

4. Eigene Ergebnisse

4.1 Die kurzfristige Effizienz des Epley-Manövers in der Behandlung des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels

von Brevern M, Seelig T, Radtke A, Tiel-Wilck K, Neuhauser H, Lempert T.

Epley's maneuver for benign paroxysmal positional vertigo: a double blind randomized trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:980-982.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir führten eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) mit dem Ziel durch, die kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers zu untersuchen. Es wurden 67 Patienten mit unilateralem BPLS des posterioren Bogengangs eingeschlossen. Die Diagnose wurde durch einen typischen Nystagmus in der Dix-Hallpike Lagerung gesichert. Nach schriftlichem Einverständnis erfolgte durch Randomisierung eine Zuteilung in zwei Gruppen. Patienten in der Epley-Gruppe erhielten ein Epley-Manöver und, falls die diagnostische Lagerung anschließend weiterhin positiv war, bis zu zwei weitere Epley-Manöver während einer Sitzung. Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten eine korrespondierende Anzahl von Placebo-Manövern. Als Placebo-Manöver wurde ein Epley-Manöver für das kontralaterale Ohr verwendet. Das primäre Studienergebnis wurde 24 Stunden nach Behandlung durch einen Untersucher ermittelt, der für die Therapie geblindet war. Als positives Behandlungsergebnis galt das Fehlen von Lagerungsschwindel und Lagerungsnystagmus im Dix-Hallpike Test. Weiterhin erfolgte eine telefonische Evaluation eine Woche und einen Monat nach Behandlung mit dem Epley-Manöver.

Vierundzwanzig Stunden nach Behandlung waren in der Epley-Gruppe 80 % der Patienten beschwerdefrei, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 10 % ($p < 0.001$). Siebenundfünfzig Prozent der Patienten in der Verum-Gruppe benötigten mehr als ein Epley-Manöver. Alle Patienten, die 24 Stunden nach Einschluss in die Studie

noch symptomatisch waren, wurden mit dem Epley-Manöver für die betroffene Seite behandelt. Ein anschließendes telefonisches Interview ergab dass eine Woche später 89 % und vier Wochen später 85 % aller Patienten beschwerdefrei waren. In der Epley-Gruppe kam es häufiger zu transienten Nebenwirkungen: Übelkeit bei acht Patienten und Erbrechen bei vier Patienten, während in der Placebo-Gruppe nur ein Patient über Übelkeit klagte. Die Behandlung musste in keinem Fall abgebrochen werden.

Diskussion

Seit der Erstbeschreibung des Epley-Manövers zur Behandlung des BPLS (Epley, 1992) wurde eine Vielzahl von Arbeiten publiziert, die die Effizienz dieser Therapie untersuchten, die meisten jedoch retrospektiv, nicht kontrolliert oder mit anderen methodischen Einschränkungen behaftet. Eine aktuelle Meta-Analyse identifizierte neun kontrollierte Studien zur Wirksamkeit des Epley-Manövers (Woodworth et al., 2004). Bis auf eine Studie, die wahrscheinlich ein inkomplettes Epley-Manöver durchführte (Blakley, 1994) zeigten alle Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit des Epley-Manövers gegenüber einer Kontroll-Gruppe. Bisher liegen drei Studien mit doppelblindem, randomisierten Design vor. Der primäre Endpunkt wurde in diesen Studien eine bis fünf Wochen nach Behandlung ermittelt (Lynn, 1995; Froehling et al., 2000; Yimtae et al., 2003). Bemerkenswerterweise gibt es keine Studie, die die kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers untersucht. Ein kurzfristiges Follow-up ist jedoch beim BPLS erforderlich, da es sich in der Regel um eine spontan remittierende Erkrankung handelt.

Diese Erkenntnislücke wurde durch unsere Studie geschlossen, die die Effizienz des Epley-Manövers 24 Stunden nach Behandlung ermittelte. Unsere Daten zeigen, dass das Epley-Manöver nicht nur hochsignifikant wirksam ist, sondern bereits kurzfristig die Symptome des BPLS beseitigt. Studien mit einer längeren Latenz zwischen Behandlung und Evaluation laufen dagegen Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse durch Spontanremissionen oder Rezidive. So ist aus der Literatur bekannt, dass die Spontanheilungsrate innerhalb einer Woche bei bis zu 51% liegen kann (Asawavichinginda et al., 2000). Die Wirksamkeit der Behandlung mit dem

Epley-Manöver ist ebenfalls lang anhaltend, da einen Monat nach Behandlung 85% der Patienten beschwerdefrei waren.

In unserer Untersuchung waren 80% der Patienten am Tag nach der Behandlung mittels Epley-Manöver beschwerdefrei. Dieses Ergebnis korrespondiert mit den bisher vorliegenden doppelblinden Studien, die nach einer Latenz von einer bis fünf Wochen eine Heilungsrate von 67%, 76% beziehungsweise 89% beschrieben (Lynn et al., 1995; Froehling et al., 2000; Yimtae et al., 2003). Allerdings betrug in diesen Studien die Heilungsrate der Kontroll-Gruppen zwischen 27% und 48% und war somit deutlich höher als in unserer Untersuchung (10%). Die größere Differenz der Heilungsraten zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe unserer Untersuchung gegenüber bisherigen Studien erklärt sich vermutlich durch die kurze Latenz zwischen Behandlung und Evaluation, die das Eintreffen von spontanen Remissionen minimiert.

