Aus dem CharitéCentrum für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Klinische und bevölkerungsbezogene Epidemiologie von Schwindel, Migräne und Migräne-Schwindel

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Hannelore K. Neuhauser, MPH (Harvard)
geboren am 10.06.1968 in Kimpina

Eingereicht: Januar 2009
Dekanin: Professor Dr. med. A. Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Professor Dr. Michael Fetter
2. Gutachter: Professor Dr. Michael Strupp

Meiner Familie

1. Einleitung **6**

2. Eigene Arbeiten **9**

2.1. Epidemiologie des vestibulären Schwindels. Eine neurootologische Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung. 9

2.2. Gesundheitlicher, psychischer und sozialer Impact des Symptoms Schwindel in der Allgemeinbevölkerung 19

2.3. Prävalenz und Impact von Kopfschmerzen und Migräne in Deutschland 28

2.4. Wechselbeziehungen von Migräne, Schwindel und Migräne-Schwindel 40

2.5. Migräne und Morbus Menière: Gibt es einen Zusammenhang? 48

2.6. Zolmitriptan zur Behandlung des Migräne-Schwindels: eine randomisierte placebokontrollierte Pilotstudie 54

2.7. Migräne-Schwindel: Prävalenz und Folgen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität 57

3. Diskussion **64**

3.1. Epidemiologie des Symptoms Schwindel 64

3.1.1. Prävalenz und Inzidenz des Symptoms Schwindel 64

3.1.2. Bevölkerungsbezogener Impact des Symptoms Schwindel 65

3.1.3. Klinische Merkmale des vestibulären Schwindels in der Bevölkerung 66

3.1.4. Assoziation von vestibulärem Schwindel mit soziodemographischen Faktoren, anderen Erkrankungen und Risikofaktoren 66

3.2. Epidemiologie der Migräne in Deutschland 68

3.3. Komorbidität von Schwindel und Migräne 69

3.4. Migräne-Schwindel 70

3.4.1. Diagnostische Kriterien 70

3.4.2. Klinische Merkmale 71

3.4.3. Pathophysiologie 72

3.4.4. Therapie 73

3.5. Andere Ursachen für Schwindel bei Patienten mit Migräne 74

3.6. Migräne-Schwindel in der Allgemeinbevölkerung: Prävalenz und Impact 76

4. Zusammenfassung **79**

5. Literaturverzeichnis **82**

Erklärung **91**

Danksagung **92**

„The clinical epidemiologist ... aims to place his patient in the pattern in which he belongs, rather than to regard him as a lone sick man who has suddenly popped out of a healthy setting.“

John R. Paul, 1938 (1)

Abkürzungen

AAO	American Academy of Otolaryngology
BMI	Body Mass Index
BPLS	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
CATI	Computer assistierte Telefoninterviews
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
EA-2	Episodische Ataxie Typ 2
FHM	Familiäre hemiplegische Migräne
GCP	Good Clinical Practice
IHS	International Headache Society
KI	Konfidenzintervall
SF-8	8-Item Short Form Questionnaire
TIA	Transitorische ischämische Attacke

1. Einleitung

Epidemiologische Forschung kann auf verschiedene Weise dazu beitragen, die medizinische Versorgung zu verbessern. Die differenzierte Kenntnis von Inzidenz und Prävalenz von Symptomen und Erkrankungen ist notwendig für evidenzbasierte diagnostische Entscheidungen. Darüber hinaus ist die Beobachtung epidemiologischer Zusammenhänge eine wichtige Methode, um spezifische Erkrankungen und deren Determinanten zu erkennen und Rückschlüsse auf die Pathophysiologie und mögliche Therapieansätze zu ziehen. Mit Methoden der klinischen Epidemiologie können neue Therapien evaluiert werden. Schließlich kann durch bevölkerungsbezogene epidemiologische Studien die Qualität und die Angemessenheit der Versorgung in der Allgemeinbevölkerung untersucht werden (2, 3).

Die Migräne ist eine Volkskrankheit, die mit erheblichen individuellen und gesundheitsökonomischen Belastungen einhergeht (4, 5). Dennoch gibt es für Deutschland keine bundesweit repräsentativen Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Migräne nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) in der Allgemeinbevölkerung sowie zu den resultierenden persönlichen und gesundheitssystemrelevanten Folgen wie z.B. Arztbesuche oder Medikamenteneinnahme (6, 7).

Schwindel ist ebenfalls eines der häufigsten Leitsymptome in der ärztlichen Praxis (8-11) und gehört zu den zehn häufigsten Gründen für eine neurologische Untersuchung (12, 13). Dennoch erhalten 40% bis 80% der Patienten keine spezifische Diagnose (8, 9, 14, 15) und daher vermutlich auch keine adäquate Therapie. Für eine differenzierte Betrachtung der Versorgung von Schwindelsyndromen fehlten jedoch sowohl in Deutschland als auch international epidemiologische Daten, die nicht auf selektierte Schwindelambulanzpatienten, sondern auf bevölkerungsbezogenen Stichproben beruhen.

Schließlich fand sich in den letzten Dekaden eine zunehmende, jedoch noch lückenhafte Evidenz für eine epidemiologische Assoziation von Migräne und Schwindel (16, 17). Diese Evidenz wurde gestützt durch die klinische Beobachtung, dass Patienten mit Schwindelattacken unklarer Genese häufiger an einer Migräne litten und dass es anamnestische Hinweise für einen Zusammenhang der Schwindel- und Migräne-

symptome gab. Diese klinische Beobachtung veranlasste Schwindelexperten dazu, ein durch die Migräne verursachtes vestibuläres Schwindelsyndrom zu postulieren, das über die Basilarismigräne hinausgeht und in einigen größeren Fallserien publiziert wurde. Dabei werden - nahezu synonym - verschiedene Begriffe verwendet : *benign recurrent vertigo (18, 19), vertigo as a migraine equivalent (20), migraine-associated dizziness (21), migraine-related vestibulopathy (22), vestibular migraine (23)).* In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der Einheitlichkeit durchgehend der Begriff Migräne-Schwindel verwendet.

Zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Studien waren entscheidende Fragen unbeantwortet, weil:
- explizite und operationale diagnostischen Kriterien für den Migräne-Schwindel in Abwesenheit eines Biomarkers sowohl für die klinischen Praxis als auch für die klinische Forschung notwendig erschienen, jedoch noch nicht existierten,
- der epidemiologische Link zwischen Schwindel und Migräne noch nicht lückenlos belegt war,
- keinerlei Daten zur Häufigkeit dieses Syndroms in unausgewählten Kollektiven existierten,
- eine Assoziation von Migräne und einigen spezifischen Schwindelerkrankung, speziell dem Morbus Menière diskutiert wurde, aber noch nicht ausreichend gut belegt war, und
- noch keine Therapiestudien zum Migräne-Schwindel durchgeführt worden waren.

Die in der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift zusammengefassten Studien wurden daher mit folgenden Zielstellungen durchgeführt:
1) die Epidemiologie des vestibulären Schwindels erstmals bevölkerungsbezogen zu beschreiben: Inzidenz, Prävalenz, klinische Merkmale, assoziierte soziodemographische Faktoren, Komorbidität und Risikofaktoren, subjektive Beeinträchtigung und gesundheitsrelevante Lebensqualität, Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen und ihre Determinanten,
2) die Epidemiologie der Migräne mit und ohne Aura in Deutschland erstmals in einer bundesweit repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung zu untersuchen: Prävalenz und regionale Verteilung, assoziierte soziodemographische Fakto-

ren, subjektive Beeinträchtigung, Arztbesuche und Medikation sowie ihre Determinanten,

3) die epidemiologische Assoziation von Schwindel und Migräne zu belegen durch einen Vergleich der Migräne-Prävalenz bei unausgewählten Schwindelpatienten im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten,

4) explizite diagnostische Kriterien für den Migräne-Schwindel erstmals zu formulieren, ihre Operationalisierbarkeit in einer klinischen Studie zu überprüfen und die Prävalenz und die klinischen Merkmale des nach diesen Kriterien diagnostizierten Migräne-Schwindels in konsekutiven Patienten einer Kopfschmerz- und einer Schwindelambulanz zu bestimmen,

5) die Assoziation der Migräne mit anderen vestibulären Schwindelsyndromen zu untersuchen, speziell mit dem Morbus Menière, und eine mögliche Überlappung der diagnostischen Kriterien des Migräne-Schwindels und des Morbus Menière zu überprüfen,

6) eine erste placebokontrollierte randomisierte doppelblinde Therapiestudie zur Attackenbehandlung des Migräne-Schwindels durchzuführen,

7) die Epidemiologie des Migräne-Schwindels erstmals bevölkerungsbezogen zu beschreiben: Prävalenz, klinische Merkmale, assoziierte soziodemographische Faktoren, Komorbidität und Risikofaktoren, subjektive Beeinträchtigung und gesundheitsrelevante Lebensqualität, Arztbesuche und durchgeführte Diagnostik.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Epidemiologie des vestibulären Schwindels. Eine neurootologische Untersuchung in der Allgemeinbevölkerung

Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo. Neurology 2005;65:898-904

Hintergrund: Bislang wurde bei epidemiologischen Studien des Symptoms Schwindel darauf verzichtet, vestibulären Schwindel von nicht-vestibulärem Schwindel zu differenzieren. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz und Inzidenz von vestibulärem Schwindel in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen, sowie klinische Merkmale, assoziierte Krankheiten und Risikofaktoren zu beschreiben.

Methodik: In einer neurootologischen bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie (Neurootologischer Survey) mit zweistufigem Studiendesign wurde zunächst ein Schwindel-Screening einer bundesweit repräsentativen Allgemeinbevölkerungsstichprobe (n=4869) durch computer-assistierte Telefoninterviews (CATI) durchgeführt (Responserate 52%), anschließend wurde mit allen screening-positiven Teilnehmern ein validiertes neurootologisches Interview (n=1003, Responserate 87%) geführt. Die diagnostischen Kriterien für vestibulären Schwindel und das Interview selbst wurden durch sequentielle Pilotstudien und Validierungen entwickelt. Die Interviews wurden von zwei Medizinstudentinnen geführt, die ein Jahr lang in der neurologischen Schwindelsprechstunde geschult wurden. Das Interview setzte sich aus einem strukturierten interaktiven Anamneseteil und zusätzlichen standardisierten Fragen zusammen. Jedes Interview wurde mit einem erfahrenen Neurootologen besprochen, 10% der Interviews wurden direkt supervidiert und unklare Fälle wurden nachinterviewt und in Fallkonferenzen erörtert. Vestibulärer und nicht-vestibulärer Schwindel wurden nach expliziten diagnostischen Kriterien unterschieden.

