

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. M. Endres

Habilitationsschrift

Vestibulärer Schwindel: Neue Aspekte zur Epidemiologie, Klassifikation, Differentialdiagnostik und Therapie rezidivierender vestibulärer Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Andrea Hanna Radtke
geboren am 14.01.1969 in Essen

Eingereicht: Dezember 2011
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, München
2. Prof. Dr. med. Michael Fetter, Karlsbad

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Stand der Forschung	8
2.1. Morbus Menière	8
2.1.1. Epidemiologie	8
2.1.2. Klinik	9
2.1.3. Diagnostische Kriterien	9
2.1.4. Pathophysiologie	10
2.1.5. Assoziation des M. Menière und der Migräne	11
2.1.6. Therapie	12
2.2. Vestibuläre Migräne	12
2.2.1. Epidemiologie	12
2.2.2. Klinik	13
2.2.3. Diagnostische Kriterien	14
2.2.4. Differentialdiagnose	16
2.2.5. Pathophysiologie	17
2.2.6. Therapie	18
2.3. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel	19
2.3.1. Epidemiologie	19
2.3.2. Klinik	20
2.3.3. Pathophysiologie	20
2.3.3.1. Kanalolithiasis	20
2.3.3.2. Kupulolithiasis	21
2.3.4. Diagnose	21
2.3.5. Therapie	22
2.3.5.1. Lagerungsbehandlung nach Epley und Semont	22
2.3.5.2. Selbstbehandlung – Brandt-Daroff-Manöver	23
3. Fragestellungen	25

4. Eigene Ergebnisse	26
4.1. Screening des M. Menières in der Allgemeinbevölkerung	26
4.2. Gibt es Assoziation zwischen der Migräne und dem Morbus Menière?	28
4.3. Validität klinischer diagnostischer Kriterien der vestibulären Migräne	30
4.4. Das modifizierte Epley-Manöver zur Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels	33
4.5. Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels: Semont- versus Epley-Manöver	35
5. Diskussion	37
5.1. Epidemiologie, Klassifikation und Differentialdiagnose des M. Menière und der vestibulären Migräne	38
5.1.1. Prävalenz des M. Menière und der vestibulären Migräne	38
5.1.2. Assoziation des M. Menière und der Migräne	40
5.1.3. Gemeinsamer Pathomechanismus des M. Menière und der vestibulären Migräne?	42
5.1.4. Diagnose-Kriterien der vestibulären Migräne	43
5.2. Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels	46
6. Zusammenfassung der Ergebnisse	52
7. Literatur	55
8. Danksagung	69
9. Eidesstattliche Erklärung	71

Abkürzungen

AAO	American Academy of Otolaryngology
BPLS	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
EA-2	Episodische Ataxie Typ 2
FHM	Familiäre hemiplegische Migräne
ICHD	Internationale Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (International Classification of Headache Disorders)
MEM	Modifiziertes Epley Manöver (Selbstbehandlung)
MSM	Modifiziertes Semont Manöver (Selbstbehandlung)
S.D.	Standardabweichung

1. Einleitung

Schwindel gehört zu den häufigsten Symptomen in der medizinischen Praxis und betrifft ca. 20-40% der Allgemeinbevölkerung (1-10). Ursächlich können dem wenig spezifischen Symptom Schwindel ganz unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Eine erste ätiologische Einteilung erfolgt in vestibulären Schwindel, der durch eine Funktionsstörung im peripher- oder zentral-vestibulären System verursacht wird, und nicht-vestibulären Schwindel, der durch verschiedenartige Störungen z. B. im Rahmen von kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen hervorgerufen wird. Bis vor kurzem blieb unklar, welchen Anteil die vestibulären Störungen an der Gesamtlast der Schwindelsymptome haben, da bisherige epidemiologische Untersuchungen nicht zwischen den verschiedenen Schwindeltypen differenzierten (1-8, 10). In einer kürzlich publizierten bundesweiten Untersuchung der Prävalenz der unterschiedlichen Schwindelarten und häufiger vestibulärer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands (Neuro-otologischer Survey) konnte unsere Arbeitsgruppe erstmals zeigen, dass die vestibulären Störungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 7,4% etwa ein Viertel der Schwindelsymptome mittlerer bis starker Intensität ausmachen (9). Unsere Studie belegte auch, dass vestibulärer Schwindel bei der ganz überwiegenden Mehrheit der Betroffenen (90%) in Form rezidivierender Attacken auftritt, die wegen beeinträchtigender Symptome wie Drehschwindel mit Übelkeit und Erbrechen oftmals eine Therapie erforderlich machen. Zudem geht vestibulärer Schwindel im Vergleich zu nicht-vestibulären Schwindelursachen mit einer höheren persönlichen Beeinträchtigung und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen einher (9, 11). Obwohl ca. 70% der Patienten mit vestibulärem Schwindel einen Arzt aufsuchen, ist die medizinische Versorgung von Patienten mit vestibulären Schwindelerkrankungen in Deutschland unzureichend. Weniger als die Hälfte der Patienten erhält nach

ärztlicher Konsultation eine vestibuläre Diagnose (9) und selbst die häufigsten Ursachen für rezidivierende vestibuläre Schwindelattacken wie der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) und die vestibuläre Migräne werden oft nicht erkannt und adäquat behandelt (12-14). Hingegen werden seltene Erkrankungen wie der M. Menière wahrscheinlich zu häufig diagnostiziert, da die Diagnose-Leitlinien in der klinischen Praxis nicht ausreichend angewendet werden (15, 16).

Bisherige epidemiologischer Studien lassen eine niedrige Prävalenz des M. Menière vermuten, ergaben aber aufgrund methodischer Einschränkungen sehr heterogene Prävalanzraten (16-20). Daten zur Häufigkeit des M. Menière in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands lagen zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen nicht vor.

Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit rezidivierenden vestibulären Schwindelattacken kann keiner der definierten vestibulären Erkrankungen zugeordnet werden und wird als eine ätiologisch unbestimmte Kategorie vestibulärer Störungen unter Synonymen wie „benign recurrent vertigo“ oder „benign recurrent vestibulopathy“ zusammengefasst (21-30). Eine genaue Klassifikation und differentialätiologische Abgrenzung vestibulärer Syndrome ist jedoch essentiell sowohl für die wissenschaftliche Untersuchung zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismen als auch für die Entwicklung wirksamer Therapien und eine ursachenorientierte medizinische Versorgung betroffener Patienten. Durch die klinische Beschreibung der vestibulären Migräne (21, 31-41), der nun ein Teil zuvor nicht klassifizierbarer episodischer Schwindelattacken zugeschrieben werden kann, wurde eine wichtige Lücke in der Klassifikation vestibulärer Erkrankungen geschlossen. Bislang fehlen jedoch einheitliche Diagnose-Kriterien für die vestibuläre Migräne, die in der aktuellen Version der Internationalen

Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) (42) nicht ausreichend repräsentiert ist. Unsere Arbeitsgruppe entwickelte in Anlehnung an die Migräne-Kriterien der ICHD erstmals explizite klinische Kriterien für die Diagnose der vestibulären Migräne (43), deren klinische Validierung bisher allerdings noch ausstand.

Während für die vestibuläre Migräne ein direkter Migräne-Mechanismus als Ursache der Schwindelattacken angenommen wird (33, 34), wurde darüber hinaus eine Assoziation der Migräne mit anderen vestibulären Erkrankungen wie dem BPLS nachgewiesen (44, 45). Auch für den M. Menière wurde eine Assoziation mit der Migräne vermutet (46-48). Aufgrund kontroverser Ergebnisse bisheriger Studien (49, 50) war zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen eine Assoziation des M. Menière und der Migräne jedoch noch nicht belegt.

Für die häufigste Ursache rezidivierender vestibulärer Schwindelattacken, den BPLS, konnte mittlerweile ein überzeugendes pathophysiologisches Modell entwickelt werden (51, 52). Basierend auf dem Modell der Kanalolithiasis, nach dem durch dislozierte Partikel in einem Bogengang des Innenohrs Schwindelattacken ausgelöst werden (51, 52), wurde eine sehr wirksamen Behandlung mittels physiotherapeutischer Lagerungsmanöver entwickelt, durch die Partikel aus dem Bogengang entfernt werden können (53, 54). Da oft mehrere Anwendungen notwendig werden, bis Patienten vollständig von ihrem Lagerungsschwindel befreit sind (53-58), ist die Selbstbehandlung eine sinnvolle Ergänzung zu einer durch einen Therapeuten durchgeführten Lagerungsbehandlung. Die Wirksamkeit einer Selbstbehandlung mit den heute zur Verfügung stehenden spezifischen Lagerungsmanövern (53, 54) wurde bisher nicht evaluiert.

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift präsentiert die Forschungsergebnisse verschiedener klinischer Studien zur Epidemiologie, Klassifikation, Differentialdiagnostik und Therapie rezidivierender vestibulärer Schwindelerkrankungen, einschließlich des M. Menière, der vestibulären Migräne, und des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels.

2. Stand der Forschung

2.1. Morbus Menière

2.1.1. Epidemiologie

Tritt Schwindel in Verbindung mit kochleären Symptomen auf, wird oft ein M. Menière vermutet. Während der M. Menière in spezialisierten Schwindelambulanzen mit einem Anteil von 4-13% (59-61) zu den häufig gestellten Diagnosen gehört, ist seine bevölkerungsbezogene Prävalenz jedoch vermutlich sehr niedrig. Die bisher vorliegenden epidemiologische Studien zur Prävalenz des M. Menière sind wegen methodischer Limitationen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt und ergaben sehr heterogene Prävalenzraten zwischen 17/100.000 und 513/100.000 (16-20).

Inzidenzraten werden in internationalen Studien mit 4,3/100.000 bis 46/100.000 (16, 17, 62, 63) angegeben. Frauen sind in einem Verhältnis von 1,5-2:1 etwas häufiger betroffen als Männer (16, 20, 64). Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu (19, 20). Der Altersgipfel der Erkrankung liegt bei Männern zwischen 40 und 50 Jahren und bei Frauen zwischen 30 und 40 Jahren (18). Daten zur Prävalenz des M. Menière in Deutschland lagen zum Zeitpunkt der vorgestellten Untersuchungen nicht vor.

2.1.2. Klinik

Der M. Menière ist gekennzeichnet durch die Symptom-Trias Drehschwindel, Hörminderung und Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr (46). Die Drehschwindelattacken treten spontan auf und dauern typischerweise einige Minuten bis mehrere Stunden an. Zu Beginn der Erkrankung betrifft der Hörverlust vorwiegend die tiefen Tonfrequenzen und zeigt einen fluktuierenden Verlauf. Mit fortschreitender Erkrankung stellt sich dann eine irreversible, häufig pantonale, Schallempfindungsstörung im erkrankten Ohr ein. Die Schwindelattacken treten in variabler Frequenz von wenigen Malen pro Jahr bis mehrmals pro Woche auf. Mit zunehmender Innenohrschädigung nimmt die Attackenfrequenz nach 5-10 Jahren oft deutlich ab und kann im Verlauf auch vollständig sistieren. Mit einem Befall des zweiten Ohrs ist in bis zu 50% der Fälle zu rechnen (Übersicht siehe Huppert et al. 2010) (64).

2.1.3. Diagnostische Kriterien

Da bislang kein ausreichend spezifischer Test als Goldstandard für das Vorliegen eines M. Menière existiert und die Diagnose bei typischer Klinik erst post-mortem mit dem histologischen Nachweis eines endolymphatischen Hydrops des Innenohrs gesichert werden kann, basiert die Diagnose des M. Menière auf klinischen Kriterien. Die American Academy of Otolaryngology (AAO) entwickelte Konsensus-Kriterien, die eine Abstufung in der diagnostischen Sicherheit vorsehen und zuletzt 1995 aktualisiert wurden (65). Ein *klinisch sicherer* (oder „*definite*“) M. Menière liegt vor, wenn folgende Merkmale erfüllt sind:

- 1) Mindestens zwei spontane Drehschwindelattacken von mindestens 20 Minuten Dauer

- 2) Ein mindestens einmalig audiometrisch dokumentierter Hörverlust, der eines der folgenden Merkmale erfüllt:
- a. Die mittlere Hörschwelle (Mittelwert) bei 0.25, 0.5 und 1kHz ist mindestens 15dB höher als der Mittelwert bei 1, 2 und 3kHz
oder
 - b. Der Mittelwert der Hörschwelle bei 0.5, 1, 2 und 3kHz im betroffenen Ohr ist mindest 20dB höher als auf der gesunden Seite
oder
 - c. Bei bilateralem Befall: der Mittelwert der Hörschwelle bei 0.5, 1, 2 und 3kHz ist höher als 25dB im jeweiligen Ohr.
- 3) Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr
- 4) Ausschluss anderer Ursachen für rezidivierende Drehschwindelattacken.

Wesentliches diagnostisches Kriterium ist der audiometrische Nachweis des Hörverlustes im betroffenen Ohr. Wenn dieser im Frühstadium der Erkrankung, in dem monosymptomatische Verläufe mit isolierten vestibulären oder kochleären Symptomen vorkommen (66-69), noch fehlt, ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu anderen vestibulären Erkrankungen, insbesondere zur vestibulären Migräne.

2.1.4. Pathophysiologie

Trotz zahlreicher Hypothesen ist die Ätiopathogenese des M. Menière noch nicht vollständig geklärt. Basierend auf frühen histologischen Studien gilt der endolymphatische Hydrops, d. h. eine Störung der Flüssigkeitshomöostase des Innenohrs, als pathophysiologisches Korrelat der Menière-Attacken (70, 71). Es wird

postuliert, dass es durch den Hydrops zu einer Ruptur (72, 73) oder, durch Aktivierung dehnungssensitiver Ionenkanäle (74), zu einem Leck der Reissner'schen Membran und damit zu einer Kontamination der Perilymphe mit kaliumreicher Endolymphe kommt. Dies führt zu einer toxischen Schädigung der kochleären und vestibulären Epithelzellen mit zunächst transientem, bei wiederholter Exposition irreversiblen, Funktionsverlust. Als Ursache des endolymphatischen Hydrops werden Störungen der Produktion oder Resorption der Endolymphe angenommen (75). Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Befunde gestützt, die die Ausbildung eines endolymphatischen Hydrops nach Obstruktion des Ductus und Saccus endolymphaticus nachwiesen (76-78). Beim Menschen konnten verschiedene Schädigungsmechanismen wie Infektionen (79), Traumata (80) oder ischämische Läsionen (81) des Innenohrs als Ursache eines endolymphatischen Hydrops identifiziert werden. Bisher ungeklärt ist die Entstehung des endolymphatischen Hydrops bei Patienten mit idiopathischem M. Menière. Diskutiert werden genetische (63, 82-88), virale (89) und immunologische Faktoren (90, 91).