Bei primärem Versagen der Therapie steigen nach klinischer Erfahrung die Chancen einer Heilung durch unmittelbare Wiederholung des Epley-Manövers. In unserer Studie war die Therapie mit einem singulären Epley-Manöver in der ersten Behandlungssitzung bei 57% der Patienten nicht ausreichend, so dass bis zu zwei weitere Manöver angeschlossen wurde. Eine Wiederholung des Manövers wurde gemäß der Empfehlung von Epley auch in den meisten bisher vorliegenden Studien durchgeführt (Epley, 1992; Lynn et al., 1995; Froehling et al., 2000; Yimtae et al., 2003). Der Nutzen wiederholter versus singulärer Epley-Manöver ist bisher jedoch nicht wissenschaftlich belegt. Eine kürzlich durchgeführte Studie fand ein geringfügig besseres Ergebnis bei Anwendung wiederholter Epley-Manöver, der Unterschied war im Vergleich zu singulären Manövern jedoch nicht signifikant (Gordon und Gadoth, 2004).

4.2 Utrikuläre Dysfunktion beim benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel

von Brevern M, Schmidt T, Schönfeld U, Lempert T, Clarke A. Otolith dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2005;27:92-96.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Funktion der Otolithenorgane wurde bei zwölf Patienten mit idiopathischem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) eine Woche und einen Monat nach erfolgreicher Therapie untersucht und mit einer Kontrollgruppe (24 gesunde Probanden) verglichen. Die Otolithenfunktion wurde mittels Schätzung der subjektiven Vertikalen und Messung des unilateralen otolith-okulären Reflexes beurteilt. Zur Analyse des otolith-okulären Reflexes wurden die Probanden auf einem Drehstuhl während konstanter Drehgeschwindigkeit ($300^\circ/\text{sec}$) um die vertikale Achse exzentrisch um 7 cm nach lateral verschoben. Durch diese Methode wird ein Vestibularorgan in die Drehachse geschoben, während das andere einer Zentripetalbeschleunigung ausgesetzt wird. Hierdurch resultiert eine unilaterale Stimulation des exzentrischen Utrikulus. Dagegen sind die Bogengangsrezeptoren infolge einer Rotation bei konstanter Geschwindigkeit keiner Stimulation ausgesetzt (Clarke und Engelhorn, 1998). Der resultierende torsionale otolith-okuläre Reflex wurde mittels Video-Okulographie aufgezeichnet und analysiert.

Die Schätzung der subjektiven Vertikalen unterschied sich nicht zwischen den BPLS-Patienten und der Kontroll-Gruppe. Dagegen zeigte die Messung des otolith-okulären Reflexes Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So war die Amplitude des otolith-okulären Reflexes in der Patienten-Gruppe signifikant vermindert. Eine Woche nach Therapie war der Verstärkungsfaktor des otolith-okulären Reflexes beidseits reduziert, vier Woche nach Therapie nur noch auf der vom Lagerungsschwindel betroffenen Seite.

Diskussion

Neben lageabhängigem Schwindel leiden viele Patienten mit BPLS unter einer anhaltenden Stand- und Gangunsicherheit (Di Girolamo et al., 1998; Sargent et al., 2001; Serafini et al., 1996), die auch nach erfolgreicher Behandlung mit therapeutischen Lagerungsmanövern persistieren kann (Ruckenstein, 2001). Posturographisch ist eine verminderte posturale Stabilität noch Wochen nach Sistieren des BPLS nachweisbar (Di Girolamo et al., 1998; Blatt et al., 2000; Giacomini et al., 2002). Als Ursache dieser posturalen Instabilität kann eine Dysfunktion der Otolithenorgane vermutet werden (Gresty et al., 1992; di Girolamo et al., 1998).

Die Schätzung der subjektiven Vertikalen unterschied sich nicht zwischen Patienten und Kontrollen. Dieses Ergebnis konnte erwartet werden, da die Schätzung der subjektiven Vertikalen nur im akuten Stadium eines hochgradigen, unilateralen peripher-vestibulären Ausfalls etwa zehn Grad zur Seite der Läsion verkippt ist und sich im Verlauf einiger Wochen normalisiert (Böhmer und Mast, 1999). Unsere Studie dokumentiert jedoch anhand von Messungen des otolith-okulären Reflexes, dass die Funktion der Utrikuli bei Patienten mit erfolgreich behandeltem idiopathischen BPLS beeinträchtigt ist. Die utrikuläre Dysfunktion ist auch noch einige Wochen nach Behandlung nachweisbar. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass eine Störung der posturalen Stabilität bei Patienten mit BPLS durch eine Dysfunktion der Otolithenorgane bedingt ist.

