

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Vestibuläre Migräne und Morbus Menière:  
Video-Kopfimpulstest und kalorische Testung**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Margarete Heinze  
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.02.2016



# ***Inhaltsverzeichnis***

## **1. Abstract**

1.1 Deutsche Version	1
1.2 Englische Version	2

## **2. Einleitung**

2.1 Schwindel in der Allgemeinbevölkerung	3
2.2 Morbus Menière	3
2.3 Vestibuläre Migräne	6
2.4 Vestibuläre Migräne versus Morbus Menière: eine bisweilen schwierige Differentialdiagnose	10
2.5 Apparative Untersuchungsmethoden	
2.5.1 Vestibulookulärer Reflex	13
2.5.2 Kalorische Testung	16
2.5.3 Kopfimpulstest	17
2.6 Fragestellungen dieser Studie	20

## **3. Patienten und Methoden**

3.1 Patienten	22
3.2 Diagnostische Kriterien	
3.2.1 Morbus Menière	22
3.2.2 Vestibuläre Migräne	23

3.3	Ausschlusskriterien	26
3.4	Rekrutierung der Patienten	26
3.5	Datenbogen	27
3.6	Kalorische Testung	28
3.7	Video-Kopfimpulstest (vKIT)	31
3.8	Statistische Auswertung	33
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
4.1	Patientenkollektiv und demographische Daten	35
4.2	Häufigkeit pathologischer Befunde in der kalorischen Testung und im Video-Kopfimpulstest	35
4.3	Vergleich der kalorischen Testung und des Video-Kopfimpulstests bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne	39
4.4	Abhängigkeit der Befunde vom Erkrankungsstadium	42
4.5	Sekundäre Endpunkte	
4.5.1	Alter bei Erstmanifestation von Schwindel und Migräne sowie Erkrankungsdauer	47
4.5.2	Einfluss der Erkrankungsdauer	50
4.5.3	Dauer und Frequenz der Schwindelepisoden	50
4.5.4	Begleitsymptome während der Schwindelepisode	52
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	

5.1 Limitationen der Studie	55
5.2 Häufigkeit pathologischer Befunde bei der kalorischen Testung und im Video-Kopfimpulstest	55
5.3 Vergleich der kalorischen Testung und des Video-Kopfimpulstests bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne	60
5.4 Abhängigkeit der Befunde vom Erkrankungsstadium	64
5.5 Sekundäre Endpunkte	66
5.5.1 Patientenkollektiv und demographische Daten	67
5.5.2 Alter bei Erstmanifestation von Schwindel und Migräne sowie Erkrankungsdauer	68
5.5.3 Einfluss der Erkrankungsdauer	70
5.5.4 Dauer und Frequenz der Schwindelepisoden	70
5.5.5 Begleitsymptome während der Schwindelepisode	72
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>87</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>94</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>94</b>
<b>Publikationsliste</b>	<b>96</b>
<b>Danksagung</b>	<b>97</b>

## ***1. Abstract***

### **1.1 Deutsche Version**

**Einleitung:** Ziel dieser Studie war ein Vergleich der diagnostischen Wertigkeit des erst kürzlich eingeführten Video-Kopfimpulstests (vKIT) mit der traditionellen kalorischen Testung bei Patienten mit Morbus Menière (MM) und vestibulärer Migräne (vM).

**Methodik:** Es wurden 30 Patienten mit MM und 23 Patienten mit vM mittels vKIT und kalorischer Testung untersucht. Zusätzlich wurde ein Interview zur Erfassung klinischer Merkmale der Schwindelattacken (Frequenz, Dauer und Begleitsymptome) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Eine einseitige kalorische Untererregbarkeit zeigten 67 % der MM-Patienten und 22 % der vM-Patienten ( $p=0,002$ ). Im vKIT zeigten 37 % der MM-Patienten und 9 % der vM-Patienten einen auffälligen Befund ( $p=0,025$ ). Bei 38 % der insgesamt 53 Patienten ergab die kalorische Testung einen auffälligen Befund, während der vKIT unauffällig war. Umgekehrt war der vKIT in 11 % der Fälle auffällig, während die kalorische Testung einen Normalbefund ergab. Die Sensitivität des vKIT, gemessen an der kalorischen Testung, lag in der Gruppe der MM-Patienten bei 55 %, bei den vM-Patienten bei 40 %. Pathologische Befunde im vKIT und in der kalorischen Testung fanden sich gleichermaßen häufig im Früh- (<5 Jahre) und Spätstadium (>5 Jahre) des MM. Patienten mit vM erlebten ihre erste Schwindelattacke durchschnittlich 10 Jahre früher als MM-Patienten. Die Hälfte der vM-Patienten berichtete über cochleäre Begleitsymptome während der Schwindelattacke. Umgekehrt erlebten etwa 50 % der MM-Patienten migränöse Begleitsymptome.

**Schlussfolgerung:** MM-Patienten zeigten sowohl in der kalorischen Testung als auch im vKIT signifikant häufiger pathologische Ergebnisse als vM-Patienten. Dies erklärt sich durch den destruktiven Charakter des MM und die ausschließlich peripher-vestibuläre Lokalisation. Im Gegensatz dazu sind die Pathomechanismen der vM überwiegend transient und betreffen vornehmlich zentral-vestibuläre Strukturen. In der kalorischen Testung ergaben sich signifikant mehr pathologische Ergebnisse als im vKIT. Dies lässt vermuten, dass der im Hochfrequenzbereich arbeitende vKIT die kalorische Testung, welche vor allem Reizantworten im Niederfrequenzbereich prüft, nicht ersetzen kann. Vielmehr sollte der vKIT als ergänzende Untersuchungsmethode für die Diagnose peripher-vestibulärer Störungen genutzt werden.

## 1.2 Englische Version

**Objective:** The aim of this study was to compare the diagnostic value of the recently introduced video head impulse test with traditional caloric testing in patients with Menière's disease (MD) and vestibular migraine (vM).

**Methods:** We examined 30 patients diagnosed with MD and 23 patients with vM using the video-based head impulse test (vHIT) and caloric testing. We further conducted a clinical interview to assess clinical features of the vertigo attacks such as frequency, duration and accompanying symptoms.

**Results:** Sixty seven percent of the MD patients and 22 % of the vM patients showed unilateral weakness on caloric testing ( $p=0,002$ ). The vHIT showed abnormalities in 37 % of the MD patients and in 9 % of vM patients ( $p=0,025$ ). In 38 % of all 53 patients the caloric test showed abnormalities while the vHIT showed normal results. Vice versa, in 11 % the vHIT showed abnormal results while the caloric testing was normal. The sensitivity of the vHIT compared to caloric testing was 55 % in the MD group and 40 % in the vM group. There were no significant differences between early (<5 years) or advanced stages (>5 years) of Menière's disease with regard to abnormal results in caloric testing or vHIT. VM patients experienced their first vertigo attack 10 years earlier than MD patients. Half of the vM patients experienced cochlear symptoms during vertigo attacks. Conversely, half of MD patients had experienced migraine symptoms.

**Conclusion:** MD patients had significantly more abnormal test results than vM patients, both on caloric and vHIT testing. This may reflect the destructive nature and the peripheral site of pathology in MD as opposed to vM, where dysfunction appears to be transient rather than permanent and affects predominantly the central vestibular system. Caloric testing showed significantly more abnormal results than the vHIT. This may indicate that the high-frequency vHIT cannot replace caloric testing, which measures low-frequency vestibular responses. Rather, the vHIT should be used as a complementary tool for diagnosis of peripheral vestibular dysfunction.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Schwindel in der Allgemeinbevölkerung**

Schwindel zählt zu den häufigsten Beschwerden in der Bevölkerung (*Kroenke und Price, 1993*). Dabei ist zu unterscheiden zwischen diffusem Schwindel (*dizziness*) und Schwindel mit Bewegungssillusion (*vertigo*). Die Lebenszeitprävalenz beider Schwindelarten zusammengenommen wird mit 29 % angegeben. Pro Jahr suchen 1,8 % der Bevölkerung wegen Beschwerden dieser Art einen Arzt auf. Die Lebenszeitprävalenz von Schwindel mit Bewegungssillusion liegt bei 7 % (*Neuhauser et al., 2008*). Ursächlich ist meist eine Funktionsstörung des Gleichgewichtsorgans und seiner Verbindungen (vestibulärer Schwindel), während andere Ursachen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Angststörungen in der Regel einen diffusen Schwindel auslösen.

### **2.2 Morbus Menière**

Der Morbus Menière ist eine progrediente Erkrankung des Innenohres, die erstmals 1861 vom französischen Ohrenarzt Prosper Menière beschrieben wurde. Als charakteristisch gilt die von Menière beschriebene Trias aus Schwindel, Tinnitus und zunehmendem Hörverlust, als viertes Symptom kommt Ohrdruck hinzu.

Die Prävalenz der Erkrankung liegt zwischen 20-200/100.000 (*Kotimäki et al. 1999; Sajjadi und Paparella, 2008*), wobei Frauen etwa 1,3fach häufiger betroffen sind als Männer (*Sajjadi und Paparella, 2008; Eggers und Zee, 2010*). Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, ein Erkrankungsgipfel besteht zwischen 40 und 50 Jahren (*Enander und Stahle 1967; Oosterveld 1980*).

Die Erkrankung tritt größtenteils sporadisch auf, in 5 bis 20 % zeigt sich jedoch eine familiäre Häufung mit autosomal-dominantem Erbgang (*Morrison et al., 2009; Arweiler-Harbeck et al., 2011*). Mehrere Studien lassen außerdem vermuten, dass eine Antizipation auftritt: Mit jeder Generation, an die die Erkrankung weitergegeben wird, tritt sie früher auf. So zeigten Arweiler-Harbeck et al. (2011) in einer Studie mit 19 betroffenen Familien, dass die Erkrankung in der 2. Generation mit durchschnittlich 50 Jahren in Erscheinung trat, in der darauffolgenden Generation hingegen schon mit 37 Jahren.

Als ursächlich für den Morbus Menière wird seit 1938 der endolymphatische Hydrops (*Hallpike und Cairnes, 1938; Yamakawa, 1938 s. Paparella et al., 1992*) diskutiert. Hierbei kommt es – so

die Vermutung – durch verminderte Resorption oder vermehrte Produktion zu einer Zunahme der Endolymph-Flüssigkeit des Innenohres. Dies führt im Verlauf zu einer Druckerhöhung und schließlich zu einem temporären Einreißen der Endolymph-Membran. Dadurch vermischen sich Kalium-haltige Endolymph und Kalium-arme Perilymphe. Die von Perilymphe umspülten Haarzellen werden von der plötzlich veränderten Ionen-Zusammensetzung unphysiologisch einseitig deaktiviert, wodurch Schwindel und auditive Symptome ausgelöst werden (*Gleich et al., 2008*). Eine andere Hypothese besagt, dass die Druckerhöhung im Endolymphraum Ionen-Kanäle der vestibulären Haarzellen mechanisch irritiert und dadurch die Transmitterfreisetzung in den Haarzellen beeinflusst (*Haasler et al., 2009*). Zwar hat sich gezeigt, dass ein endolymphatischer Hydrops ein typischer post-mortaler Befund bei Menière-Patienten ist, im Umkehrschluss zeigten jedoch nicht alle Patienten mit einem Hydrops die Symptome eines Morbus Menière (*Merchant et al., 2005*). Es muss also nunmehr angenommen werden, dass dieser zwar eine Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielt, möglicherweise aber nicht der primäre Auslöser ist.

Neuere Studien belegen, dass beim Morbus Menière bestimmte Subgruppen von Haarzellen im Gleichgewichtsorgan bevorzugt zugrunde gehen. So zeigten Tsuji et al. an einem Kollektiv von 24 Menière-Patienten einen selektiven Verlust von vestibulären Typ-II-Haarzellen (*Tsuji et al., 2000*). Dies scheint eine Rolle für die Frequenzselektivität der Erkrankung zu spielen.

Kennzeichnend für den Morbus Menière sind Attacken mit Drehschwindel, Tinnitus, Ohrdruck und Hörverlust. Diese können von 20 Minuten bis über mehrere Stunden andauern. Die typische Menière-Tetrade ist jedoch bei Erstmanifestation der Erkrankung nicht immer anzutreffen. Haid et al. (1995) zeigten an einem Studienkollektiv von 547 Patienten, dass sich nur 27 % mit einer Trias aus Schwindel, Tinnitus und Hörverlust präsentierten. Am häufigsten scheinen als Erstsymptome Schwindel, Hörverlust oder eine Kombination aus beidem aufzutreten (*Enander und Stahle 1967; Thomas und Harrison 1971*). Der Hörverlust zeigt sich zu Beginn meist fluktuierend und nur während der Attacken, um sich im Verlauf als zunehmende Hörstörung - auch in den attackenfreien Intervallen - bemerkbar zu machen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich der Abfall des Hörvermögens auf durchschnittlich 50-60dB vor allem in den ersten Jahren vollzieht und sich in den späteren Jahren der Erkrankung auf diesem niedrigeren Niveau stabilisiert (*Enander und Stahle 1967; Thomas und Harrison 1971*). Sumi et al. zeigten kürzlich, dass in ihrem Studienkollektiv von 29 Patienten 38 % einen Hörverlust von >70 dB erreichten (*Sumi et al., 2012*).

Der Drehschwindel, der zu Beginn der Erkrankung oftmals als quälendstes Symptom empfunden wird, scheint im Verlauf ebenfalls an Frequenz und Intensität zu verlieren, um im Spätstadium

der Erkrankung oftmals ganz zu sistieren (*Green et al., 1991; Sumi et al. 2012*). Der Morbus Menière manifestiert sich zu Beginn meist unilateral, kann jedoch im Verlauf auch das andere Gleichgewichtsorgan befallen. Verschiedene Studien zeigen eine Bilateralität in 10-35 % der Erkrankungen, wobei kontrovers diskutiert wird, ob eine Beteiligung der Gegenseite eher in frühen oder späteren Jahren der Erkrankung auftritt (*Enander und Stahle 1967; Thomas und Harrison 1971; Oosterveld, 1980; Green et al., 1991; Haid et al., 1995; Chaves et al., 2007; Sumi et al., 2012*).

Die Diagnose eines Morbus Menière wird nach den Kriterien der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) gestellt (*Committee on Hearing and Equilibrium, 1995*). Hier werden verschiedene Wahrscheinlichkeits-Stufen für ein Vorliegen der Erkrankung unterschieden. Die Diagnose eines sicheren Morbus Menière erfordert mindestens 2 Episoden mit Drehschwindel von zumindest 20 Minuten Dauer. Außerdem muss mindestens einmalig ein Hörverlust audiometrisch nachweisbar gewesen sein sowie Tinnitus oder ein Druck im betroffenen Ohr auftreten.

