videobasierter Kopfpulstest: Bedeutung für die Routinediagnostik von Schwindelerkrankungen. *Der Nervenarzt*, *84*(8), 975–983. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3824-6>
- Makin, S. D. J., Doubal, F. N., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2015). Clinically Confirmed Stroke With Negative Diffusion-Weighted Imaging Magnetic Resonance Imaging: Longitudinal Study of Clinical Outcomes, Stroke Recurrence, and Systematic Review. *Stroke*, *46*(11), 3142–3148. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010665>
- Mantokoudis, G., Saber Tehrani, A. S., Wozniak, A., Eibenberger, K., Kattah, J. C., Guede, C. I., Zee, D. S., & Newman-Toker, D. E. (2015). VOR Gain by Head Impulse Video-Oculography Differentiates Acute Vestibular Neuritis from Stroke: *Otology & Neurotology*, *36*(3), 457–465. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000638>
- Martin-Schild, S., Albright, K. C., Tanksley, J., Pandav, V., Jones, E. B., Grotta, J. C., & Savitz, S. I. (2011). Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Annals of Emergency Medicine*, *57*(1), 42–45. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.06.564>
- Muncie, H. L. (2017). Dizziness: Approach to Evaluation and Management. *American Family Physician* *95*(3), 9.
- Nakajima, M., Hirano, T., & Uchino, M. (2008). Patients with acute stroke admitted on the second visit. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, *17*(6), 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.05.002>

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, *333*(24), 1581–1587.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
- Navi, B. B., Kamel, H., Shah, M. P., Grossman, A. W., Wong, C., Poisson, S. N., Whetstone, W. D., Josephson, S. A., Johnston, S. C., & Kim, A. S. (2012a). Application of the ABCD² Score to Identify Cerebrovascular Causes of Dizziness in the Emergency Department. *Stroke*, *43*(6), 1484–1489.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646414>
- Navi, B. B., Kamel, H., Shah, M. P., Grossman, A. W., Wong, C., Poisson, S. N., Whetstone, W. D., Josephson, S. A., Johnston, S. C., & Kim, A. S. (2012b). Rate and predictors of serious neurologic causes of dizziness in the emergency department. *Mayo Clinic Proceedings*, *87*(11), 1080–1088.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.05.023>
- Navi, B. B., Kamel, H., Shah, M. P., Grossman, A. W., Wong, C., Poisson, S. N., Whetstone, W. D., Josephson, S. A., Johnston, S. C., & Kim, A. S. (2013). The Use of Neuroimaging Studies and Neurological Consultation to Evaluate Dizzy Patients in the Emergency Department. *The Neurohospitalist*, *3*(1), 7–14. <https://doi.org/10.1177/1941874412458677>
- Neuhauser, H. K. (2007). Epidemiology of vertigo. *Current Opinion in Neurology*, *20*(1), 40–46.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328013f432>
- Newman-Toker, David E., Cannon, L. M., Stofferahn, M. E., Rothman, R. E., Hsieh, Y.-H., & Zee, D. S. (2007a). Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: A cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clinic Proceedings*, *82*(11), 1329–1340.
<https://doi.org/10.4065/82.11.1329>
- Newman-Toker, D. (2007b). *Diagnosing Dizziness in the Emergency Department—Why “What Do You Mean by ‘Dizzy’?” Should Not Be the First Question You Ask.*
- Newman-Toker, David E., Hsieh, Y.-H., Camargo, C. A., Pelletier, A. J., Butchy, G. T., & Edlow, J. A. (2008a). Spectrum of Dizziness Visits to US Emergency Departments: Cross-Sectional Analysis From a Nationally Representative Sample. *Mayo Clinic Proceedings*, *83*(7), 765–775.
<https://doi.org/10.4065/83.7.765>
- Newman-Toker, D. E., Kattah, J. C., Alvernia, J. E., & Wang, D. Z. (2008b). Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*, *70*(Issue 24, Part 2), 2378–2385. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000314685.01433.0d>