Der Schwindel wurde als vestibulär klassifiziert, wenn es sich um 1) spontanen Drehschwindel oder um 2) Lageschwindel oder um 3) rezidivierenden Schwindel mit Übelkeit und zusätzlich entweder Oszillopsien oder Stand- und Gangunsicherheit handelte.

Die diagnostische Güte des Interviews wurde in einer Validierungsstudie an Patienten der Schwindelambulanz geprüft, in der die Interviewdiagnosen mit den von einem Neurootologen in der Schwindelambulanz gestellten Diagnosen als Goldstandard verglichen wurden (n=61).

Ergebnisse: Die neurootologischen Interviews hatten in der Validierungsstudie für die Diagnose „vestibulärer Schwindel“ eine Spezifität von 94% und eine Sensitivität von 84%. Die 12-Monats-Inzidenz von vestibulärem Schwindel bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren betrug 1,4%, die 12-Monatsprävalenz 4,9%. Vestibulärer Schwindel war häufiger bei Frauen als bei Männern und die 12-Monatsprävalenz stieg mit zunehmendem Alter. Rund 80% der Betroffenen suchten deswegen einen Arzt auf, konnten ihrem normalen Tagesablauf nicht nachgehen oder waren arbeitsunfähig. Die multivariaten Analysen mittels logistischer Regression zeigten eine Assoziation von vestibulärem Schwindel mit weiblichem Geschlecht, selbstberichteter Depression, Tinnitus, Hypertonie und Dyslipidämie.

Zusammenfassung: Vestibulärer Schwindel ist ein häufiges Symptom in der Allgemeinbevölkerung mit einer 12-Monatsprävalenz von fast 5%.

2.2. Gesundheitlicher, psychischer und sozialer Impact des Symptoms Schwindel in der Allgemeinbevölkerung

Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. Arch Intern Med 2008; 168:2118-2124

Hintergrund: Schwindel ist ein häufiges Symptom in der Medizin, die Ursachen bleiben jedoch oft ungeklärt und der Impact von Schwindel und insbesondere von vestibulärem Schwindel auf der Bevölkerungsebene ist nicht ausreichend untersucht.

Methodik: Der Neurootologische Survey ist eine bundesweit repräsentative Querschnittsstudie der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (n=4869) mit validierten neurootologischen Interviews (siehe Methodik unter 3.1.). Vestibulärer und nicht-vestibulärer Schwindel wurde nach expliziten diagnostischen Kriterien differenziert und ihr Impact in der Allgemeinbevölkerung anhand der Kriterien Prävalenz und Inzidenz, alltagsrelevante Beeinträchtigung, Vermeidungsverhalten, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Arbeitsunfähigkeit und Arztbesuche untersucht.

Ergebnisse: Schwindel hatte eine Lebenszeitprävalenz von 29,3%, eine 12-Monatsprävalenz von 22,9% und eine 12-Monats-Inzidenz von 3,1% (vestibulärer Schwindel 7,4%, 4,9% und 1,4%). Verglichen mit nicht-vestibulärem Schwindel führte der vestibuläre Schwindel signifikant häufiger zu einem Artzbesuch (70% vs. 54%), zu Arbeitsunfähigkeit (41% vs. 15%), zur Unterbrechung oder Abbruch des normalen Tagesablaufes (40% vs. 12%) und zu Vermeidungsverhalten (19% vs. 10%). Jeder sechste Befragte war schon einmal aufgrund von Schwindel beim Arzt und in einem Jahr waren es hochgerechnet 1,8% aller Erwachsenen, die aufgrund von inzidentem, d.h. erstmals aufgetretenem Schwindel zum Arzt gegangen sind. Insgesamt konnten nur 70% der Teilnehmer, die wegen ihres Schwindels beim Arzt waren, eine konkrete Diagnose berichten und vestibulärer Schwindel wurde nur in weniger als der Hälfte dieser Fälle als vestibulär erkannt. Vestibulärer Schwindel blieb auch in der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Schulbildung, Dauer und Rekurrenz der Schwindelanfälle ein signifikanter Prädiktor von Arztbesuchen. Arztbesuche aufgrund von vestibulärem Schwindel waren unabhängig von Alter, Geschlecht und Bildung, während Arztbesuche bei nicht-vestibulärem Schwindel assozi-

iert waren mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht und Dauer der Attacken über eine Minute.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war etwas niedriger bei Teilnehmern mit vestibulärem im Vergleich zu nicht-vestibulärem Schwindel (allerdings nicht statistisch signifikant), bei Teilnehmern mit beiden Schwindelarten waren jedoch alle untersuchten Domänen der Lebensqualität in alters- und geschlechtsadjustierten Analysen signifikant schlechter als bei Teilnehmern ohne Schwindel.

Zusammenfassung: Schwindel ist ein häufiges und relevantes Symptom in allen Altersgruppen in der Allgemeinbevölkerung und führt zu erheblicher persönlicher Beeinträchtigung und hoher Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen. Vestibulärer Schwindel macht dabei einen beträchtlichen Anteil aus.

2.3. Prävalenz und Impact von Kopfschmerzen und Migräne in Deutschland

Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and Burden of Headache and Migraine in Germany. Headache 2008 (early online publication)

Hintergrund: Kopfschmerzen und Migräne sind weit verbreitet in der Allgemeinbevölkerung, dennoch fehlten bislang bundesweit repräsentative Daten zur Epidemiologie der Migräne in Deutschland.

Methodik: In einer bundesweit repräsentative Querschnittsstudie mittels computerassistierter Telefoninterviews (CATI) wurde mit einer Stichprobe von 7341 Erwachsenen über 18 Jahren ein standardisiertes Kopfschmerzinterview durchgeführt und Migräne nach den revidierten Kriterien der International Headache Society (IHS) 2004 diagnostiziert. Zusätzlich wurden die Teilnehmer detailliert befragt zu Arztbesuchen, Kopfschmerzmedikation, subjektiver Beeinträchtigung, sowie zu weiteren Erkrankungen und Risikofaktoren

Ergebnisse: Die 12-Monatsprävalenz für Kopfschmerzen in Deutschland betrug 60,2%, für Migräne 10,6% und für nicht-migränöse starke Kopfschmerzen 24,7% (Frauen 66,6%, 15,6% und 27,1%; Männer 53,0%, 5,3% und 22,2%). Teilnehmer mit Migräne hatten mehr Kopfschmerzattacken, waren stärker beeinträchtigt, nahmen mehr Analgetika und waren häufiger beim Arzt als Teilnehmer mit nicht-migränösen starken Kopfschmerzen. Allerdings suchten nur 42% der Männer und Frauen wegen ihrer Migräne einen Arzt auf und die Mehrheit behandelte ihre Migräne mit frei verkäuflichen Medikamenten.

Zusammenfassung: Die Migräne hat in Deutschland eine 12-Monatsprävalenz von fast 11% (Frauen 16%, Männer 5%) und ist eine Erkrankung mit einem erheblichen individuellen Impact und einer hohen Relevanz für das Gesundheitswesen. Die Mehrheit der Männer und Frauen mit einer aktiven Migräne gehen jedoch nicht zum Arzt und sind daher möglicherweise unzureichend behandelt.

2.4. Wechselbeziehungen von Migräne, Schwindel und Migräne-Schwindel

Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. Neurology 2001;56:436-441

Hintergrund: Neben Fallserien von Patienten mit einem eigenständigen Syndrom Migräne-Schwindel, die seit den 1980er Jahren publiziert wurden, war die erhöhte Schwindelprävalenz bei Patienten mit Migräne im Vergleich zu Kontrollpatienten ein Hinweis für eine kausale Verbindung zwischen Migräne und Schwindel. Ziele der Studie waren: 1) zu überprüfen, ob auch die Migräneprävalenz bei Schwindelpatienten erhöht ist, 2) erstmals explizite diagnostische Kriterien für den Migräne-Schwindel nach dem Modell der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (IHS) vorzuschlagen, 3) Prävalenz und klinische Merkmales des nach diesen Kriterien diagnostizierten Migräne-Schwindels in Schwindel- und Migräne-Kollektiven zu bestimmen.

Methodik: Die Prävalenz der Migräne nach den Kriterien der IHS wurde bei 200 konsekutiven Patienten einer neurologischen Schwindelambulanz mit der Migräneprävalenz bei 200 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten verglichen. Die Kriterien für sicheren Migräneschwindel waren: (a) episodischer vestibulärer Schwindel mäßiger bis starker Intensität, (b) Migräne-Kopfschmerzen nach den IHS-Kriterien, (c) Migränesymptome während mindestens 2 Schwindelattacken (migränetypische Kopfschmerzen, Photophobie, Phonophobie, Flimmerskotome oder andere Aurasymptome) und (d) Ausschluss anderer Ursachen. Bei 200 konsekutiven Schwindelambulanzpatienten und bei 200 konsekutiven Migränepatienten einer Kopfschmerzambulanz wurde die Prävalenz und die klinischen Merkmale des Migräne-Schwindels nach diesen expliziten und einheitlichen diagnostischen Kriterien bestimmt.

Ergebnisse: Die Prävalenz der Migräne nach den IHS-Kriterien bei konsekutiven Schwindelpatienten war mit 38% signifkant erhöht gegenüber alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten (24%, $p<0,01$). Die Prävalenz des Migräne-Schwindels betrug 7% bei konsekutiven Schwindelambulanzpatienten und 9% bei konsekutiven Migränepatienten. Der Migräne-Schwindel zeigte eine große Variabilität der Attackendauer und eine häufige Dissoziation von Schwindel und Kopfschmerzen.

Zusammenfassung: Patienten mit Schwindel haben signifikant häufiger eine Migräne im Vergleich zu Kontrollpatienten. Migräne-Schwindel zeigt sowohl in Schwindel- als auch in Migränekollektiven eine hohe Prävalenz.

2.5. Migräne und Morbus Menière: Gibt es einen Zusammenhang?

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: Die Frage nach einer Assoziation von Migräne und Morbus Menière wurde durch bisherige Studien nicht eindeutig beantwortet. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz der Migräne bei Patienten mit Morbus Menière und alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten systematisch zu vergleichen.