Weitere apparative Untersuchungen können hilfreich bei der Diagnosefindung sein. So ist beim Morbus Menière bei 48-84 % der Patienten eine reduzierte Erregbarkeit des betroffenen Gleichgewichtsorgans in der kalorischer Testung zu finden (*Thomas und Harrison, 1971; Oosterveld, 1980; Green et al., 1991; Wang et al., 2012*), wobei Uneinigkeit darüber herrscht, ob das Ausmaß der Reduktion mit der Erkrankungsdauer korreliert (*Friberg et al., 1984; Katsarkas, 1996*). Wang et al. fanden in ihrem Studienkollektiv von 79 Patienten einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der kalorischen Reduktion und Ausprägung des Hörverlustes (*Wang et al., 2012*).

Auch ein pathologischer Kopfümpulstest kann Hinweise auf einen Morbus Menière geben. Dessen Sensitivität ist jedoch bei dieser Erkrankung, nach bisherigem Wissensstand, der kalorischen Testung unterlegen (*Park et al., 2005; Blödown et al., 2012; Mahringer und Rambold, 2013*). Die Weiterentwicklung des Kopfümpulstestes führt jedoch zu möglicherweise höheren Detektionsraten von peripher-vestibulären Defiziten.

Eine sichere Abgrenzung des Morbus Menière von der vestibulären Migräne ist auch deshalb erforderlich, da er gänzlich anders behandelt wird, mitunter auch mit invasiven Verfahren. Es gibt zahlreiche therapeutische Ansätze mit dem Ziel der Symptomkontrolle, eine effektive Ursachenbekämpfung im Sinne einer Heilung gibt es bisher jedoch nicht. Nicht-invasive Therapieansätze umfassen salzarme Diät und Diuretika, eine ausreichende Evidenz für einen Erfolg dieser Maßnahmen fehlt (*Burgess und Kundu, Cochrane Database, 2006*). Auch für die weit verbreitete Gabe von Betahistin zur Schwindelkontrolle sind bislang keine ausreichend

verlässlichen Studienergebnisse verfügbar (*James und Burton, Cochrane Database, 2001*). Die intratympanale Anwendung von Steroiden zeigte eine Besserung der 4 Hauptsymptome Schwindel, Tinnitus, Hörstörung und Ohrdruck im Vergleich mit einer Placebo-Behandlung (*Phillips und Westerberg, Cochrane Database, 2011*). Auch für die intratympanale Gabe des ototoxischen Antibiotikums Gentamicin zeigen mehrere Studien ein Ausbleiben weiterer Schwindelattacken bei etwa 90 % der Patienten, allerdings mit dem Risiko einer leichten Zunahme des Hörverlustes (*Bodmer et al., 2007; Postema et al., 2008*). Die selektive Durchtrennung des Nervus vestibularis mit dem Ziel der Schonung des Nervus cochlearis verhindert bei den meisten Patienten weitere Schwindelattacken (*Colletti et al., 2007*). Auch eine Labyrinthektomie führt bei der Mehrzahl der Patienten zu einem dauerhaften Ausbleiben des Schwindels, bedeutet gleichzeitig jedoch immer einen vollständigen Hörverlust der operierten Seite (*Eggers und Zee, 2010*). Für die Sakkotomie zeigte ein kürzlich veröffentlichtes Review keine signifikanten Unterschiede im Behandlungsergebnis zwischen sakkotomierten Patienten und Kontrollen (*Pullens et al., Cochrane Database, 2013*).

### **2.3 Vestibuläre Migräne**

Die Assoziation von Schwindel und Migräne wurde erstmals von Kayan und Hood an einem großen Patientenkollektiv beschrieben. Sie zeigten, dass 27 % der Patienten eines Migräne-Kollektivs unter Schwindel litten, aber nur 8 % einer Patientengruppe mit Spannungskopfschmerz (*Kayan und Hood, 1984*). Neuhauser et al. (2001) fanden Schwindel bei 17 % der Migränepatienten (Lebenszeitprävalenz) und eine Migräne bei 38 % einer unselektierten Patientengruppe einer Schwindelambulanz, verglichen mit 24 % einer gematchten Kontrollgruppe. Zahlreiche weitere Studien bestätigten die statistische Assoziation von Schwindel und Migräne (*Aragones et al., 1993; Vucovic et al., 2007; Salhofer et al., 2010*), ohne jedoch diffusen Schwindel von Schwindel mit Bewegungsillusion abzugrenzen. Bayazit et al. (2001) und Rzeski et al. (2008) hingegen konzentrierten sich auf vertiginösen Schwindel und fanden diesen bei 25 % und 24 % ihrer Migräne-Patienten. Seit den 90er Jahren wurde ein durch Migränemechanismen ausgelöstes Schwindelsyndrom zunehmend anerkannt, zunächst mit uneinheitlicher Terminologie, z.B. *migraine-associated vertigo, migraine-related vestibulopathy, migrainous vertigo*. Dieterich und Brandt (1999) schlugen den Begriff *vestibular migraine* vor, der schließlich vom Klassifikationskommittee der *Bárány-Society* und der *International Headache Society* übernommen wurde (*Lempert et al., 2012*). Neuhauser et al. schlugen im Jahr 2001 erstmals operationalisierte Diagnosekriterien vor. In ihrem Studienkollektiv von 600

Patienten zeigte sich unter Anwendung dieser Kriterien eine sichere vestibuläre Migräne bei 33 Patienten. In der Gruppe der Patienten mit Migräne waren es 9 %, in der mit Schwindel 7 % und in der Kontrollgruppe 0,5 %. Weitere 4 % des Studienkollektivs wurden mit einer wahrscheinlichen vestibulären Migräne diagnostiziert (*Neuhauser et al., 2001*).

Bei einer Lebenszeitprävalenz von 7,4 % für vestibulären Schwindel (*Neuhauser et al., 2008*) und etwa 16 % für Migräne (*Rasmussen et al., 1991; Göbel et al., 1994; Lipton et al., 2007*) errechnet sich eine Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens von Migräne und vestibulärem Schwindel von 1,1 %. Tatsächlich traten beide Erkrankungen jedoch bei 3,2 % der Patienten gemeinsam auf, also um 2,2 % häufiger, als zufällig zu erwarten wäre. Diese 2,2 % verteilen sich auf die vestibuläre Migräne (*Neuhauser et al., 2001*) und Erkrankungen, die häufiger bei Migränepatienten auftreten, als in der Normalbevölkerung. Hierzu zählen der Morbus Menière und der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS). *Neuhauser et al. (2006)* fanden in einer großen nationalen Kohortenstudie eine Lebenszeitprävalenz für vestibuläre Migräne von 0,98 %. Sie ist die zweithäufigste Ursache für vestibulären Schwindel nach dem BPLS (*Neuhauser et al., 2008*) und wird im Versorgungsalltag häufig noch nicht diagnostiziert (*Neuhauser et al., 2008; Geser und Straumann, 2012*).

Während Migräne etwa 3fach häufiger bei Frauen auftritt als bei Männern (*Rasmussen, 1991; Göbel, 1994; Lipton, 2007*), schwanken die Angaben für die vestibuläre Migräne von 1,5 bis 5fach (*Dieterich und Brandt, 1999; Brantberg et al., 2005; Cha et al., 2009; Eggers et al., 2011*). Die Erkrankung kann in jedem Alter ihren Anfang nehmen, in den meisten Fällen beginnt die Migräne Jahre vor Auftreten der ersten Schwindelepisode. So manifestiert sich Migränekopfschmerz bei Patienten mit späterer vestibulärer Migräne erstmals vornehmlich zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (*Cutrer und Baloh, 1992; von Brevern et al., 2005; Eggers et al., 2011*), während eine erste Schwindelepisode durchschnittlich 8 Jahre später, etwa zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr folgt (*von Brevern et al., 2005; Celebisoy et al., 2008; Cohen et al., 2011*). Die meisten Fälle treten sporadisch auf, es wurde jedoch auch über ein gehäuftes familiäres Auftreten mit autosomal-dominantem Muster und verringerter Penetranz beim männlichen Geschlecht berichtet (*Oh et al., 2001*).

Die Pathomechanismen, die zur vestibulären Migräne führen, sind nach wie vor nicht geklärt. Es existieren zahlreiche Hypothesen, angefangen mit der von *Cutrer und Baloh (1992)*, die vermuteten, dass kurzdauernde Schwindelepisoden durch denselben Mechanismus entstünden wie Migräneattacken, nämlich durch die kortikale *Spreading Depression* oder durch Vasospasmen. Längerdauernde Attacken hingegen könnten erklärt werden durch Freisetzung von Neurotransmittern wie *Calcitonin-gene related peptide (CGRP)*, Noradrenalin, Serotonin und

Dopamin, welche die neuronale Aktivität im vestibulären System modulieren. Eine weitere Theorie vermutet transiente Vasospasmen der Labyrintharterie mit Minderung der Blutversorgung im Bereich des Innenohres und Zerstörung von Haarzellen. Dies steht im Einklang mit Fallberichten, in denen Patienten mit Migräne und Schwindel einen plötzlichen schweren und irreversiblen Hörverlust erlitten (*Viirre et al., 1996; Lee et al., 2000*). Obwohl die familiäre hemiplegische Migräne (FHM) und die episodische Ataxie Typ 2 (EA-2) klinische Gemeinsamkeiten mit der vestibulären Migräne aufweisen, konnten Gendefekte im Calcium-Kanal CACNA, die diesen Erkrankungen zugrunde liegen, bei der vestibulären Migräne nicht identifiziert werden (*von Brevern et al., 2006*).

Am häufigsten erleben Patienten mit vestibulärer Migräne Drehschwindel (67 %) und lageabhängigen Schwindel (24 %) (*Neuhauser et al., 2006*). Daneben kommt Kopfbewegungs-induzierter und visueller Schwindel vor. Schwindelepisoden im Rahmen der vestibulären Migräne sind von variabler Dauer. Am häufigsten sistieren sie im Verlauf von Minuten bis Stunden (*Dieterich und Brandt, 1999; Battista, 2004; Brantberg et al., 2005*), sie können jedoch auch Tage anhalten (*Cutrer und Baloh, 1992; Cha et al., 2009*) oder nur für Sekunden auftreten (*Neuhauser et al., 2006; Radtke et al., 2011, 2012*), dann jedoch meist wiederholt über einen Zeitraum von Minuten bis Stunden, der als Dauer der Episode angegeben wird. Die aktuelle Neufassung der diagnostischen Kriterien (*Lempert et al., 2012*) fordert mindestens 5 Episoden mit einer Dauer von 5 Minuten bis 72 Stunden. Weiterhin wird zur Diagnose einer sicheren vestibulären Migräne ein Auftreten von migränösen Symptomen bei mindestens der Hälfte der Schwindelepisoden verlangt. Auch hier schwanken die Literaturangaben zur Häufigkeit einzelner Symptome erheblich. Kopfschmerzen begleiten die Schwindelattacke regelmäßig bei 6 % bis 100 % der Patienten (*Cutrer und Baloh, 1992; Neuhauser et al., 2006; Celebisoy et al., 2008; Radtke et al., 2011*), wobei Kopfschmerz und Schwindel oftmals auch völlig isoliert voneinander auftreten (*Brantberg et al., 2005; von Brevern et al., 2005; Celebisoy et al., 2008; Radtke et al., 2012*) und so die Diagnose erschweren. Ähnlich variabel verhält es sich mit Licht- und Geräuschempfindlichkeit (*Kayan und Hood, 1984; von Brevern et al., 2005; Neuhauser et al., 2006; Salhofer et al., 2012*). Cochleäre Symptome sind zwar kein obligates Kriterium der vestibulären Migräne, treten jedoch relativ häufig als Begleitsymptome der Schwindelattacken auf. So berichteten schon Kayan und Hood, dass ihre 200 Migränepatienten mit Schwindel in 15 % Tinnitus und in 7 % eine subjektive Hörminderung angaben (*Kayan und Hood, 1984*). Neuhauser et al. (2006) berichteten über cochleäre Symptome bei 36 % der untersuchten vestibulären Migräne-Patienten. In einer Follow-up-Studie berichteten bei der Erstuntersuchung

16 %, nach 9 Jahren hingegen 49 % der Patienten über cochleäre Symptome (*Radtke et al., 2012*).

Die Diagnose der vestibulären Migräne wurde bislang überwiegend mithilfe der Kriterien nach Neuhauser et al. (2001) gestellt, die kürzlich von einer Expertengruppe der *Bárány-Society* und der *International Headache Society* überarbeitet wurden (*Lempert et al., 2012*). Die Kriterien unterscheiden zwischen sicherer und wahrscheinlicher vestibulärer Migräne, wobei in der demnächst erscheinenden Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen in der 3. Auflage (ICDH-3) nur die sichere vestibuläre Migräne vertreten sein wird. Die Diagnose der vestibulären Migräne wird allein anhand der klinischen Merkmale gestellt. Apparative Untersuchungen können jedoch hilfreich sein, um andere Diagnosen auszuschließen. Der vestibulären Migräne scheinen sowohl zentrale als auch periphere vestibuläre Pathomechanismen zugrunde zu liegen, die sich in den Befunden der apparativen Diagnostik widerspiegeln. So findet sich eine pathologische kalorische Testung in 5-25 % der Patienten (*Cutrer und Baloh, 1992; Cass et al., 1997; Dieterich und Brandt, 1999; Bayazit et al., 2001; Celebisoy et al., 2008; Radtke et al., 2012; Shin et al., 2013*) als Hinweis auf eine periphere Beeinträchtigung. Zeichen zentraler Augenbewegungsstörungen wie sakkadierte Blickfolge oder zentral bedingte Nystagmen konnten bei 8-66 % der Patienten festgestellt werden (*Dieterich und Brandt, 1999; Neff et al., 2012; Celebisoy et al., 2008*). Von Brevern et al. (2005) untersuchten 20 Patienten mit vestibulärer Migräne im Akutstadium und fanden bei 50 % Hinweise auf eine zentral-vestibuläre Funktionsstörung, während bei 15 % eine einseitige periphere Unterfunktion vorzuliegen schien. Die verbleibenden 35 % ließen keine genauere Lokalisation zu. Radtke et al. (2012) zeigten in einem Follow-up über 9 Jahre eine Zunahme pathologischer Untersuchungsbefunde im Intervall von 18 % auf 47 %.

Zur Behandlung der vestibulären Migräne fehlen bislang randomisierte Studien. Bisherige Therapieansätze basieren auf kleineren Fallserien oder der bloßen Annahme, dass die medikamentöse Prophylaxe, die zur Migränetherapie angewandt wird, auch der vestibulären Migräne vorbeugt (*Cutrer und Baloh, 1992; Cass et al., 1997*). Verschiedene Arbeiten mit kleinen Fallzahlen gaben Hinweise auf eine Besserung von Schwindel und Kopfschmerz unter einer Therapie mit Sumatriptan (*Bikhazi et al., 1997*), Lamotrigin (*Bisdorff et al., 2004*), Topiramate (*Carmona und Settecase, 2005*), Valproat (*Celiker et al., 2007*) und Zolmitriptan (*Neuhauser et al., 2003*), wobei letztgenannte Studie als einzige randomisiert und placebo-kontrolliert war. Für die Akuttherapie werden unspezifisch Antiverginosa wie Dimenhydrinat und Triptane zur Behandlung der Kopfschmerzen eingesetzt (*Lempert, 2009*). Als erster Schritt der prophylaktischen Therapie wird, wie bei der Migräne, häufig ein nicht-medikamentöser

Ansatz verfolgt: regelmäßiges Schlafen, Essen und Trinken, Vermeidung von Auslösern, Ausdauersport und Entspannungsverfahren (*Lempert, 2009*). All diese Behandlungsansätze sind allerdings – angesichts der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz – bislang reine Glaubenssache.