- Newman-Toker, David E., Kerber, K. A., Hsieh, Y.-H., Pula, J. H., Omron, R., Saber Tehrani, A. S., Mantokoudis, G., Hanley, D. F., Zee, D. S., & Kattah, J. C. (2013a). HINTS Outperforms ABCD2 to Screen for Stroke in Acute Continuous Vertigo and Dizziness. *Academic Emergency Medicine*, *20*(10), 986–996. <https://doi.org/10.1111/acem.12223>
- Newman-Toker, David E., Saber Tehrani, A. S., Mantokoudis, G., Pula, J. H., Guede, C. I., Kerber, K. A., Blitz, A., Ying, S. H., Hsieh, Y.-H., Rothman, R. E., Hanley, D. F., Zee, D. S., & Kattah, J. C. (2013b). Quantitative Video-Oculography to Help Diagnose Stroke in Acute Vertigo and Dizziness: Toward an ECG for the Eyes. *Stroke*, *44*(4), 1158–1161. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000033>
- Newman-Toker, David E., Moy, E., Valente, E., Coffey, R., & Hines, A. L. (2014). Missed diagnosis of stroke in the emergency department: A cross-sectional analysis of a large population-based sample. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, *1*(2), 155–166. <https://doi.org/10.1515/dx-2013-0038>
- Newman-Toker, David E., & Edlow, J. A. (2015). TiTrATE. *Neurologic Clinics*, *33*(3), 577–599. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.011>
- Newman-Toker, David E. (2016a). Missed stroke in acute vertigo and dizziness: It is time for action, not debate: Missed Stroke in Acute Vertigo. *Annals of Neurology*, *79*(1), 27–31. <https://doi.org/10.1002/ana.24532>
- Newman-Toker, David E., Della Santina, C. C., & Blitz, A. M. (2016b). Vertigo and hearing loss. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 136, S. 905–921). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00046-6>
- Nickel, A., Cheng, B., Pinnschmidt, H., Arpa, E., Ganos, C., Gerloff, C., & Thomalla, G. (2018). Clinical Outcome of Isolated Cerebellar Stroke—A Prospective Observational Study. *Frontiers in Neurology*, *9*, 580. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00580>
- Pallesen, L.-P., Lambrou, D., Eskandari, A., Barlinn, J., Barlinn, K., Reichmann, H., Dunet, V., Maeder, P., Puetz, V., & Michel, P. (2018). Perfusion computed tomography in posterior circulation stroke: Predictors and prognostic implications of focal hypoperfusion. *European Journal of Neurology*, *25*(5), 725–731. <https://doi.org/10.1111/ene.13578>
- Paul, N. L. M., Simoni, M., Rothwell, P. M., & Oxford Vascular Study. (2013). Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: A population-based study. *The Lancet. Neurology*, *12*(1), 65–71. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70299-5)
- Picelli, A., Zuccher, P., Tomelleri, G., Bovi, P., Moretto, G., Waldner, A., Saltuari, L., & Smania, N. (2017). Prognostic Importance of Lesion Location on Functional Outcome in Patients with Cerebellar Ischemic

- Stroke: A Prospective Pilot Study. *Cerebellum (London, England)*, 16(1), 257–261.
<https://doi.org/10.1007/s12311-015-0757-6>
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., Tirschwell, D. L., & on behalf of the American Heart Association Stroke Council. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12).
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
- Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 03.03.2021)
- Royl, G., Ploner, C. J., Möckel, M., & Leithner, C. (2010). Neurologische Leitsymptome in einer Notaufnahme. *Der Nervenarzt*, 81(10), 1226–1230. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3020-x>
- Royl, Georg, Ploner, C. J., & Leithner, C. (2011). Dizziness in the Emergency Room: Diagnoses and Misdiagnoses. *European Neurology*, 66(5), 256–263. <https://doi.org/10.1159/000331046>
- Saber Tehrani, A. S. S., Coughlan, D., Hsieh, Y. H., Mantokoudis, G., Korley, F. K., Kerber, K. A., Frick, K. D., & Newman-Toker, D. E. (2013). Rising Annual Costs of Dizziness Presentations to U.S. Emergency Departments. *Academic Emergency Medicine*, 20(7), 689–696. <https://doi.org/10.1111/acem.12168>
- Saber Tehrani, A. S., Kattah, J. C., Mantokoudis, G., Pula, J. H., Nair, D., Blitz, A., Ying, S., Hanley, D. F., Zee, D. S., & Newman-Toker, D. E. (2014). Small strokes causing severe vertigo: Frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology*, 83(2), 169–173.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000573>
- Saber Tehrani, Ali S., Kattah, J. C., Kerber, K. A., Gold, D. R., Zee, D. S., Urrutia, V. C., & Newman-Toker, D. E. (2018). Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke*, 49(3), 788–795. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016979>
- Sand, K. M., Naess, H., Nilsen, R. M., Thomassen, L., & Hoff, J. M. (2017). Less thrombolysis in posterior circulation infarction—a necessary evil? *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(5), 546–552.
<https://doi.org/10.1111/ane.12627>