2.1.5. Assoziation des M. Menière mit der Migräne

Eine Assoziation des M. Menière mit der Migräne wurde bereits früh vermutet, konnte aber bisher nicht eindeutig belegt werden. Begleitende Migränekopfschmerzen während der Schwindelattacken wurden bereits von Prosper Menière (46) selbst und in nachfolgenden kleineren Fallserien beschrieben (47, 48). Zwei Studien, die die Migräne-Prävalenz bei Menière-Patienten untersuchten, kamen zu kontroversen Ergebnissen. Eine Fragebogen-Studie, deren Aussagekraft jedoch aufgrund einer fehlenden Alters- und Geschlechterspezifizierung der Vergleichsgruppen eingeschränkt ist, ergab eine (nicht signifikant) niedrigere Migräne-Prävalenz bei 46 Menière-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (22% vs. 33%) (49). In einer

zweiten retrospektiven, unkontrollierten Studie wurde bei 85 Menière-Patienten eine Migräne-Prävalenz von 43% der Frauen und 19% der Männern ermittelt, die über den zum Vergleich herangezogenen bevölkerungsbezogenen Migräne-Raten von 17,6% der Frauen und 6% der Männer (92) lagen (50). In beiden Studien wichen die Diagnose-Kriterien der Migräne von den ICHD-Kriterien (93) ab. Systematische Fall-Kontroll-Studien zur Prävalenz der Migräne nach ICHD-Kriterien und begleitenden migränösen Symptomen während der Schwindelattacken bei Patienten mit M. Menière lagen zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nicht vor.

2.1.6. Therapie

Zur Therapie des M. Menière werden verschiedene systemische und lokale medikamentöse Behandlungen sowie chirurgische Verfahren eingesetzt. Eine in kontrollierten Therapiestudien nachgewiesene Wirksamkeit liegt für die Reduktion der Attackenfrequenz durch die intratympanale Applikation des ototoxischen Antibiotikums Gentamycin vor, die allerdings das Risiko eines Hörverlustes birgt (94). Zur intratympanalen Steroid-Therapie liegen bisher nur wenige kontrollierte Studien mit geringen Fallzahlen vor, die noch keine abschließenden Empfehlungen erlauben (95, 96). Die Wirksamkeit einer medikamentösen Behandlung mit Betahistin (97) und Diuretika (98) sowie einer operativen Dekompression des endolymphatischen Sacks (99) wurde bisher noch nicht in kontrollierten Studien belegt.

2.2. Vestibuläre Migräne

2.2.1. Epidemiologie

Die vestibuläre Migräne wurde erst in den letzten Jahren als eine der häufigsten Ursachen episodischer Schwindelattacken erkannt (21, 22, 24, 31-40, 43, 100-106) und zählt zu den noch weithin unterdiagnostizierten vestibulären Erkrankungen (14).

In spezialisierten Schwindelambulanzen macht die vestibuläre Migräne etwa 10% der Diagnosen aus (43, 61). Der Neuro-otologische Survey ergab eine bevölkerungsbezogene Lebenszeitprävalenz der vestibulären Migräne von annähernd 1% (14). Frauen sind etwa drei bis fünfmal so häufig betroffen wie Männer (14, 40). Die vestibuläre Migräne kann sich in jedem Lebensalter erstmals manifestieren. Der Erkrankungsgipfel liegt bei den Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, bei Männern etwas später zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (39).

2.2.2. Klinik

Die vestibuläre Migräne zeichnet sich durch die hohe inter- und intra-individuelle Variabilität ihrer klinischen Symptome aus. Leitsymptom sind episodische Drehschwindelattacken, die spontan oder durch Änderung der Kopf Lage ausgelöst werden. Häufig gehen die Schwindelattacken mit einer visuellen Bewegungssillusion („Oszillopsien“) wie einem Drehen, Schwanken oder Kippen der Umwelt als Zeichen einer vestibulären Funktionsstörung einher. Nicht selten kombinieren sich im Verlauf einer Attacke verschiedene Schwindeltypen oder lösen sich einander ab. So beginnt eine Episode häufig mit spontanem Drehschwindel und geht dann in einen Schwankschwindel über, der sich lageabhängig oder bei raschen Kopfbewegungen verstärkt. Die Dauer der Schwindelattacken ist ebenfalls außerordentlich variabel und reicht von kurzen, sekunden- oder minutenlangen Episoden bis zu längeren Attacken mit anhaltendem Schwindel über Stunden oder einige Tage. Dabei kann ein Patient unterschiedlich lange Attacken haben (14, 33-35, 39, 40, 43, 107). Begleitende kochleäre Symptome wie Tinnitus, Ohrdruck oder eine transiente Hörminderung während der Schwindelattacken werden von bis zu der Hälfte der Patienten berichtet (14, 33, 39, 105). In diesen Fällen kann die Abgrenzung zu anderen

Schwindelerkrankungen mit kombinierten vestibulo-kochleären Symptomen wie dem M. Menière erschwert sein.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten (70-90%) hat begleitende Migräne-Kopfschmerzen während der Schwindelattacken, die den diagnostischen Hinweis auf den migränösen Ursprung des Schwindels liefern (33, 39, 40, 43, 108). Etwa die Hälfte der Patienten berichtet jedoch auch von Schwindelattacken ohne Kopfschmerzen und bei 10-30% der Patienten treten Schwindel und Kopfschmerzen immer dissoziiert auf (27, 39, 43). In diesen Fällen muss in der Anamnese gezielt nach anderen migräne-typischen Begleitsymptomen wie einer Foto- oder Phonophobie oder Aura-Symptomen gefragt werden, die die Verbindung zur Migräne herstellen.

2.2.3. Diagnostische Kriterien

Die diagnostische Zuordnung der vestibulären Migräne in der klinischen Praxis wird dadurch beeinträchtigt, dass bisher noch keine international akzeptierten Diagnose-Kriterien vorliegen. In den bisher publizierten Fallserien wurden sehr heterogene diagnostische Kriterien für die vestibuläre Migräne verwendet, die eine Vergleichbarkeit der Patienten erschweren. Wegen ihrer speziellen klinischen Merkmale ist die vestibuläre Migräne in der aktuellen Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) (42) nicht ausreichend abgebildet und lässt sich in der Mehrheit der Fälle keinem der definierten Migräne-Subtypen zuordnen. Nur 10-30% der Patienten haben Schwindelattacken, die das Kriterium für die Dauer einer Migräne-Aura (5-60 min) erfüllen (34, 39, 43), weniger als 10% lassen sich nach den Kriterien einer Migräne vom Basilaris-Typ klassifizieren (39, 40, 43, 105), die mindestens zwei Aura-Symptome mit Ursprung im vertebrobasilären Stromgebiet und nachfolgenden Migräne-Kopfschmerzen verlangen (42) und bei bis zu 30% der

Patienten fehlen begleitende Migräne-Symptome während der Schwindelattacken (27, 43).

Unsere Arbeitsgruppe entwickelte in Anlehnung an die Kriterien der ICHD diagnostische Kriterien für die vestibuläre Migräne, die die spezifischen klinischen Merkmale der vestibulären Migräne berücksichtigen und die Kategorien einer sicheren und wahrscheinlichen vestibulären Migräne vorsehen (43):

A. Klinisch sichere vestibuläre Migräne

1. ≥ 2 vestibuläre Schwindelattacken
2. Migräneanamnese gemäß ICHD
3. ≥ 2 Schwindelattacken mit mindestens einem der folgenden Symptome:
 - a. migränetypische Kopfschmerzen
 - b. Fotophobie
 - c. Phonophobie
 - d. Flimmerskotom
 - e. andere Aurasymptome
4. Ausschluss anderer Ursachen rezidivierender vestibulärer Schwindelattacken.

B. Klinisch wahrscheinliche vestibuläre Migräne

1. ≥ 2 vestibuläre Schwindelattacken
2. Mindestens eins der folgenden Kriterien:
 - a. Migräneanamnese gemäß ICHD oder
 - b. ≥ 2 Schwindelattacken mit mindestens einem der folgenden Symptome:
 - a. migränetypische Kopfschmerzen
 - b. Fotophobie
 - c. Phonophobie

- d. Flimmerskotom
- e. andere Aurasymptome

3. Ausschluss anderer Ursachen rezidivierender vestibulärer Schwindelattacken.

Eine klinische Validierung dieser Kriterien stand bisher aus. Da bislang keine Längsschnittuntersuchungen des Syndroms vorliegen, blieb ebenfalls ungeklärt, wie hoch der Anteil der Patienten mit wahrscheinlicher vestibulären Migräne ist, die im Verlauf der Erkrankung die Kriterien einer sicheren vestibulären Migräne erfüllen.

2.2.4. Differentialdiagnose

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der vestibulären Symptome der vestibulären Migräne kann die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Schwindelerkrankungen in Einzelfällen schwierig sein. Manifestiert sich die vestibuläre Migräne mit rein lageabhängigen Schwindelattacken, ist die vorrangige Differentialdiagnose der BPLS. Wesentliche Unterscheidungsmerkmale sind die kürzere Episodendauer und höhere Episodenfrequenz der vestibulären Migräne im Vergleich zum BPLS (109). Eine sichere Zuordnung kann durch eine Lagerungsdiagnostik während der akuten Attacke getroffen werden, die die Differenzierung des charakteristischen peripheren Lagerungsnystagmus des BPLS von einem bei der vestibulären Migräne häufig beobachteten zentralen Lagenystagmus erlaubt (109-112).

Wegen überlappender klinischer Symptome ergeben sich Schwierigkeiten in der Unterscheidung zum M. Menière. Einerseits finden sich begleitende kochleäre Symptome bei bis zu der Hälfte der Patienten mit vestibulärer Migräne (siehe Kapitel 2.2.2.). Andererseits wurde eine Assoziation des M. Menière mit der Migräne vermutet

(siehe Kapitel 2.1.5.), deren Ausmaß und klinische Bedeutung zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen aber noch unklar war.

2.2.5. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der vestibulären Migräne ist bisher noch nicht geklärt. Video-okulographische Nystagmus-Analysen während der akuten Schwindelattacken ergaben bei der Mehrheit der Patienten Befunde einer zentral-vestibulären Dysfunktion (109, 111), in 15% fanden sich Zeichen einer peripher-vestibulären Funktionsstörung (109). Geringe zentrale okulomotorische Auffälligkeiten finden sich bei bis zu zwei Dritteln der Patienten auch im beschwerdefreien Intervall (33, 35, 39, 40, 113-115). Eine einseitige kalorische Untererregbarkeit des peripheren Vestibularorgans zeigen ca. 10-20% der Patienten (33, 35, 39, 40, 105, 113, 114, 116). Basierend auf den klinischen Befunden und pathophysiologischen Konzepten zur Entstehung der Migräne werden verschiedene Pathomechanismen der vestibulären Symptome bei der Migräne diskutiert, von denen allerdings bislang keiner bewiesen werden konnte:

- 1) Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Noradrenalin oder Calcitonin-
Gene-Related-Peptide, die während einer Migräne-Attacke freigesetzt
werden, modulieren die vestibuläre Aktivität über Rezeptoren im Innenohr und
in den zentralen vestibulären Kerngebieten (35, 117).
- 2) Ein Vasospasmus im Versorgungsgebiet der A. basilaris und ihrer Äste (A.
labyrinthii) führt zu einer transienten Funktionsstörung vestibulärer Strukturen
im Hirnstamm oder Innenohr (34, 35, 39).

- 3) Eine für die Migräne-Aura nachgewiesene „spreading depression“ mit transienter Depolarisation kortikaler Neurone führt zu einer Funktionsstörung zentral-vestibulärer Strukturen (39, 117).

- 4) Eine vielversprechende Hypothese ist die einer Mutation von Ionenkanälen, die sowohl im Innenohr als auch im Gehirn exprimiert werden (34, 118). Ionenkanal-Mutationen wurden als Ursache verschiedener paroxysmaler Erkrankungen identifiziert, die sich mit Schwindelattacken und Migräne manifestieren können. Für die familiäre hemiplegischen Migräne (FHM), die eine symptomatische Überlappung mit der Migräne vom Basilaris-Typ zeigt (119), wurden Mutationen des Calciumkanals CACNA1A (120), des spannungsabhängigen Natriumkanals SCN1A (121) und der Natrium-Kalium-Pumpe ATP1A2 (122) nachgewiesen. Für die Episodische Ataxie Typ 2 (EA-2) wurden ebenfalls Mutationen im CACNA1A-Gen gefunden (120, 123). Die EA-2 ist in 50% mit einer Migräne assoziiert (124) und kann mit Attacken ähnlich der Migräne vom Basilaris-Typ (108) oder der FHM (123) einhergehen. Eine weitere Gemeinsamkeit ist die Wirksamkeit des Carboanhydrase-Hemmers Azetazolamid bei der EA-2, der auch in der Migräne-Prophylaxe wirksam ist (125). Die Analyse von Kandidaten-Genen bei Patienten mit vestibulärer Migräne fiel aber bisher negativ aus (110, 118).

2.2.6. Therapie

Bislang liegen keine aussagekräftigen kontrollierten Therapiestudien zur Behandlung der vestibulären Migräne vor. Eine Wirksamkeit von Triptanen in der Akutbehandlung der Schwindelattacken wurde in einzelnen Fällen berichtet (34, 102). Wir führten die bisher einzige randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von 2,5mg

Zolmitriptan per os in der Attackenbehandlung der vestibulären Migräne durch. Es zeigte sich die Tendenz einer höheren Erfolgsrate für Zolmitriptan im Vergleich zu Placebo (38% vs. 22%), die bei einer unzureichenden Power der Studie keine statistische Signifikanz erreichte (126).

Anekdotische Evidenz aus Fallberichten existiert für die Wirksamkeit einer Prophylaxe der vestibulären Migräne mit den Betablockern Propranonol (105, 106, 127, 128), Metoprolol (39, 128) und Atenolol (129), außerdem für Pizotifen (127), Calcium-Kanal-Antagonisten (39, 102, 105, 127-129), trizyklische Antidepressiva (102, 105, 128, 129), Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (105), Acetazolamid (125), Diclofenamid (130), Lamotrigin (131) und Topiramamat (132) (zur Übersicht siehe Fotuhi et al. 2009) (133).

2.3. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

2.3.1. Epidemiologie

Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) ist die häufigste Ursache für rezidivierende lageabhängige Schwindelattacken und macht in spezialisierten Schwindelambulanzen bis zu 30% der Diagnosen aus (43, 61). Unsere Untersuchung einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe der erwachsenen Allgemeinbevölkerung Deutschlands (Neuro-otologischer Survey) ergab eine Lebenszeitprävalenz des BPLS von 2,4%, die mit steigendem Lebensalter zunimmt. Die Ein-Jahres-Prävalenz der Erwachsenen über 60 Jahre wurde mit 3,4% ermittelt, die kumulative Inzidenz in der Gruppe der über 80jährigen Erwachsenen liegt bei annähernd 10% (12). Frauen sind dabei etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (12, 52).