## **2.4 Vestibulärer Migräne versus Morbus Menière: Eine bisweilen schwierige**

### **Differentialdiagnose**

Paparella und Mancini schlugen die Bezeichnung *vestibulärer Morbus Menière* für Patienten vor, die zwar unter den typischen Schwindelepisoden litten, nicht aber an einem Hörverlust. Sie zeigten, dass sich 20 % ihrer Menière-Patienten initial mit dem Bild eines vestibulären Morbus Menière präsentiert hatten (*Paparella und Mancini, 1985*). Einige Jahre später zeigten Rassekh und Harker, dass 81 % der als vestibulärer Morbus Menière diagnostizierten Patienten an einer Migräne litten und sprachen sich – in Einklang mit der AAO-HNS – gegen die Entität des *vestibulären Morbus Menière* aus. Vielmehr könne davon ausgegangen werden, dass ein Großteil dieser Patienten eine vestibuläre Migräne habe (*Rassekh und Harker, 1992*).

Morbus Menière und Migräne treten überzufällig häufig assoziiert auf. Eine Studie von Radtke et al. (2002) zeigte eine mehr als doppelt so hohe Lebenszeitprävalenz für Migräne bei Menière-Patienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Andere Studien zeigten ebenfalls eine erhöhte Migräne-Prävalenz in dieser Patientengruppe, wenn auch weniger ausgeprägt (*Ibekwe et al., 2008; Brantberg und Baloh, 2011*). Rassekh und Harker (1992) fanden in ihrer Studie umgekehrte Zahlenverhältnisse. So litten nur 22 % der untersuchten Menière-Patienten unter Migräne, im Vergleich mit 33 % der gesunden Kontrollen. Rassekh et al. blieben mit diesem Ergebnis jedoch die Ausnahme. Cha et al. beschrieben einzelne Familien, bei denen Morbus Menière und Migräne als autosomal-dominantes Symptom-Cluster vererbt wurden (*Cha et al., 2008*). Neff et al. zeigten, dass 28 % der untersuchten Menière-Patienten zusätzlich an einer vestibuläre Migräne erkrankt waren und 23 % der Patienten mit vestibulärer Migräne zugleich an einem Morbus Menière litten (*Neff et al., 2012*). Neben der Häufung von Migränesymptomen bei Menière-Patienten gibt es also auch Patienten, die die Kriterien für beide Erkrankungen erfüllen. Die nachfolgende Tabelle fasst zusammen, welche – nach wie vor nicht immer trennscharfen – Unterscheidungsmerkmale in der Literatur genutzt werden.

**Tabelle 1: Merkmale zur Unterscheidung von Morbus Menière und vestibulärer Migräne**

	<b>Morbus Menière</b>	<b>Vestibuläre Migräne</b>
<b>Erstmanifestationsalter</b> <i>(Battista, 2004; Brantberg und Baloh, 2011; Neff et al., 2012)</i>	Um das 40.-50. Lebensjahr	Um das 30.-40. Lebensjahr
<b>Geschlechterverteilung</b> <i>(Dieterich und Brandt, 1999; Cha et al., 2009; Eggers und Zee, 2010; Brantberg et al., 2005, 2011; Eggers et al., 2011; Neff et al., 2012)</i>	Dezente Frauenwendigkeit (etwa 1,3fach)	Deutliche Frauenwendigkeit (1,5-5fach)
<b>Dauer Schwindelepisoden</b> <i>(Brantberg und Baloh, 2011; Neff et al., 2012; Shin et al., 2013)</i>	In der Mehrzahl 5 min bis 24 h (mind. 20 min nach AAO-HNS-Kriterien)	Sekunden bis Tage
<b>Hörverlust</b> <i>(Battista, 2004; von Brevern et al., 2005; Radtke et al., 2012)</i>	Obligat, meist einseitig oder einseitig betont, meist initial fluktuierend und im Verlauf progredient und irreversibel, im Endstadium pantonal 60-80 dB	In <10 % der Fälle, meist bilateral, milder, weniger progredient, selten über 40 dB
<b>Schwindeltyp</b> <i>(Neuhauser et al., 2006)</i>	Spontaner Drehschwindel	Spontaner Drehschwindel, Schwankschwindel, lageabhängiger Schwindel, visueller Schwindel, Kopfbewegungs-abhängiger Schwindel
<b>Nystagmusbefund in der Attacke</b> <i>(von Brevern et al., 2005; Polensek et al., 2010)</i>	Peripher-vestibulärer Reiz- oder Ausfallnystagmus	Häufig zentral-vestibulärer Nystagmus

Einige klinische Merkmale können die Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsbildern erleichtern, überlappende Symptome sind jedoch häufig. So haben Menière-Patienten nicht selten migränöse Symptome während ihrer Schwindelepisoden (*Radtke et al., 2002; Brantberg und Baloh, 2011*) und Patienten mit vestibulärer Migräne weisen in bis zu 49 % cochleäre Symptome auf (*Battista, 2004; Neuhauser et al., 2006; Radtke et al., 2011, 2012; Neff et al., 2012*).

Ein dokumentierter Hörverlust ist obligates Diagnosekriterium für den Morbus Menière (*AAO-HNS*), kann jedoch in knapp 10 % der Fälle auch bei Patienten mit vestibulärer Migräne vorliegen (*Brantberg et al., 2004*). Beim Morbus Menière ist der Hörverlust zu Beginn meist fluktuierend und im Verlauf progredient und mit 60-80 dB schwer (*Enander und Stahle, 1967; Sumi et al., 2012*). Bei der vestibulären Migräne hingegen ist der Verlauf meist bilateral-symmetrisch und deutlich langsamer und milder (*Radtke et al., 2012*). Es wurde ein Einzelfall beschrieben, in dem sich unter medikamentöser Therapie mit Verapamil eine vollständige Erholung eines zuvor über mehrere Monate fluktuierenden Hörverlustes vollzog (*Battista, 2004*). Die 10 % der vM-Patienten, die nach über zehnjährigem Krankheitsverlauf eine Hörminderung entwickeln, erleiden typischerweise einen beidseitigen Schrägabfall von 20-40 dB (*Radtke et al., 2012*). Es gibt zwar Migränepatienten mit einseitiger Ertaubung durch Hörsturz (*Viiirre und Baloh, 1996; Lee et al., 2000*), jedoch gibt es keine vestibuläre Migräne mit einseitigem, fluktuierendem und progredientem Hörverlust bis 60-70 dB. Wenn es soweit kommt, liegt definitionsgemäß ein Morbus Menière vor. Allerdings gibt es ein Überlappungssyndrom, bei dem die Patienten die Kriterien beider Erkrankungen erfüllen. So gibt es Patienten, die z.B. spontane Schwindelattacken mit Tinnitus und einseitigem Hörverlust haben und im Verlauf der Jahre einseitig schwerhörig werden und zusätzlich unter Schwindelattacken mit einem zentralen Lagenystagmus und Kopfschmerzen leiden. Die zentral-vestibulären Befunde bei vestibulärer Migräne sprechen dafür, dass es sich um verschiedene Erkrankungen handelt und nicht einfach um ein Kontinuum.

Die vestibuläre Migräne manifestiert sich zumeist früher als der Morbus Menière, im Durchschnitt etwa 10 Jahre (*Battista, 2004; Neff et al., 2012*). Auch Patienten mit Morbus Menière und komorbider Migräne leiden in der Regel erst unter Kopfschmerzen, bis sich Jahre später der Morbus Menière zeigt (*Radtke et al., 2002*).

Neff et al. (2012) fanden als sicherstes Unterscheidungskriterium für den Morbus Menière den dokumentierten Hörverlust und für die vestibuläre Migräne das Auftreten Migräne-typischer Kopfschmerzen mittlerer bis starker Intensität. Diese Kriterien allein waren jedoch nicht trennscharf genug, um vestibuläre Migräne oder Morbus Menière von einem Mischbild beider

Erkrankungen zu unterscheiden. Auch zeigte sich, dass keine der durchgeführten Untersuchungen, unter anderem kalorische Testung und Bedside-Kopffimpulstest, sicher genug zwischen den beiden Krankheitsbildern differenzieren konnte. Ein rein peripher-vestibuläres Defizit konnte jedoch ein Hinweis auf einen Morbus Menière sein (*Neff et al., 2012*).

Auch wenn eine Unterscheidung zuweilen schwierig ist, gibt es Merkmale, die eine Differenzierung ermöglichen: So haben Patienten, die über Jahre hinweg keine auditiven Symptome entwickeln oder nach Jahren nur einen milden beidseitigen Hörverlust zeigen, keinen Morbus Menière. Auch Patienten, die in den Attacken lageabhängigen Schwindel oder eine Mischung aus lageabhängigem und spontanem Schwindel zeigen, sind nicht an einem Morbus Menière erkrankt. Ein zentral-vestibulärer Nystagmus während der Attacke spricht ebenfalls gegen das Vorliegen eines Morbus Menière. Patienten hingegen, die prominente einseitige auditive Symptome zeigen und von Jahr zu Jahr schlechter hören, haben keine vestibuläre Migräne (*von Brevern et al., 2005; Polensek et al., 2010; Radtke et al., 2012*).

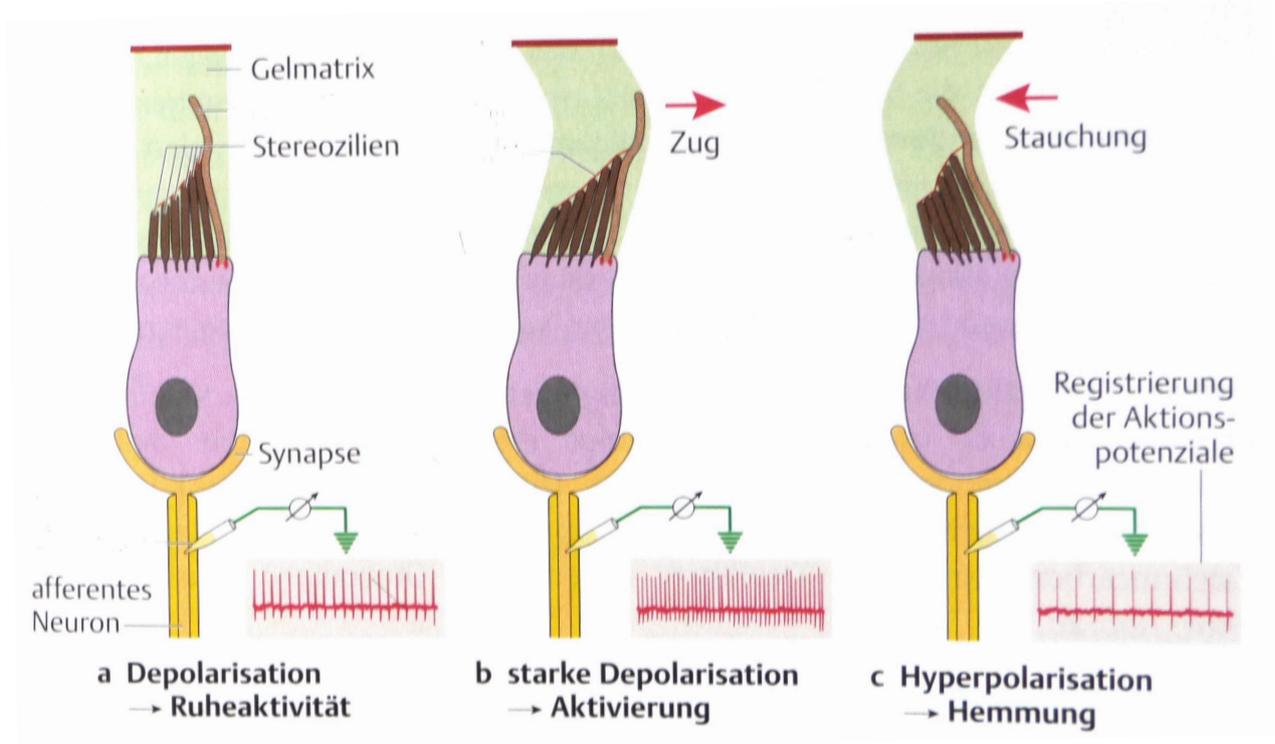
Die bisweilen unscharfe Trennlinie zwischen den beiden Entitäten macht es erforderlich, Methoden zu finden, die eine sicherere Differenzierung ermöglichen. Denn so ähnlich die beiden Erkrankungen zunächst in ihren Symptomen sein können, so unterschiedlich sind die Therapien und der Verlauf.

## ***2.5 Apparative Untersuchungsmethoden***

### **2.5.1 Der vestibulookuläre Reflex (VOR)**

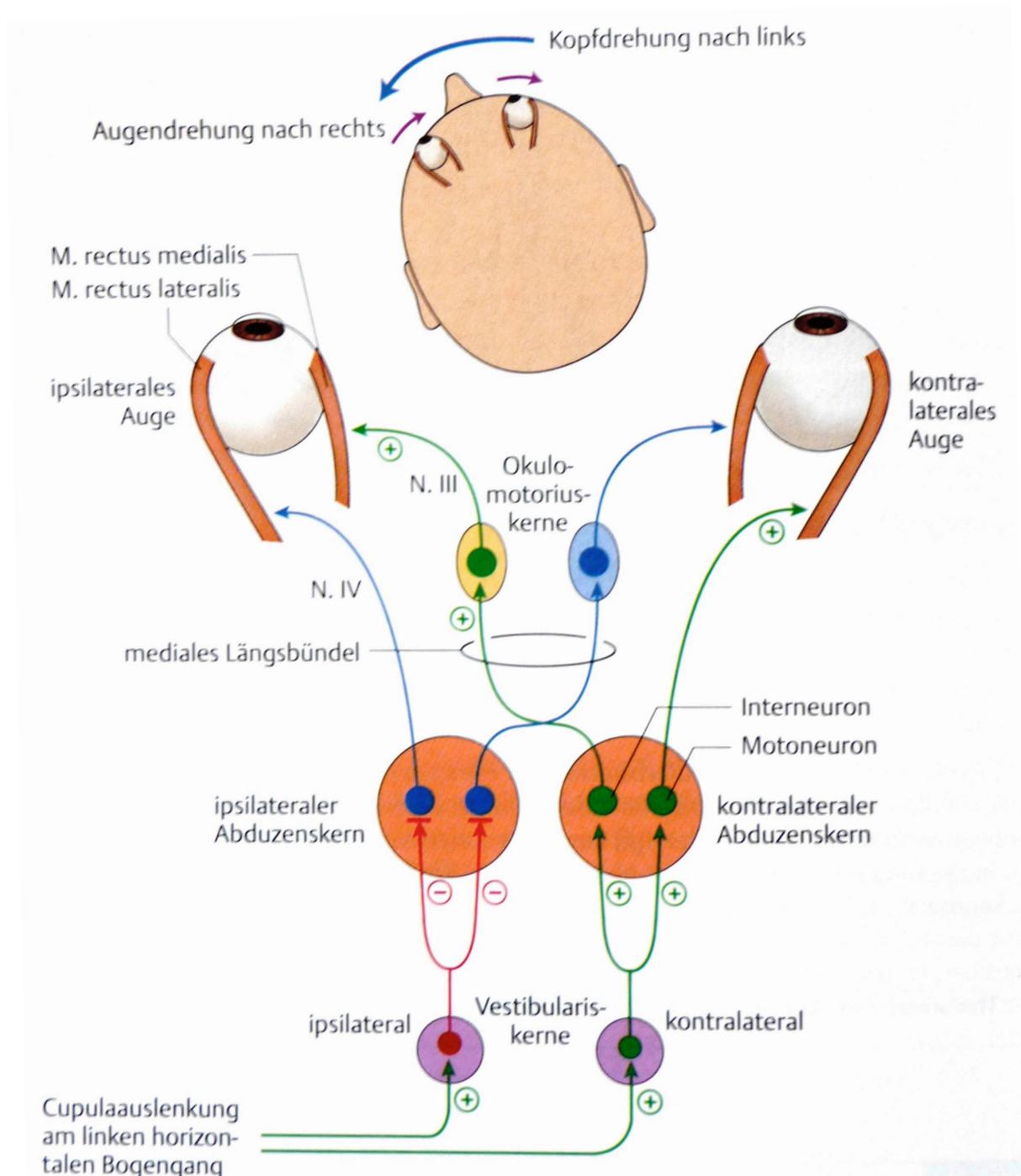
Bittet man einen gesunden Probanden, ein Ziel zu fixieren und seinen Kopf rasch in die eine oder andere Richtung zu bewegen, so bleiben seine Augen - trotz der Kopfbewegung - auf diesen Punkt ausgerichtet. Verantwortlich dafür ist der vestibulo-okuläre Reflex (VOR), ein physiologischer Hirnstammreflex.