- Sarraj, A., Medrek, S., Albright, K., Martin-Schild, S., Bibars, W., Vahidy, F., Grotta, J. C., & Savitz, S. I. (2015). Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, *10*(5), 672–678. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00952.x>
- Sarikaya, H., Arnold, M., Engelter, S. T., Lyrer, P. A., Mattle, H. P., Georgiadis, D., Bonati, L. H., Fluri, F., Fischer, U., Findling, O., Ballinari, P., & Baumgartner, R. W. (2011). Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke*, *42*(9), 2498–2502. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.607614>
- Savitz, S. I., Caplan, L. R., & Edlow, J. A. (2007). Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, *14*(1), 63–68. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2006.06.060>
- Schulz, U. G., & Fischer, U. (2017). Posterior circulation cerebrovascular syndromes: Diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *88*(1), 45–53. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311299>
- Searls, D. E., Pazdera, L., Korbel, E., Vysata, O., & Caplan, L. R. (2012). Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry. *Archives of Neurology*, *69*(3), 346–351. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2083>
- Sporns, P., Schmidt, R., Minnerup, J., Dziewas, R., Kemmling, A., Dittrich, R., Zoubi, T., Heermann, P., Cnyrim, C., Schwindt, W., Heindel, W., Niederstadt, T., & Hanning, U. (2016). Computed Tomography Perfusion Improves Diagnostic Accuracy in Acute Posterior Circulation Stroke. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, *41*(5–6), 242–247. <https://doi.org/10.1159/000443618>
- Strupp, M., & Brandt, T. (2008). Diagnosis and Treatment of Vertigo and Dizziness. *Deutsches Ärzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0173>
- Strupp, M., Hübner, K., Sandmann, R., Zwergal, A., Dieterich, M., Jahn, K., & Brandt, T. (2011). Central Oculomotor Disturbances and Nystagmus. *Deutsches Ärzteblatt Intl*, *108*(12), 197–204. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0197>
- Strupp, M., von Stuckrad-Barre, S., Brandt, T., & Tonn, J. C. (2013). Teaching NeuroImages: Compression of the eighth cranial nerve causes vestibular paroxysmia. *Neurology*, *80*(7), e77–e77. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281cc2c>
- Strupp, M., & Brandt, T. (2016). Diagnose und aktuelle Therapie von Schwindelsyndromen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *141*(23), 1698–1710. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117336>

- Tarnutzer, A. A., Berkowitz, A. L., Robinson, K. A., Hsieh, Y.-H., & Newman-Toker, D. E. (2011). Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, *183*(9), E571–E592. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100174>
- Tarnutzer, Alexander Andrea, Lee, S.-H., Robinson, K. A., Wang, Z., Edlow, J. A., & Newman-Toker, D. E. (2017). ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. *Neurology*, *88*(15), 1468–1477. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003814>
- The IST-3 collaborative group, Sandercock, P., Wardlaw, J. M., Lindley, R. I., Dennis, M., & Cohen, G. (2012). The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *The Lancet*, *379*(9834), 2352–2363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5)
- Thierfelder, K. M., Sommer, W. H., Baumann, A. B., Klotz, E., Meinel, F. G., Strobl, F. F., Nikolaou, K., Reiser, M. F., & von Baumgarten, L. (2013). Whole-brain CT perfusion: Reliability and reproducibility of volumetric perfusion deficit assessment in patients with acute ischemic stroke. *Neuroradiology*, *55*(7), 827–835. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1179-0>
- Van der Hoeven, E. J. R. J., Dankbaar, J. W., Algra, A., Vos, J. A., Niesten, J. M., van Seeters, T., van der Schaaf, I. C., Schonewille, W. J., Kappelle, L. J., & Velthuis, B. K. (2015). Additional Diagnostic Value of Computed Tomography Perfusion for Detection of Acute Ischemic Stroke in the Posterior Circulation. *Stroke*, *46*(4), 1113–1115. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008718>
- Vanni, S., Nazerian, P., Casati, C., Moroni, F., Risso, M., Ottaviani, M., Pecci, R., Pepe, G., Vannucchi, P., & Grifoni, S. (2015). Can emergency physicians accurately and reliably assess acute vertigo in the emergency department?: Nystagmus Assessment in Emergency Department. *Emergency Medicine Australasia*, *27*(2), 126–131. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12372>
- Wahlgren, N., Ahmed, N., Dávalos, A., Ford, G. A., Grond, M., Hacke, W., Hennerici, M. G., Kaste, M., Kuelkens, S., Larrue, V., Lees, K. R., Roine, R. O., Soenne, L., Toni, D., Vanhooren, G., & SITS-MOST investigators. (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet (London, England)*, *369*(9558), 275–282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60149-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60149-4)
- You, P., Instrum, R., & Parnes, L. (2019). Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, *4*(1), 116–123. <https://doi.org/10.1002/lio2.230>