2.3.2. Klinik

Der BPLS manifestiert sich mit kurzen, aber oftmals sehr beeinträchtigenden Drehschwindelattacken, die regelmäßig durch eine Änderung der Kopfposition beim Aufrichten, Hinlegen oder Umdrehen im Bett oder durch Vorbeugen und Kopfreklination ausgelöst werden. Die einzelnen Attacken dauern nur wenige Sekunden bis maximal eine Minute an. Begleitend kann Übelkeit bis zum Erbrechen auftreten. Im Intervall klagen die Patienten bisweilen über eine leichte Stand- und Gangunsicherheit. Der BPLS tritt meist episodisch während einiger Tage bis Wochen auf und kann dann spontan sistieren. Unbehandelt liegt die mittlere Episodendauer bei ca. zwei Wochen. Ein Drittel der Patienten hat Episoden, die länger als vier Wochen andauern (12). Rezidive sind häufig und treten bei etwa der Hälfte der Patienten auf (12, 134-136). Die Rezidivrate liegt bei ca. 15% pro Jahr (135, 136).

2.3.3. Pathophysiologie

2.3.3.1. Kanalolithiasis

Die Kanalolithiasis gilt heute als allgemein anerkanntes pathophysiologisches Modell des BPLS, das die wesentlichen klinischen Befunde der Schwindelattacken erklärt (51, 52, 137). Gemäß der Kanalolithiasis-Hypothese gelangen Partikel, vermutlich Otokonien, die sich von der Makula des Utrikulus abgelöst haben (138, 139), in einen der Bogengänge des Vestibularorgans. Bei Änderungen der Kopfposition sinken die frei beweglichen Partikel aufgrund ihres Dichteunterschiedes zur umgebenden Endolymphe jeweils an den tiefsten Punkt des Bogengangs und erzeugen dadurch eine unphysiologische Endolymphströmung, die sich auf die vestibulären Sinneszellen überträgt. Über eine Aktivierung des vestibulo-okulären Reflexes werden ein charakteristischer Nystagmus und Schwindel ausgelöst. Die Richtung des Nystagmus entspricht dabei der Bewegungsebene des betroffenen Bogengangs (51,

52, 140). Aus anatomischen Gründen geraten die Partikel meist in den hinteren vertikalen Bogengang, seltener in den horizontalen oder anterioren Bogengang.

2.3.3.2 Kupulolithiasis

Bei der selteneren Variante der Kupulolithiasis lagern sich Partikel der Kupula auf und führen bei Kopflageänderung wegen ihrer höheren Dichte zu einer anhaltenden Auslenkung der vestibulären Haarzellen (141, 142). Das Modell der Kupulolithiasis erklärt klinische Befunde in einigen Fällen des BPLS, die mit der Kanalolithiasis-Hypothese nicht zu vereinbaren sind, wie das Auftreten eines unerschöpflichen Nystagmus oder eines Nystagmus entgegen der erwarteten Schlagrichtung (apogeotrop) beim BPLS des horizontalen Bogengangs (51, 143).

Eine Bestätigung der Kanalolithiasis- und Kupulolithiasis-Hypothesen fand sich im Tiermodell. Otokonien, die entweder als frei bewegliche Partikel in einen Endolymphschlauch eingebracht oder der Kupula aufgelagert wurden, führten jeweils zu einer Aktivierung der vestibulären Neurone, deren zeitliche Latenzen den unterschiedlichen Nystagmusbefunden der BPLS-Varianten entsprachen (144, 145).

2.3.4. Diagnose

Die Diagnose des BPLS wird durch eine Lagerungsprobe gestellt, bei der durch Lagerung des Patienten der für den betroffenen Bogengang charakteristische Nystagmus ausgelöst wird (146). Der typische Befund des häufigen BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs ist ein überwiegend torsionaler Nystagmus, der mit seiner schnellen Phase zum erkrankten Ohr schlägt. Zusätzlich kommt es zu einer vertikalen Nystagmus-Komponente nach oben. Weitere Merkmale des Nystagmus sind eine Latenz von 1-5 Sekunden, die kurze Dauer von wenigen Sekunden bis maximal einer Minute, der Crescendo-Decrescendo-Verlauf, das Auftreten eines

transienten Umkehrnystagmus nach Wiederaufrichten des Patienten und das Habituieren der Nystagmusantwort nach mehrmaliger Provokation (51, 52, 146-148). Bei einem BPLS des horizontalen Bogengangs wird bei Lagerung des Kopfes in der Horizontalebene zu beiden Seiten jeweils ein charakteristischer horizontaler Nystagmus zum untenliegenden Ohr ausgelöst, der bei Lagerung zur betroffenen Seite stärker ausgeprägt ist (147, 149, 150). Bei der selteneren Form der Kupulolithiasis des horizontalen Bogengangs schlägt der horizontale Nystagmus apogeotrop (zum obenliegenden Ohr) (143).

2.3.5. Therapie

2.3.5.1. Lagerungsbehandlung nach Epley und Semont

Basierend auf der Hypothese der Kanalolithiasis wurden in den letzten Jahren therapeutische Lagerungsmanöver entwickelt, durch die Partikel sehr effektiv wieder aus dem Bogengang entfernt werden können.

Das Epley-Manöver zielt darauf ab, durch sequentielle 90°-Rotationen des Kopfes in der Ebene des erkrankten Bogengangs die Partikel schrittweise durch den Kanal zu transportieren und über das Crus commune in den Utrikulus zurück zu befördern (53). Nach den Ergebnissen mehrerer unkontrollierter (53, 56, 151-153) und kontrollierter (154-163) Studien werden ca. 50-80% der Patienten nach einmaliger Anwendung des Epley-Manövers beschwerdefrei. In den meisten Studien wurde das Manöver in einer Behandlungssitzung mehrfach wiederholt, bis kein Lagerungsnystagmus mehr nachweisbar war. Nach wiederholten Behandlungssitzungen erhöht sich die Erfolgsrate auf 80-95% (55, 57, 153, 164, 165).

Beim Semont-Manöver werden die Partikel durch eine schwingvolle 180°-Lagerung von Kopf und Körper mobilisiert und aus dem Kanal befördert. Dabei muss eine

exakte Kopffrotation auf dem Körper eingehalten werden, durch die der Bogengang in der Bewegungsebene fixiert wird (54). Die Erfolgsraten des Semont-Manövers aus unkontrollierten Studien sind denen des Epley-Manövers vergleichbar mit einer ca. 50-80%iger Erfolgsrate nach einmaliger (54, 159, 166-168) und 80-95%iger Erfolgsrate nach mehrmaliger (54, 56, 57, 167, 168) Anwendung.

2.3.5.2. Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels - Brandt-Daroff-Manöver

Eine erste Selbstbehandlung des BPLS entwickelten Brandt und Daroff basierend auf der Hypothese der Kupulolithiasis (169). Das Brandt-Daroff-Manöver (BDM) besteht aus einer wiederholten Lagerung des Patienten zu beiden Seiten, durch die Partikel, die der Kupula anhaften, mobilisiert und im Bogengang verteilt werden sollen. Bei Lagerung zur erkrankten Seite liegt der betroffenen Bogengang in der Bewegungsebene, so dass jeweils Schwindel ausgelöst wird. Die Wirksamkeit des BDM wurde nur in zwei unkontrollierten Studien untersucht. In der Originalstudie waren 66 von 67 Patienten mit uni- und bilateralem BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs, die die Lagerungsbehandlung mehrmals täglich durchführten, nach drei bis 14 Tagen beschwerdefrei (169). In einer zweiten Untersuchung wurden zwölf von 20 Patienten (60%) nach einem längeren Behandlungszeitraum von einer Woche bis mehreren Monaten beschwerdefrei (56). In einer neueren Untersuchung, die eine Selbstbehandlung mit dem BDM mit der einer einmaligen Behandlung mit dem Semont-Manöver oder dem Epley-Manöver verglich, waren nach einer Behandlungswoche nur 24% der Patienten der BDM-Gruppe beschwerdefrei verglichen mit 71% der Semont- und 74% der Epley-Gruppe (159). Nachteile des BDM sind die lange Behandlungsdauer und Nebenwirkungen wie Schwindel und Übelkeit, die während einer Behandlungssitzung mehrfach provoziert werden (56).

Die Ergebnisse der vorliegenden Therapiestudien zeigen, dass sowohl das Epley- als auch das Semont-Manöver bei etwa einem Drittel der Patienten mehrfach angewendet werden müssen, bis die Patienten vollständig beschwerdefrei werden. Da beide Verfahren bislang nur von Therapeuten durchgeführt werden, sind dazu in der Regel mehrmalige Arztbesuche erforderlich. Eine Selbstbehandlung mit dem Epley- oder Semont-Manöver erscheint daher eine sinnvolle Ergänzung in der Behandlung des BPLS, um die Anzahl notwendiger Arztbesuche zu reduzieren und Patienten schneller von ihrem Lagerungsschwindel zu befreien. Zum Zeitpunkt der vorgestellten Untersuchungen wurden beide Manöver noch nicht in der Selbstbehandlung eingesetzt.

3. Fragestellungen

Die vorliegende Habilitationsschrift umfasst klinische Untersuchungen, die folgende Fragen zur Epidemiologie, Klassifikation, Differentialdiagnostik und Therapie rezidivierender vestibulärer Erkrankungen beantworten sollen:

1. Wie hoch ist die Lebenszeitprävalenz des M. Menière in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands?
2. Gibt es eine Assoziation des M. Menière mit der Migräne?
3. Wie valide sind die klinischen diagnostischen Kriterien der sicheren vestibulären Migräne im Langzeitverlauf und differenzieren sie die vestibuläre Migräne eindeutig von anderen vestibulären Erkrankungen, insbesondere dem M. Menière?
4. Entwickeln Patienten mit wahrscheinlicher vestibulärer Migräne alle Merkmale einer sicheren vestibulären Migräne im Langzeitverlauf der Erkrankung?
5. Ist eine Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels (BPLS) mit einem modifizierten Epley-Manöver wirksam?
6. Zeigt sich ein Unterschied in der Wirksamkeit einer Selbstbehandlung des BPLS mit einem modifizierten Epley-Manöver im Vergleich zu einer Selbstbehandlung mit den Brandt-Daroff-Übungen und einem modifizierten Semont-Manöver?

4. Eigene Ergebnisse

4.1. Screening des M. Menières in der Allgemeinbevölkerung

Radtko A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert T, Neuhauser H. Screening for Menière's disease in the general population – the needle in the haystack. *Acta Otolaryngol* 2008;128:272-276.

Hintergrund: Während der M. Menière eine häufige Diagnose in spezialisierten Ambulanzen ist, ist seine bevölkerungsbezogene Prävalenz vermutlich niedrig. Internationale Studien ergaben aufgrund methodischer Einschränkungen sehr heterogene Prävalenzraten. Daten zur Prävalenz des M. Menière in Deutschland lagen bisher nicht vor. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Lebenszeitprävalenz des M. Menière in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung Deutschlands zu bestimmen.

Methodik: Wir führten diese Studie als Teil einer bundesweiten Querschnittsstudie mit zweistufigem Studiendesign durch, die die Prävalenz verschiedener vestibulärer und nicht-vestibulärer Schwindelsyndrome, einschließlich des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels, der vestibulären Migräne und des M. Menières, in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands untersuchte. Dazu wurde zunächst eine repräsentativen Stichprobe der erwachsenen Allgemeinbevölkerung Deutschlands (n=4869) hinsichtlich des Symptoms „Schwindel mittlerer bis starker Intensität“ gescreent. Von den Screening-positiven Teilnehmern (n=1157) wurden 1003 Personen anhand eines semistrukturierten neuro-otologischen Telefoninterviews detailliert zu ihrem Schwindel befragt (Response-Rate 87%). Das Interview ermöglichte eine Differenzierung zwischen vestibulärem und nicht-vestibulärem

Schwindel mit einer Spezifität von 94% und Sensitivität von 84%. Bei Teilnehmern mit vestibulärem Schwindel (n=243) wurde die Diagnose eines M. Menières durch schrittweise Anwendung der Diagnose-Kriterien der American Academy of Otolaryngology (AAO, 1995) gestellt, wenn folgende anamnestische Kriterien erfüllt waren

- 1) mindestens zwei Drehschwindelattacken von mindestens 20 Minuten Dauer
- 2) einseitiger Hörverlust
- 3) mindestens ein kochleäres Symptom während mindestens zwei Drehschwindelattacken.

Ergebnisse: Die Untersuchung ergab eine Lebenszeitprävalenz von 29,4% für mäßig bis starken Schwindel und 7,4% für vestibulären Schwindel. Nach schrittweiser Anwendung der Studienkriterien für einen M. Menière erfüllten nur vier der 243 Teilnehmer mit vestibulärem Schwindel (1,6%) alle drei Kriterien, entsprechend einer bevölkerungsbezogenen Prävalenz des M. Menière von 0,12%. Basierend auf weiteren anamnestischen Angaben war bei drei der vier Teilnehmern nach neuro-otologischer Einschätzung eine andere vestibuläre Ursache der vestibulo-kochleären Symptome als wahrscheinlich anzunehmen, so dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich noch deutlich unter dem Näherungswert von 0,12% liegt.

Zusammenfassung: Obwohl der M. Menière eine häufig gestellte Diagnose in Spezialambulanzen für Schwindelerkrankungen ist, ist seine tatsächliche Bevölkerungsprävalenz niedrig (<0,12%). Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit vestibulärem Schwindel (98,4%) erfüllt die bereits durch eine detaillierte Anamnese erfragbaren Diagnose-Kriterien der AAO für einen M. Menière nicht.

4.2. Gibt es eine Assoziation zwischen der Migräne und dem Morbus Menière?

Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H.

Migraine and Menière's disease - is there a link? *Neurology* 2002;59:1700-1704.

Hintergrund: Eine Assoziation zwischen dem M. Menière und der Migräne wurde bereits seit Erstbeschreibung des Syndroms vermutet. Vorausgegangene Studien konnten aufgrund kontroverser Ergebnisse einen Zusammenhang aber bisher nicht eindeutig belegen. Ziel der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie war es, die Lebenszeit-Prävalenz der Migräne mit und ohne Aura bei Patienten mit idiopathischem M. Menière und einer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe zu vergleichen.

Methodik: Es wurden 78 Patienten aus einer Serie von 114 unselektierten Patienten einer neuro-otologischen Klinik mit der Diagnose eines uni- oder bilateralen M. Menière nach den Kriterien der American Academy of Otolaryngology (AAO 1995) untersucht. Patienten mit sekundärer Menière-Erkrankung wurden ausgeschlossen. Als Kontroll-Personen wurden 78 Patienten untersucht, die wegen eines orthopädischen Eingriffs stationär behandelt wurden, der nicht in Zusammenhang mit einer Schwindelerkrankung oder Migräne stand. Anhand eines semistrukturierten Telefoninterviews wurden die Lebenszeit-Prävalenz einer Migräne mit und ohne Aura nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD, 1988) und das Auftreten von begleitenden migränösen Symptomen während typischer Menière-Attacken erfasst.