Die Haarzellen in den Bogengangsampullen des Gleichgewichtsorgans sind auch in Ruhe aktiv, sodass sie unablässig und in regelmäßigen Abständen Impulse abgeben. Kommt es nun zu einer Drehbewegung des Kopfes, so führt diese zu einer Änderung der Impulsrate der Haarzellen in den ebenenspezifischen Bogengängen. So werden beispielsweise bei einer Kopfbewegung nach links die richtungssensitiven Haarzellen der horizontalen Bogengänge in ihrer Aktivität moduliert. Dabei steigt die Impulsrate der Sinneszellen im linken horizontalen Bogengang, während die im rechten abnimmt (*Abb. 1*).



**Abbildung 1: Reaktion einer Haarzelle auf Abscherung ihrer Stereozilien.** Ruheaktivität (a), Erhöhung der Impulsrate (unten im Bild) durch Abscherung (Zug) der Stereozilien nach links (b), Verminderung der Impulsrate bei Abscherung (Stauchung) der Stereozilien nach rechts (c). (aus: Behrends et al., 2010)

Die nächst-höhere neuronale Ebene liegt im Nucleus vestibularis im Hirnstamm. Von hier werden die vestibulären Signale an die Augenmuskelkerne weitergeleitet. Durch aktivierende Impulse der linken Seite und disinhibierende Impulse der rechten Seite kommt es im linken Nucleus vestibularis zu einer Aktivierung der Neurone. Diese führen über Projektionen zu den Augenmuskelkernen zu einer kompensatorischen Augenbewegung nach rechts bei einer Kopfbewegung nach links (Abb. 2).



**Abbildung 2: bilaterale Verschaltung des vestibulo-okulären Reflexes.**

Darstellung der kompensatorischen Augenbewegungen nach rechts bei einer Kopfdrehung nach links (aus: Frings und Müller in: Behrends et al., 2010)

Die Latenz der Augenbewegung im Vergleich zu der des Kopfes beträgt dabei 7-10 ms (Halmagyi, 2004; Blödown et al., 2012). Der VOR garantiert damit ein stabiles Bild der Umwelt bei Eigenbewegungen. Peripher-vestibuläre Läsionen bedingen oftmals eine Störung des VOR.

Dadurch kann der Patient Unschärfe, Scheinbewegung der Umwelt oder Schwindel bei Kopfbewegungen empfinden.

### **2.5.2 Die kalorische Testung**

Die kalorische Testung wurde von Bárány 1906 eingeführt und von Fitzgerald und Hallpike 1942 weiterentwickelt. Sie ist nach wie vor das meistgenutzte peripher-vestibuläre Untersuchungsverfahren und noch immer eine Art Goldstandard in der Diagnostik peripher-vestibulärer Störungen. (Eggers und Zee, 2010). Sie testet mittels eines unphysiologischen Reizes (Wasser) seitentrennt die Funktion der beiden horizontalen Bogengänge im Niederfrequenzbereich von maximal 0.003 Hz. Somit steht sie am unteren Ende des Frequenzspektrums., (Halmagyi 2004;; Jorns-Häderli, 2007). Die kalorische Untersuchung wird heute meist videokulographisch registriert. Dabei dunkelt eine Brille mit abnehmbarer Blende den Augenbereich des Patienten vollständig ab, sodass keine Fixation möglich ist. In die Brille sind zwei kleine Kameras integriert, die eine Aufzeichnung der Augenbewegungen während der Untersuchung ermöglichen. Durch Einspülen von warmem (44°C) und kaltem (30°C) Wasser in den Gehörgang werden durch den entstehenden Temperaturgradienten Konvektionsströme erzeugt, die zu einer Bewegung der Endolymphflüssigkeit im Innenohr führen. Dies bedingt eine Auslenkung der Kupula und dadurch eine Polarisation oder Depolarisation der Haarzellen der Bogengänge. Es resultiert eine Reizung oder Suppression des entsprechenden Gleichgewichtsorgans. Dies führt bei gesunden Individuen zu langsamen Augenbewegungen in die eine und schnellen Rückstellsakkaden in die Gegenrichtung (Nystagmus). Eine Reizung mit warmem Wasser provoziert eine verstärkte Erregung des ipsilateralen horizontalen Bogengangs, der Nystagmus schlägt dann in Richtung des gespülten Ohres. Eine Spülung mit kaltem Wasser entspricht einer Hemmung des entsprechenden Bogengangs und bewirkt einen Nystagmus in die Gegenrichtung (Eggers und Zee, 2010). Ein verminderter Nystagmus lässt auf eine periphere Schädigung des gereizten Gleichgewichtsorgans schließen. Mittels einer Software werden die evozierten Nystagmusantworten im Zeitverlauf dargestellt und die Geschwindigkeiten der langsamen Nystagmusphasen errechnet. Meist wird die Seitenasymmetrie als Indikator einer einseitigen kalorischen Untererregbarkeit herangezogen (*Einzelheiten im Methodenteil*).

### 2.5.3 Der Kopfpulstest

Der Kopfpulstest (KIT) prüft, anders als die kalorische Testung, den VOR im Hochfrequenzbereich von 4-7 Hz und deckt somit einen deutlich physiologischeren Bereich ab (Walther et al., 2012). Zudem hat er gegenüber der kalorischen Testung den praktischen Vorteil, dass er weniger Zeit beansprucht. Während die kalorische Testung etwa 45 Minuten benötigt, lässt sich der KIT in weniger als 10 Minuten durchführen.

Beim klassischen Kopfpulstest – der Bedside-Variante – sitzen sich Patient und Untersucher gegenüber. Der Patient fixiert die Nase des Untersuchers, während dieser den Kopf des Patienten mit geringer Auslenkung (10-20°), aber hoher Geschwindigkeit ( $>150^\circ/\text{s}$ ) in die eine oder andere seitliche Richtung bewegt. Die Richtung muss für den Patienten unvorhersehbar sein. Die hohe Geschwindigkeit ist erforderlich (Halmagyi et al., 1990; Weber et al., 2008), da sonst kompensatorische Augenbewegungen über das System der langsamen Blickfolge generiert würden. Mit dem Kopfpulstest soll hingegen das vestibuläre System getestet werden. Der Untersucher achtet nun darauf, ob der Patient Rückstellsakkaden generiert. Dies sind ruckartige Augenbewegungen, die dann entstehen, wenn sich die Augen mit der Kopfbewegung ungewollt von dem Fixationspunkt wegbewegen, sodass sie neuerlich auf den Punkt ausgerichtet werden müssen (Abb. 3).



**Abbildung 3: Bedside-Kopfimpulstest.**

*Die obere Reihe zeigt einen unauffälligen Kopfimpulstest. Bei Kopfrotation nach rechts (Patienten-seitig) bleiben die Augen auf das Ziel ausgerichtet. Die untere Reihe zeigt einen pathologischen Kopfimpulstest. Bei Kopfrotation nach rechts bewegen sich die Augen mit der Kopfbewegung vom Ziel weg, um sich dann mit einer Rückstellsakkade nach links (Pfeile) wieder auf den ursprünglichen Fixationspunkt auszurichten.*

Rückstellsakkaden, die nach Beendigung der Kopfbewegung auftreten (*overt* = offen(sichtlich)) sind für den Untersucher gut erkennbar. Solche, die noch während der Kopfbewegung ablaufen (*covert* = versteckt), sind auch vom geübten Untersucher nicht aufzudecken. Dies ist der Grund, aus dem der herkömmliche Bedside-Kopfimpulstest (bKIT), erstmalig beschrieben von Halmagyi und Curthoys (1988), seine Grenzen in der Detektion von VOR-Störungen hat.

Fällt eine Rückstellsakkade auf, so weist dies auf eine peripher-vestibuläre Schädigung auf der Seite hin, zu der der Kopf gedreht wurde. Bewegt der Untersucher den Kopf also nach links und sieht eine Rückstellsakkade nach rechts, so liegt die Schädigung links. Der bKIT gilt als sensitiv aber nicht ausreichend spezifisch, was die Differenzierung zwischen peripheren und zentralen Läsionen anbelangt. So zeigte eine Studie von Newman-Toker et al. mit 43 Patienten, dass der bKIT bei Patienten mit einer akuten peripher-vestibulären Unterfunktion in 100 % pathologisch war, bei Patienten mit akutem Schwindel aufgrund eines Hirnstamm- oder Kleinhirnfarktes

(also einer zentralen Störung) jedoch ebenfalls in 9 %. Ein pathologischer KIT kann also nicht ganz sicher ausschließen, dass die Läsion zentral liegt (*Newman-Toker et al., 2008*).

Vergleicht man den bKIT mit der kalorischen Testung, so erreicht er eine Spezifität von 90-100 % bei einer Sensitivität von nur 34-56 % (*Harvey et al., 1997; Beynon et al., 1998; Perez und Rama-Lopez, 2003; Rohrmeier et al., 2013*). Dabei spielt das Ausmaß des kalorischen Defizits eine entscheidende Rolle für die Genauigkeit des KIT: Je ausgeprägter das kalorische Defizit, desto häufiger ergibt der bKIT ein pathologisches Ergebnis, desto sensibler wird er also (*Perez und Rama-Lopez, 2003; Rohrmeier et al., 2013*).

Die von Robinson eingeführte Magnetspulentechnik (*scleral search-coil*) benutzt Kontaktlinsen zur genauen Aufzeichnung von Augen- im Verhältnis zu Kopfbewegungen (*Robinson, 1963*). Das mathematische Verhältnis beider zueinander wird durch den sogenannten Verstärkungsfaktor (Gain). Ein Gain von 1 beschreibt eine Augenbewegung die in derselben Geschwindigkeit der Kopfbewegung abläuft, nur in entgegengesetzter Richtung. Ein verminderter Gain bezeichnet somit ein Zurückbleiben der Augenbewegung hinter der des Kopfes. Die Magnetspulentechnik gewann im Laufe der Zeit auch für den Kopfpulstest an Bedeutung (Kopfpulstest mit search coils = *sKIT*). So konnten die Augenbewegungen deutlich genauer analysiert werden als bei der Bedside-Variante. Schon die erste Studie zum Kopfpulstest als Detektor für ein peripher-vestibuläres Defizit (*Halmagyi und Curthoys, 1988*) nutzte die Magnetspulentechnik. Nach Durchtrennung des Nervus vestibularis zeigten alle 12 operierten Patienten Rückstellsakkaden bei abrupten Kopfbewegungen. So ergab sich eine Sensitivität des sKIT von 100 %. Zwei Jahre später untersuchten dieselben Autoren 14 Patienten nach Neurektomie eines Vestibularnervs. Es zeigte sich ein deutlicher Abfall des Gain auf der Seite der Operation (*Halmagyi et al., 1990*). Weber et al. beschrieben 2008 erstmalig die noch während der Kopfrotation einsetzenden *covert* Sakkaden, und die Abhängigkeit ihres Auftretens von der Geschwindigkeit der Kopfrotation. Dass man mittels der Magnetspulentechnik diese *covert* Sakkaden sichtbar machen konnte, war der wohl größte Fortschritt im Vergleich mit dem herkömmlichen Kopfpulstest (bKIT).

Der sKIT ist in seiner Sensitivität und Spezifität dem bKIT deutlich überlegen (*Jorns-Häderli et al., 2007*). Im Vergleich mit der Kalorik ergaben sich divergierende Ergebnisse. So fanden Schmid-Priscoveanu (*2001*) eine Überlegenheit des sKIT, Park et al. (*2005*) beschrieben eine höhere Sensitivität der kalorischen Testung. Sie vermuteten, dass die beiden Untersuchungstechniken – je nach Krankheitsbild – unterschiedliche Ergebnisse liefern, da sie verschiedene Frequenzbereiche abdeckten.

Im Jahr 2009 wurde eine neue Technik für den KIT vorgestellt: Der videobasierte Kopfpulstest (vKIT). Weber et al. (2009) entwickelten eine Maskenbrille, an der eine ultraleichte und zeitlich hochauflösende Kamera angebracht ist, die die Augenbewegungen aufzeichnet. Die Kopfbewegungen werden mittels integrierter Mini-Gyroskope gemessen. Eine Software setzt Kopf- und Augenbewegungen zueinander ins Verhältnis und stellt das Ergebnis sowohl grafisch als auch durch Berechnung des Gains dar. Ein Kalibrierungssystem macht eine für jeden Patienten individuelle Einstellung möglich. Die Arbeitsgruppe um Halmagyi zeigte in einem Vergleich des vKIT mit dem sKIT an 16 Probanden die Gleichwertigkeit beider Methoden (MacDougall et al., 2009). Die Münchner Arbeitsgruppe um Bartl et al. legte mit ihrer vKIT-Variante (EyeSeeCam) vergleichbare Ergebnisse vor (Bartl et al., 2009).