Zamaro, E., Vibert, D., Caversaccio, M., & Mantokoudis, G. (2016). ORL, Hals- und Gesichtschirurgie:

«HINTS» bei akutem Schwindel: peripher oder zentral? *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 16(01), 21–23. <https://doi.org/10.4414/smf.2016.02524>

Zwergal, A., Möhwald, K., & Dieterich, M. (2017). Schwindel in der Notaufnahme. *Der Nervenarzt*, 88(6), 587–596. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0342-y>

Zwergal, Andreas, & Dieterich, M. (2020). Vertigo and dizziness in the emergency room: *Current Opinion in Neurology*, 33(1), 117–125. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000769>

7. Anhänge

7.1. Subgruppenanalyse „Thrombolyse“

Folgende Tabellen (Tabellen 10A, 10B) stellen demografische und klinische Merkmale sowie bildgebende Parameter der IVT-Patienten (n=15) und NoIVT-Patienten (n=14).

Patienten-ID	Alter	Sex	Zeit seit Symptombeginn	Schwindel syndrom	Zentral Okulomotorische Zeichen	Fokal neurologische Defizite	NIHS Aufnahme	Kontrastfreie CT (NCCT)	CT-Angiographie	CT-Perfusion	Folge-Bildgebung	Endgültige Diagnose	NIHSS Entlassung	Entlassung nach Hause
IVT_01	89	m	02:04	ADS	KIT normal	Dysarthrie, Dysphagie	1	Normal	Normal	-	CT: Keine Änderung	Hirnstamminfarkt	1	Ja
IVT_02	80	m	02:37	AVS	Horner rechts	Dysarthrie, Hemiataxie	3	Normal	Verschluss rechte VA (V3)	Hypoperfusion im PICA	CT: Infarkt re. PICA	Infarkt in Medulla + Zerebellum (PICA)	3	Nein
IVT_03	67	m	01:20	ADS	Doppelbilder (Keine eindeutige Lähmung), keine klare Blickfolge	Hemiataxie	1	Normal	Normal	-	MR: Normal	TIA (Komplette Remission < 1,5h)	0	Ja
IVT_04	49	m	01:29	AVS	Skew-Deviation, Vertikale Blickparese, blickvozierter Nystagmus	-	0	Normal	Normal	Normal	MR: Infarkt re. Thalamus	Thalamischer Infarkt	0	Ja
IVT_05	64	f	01:08	AVS	KIT normal, Strabismus divergens	Hemiataxie	1	Normal	Normal	Normal	MR: Normal	Neuritis vestibularis	0	Ja
IVT_06	65	f	01:07	AVS	Upbeat-Nystagmus, KIT normal	Dysarthrie	1	Normal	Hypoplastische re. VA, Verschluss der li. VA, Kontrastierung BA	Hypoperfusion im VBS-Territorium	CT: Keine Änderung	Hirnstamminfarkt	1	Ja
IVT_07	61	f	01:23	ADS	Keine	Hemiataxie	2	Normal	Verschluss re. SCA	Hypoperfusion im re. SCA-Territorium	CT: Infarkt re. SCA	Zerebellärer Infarkt (re. SCA)	1	Ja
IVT_08	69	m	03:23	AVS	Horner rechts	Dysarthrie, Hemiataxie, diss. Hemihypästhesie	4	Normal	Verschluss re. VA	Hypoperfusion im rechten Kleinhirn	CT: Keine Änderung	Infarkt in dorsolateraler Medulla	1	Ja
IVT_09	71	f	01:30	AVS	KIT normal, Horner rechts	Hemiataxie, Hemihypästhesie	2	Normal	Normal	Normal	CT: Keine Änderung	Infarkt in dorsolateraler Medulla	1	Ja
IVT_10	39	m	01:23	ADS	Keine	Dysarthrie, Hemiataxie	3	Normal	Normal	Normal	MR: Infarkt im Thalamus/Kapsel	Thalamischer Infarkt	0	Ja
IVT_11	67	m	02:11	ADS	Keine	Dysarthrie, Hemiataxie	3	Normal	Moderate Stenose VA4 bilateral	Normal	MR: Normal	Hirnstamminfarkt	2	Ja
IVT_12	65	m	04:03	AVS	Bilateraler blickvozierter Nystagmus	Dysarthrie, Hemiataxie, diss. Hemihypästhesie	3	Normal	Verschluss li. VA (V2)	Hypoperfusion im li. PICA-Territorium	CT: Keine Änderung	Infarkt in dorsolateraler Medulla	1	Nein
IVT_13	76	m	00:59	AVS	Keine	Dysphagie, Hypophonie, Zungendeviation nach links	1	Normal	Normal	Hypoperfusion der li. PICA und li. Pons	CT: Infarkt li. PICA, leichte hämorrhagische Transformation	Infarkt im Zerebellum und Pons	1	Nein
IVT_14	66	f	00:53	AVS	Upbeat-Nystagmus	Dysarthrie	1	Normal	Verschluss li. VA (V4)	Hypoperfusion re. SCA und Thalamus	CT: Infarkt re. SCA	Zerebellärer Infarkt (re. SCA)	0	Ja
IVT_15	41	m	01:27	AVS	Skew-Deviation, Ino links, Upbeat-Nystagmus	Dysarthrie, Hemihypästhesie, Hemiataxie	3	Ischämie li. SCA	Normal	-	MRT: Infarkt bilat. SCA, li. Pica, Thalamus, Mesenzephalon und PCA	Infarkt im Zerebellum, Thalamus und Mesenzephalon	3	Nein

Tabelle 10A: Demografische, klinische Merkmale und bildgebende Parameter der IVT-Patienten (n=15)