Es liegen bisher wenige Studien zur Funktion der Otolithen bei Patienten mit BPLS vor. Markham und Mitarbeiter untersuchten die dynamische Gegenrollung der Augen bei niedriger Beschleunigung und fanden Auffälligkeiten bei 16 von 18 Patienten mit BPLS, zumeist bilateral hypometrische und diskonjugierte torsionale Augenbewegungen (Markham et al., 1987). Eine zweite Studie fand bei elf von 15 Patienten mit BPLS ein Defizit der Augenverrollung bei Kippung des Kopfes zur betroffenen Seite, bei zwei Patienten dagegen bei Kippung zur gesunden Seite (Takemori et al., 1998). Allerdings schlossen beide Studien Patienten mit unbehandeltem BPLS beziehungsweise mit BPLS infolge vorausgegangener Innenohrkrankungen ein, wodurch das Ergebnis beeinflusst sein dürfte. Eine dritte Studie

fand mittels Untersuchung des linearen otolith-okulären Reflexes (L-OOR) keine konsistenten Veränderungen bei Patienten mit BPLS. So zeigten fünf von 14 Patienten eine Asymmetrie des L-OOR, ohne dass die betroffenen Seite häufiger hypometrisch gewesen wäre (Anastopolous et al., 1997).

Die Ursache einer utrikulären Dysfunktion ist möglicherweise eine Degeneration der Otolithenorgane, die zu einer Ablösung von Otokonien aus der Matrix der Otolithenorgane führt. Im Gegensatz zum Pathomechanismus der Kanalolithiasis ist bisher wenig über den Metabolismus und die Ablösung der Otokonien bekannt, die die Voraussetzung zur Entstehung eines BPLS darstellt (Thalman et al., 2001). Bekannte Risikofaktoren des BPLS sind Schädel-Hirn-Trauma, Neuritis vestibularis und andere Innenohrerkrankungen, Alter, weibliches Geschlecht und Migräne (Baloh et al., 1987; Ishiyama et al., 2000). Außer für die beiden erstgenannten Faktoren gilt, dass der Zusammenhang zwischen einem BPLS und assoziierten Faktoren bisher unvollständig verstanden ist. Für den sogenannten idiopathischen BPLS wirft unsere Studie die Frage auf, ob hier eine degenerative Störung der Otolithenorgane zugrunde liegt, die zur Ablösung von Otokonien und zu einer anhaltenden utrikulären Dysfunktion mit posturaler Instabilität führt.

4.3 Prädilektion des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels für das rechte Labyrinth

von Brevern M, Seelig T, Neuhauser H, Lempert T. Benign paroxysmal positional vertigo affects predominantly the right labyrinth. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1487-1488.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) beide Vestibularorgane gleichermaßen betrifft oder eine Prädilektion für eine Seite hat. Hierzu wurde eine retrospektive Untersuchung durchgeführt, um bei allen Patienten mit unilateralen BPLS des posterioren Bogengangs, die sich zwischen Januar 2001 und September 2003 in der Spezialambulanz für Schwindelerkrankungen der Neurologischen Klinik der Charité Berlin vorgestellt hatten, die betroffene Seite zu identifizieren. Weiterhin wurde eine PubMed-Suche von 1966 bis 2002 durchgeführt, um alle Fallserien mit mehr als 20 BPLS-Patienten zu ermitteln, die die betroffene Seite spezifizierten.

Insgesamt wurde 3506 Patienten mit unilateralem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel identifiziert. Das rechte Vestibularorgan war 1,4 mal häufiger betroffen als das linke (95% CI 1,37-1,45). In 16 von 18 Fallserien überwog die Anzahl der Patienten mit BPLS des rechten Vestibularorgans gegenüber der linken Seite.

Diskussion

Die Ursache des BPLS sind nach der inzwischen allgemein anerkannten "Kanalolithiasis-Hypothese" Otokonien, die sich von der Matrix des Utrikulus abgelöst haben und in einen Bogengang geraten sind. Theoretisch sollte die zugrundeliegende Pathophysiologie beide Vestibularorgane gleichermaßen betreffen. Unsere retrospektive Analyse eigener Daten und publizierter Fallserien zeigt jedoch, dass das rechte Vestibularorgan deutlich häufiger von BPLS betroffen ist als das linke.

Eine nachfolgende Arbeit zeigte, dass diese Bevorzugung der rechten Seite nicht nur den BPLS des posterioren Bogengangs, sondern auch die Varianten des horizontalen Bogengangs betrifft (Damman et al., 2005). Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass es im rechten Vestibularorgan häufiger zu einer Ablösung von Otokonien aufgrund vom degenerativen, ischämischen oder entzündlichen Prozessen kommt als im linken. Daher ist der zweite Schritt der Pathophysiologie des BPLS für diese Prädilektion verantwortlich zu machen, nämlich der Eintritt von Otokonien in einen Bogengang.