Beim Vergleich der kalorischen Testung mit dem vKIT zeigten verschiedene Studien übereinstimmend, dass der vKIT hoch-spezifisch ist, während seine Sensitivität bisher zumeist nicht ausreicht, um ihn als einzige diagnostische Methode zu verwenden (Harvey et al., 1997; Beynon et al., 1998; Blödown et al., 2013; Bartolomeo et al., 2013). Die Rate pathologischer Ergebnisse im vKIT hängt vom Ausmaß des kalorischen Defizits ab (Bartolomeo 2013; Mahringer und Rambold, 2013), außerdem ist bei beiden Methoden das Ergebnis abhängig davon, welches Krankheitsbild untersucht wird und ob es sich um ein akutes oder chronisches Stadium handelt (Blödown et al., 2012; Mahringer und Rambold, 2013). So werden durch den vKIT akute Defizite verlässlicher detektiert als chronische.

## **2.6 Fragestellungen dieser Studie**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Kollektiv von etwa 60 Probanden mit Morbus Menière oder vestibulärer Migräne mittels Video-Kopfpulstest und kalorischer Testung zu untersuchen. Damit sollte die diagnostische Wertigkeit der beiden Untersuchungsverfahren zur Diagnose und Differenzierung der beiden Erkrankungen geprüft werden. Die Testergebnisse wurden zudem mit der Erkrankungsdauer ins Verhältnis gesetzt. Außerdem wurden demographische Daten, das Erstmanifestationsalter von Schwindel und Migräne sowie klinische Merkmale der Schwindelattacken erhoben und mit bisher publizierten Daten verglichen.

## Hypothesen:

1. Es ist zu erwarten, dass sowohl die kalorische Testung als auch der vKIT bei Menière-Patienten häufiger ein pathologisches Ergebnis ergibt als bei Patienten mit vestibulärer Migräne. Der Morbus Menière ist eine im Verlauf destruktive Erkrankung mit fortschreitender Zerstörung der Innenohrfunktionen (*Friberg et al., 1984; Merchant et al., 2005; Park et al., 2005*). Die vestibuläre Migräne hingegen verläuft in der Mehrzahl der Fälle nicht-destruktiv, wenngleich in einigen Fällen über eine Schädigung des Innenohres berichtet wurde (*Viirre und Baloh, 1996; Lee et al., 2000; Radtke et al., 2002*).
2. Es wird erwartet, dass sich für vKIT und kalorische Testung eine unterschiedliche Sensitivität ergibt. Dies hängt mit der unterschiedlichen Frequenzselektivität der beiden Verfahren zusammen: Der vKIT misst vestibuläre Reizantworten im Hochfrequenzbereich (4-7 Hz) in hoher zeitlicher Auflösung, während die kalorische Testung eher einer Summenantwort im (weniger physiologischen) Niederfrequenzbereich (0,003 Hz) entspricht (*Halmagyi 2004; Jorns-Häderli, 2007; Walther et al., HNO 2012*). Welche der beiden Untersuchungsmethoden die sensitivere ist, kann aus den bisher publizierten Daten nicht vorausgesagt werden.
3. Beim Morbus Menière ist im Frühstadium häufiger als im Spätstadium ein unauffälliges Ergebnis sowohl in der kalorischen Testung als auch im vKIT zu erwarten. Bei der Erkrankung kommt es im Frühstadium zumeist zu einer vollständigen Rückbildung der cochleären und vestibulären Symptome im schwindelfreien Intervall (*Sajjid et al., 2008*). Als Frühstadium wird hier für beide Erkrankungen eine Erkrankungsdauer von unter 5 Jahren definiert.

### ***3. Patienten und Methoden***

#### **3.1 Patienten**

In der vorliegenden Studie wurden 53 Patienten untersucht, davon 30 Patienten mit Morbus Menière und 23 Patienten mit vestibulärer Migräne. Die Diagnose war innerhalb der letzten 3 Jahre in einer der Schwindelambulanzen der 4 kooperierenden Berliner Kliniken gestellt worden: Der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung des HELIOS Klinikums Berlin-Buch sowie den neurologischen Abteilungen der Schlosspark-Klinik Berlin, der Charité (Campus Virchow-Klinikum) und der Parkklinik Weißensee.

#### ***3.2 Diagnostische Kriterien***

##### **3.2.1 Morbus Menière**

Die Diagnosestellung des Morbus Menière erfolgte anhand der Richtlinien der *Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS, 1995)* (Tab. 2). In die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit einem wahrscheinlichen (n = 5) oder sicheren (n = 25) Morbus Menière eingeschlossen.

**Table 2: Diagnostische Kriterien des Morbus Menière (AAO-HNS, 1995)**

**Möglicher Morbus Menière**

- isolierte Schwindelattacken ohne dokumentierten Hörverlust
- oder*
- Hörverlust, permanent oder fluktuierend, mit Gleichgewichtsstörungen, aber ohne sichere Schwindelepisoden
  - Ausschluss anderer Ursachen

**Wahrscheinlicher Morbus Menière**

- *eine* sichere Schwindelepisode
- mindestens einmalig audiometrisch dokumentierter Hörverlust
- Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr
- Ausschluss anderer Ursachen

**Sicherer Morbus Menière**

- $\geq 2$  sichere Schwindelepisoden von mind. 20 min Dauer
- mindestens einmalig audiometrisch dokumentierter Hörverlust
- Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr
- Ausschluss anderer Ursachen

**Definitiver Morbus Menière**

- Kriterien des sicheren Morbus Menière und zusätzlich histopathologische Bestätigung

**3.2.2 Vestibuläre Migräne**

Die vestibuläre Migräne wurde in dieser Studie unter Zuhilfenahme der Migräne-Kriterien der *International Classification of Headache Disorders (ICHD) (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004) (Tab. 3)* und der Kriterien zur Klassifikation der vestibulären Migräne (*Neuhauser et al., 2001) (Tab. 4)* diagnostiziert.

***Tabelle 3: Migräne: Diagnostische Kriterien der International Classification of Headache Disorders (ICHD, 2004)***

- A. Mindestens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf:
  - 1. einseitige Lokalisation
  - 2. pulsierender Charakter
  - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
  - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder Kopfschmerz führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines der folgenden Symptome:
  - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
  - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

**Table 4: Diagnostische Kriterien der vestibulären Migräne (Neuhauser et al., 2001)**

**A. Sichere vestibuläre Migräne (Kriterien 1-4 müssen erfüllt sein)**

1. Episodischer vestibulärer Schwindel von mindestens mittlerer Intensität
2. Migräne-Anamnese (gemäß *ICHD*)
3.  $\geq 2$  Attacken mit mindestens einem der folgenden Symptome:
  - a. migränetypische Kopfschmerzen
  - b. Photophobie
  - c. Phonophobie
  - d. Flimmerskotome
  - e. Andere Aurasymptome
4. Ausschluss anderer Ursachen rezidivierender Schwindelattacken

**B. Wahrscheinliche vestibuläre Migräne (Kriterien 1-3 müssen erfüllt sein)**

1.  $\geq 2$  Episoden vestibulären Schwindels von mindestens mittlerer Intensität
2. Mindestens eins der folgenden Kriterien:
  - a. Migräne (*ICHD*)
  - b. Migränesymptome während der Schwindelepisode
  - c. Migränetrigger bei  $>50\%$  der Episoden:
    - hormonelle Veränderungen
    - Schlafrhythmusveränderungen
    - bestimmte Speisen oder Alkohol
  - d. Ansprechen auf Migränemedikation (in  $>50\%$  der Episoden)
3. Ausschluss anderer Ursachen rezidivierender vestibulärer Schwindelepisoden

**Schweregrad Kopfschmerz / Schwindel**

- **Leicht:** störend, interferiert aber nicht mit üblichen Aktivitäten
- **Mittelstark:** beeinträchtigend, übliche Aktivitäten sind erschwert/ beeinträchtigt, können aber fortgesetzt werden
- **Schwer:** übliche Aktivitäten müssen unterbrochen werden.

**episodischer vestibulärer Schwindel umfasst:**

- spontaner Drehschwindel
- Schwindel mit anderen Bewegungsillusionen
- Lageschwindel
- Kopfbewegungsintoleranz, d.h. Schwindel, der durch Kopfbewegungen ausgelöst wird

### **3.3 Ausschlusskriterien**

Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Patienten wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit invasiv therapiertem Morbus Menière (z.B. mittels Gentamicin-Instillation oder Sakkotomie) oder Trommelfelldefekten ausgeschlossen. Stellte sich während des Interviews heraus, dass die Kriterien für eine der beiden Diagnosen wider Erwarten nicht sicher erfüllt wurden, führte dies ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

### **3.4 Rekrutierung der Patienten**

Von September 2011 bis Februar 2013 wurden in jeder der 4 Kliniken Computer-gestützt die Datenbanken nach Patienten durchsucht, die innerhalb der letzten 3 Jahre untersucht worden waren und eine der beiden Diagnosen Morbus Menière oder vestibuläre Migräne erhalten hatten. Anschließend wurden die Akten der Patienten gesichtet. Sofern sich aus den Akten kein Anhaltspunkt für ein Ausschlusskriterium (s.o.) ergab, wurden die Patienten schriftlich über die Studie informiert. Bei Interesse an einer Teilnahme wurde um eine telefonische Terminvereinbarung gebeten. Parallel dazu wurden im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch im laufenden Klinikbetrieb Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie informiert. Bei Zustimmung wurden Ihnen die auszufüllenden Unterlagen ausgehändigt. Bei Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und bereits beide Untersuchungen durchlaufen hatten, wurde telefonisch eruiert, ob sie mit einer Teilnahme an der Studie einverstanden waren, bei Zusage wurden sie in das Studienkollektiv eingeschlossen.

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Charité, Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Es lag die informierte Einwilligung aller Patienten vor, nachdem sie sowohl schriftlich als auch mündlich aufgeklärt worden waren.

### 3.5 Datenbogen

Der für die Studie entworfene vierseitige Datenbogen findet sich im Anhang (S. 85). Im Kopfteil des Datenbogens wurde das Datum der Untersuchung, die Diagnose und ggf. weitere Diagnosen eingetragen, außerdem das Alter bei Erstmanifestation von Schwindel und Migräne.

Der erste Unterpunkt „*ICHD-Kriterien und Kriterien nach Neuhauser*“ fragte die Kriterien ab, welche die *International Classification of Headache Disorders* zur Diagnose eines Migräne-Kopfschmerzes fordert (*ICHD, 2004*). Im nachfolgenden Abschnitt „vestibuläre Migräne“ wurden die Kriterien nach Neuhauser et al. abgefragt, die zur Diagnose einer vestibulären Migräne angewandt wurden (*Neuhauser et al., 2001*).

Der zweite Unterpunkt „*Kopfschmerzen*“ fragte die Frequenz und Intensität der Kopfschmerzattacken ab und ermittelte, ob eine positive Familienanamnese für Migräne bestand.

Im dritten Unterpunkt „*Schwindel*“ wurde nach der Frequenz, Intensität, Dauer und Art des Schwindels gefragt. Die Dauer der Schwindelattacken war gemäß den *AAO-HNS-Kriterien* relevant für die Diagnose des Morbus Menière. Die Art des Schwindels wurde hier nach dem Vorbild der Diagnosekriterien für die vestibuläre Migräne abgefragt (s. S. 25).

Im vierten Unterpunkt „*Menièresymptomatik / Begleitsymptome*“ wurden im ersten Teil Tinnitus, Hörminderung oder Ohrdruck während der Attacke abgefragt, Kriterien, die für die Diagnose eines Morbus Menière entscheidend sind. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob diese Symptome auch im Intervall auftraten. Für die Hörminderung wurde die Entwicklung des Krankheitsverlaufs exploriert. Nachfolgend wurde geprüft, ob migränetypische Symptome (Photophobie, Phonophobie, Kopfschmerz, Aura) auch während der Menièreattacke auftraten. Abschließend wurde zusammengefasst, ob und wie häufig migränöse und / oder cochleäre Begleitsymptome während der Schwindelattacke auftraten.

Der fünfte Punkt „*Diagnostik*“ dokumentierte den apparativen Teil der Untersuchung. Hier wurden erhobene Befunde zum Kopfimpulstest (Gain-Werte), zur Kalorik (Seitendifferenz) und ggf. zur Audiometrie (Art des Hörverlustes) eingetragen.

### 3.7 Kalorische Testung

Vor Beginn der Untersuchung wurde dem Patienten eine videookulographische Brille mit zwei integrierten Kameras aufgesetzt, die mittels einer abnehmbaren Blende vollständig abzdunkeln ist (*Abb. 4*).



**Abbildung 4: Durchführung der kalorischen Testung**

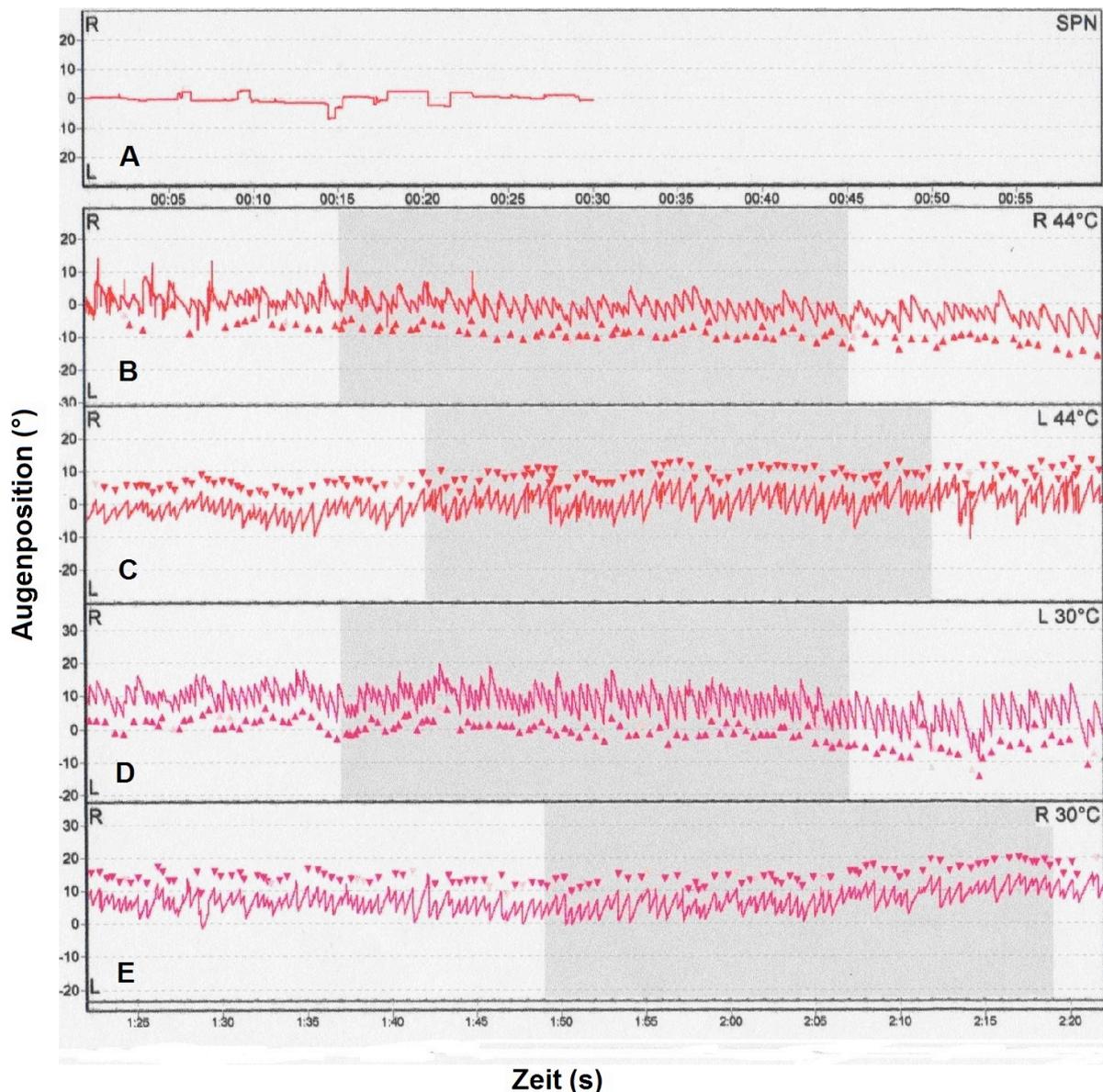
*Die Probandin trägt eine Videomaske, die mittels einer Blende abzdunkeln ist. Die Ohren werden sequenziell mit warmem und kaltem Wasser gespült. Zur Demonstration ist hier die Blende bei der Spülung nicht geschlossen.*