Ergebnisse: Menière-Patienten zeigten eine zweifach erhöhte Lebenszeitprävalenz der Migräne im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (56% vs. 25%, $p < 0.001$). Bei mehr

als der Hälfte der Menière-Patienten (56%) waren Schwindelattacken immer (45%) oder manchmal (11%) von mindestens einem migränösen Symptom (Kopfschmerzen, Photophobie oder migränöse Aura) begleitet.

Zusammenfassung: Die Migräne-Prävalenz ist erhöht bei Patienten mit M. Menière. Migräne-typische Symptome sind häufige Begleitsymptome von Menière-Attacken. Eine mögliche Erklärung der Befunde ist ein gemeinsamer Pathomechanismus beider Erkrankungen. Andererseits ist die Migräne selbst eine häufige Ursache für vestibulo-kochleäre Symptome, so dass die symptomatische Überlappung alternativ auf eine fehlende Trennschärfe der aktuellen diagnostischen Kriterien des M. Menière und der vestibulären Migräne mit kochleärer Beteiligung zurückzuführen ist.

4.3. Validität klinischer diagnostischer Kriterien der vestibulären Migräne

Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine – validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia* 2011;31(8):906-913.

Hintergrund: Die vestibuläre Migräne wird in der klinischen Praxis nicht ausreichend diagnostiziert, da international akzeptierte Diagnose-Kriterien fehlen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Validität diagnostischer Kriterien einer sicheren (sVM) und wahrscheinlichen vestibulären Migräne (wVM) im Langzeitverlauf zu untersuchen.

Methodik: Wir führten bei 75 Patienten, die nach ausführlicher neuro-otologischer Diagnostik und Ausschluss anderer Ursachen der Schwindelsymptome bei Erstvorstellung in der Ambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen der Charité die Diagnose einer sVM (n=47) oder pVM (n=28) erhalten hatten, eine Verlaufsuntersuchung durch, um die initial zugeordneten Diagnosen zu überprüfen. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 8,75 Jahre \pm 1,3 Jahre (S.D.). Die Diagnose einer sVM oder wVM basierte auf folgenden Kriterien:

A. Sichere vestibuläre Migräne (sVM)

1. ≥ 2 vestibuläre Schwindelattacken
2. Migräneanamnese gemäß ICHD
3. ≥ 2 Schwindelattacken mit mindestens einem migränösen Begleitsymptom:
 - a. migränetypische Kopfschmerzen
 - b. Fotophobie
 - c. Phonophobie

- d. Flimmerskotom
- e. andere Aurasymptome

4. Ausschluss anderer Ursachen rezidivierender vestibulärer Schwindelattacken.

B. Wahrscheinliche vestibuläre Migräne (wVM)

1. ≥ 2 vestibuläre Schwindelattacken

2. Mindestens eins der folgenden Kriterien:

- a. Migräneanamnese gemäß ICHD oder
- b. ≥ 2 Schwindelattacken mit mindestens einem migränösen Begleitsymptom:
 - i. migränetypische Kopfschmerzen
 - ii. Fotophobie
 - iii. Phonophobie
 - iv. Flimmerskotom
 - v. andere Aurasymptome

4. Ausschluss anderer Ursachen rezidivierender vestibulärer Schwindelattacken.

Patienten mit kochleären Symptomen, die bei Erstvorstellung die diagnostischen Kriterien eines M. Menière nach den Diagnose-Kriterien der American Academy of Otolaryngology (AAO, 1995) erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Verlaufsuntersuchung umfasste ein semistrukturiertes klinisches Interview, eine klinische neuro-otologische Untersuchung, eine Audiometrie und eine kalorische Testung der Vestibularorgane. Basierend auf der gesamten Anamnese und den Befunden der Verlaufsevaluation wurden erneut andere mögliche Ursachen des Schwindels überprüft und eine Klassifizierung als sVM oder wVM nach den o. g. Kriterien vorgenommen. Die Validierung der Kriterien erfolgte durch Verwendung der Verlaufsdiagnose einer sVM basierend auf einer erneuten neuro-otologischen

Untersuchung und Ausschluss anderer Schwindelursachen durch einen Experten als Goldstandard.

Ergebnisse: Die initiale Diagnose einer sVM wurde bei 40 von 47 Patienten (85%) bestätigt. Vierzehn von 28 Patienten mit der Eingangsdiagnose einer wVM (50%) erfüllten im Verlauf die strikteren Kriterien einer sVM, neun initial als wVM diagnostizierte Patienten (32%) wurden auch weiterhin als wVM klassifiziert. Sechs der 47 Patienten mit der ursprünglichen Diagnose einer sVM (13%) und zwei der 28 Patienten mit der initialen Diagnose einer wVM (7%) hatten begleitende kochleäre Symptomen und eine bilaterale Schallempfindungsschwerhörigkeit mit Tieftonbeteiligung entwickelt und erfüllten formal die diagnostischen Kriterien eines bilateralen M. Menière. Alle acht Patienten zeigten jedoch für einen M. Menière untypische klinische Symptome, so dass in der Zusammenschau der Befunde die vestibuläre Migräne mit kochleärer Beteiligung die wahrscheinliche Diagnose blieb. Alle acht Patienten hatten eine Migräne mit Aura. Sieben der acht Patienten erfüllten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung die Kriterien einer sVM. Bei einem Patienten mit der initialen Diagnose einer sVM (2%) und drei Patienten mit wVM (11%) wurde die initiale Diagnose einer vestibulären Migräne vollständig revidiert.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse der wiederholten neuro-otologischen Untersuchung nach einem langen Beobachtungszeitraum sprechen nicht nur für eine hohe Reliabilität, sondern auch für eine hohe Validität der diagnostischen Kriterien der sVM (positiver prädiktiver Wert 85%). Die Hälfte der Patienten mit wVM erfüllen die strikteren Kriterien einer sVM im Krankheitsverlauf. In einer Subgruppe von Patienten mit vestibulärer Migräne und begleitendem Hörverlust sind die diagnostischen Kriterien der sVM und des M. Menières nicht ausreichend trennscharf.

4.4. Das modifizierte Epley-Manöver zur Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels

Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Lempert T.

A modified Epley's procedure for self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 1999;53:1358-1360.

Hintergrund: Da bis zu ein Drittel der Patienten mit benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) erst nach mehrfacher Anwendung einer Lagerungsbehandlung nach Epley beschwerdefrei werden, ist eine Selbstbehandlung eine sinnvolle Ergänzung zu einer Behandlung durch einen Therapeuten. Die vorliegende Studie vergleicht die Wirksamkeit eines erstmalig für die Selbstbehandlung modifizierten Epley-Manövers (MEM) mit der des Brandt-Daroff-Manövers (BDM).

Methodik: Es wurden 54 konsekutive Patienten der Spezialambulanz für Schwindelerkrankungen der Neurologischen Klinik der Charité mit der Diagnose eines unilateralen BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs untersucht. Einschlusskriterien waren 1) eine typische Anamnese kurzer lageabhängiger Schwindelattacken, 2) der Nachweis eines typischen transienten torsionalen Nystagmus zum untenliegenden Ohr in der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike und 3) keine vorausgegangene Lagerungsbehandlung während der akuten Episode. Eine initial begonnene Randomisierung wurde aufgegeben, da einige Patienten das BDM bereits während einer früheren Episode des BPLS erfolglos durchgeführt hatten. Diese Patienten wurden der MEM-Gruppe zugeordnet. Die übrigen Patienten wurden den Gruppen alternierend so zugeordnet, dass die Anzahl in beiden Gruppen

annähernd gleich blieb. Achtundzwanzig Patienten führten das MEM und 26 Patienten das BDM nach einer illustrierten Anleitung während einer Behandlungswoche dreimal täglich selbständig zu Hause durch, bis für mindestens 24 Stunden kein Schwindel mehr aufgetreten war, und dokumentierten für jede Behandlungssitzung, ob noch Schwindel dabei auftrat. Eine erfolgreiche Behandlung wurde angenommen, wenn Patienten bei Therapiekontrolle nach einer Woche subjektiv beschwerdefrei waren und in der Lagerungsprobe kein lageabhängiger Schwindels oder Nystagmus mehr nachweisbar war. Zusätzlich wurde die korrekte Durchführung der Manöver überprüft.

Ergebnisse: Bei Therapiekontrolle nach einer Woche zeigte sich eine signifikant höhere Erfolgsrate in der MEM-Gruppe im Vergleich zur BDM-Gruppe (64% vs. 23%, $p < 0.01$). Unter der Behandlung mit dem MEM trat Beschwerdefreiheit signifikant früher ein als unter dem BDM: nach 10 Behandlungssitzungen waren in der MEM-Gruppe 60% der Patienten beschwerdefrei gegenüber 10% in der BDM-Gruppe ($p < 0,01$). Die Nebenwirkungsrate unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen. In der multivariaten Analyse war eine fehlerhafte Anwendung der Übungen mit einem Therapieversagen assoziiert.

Zusammenfassung: Eine Selbstbehandlung des BPLS mit dem MEM ist wirksamer als das bisher ausschließlich in der Selbstbehandlung eingesetzte BDM. Eine fehlerhafte Durchführung der Manöver mindert die Wirksamkeit der Selbstbehandlung.

4.5. Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels: Semont-versus Epley-Manöver

Radtke A, von Brevern M, Tiel-Wilck K, Mainz-Perchalla A, Neuhauer H, Lempert T. Self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo: Semont maneuver vs Epley procedure. *Neurology* 2004;63:150-152.

Hintergrund: Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit einer Selbstbehandlung des BPLS mit dem modifizierten Epley-Manöver (MEM) und einem erstmalig für die Selbstanwendung modifizierten Semont-Manöver (MSM) zu vergleichen.

Methodik: Es wurden 70 Patienten mit unilateralem BPLS des posterioren Bogengangs in zwei Gruppen randomisiert. Einschlusskriterien waren 1) eine typische Anamnese kurzer lageabhängiger Schwindelattacken, 2) eine positive Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike mit Nachweis eines transienten, torsionalen Nystagmus zum untenliegenden Ohr und 3) keine vorausgegangene Lagerungsbehandlung der akuten Episode.

Siebenunddreißig Patienten führten das MEM, 33 Patienten das MSM nach einer illustrierten Anleitung während einer Woche dreimal täglich durch und dokumentierten in einem Tagebuch für jede Behandlungssitzung, ob dabei noch Schwindel auftrat. Eine erfolgreiche Behandlung wurde angenommen, wenn die Patienten bei Therapie-Kontrolle nach einer Woche subjektiv beschwerdefrei waren und in der Lagerungsprobe weder Schwindel noch ein Nystagmus ausgelöst werden konnten. Alle Patienten führten die Lagerungsübungen nach Abschluss der Behandlung noch einmal vor, um Fehler in der Anwendung zu dokumentieren.

Ergebnisse: Bei Therapiekontrolle nach einer Behandlungswoche waren 95% der Patienten, die das MEM durchgeführt hatten beschwerdefrei und hatten eine negative Lagerungsprobe im Vergleich zu 58% der MSM-Gruppe ($p < 0,001$). Die Behandlung mit dem MEM führte signifikant schneller zu subjektiver Beschwerdefreiheit als das MSM ($p = 0,001$). Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Nebenwirkungen oder einer fehlerhaften Durchführung der Selbstbehandlung in beiden Gruppen. Ein Therapieversagen des MSM war allerdings mit einer inkorrekten Anwendung der Übungen assoziiert, während sich für das MEM kein Zusammenhang zwischen einer fehlerhaften Durchführung und dem Therapieerfolg fand.

Zusammenfassung: Das MEM ist wirksamer in der Selbstbehandlung des BPLS als das MSM. Die Wirksamkeit des MSM wird durch eine fehlerhafte Durchführung des Manövers eingeschränkt.

5. Diskussion

Durch die intensive Forschung auf dem Gebiet des vestibulären Systems und seiner Erkrankungen während der letzten 30 Jahren wurden die Klassifikation rezidivierender vestibulärer Störungen, zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen und daraus abgeleitete Therapien enorm vorangetrieben. Klinische und epidemiologische Untersuchungen führten durch die Beschreibung der vestibulären Migräne zu einer Erweiterung der Klassifikation rezidivierender vestibulärer Störungen und eröffneten neue Behandlungsansätze für betroffene Patienten. Die genaue diagnostische Zuordnung der verschiedenen Schwindelsyndrome in der klinischen Praxis bleibt jedoch eine Herausforderung. Während tatsächlich seltene Erkrankungen wie der M. Menière vermutlich zu oft diagnostiziert werden, gehört die sehr viel häufigere vestibuläre Migräne zu den noch weithin unterdiagnostizierten Erkrankungen. Ein Grund hierfür sind bislang fehlende einheitliche diagnostische Kriterien für die vestibuläre Migräne und die Überlappung klinischer Symptome der vestibulären Migräne und des M. Menières, die die Hypothese eines gemeinsamen Pathomechanismus beider Erkrankungen aufwirft. Während die genaue Pathogenese des M. Menières und der vestibulären Migräne bislang ungeklärt bleibt und evidenzbasierte Therapiekonzepte weitgehend fehlen, wurden für den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) als häufigste rezidivierende vestibuläre Störung mittlerweile schlüssige pathophysiologische Modelle entwickelt, die zu einer wirksamen Behandlung durch physiotherapeutische Lagerungsmanöver führten. Epidemiologische Untersuchungen weisen jedoch auf eine erhebliche Unterversorgung betroffener Patienten in Deutschland hin. Eine Selbstbehandlung des BPLS mit geeigneten Lagerungsmanövern kann dazu beitragen, diese Versorgungslücke zu schließen.