Bekanntermaßen besteht eine Verknüpfung zwischen der Pathophysiologie des BPLS und dem Schlaf. Viele Patienten erleben ihre erste BPLS-Attacke morgens nach dem Aufwachen beim Aufrichten im Bett (Korres et al., 2002), und lange Bettruhe ist ein etablierter Risikofaktor des BPLS (Gyo, 1988). Aus einer früheren Arbeit ist bekannt, dass eine Korrelation zwischen der betroffenen Seite und der bevorzugten Körperlage im Bett besteht. In dieser Untersuchung betraf der BPLS die Seite der bevorzugten Schlafposition bei 33 von 55 Patienten (relatives Risiko 2,75). Die Mehrzahl der Patienten schlief auf der rechten Seite und hatte einen rechtsseitigen BPLS (Lopez-Escámez et al., 2002). In der rechten Seitenlage liegt die gemeinsame Öffnung des rechten posterioren und des rechten horizontalen Bogengangs weit unten im Labyrinth. Diese Position erleichtert somit den Eintritt von beweglichen Partikeln mit einer höheren Dichte als Endolymphe aus dem Utrikulus in das Bogengangssystem. Es ist bekannt, dass Menschen mit Herzinsuffizienz im Schlaf überwiegend auf der rechten Seite liegen, während Menschen ohne Herzkrankung in beiden Seitenlagen gleichermaßen lange liegen (Leung et al., 2003). Allerdings befinden sich die meisten Patienten mit BPLS in einem höheren Lebensalter, in dem Herzinsuffizienz eine häufige Erkrankung ist (Baloh et al., 1987). Es ist daher plausibel, anzunehmen, dass der BPLS vorwiegend die rechte Seite betrifft, weil die Mehrzahl der Patienten bevorzugt auf dieser Seite schlafen.

4.4 Zur medizinischen Versorgung von Patienten mit benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel

von Brevern M, Lezius F, Tiel-Wilck K, Lempert T. Zur ärztlichen Versorgung von Patienten mit benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel. *Nervenarzt* 2002;73:538-542.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Untersuchung war es, die Wege der an benignem paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) Erkrankten durch das deutsche Gesundheitssystem und den hierdurch verursachten diagnostischen Aufwand zu erfassen. Hierzu wurden 71 Patienten mit BPLS, die sich in einer Hochschulambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen beziehungsweise in einer neurologischen Praxis vorstellten, hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs sowie zuvor durchgeführter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen evaluiert.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 60,5 Jahre (32-89 Jahre). Die Hälfte der Patienten litt unter rezidivierendem BPLS und die mittlere Erkrankungsdauer seit der Erstmanifestation lag bei 3,2 Jahren. Durchschnittlich traten 2,4 Episoden auf, die typischerweise Wochen bis Monate dauerten. Mehr als die Hälfte der Patienten fühlte sich durch den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel stark beeinträchtigt und ein Viertel war vorübergehend arbeitsunfähig. Durchschnittlich wurden drei ärztliche Fachrichtungen konsultiert, am häufigsten Internisten oder Allgemeinmediziner (86%), Hals-Nasen-Ohren Ärzte (72%) und Neurologen (51%). Insgesamt kam es durchschnittlich zu acht ärztlichen Konsultationen pro Patient. Acht Prozent der Patienten wurden wegen Lagerungsschwindel stationär behandelt. Eine zerebrale Bildgebung (42%), eine kalorische Untersuchung (46%) oder eine Audiometrie (49%) wurden häufiger durchgeführt als eine diagnostische Lagerungsprobe (28%). Ein BPLS wurde bei 45% der Patienten diagnostiziert. In 30% der Fälle wurde keine Diagnose gestellt. Die Mehrzahl der Patienten wurde mit unwirksamen Maßnahmen behandelt oder erhielt keine Therapie. Nur vier Prozent erhielten ein spezifisches Lagerungsmanöver nach Epley oder Semont.

Diskussion

Die Studie liefert Einsicht in die medizinische Versorgung von Patienten mit BPLS in Deutschland. Die Erkrankung ist wahrscheinlich nicht so benigne wie der Name suggeriert. Die Untersuchung zeigt, dass der BPLS eine lang anhaltende und häufig rezidivierende Störung ist, die zu erheblicher Morbidität und medizinischen Kosten führen kann. Die psychosozialen Folgen wurden in mehreren Studien exploriert, die eine reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit BPLS dokumentieren, die sich durch erfolgreiche Behandlung verbessern lässt (Lopez-Escamez et al., 2003; Lopez-Escamez et al., 2005). Psychiatrische Erkrankungen treten bei Patienten mit vestibulären Erkrankungen gehäuft auf. Sie werden als Folge einer vestibulären Störung begriffen, die auch nach erfolgreicher Behandlung der organischen Erkrankung persistieren kann (Lilienfeld et al., 1988; Huppert et al., 1995). So wurde bei BPLS-Patienten nach Remission des Lagerungsschwindel eine hohe Rate von Angsterkrankungen von 29% ermittelt (Magliulo et al., 2005). Weiterhin wurde eine Assoziation von BPLS mit Depression beschrieben (Nagakar et al., 2000; Oghalai et al., 2000). Inwiefern die Dauer des BPLS beziehungsweise eine Verzögerung der Therapie infolge einer insuffizienten medizinischen Versorgung mit der Entwicklung einer psychiatrischen Erkrankung korreliert, bleibt eine offene Frage.