Methodik: Eine strukturierte Migräneanamnese nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) wurde bei 78 Patienten mit unilateralem oder bilateralem Morbus Menière nach den Kriterien der American Academy of Otolaryngology (AAO) und 78 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten erhoben. Zusätzlich wurden Migränesymptome während der Menière-Attacken systematisch erfragt.

Ergebnisse: Die Prävalenz der Migräne nach den Kriterien der IHS war mehr als doppelt so hoch in der Menière Gruppe wie in der Kontrollgruppe (56% vs. 25%, $p<0,001$). Zudem berichteten 45% der Menière Patienten, dass sie regelhaft mindestens ein begleitendes Migränesymptom während der Menière-Attacken hätten (Migräne-Kopfschmerzen, Photophobie oder Aura-Symptome).

Zusammenfassung: Die Prävalenz der Migräne ist erhöht bei Patienten mit Morbus Menière und Migräne-Symptome treten häufig während der Menière-Attacken auf.

2.6. Zolmitriptan zur Behandlung des Migräne-Schwindels: eine randomisierte placebokontrollierte Pilotstudie

Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M, Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: A pilot randomized placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60:882-883

Hintergrund: Migräne-Schwindel ist eine der häufigsten Ursachen für vestibulären Schwindel. Die Behandlungsempfehlungen basieren bislang jedoch auf anekdotischer Evidenz aus wenigen unkontrollierten Fallserien.

Methodik: Es wurde eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Cross-over-Studie zur Attackenbehandlung des sicheren Migräne-Schwindels nach expliziten diagnostischen Kriterien mit 2,5 mg Zolmitriptan oral durchgeführt. Die Studie erfolgte monozentrisch nach einem von uns erstellten Good-Clinical-Practice (GCP) konformem Studienprotokoll. Der Cross-over erfolgte nach einer behandelten Attacke. Als primärer Endpunkt wurde eine Besserung der Schwindelintensität von stark oder mäßig auf leicht oder kein Schwindel zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation definiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 73 Patienten mit sicherem Migräne-Schwindel evaluiert, jedoch nur 19 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen Nichteinschluss waren zu seltene Migräne-Schwindelattacken (gefordert waren zwei Attacken in den letzten 12 Monaten) oder ausschließlich Attacken von weniger als zwei Stunden Dauer im letzten Jahr. Neun der randomisierten Patienten hatten keine Migräne-Schwindel Attacken im Studienzeitraum. Ein Behandlungserfolg nach obiger Definition wurde für drei von acht Zolmitriptan-behandelten Attacken (38%, 95% KI 9-76) und für zwei von neun Placebo-behandelten Attacken (22%, 95% KI 3-60) berichtet.

Zusammenfassung: In dieser international ersten randomisierten kontrollieren Studie zur Behandlung des Migräne-Schwindels war die Ansprechrate von 38% für Zolmitriptan bei geringer Power der Studie nicht statistisch signifikant besser als die 22% für Placebo. Unter Machbarkeitsgesichtspunkten hat die Studie gezeigt, dass künftige Studien multizentrisch durchgeführt werden sollten und eine nasale, sublinguale, subcutane oder rektale Applikationsform mit schnellerem Wirkungseintritt vorzuziehen wäre, die die Behandlung auch von Patienten mit kürzeren Attacken ermöglicht.

2.7. Migräne-Schwindel. Prävalenz und Folgen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

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; 67:1028-1033

Hintergrund: Migräne-Schwindel gehört in Schwindelambulanzen zu den häufigsten Ursachen für rezidivierenden Schwindel, doch ist in der Allgemeinbevölkerung der Migräne-Schwindel noch nie untersucht worden.

Methodik: Der Neurootologische Survey ist eine bundesweit repräsentative Querschnittsstudie der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (n=4869) mit validierten neurootologischen Interviews (siehe Methodik unter 3.1.). Die diagnostischen Kriterien für Migräne-Schwindel waren: 1) rezidivierender vestibulärer Schwindel; 2) Migräne nach den Kriterien der International Headache Society (IHS); 3) Migräne-Symptome während mindestens zwei Schwindelattacken (Migräne-Kopfschmerzen, Photophobie, Phonophobie oder Aura-Symptome) und 4) kein Hinweis für eine andere Ursache des Schwindels. Das neurootologische Interview hatte in einer begleitenden klinischen Validierungsstudie eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 94% für vestibulären Schwindel sowie eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 100% für Migräne. Die Assoziation von Migräne-Schwindel mit soziodemographischen und anderen Faktoren wurde mit logistischen Regressionsmodellen untersucht. Um den Einfluss der Migräne zu berücksichtigen wurden dabei Teilnehmer mit Migräne-Schwindel mit Teilnehmern mit Migräne aber ohne Schwindel verglichen.

Ergebnisse: Migräne-Schwindel hatte eine Lebenszeitprävalenz von 0,98% (95% KI 0,70 – 1,37) und eine 12-Monatsprävalenz von 0,89% (95% KI 0,62 – 1,27). Zwei Drittel der Teilnehmer mit Migräne-Schwindel hatten einen Arzt konsultiert, jedoch war nur bei 20% ein Migräne-Schwindel diagnostiziert worden. Migräne-Schwindel war in der multivariaten Analyse nur mit koronarer Herzerkrankung assoziiert, nicht jedoch mit Alter, Geschlecht, Bildung, Migräne-Aura, Schlaganfall, Hypertonie, Hyperlipidämie, Body Mass Index (BMI) oder Depression. Teilnehmer mit Migräne-Schwindel hatten eine niedrigere altersadjustierte gesundheitsbezogene Lebensqua-

lität (gemessen mit dem 8-Item Short Form Questionnaire (SF-8)) als schwindelfreie Kontrollpersonen.

Zusammenfassung: Migräne-Schwindel ist eine häufige und relevante Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung.

3. Diskussion

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift stellt Ergebnisse aus einer großen bevölkerungsbezogenen neurootologischen Studie zur Epidemiologie des Schwindels und spezifischer vestibulärer Schwindelerkrankungen vor (Neurootologischer Survey), einer bundesweit repräsentativen Studie zur Epidemiologie der Migräne in Deutschland, sowie verschiedener Studien zur bevölkerungsbezogenen und klinischen Epidemiologie des Migräne-Schwindels, eines erst in den letzten Dekaden beschriebenen vestibulären Schwindelsyndroms.

3.1. Epidemiologie des Symptoms Schwindel

3.1.1. Prävalenz und Inzidenz des Symptoms Schwindel

Der neurootologische Survey bestätigt, dass Schwindel mit einer 12-Monatsprävalenz von über 20% zu den häufigsten Symptomen in der Medizin gehört (8-11) und belegt erstmals, dass *vestibulärer* Schwindel mit einer 12-Monatsprävalenz von fast 5% ein häufiges und bislang unterdiagnostiziertes Symptom in der Allgemeinbevölkerung ist.

Damit liegt die Schwindelprävalenz in unserer Studie in der Größenordung von 20% bis 40%, die in anderen Studien gefunden wurde (24-26) (9, 10), wobei Unterschiede im Studien- und Fragebogendesign, Altersverteilung der Teilnehmer sowie in den verschiedenen Zeitintervallen, auf die sich die Prävalenzen beziehen, die Vergleichbarkeit der Studien beeinträchtigen. Allerdings wurden bevölkerungsbasierte Studien bislang nur mit Laieninterviewern geführt oder nutzten schriftliche, vollstandardisierte Fragebögen. Dagegen setzten wir neurootologisch intensiv geschulte Interviewer ein, die ein interaktives Interview führten, um eine weitere Differenzierung des semantisch schwer zu fassenden Symptoms Schwindel zu erreichen (10, 11). Bislang lagen Schätzungen der Prävalenz von vestibulärem Schwindel nur aus selektierten Kollektiven vor (siehe Zusammenfassungen bei Sloane et al. (27) und Tinetti et al.

(28)), die sich jedoch aufgrund ihres Selektionsbias nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen lassen.

Die Belastbarkeit unserer Ergebnisse beruht zum einen auf der großen und bundesweit repräsentativen Allgemeinbevölkerungsstichprobe (29), der guten Responserate und Non-responder-Analysen, die keine wesentlichen Selektionseffekte zeigten, zum anderen auf systematisch supervidierten, semistrukturierten neurootologischen Interviews und expliziten diagnostischen Kriterien. Die Validität der Interviewdiagnose vestibulärer Schwindel wurde in einer klinischen Validierungsstudie untersucht, die als Goldstandard Diagnosen der neurologischen Schwindelambulanz der Charité durch bezüglich des Interviews geblindete Untersucher verwendete (n=61). Die Spezifität von 94% und Sensitivität von 84% zeigt, dass unsere Prävalenzschätzungen robust sind. Durch die Screeningfrage nach mäßig starkem oder starkem Schwindel wurden leichte Fälle, deren Krankheitswert fraglich erscheint, und für die zudem eine Differenzierung von vestibulär und nicht-vestibulär schwierig ist, aus den Prävalenz- und Inzidenzschätzungen ausgeschlossen. Mit der Einführung der Kategorie „unsicher, ob vestibulär oder nicht-vestibulär“ wurde zudem dem Umstand Rechnung getragen, dass in einigen Fälle erst im Verlauf eine klare Zuordnung möglich ist.