5.1. Epidemiologie, Klassifikation und Differentialdiagnose des M. Menière und der vestibulären Migräne

5.1.1. Prävalenz des M. Menière und der vestibulären Migräne

Der M. Menière ist eine häufige Verdachtsdiagnose bei Patienten mit kombinierten vestibulo-kochleären Symptomen. Die Ergebnisse unserer epidemiologischen Untersuchung einer repräsentativen Stichprobe der erwachsenen Allgemeinbevölkerung Deutschlands bestätigen jedoch, dass der M. Menière eine sehr seltene Erkrankung auf Bevölkerungsebene ist, wenn die aktuellen diagnostischen Kriterien der American Academy of Otolaryngology (AAO)(65) angewendet werden (170). Während vestibulärer Schwindel mit einer Lebenszeitprävalenz von 7,4% ein häufiges Symptom in unserer Bevölkerungsstichprobe war, ergab die Anwendung der AAO-Kriterien eine niedrige bevölkerungsbezogene Prävalenz des M. Menière von maximal 120/100.000. Unser Näherungswert liegt im unteren Bereich früherer Schätzungen, die aufgrund methodischer Limitationen wie einer fehlenden Bevölkerungsrepräsentanz der Studienpopulationen, einem retrospektiven Studiendesign und von den Diagnose-Kriterien der AAO abweichender Einschlusskriterien sehr heterogene Prävalenzraten ergaben. Die niedrigsten Prävalenzen wurden mit 17/100.000 in Japan (18) und 43/100.000 in Finnland (17) angegeben, die allerdings auf der Basis von Patientenregistern extrapoliert wurden und die tatsächliche bevölkerungsbezogene Prävalenz vermutlich unterschätzen. Deutlich höhere Prävalenzraten wurden mit 218/100.000 in Rochester, USA, (16) und 513/100.000 in einer weiteren finnischen Studie (19) ermittelt. Die verwendeten Diagnose-Kriterien in beiden Studien gingen jedoch über die AAO-Kriterien hinaus, so dass von einer Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz auszugehen ist. Eine kürzlich publizierte Studie ermittelte

basierend auf den Informationen der Datenbank einer US-amerikanischen Krankenkasse mit 60 Millionen Versicherten eine bevölkerungsbezogene Prävalenz des M. Menière von 190/100.000 (20).

Unsere Prävalenzschätzung zeichnet sich im Vergleich zu vorausgegangenen Studien durch die Untersuchung einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe mit hoher Response-Rate (87%), den Einsatz eines validierten interaktiven neuro-otologischen Interviews und die Berücksichtigung der aktuellen Diagnose-Kriterien der AAO (65) aus. Eine Einschränkung unserer Ergebnisse ist darin zu sehen, dass die Größe unserer Bevölkerungsstichprobe keine ausreichende Power hatte, um die Prävalenz einer so seltenen Erkrankung wie dem M. Menière exakt zu bestimmen. Weiterhin lässt sich eine mögliche Fehlklassifikation nicht ausschließen, da die Diagnose des M. Menières allein nach anamnestischen Kriterien erfolgte, während die AAO-Kriterien den audiometrischen Nachweis eines definierten Hörverlustes verlangen. Nach klinischer Erfahrung ist jedoch davon auszugehen, dass Patienten mit audiometrischem Nachweis einer relevanten Hörminderung auch einen subjektiven Hörverlust angeben. Eine frühere Studie bestätigte eine hohe Spezifität (97%) und Sensitivität (80%) für eine Interview-Diagnose des M. Menière verglichen mit einer nach den vollständigen AAO-Kriterien gestellte Diagnose durch einen HNO-Arzt. Der beste Prädiktor für das Vorliegen eines M. Menière war hier die anamnestische Angabe eines Hörverlustes (171).

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen insgesamt, dass nur ein sehr geringer Anteil der Patienten mit vestibulärem Schwindel die klinischen Kriterien der AAO für einen M. Menière erfüllt, die sich bereits durch eine detaillierte Anamnese erfragen lassen. Es ist zu vermuten, dass die tatsächliche Prävalenz des M. Menière noch unter unserer Schätzung liegt, wenn die AAO-Kriterien unter Einbeziehung des

audiometrischen Befundes und sicherem Ausschluss anderer Ursachen vestibulo-kochleärer Symptome angewendet würden.

Da sowohl Schwindel als auch kochleäre Symptome weit verbreitete Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung sind (1, 3, 4, 6-8, 10, 172), ist ein zufälliges Zusammentreffen beider Symptome häufig zu erwarten. In Kenntnis der tatsächlich niedrigen Bevölkerungsprävalenz des M. Menière bei Anwendung strikter Diagnose-Kriterien sollte bei Patienten mit kombinierten vestibulo-kochleären Symptomen daher immer ein breites differentialdiagnostisches Spektrum bedacht werden. Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen ist die vestibuläre Migräne, die nach den Ergebnissen unseres Neuro-otologischen Surveys mit einer Lebenszeitprävalenz von rund 1% etwa zehnmal häufiger als der M. Menière ist (14).

5.1.2. Assoziation des M. Menière und der Migräne

Während die vestibuläre Migräne eine wesentliche Differentialdiagnose des M. Menière darstellt, kann die diagnostische Zuordnung zu einem der beiden Syndrome aufgrund überlappender Symptome in einzelnen Fällen erschwert sein. Begleitende Kopfschmerzen während der Menière-Attacken wurden bereits vor 150 Jahren beobachtet und ein Zusammenhang zwischen dem M. Menière und der Migräne vermutet (46-48). Zwei nachfolgende Studien zur Prävalenz der Migräne bei Patienten mit M. Menière kamen jedoch aufgrund methodischer Einschränkungen zu kontroversen Ergebnissen (siehe Kapitel 2.1.5) (49, 50). Unsere Studie ist die erste systematische Fall-Kontroll-Studie, die eine erhöhte Prävalenz der Migräne nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) (93) bei Patienten mit M. Menière nach den aktualisierten AAO-Kriterien (65) belegt (173). Die Befunde einer mehr als zweifach erhöhten Migräne-Prävalenz bei Patienten mit M. Menière im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgematchten

Kontrollgruppe und das regelmäßige Auftreten migränöser Begleitsymptome während der Schwindelattacken bei nahezu der Hälfte der Patienten lassen zwei mögliche Schlussfolgerungen zu: 1) beiden Erkrankungen liegt ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde oder 2) die aktuellen diagnostischen Kriterien sind nicht ausreichend trennscharf, um sicher zwischen dem M. Menière und einer vestibulären Migräne mit kochleärer Beteiligung zu differenzieren.

Zwei kürzlich publizierte Studien bestätigen eine Assoziation des M. Menière und der Migräne. Die Untersuchung von sechs Familien mit einem Index-Patienten mit M. Menière und Migräne ergab eine familiäre Häufung von Migräne, episodischem Schwindel und M. Menière, die eine gemeinsame genetische Prädisposition der Syndrome nahelegt (174). In einer Serie von 68 Menière-Patienten war die Komorbidität einer Migräne mit einem schwereren Verlauf des M. Menière mit jüngerem Erkrankungsalter und einer höheren Inzidenz bilateraler Erkrankungen assoziiert (175).

Umgekehrt berichten bis zu 50% der Patienten mit vestibulärer Migräne begleitende kochleäre Symptome wie Tinnitus, Ohrdruck oder eine transiente Hörminderung während der Schwindelattacken (14, 33, 105). Persistierende Hörminderungen wurden bei bis zu 12 % der Patienten mit vestibulärer Migräne (33, 40, 105, 176, 177) und bei 80% der Patienten mit Migräne vom Basilaris-Typ (178) auch im beschwerdefreien Intervall gefunden. Im Gegensatz zum M. Menière, bei dem sich im Verlauf der Erkrankung typischerweise eine progrediente und beeinträchtigende Schallempfindungsstörung im betroffenen Ohr entwickelt (64), ist die kochleäre Schädigung bei der vestibulären Migräne in der Regel nur gering ausgeprägt (33, 105, 176-178). Allerdings schlossen die bisherigen Untersuchungen Patienten mit vestibulärer Migräne, die die diagnostischen Kriterien eines M. Menière erfüllten, explizit aus, so dass eine Überlappung höhergradiger kochleärer Beeinträchtigungen

bei Patienten mit vestibulärer Migräne und M. Menière noch nicht abschließend untersucht ist.

5.1.3. Gemeinsamer Pathomechanismus des M. Menière und der vestibulären Migräne?

Die häufige Überlappung vestibulo-kochleärer und migränöser Symptome bei Patienten mit M. Menière und vestibulärer Migräne wirft die Hypothese eines gemeinsamen Pathomechanismus in einer Subgruppe von Patienten auf, die die Kriterien beider Erkrankungen erfüllen. Während der endolymphatische Hydrops des Innenohrs als wesentliches pathophysiologisches Korrelat des M. Menière gilt, ist sein Entstehungsmechanismus bei Patienten mit idiopathischem M. Menière noch ungeklärt. Für die Entstehung der peripher- und zentral-vestibulären Befunde während der Attacken der vestibulärer Migräne (111, 112) wurden mehrere Hypothesen entwickelt, von denen aber bisher keine bewiesen werden konnte. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen sind denkbar, die sowohl periphere vestibulo-kochleäre als auch zentral-vestibuläre und migränöse Symptome bei Patienten mit dem variablen Phänotyp eines M. Menière oder einer vestibulären Migräne hervorrufen könnten:

- 1) Während einer Migräne-Attacke ausgelöste Vasospasmen im Versorgungsgebiet der A. basilaris einschließlich der A. labyrinthii könnten sowohl transiente Funktionsstörungen des Innenohrs als auch der zentral-vestibulären Kerngebiete im Hirnstamm erklären (39). Über eine chronische vaskuläre Schädigung des Innenohrs könnte sich ein endolymphatischer Hydrops entwickeln (34). Persistierende Innenohrschädigungen nach Migräne-Attacken wurden bereits in einzelnen Fällen beschrieben (179-181). Die

vaskuläre Hypothese hat kürzlich neue Unterstützung durch die Befunde der CAMERA-Studie erhalten, die eine Assoziation der Migräne mit Aura mit subklinischen ischämischen Läsionen im vertebrobasilären Stromgebiet nachwies (182).

2) Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Noradrenalin oder Calcitonin-Gene-Related-Peptide, die während einer Migräne-Attacke freigesetzt werden, modulieren die Aktivität peripher- und zentral-vestibulärer Neurone über entsprechende Rezeptoren im Innenohr und in den Vestibulariskernen im Hirnstamm (35, 183).

3) Mutationen von Ionenkanälen, die sowohl im Innenohr als auch im Gehirn exprimiert werden, könnte über eine paroxysmale Dysregulation von Ionengleichgewicht und Flüssigkeitshomöostase im Innenohr zu einem endolymphatischen Hydrops führen (34, 118, 184), während über cerebral exprimierte Ionenkanäle zentral-vestibuläre und Migräne-Symptome ausgelöst werden (118).

Sollte sich ein gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus bei Patienten mit Migräne und M. Menière oder vestibulärer Migräne bestätigen, könnte dies neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz anti-migränöser Medikamente in der Behandlung des M. Menière eröffnen.

5.1.4. Diagnose-Kriterien der vestibulären Migräne

Bisher fehlen international akzeptierte diagnostische Kriterien für die vestibuläre Migräne, die wegen ihrer speziellen klinischen Merkmale in der aktuellen Version der

ICHD (42) nur unzureichend abgebildet ist (39, 43). Unsere Arbeitsgruppe entwickelte in Anlehnung an die ICHD diagnostische Kriterien für die vestibuläre Migräne, die die Kategorien einer sicheren (sVM) und wahrscheinlichen vestibulären Migräne (wVM) vorsehen, um eine ausreichende Spezifität und Sensitivität des diagnostischen Instrumentes zu gewährleisten (43). In unserer Verlaufsstudie untersuchten wir erstmals die Validität dieser klinischen Kriterien durch eine wiederholte neuro-otologische Evaluation und Ausschluss anderer Ursachen der Schwindelsymptome im Langzeitverlauf (185). Die Verlaufsuntersuchung ergab eine hohe Validität für die Kriterien der sVM mit einem positiven prädiktiven Wert von 85% bei Patienten ohne Hörverlust. Die Hälfte der Patienten mit der initialen Diagnose einer wVM erfüllten im Verlauf die strikteren Kriterien der sVM. Ein Drittel der Patienten mit initialer wVM konnten allerdings auch im Verlauf nur als wVM klassifiziert werden, da begleitende Migräne-Symptome während der Schwindelattacken fehlten.

Eine generelle Einschränkung in der Validierung klinischer Migräne-Kriterien besteht darin, dass für die meisten Unterformen der Migräne, einschließlich der vestibulären Migräne, kein diagnostischer Goldstandard in Form eines biologischen Markers verfügbar ist. Die klinische Validierung der vorgeschlagenen Diagnose-Kriterien der vestibulären Migräne erfolgte daher durch Verwendung der Verlaufsdiaagnose einer sVM basierend auf einer erneuten neuro-otologischen Untersuchung und Ausschluss anderer Schwindelursachen durch einen Experten als Goldstandard.

Die diagnostischen Kriterien der sVM verlangen das gemeinsame Auftreten von Schwindel und Migräne-Symptomen während mindestens zwei Schwindelattacken, und sind damit strikter als die meisten bisher verwendeten Kriterien, die die zeitliche Assoziation von Schwindel und Kopfschmerzen nicht obligatorisch für die Diagnose einer vestibulären Migräne voraussetzten (33, 39, 40). Nach der vorliegenden

epidemiologischen Evidenz ist aber die bloße Koexistenz von Schwindel und Migräne bei einem Patienten nicht hinreichend, um die Diagnose einer vestibulären Migräne sicher zu stellen. Sowohl vestibulärer Schwindel mit einer Lebenszeitprävalenz von 7,4% (172) als auch die Migräne mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 18% (186) sind sehr häufige Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, so dass eine zufällige Koinzidenz zu erwarten ist.

Wenngleich unsere Studienpatienten einer Spezialambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen nicht repräsentativ für Patienten mit vestibulärer Migräne in der Allgemeinbevölkerung sind, sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit vestibulärer Migräne (86%) die strikteren Diagnose-Kriterien der sVM im Verlauf der Erkrankung erfüllt. Dies deckt sich mit den Befunden einer kürzlich publizierten Studie, die eine Serie von 208 Patienten mit benignem rezidivierendem Schwindel und Migräne nach unseren Kriterien als sVM oder wVM klassifizierte. Mehr als zwei Drittel der Patienten (70%) erfüllten die Kriterien einer sVM, während 30% nur als wVM klassifiziert werden konnten, da begleitende migränöse Symptome während der Schwindelattacken fehlten (27). Da nach unseren Daten ein Drittel der Patienten mit initialer wVM auch im Langzeitverlauf keine migränösen Symptome während der Schwindelattacken entwickelt, sollte die vorläufige Kategorie einer wVM in einer Klassifikation der vestibulären Migräne beibehalten werden, um eine ausreichende Sensitivität der Kriterien zu gewährleisten.

Unsere Verlaufsuntersuchung zeigte ebenfalls, dass die diagnostischen Kriterien der sVM und die AAO-Kriterien des M. Menière für eine Subgruppe der Patienten mit vestibulärer Migräne mit begleitenden kochleären Symptomen und Hörverlust nicht ausreichend trennscharf sind. Dreizehn Prozent der Patienten mit der ursprünglichen Diagnose einer sVM und 7% der Patienten mit initialer wVM hatten neben kochleären

Symptome einen bilateralen Hörverlust entwickelt und erfüllten formal die AAO-Kriterien eines bilateralen M. Menière. In der klinischen Gesamteinschätzung blieb jedoch wegen Menière untypischer klinischer Merkmale die vestibuläre Migräne die wahrscheinliche Diagnose. Würden diese Patienten mit Hörverlust berücksichtigt, läge der positive prädiktive Wert der Kriterien der sVM bei 98%.