Unsere Studie deckte eine erhebliche Latenz zwischen Erstmanifestation des BPLS und wirksamer Behandlung in Deutschland auf. Analog hierzu betrug diese Latenz in einer britischen Untersuchung durchschnittlich 92 Wochen (Fife und FitzGerald, 2005). In beiden Untersuchungen war diese Verzögerung auf eine mangelhafte medizinische Versorgung zurückzuführen, während die ärztliche Inanspruchnahme von Seiten der Patienten hoch war. Das erstaunlichste Ergebnis unserer Studie ist der Mangel an Kompetenz der zuständigen Fachärzte für Neurologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde hinsichtlich der Diagnose und Therapie des BPLS. Die durch den BPLS verursachten medizinischen Kosten wurden in unserer Untersuchung nicht quantifiziert. Wir können aber angesichts der Anzahl der ärztlichen Konsultationen und der apparativen Untersuchungen von erheblichen Kosten ausgehen. In einer nordamerikanischen Studie wurden die medizinischen Kosten des BPLS mit mehr als 2000 \$ pro Patient beziffert. Analog zu unserer Untersuchung war

der überwiegende Anteil der Kosten dabei auf nicht indizierte Diagnostik und ineffektive Therapiemaßnahmen zurückzuführen (Li et al., 2000).

Aus den Ergebnissen unserer Studie ergibt sich die Forderung, dass die ärztlichen Berufsverbände, Fortbildungsakademien und Krankenkassen aktiv werden müssen, um die offensichtliche Kompetenzlücke in der medizinischen Versorgung des BPLS zu schließen.

4.5 Akuter Migräne-Schwindel: Klinische und okulographische Befunde

von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke A, Lempert T. Acute migrainous vertigo: Clinical and oculographic features. *Brain* 2005;128:365-374.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Migräne-Schwindel ist wahrscheinlich die häufigste Ursache für episodische, spontane Schwindelattacken bei jungen Patienten (Baloh, 1998). Daneben wurde die Migräne auch als Ursache eines lageabhängigen Schwindels beschrieben (Kayan und Hood, 1984; Cutrer und Baloh, 1992). Die Pathophysiologie des Migräne-Schwindels ist allerdings bisher unverstanden. So ist nicht einmal geklärt, ob es sich um eine zentrale oder periphere vestibuläre Störung handelt. Bei paroxysmalen Erkrankungen ist die Untersuchung in der Attacke wesentlich für das Verständnis der Pathophysiologie. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die klinische Manifestation des akuten Migräne-Schwindels zu untersuchen und eine topographische Zuordnung der zugrundeliegenden vestibulären Störung vorzunehmen.

Zwanzig Patienten mit Migräne-Schwindel gemäß diagnostischer Kriterien (Neuhauser et al., 2001) wurden während einer akuten Attacke untersucht sowie erneut nach 4-8 Wochen. Die Studie beinhaltete eine neuro-otologische Untersuchung, Registrierung von spontanen und lageabhängigen Augenbewegungen mittels Video-Okulographie, eine Audiometrie und eine Blutdruckmessung während eines orthostatischen Manövers.

Bei acht Patienten war das führende vestibuläre Symptom ein lageabhängiger Schwindel. Davon hatte allerdings nur ein Patient isoliert lageabhängigen Schwindel, während die anderen auch über spontanen Drehschwindel geringerer Intensität berichteten. Anhaltender Drehschwindel war das führende Symptom bei sechs Patienten und vestibuläre Kopfbewegungsintoleranz bei acht Patienten. Ein pathologischer Nystagmus wurde bei 70% der Patienten beobachtet. Sechs hatten einen isolierten Spontannystagmus, fünf einen isolierten Lagenystagmus und drei hatten eine Kombination aus Spontan- und Lagenystagmus. Der lageabhängige

Nystagmus persistierte bei allen acht Patienten, solange die auslösende Position beibehalten wurde. Drei Patienten zeigten einen richtungswechselnden Lagenystagmus. Zusätzliche Störungen der Okulomotorik wurden nur bei wenigen Patienten beobachtet. Die posturale Stabilität war bei allen außer einem Patienten gestört. Das Hören war bei keinem der Patienten während der Attacke beeinträchtigt. Der Orthostase-Test war bei allen Patienten negativ. Im beschwerdefreien Intervall hatten sich die beschriebenen Auffälligkeiten vollständig zurückgebildet. Die Ergebnisse wiesen bei zehn Patienten auf eine zentral-vestibuläre Störung und bei drei Patienten auf eine peripher-vestibuläre Störung hin. Bei den verbleibenden sieben Patienten konnte die Dysfunktion nicht sicher lokalisiert werden.