Patienten-ID	Alter	Sex	Zeit seit Symptombeginn	Schwindel syndrom	Zentral okulomotorische Zeichen	Fokal neurologische Defizite	NIHSS Aufnahme	Kontrastfreie CT (NCCT)	CT P	CT-Angiographie	Folge-Bildgebung	Endgültige Diagnose	NIHSS Entlassung	Entlassung nach Hause
IVT 01	58	M	03:38	AVS	KIT normal	Keine	0	Normal	-	-	-	Transiente vestibuläre Episode (SR innerhalb Stunden, vKIT normal)	0	Ja
IVT 02	50	F	01:57	AVS	Upbeat Nystagmus	Tetraataxie	2	Normal	-	Hypoplastische VA distal re, verschlossen	MR: Normal (neben distalem Verschluss der VA)	Wernicke-Enzephalopathie (Remission unter Thiamin-Therapie)	0	Ja
IVT 03	77	M	01:36	AVS	KIT normal	Milde Dysarthrie	1	Normal	-	-	-	Neuritis vestibularis rechts (vKIT normal)	0	Ja
IVT 04	66	M	02:15	ADS	Vertikale Blickparese, KIT normal	Keine	0	Normal	-	-	MR: normal	Transiente vestibuläre Episode (Spontanremission <4h, vKIT normal)	0	Ja
IVT 05	75	F	02:23	ADS	n.a.	Dysarthrie, milde Fazialstchwäche	3	Normal	-	-	MR: Kleine Läsion im paramedianen Pons	Pons-Infarkt	0	Ja
IVT 06	63	M	03:49	AVS	KIT normal	Keine	0	Normal	-	Normal	-	Transiente vestibuläre Episode (Remission innerhalb 5h, vKIT normal)	0	Ja
IVT 07	77	F	02:03	AVS	KIT normal	Hemiataxie	1	Normal	-	-	-	Hirnstamminfarkt	1	Ja
IVT 08	50	M	03:10	AVS	Rein rotatorischer Nystagmus, Abduzensparese links, Miosis links	Hemihypästhesie	2	Normal	-	-	MR: Infarkt in dorsolateraler Medulla	Infarkt der Medulla	1	Nein
IVT 09	64	F	00:39	AVS	KIT normal	Keine	0	Normal	-	-	-	Hirnstamminfarkt (klinische Diagnose)	0	Ja
IVT 10	51	M	01:03	ADS	Skew-Deviation	Milde Fazialstchwäche	1	Normal	-	Normal	MR: Kleiner Infarkt im Mesenzephalon	Infarkt im Mesenzephalon	1	Ja
IVT 11	77	F	03:38	AVS	KIT normal	Keine	0	Normal	-	-	MR: Normal	Transiente vestibuläre Episode (Remission <4h)	0	Ja
IVT 12	80	M	01:37	AVS	KIT normal	Keine	0	Normal	-	Normal	MR: Infarkt SCA links	Zerebellärer Infarkt (SCA)	0	Ja
IVT 13	52	M	01:19	ADS	KIT normal	Hemiataxie	1	Normal	-	Verschlossene VA V3/V4 links	MR: Infarkt linke PICA	Zerebellärer Infarkt (PICA links)	0	Ja
IVT 14	39	M	01:05	AVS	KIT nicht interpretierbar (wird normal gewertet)	Keine	0	Normal	-	-	MR: Infarkt rechte PICA	Zerebellärer Infarkt (PICA rechts)	0	Ja