Die Spülung des Gehörgangs erfolgte mit 75 ml warmem (44°C) und kaltem (30°C) Wasser im Wechsel für jeweils 30 Sekunden in der Reihenfolge rechts warm, links warm, links kalt, rechts kalt. Zwischen jeder Spülung wurde eine Pause von mindestens 5 Minuten eingehalten, um ein Abklingen des Temperaturgradienten zu gewährleisten. Für die kalorische Testung wurde das Variotherm-Gerät (Fa. Atmos, Deutschland) verwendet. Das Wasser wurde über einen kleinen Gummischlauch in den äußeren Gehörgang appliziert. Die Untersuchung

erfolgte in liegender Position mit einem um 30° angehobenen Kopfteil, die von Hallpike als optimale Position ermittelt wurde (*Hallpike 1955*). Beginnend mit der Applikation des Reizes erfolgte die Aufzeichnung der thermisch induzierten Nystagmusantwort mittels 2D-Videookulographie (2D-VOG) in einem Auswertintervall von 240 Sekunden in Dunkelheit unter Ausschaltung jedweder Fixation (*Abb. 5a*). Die VOG-Messungen wurden mit dem VN415-System der Fa. Interacoustics, Deutschland, durchgeführt. In der Kulminationsphase der Nystagmusantworten erfolgte die Bestimmung der durchschnittlichen Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase [GLP (°/s)] über 30 s durch die in das System integrierte Software zur Nystagmusanalyse (*Abb. 5b*). Anhand der von Jongkees angegebenen Formel wurde die Seitenasymmetrie ( $AR_{\text{Kalorik}}$ ) der thermischen Labyrinthreaktion berechnet:

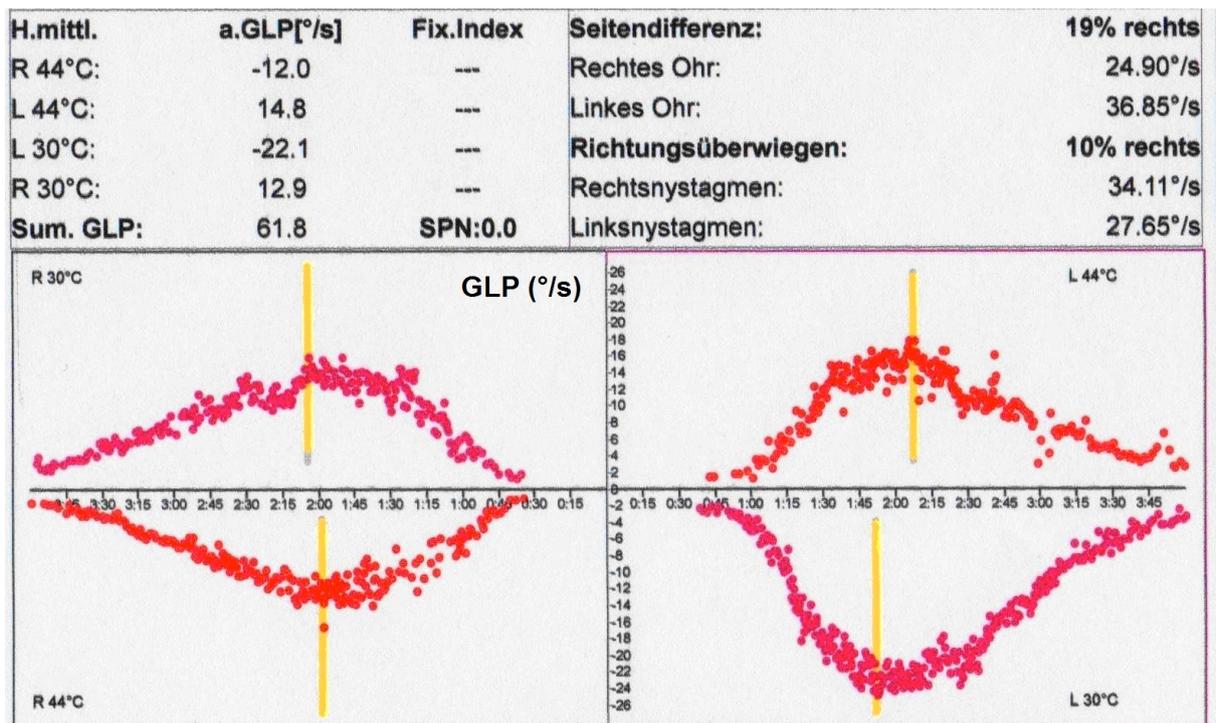
$$AR_{\text{Kalorik}} = [(R30^\circ + R44^\circ) - (L30^\circ + L44^\circ) / (R30^\circ + R44^\circ + L30^\circ + L44^\circ)] \times 100$$

Bei beidseitig sichtbarer Kulminationphase wurde eine Seitendifferenz von >25 % als pathologisch für die schwächere Seite gewertet.



**Abbildung 5a – kalorische Testung**

Horizontales Augenpositionssignal in Ruhe (A), bei Reizung mit 44°C warmem Wasser rechts (B), 44°C warmem Wasser links (C), 30°C kaltem Wasser links (D) und 30°C kaltem Wasser rechts (E). Die Software markiert jeden detektierten Nystagmus (Pfeilspitzen) und errechnet jeweils die Geschwindigkeit der langsamen Phase (s. Abbildung 1b). Die Ableitung in Ruhe (A) dient der Registrierung eines Spontannystagmus (hier nicht vorhanden)



### Abbildung 5b – kalorische Testung

Unterer Teil der Abbildung: Horizontale Augenbewegungsgeschwindigkeit (°/s) im Verlauf der 4 kalorischen Reizungen. Jeder Datenpunkt entspricht der Geschwindigkeit einer langsamen Nystagmusphase (GLP - Geschwindigkeit der langsamen Phase). Die linksseitigen Prüfungen werden vom Mittelpunkt nach rechts aufgetragen, die rechtsseitigen umgekehrt.

Oberer Teil der Abbildung: Errechnete durchschnittliche Nystagmusgeschwindigkeit während der Kulminationsphase für alle 4 Spülungen sowie Seitendifferenz zwischen rechtem und linkem Ohr. Bei diesem Patienten fällt eine grenzwertige Seitendifferenz von 19 % auf.

### 3.8 Video-Kopfimpulstest (vKIT)

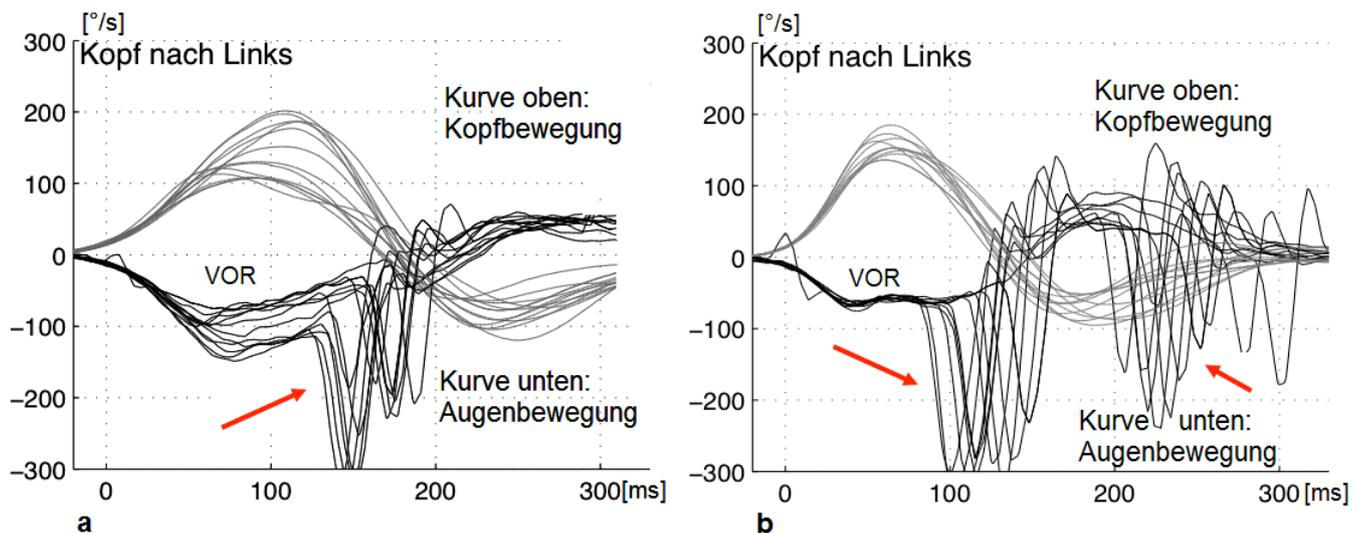
Für die Video-Kopfimpulstest-Messungen (vKIT) wurde das EyeSeeCam-Videookulografie-System (*Klinische Neurophysiologie, LMU München*) verwendet. Dieses besteht aus einer modifizierten, fest sitzenden und rutschsicheren Videookulographiebrille (Abtastrate von 250 Hz, Gewicht 100g) zur Aufzeichnung der Augenbewegung. Die Messung der Kopfbewegung erfolgte über integrierte Minigyroskope. Nach der Kalibrierung des Messsystems wurde der Patient aufgefordert, ein nahes stationäres Blickziel (roter Markierungspunkt in ca. 1,20 m Entfernung) zu fixieren. Der Kopf des Patienten wurde dann aus der Mittelposition heraus ohne Seitenprädiktion impulsartig (150-200 °/s) etwa 10-20 Mal nach links bzw. nach rechts

bewegt, wobei eine maximale horizontale Auslenkung zwischen 10-20 Grad erfolgte. Dabei wurde die Winkelgeschwindigkeit des Auges (monokuläre Ableitung links oder rechts) als Antwort auf die impulsartige Bewegung des Kopfs in der Horizontalebene gemessen, die Winkelgeschwindigkeiten des Kopfes und des Auges wurden PC-gestützt aufgezeichnet. Das Auge und die automatische Pupillenerkennung der VOG-Brille wurden über ein Videofenster auf dem Bildschirm beobachtet und kontrolliert. Die Winkelgeschwindigkeit der Augen- und Kopfbewegung [ $^{\circ}/s$ ] wurde zu den Zeitpunkten 40 ms, 60 ms und 80 ms nach Start des Kopfpulses ermittelt. Das dimensionslose mathematische Verhältnis (Verstärkungsfaktor/*Gain*) der Winkelgeschwindigkeiten ( $\Omega$ ) von Auge zu Kopf (Bartl 2004) ermöglicht eine Quantifizierung des horizontalen VOR nach folgender Formel:

$$\text{Gain}_{\text{VKIT}} = \Omega_{\text{Auge}} / \Omega_{\text{Kopf}}$$

Der durchschnittliche Verstärkungsfaktor (*gain*) des horizontalen VOR entsprach dem Mittelwert aus diesen 3 Zeitpunkten. Die Festlegung eines Grenzwertes (*cut-off*), ab der der Test als pathologisch gewertet wurde, erfolgte anhand eines Normkollektivs des Untersuchungslabors (Blöadow et al., 2012). Es wurde der Mittelwert und die Standardabweichung des Normkollektivs (0,96 – 0,08 rechts / 0,97 – 0,09 links) ermittelt. Hieraus ergab sich, dass der Video-Kopfpulstest für den horizontalen VOR als pathologisch gewertet wurde, wenn der Gainwert mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert des Normkollektivs lag, also unter 0,79, und außerdem verdeckte (*covert*) oder offene (*overt*) Rückstellsakkaden auftraten (Blöadow et al., 2012). Hierbei sind *covert* Sakkaden solche, die während der Kopfbewegung (ca. 100-150 ms) auftreten, *overt* Sakkaden hingegen treten erst auf, wenn die Kopfbewegung (ca. 200-280 ms) bereits abgeschlossen ist (Abb. 6a und b). Andere Arbeiten ergaben ähnliche Gain-Mittelwerte für ein Normkollektiv (Halmagyi et al., 1990; Weber et al., 2008, 2009). Mahringer & Rambold (2013) arbeiteten mit einem *cut-off* von 0,8, während frühere Arbeiten den *cut-off* niedriger ansetzten (Schmid-Priscoveanu et al., 2001; Park et al., 2005; Jorns-Häderli et al., 2007; MacDougall et al., 2009). Bei der visuellen Auswertung von *covert* Sakkaden wurde auf deren zeitliches Auftreten geachtet, in der Regel traten *covert* Sakkaden um 100-120 ms nach Beginn der Kopfbewegung auf (Blöadow et al., 2012). Da bekannt ist, dass sehr frühe Sakkaden (*early saccades*) um 70-90 ms generiert werden können (Black et al., 2005), wurde in diesen sehr seltenen Fällen der Gainwert nur aus den Geschwindigkeitswerten bei den Zeitpunkten 40 ms und 60 ms ermittelt. Eine Trennung zwischen VOR-Antwort und Sakkade ist aufgrund des

sehr raschen Geschwindigkeitsanstiegs bei der Sakkade möglich, so dass eine fehlerhafte Bestimmung des Gain gut vermieden werden kann.



**Abbildung 6 – Rückstellsakkaden im Kopfpulstest**

**Abbildung a** Covert-Sakkaden (Pfeil) bei Kopfbewegung nach links nach 150–190 ms

**Abbildung b** Covert-Sakkaden nach 100-150 ms (langer Pfeil) und overt Sakkaden nach 200-280 ms (kurzer Pfeil) bei Kopfbewegung nach rechts (Abbildungen: Blödow et al., 2012)

### 3.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem PC-Programm SPSS Version 19 (IBM® SPSS® Statistics 19.0). Fehlende Daten wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, wodurch sich mitunter wechselnde Stichprobenumfänge ergaben.