Diskussion

Unsere Studie dokumentiert erstmals prospektiv anhand einer größeren Fallserie die okulomotorischen Befunde bei Patienten mit akutem Migräne-Schwindel. Der vestibuläre Ursprung des Schwindels wird durch die hohe Quote von pathologischem Nystagmus belegt. Bisher lagen nur wenige Berichte mit kleinen Fallzahlen über Patienten mit akutem Migräne-Schwindel vor. Der Vorteil unserer Untersuchung ist neben der video-okulographischen Dokumentation von Nystagmus der Einschluss von Patienten anhand spezifischer diagnostischer Kriterien.

Der Migräne-Schwindel ist eine bisher vernachlässigte Differentialdiagnose eines lageabhängigen Schwindels. In unserer prospektiven Untersuchung hatten 40% der Patienten einen lageabhängigen Schwindel als führendes Symptom. Derselbe Anteil von Patienten hatte einen lageabhängigen Nystagmus. Auch in bisher vorliegenden, retrospektiven Studien wurde lageabhängiger Schwindel bei etwa der Hälfte der Patienten mit Migräne-Schwindel beschrieben (Kayam und Hood, 1984; Cutrer und Baloh, 1992; Johnson, 1998). Nicht selten geht ein anfänglicher spontaner Drehschwindel in einen lageabhängigen Schwindel über (Moretti et al., 1980). Allerdings zeigt unsere Studie auch, dass lageabhängiger Schwindel bei Migräne-Schwindel meist in Kombination mit anhaltendem Drehschwindel geringerer Intensität und nur selten isoliert auftritt.

Alle bisher vorliegenden Berichte zu Attackenbefunden von Patienten mit Migräne-Schwindel beschreiben ebenfalls bei einem überwiegenden Teil der Patienten einen

lageabhängigen Nystagmus. Vivino und Tusa untersuchten vier Patienten mit Migräneschwindel während der Attacke und dokumentierten die Augenbewegungen mittels Video-Okulographie. Drei Patienten hatten einen anhaltenden apogeotropen Lagenystagmus, ein Patient einen anhaltenden geotropen Lagenystagmus. Nach ein bis zwei Wochen waren Lageschwindel und Lagenystagmus nicht mehr nachweisbar (Vivino und Tusa, 1999). Dieterich und Brandt beschrieben einen unerschöpflichen vertikalen Lagenystagmus bei drei von acht Patienten, die während der Attacke untersucht wurden (Dieterich und Brandt, 1999). Lempert und Mitarbeiter untersuchten sieben Patienten mit Migräne-Schwindel während der Attacke. Insgesamt zeigten fünf der Patienten einen lageabhängigen Nystagmus, während ein isolierter Spontannystagmus nur bei zwei Patienten beobachtet wurde. Sechs Patienten konnten nachuntersucht werden und zeigten eine vollständige Rückbildung der Symptome (Lempert et al., 1993). Schiller und Hedberg berichteten über zwei Jungen im Alter von zehn und zwölf Jahren, die unter Schwindel mit nachfolgenden Migränekopfschmerzen litten. Einer der Patienten zeigte einen lageabhängigen Nystagmus (Schiller und Hedberg, 1960).

Unsere Befunde sprechen dafür, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit Migräne-Schwindel eine zentral-vestibuläre Störung vorliegt. Dieser Befund stützt die wenigen bisher vorliegenden Fallserien, die eine okulomotorische Untersuchung während akuter Attacken des Migräne-Schwindels durchführten (Dieterich und Brandt, 1999; Lempert et al., 1993; Vivino und Tusa, 1999). Patienten mit einer akuten peripher-vestibulären Störung im Rahmen eines Migräne-Schwindels wurden in unserer Untersuchung erstmalig dokumentiert.

Zur Pathophysiologie des Migräne-Schwindels liegen mehrere Hypothesen vor, die sich von der vermuteten Pathophysiologie der Migräne ableiten. Eine Störung von Neurotransmittern (Furman, 2003) oder eine Dysfunktion von Ionenkanälen (Kim et al., 1998) bieten sich als Erklärungsmodell sowohl für zentrale als auch für periphere vestibuläre Störungen im Rahmen einer Migräne an. Eine sogenannte „spreading depression“ des Hirnstamms (Dieterich und Brandt, 1999) könnte eine zentrale, ein durch Migräne bedingter Vasospasmus (Baloh, 1997) eine periphere vestibuläre Störung verursachen. Die mannigfaltigen Befunde unserer Studie sprechen dafür, dass der Migräne-Schwindel eine heterogene vestibuläre Störung ist.

4.6 Episodischer lageabhängiger Schwindel bei Migräne-Schwindel

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

Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, die klinischen Charakteristika von Patienten mit Migräne-Schwindel zu identifizieren, der sich isoliert lageabhängig präsentiert.