3.1.2. Gesundheitlicher, psychischer und sozialer Impact des Symptoms Schwindel in der Bevölkerung

Das Symptom Schwindel ist nicht nur häufig, sondern führt auch in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einer alltagsrelevanten Beeinträchtigung der Betroffenen und zu Arztbesuchen. Dabei führt vestibulärer Schwindel häufiger als nicht-vestibulärer Schwindel zu Arztbesuchen (70% vs. 54%, $p<0,001$), Arbeitsunfähigkeit (41% vs. 15%, $p<0,001$), Unterbrechung der täglichen Aktivitäten (40% vs. 12%, $p<0,001$) und Vermeidungsverhalten (19% vs. 10%, $p=0,001$). Sowohl Patienten mit vestibulärem als auch mit nicht-vestibulärem Schwindel haben eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten ohne Schwindel (nach Adjustierung für Alter und Geschlecht). Für Schwindel insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die hohe individuelle Beeinträchtigung, auf die bereits frühere Studien hin-

gewiesen haben (10, 11, 30). Für vestibulären Schwindel wird durch unsere Studie erstmals die hohe Public Health-Relevanz gezeigt, die sich aus der hohen Prävalenz, der Beeinträchtigung der Betroffenen und der häufigen Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen ergibt. Zusätzlich deuten unsere Ergebnisse auf eine erhebliche Unter- und Fehlversorgung von Patienten mit vestibulärem Schwindel hin, da die Studienteilnehmer, die nach den Studienkriterien vestibulären Schwindel hatten und deswegen beim Arzt waren, in weniger als der Hälfte der Fälle eine vestibuläre Diagnose erhalten hatten. Dieser Befund überrascht nicht, zumal die häufigste vestibuläre Schwindeldiagnose, der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS), häufig nicht erkannt wird (31), und die zweithäufigste Diagnose, der Migräne-Schwindel, überhaupt erst in den letzten Dekaden als eigenständige Erkrankung beschrieben wurde. Die Prävalenz des BPLS wurde ebenfalls im Rahmen unseres neurootologischen Surveys untersucht (32), ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

3.1.3. Klinische Merkmale des vestibulären Schwindels in der Bevölkerung

Vestibuläre Schwindelattacken hatten in dieser unselektierten Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung in mehr als der Hälfte der Fälle eine Dauer von unter einer Minute. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da die häufigste vestibuläre Schwindelerkrankung (23, 33), der BPLS, mit solchen kurzen Schwindelattacken einhergeht. Entsprechend berichteten 80% der Teilnehmer mit kurzen Schwindelattacken lageabhängigen Schwindel, der ebenfalls typisch für den BPLS ist. Erwartungsgemäß war Drehschwindel der insgesamt häufigste vestibuläre Schwindeltyp, der in etwa zu gleichen Anteilen spontan und lageinduziert auftrat. Vestibulärer Schwindel war in der großen Mehrzahl der Fälle rezidivierend (89%).

3.1.4. Assoziation von vestibulärem Schwindel mit soziodemographischen Faktoren und anderen Erkrankungen bzw. Risikofaktoren

Unsere Studie ermöglichte erstmals die Untersuchung der Assoziation von vestibulärem Schwindel mit soziodemographischen Faktoren und verschiedenen Erkrankungen und Risikofaktoren, die bislang nur für Schwindel allgemein (also größtenteils für

nicht-vestibulären Schwindel) untersucht worden sind (9, 10, 24, 26, 28, 34). Dabei zeigte sich in der multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation von vestibulärem Schwindel mit weiblichem Geschlecht, Depression, Tinnitus, Hypertension und Dyslipidämie, nicht jedoch mit Alter, Bildungsniveau, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Übergewicht, Rauchen, Menopause oder Hormonersatztherapie bzw. Gebrauch von oralen Kontrazeptiva. Die Assoziation mit weiblichem Geschlecht zeigt sich auch konsistent für verschiedene vestibuläre Schwindelerkrankungen wie BPLS (35), Morbus Menière (36) und Migräne-Schwindel (33). Die erhöhte Migräneprävalenz bei Patienten mit vestibulärem Schwindel und das Überwiegen von Frauen bei der Migräne könnten wesentliche Gründe dafür sein (37). Ein im Vorfeld unserer Studie kontrovers diskutierter Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen durch die Menopause oder der Einnahme von oralen Kontrazeptiva bzw. Hormonersatztherapie (38-40) konnten wir nicht bestätigen. Von den untersuchten Faktoren zeigte Tinnitus die stärkste Assoziation zu vestibulärem Schwindel und reflektierte damit die häufigen peripher vestibulären, otogenen Ursachen des vestibulären Schwindels. Eine ebenfalls starke Assoziation zu Depression bestätigt erstmals auf Bevölkerungsebene vorherige Ergebnisse aus Studien mit selektierten Patienten (41, 42). Hingegen sind die gefundenen Assoziationen mit Hypertonie und Hyperlipidämie (nicht jedoch mit kardiovaskulären Erkrankungen) zunächst überraschend. Eine erhöhte Prävalenz von Hyperlipidämie bei Patienten mit vestibulärem Schwindel ist zwar bereits berichtet worden, doch wiesen diese Studien eine Reihe von methodischen Problemen auf (38, 43, 44). Hypertonie kann zwar über eine Mikroangiopathie zu transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) und Schlaganfällen mit Schwindel im Hirnstamm und Cerebellum führen, bevölkerungsweit ist dies jedoch so selten (45), dass es die von uns gefundene Assoziation nicht hinreichend erklärt. Alle Teilnehmer des neurootologischen Surveys wurden nach Schlaganfällen und den dabei aufgetretenen Symptomen gefragt. Keiner berichtete einen Schlaganfall, der sich mit Schwindel manifestiert hatte. Zusätzlich wurden alle Teilnehmer systematisch nach neurologischen Symptomen im Zusammenhang mit dem Schwindel gefragt; wir fanden jedoch auch hier keine schlaganfallverdächtigen Fälle. Schließlich könnten theoretisch einzelne Teilnehmer vertebrobasiläre TIAs mit isoliertem Schwindel haben, diese sind jedoch, sowohl bei Schwindelambulanzpatienten(46) als auch in Schlaganfallregistern (47) selten.

3.2. Epidemiologie der Migräne in Deutschland

Unsere Studie zur Epidemiologie der Migräne ermöglicht erstmals eine bundesweit repräsentative Schätzung der Prävalenz von Migräne-Kopfschmerzen nach den revidierten Kriterien der IHS (48) in Deutschland. Die 1-Jahres-Prävalenz von Kopfschmerzen von 60,2% (Männer 53,0%, Frauen 66, 6%) und die Migräne-Prävalenz von 10,6% (Männer 5,3% und Frauen 15,6%) stimmen insgesamt überein mit der von einer neueren Metaanalyse geschätzten weltweiten Kopfschmerzprävalenz von 51% und Migräne-Prävalenz von 11% (4). Bisherige Schätzungen der Migräneprävalenz für Deutschland basierten auf nicht bundesweit repräsentativen Stichproben und hatten verschiedene methodische Besonderheiten, die zu den diskrepanten Prävalenzschätzungen von 11,3% und 3,6% für Migräne und 71% und 23,4% für Kopfschmerzen geführt haben (jeweils Lebenszeitprävalenzen) (6, 7). Unser Stichprobendesign mit computergenerierten Telefonnummern (29) bietet im Zusammenhang mit der Responserate von 52% gute Voraussetzungen für eine repräsentative Stichprobe. So zeigte ein Vergleich der Teilnehmer mit Daten aus der amtlichen Statistik eine sehr gute Übereinstimmung, mit der einzigen Ausnahme eines höheren Anteils von Teilnehmern aus höheren sozialen Statusgruppen in unserer Stichprobe (gemessen mit einem Index aus Bildung, Erwerbsstatus und Einkommen, der zu einer (allerdings geringen) Überschätzung der Migräneprävalenz geführt haben könnte. Andererseits wurden nur Teilnehmer, die im letzten Jahr starke Kopfschmerzen hatten weiter nach Migränesymptomen befragt, woraus eine konservative Schätzung der Migräneprävalenz resultiert.

Unsere Ergebnisse zeigen die hohe Public Health-Relevanz der Migräne in Deutschland, bedingt durch die hohe Prävalenz in allen Altersgruppen und vor allem im erwerbsfähigen Alter, sowie durch die unmittelbaren Folgen für die Betroffenen und die verursachten direkten Kosten durch Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen. Obwohl die Prävalenz von Arztbesuchen aufgrund von Migräne mit 4,4% der Erwachsenen in Deutschland hoch ist, kann ähnlich wie in Studien aus anderen Ländern (49) eher auf eine Unterversorgung geschlossen werden, zumal mehr als die Hälfte der Teilnehmer mit Migräne nicht in ärztlicher Behandlung waren. Auch ein Anteil von nur 25% der Teilnehmer mit Migräne, die im letzten Jahr rezeptpflichtige Medikamente einge-

nommen haben, deutet auf eine Unterversorgung hin, da ein hoher Anteil der evidenzbasiert wirksamen Attacken- und prophylaktischen Medikamente in Deutschland rezeptpflichtig sind (50). Arztbesuche und Analgetikaeinnahme wegen Kopfschmerzen hängen dabei in erster Linie vom Kopfschmerztyp ab (und sind am höchsten für die Migräne, insbesondere für die Migräne mit Aura), während der unabhängige Einfluss (in der multivariaten Analyse) von Alter, Geschlecht und Bildung entweder nicht signifikant oder nur gering ausgeprägt ist.

Wie bereits in anderen Studien gezeigt, nimmt die Migräne einen besonderen Stellenwert innerhalb der starken Kopfschmerzen ein (51, 52) und ist mit mehr Kopfschmerztagen, einem höheren Anteil an chronischen Kopfschmerzen und einer höheren individuellen Beeinträchtigung assoziiert. Dabei sind Frauen nicht nur von Migräne, sondern auch von anderen Kopfschmerzarten häufiger und stärker betroffen als Männer (53).

3.3. Komorbidität von Schwindel und Migräne

Eine Assoziation von Schwindel und Migräne bei individuellen Patienten ist zwar schon vor längerer Zeit berichtet worden (54, 55), die epidemiologische Evidenz dafür war jedoch noch lückenhaft. Zwei Fall-Kontrollstudien hatten gezeigt, dass Migränepatienten häufiger Drehschwindelattacken als Kontrollkollektive haben (16, 17). Zusätzlich hatten Fallserien von Patienten mit vestibulärem Schwindel unklarer Genese eine Migräneprävalenz von 30%-50% gezeigt (56, 57), die deutlich höher war als die in der Literatur beschriebene Migräneprävalenz in der Allgemeinbevölkerung, jedoch ohne den Einfluss von Alter, Geschlecht und anderen Einflussvariablen zu berücksichtigen. Diese Lücke konnten wir schließen durch den Vergleich der Prävalenz der Migräne nach den Kriterien der IHS bei 200 konsekutiven Schwindelambulanzpatienten mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten. Zusätzlich hat der neurootologische Survey gezeigt, dass im bundesweiten Querschnitt dreimal mehr Erwachsene sowohl eine Migräne als auch vestibulären Schwindel haben als statistisch zu erwarten wäre, wenn es sich um unabhängige Symptome handeln würde: Bei einer Lebenszeitprävalenz von 7% für vestibulären Schwindel und von 11% für Migräne (ermittelt aus Studien mit fast identischem Studiendesign und Response-

rate) wäre eine zufallsbedingte Komorbidität bei weniger als einem Prozent der Erwachsenen zu erwarten, unsere Ergebnisse zeigen aber, dass diese Komorbidität bei 3,2% der Bevölkerung zu finden ist.