Die Prüfung auf Normalverteilung nach Kolmogorov und Smirnow ergab nur für eine Variable eine Normalverteilung. Die Prüfung auf Homogenität der Varianzen nach Levene ergab wiederum nur für einzelne der stetigen Variablen eine homogene Verteilung. Daher wurden hauptsächlich nicht-parametrische Tests angewandt:  $\chi^2$ -Quadrat Test, Mann-Whitney U-Test für 2 unabhängige Stichproben sowie der Kruskal-Wallis H-Test für > 2 unabhängige Stichproben sowie bivariate Korrelationen nach Spearman.

Für den Vergleich unterschiedlicher Kollektive wurde der  $\chi^2$ -Quadrat Test nach Pearson und bei kleiner Feldbelegung Fisher's-Exact-Test benutzt, weil dieser robuster gegenüber gering besetzten und leeren Feldern ist.

Der Vergleich erfolgte überwiegend zwischen der Gruppe mit der Diagnose eines Morbus Menière und der Gruppe mit vestibulärer Migräne. Abhängige Variablen waren die

Ergebnisse der beiden apparativen Untersuchungen (vKIT und kalorische Testung) und anamnestische Daten, die mithilfe des Datenbogens erhoben wurden.

Ein Wert von  $p \leq 0.05$  wurde als Schwelle für das Signifikanzniveau bei beidseitiger Testung gewählt. Die maximal zulässige Wahrscheinlichkeit für das irrtümliche Ablehnen einer eigentlich richtigen Hypothese liegt damit bei 5 %.

Da von einigen Patienten nicht alle Angaben erhoben werden konnten, differieren die Fallzahlen bisweilen. Sie sind jeweils in den Tabellen angegeben.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv und demographische Daten**

Im Zeitraum von September 2011 bis Dezember 2012 wurden 171 Patienten schriftlich zur Teilnahme an der Studie eingeladen (m= 56, w= 115). Davon meldeten sich 44 telefonisch zurück, 8 von ihnen um abzusagen. Somit erklärten sich 36 der angeschriebenen Patienten bereit, an der Studie teilzunehmen, dies entspricht einer *Response*-Rate von 21 %. Weitere 24 Patienten wurden im ambulanten und stationären Routinebetrieb der HNO-Abteilung des HELIOS Klinikums Berlin-Buch für eine Teilnahme an der Studie gewonnen. Insgesamt wurden 60 Patienten untersucht. Hiervon wurden 7 nachträglich von der Studie ausgeschlossen. Von ihnen erfüllten 5 – nach nochmaliger Prüfung – die Einschlusskriterien nicht vollständig. Die anderen beiden Patienten (4 % des Gesamtkollektivs) erfüllten die Kriterien für *beide* zu untersuchende Erkrankungen. Sie wurden von der Studie ausgeschlossen, um Unschärfen in der Differenzierung der beiden Erkrankungen zu minimieren.

So verblieben 53 Patienten in der Studie (m= 17, w= 36, Altersmittelwert 50 Jahre, SD 12 Jahre, Altersspanne 19 bis 77 Jahre). Davon hatten 30 Patienten einen Morbus Menière (m= 9, w= 21, Altersmittelwert 54 Jahre, SD 12 Jahre, Altersspanne 32 bis 77 Jahre) und 23 Patienten eine vestibuläre Migräne (m= 8, w= 15, Altersmittelwert 46 Jahre, SD 13 Jahre, Altersspanne 19 bis 71 Jahre).

Von den Patienten mit vestibulärer Migräne erfüllten 15 die Kriterien einer sicheren vestibulären Migräne, 8 waren der Gruppe der wahrscheinlichen vestibulären Migräne zuzuordnen. Von den Menière-Patienten (20 %) erfüllten 6 zudem die ICHD-Kriterien für Migräne. 68 % der Patienten waren weiblich, 32 % männlich. In der Gruppe der Patienten mit Morbus Menière waren 70 % weiblich, bei den an vestibulärer Migräne erkrankten Patienten betrug der Frauenanteil 65 %.

### **4.2 Häufigkeit pathologischer Befunde in der kalorischen Testung und im Video**

#### **Kopfpulstest**

In der Gesamtgruppe erbrachte die kalorische Testung signifikant mehr pathologische Befunde als der Kopfpulstest (*Fisher-Test: p = 0,024*). So zeigten 25 der 53 Patienten (47

%) eine einseitige kalorische Untererregbarkeit, während der vKIT bei nur 13 von 53 (25 %) ein auffälliges Ergebnis erbrachte.

In der Gruppe der Menière-Patienten ergab sich bei 20 von 30 Patienten (67 %) eine einseitige kalorische Untererregbarkeit, während der vKIT in nur 11 von 30 Fällen (37 %) ein Defizit aufzeigte. Die Häufigkeit unterschied sich jedoch nicht signifikant ( $p = 0,45$ ). Die kalorische Testung zeigte dabei in 19 von 20 Fällen eine Untererregbarkeit auf der Seite an, die mittels Audiometrie als betroffene identifiziert worden war. Es waren 5 der Patienten beidseitig von einem Morbus Menière betroffen, hier ist die Aussagekraft der kalorischen Testung eingeschränkt, wenn nur die Seitendifferenz betrachtet wird. Dagegen bietet der vKIT die Möglichkeit, zwischen ein- und beidseitigem Defizit zu unterscheiden, da mit dem Gain ein Absolutwert der vestibulären Responsivität zur Verfügung steht. Er zeigte in 7 von 11 Fällen das Defizit auf der betroffenen Seite an. Bei 3 beidseitig erkrankten Patienten zeigte er ein einseitiges Defizit. In einem Fall zeigte der vKIT ein beidseitiges Defizit, der betroffene Patient war jedoch bisher klinisch nur einseitig erkrankt.

Von den 23 Patienten mit vestibulärer Migräne zeigten 5 (22 %) eine einseitige kalorische Untererregbarkeit, während der vKIT bei nur 2 Patienten (9 %) pathologisch war. Somit ergaben sich signifikant mehr pathologische Ergebnisse in der kalorischen Testung ( $p = 0,04$ , *Fisher-Test*).

In 25 Fällen (47 %) zeigten sowohl kalorische Testung als auch vKIT einen unauffälligen Befund. In 10 Fällen (19 %) ergaben *beide* ein pathologisches Ergebnis. In 15 Fällen (38 %) erbrachte die kalorische Testung ein pathologisches Ergebnis, während der Kopfpulstest unauffällig war. Der vKIT hingegen war in 3 Fällen (11 %) pathologisch, in denen die kalorische Testung ein unauffälliges Ergebnis erbrachte (*Tab. 5*).

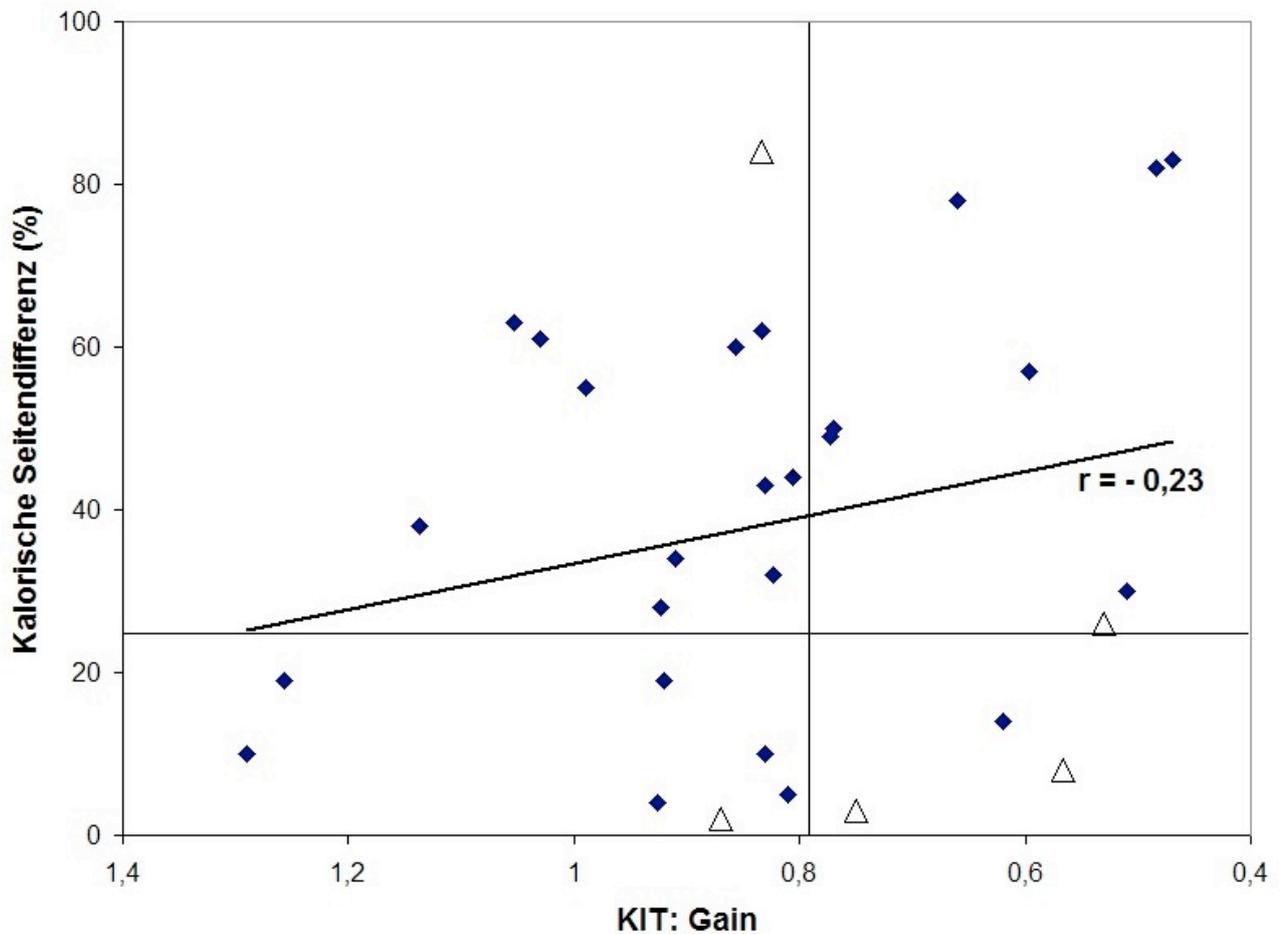
**Table 5: Befunde im vKIT und in der kalorischen Testung für alle 53 Patienten**

		<i>KIT</i>		
		<i>normal</i>	<i>pathologisch</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Kalorik</i>	<i>normal</i>	25	3	<b>28</b>
	<i>pathologisch</i>	15	10	<b>25</b>
<i>Gesamt</i>		<b>40</b>	<b>13</b>	53

Die Sensitivität des vKIT wurde in Bezug auf die kalorische Testung bestimmt. Dabei ist mit Sensitivität die Fähigkeit des Tests gemeint, das Vorliegen eines vestibulären Defizits zu erkennen. Für keine der beiden Erkrankungen gibt es bisher eine Untersuchung, die hierfür als Goldstandard gelten könnte. Bezogen auf die kalorische Testung lag die Sensitivität des vKIT für die Gesamtgruppe bei 52 %, innerhalb der Menière-Gruppe bei 55 % und innerhalb der VM-Gruppe bei 40 %.

Beide Verfahren wurden bezüglich ihrer Ergebnisse (pathologisch / nicht pathologisch) verglichen. Die Korrelationsanalyse (Korrelationskoeffizient nach Pearson) zeigte eine geringe Korrelation ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,01$ ). Auch die Rangkorrelation nach Spearman für nicht normalverteilte Werte ergab eine geringe Korrelation ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,03$ ).

Für die Gruppe der Menière-Patienten ergab die Korrelationsanalyse der numerischen Ergebniswerte von kalorischer Testung und vKIT (Seitendifferenz und Gain) sowohl nach Pearson, als auch nach Spearman keine signifikante Korrelation ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,23$ ) (Abb. 7).



**Abbildung 7: Kalorische Testung und Video-Kopfimpulstest bei Morbus Menière.**

Bei Punktwerten, die innerhalb des linken unteren Quadranten liegen, ergaben beide Tests ein unauffälliges Ergebnis. Dreiecke symbolisieren Patienten mit beidseitigem Morbus Menière. Korrelationskoeffizient nach Pearson:  $r = 0,23$ ,  $p = 0,23$

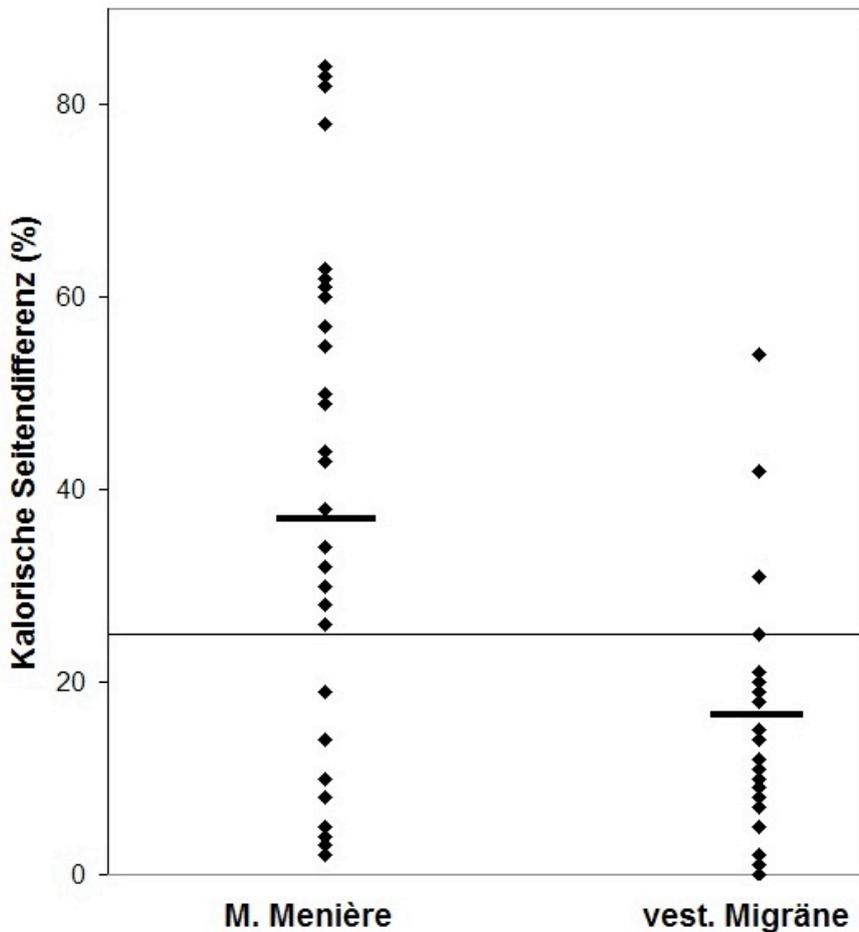
### 4.3 Vergleich der kalorischen Testung und des Video-Kopfimpulstest bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne

In der kalorischen Testung hatten signifikant mehr Menière-Patienten ein pathologisches Ergebnis (Seitendifferenz > 25 %) als Patienten mit vestibulärer Migräne (Tab. 6, Abb. 8)