Ziel sollte es sein, einheitliche Diagnose-Kriterien für die vestibuläre Migräne in der ICHD zu verankern, die den speziellen Merkmalen der vestibulären Migräne Rechnung tragen und ihre Abgrenzung von anderen vestibulären Erkrankungen, insbesondere dem M. Menière, ermöglichen. Eine trennscharfe Definition des Syndroms durch klinische Kriterien ist sowohl für die wissenschaftliche Untersuchung pathophysiologischer Mechanismen der vestibulären Migräne als auch für kontrollierte Therapiestudien notwendig. Für den Gebrauch im klinischen Alltag sind hingegen ausreichend sensitive Kriterien sinnvoll, um betroffene Patienten erkennen und einer adäquaten Therapie zuführen zu können.

5.2. Selbstbehandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels

Patienten mit benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) leiden an oftmals sehr beeinträchtigenden lageabhängigen Drehschwindelattacken, die unbehandelt über Wochen bis Monate rezidivieren können (12). Seit der Einführung spezifischer Lagerungsmanöver durch Epley (53, 137) und Semont (54) steht eine hoch wirksame Behandlung zur Verfügung, die nach mehrmaliger Durchführung durch einen Therapeuten den betroffenen Bogengang bei über 90% der Patienten von dislozierten Partikeln befreit. Da jedoch bei 20-50% der Patienten wiederholte Anwendungen notwendig sind, bis sie vollständig beschwerdefrei werden (53-57, 153, 157-160, 164, 167, 168, 187), führten wir erstmals eine Modifikation der Lagerungsübungen nach Epley (MEM) und Semont (MSM) für die Selbstbehandlung

ein. Nach den Ergebnissen unserer beiden vergleichenden Therapiestudien ist eine Selbstbehandlung mit dem MEM innerhalb einer Behandlungswoche signifikant wirksamer als eine Selbstbehandlung mit dem Brandt-Daroff-Manöver (BDM, 64% vs. 23% Erfolgsrate) (188) und dem MSM (95% vs. 58% Erfolgsrate) (189). Unter Anwendung des MEM waren 60% der Patienten bereits nach zehn Behandlungssitzungen subjektiv beschwerdefrei.

Eine Einschränkung der Vergleichsstudie mit dem BDM besteht darin, dass eine initial begonnene Randomisierung aufgegeben und Patienten, die bereits eine vorausgegangene Episode des BPLS erfolglos mit dem BDM behandelt hatten, der MEM-Gruppe zugeordnet wurden. Damit war der Anteil potentieller Therapieversager in der MEM-Gruppe möglicherweise höher, so dass die Wirksamkeit des MEM in dieser Studie vermutlich eher unterschätzt wurde. Auf eine unbehandelte Kontrollgruppe wurde aus ethischen Überlegungen bei nachgewiesener guter Wirksamkeit einer Lagerungsbehandlung in beiden Studien verzichtet. Die Erfolgsraten sowohl des MEM als auch des MSM nach einer Behandlungswoche lagen aber über den zu erwartenden spontanen Heilungsraten, die mit 0-50% innerhalb von ein bis zwei Wochen angegeben werden (158, 160, 161, 190).

Die Wirksamkeit einer Selbstbehandlung mit dem MEM wurde mittlerweile in weiteren Untersuchungen bestätigt. In einer kürzlich publizierten unkontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit fünf verschiedener Therapieverfahren zur Behandlung des BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs einschließlich einer Selbstbehandlung mit dem MEM miteinander verglichen. Siebzehn von 26 Patienten (65%), die eine Selbstbehandlung mit dem MEM dreimal täglich jeweils dreimal durchführten, zeigten bei Therapiekontrolle nach einer Woche eine negative Lagerungsprobe. Nach den Angaben der Autoren fanden sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit der

verschiedenen Behandlungsmethoden hinsichtlich der Reduktion von Schwindel und dem Nachweis einer negativen Lagerungsprobe bei Therapiekontrolle, die jedoch für die einzelnen Gruppen nicht spezifiziert wurden (191). Eine weitere Studie zeigte, dass sich unter einer zusätzlichen Selbstbehandlung mit dem MEM die Erfolgsquote im Vergleich zur alleinigen einmaligen Anwendung des Epley-Manövers durch einen Therapeuten bei Therapiekontrolle nach einer Woche signifikant erhöhte (88% vs. 69%) (192). Insgesamt ist die Wirksamkeit einer Selbstbehandlung mit dem MEM nach einer Woche vergleichbar mit den Ergebnissen des Epley-Manövers bei Anwendung durch einen Therapeuten: In kontrollierten Untersuchungen führt das Epley-Manöver bei ca. 50-80% der Patienten nach einmaliger Behandlung (155, 157, 158, 160, 161, 163) und bei 80-95% nach mehrmaligen Behandlungssitzungen (55, 57, 58) zur Beschwerdefreiheit.

Die Erfolgsrate des BDM, der bisher einzig verfügbaren Selbstbehandlung, lag in unserer Studie mit 23% deutlich unter den angegebenen 60% (56) und 98% (169) erfolgreicher Behandlungen früherer unkontrollierter Studien. Die Unterschiede sind vermutlich auf die durchschnittlich längere Behandlungsdauer und höhere Anzahl täglicher Anwendungen der Übungen in den vorherigen Studien zurückzuführen. Eine neuere Untersuchung, die die Wirksamkeit des BDM und eines durch einen Therapeuten durchgeführten Epley- oder Semont-Manövers verglich, ergab eine ähnlich niedrige Erfolgsrate des BDM von nur 24% nach einer Behandlungswoche im Vergleich zu 74% für das Epley- und 71% für das Semont-Manöver (159), während eine weitere vergleichende Studie keine Unterschiede in der Wirksamkeit einer Behandlung mit dem Epley-Manöver, dem Semont-Manöver und dem BDM fand (193).

Die Ergebnisse unserer Studien belegen, dass eine fehlerhafte Anwendung der Übungen den Erfolg der Selbstbehandlung mindert. Dabei zeigte sich in der Vergleichsstudie, dass die Wirksamkeit des MSM stärker von der korrekten Durchführung abhängt als die des MEM. Ursache eines Therapieversagens des MSM war meist eine zu langsame Durchführung der 180°-Lagerung. Das Versagen des MEM ließ sich in einigen Fällen auf Abweichungen von den exakten Kopfpositionen zurückführen.

Biomechanische Modelle des BPLS, die die Bewegungen der Partikel im Bogengang während einer Lagerung vorhersagen, lieferten Erklärungen für Unterschiede in der Wirksamkeit und für potentielle Fehlerquellen der Manöver (194-196). Die Wirkung des Semont Manövers basiert auf einer gezielten Mobilisierung der Otolithen im betroffenen Bogengang, die eine ausreichend rasche 180°-Bewegung und exakte Einhaltung der Kopf-Körper-Position voraussetzt, um die Partikel über den Vertex des Kanals zu transportieren. Eine Modellanalyse der Schwerkraft und Beschleunigungskräfte, die während der Manöver auf den Bogengang und darin enthaltene Partikel einwirken, bestätigte, dass die Richtung der Netto-Beschleunigung während des Semont-Manövers von der Geschwindigkeit der 180°-Bewegung abhängt. Bei zu langsamer Durchführung kommt es während des Manövers zu einer Beschleunigung der Otokonien in die umgekehrte Richtung, so dass diese zurück in Richtung Kupula fallen (196). Beim BDM reicht die nur partielle Mobilisierung der Partikel durch die unspezifische Seitlagerung nicht aus, um sie gezielt über den Vertex zu befördern. Die bessere Wirksamkeit des MEM im Vergleich zum MSM und BDM ist vermutlich darin begründet, dass die schrittweisen 90°-Kopfrotationen in der Bewegungsebene des betroffenen Bogengangs einen präziseren Transport der Partikel durch den Kanal ermöglichen, der im Wesentlichen

von einer adäquaten Kopfposition und weniger von der Geschwindigkeit der Bewegung abhängt (187, 194, 196). Insgesamt scheint das MSM damit für eingeschränkt mobile, ältere Patienten weniger zu sein geeignet als das MEM.

Obwohl der BPLS leicht zu diagnostizieren und sehr gut behandelbar ist und zudem keine Zusatzdiagnostik erfordert, belegen versorgungsepidemiologische Daten eine erhebliche Unter- bzw. Fehlversorgung betroffener Patienten in Deutschland trotz hoher Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. Ca. 80% der BPLS-Patienten suchen einen Arzt auf, die Hälfte davon konsultiert mehr als zwei Ärzte verschiedener Fachrichtungen. Trotz häufiger Arztkontakte wird jedoch bei weniger als einem Drittel der Patienten die zur Diagnose führende Lagerungsdiagnostik durchgeführt und nur 10% der Patienten erhalten eine Lagerungsbehandlung, in der Mehrheit der Fälle das BDM (12). Aufgrund der unzureichenden diagnostischen Zuordnung entstehen hohe Behandlungskosten durch wiederholte Arztbesuche, unnötige apparative Zusatzdiagnostik und unwirksame medizinische Behandlungen (12, 13, 197). Bei etwa der Hälfte der Patienten treten Rezidive auf (12, 134, 136, 198), die eine erneute Therapie erforderlich machen.

Die psychosozialen Folgen eines BPLS können erheblich sein. Die akuten Episoden gehen mit einer verminderten Lebensqualität (199, 200) und beruflichen und alltagsrelevanten Einschränkungen einher (12, 201). Ein Teil der Patienten entwickelt aus Angst vor erneuten Schwindelattacken ein Vermeidungsverhalten, das in schweren Fällen dazu führt, dass Betroffene ihr Haus nicht mehr verlassen (12, 201). Es findet sich eine erhöhte psychiatrische Komorbidität, insbesondere mit depressiven Störungen (202-204) und Angststörungen (201, 204). Während einige Studien zeigen, dass sich die Lebensqualität nach erfolgreicher Behandlung des BPLS bessert (199, 200), können psychische Störungen bei etwa einem Drittel der

Patienten auch nach Abklingen des BPLS persistieren (201, 204) Es wird vermutet, dass anhaltende diffuse Schwindelbeschwerden nach erfolgreicher Lagerungsbehandlung des BPLS in einigen Fällen auf eine psychiatrische Komorbidität mit Entwicklung eines sekundären psychogenen Schwindels zurückzuführen sind (204-207). Als Risikofaktoren für persistierenden Schwindel nach erfolgreicher Behandlung wurden neben psychischen Faktoren (204-206) ein höheres Lebensalter und die Dauer der akuten unbehandelten Episode identifiziert (205).

Wenngleich eine Selbstbehandlung die Versorgungslücken in der Behandlung von Patienten mit BPLS nicht vollständig schließen kann, ist sie eine sinnvolle Ergänzung für ein umfassendes Behandlungskonzept, durch das die Anzahl der Arztkontakte reduziert und Rezidive rasch und kosteneffektiv behandelt werden können. Da längere unbehandelte Krankheitsverläufe die Entstehung eines chronischen Schwindels möglicherweise begünstigen, sollte eine rasche Behandlung angestrebt werden, deren Erfolg durch eine zusätzliche Selbstbehandlung beschleunigt werden kann. Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen zeichnet sich das MEM durch eine höhere Wirksamkeit und geringere Fehleranfälligkeit im Vergleich zu anderen Methoden aus und ist damit in erster Linie für die Selbstanwendung zu empfehlen. Bei ausreichend mobilen Patienten kann das SMS ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden. In jedem Fall sollte vor Beginn einer Behandlung eine eingehende Instruktion der Patienten erfolgen, um Fehlern in der Anwendung, die die Wirksamkeit der Selbstbehandlung vermindern, vorzubeugen. Es wäre interessant zu untersuchen, ob die positive Erfahrung einer erfolgreichen Selbstbehandlung die psychosoziale Morbidität der Patienten, die maßgeblich durch die Angst vor erneuten, unkontrollierbaren Schwindelattacken geprägt ist, langfristig verringern kann.

6. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden Daten zur Epidemiologie, Klassifikation, Differentialdiagnostik und Therapie rezidivierender vestibulärer Erkrankungen vorgestellt: dem M. Menière, der vestibuläre Migräne dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS).

Die Untersuchung einer bundesweiten repräsentativen Stichprobe der erwachsenen Allgemeinbevölkerung Deutschlands mittels eines neuro-otologischen Telefoninterviews ergab bei schrittweiser Anwendung der diagnostischen Kriterien der American Academy of Otolaryngology (1995) eine sehr niedrige Schätzung der Lebenszeitprävalenz des M. Menières von maximal 0,12%. Damit ist der M. Menière deutlich seltener als die vestibuläre Migräne, die mit einer Lebenszeitprävalenz von rund 1% zu den häufigsten Ursachen für episodischen Schwindel zählt und eine wesentliche Differentialdiagnose des M. Menières darstellt.

Eine Fall-Kontroll-Studie belegte erstmals eine Assoziation des M. Menière mit der Migräne. Es fand sich eine mehr als zweifach erhöhte Migräne-Prävalenz bei 78 Patienten mit unilateralem M. Menière nach Kriterien der AAO (1995) im Vergleich mit einer alters- und geschlechtgematchten Kontrollgruppe. Nahezu die Hälfte der Patienten hatte regelmäßig migräne-typische Begleitsymptome während der Schwindelattacken. Eine mögliche Erklärung der Befunde ist ein gemeinsamer Pathomechanismus beider Erkrankungen. Andererseits ist die Migräne selbst eine häufige Ursache für vestibulo-kochleäre Symptome, so dass die symptomatische Überlappung alternativ auf eine fehlende Trennschärfe der aktuellen diagnostischen Kriterien des M. Menière und der vestibulären Migräne mit kochleären Beteiligung zurückgeführt werden kann.