Tabelle 10B: Demografische, klinische Merkmale und bildgebende Parameter der noIVT-Patienten (n=14)

8. Danksagungen

Herzlichen Dank an meinen hilfsbereiten und stets motivierenden Doktorvater, Dr. Björn Machner, für die anspruchsvolle und interessante Promotionsthematik sowie für die hervorragende und sehr freundliche Betreuung während der gesamten Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die unablässige Unterstützung während des Studiums und der Promotion. Insbesondere möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Partner und meiner Schwiegermutter in spe für ihre Unterstützung bedanken.

Prof. Dr. Christoph Helmchen und Dr. Andreas Sprenger spreche ich meinen Dank aus für die Bereitstellung von Grafikmaterialien und des Statistik-Programmes. Außerdem danke ich Herrn Dr. Matthias Nitschke, der mir freundlicherweise während der Datenerhebung seinen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt hat.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jin Hee Choi
Alter: 26
Geburtsort: Bad Homburg von der Höhe
E-Mail: jchoi1807@gmail.com



Hochschulstudium

2012-2013 Interdisciplinary Science
Laurentian University, Ontario, Kanada

2013-2020 Humanmedizin
Universität zu Lübeck, Deutschland

Ausbildung und Berufstätigkeit

06/2016 - 05/2017 Studentische Hilfskraft in der Gerontopsychiatrie
AMEOS Psychiatrische Klinik, Neustadt in Holstein

10/2017 - 01/2019 Studentische Hilfskraft im Studienzentrum
Dermato-Onkologie, UKSH Campus Lübeck

Zeitraum der Dissertation

03/2018 - 05/2021 Promotion in der Klinik für Neurologie
UKSH Campus Lübeck

10. Publikationslisten

Die Dissertation wurde in Teilen in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Zeitschriftenartikel

Machner, B., Choi, J. H., Trillenberg, P., Heide, W., & Helmchen, C. (2020). Risk of acute brain lesions in dizzy patients presenting to the emergency room: Who needs imaging and who does not? *Journal of Neurology*, 267(Suppl 1), 126–135.

Impact Factor: 3.9

Machner, B., Choi, J.H., Neumann, A, Trillenberg, P., Helmchen, C. (2021). What guides decision-making on intravenous thrombolysis in acute vestibular syndrome and suspected ischemic stroke in the posterior circulation?. *J Neurol* 268, 249–264.

Impact Factor: 3.9