3.4. Migräne-Schwindel

Der Migräne-Schwindel wurde zwar zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Untersuchungen von internationalen Schwindelexperten bereits für die häufigste Ursache spontaner, rezidivierender Schwindelattacken gehalten (58), die Datenbasis dafür fehlte jedoch noch. Das Syndrom Migräne-Schwindel ist erst in den 1980er Jahren als eigenständiges Syndrom in Fallserien mit bis zu 100 Patienten beschrieben worden (18, 19, 21-23, 56, 57, 59-63). Dabei wurde deutlich, dass vestibuläre Schwindelattacken weit über das Konzept der Migräneaura hinaus durch Migräne verursacht werden können: Die Dauer der Migräne-Schwindel Attacken entspricht oft nicht einer typischen Migräneaura (5-60 Minuten), sondern kann entweder kürzer oder deutlich länger sein, und es findet sich oft eine zeitliche Dissoziation von Schwindel und Kopfschmerzen. Die hohe Heterogenität der klinischen Manifestation und das Fehlen eines Biomarkers haben dazu beigetragen, dass die Diagnose Migräne-Schwindel über lange Zeit vor allem von Schwindelexperten gestellt wurde oder als Ausschlussdiagnose galt. Unsere Arbeitsgruppe entwickelte erstmals explizite diagnostische Kriterien und führte eine Reihe von klinischen (33, 36, 64, 65), bildgebenden (66), genetischen (67) und epidemiologischen (32, 37, 68-72) Untersuchungen sowie eine erste randomisierte placebokontrollierte Therapiepilotstudie (73) zum Migräneschwindel durch.

3.4.1. Diagnostische Kriterien

In der aktuellen Migräneklassifikation der IHS (48) kommt durch Migräne bedingter Schwindel bei Erwachsenen nur als Symptom der Basilarismigräne vor. Dabei sollte der Schwindel als Sypmtom einer Migräneaura zwischen 5 und 60 Minuten lang dauern, es sollte noch mindestens ein weiteres vertebrobasiläres Aurasymptom auf-

treten und es sollten Migränekopfschmerzen folgen. Diese Definition erfüllen jedoch weniger als 10% der Migräne-Schwindel Patienten (22, 23, 33, 74).

Daher entwickelte unsere Arbeitsgruppe nach dem Vorbild der Migräneklassifikation der IHS diagnostische Kriterien für den Migräne-Schwindel (33). Dabei wird zwischen sicherem und wahrscheinlichen Migräne-Schwindel unterschieden, um dem weiten Spektrum individueller Befundkonstellationen gerecht zu werden. Der Schlüssel zur Diagnose ist dabei das Auftreten von Migränesymptomen während der Schwindelattacken. Dabei muss es sich nicht zwingend um Migräne-Kopfschmerzen handeln, sondern auch um andere Migräne-typische Symptome wie eine Photo- oder Phonophobie oder Migräne-Auren. Die Kriterien für den sicheren Migräne-Schwindel haben dabei eine höhere Spezifität als Sensitivität mit der Intention, sie in der klinischen Forschung anzuwenden und im klinischen Setting, in dem der Migräne-Schwindel bislang wenig bekannt war, die Diagnosestellung bei einer Kerngruppe von Patienten zu erleichtern. In einer ersten Studie unter Anwendung dieser Kriterien haben wir eine Prävalenz des Migräne-Schwindels von 7% bei 200 konsekutiven Patienten einer neurologischen Schwindelambulanz und 9% bei 200 konsekutiven Migränepatienten einer Kopfschmerzambulanz gefunden. Dies zeigt, dass selbst bei Verwendung von strengen diagnostischen Kriterien der Migräne-Schwindel ein häufiges vestibuläres Syndrom ist.

3.4.2. Klinische Merkmale

Zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Studie basierten die publizierten Fallserien zum Migräne-Schwindel nicht auf expliziten diagnostischen Kriterien. Daher stellte sich die Frage, ob die Heterogenität der klinischen Manifestation typisch für das Kernsyndrom Migräne-Schwindel ist oder durch Einschluss von differentialdiagnostisch noch unsicheren oder atypischen Fällen zustande kommt. Diese Frage konnte durch die Fallserie von 33 Migräne-Schwindel Patienten (rekrutiert aus 200 konsekutiven Schwindelambulanzpatienten und 200 konsekutiven Migränepatienten), die die diagnostischen Kriterien für einen sicheren Migräne-Schwindel erfüllten, beantwortet werden. Dabei haben sich insbesondere zwei klinische Besonderheiten des Migräne-Schwindels bestätigt: zum einen die interindividuell variable zeitliche Assoziation von

Schwindel und Migräne-Kopfschmerzen (21, 74), zum anderen die inter- und intraindividuell variable Attackendauer (16, 21, 23, 74, 75). Nur wenige Patienten mit Migräne-Schwindel haben regelmäßig Kopfschmerzen während des Schwindels, die Mehrheit kennt Schwindelattacken mit und ohne Kopfschmerzen und einige Patienten erleben ihren Schwindel immer getrennt von Migräne-Kopfschmerzen(21, 74). Bestätigt hat sich auch, dass nur ein kleiner Anteil der Migräne-Schwindelpatienten (in unserer Studie 10%) die Kriterien für eine Basilarismigräne erfüllen, und dass nur bei 10%-30% der Schwindel die typische Dauer einer Migräneaura zeigt (23). Auch der Schwindeltyp ist, anders als z.B. beim BPLS, nicht einheitlich. Häufig sind sowohl spontaner Drehschwindel als auch lageabhängiger Schwindel und, allerdings meist zusätzlich, eine Kopfbewegungsintoleranz, d.h. ein Gefühl ähnlich einer Seekrankheit mit Zunahme des Schwindels bei Kopfbewegungen. Bei einigen Patienten kann sich der Migräne-Schwindel ausschließlich durch episodischen Lageschwindel manifestieren und zur Verdachtsdiagnose BPLS führen, wie in einer von unserer Arbeitsgruppe publizierten Fallserie gezeigt wurde (64). Dabei sind die kurze Dauer und hohe Rezidivrate der symptomatischen Episoden, das Auftreten migränöser Symptome während des Schwindels und ein atypischer Lagenystagmus wegweisend für die Diagnose Migräne-Schwindel. Unsere Studie hat auch gezeigt, dass die begleitenden Migränesymptome, die oft den entscheidenen diagnostischen Hinweis geben, (Kopfschmerzen, Photo- oder Phonophobie, Auren), meist vom Untersucher explizit erfragt werden müssen. Andere Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Gangunsicherheit werden zwar eher berichtet, sind aber unspezifisch. Kochleäre Symptome wie Hörminderung, Tinnitus oder Ohrdruck sind selten und eher gering ausgeprägt und führen im Verlauf nicht zu einem progredienten Hörverlust (16, 22, 63, 74).

3.4.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Migräne-Schwindels war nicht Gegenstand unserer Untersuchungen und wird daher nur kurz besprochen. Die vestibulären Mechanismen des Migräne-Schwindels sind unklar, Tiermodelle wurden bislang nicht entwickelt (76). Folgende Mechanismen werden diskutiert:

1) Eine Spreading depression in kortikalen Arealen, die vestibuläre Informationen verarbeiten, in Anlehnung an die Pathophysiologie der Migräne-Aura (23). Allerdings

kann eine solche paroxysmale kortikale Dysfunktion z.B. die in der akuten Migräne-Schwindelattacke beobachteten Störungen der Bogengangsfunktion und komplexen Lagenystagmen nicht erklären (65).
2) Ein Vasospasmus der Labyrintharterie, ähnlich der retinalen Migräne (77).
3) Eine Freisetzung von Neurotransmittern, die sowohl in der Pathophysiologie der Migräne eine Rolle spielen als auch vestibuläre Aktivität modulieren, z.B. Dopamin, Serotonin, Noradrenalin in den vestibulären Kernen oder Calcitonin gene-related Peptide (CGRP) im peripheren Labyrinth (21, 76).
4) Eine genetisch determinierte paroxysmale Dysfunktion von Ionenkanälen in peripher- oder zentralvestibulären Strukturen, ähnlich der Dysfunktion der Kalziumkanaluntereinheit CACNA1A, die zur episodischen Ataxie Typ 2 (EA-2) und der familiären hemiplegischen Migräne (FHM) führen kann (beides Erkrankungen, die mit dem Migräne-Schwindel gemeinsame Merkmale haben: familiäres Vorkommen, Schwindel- und Kopfschmerzattacken sowie Ansprechen auf Acetazolamid) (78). Allerdings konnte bis heute keine solche Mutation bei Patienten mit Migräne-Schwindel gefunden werden (67, 79).
5) Eine bei Patienten mit Migräne experimentell nachgewiesene herabgesetzte Schwelle für trigemino-vestibuläre Aktivierung. So führt eine trigeminale Stimulation durch einen elektrischen Schmerzreiz an der Stirn bei Patienten mit Migräne zu einem Spontannystagmus, der jedoch bei Kontrollpatienten nicht ausgelöst werden kann (80).

3.4.4. Therapie

Zur Therapie des Migräne-Schwindels gibt es bislang nur unkontrollierte Fallserien und keine randomisierten plazebokontrollierten Studien mit ausreichender Power. Ähnlich wie bei der Migräne-Behandlung wird zwischen einer akuten, symptomatischen Therapie und einer prophylaktischen Therapie unterschieden. Akute Attacken sind sinnvoll behandelbar, wenn sie länger als mindestens 30 Minuten andauern, unspezifisch durch ein Antivertiginosum, z.B. Dimenhydrinat rektal. Positive Erfahrungen wurden auch von der Akutbehandlung mit Triptanen berichtet(77). Dies hat uns zur Konzeption einer randomisierten plazebokontrollierten Cross-over Studie zur Attackenbehandlung des Migräne-Schwindels mit 2,5 mg Zolmitriptan oral bewogen.

Die Studie wurde bei einer Zielgröße von 50 eingeschlossenen Patienten monozentrisch durchgeführt, erreichte aber in dem Studienzeitraum von zwei Jahren trotz Screenings von 78 Patienten mit sicherem Migräneschwindel nur eine Größe von 19 randomisierten Patienten, von denen 8 im Studienverlauf keine Migräne-Schwindelattacken mehr hatten. Damit ist das Ergebnis einer Responserate von 38% in der Zolmitriptangruppe gegenüber 22% in der Plazebogruppe nicht statistisch signifikant. Daraus ergibt sich für zukünftige Studien die Notwendigkeit eines multizentrischen Durchführung und die Anwendung einer nasalen, sublingualen, subkutanen oder rektalen Applikationsform. Ein Ergebnis dieser Studie ist auch, dass der natürliche Verlauf des Migräne-Schwindels sehr variabel ist und Zeiträume mit häufigen Attacken (die die Patienten oft in die Schwindelsprechstunde führen), von längeren beschwerdefreien Intervallen gefolgt werden können.