Trotz ihrer hohen Prävalenz gehört die vestibuläre Migräne in der klinischen Praxis zu den unterdiagnostizierten vestibulären Erkrankungen. Einer der wesentlichen Gründe hierfür ist, dass die vestibuläre Migräne aufgrund ihrer speziellen klinischen Merkmale in der aktuellen Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) nicht ausreichend repräsentiert ist. Unsere Arbeitsgruppe entwickelte erstmals diagnostische Kriterien für die vestibuläre Migräne, die auf der ICHD basieren und die Kategorien einer sicheren (sVM) und wahrscheinlichen (wVM) vestibulären Migräne vorsehen. Die Ergebnisse einer neurootologischen Verlaufsuntersuchung von 47 Patienten mit der initialen Diagnose einer sicheren sVM und 28 Patienten mit wVM ergaben eine hohe Validität der Kriterien der sVM mit einem positiven prädiktiven Wert von 85% bei Patienten mit vestibulärer Migräne ohne Hörverlust. Die Hälfte der Patienten mit der initialen Diagnose einer wVM erfüllt im Verlauf der Erkrankung die spezifischeren Diagnose-Kriterien der sVM. Bei einer Subgruppe der Patienten mit vestibulärer Migräne treten Schwindel und Migräne allerdings auch im Langzeitverlauf dissoziiert voneinander auf, so dass die Kategorie der wVM in einer Klassifikation der vestibulären Migräne beibehalten werden sollte, um eine ausreichende Sensitivität der Kriterien zu gewährleisten. Allerdings zeigen die Studienergebnisse ebenfalls, dass die aktuellen diagnostischen Kriterien der sVM und des M. Menière für eine Subgruppe von Patienten mit kochleären Symptomen und Hörverlust nicht ausreichend trennscharf sind.

Die Ergebnisse zweier vergleichender Therapiestudien zeigen, dass eine Lagerungsbehandlung mit einem für die Selbstanwendung modifizierten Epley- (MEM) und Semont-Manöver (MSM) den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) effektiv zur Remission bringen kann, so dass innerhalb einer Woche die Mehrheit der Patienten beschwerdefrei wird. Das MEM erwies sich

sowohl im Vergleich mit dem bisher ausschließlich in der Selbstbehandlung eingesetzten Brandt-Daroff-Manöver (BDM) als auch mit dem MSM als die wirksamste Methode mit einer Erfolgsrate von 64% bzw. 95% nach einer Behandlungswoche.

Voraussetzung für eine gute Wirksamkeit der Selbstbehandlung ist die korrekte Durchführung der Lagerungsmanöver, so dass Patienten zu Beginn der Behandlung ausreichend instruiert werden sollten. Die Selbstbehandlung ist eine kosteneffektive Ergänzung zu einer professionell durchgeführten Lagerungsbehandlung, mit der die Patienten ihre Arztbesuche reduzieren und Rezidive eigenständig therapieren können.

7. Literatur

- [1] Sloane PD. Dizziness in Primary Care. Results from the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Fam Pract.* 1989;29:33-8.
- [2] Sloane PD, Coeytaux RR, Beck RS, Dallara J. Dizziness: state of the science. *Ann Intern Med.* 2001;134:823-32.
- [3] Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med.* 1993;153:2474-80.
- [4] Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med.* 1989;86:262-6.
- [5] Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;132:337-44.
- [6] Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ. The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. *Age Ageing.* 1994;23:117-20.
- [7] Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998;48:1131-5.
- [8] Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, Davis A, McKerrow W, Mills R. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract.* 2005;22:227-33.
- [9] Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotological survey of the general population. *Neurology.* 2005;65:898-904.
- [10] Davis A, Moorjani P. The epidemiology of hearing and balance disorders. In Luxon LM, Furman, JM, Martini A, Stephens D (eds.). *Audiological Medicine* London: Martin Dunitz. 2003:89-101.
- [11] Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, T. L. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med.* 2008;168:2118-24.
- [12] von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo. A population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:710-5.
- [13] von Brevern M, Lezius F, Tiel-Wilck K, Lempert T. Zur ärztlichen Versorgung von Patienten mit benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel. *Nervenarzt.* 2002;73:538-42.
- [14] Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert T. Migrainous vertigo. Prevalence and impact on quality of life. *Neurology.* 2006;67:1028-33.

- [15] Kim HH, Wiet RJ, Battista RA. Trends in the diagnosis and the management of Menière's disease: results of a survey. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:722-6.
- [16] Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980. *Laryngoscope.* 1984;94:1098-102.
- [17] Kotimäki J, Sorri M, Aantaa E, Nuutinen J. Prevalence of Meniere Disease in Finland. *Laryngoscope.* 1999;109:748-53.
- [18] Watanabe I, Mizukoshi K, Shojaku H, Watanabe I, Hinoki M, Kitahara M. Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:206-10.
- [19] Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Prevalence of Menière's disease in the general population of Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:762-8.
- [20] Harris JP, Alexander TH. Current-Day prevalence of Ménière's syndrome. *Audiol Neurotol.* 2010;15:310-22.
- [21] Slater R. Benign recurrent vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979;42:363-7.
- [22] Moretti G, Manzoni GC, Caffarra P, Parma M. "Benign recurrent vertigo" and its connection with migraine. *Headache.* 1980;20:344-6.
- [23] Lelievre WC, Barber HO. Recurrent Vestibulopathy. *Laryngoscope.* 1981;91:1-6.
- [24] Kuritzky A, Ziegler DK, Hassanein R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache.* 1981;21:227-31.
- [25] Behan PO, Carlin J. Benign recurrent vertigo. New York: Raven Press, 1982.
- [26] Rutka JA, Barber HO. Recurrent vestibulopathy: third review. *J Otolaryngol.* 1986;15:105-7.
- [27] Cha Y-H, Lee H, Santell LS, Baloh RW. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia.* 2009:1-6.
- [28] Kentala E, Pyykko I. Benign recurrent vertigo-true or artificial diagnosis? *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;529:101-3.
- [29] Oh AK, Lee H, Jen JC, Corona S, Jacobson KM, Baloh RW. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Med Genet.* 2001;100:287-91.
- [30] van Leeuwen RB, Brintjies TD. Recurrent vestibulopathy: natural course and prognostic factors. *J Laryngol Otol.* 2010;124:19-22.

- [31] Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol*. 1966;15:356-61.
- [32] Love JT, Jr. Basilar artery migraine presenting as fluctuating hearing loss and vertigo. *Otolaryngology*. 1978;86:450-8.
- [33] Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain*. 1984;107:1123-42.
- [34] Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache*. 1997;37:615-21.
- [35] Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache*. 1992;32:300-4.
- [36] Lee H, Sohn SI, Jung DK, Cho YW, Lim JG, Yi SD, Yi HA. Migraine and isolated recurrent vertigo of unknown cause. *Neurol Res*. 2002;24:663-5.
- [37] Aragones JM, Fortes-Rego J, Fuste J, Cardozo A. Migraine: an alternative in the diagnosis of unclassified vertigo. *Headache*. 1993;33:125-8.
- [38] Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study. *Cephalalgia*. 1995;15:22-5.
- [39] Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999;246:883-92.
- [40] Cass SP, Furman JM, Ankerstjerne K, Balaban C, Yetiser S, Aydogan B. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:182-9.
- [41] Harker LA, Rassekh C. Migraine equivalent as a cause of episodic vertigo. *Laryngoscope*. 1988;98:160-4.
- [42] The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24:9-160.
- [43] Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001;56:436-41.
- [44] Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:377-80.
- [45] Lempert T, Leopold M, von Brevern M, Neuhauser H. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:1176.
- [46] Ménière P. Pathologie auriculaire: memoires sur une lésion de l'oreille interne donnant lieu à des symptomes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris*. 1861;16:597-601.
- [47] Hinchcliffe R. Headache and Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 1967;63:384-90.

- [48] Atkinson M. Migraine and Meniere's disease. *Arch Otolaryngol.* 1962;75:220-5.
- [49] Rassekh CH, Harker LA. The prevalence of migraine in Meniere's disease. *Laryngoscope.* 1992;102:135-8.
- [50] Parker W. Meniere's disease. Etiologic considerations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:377-82.
- [51] Brandt T, Steddin S. Current view of the mechanisms of benign paroxysmal positional vertigo. Cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res.* 1993;3:373-82.
- [52] Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo. Clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology.* 1987;37:371-8.
- [53] Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;107:399-404.
- [54] Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol.* 1988;42:290-3.
- [55] Steenerson RL, Cronin GW. Comparison of the canalith repositioning procedure and vestibular habituation training in forty patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114:61-4.
- [56] Herdmann SJ, Tusa RJ, Zee DS, Proctor LR, Mattox DE. Single treatment approaches to benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:450-4.
- [57] Massoud EAS, Ireland DJ. Post-treatment instructions in the nonsurgical management of benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol.* 1996;25:121-5.
- [58] Gordon CR, Gadoth N. Repeated vs. single physical maneuver in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Neurol Scand.* 2004;110:166-9.
- [59] Nedzelski J, Barber H, McIlmoyl L. Diagnoses in a dizziness unit. *J Otolaryngol.* 1986;15:101-4.
- [60] Guilemany JM, Martinez P, Prades E, Sanudo I, De Espana R, Cuchi A. Clinical and epidemiological study of vertigo at an outpatient clinic. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:49-52.
- [61] Strupp M, Glaser M, Karch C, Rettinger N, Dieterich M, Brandt T. The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo. *Nervenarzt.* 2003;74:911-4.
- [62] Celestino D, Ralli G. Incidence of Menière's disease in Italy. *Am J Med Otol.* 1991;12:135-8.
- [63] Stahle J, Stahle C. Incidence of Menière's disease. *Arch Otolaryngol.* 1978;104:99-102.

- [64] Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Menière's disease revisited. *Acta Oto-Laryngologica*. 2010;130:644-51.
- [65] Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:181-5.
- [66] Paparella MM, Mancini F. Vestibular Menière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985;93:148-51.
- [67] Ralli G., Celestino D, Fabbricatore M, Lamberti A. Initial symptoms in Menière's disease. *Acta Otolaryngol Ital*. 1995;15:9-14.
- [68] Haid CT, Watermeier D, Wolf SR, al. e. Clinical survey of Menière's disease: 574 cases. *Acta Otolaryngol*. 1995;520:251-5.
- [69] Tokumasu K, Fujino A, Naganuma H, Hoshino I, Arai M. Initial symptoms and retrospective evaluation of prognosis in Menière's disease. . *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;524:43-9.
- [70] Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Menière's syndrome. *J Laryngol Otol*. 1938;53:625-55.
- [71] Paparella MM. Pathogenesis of Menières disease and Menière's syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:10-25.
- [72] Schuknecht HF. The pathophysiology of Menière's disease. *Am J Otol*. 1984;526-7.
- [73] Schuknecht HF, Suzuke Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Menière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:843-53.
- [74] Yeh TH, Herman P, Tsai MC, Tran Ba Huy P, Van den Abbeele T. A cationic nonselective stretch-activated channel in the Reissner's membrane of the guinea pig cochlea. . *Am J Physiol* 1998;274.
- [75] Altman F, Fowler E. Histological findings in Menière's symptome complex. *Ann Otol Rhinol*. 1943;52:52-80.
- [76] Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic sac and duct and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76:4664-87.
- [77] Kimura RS, Schuknecht HF, Ota CY, al. e. Obliteration of the ductus reuniens. *Acta Otolaryngol*. 1980;89:295-309.
- [78] Gibson WPR, Arenberg IK. Pathophysiologic theories in the etiology of Menière's disease. *Otolaryngol Clin N Am*. 1997;30:961.
- [79] Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:843-853. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:843-53.

- [80] Shea JJ, Ge X, Orchik DJ. Traumatic endolymphatic hydrops. *Am J Otol.* 1995;16:235-40.
- [81] Lee KS, Kimura RS. Ischemia of the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol.* 1992;112:658-66.
- [82] Paparella MM. The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (malsabsorbtion) of Menière's disease and its symptoms (mechanical and chemical). *Acta Otolaryngol.* 1985;99:445-51.
- [83] Bernstein J. Occurrence of episodic vertigo and hearing loss in families. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1965;74:101-11.
- [84] Morrison AW. Anticipation in Menière's disease. *J Laryngol Otol.* 1995;109:499-502.
- [85] Morrison AW, Bailey MES, Morrison GAJ. Familial Menière's disease: clinical and genetic aspects. *J Laryngol Otol.* 2009;123:29-37.
- [86] Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Menière's disease as an autosomal dominant hereditary disease. *Laryngorhinootologie* 1995;74:512-5.
- [87] Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, al. e. HLA-associations with Menière's disease. *Acta Otolaryngol.* 1993.
- [88] Klockars T, Kentala E. Inheritance of Menière's disease of the Finnish population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:73-7.
- [89] Arenberg IK, Lemke C, Shambaugh GEJ. Viral theory for Menière's disease and endolymphatic hydrops: Overview and new therapeutic options for viral labyrinthitis. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;830:306-3213.
- [90] Derebery MJ, Berliner KI. Prevalence of allergy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:69-75.
- [91] Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:360-5.
- [92] Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed MD. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race, and other demographic factors. *JAMA.* 1992;267:64-9.
- [93] Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 1988;8 Suppl 7:1-96.
- [94] Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Menière's disease or syndrome (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011:Art. No.: CD008234.DOI: 10.1002/14651858.CD008234.pub2.

- [95] Alles MJR, der Gaag MA, Stokroos RJ. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:791-7.
- [96] Hamid M. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:434-40.
- [97] James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007:Art. No.: CD001873. DOI: 10.1002/14651858.CD001873.
- [98] Thirlwall A, Kundu S. Diuretics for Menière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009:Art. No.: CD003599. DOI: 10.1002/14651858.CD003599.pub2.
- [99] Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010:Ar. No.: CD005395. DOI: 10.1002/14651858.CD005395.pub2.
- [100] Parker W. Migraine and the vestibular system in adults. *Am J Otol*. 1991;12:25-34.
- [101] Savundra PA, Carroll JD, Davies RA, Luxon LM. Migraine-associated vertigo. *Cephalalgia*. 1997;17:505-10.
- [102] Bikhazi P, Jackson C, Ruckenstein MJ. Efficacy of antimigrainous therapy in the treatment of migraine-associated dizziness. *Am J Otol*. 1997;18:350-4.
- [103] Evans RW, Baloh RW. Episodic vertigo and migraine. *Headache*. 2001;41:604-5.
- [104] Guidetti G, Bergamini G, Pini LA, Galetti G, Sternieri E. Dizziness and headache. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1984;38:140-7.
- [105] Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope*. 1998;108:1-28.
- [106] Harker LA, Rassekh CH. Episodic vertigo in basilar artery migraine. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;96:239-50.
- [107] Jonsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res*. 2004;14:47-52.
- [108] Baloh RW, Yue Q, Furman JM, Nelson SF. Familial episodic ataxia: clinical heterogeneity in four families linked to chromosome 19p. *Ann Neurol*. 1997;41:8-16.
- [109] von Brevern M, Radtke A, Clarke AH, Lempert T. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology*. 2004;62:469-72.
- [110] von Brevern M, Ta N, A. S, Wiste A, Siegel A, Radtke A, et al. Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4. *Headache* 2006;46:1136-41.