Aus einem Kollektiv von 362 konsekutiven Patienten mit lageabhängigem Schwindel der Spezialambulanz für Schwindelerkrankungen der Neurologischen Klinik der Charité Berlin wurden zehn Patienten mit Migräne-Schwindel identifiziert (acht Frauen, zwei Männer), der sich isoliert mit einem episodischen lageabhängigen Schwindel manifestierte.

Fünf Patienten berichteten über rezidivierende migränöse Begleitsymptome während Episoden mit lageabhängigem Schwindel. Bei sieben Patienten hatte die Dauer der Episoden niemals wenige Stunden oder Tage überschritten. Vier Patienten berichteten über mehr als 20 symptomatische Episoden im Verlauf der Erkrankung. Bei zwei Patienten begannen die Episoden in der Jugend und es kam im Verlauf zu mehr als 50 Episoden. Keiner der Patienten hatte auditive Symptome oder sonstige neurologische Ausfallssymptome. Im Intervall war die neuro-otologische Untersuchung bei allen Patienten unauffällig. Vier Patienten wurden während einer Episode untersucht und zeigten währenddessen einen Lagenystagmus, der nicht mit einem BPLS oder einer anderen peripher-vestibulären Störung kompatibel war.

Diskussion

Der Migräne-Schwindel ist eine Differentialdiagnose des lageabhängigen Schwindels und kann einen BPLS imitieren, insbesondere, wenn Patienten sich im Intervall präsentieren und sich der lageabhängige Nystagmusbefund daher nicht zur

Differenzierung anbietet. Der Anteil der Patienten mit isoliertem, lageabhängigen Schwindel aufgrund einer Migräne betrug in unserem großen Kollektiv mit lageabhängigem Schwindel als führendem Symptom fast drei Prozent.

Einen typischen Nystagmusbefund für den Migräne-Schwindel gibt es nicht. Dagegen kann die Diagnose eines BPLS während der symptomatischen Phase in der Regel anhand des typischen Nystagmus sicher gestellt werden (Büttner et al., 1999). Im Einzelfall kann die Diagnose allerdings erschwert sein, insbesondere bei einer Kanalolithiasis des anterioren Bogengangs beziehungsweise bei Beteiligung multipler Bogengänge (Bertholon et al., 2002; Aw et al., 2005). Es liegen mehrere Fallberichte über einen zentralen „Pseudo-BPLS“ vor, die jedoch nicht überzeugen, da der berichtete Nystagmus Charakteristika aufwies, die untypisch für einen BPLS sind oder eine Koinzidenz zwischen einer zentralen Läsion und einem BPLS nicht ausgeschlossen werden konnte (Gregorius et al., 1976; Watson et al., 1981; Sakata et al., 1991). In unserer Studie hatten die vier Patienten mit Migräne-Schwindel, die während der Episode untersucht wurden, einen lageabhängigen Nystagmus, der sich nicht mit einer mechanischen Irritation von Bogengangsrezeptoren erklären ließ. Die Diagnose eines BPLS lässt sich im Zweifelsfall auch durch das Sistieren des Schwindels nach einer therapeutischen Lagerungsbehandlung untermauern.

Im symptomfreien Intervall ist die Abgrenzung des BPLS von anderen Ursachen dagegen bei normalem Befund nur anhand anamnestischer Hinweise zu treffen. Unsere Studie weist darauf hin, dass lageabhängiger Schwindel bei Migräne durch die kurze Dauer und hohe Rezidivrate der symptomatischen Episoden in der Regel vom BPLS abgegrenzt werden kann. Weitere Merkmale des Migräne-Schwindels sind das häufig niedrige Lebensalter bei Erstmanifestation und das Auftreten von migränösen Symptomen während Episoden mit Schwindel.

4.7 Mutations-Analyse der Kandidaten-Gene CACNA1A, ATP1A2, SCN1A und CACNB4 bei Patienten mit Migräne-Schwindel

von Brevern M, Nga T, Shankar A, Wiste A, Siegel A, Radtke A, Sander T, Escayg A. Migrainous vertigo: Mutation analysis of the candidate genes *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* and *CACNB4*. *Headache* 2006;46:1136-1141.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Pathophysiologie des Migräne-Schwindels ist bisher unklar. Die klinischen Gemeinsamkeiten zwischen dem Migräne-Schwindel und weiteren paroxysmalen neurologischen Störungen (familiäre hemiplegische Migräne, episodische Ataxie Typ 2), die auf eine Mutation von Ionenkanälen zurückzuführen sind, lassen eine Ionenkanal-Erkrankung als die vielversprechendste pathophysiologische Hypothese erscheinen.

Eine Mutations-Analyse der kodierenden Exone und der Exon/Intron-Übergänge der Kandidaten-Gene *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* und *CACNB4* wurde bei 14 Patienten mit Migräne-Schwindel durch Gel-Elektrophorese und automatisierte Sequenz-Analyse durchgeführt. Bei der Hälfte der Patienten manifestierte sich der Migräne-Schwindel mit lageabhängigen Drehschwindelattacken.