Zur Prophylaxe des Migräne-Schwindels können – ebenfalls nur nach Fallberichten – die in der Migräne-Prophylaxe angewendeten Substanzen unter individuellen Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden (Propranolol (61), Metoprolol (23), trizyklische Antidepressiva (81), Pizotifen (81, 82) und Flunarizin (23)). Zusätzlich sind die Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (83) und Diclofenamid (84) erfolgreich eingesetzt worden.

3.5. Andere Ursachen für Schwindel bei Patienten mit Migräne

Da sowohl Schwindel als auch Migräne häufig in der Bevölkerung auftreten, ist eine zufällige Komorbididät ebenfalls häufig: bei einer Lebenszeitprävalenz für Schwindel von 29% und Migräne von 11% ergibt sich nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung eine rein zufallsbedingte Komorbidität bei 3% der Bevölkerung (durch Multiplikation der zwei Wahrscheinlichkeiten). Vestibulärer Schwindel hat eine Lebenszeitprävalenz von 7%, daraus resultiert eine rein zufallsbedingte Komorbidität mit der Migräne bei 0,8% der Bevölkerung. Tatsächlich hatten in unserer bundesweit repräsentativen Studie jedoch 3,2% der Erwachsenen sowohl vestibulären Schwindel als auch Migräne nach den Kriterien der IHS (jeweils Lebenszeitprävalenz). Diese epidemiologische Assoziation von vestibulärem Schwindel und Migräne kommt jedoch nicht nur aufgrund des Migräne-Schwindels zustande. So war ein Zufallsbefund

unserer Studie, in der wir bei 200 Schwindelambulanzpatieten systematisch eine Migräneanamnese erhoben haben (33), dass die Migräneprävalenz auch bei Patienten mit BPLS erhöht ist. Dieser Zusammenhang war fast zeitgleich von einer anderen Arbeitsgruppe ebenfalls beobachtet worden (85).

Durch eine systematische Untersuchung von 78 Patienten mit Morbus Menière konnten wir zeigen, dass die Migräneprävalenz auch bei Patienten mit Morbus Menière signifikant erhöht ist im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten (36). Diese Assoziation wurde zwar schon 1861 von Prosper Menière diskutiert (86) und tauchte später in Form von Fallberichten wieder auf (87, 88). Die beiden zum Zeitpunkt unserer Untersuchung existierenden Studien vermochten es jedoch aus methodischen Gründen nicht, die Frage zu klären (89, 90). Unsere Studie zeigte auch den zunächst überraschenden Befund, dass 45% der Menière-Patienten regelmäßig mindestens ein Migräne-Symptom während der Menière Attacke hatten (Migräne-Kopfschmerzen, Photophobie oder migränöse Auren). Mögliche Erklärungen sind eine Überlappung der diagnostischen Kriterien von Migräne-Schwindel und Morbus Menière oder ein pathophysiologischer Mechanismus, der sowohl zu Migräne-Symptomen als auch zu Menière-Attacken führen kann. In einer zusätzlichen Auswertung, bei der wir 13 Patienten ausgeschlossen haben, für die eine solche Überlappung diagnostischer Kriterien zutreffen könnte, war die Migräneprävalenz bei den übrigen Menière-Patienten weiterhin signifikant erhöht.

Als pathophysiologisch relevanter Befund des Morbus Menière wird ein nahezu regelhaft zu beobachtender endolymphatischer Hydrops angesehen (91). Als Ursache des Hydrops werden anatomische, genetische, immunologische, infektiologische, metabolische und vaskuläre Mechanismen diskutiert (91-97). Hörverlust und Beeinträchtigung der peripher-vestibulären Funktion durch Migräne wurden beschrieben (98-100). Denkbar wäre ein endolymphatischer Hydrops auf dem Boden einer migränebedingten Vorschädigung des Innenohres (77). Eine erst kürzlich publizierte Studie zeigte, dass eine vorbestehende Migräne das Risiko, einen Morbus Menière zu entwickeln, erhöht und auch dessen Verlauf beeinflusst (101). Eine weitere Studie, die eine familiäre Häufung von episodischen Schwindel, Migräne und Morbus Menière zeigte, legte die Existenz eines genetisch determinierten gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus nahe, der variabel

thophysiologischen Mechanismus nahe, der variabel zur Manifestation von episodischen Schwindel, Hörverlust und Migräne-Kopfschmerzen führen kann (102).

Darüber hinaus berichten Migräne-Patienten im Vergleich zu Personen ohne Migräne häufiger über andere Arten von Schwindel, auf die an dieser Stelle nicht im Detail eingegangen wird, und die durch eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung differenziert werden müssen (103): Seekrankheit (16, 17, 104), visueller Schwindel durch optokinetische Stimuli (17, 104), cerebelläre Dysfunktion (105-109), psychiatrisch-psychosomatische Beschwerden und Erkrankungen (vor allem Angststörungen, Depression und Somatisierungsstörungen (110-112)), orthostatische Hypotension (113-115) und Medikamentennebenwirkungen.

3.6. Migräne-Schwindel in der Allgemeinbevölkerung: Prävalenz und Impact

Wenn ein Syndrom von Schwindelexperten in spezialisierten Ambulanzen häufig diagnostiziert wird (23, 58), aber andererseits in vielen Diagnosestatistiken in der primärärztlichen Versorgung gar nicht auftaucht (116), stellt sich die Frage, wie häufig es in der Allgemeinbevölkerung wirklich ist. Diese Frage haben wir mit einer Studie beantwortet, die ein bevölkerungsbasiertes Design mit einer repräsentativen Stichprobe der Erwachsenen in Deutschland nutzt (einschließlich derer, die wegen ihres Schwindels noch nie beim Arzt waren), und mit validierten neurootologischen Interviews kombiniert. Die Lebenszeitprävalenz des Migräne-Schwindels von fast 1% und die 12-Monatsprävalenz von 0,9% belegen, dass der Migräne-Schwindel bevölkerungsweit ein häufiges Syndrom ist. Diese Prävalenzschätzung schließt den wahrscheinlichen Migräne-Schwindel nicht mit ein. Es ist jedoch anzunehmen, dass dieser auch häufig ist, zumal er in unserer Schwindelambulanzfallserie neben den 7% sicheren Migräne-Schwindel weitere 4% der Diagnosen ausmachte (33).

Zudem zeigen unsere Daten, dass es sich beim Migräne-Schwindel nicht nur um ein häufiges, sondern auch um ein relevantes Syndrom handelt, wie an der signifikant schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Teilnehmer mit Migräne-Schwindel im Vergleich zu unausgewählten Kontrollen deutlich wird. Dabei war der Migräne-Schwindel auch für 70% der Betroffenen Anlass, einen Arzt aufzusuchen,

also deutlich häufiger als die Migräne, die in unserer deutschlandweit repräsentativen Studie nur für 42% der Betroffenen Grund für einen Arztbesuch war (70). Bei nur 20% der Migräne-Schwindel Patienten war diese Diagnose ambulant gestellt worden, die anderen hatten nicht-vestibuläre Diagnosen erhalten wie Anämie, Diabetes, zervikaler Schwindel, Hypovolämie und psychogener Schwindel. Da mehr als die Hälfte der Patienten einen Internisten oder Allgemeinmediziner wegen des Migräne-Schwindels konsultiert hatten und nur ein Viertel der Patienten einen Neurologen, wird es in Zukunft darauf ankommen, das Konzept des Migräne-Schwindels auch in der primärärztlichen Praxis bekannt zu machen.

Diese Ergebnisse zum Migräne-Schwindel basieren auf den von unserer Arbeitsgruppe bereits vor einigen Jahren vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien (33), die seitdem international vielfach aufgegriffen wurden. Die neurootologischen Interviews hatten eine Spezifität von 94% und eine Sensitivität von 84% für vestibulären Schwindel und eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 81% für Migräne nach den Kriterien der IHS. Wir können Fehlklassifikationen nicht völlig ausschließen, haben aber wichtige Differenzialdiagnosen explizit berücksichtigt, zum einen durch detaillierte Interviewteile zur Erfassung von BPLS, Morbus Menière und orthostatischem Schwindel nach expliziten Kriterien, zum anderen durch Fragen zu assoziierten neurologischen Symptomen und bisherigen Diagnosen. Auch ein Selektionsbias konnte weitgehend vermieden werden, wie unsere Non-Responder-Analysen und Vergleiche mit Bevölkerungsstatistiken gezeigt haben.

Die wesentlichen klinischen Merkmale des Migräne-Schwindels, die wir bereits in der Fallserie aus der Schwindelambulanz beobachteten (33), bestätigten sich auch in der Allgemeinbevölkerung: die häufige zeitliche Dissoziation von Schwindel und Kopfschmerzen, die variable Attackendauer, das Auftreten von spontanem Drehschwindel als dem vorwiegenden Schwindeltyp in ca. zwei Drittel der Fälle, aber auch von Lageschwindel in einem Viertel der Fälle.
Die Migräne-Schwindel Fallserie aus dieser bevölkerungsbezogenen Studie ist mit n=33 relativ klein, so dass die Analyse von assoziierten soziodemographischen und anderen Faktoren durch eine niedrige Power limitiert ist. Ein Vergleich der Teilnehmer mit Migräne-Schwindel mit einer ebenfalls bevölkerungsbezogenen Kontrollgruppe von unausgewählten Männern und Frauen mit Migräne ermöglichte eine Ana-

lyse von Risikofaktoren unter Berücksichtigung des Einflusses der Migräne selbst. Dabei zeigte sich der neue Befund, dass weibliches Geschlecht kein unabhängiger Risikofaktor für Migräne-Schwindel ist. Auch Depression, die in Studien, die nicht für Migräne adjustiert haben, bei Patienten mit vestibulärem Schwindel gehäuft vorkam (41, 69, 117), zeigte keine unabhängige Assoziation mit Migräne-Schwindel. Hingegen war die Assoziation von Migräne-Schwindel mit koronarer Herzerkrankung (jedoch nicht mit Schlaganfall oder Hypertonie) überraschend und sollte durch weitere Studien verifiziert werden.