- [111] Hartman Polensek S, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiology Neurotology*. 2010;15:241-6.
- [112] von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*. 2005;128:365-74.
- [113] Teggi R, Colombo B, Bernasconi L, Bellini C, Comi G, Bussi M. Migrainous vertigo: results of caloric testing and stabilometric findings. *Headache*. 2009;49:435-44.
- [114] Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Bcak N. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. *Cephalalgia*. 2008;28:72-7.
- [115] Wang C-T, Lai M-S, Young Y-H. Relationship between basilar-type migraine and migrainous vertigo. *Headache*. 2008.
- [116] Thakar A., Anjaneyulu C, Deka RC. Vertigo syndromes and mechanisms in migraine. *J Laryngol Otol*. 2001;115:782-7.
- [117] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurology*. 2003;16:5-13.
- [118] Kim JS, Yue Q, Jen JC, Nelson SF, Baloh RW. Familial migraine with vertigo: no mutations found in CACNA1A. *Am J Med Genet*. 1998;79:148-51.
- [119] Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen, J. Basilar-type migraine. Clinical, epidemiological and genetic features. *Neurology*. 2006;66:880-6.
- [120] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87:543-52.
- [121] Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation of the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;366:371-7.
- [122] DeFusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;3:192-6.
- [123] Jen JC, Yue Q, Nelson SF, et al. A novel missense mutation in CACNA1A causes episodic ataxia and hemiplegia. *Neurology*. 1999;53:34-7.
- [124] Denier C, Ducros A, Vahedi K, Joutel A, Thierry P, Ritz A, et al. High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology*. 1999;52:1816-21.
- [125] Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. *Neurology*. 1996;46:458-60.

- [126] Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M, Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60:882-3.
- [127] Waterston J. Chronic migrainous vertigo. *J Clin Neurosci*. 2004;11:384-8.
- [128] Maione A. Migraine-related vertigo: diagnostic criteria and prophylactic treatment. *Laryngoscope*. 2006;116:1782-6.
- [129] Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. *Otol Neurotol*. 2002;23:364-71.
- [130] Asprella Libonati G, Gagliardi G. La malattia di Meniere e vertigine emicranica: terapia intercritica, terapia medica. *Otoneurologia*. 2004;18:40-2.
- [131] Bisdorff AR. Treatment of migraine related vertigo with lamotrigine. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*. 2004;2:103-8.
- [132] Carmona S, Settecase N. Use of topiramate in a subgroup of migraine-vertigo patients with auditory symptoms. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:517-20.
- [133] Fotuhi M, Glaun B, Quan S, Sofare T. Vestibular migraine: a critical review of treatment trials. *J Neurol*. 2009;256:711-6.
- [134] Korres S, Balatsouras DG, Kaberos A, Economou C, Kandiloros C, Ferekidis E. Occurrence of semicircular canal involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2002;23:926-32.
- [135] Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:647-52.
- [136] Sakaida M, Takeuchi K, Ishinaga H, Adachi M, Majima Y. Long-term outcome of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2003;60:1532-4.
- [137] Epley JM. New dimensions of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1980;88:599-605.
- [138] Parnes LS, McClure JA. Free-floating endolymph particles: a new operative finding during semicircular canal occlusion. *Laryngoscope*. 1992;102:988-92.
- [139] Welling DB, Parnes LS, O'Brien B, Bakaletz LO, Brackman DE, Hinojosa R. Particulate matter in the posterior semicircular canal. *Laryngoscope*. 1997;107:90-4.
- [140] Cohen B, Tokumasu K, Goto K. Semicircular canal nerve, eye and head movements: the effect of changes in initial eye and head position on the plane of the induced movement. *Arch Ophthalmol*. 1966;76:523-31.
- [141] Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol*. 1969;90:765-78.

- [142] Hall SF, Ruby RR, McClure JA. The mechanics of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol.* 1979;8:151-8.
- [143] Baloh RW, Yue Q, Jacobson KM, Honrubia V. Persistent direction-changing positional nystagmus: another variant of benign positional vertigo? *Neurology.* 1995;45:1297-301.
- [144] Suzuki M, Kadir A, Hayashi N, Takamoto M. Functional model of benign paroxysmal positional vertigo using an isolated frog semicircular canal. *J Vestib Res.* 1996;6:121-5.
- [145] Otsuka F, Suzuki M, Furuya M. Model experiment of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:515-8.
- [146] Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc Royal Soc Med.* 1952;45:341-54.
- [147] Pagnini P, Nuti D, Vannucchi V. Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. *ORL J Otorinolaryngol Relat Spec.* 1989;51:161-70.
- [148] Katsarkas A, Outerbridge JS. Nystagmus of paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1983;92:146-50.
- [149] McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol.* 1985;14:30-5.
- [150] Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology.* 1993;43:2542-9.
- [151] Weider DJ, Ryder CJ, Stram JR. Benign paroxysmal positional vertigo: analysis of 44 cases treated by the canalith repositioning procedure of Epley. *Am J Otol.* 1994;15:321-6.
- [152] Parnes LS, Price-Jones RG. Particle repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:325-31.
- [153] Beynon GJ. A review of management of benign paroxysmal positional vertigo by exercise therapy and by repositioning manoeuvres. *Brit J Audiol.* 1997;31:11-26.
- [154] Blakely BW. A randomized controlled assessment of the canalith repositioning maneuver. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;110:391-6.
- [155] Lynn S, Pool A, Darrell R, Brey R, Suman V. Randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:712-9.
- [156] Li CJ. Mastoid oscillation: a critical factor for success in canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112:670-5.
- [157] Froehling DA, Bowen JM, Mohr DN, et al. The canalith repositioning procedure for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:695-700.

- [158] Asawavichianginda S, Isipradit P, Snidvongs K, Supiyaphun P. Canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo: a randomized, controlled trial. . *Ear Nose Throat J.* 2000;79:732-7.
- [159] Soto Varela A, Bartual Magro J, Santos Perez S, al. e. Benign paroxysmal positional vertigo: a comparative prospective study of the efficacy of Brandt and Daroff exercises, Semont and Epley maneuver. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2001;122:179-83.
- [160] Yimtae K, Srirompotong S, Srirompotong S, Sea-seaw P. A randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Laryngoscope.* 2003;113:828-32.
- [161] von Brevern M, Seelig T, Radtke A, Tiel-Wilck K, Neuhauser H, Lempert T. Short-term efficacy of Epley's manoeuvre: a double blind randomized trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;2006:980-2.
- [162] Woodworth BA, Gillespie MB, Lambert TR. The canalith repositioning procedure for benign paroxysmal positional vertigo: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2004;114:1143-6.
- [163] Fife T, Iverson DJ, Lempert T, Furman JM, Baloh RW, Tusa RJ, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal postional vertigo (an evidence-based review). *Neurology.* 2008;70:2067-74.
- [164] Ciniglio Appiani G, Gagliardi M, Urbani L, Lucertini M. The Epley maneuver for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1996;253:31-4.
- [165] Smouha EE. Time course of recovery after Epley maneuvers for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope.* 1997;107:187-91.
- [166] Haeusler R, Pampurik J. Die chirurgische und die physiotherapeutische Behandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels. *Laryngo Rhino Otol.* 1989;68:342-6.
- [167] Serafini G, Palmieri AM, Simincelli C. Benign paroxysmal positional vertigo of posterior semicircular canal: results in 160 cases treated with Semont's maneuver. . *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105:770-5.
- [168] Coppo GF, Singarelli S, Fracchia P. Benign paroxysmal positional vertigo: follow-up of 165 cases treated by Sémont's liberating maneuver. *Acta Otolaryngol Ital.* 1997;16:508-12.
- [169] Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol.* 1980;106:484-5.
- [170] Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert T, Neuhauser H. Screening for Menière's disease in the general population - the needle in the haystack. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:272-6.

- [171] Lopez-Escamez JA, Lopez-Nevot A, Gamiz MJ, Moreno PM. Effectiveness of a structured questionnaire for diagnosis of Ménière's disease in the first visit. *Acta Otolaryngol Belg*. 2000;54:451-8.
- [172] Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:40-6.
- [173] Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002;59:1700-4.
- [174] Cha YH, Kane MJ, Baloh RW. Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Ménière's disease *Otol Neurotol*. 2008;29:93-6.
- [175] Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, Sabatti C, Baloh RW. The relevance of migraine in patients with Ménière's disease. *Acta Oto-Laryngologica*. 2007;127:1241-5.
- [176] Battista A. Audiometric findings of patients with migraine-associated dizziness. *Otology & Neurotology*. 2004;25:987-92.
- [177] Bayazit Y, Yilmaz M, Mumbuc S, Kanlikama M. Assessment of migraine-related cochleovestibular symptoms. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2001;122:85-8.
- [178] Olsson JE. Neurotologic findings in basilar migraine. *Laryngoscope*. 1991;101:1-41.
- [179] Viirre ES, Baloh RW. Migraine as a cause of sudden hearing loss. *Headache*. 1996;36:24-8.
- [180] Lipkin AF, Jenkins HA, Coker NJ. Migraine and sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113:325-6.
- [181] Lee H, Lopez I, Ishiyama A, Baloh RW. Can migraine damage the inner ear? *Arch Neurol*. 2000;57:1631-4.
- [182] Kruit M, van Buchem M, Launer L, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarct and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2009;30:129-36.
- [183] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:5-13.
- [184] Gates P. Hypothesis: could Ménière's disease be a channelopathy? *Internal Medicine Journal*. 2005;35:488-9.
- [185] Radtke A, Neuhauser H, Von Brevern M, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine - validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia*. 2011;31:906-13.

- [186] Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*. 2006;13:333-45.
- [187] Korres S, Balatsouras DG, Ferekidis E. Prognosis of patients with benign paroxysmal positional vertigo treated with repositioning manoeuvres. *J Laryngol Otol*. 2006;120:528-33.
- [188] Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Lempert T. A modified Epley's procedure for self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 1999;53:1358-60.
- [189] Radtke A, von Brevern M, Tiel-Wilck K, Mainz-Perchalla A, Neuhauser H, Lempert T. Self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo: Semont maneuver vs Epley procedure. *Neurology*. 2004;63:150-2.
- [190] Froehling DA, Silverstein MD, Mohr DN, Beatty CW, Offord KP, Ballard DJ. Benign positional vertigo: incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:596-601.
- [191] Cohen HS, Sangi-Haghpeykar H. Canalith repositioning variations for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:405-12.
- [192] Tanimoto H, Doi K, Katata K, Nibu K. Self-treatment for benign paroxysmal positional vertigo of the posterior semicircular canal. *Neurology*. 2005;65:1299-300.
- [193] Cohen HS, Kimball KT. Effectiveness of treatments for benign paroxysmal positional vertigo of the posterior canal. *Otology Neurotol*. 2005;26:1034-40.
- [194] House MG, Honrubia V. Theoretical models for the mechanisms of benign paroxysmal positional vertigo. *Audiol Neurotol*. 2003;8:91-9.
- [195] Rajguru SM, Ifediba MA, Rabbitt RD. Three-dimensional biomechanical model of benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Biomed Engineering*. 2004;32:831-46.
- [196] Faldon ME, Bronstein AM. Head Accelerations during particle repositioning manoeuvres. *Audiol Neurotol*. 2008;13:345-56.
- [197] Li JC, Li CJ, Epley J, Weinberg L. Cost-effective management of benign paroxysmal positional vertigo using canalith repositioning. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:334-9.
- [198] Brandt T, Huppert D, Hecht J, Karch C, Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: A long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:160-3.
- [199] Lopez-Escamez JA, Gámiz MJ, Fernandez-Perez A, Gomez-Finana G, Sanchez-Canet I. Impact of treatment on health-related quality of life in patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2003;24:637-41.

- [200] Lopez-Escamez JA, Gámiz MJ, Fernandez-Perez A, Gomez-Finana G. Long-term outcome and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:507-11.
- [201] Magliulo G, Bertin S, Ruggieri M, Gagliardi M. Benign paroxysmal positional vertigo and post-treatment quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;2005:627-30.
- [202] Nagarkar AN, Gupta AK, Mann SBS. Psychological findings in benign paroxysmal positional vertigo and psychogenic vertigo. *J Otolaryngol.* 2000;29:154-8.
- [203] Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, Stewart MG, Jenkins HA. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:630-4.
- [204] Tschann R, Best C, Beutel ME, Knebel A, Wiltink J, Dieterich M, Eckhardt-Henn A. Patients' psychological well-being and resilient coping protect from secondary somatoform vertigo and dizziness (SVD) 1 year after vestibular disease. *J Neurol.* 2011;258:104-12.
- [205] Teggi R, Giordano L, Bondi S, Fabiano B, Bussi M. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:507-11.
- [206] Heinrichs N, Edler C, Eskens S, Mielczarek MM, Moschner C. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosom Med.* 2007;69:700-7.
- [207] Faralli M, Ricci G, Ibba MC, Crognoletti M, Longari F, Frenguelli A. Dizziness in patients with recent episodes of benign paroxysmal positional vertigo: real otolithic dysfunction or mental stress? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;38:375-80.

8. Danksagung

Ganz besonders herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Thomas Lempert für seine langjährige Förderung und Begleitung meines wissenschaftlichen Werdegangs. Seiner wissenschaftlichen Kreativität verdanke ich sehr viel. Sein strukturierter Arbeitsstil, seine Kollegialität und sein außergewöhnliches Engagement in Klinik und Lehre sind mir ein großes Vorbild und Motivation.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch den weiteren Mitgliedern der Forschungsgruppe „Vestibuläres System“, Frau Dr. Hannelore Neuhauser, MPH, und Herrn PD Dr. Michael von Brevern, für eine langjährige Freundschaft und inspirierende wissenschaftliche Zusammenarbeit, die wesentlich zum Gelingen der hier vorgestellten Projekte beigetragen hat.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Prof. Adolpho M. Bronstein und Herrn Prof. Michael A. Gresty vom Imperial College in London für ihre großzügige Förderung und persönliche und wissenschaftliche Unterstützung bei der Durchführung gemeinsamer Forschungsprojekte.

Herrn Prof. G. B. Brooks, FRSC, vom National Hospital of Neurology and Neurosurgery, sowie Herrn Dr. Klaus Tiel-Wilck und Frau Dr. Annette Mainz-Perchalla danke ich herzlich für ihre Unterstützung bei der Rekrutierung von Patienten.

Weiterhin danke ich den Doktoranden und wissenschaftlichen Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe, Frau Dr. Maria Feldmann, Frau Dr. Franziska Lezius und Herrn Dr. Tilman Hottenrott, die maßgeblich an der Durchführung der vorgestellten Untersuchungen beteiligt waren.

Herrn Prof. Dr. Karl M. Einhäupl, bis August 2008 Leiter der Neurologischen Klinik der Charité, möchte ich für seinen Ansporn und das die Wissenschaft fördernde Klima während seiner Leitung der Klinik danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Matthias Endres, seit Oktober 2008 Leiter der Neurologischen Klinik der Charité, der diese Förderung großzügig und entgegenkommend fortgeführt hat.

9. Eidstattliche Erklärung

gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurde,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 10. Dezember 2011

Dr. med. Andrea Radtke