Die Analyse der vier Kandidaten-Gene führte zur Identifikation von 26 Polymorphismen. Die stumme Substitution D29D in *CACNB4* wurde bei zwei Patienten mit Migräne-Schwindel und bei keiner von 46 ethnisch vergleichbaren Kontroll-DNA's gefunden. Die übrigen Varianten wurden ebenfalls in den Kontrollen nachgewiesen. Die Häufigkeit von Polymorphismen, die zu Substitutionen von Aminosäuren führten, unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollpersonen.

Diskussion

Angesichts der komplexen und heterogenen genetischen Grundlage der Migräne erscheint die Untersuchung spezifischer phänotypischer Varianten als lohnender Ansatz. Die familiäre hemiplegische Migräne ist eine Ionenkanal-Erkrankung, die auf mindestens drei verschiedenen Genorte zurückzuführen ist, nämlich *CACNA1A* (Ophoff et al., 1996), *ATP1A2* (de Fusco et al., 2003) und *SCN1A* (Dichgans et al., 2005). Diese Erkenntnis führte zu Spekulationen über eine Beteiligung dieser Gene bei häufigeren Varianten der Migräne (Baloh, 1997a). Klinisch bestehen Gemeinsamkeiten zwischen dem Migräne-Schwindel einerseits und bekannten Ionenkanal-Erkrankungen andererseits. So können die familiäre hemiplegische Migräne und die episodische Ataxie Typ 2 aus einer Mutation des hirnspezifischen Kalziumkanal-Gens *CACNA1A* resultieren, gleichzeitig sind beide Erkrankungen häufig mit Schwindel assoziiert (Haan et al., 1995; Baloh et al., 1997b; Denier et al., 1999). Darüber hinaus haben Patienten mit episodischer Ataxie Typ 2 zu etwa 50% Migräne, besonders häufig eine Migräne vom Basilaris-Typ (Baloh et al., 1997b). Weiterhin sprechen einige Patienten mit Migräne-Schwindel auf Azetazolamid an, das auch in der Behandlung der episodischen Ataxie wirksam ist (Baloh et al., 1996). Schließlich wurden Mutationen in *CACNA1A* auch bei der spinocerebellären Ataxie Typ 6 gefunden (Zhuchenko et al., 1997). Die häufige Entwicklung eines zerebellären Syndroms bei Patienten mit familiärer hemiplegischer Migräne (Elliott et al., 1996) und episodischer Ataxie (Baloh et al., 1997b) sowie der Nachweis zerebellärer Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit Migräne-Schwindel im Intervall (Dieterich und Brandt, 1999) sind daher ein weiterer Hinweis für einen potentiell gemeinsamen genetischen Pathomechanismus dieser Erkrankungen.

Die familiäre hemiplegische Migräne ist auch mit Mutationen der $\alpha 2$ -Untereinheit der Na^+/K^+ -Pumpe *ATP1A2* (de Fusco et al., 2003) und der spannungsabhängigen Na^+ -Kanal- α -Untereinheit *SCN1A* (Dichgans et al., 2005) assoziiert. Diese Gene stellen daher ebenfalls Kandidaten für den Migräne-Schwindel dar. Schließlich kann *CACNB4*, das die Ca^{++} -Kanal- β_4 -Untereinheit kodiert, ebenfalls als Kandidat für den Migräne-Schwindel betrachtet werden. *CACNB4* moduliert die biophysischen Eigenschaften des Ca^{++} -Kanals *CACNA1A*. Bei Mäusen wurden bei Mutationen sowohl in *CACNA1A* als auch in *CACNB4* ähnliche Phänotypen beobachtet (Meisler et al.,

1997). Beim Menschen wurden Mutationen von *CACNB4* bisher bei der episodischen Ataxie und bei Epilepsien nachgewiesen (Escayg et al., 2000).

Bisher liegt erst eine genetische Studie an einer kleinen Gruppe von neun Patienten mit Migräne-Schwindel bezüglich einer Mutation von *CACNA1A* mit negativem Resultat vor (Kim et al., 1998). Der Migräne-Schwindel ist hinsichtlich der anderen Kandidaten-Gene *ATP1A2*, *SCN1A* und *CACNB4* bisher nicht untersucht worden.

Wir identifizierten mehrere Polymorphismen in *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* und *CACNB4*. Mit Ausnahme der stillen Substitution D29D in *CACNB4* wurden alle Varianten auch in der Kontroll-Gruppe gefunden. In *CACNA1A* wurden drei Polymorphismen mit konsekutiver Substitutionen von Aminosäuren gefunden, die in vergleichbarer Häufigkeit bei Kontroll-Personen nachweisbar waren. Unsere Ergebnisse bestätigen die einer vorangegangenen Untersuchung (Kim et al., 1998) und sprechen gegen eine wesentliche Rolle der untersuchten Gene in der Pathogenese des Migräne-Schwindels. Die Ionenkanal-Hypothese ist damit jedoch noch nicht falsifiziert, da die Zahl der bisher untersuchten Patienten gering ist und Mutationen in anderen Ionenkanal-Genen an der Pathophysiologie des Migräne-Schwindel beteiligt sein könnten.