4. Zusammenfassung

Epidemiologische Daten zu Symptomen und Erkrankungen sind sowohl für individuelle evidenzbasierte diagnostische Entscheidungen als auch für die klinische Forschung notwendig. Darüber hinaus sind sie von Bedeutung für die Beurteilung der Qualität und Angemessenheit der Versorgung in der Allgemeinbevölkerung.

Die in dieser kumulativen Habilitationsschrift zusammengefassten Studien befassen sich mit verschiedenen Aspekten der klinischen und bevölkerungsbezogenen Epidemiologie von Schwindel, Migräne und Migräne-Schwindel.

In einer neurootologischen bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie wurde eine für Deutschland repräsentative Stichprobe von 4869 Erwachsenen zunächst danach gescreent, ob sie jemals Schwindel starker oder mäßiger Intensität hatten, anschließend die Screen-positiven Teilnehmer mittels semistandardisierter validierter neurootologischer Interviews detailliert zu ihrem Schwindel befragt (Neurootologischer Survey, n=1003, Response 87%). Dies ist international die erste bevölkerungsbezogene Studie zur Epidemiologie des Symptoms Schwindel, die vestibulären von nichtvestibulärem Schwindel unterscheidet (mit einer in einer begleitenden klinischen Validierungsstudie gezeigten Spezifität von 94% und einer Sensitivität von 84%).

Für den vestibulären Schwindel insgesamt und für eine der häufigsten Ursachen vestibulären Schwindels, den Migräne-Schwindel, waren vor Beginn der hier vorgestellten Studien nur lückenhafte epidemiologische Daten aus selektierten Patientenkollektiven und keine bevölkerungsbasierten Untersuchungen verfügbar.

Die Ergebnisse des neurootologischen Surveys zeigen, dass Schwindel und insbesondere
vestibulärer Schwindel als eine bislang bezüglich Häufigkeit und Bedeutung unterschätzte Untergruppe der Schwindelbeschwerden, in allen Altersgruppen häufige und relevante Symptome in der Allgemeinbevölkerung sind, die zu erheblicher persönlicher Beeinträchtigung und hoher Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen führen. Das Symptom Schwindel hatte eine Lebenszeitprävalenz von 29,3%, eine 12-

Monatsprävalenz von 22,9% und eine 12-Monats-Inzidenz von 3,1%. Dabei hatte der vestibuläre Schwindel einen relevanten Anteil mit einer Lebenszeitprävalenz von 7,4%, einer 12-Monatsprävalenz von 4,9% und einer 12-Monats-Inzidenz von 1,4%. Verglichen mit nicht-vestibulärem Schwindel hatte der vestibuläre Schwindel häufiger zu einem Artzbesuch (70% vs. 54%), zu Arbeitsunfähigkeit (41% vs. 15%), zur Unterbrechung oder Abbruch des normalen Tagesablaufes (40% vs. 12%) und zu Vermeidungsverhalten (19% vs. 10%) geführt. Für vestibulären und nicht-vestibulären Schwindel konnte eine signifikant niedrigere alters- und geschlechtsadjustierte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Personen ohne Schwindel gezeigt werden. Für den vestibulären Schwindel kann eine Unter- und Fehlversorgung anhand der Teilnehmerangaben zu den bislang gestellten Schwindeldiagnosen angenommen werden.

Eine Studie zur Epidemiologie der Migräne nach den revidierten Kriterien der IHS (2004) zeigt, dass die Migräne in Deutschland mit einer 12-Monatsprävalenz von 10,6% (Männer 5,3% und Frauen 15,6%) eine hohe Public Health-Relevanz hat. Dabei kann auf eine Unterversorgung geschlossen werden, zumal weniger als die Hälfte der Betroffenen mit einer aktiven Migräne zum Arzt gehen und nur ein Viertel rezeptpflichtige Medikamente einnimmt.
Weitere Studien wurden zur epidemiologischen Assoziation von Schwindel und Migräne sowie zur klinischen und bevölkerungsbezogenen Epidemiologie des vestibulären Syndroms Migräne-Schwindel durchgeführt. Eine systematische Untersuchung von 200 konsekutiven Schwindelambulanzpatienten und 200 unausgewählten Kontrollpatienten hat erstmals gezeigt, dass Patienten mit Schwindel signifikant häufiger Migräne-Kopfschmerzen haben als Kontroll-Patienten.

Der Migräne-Schwindel ist durch eine hohe klinische Variabilität bei gleichzeitigem Fehlen spezifischer Biomarker oder Tests gekennzeichnet. Daher wurden in Anlehnung an die Migräne-Klassifikation der IHS, die bislang nur einige Sonderformen des Migräne-Schwindels umfasst, diagnostische Kriterien für den Migräne-Schwindel entwickelt, die seitdem in vielen Studien internationaler Arbeitsgruppen aufgegriffen wurden: Kriterien für sicheren Migräne-Schwindel, die der diagnostischen Spezifität Vorrang vor der Sensitivität geben, und Kriterien für wahrscheinlichen Migräne-Schwindel, die deutlich sensitiver, jedoch weniger spezifisch sind. Da diese Kriterien

sowohl in der klinischen Praxis als auch für klinische Studien Anwendung finden sollen, wurde ihre Anwendbarkeit in Schwindel- und Kopfschmerzambulanzen untersucht. Basierend auf diesen diagnostischen Kriterien betrug die Prävalenz des sicheren Migräne-Schwindels bei 200 konsekutiven Schwindelambulanzpatienten 7% und bei 200 konsekutiven Kopfschmerzambulanzpatienten 9%.
Die Therapie des Migräne-Schwindels basiert bislang ausschließlich auf unkontrollierten Fallserien. Wir führten eine erste placebokontrollierte randomisierte Studie mit Zolmitriptan zur Akutbehandlung des Migräne-Schwindels durch. Dabei zeigte sich jedoch bei kleiner Fallzahl keine signifikante Überlegenheit von Zolmitriptan gegenüber Placebo.

Auch zwischen dem Morbus Menière und der Migräne wird ein epidemiologischer Zusammenhang diskutiert. Eine signifikant erhöhte Migräneprävalenz bei 78 Patienten mit Morbus Menière nach den Kriterien der American Academy of Otolaryngology im Vergleich zu 78 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpatienten wurde durch eine systematische Untersuchung gezeigt. Ein häufiges Auftreten von Migränesymptomen während der Menière-Attacken legte zudem einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen nahe.

Schließlich untersuchten wir die Prävalenz und den Impact des Migräne-Schwindels in der Allgemeinbevölkerung im Rahmen des Neurootologischen Surveys Die Lebenszeitprävalenz von fast 1% bestätigt, dass der Migräne-Schwindel bevölkerungsweit eine häufige und relevante Erkrankung ist, die jedoch selten erkannt wird. Migräne-Schwindel ist mit einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert und führt häufig zu Arztbesuchen.

5. Literaturverzeichnis

1. Paul JR. President's Address. Clinical Epidemiology. J Clin Invest 1938;17:539-541.
2. MacMahon B, Trichopoulos D. Epidemiology. Principles & Methods., 2nd ed. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1996.
3. Gordis L. Epidemiology, 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
4. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007;27:193-210.
5. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. Eur J Neurol 2006;13:333-345.
6. Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. Cephalalgia 1994;14:97-106.
7. Ensink FB, Bautz M, Bruggenjurgen B, Hanekop GG. [Prevalence of migraine in Germany.]. Schmerz 1994;8:155-161.
8. Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. Am J Med 1989;86:262-266.
9. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. Arch Intern Med 1993;153:2474-2480.
10. 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;48:1131-1135.
11. 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;22:227-233.
12. Moulin T, Sablot D, Vidry E, et al. Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. Eur Neurol 2003;50:207-214.

13. Schappert SM, Nelson C. National Ambulatory Medical Care Survey, 1995-96 Summary. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 1999;13(142):1-122.

14. Madlon-Kay DJ. Dizziness: State of the Science. J Fam Pract 1985;21:109-113.

15. Bird JC. An analysis of referral patterns for dizziness in the primary care setting. Br J Gen Pract 1998;48:1828-1832.

16. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. Brain 1984;107 1123-1142.

17. Kuritzky A, Ziegler DK, Hassanein R. Vertigo, motion sickness and migraine. Headache 1981;21:227-231.

18. Slater R. Benign recurrent vertigo. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979;42:363-367.

19. Moretti G, Manzoni GC, Caffarra P, Parma M. "Benign recurrent vertigo" and its connection with migraine. Headache 1980;20:344-346.

20. Harker LA, Rassekh C. Migraine equivalent as a cause of episodic vertigo. Laryngoscope 1988;98:160-164.

21. Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. Headache 1992;32:300-304.

22. Cass SP, Furman JM, Ankerstjerne K, Balaban C, Yetiser S, Aydogan B. Migraine-related vestibulopathy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:182-189.

23. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? J Neurol 1999;246:883-892.

24. Sloane P, Blazer D, George LK. Dizziness in a community elderly population. J Am Geriatr Soc 1989;37:101-108.

25. Evans JG. Transient neurological dysfunction and risk of stroke in an elderly English population: the different significance of vertigo and non-rotatory dizziness. Age Ageing 1990;19:43-49.

26. Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ. The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. Age Ageing 1994;23:117-120.

27. Sloane PD, Coeytaux RR, Beck RS, Dallara J. Dizziness: state of the science. Ann Intern Med 2001;134:823-832.

28. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. Ann Intern Med 2000;132:337-344.

29. Gabler S, Häder S. Generierung von Telefonstichproben mit TelSuSa. ZUMA-Nachrichten 1999;44:138-143.

30. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Health, functional, and psychological outcomes among older persons with chronic dizziness. J Am Geriatr Soc 2000;48:417-421.

31. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in Germany: prevalence and health-care utilisation. J Vestib Res 2004;14:253-254.

32. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo. A population-based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:710-715.

33. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. Neurology 2001;56:436-441.

34. Boult C, Murphy J, Sloane P, Mor V, Drone C. The relation of dizziness to functional decline. J Am Geriatr Soc 1991;39:858-861.

35. Katsarkas A. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): idiopathic versus post-traumatic. Acta Otolaryngol 1999;119:745-749.

36. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Meniere's disease: is there a link? Neurology 2002;59:1700-1704.

37. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. Curr Opin Neurol 2007;20:40-46.

38. Rybak LP. Metabolic disorders of the vestibular system. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;112:128-132.

39. Andrews JC, Ator GA, Honrubia V. The exacerbation of symptoms in Meniere's disease during the premenstrual period. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:74-78.

40. Vessey M, Painter R. Oral contraception and ear disease: findings in a large cohort study. Contraception 2001;63:61-63.

41. Grunfeld EA, Gresty MA, Bronstein AM, Jahanshahi M. Screening for depression among neuro-otology patients with and without identifiable vestibular lesions. Int J Audiol 2003;42:161-165.

42. Friedman SA, Schulman RH, Weiss S. Hearing and diabetic neuropathy. Arch Intern Med 1975;135:573-576.

43. Spencer JT, Jr. Hyperlipoproteinemia and inner ear disease. Otolaryngol Clin North Am 1975;8:483-492.

44. Pillsbury HC. Metabolic causes of hearing loss and vertigo. Otolaryngol Clin North Am 1981;14:347-354.

45. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. Stroke 2002;33:2718-2721.

46. Katsarkas A. Dizziness in aging: a retrospective study of 1194 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;110:296-301.

47. Gomez CR, Cruz-Flores S, Malkoff MD, Sauer CM, Burch CM. Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. Neurology 1996;47:94-97.

48. International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders. 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):1-160.

49. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. Neurology 2002;58:885-894.

50. Evers S, May A, Fritsche G, et al. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie., 2008.

51. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. Neurology 1994;44:S24-39.

52. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA 1992;267:64-69.

53. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. Headache 1998;38:87-96.

54. Liveing E. On megrim: Sick headache and some allied health disorders: a contribution to the pathology of nerve storms. . 1873:129-148.

55. Boenheim F. Über familiäre Hemicrania vestibularis. Neurol Centralbl 1917;36:226-229.

56. Aragones JM, Fortes-Rego J, Fuste J, Cardozo A. Migraine: an alternative in the diagnosis of unclassified vertigo. Headache 1993;33:125-128.

57. Savundra PA, Carroll JD, Davies RA, Luxon LM. Migraine-associated vertigo. Cephalalgia 1997;17:505-510.

58. Baloh RW. Advances in neuro-otology. Curr Opin Neurol 1998;11:1-3.

59. Behan PO, Carlin J. Benign recurrent vertigo. New York: Raven Press, 1982.

60. Bikhazi P, Jackson C, Ruckenstein MJ. Efficacy of antimigrainous therapy in the treatment of migraine-associated dizziness. Am J Otol 1997;18:350-354.

61. Harker LA, Rassekh CH. Episodic vertigo in basilar artery migraine. Otolaryngol Head Neck Surg 1987;96:239-250.

62. Lempert T, Menzhausen L, Tiel-Wilck K. [Migraine: differential diagnosis in episodic vertigo]. Nervenarzt 1993;64:121-126.

63. Parker W. Migraine and the vestibular system in adults. Am J Otol 1991;12:25-34.

64. von Brevern M, Radtke A, Clarke AH, Lempert T. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. Neurology 2004;62:469-472.

65. von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. Brain 2005;128:365-374.

66. Fasold O, von Brevern M, Kuhberg M, et al. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 2002;17:1384-1393.

67. von Brevern M, Ta N, Shankar A, et al. Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4. Headache 2006;46:1136-1141.

68. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo. Prevalence and impact on quality of life. Neurology 2006;67:1028-1033.

69. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotological survey of the general population. Neurology 2005;65:898-904.

70. Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, et al. Screening for Menière's disease in the general population - the needle in the haystack. Acta Otolaryngol 2008;128:272-276.

71. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. Arch Intern Med 2008;168:2118-2124.

72. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, et al. Clinical consequences of orthostatic dizziness in the general population. Akt Neurologie 2004;31:S64.

73. Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M, Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:882-883.

74. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. Laryngoscope 1998;108:1-28.

75. Versino M, Sances G, Anghileri E, et al. Dizziness and migraine: a causal relationship? Funct Neurol 2003;18:97-101.

76. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. Curr Opin Neurol 2003;16:5-13.

77. Baloh RW. Neurotology of migraine. Headache 1997;37:615-621.

78. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell 1996;87:543-552.

79. Kim JS, Yue Q, Jen JC, Nelson SF, Baloh RW. Familial migraine with vertigo: no mutations found in CACNA1A. Am J Med Genet 1998;79:148-151.

80. Marano E, Marcelli V, Di Stasio E, et al. Trigeminal stimulation elicits a peripheral vestibular imbalance in migraine patients. Headache 2005;45:325-331.

81. Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. Otol Neurotol 2002;23:364-371.

82. Waterston J. Chronic migrainous vertigo. J Clin Neurosci 2004;11:384-388.

83. Baloh RW, Foster CA, Yue Q, Nelson SF. Familial migraine with vertigo and essential tremor. Neurology 1996;46:458-460.

84. Asprella Libonati G, Gagliardi G. La malattia di Meniere e vertigine emicranica: terapia intercritica, terapia medica. Otoneurologia 2004;18:40-42.

85. Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:377-380.

86. 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.

87. Hinchcliffe R. Headache and Meniere's disease. Acta Otolaryngol 1967;63:384-390.

88. Atkinson M. Migraine and Meniere's disease. Arch Otolaryngol 1962;75:220-225.

89. Parker W. Meniere's disease. Etiologic considerations. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:377-382.

90. Rassekh CH, Harker LA. The prevalence of migraine in Meniere's disease. Laryngoscope 1992;102:135-138.

91. Hallpike CS, Cairs H. Observations on the pathology of Menière syndrome. J Laryngol Otol 1938;53:625-655.

92. Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:360-365.

93. Morrison AW. Anticipation in Meniere's disease. J Laryngol Otol 1995;109:499-502.

94. Lee KS, Kimura RS. Ischemia of the endolymphatic sac. Acta Otolaryngol 1992;112:658-666.

95. Schuknecht HF. The pathophysiology of Meniere's disease. Am J Otol 1984;5:526-527.

96. Shea JJ, Jr., Ge X, Orchik DJ. Traumatic endolymphatic hydrops. Am J Otol 1995;16:235-240.

97. Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;99:843-853.

98. Viirre ES, Baloh RW. Migraine as a cause of sudden hearing loss. Headache 1996;36:24-28.

99. Lee H, Lopez I, Ishiyama A, Baloh RW. Can migraine damage the inner ear? Arch Neurol 2000;57:1631-1634.

100. Lipkin AF, Jenkins HA, Coker NJ. Migraine and sudden sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113:325-326.

101. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, Sabatti C, Baloh RW. The relevance of migraine in patients with Ménière's disease. Acta Oto-Laryngologica 2007;127:1241-1245.

102. Cha YH, Kane MJ, Baloh RW. Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Meniere's disease. Otol Neurotol 2008;29:93-96.

103. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. Cephalalgia 2004;24:83-91.

104. Drummond PD. Triggers of motion sickness in migraine sufferers. Headache 2005;45:653-656.

105. Ophoff RA, van Eijk R, Sandkuijl LA, et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. Genomics 1994;22:21-26.

106. Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, et al. Is familial hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? Cephalalgia 1995;15:477-481.

107. Sandor PS, Mascia A, Seidel L, de Pasqua V, Schoenen J. Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three-dimensional analysis of reaching movements. Ann Neurol 2001;49:668-672.

108. May A, Ophoff RA, Terwindt GM, et al. Familial hemiplegic migraine locus on 19p13 is involved in the common forms of migraine with and without aura. Hum Genet 1995;96:604-608.

109. 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.

110. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. Neurology 2001;56:350-354.

111. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? Neurology 2000;54:308-313.

112. Furman JM, Balaban CD, Jacob RG, Marcus DA. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1-8.

113. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. Arch Neurol 1966;15:356-361.

114. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. Neurology 2006;66:1034-1037.

115. Bes A, Dupui P, Guell A, Bessoles G, Geraud G. Pharmacological exploration of dopamine hypersensitivity in migraine patients. Int J Clin Pharmacol Res 1986;6:189-192.

116. Hanley K, T OD. Symptoms of vertigo in general practice: a prospective study of diagnosis. Br J Gen Pract 2002;52:809-812.

117. Monzani D, Casolari L, Guidetti G, Rigatelli M. Psychological distress and disability in patients with vertigo. J Psychosom Res 2001;50:319-323.

ERKLÄRUNG

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

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. 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 technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

....

Datum Unterschrift

Danksagung

Ich danke ganz besonders herzlich Herrn Prof. Dr. Thomas Lempert für die langjährige Förderung und Begleitung meines bisherigen wissenschaftlichen Werdegangs. Seine wissenschaftliche Kreativität und Klarheit, sein kollegialer und humorvoller Arbeitsstil und seine anregende Lehre sind mir ein Vorbild und haben mich stets motiviert.

Mein besonderer Dank gilt auch den weiteren Mitgliedern der Forschungsgruppe „Vestibuläres System“, Frau Dr. Andrea Radtke und Herrn Privatdozent Dr. Michael von Brevern, mit denen mich eine langjährige wissenschaftliche Zusammenarbeit und Freundschaft verbindet. Sie haben ganz wesentlich zum Gelingen des Neurootologischen Surveys und anderer gemeinsamer Studien beigetragen.

Professor Adolfo M. Bronstein und Dr. Michael A. Gresty vom Imperial College in London sowie Dr. G. Brooks vom National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, danke ich für die hilfreiche Beratung und für die Möglichkeit, Patienten mit Morbus Menière aus ihrer Schwindelambulanz zu untersuchen.

Frau Dr. Bärbel-Maria Kurth, Leiterin der Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung des Robert Koch-Institutes, danke ich ganz herzlich für die wissenschaftliche Förderung, die motivierende Arbeitsatmosphäre und die Möglichkeit, Kooperationen zwischen der Charité und dem Robert Koch-Institut einzugehen. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Thomas Ziese, Leiter des Telefonischen Gesundheitssurveys 2003 des Robert Koch-Institutes, dafür danken, dass er die Kooperation mit der Forschungsgruppe „vestibuläres System“ unterstützt hat, ohne die der neurootologische Survey nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt nicht zuletzt den Doktoranden unserer Arbeitsgruppe, Herrn Dr. Michael Leopold, Frau Dr. Franziska Lezius und Frau Dr. Maria Feldmann, die einen wertvollen Beitrag zu den vorliegenden Untersuchungen geleistet haben.

Herrn Prof. Dr. Karl M. Einhäupl, bis August 2008 Leiter der Neurologischen Klinik der Charité Berlin, möchte ich für den Ansporn, die konstruktiven Diskussionen und das großzügige, die Wissenschaft fördernde Klima an seiner Klinik danken. Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Matthias Endres, seit September 2008 kommissarischer Leiter der Neurologischen Klinik der Charité, der diese Förderung offen und entgegenkommend fortgesetzt hat.