**Table 6: Kalorische Testung und Video-Kopfimpulstest bei M. Menière und vestibulärer Migräne**

		<i>M. Menière</i>	<i>Vest. Migräne</i>	<i>p-Wert*</i>
<i>Kalorik</i>	<i>normal</i>	10	18	0,002
	<i>pathologisch</i>	20	5	
<i>vKIT</i>	<i>normal</i>	19	21	0,025
	<i>pathologisch</i>	11	2	

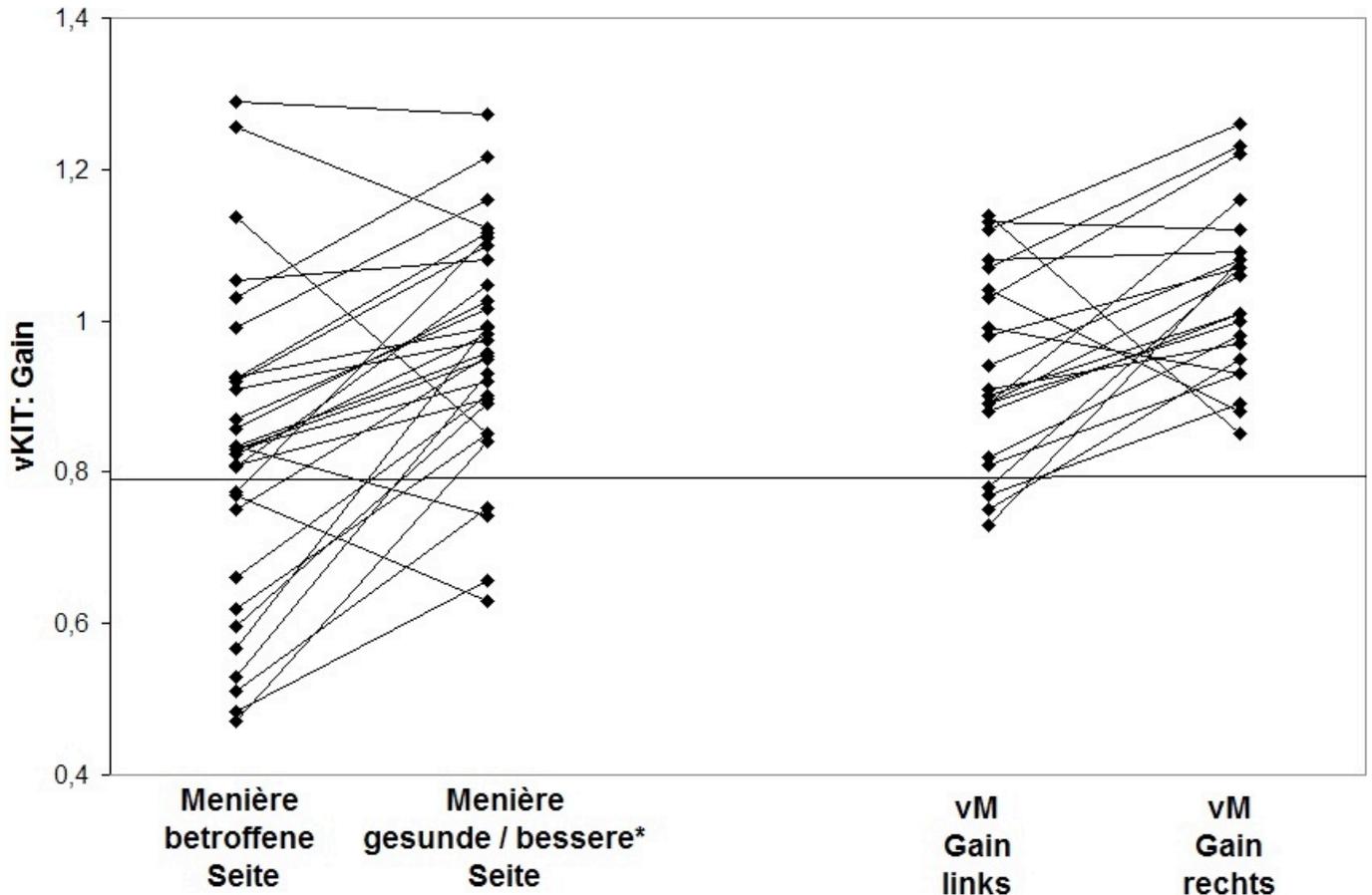
\* Signifikanz Fisher-Test; vKIT – Video-Kopfimpulstest, Kalorik – kalorische Testung



**Abbildung 8: Kalorische Testung bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne**

Die durchgehende waagerechte Linie markiert den cut-off von 25 %, Werte oberhalb davon sind pathologisch. Die fett gedruckten schwarzen Linien markieren den jeweiligen Mittelwert der Seitendifferenz (Morbus Menière = 37 %, vest. Migräne = 16 %);  $p = 0,005$ , Mann-Whitney-Test

Im vKIT zeigten ebenfalls signifikant mehr Menière-Patienten ein pathologisches Ergebnis (Gain von  $<0,79$  und Rückstellsakkaden) als vM-Patienten (Tab. 6, Abb. 9).



**Abbildung 9: Video-Kopfimpulstest bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne (vM).**

Bei Morbus Menière Darstellung von betroffener vs. gesunder/ besserer Seite, bei vestibulärer Migräne Gain bei Kopffotation nach links vs. rechts. Die waagerechte Linie markiert den cCut-off von 0,79, Werte unterhalb davon sind pathologisch. \* betroffene und bessere Seite wurden anhand der Audiometrie identifiziert.

Für die Patienten mit pathologischem vKIT ergab sich für die betroffene Seite ein mittlerer Gain-Wert von 0,66. Bei den Patienten mit einseitiger kalorischer Untererregbarkeit ergab sich eine mittlere Seitendifferenz von 49 %.

#### **4.4 Erkrankungsstadium und Befunde aus kalorischer Testung und Video-Kopfimpulstest**

Von den 53 untersuchten Patienten waren 27 weniger als 5 Jahre erkrankt (Frühstadium), 26 waren mehr als 5 Jahre erkrankt (Spätstadium).

In der Gesamtgruppe unterschied sich die Anzahl pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung zwischen Patienten im Früh- und Spätstadium nicht signifikant. Von den 27 Patienten (44 %) mit einer Erkrankung im Frühstadium wiesen 12 ein pathologisches Ergebnis in der kalorischen Testung auf, verglichen mit 13 der 26 Patienten (50 %) im Spätstadium. Auch im vKIT gab es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl pathologischer Ergebnisse zwischen Patienten im Früh- und Spätstadium. Es wiesen 19 % der Patienten im Frühstadium ein pathologisches Ergebnis auf, verglichen mit 31 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über 5 Jahren.

Unter den Menière-Patienten waren 17 (57 %) weniger als 5 Jahre erkrankt und somit dem Frühstadium zuzuordnen, 13 Patienten (43 %) waren zum Untersuchungszeitpunkt bereits länger als 5 Jahre erkrankt. In der kalorischen Testung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten im Früh- und Spätstadium (*Tab. 7, Abb. 10*). Auch im vKIT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Menière-Patienten im Früh- und Spätstadium (*Tab. 7, Abb. 11*).

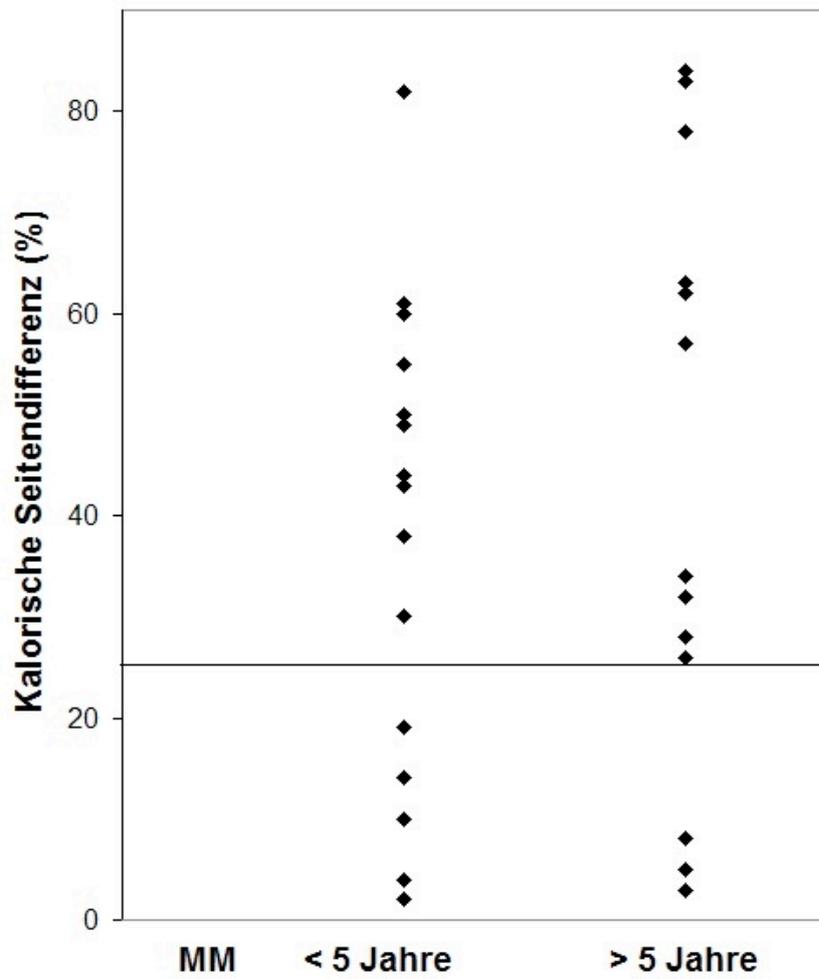
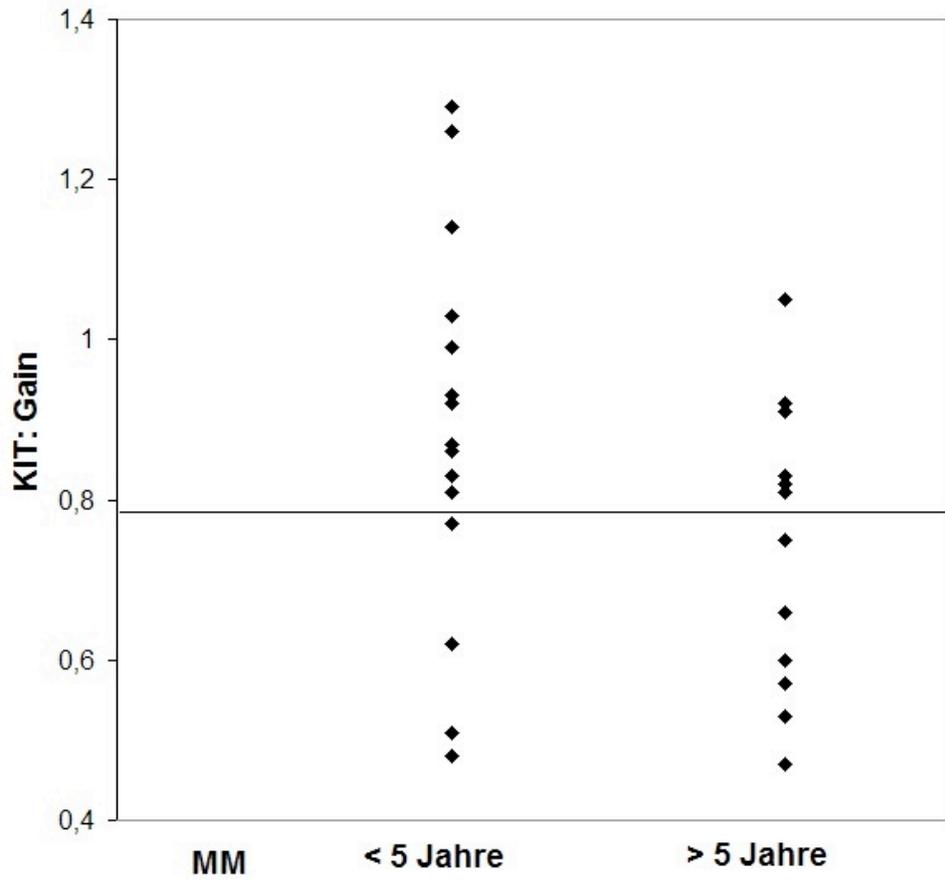


Abbildung 10: Kalorische Seitendifferenz und Erkrankungsdauer bei Menière-Patienten (MM).



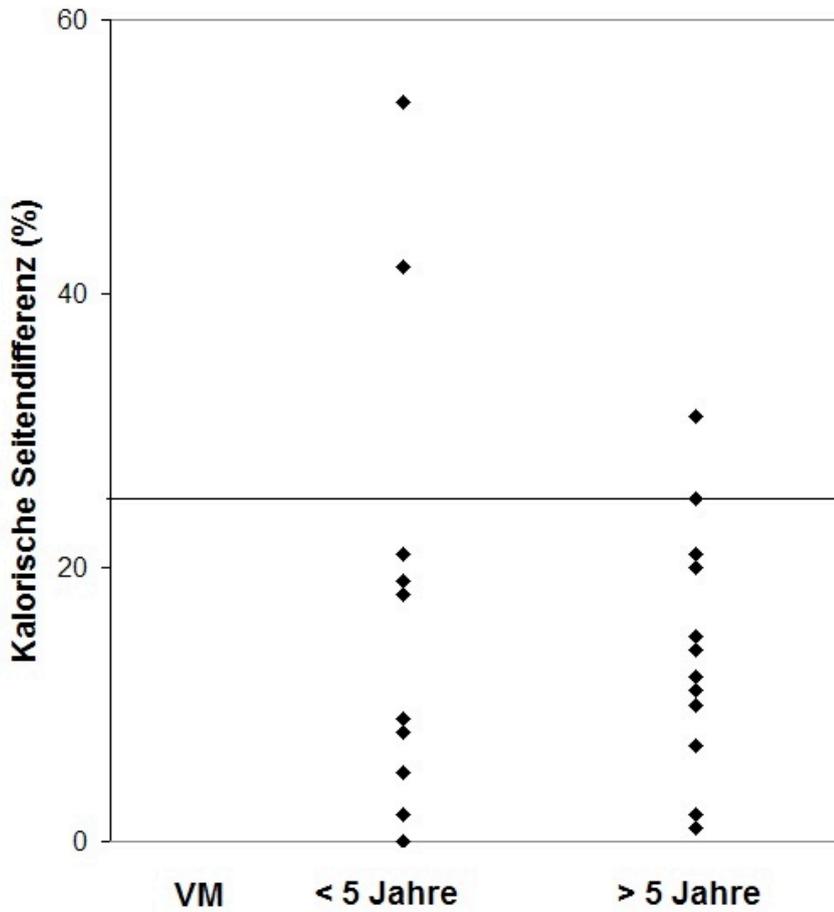
*Abbildung 11: Video-Kopfimpulstest und Erkrankungsdauer für Menière-Patienten (MM).  
Dargestellt ist jeweils das betroffene bzw. stärker betroffene Ohr*

**Tabelle 7: Video-Kopfimpulstest und Kalorik bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne: Früh- versus Spätstadium**

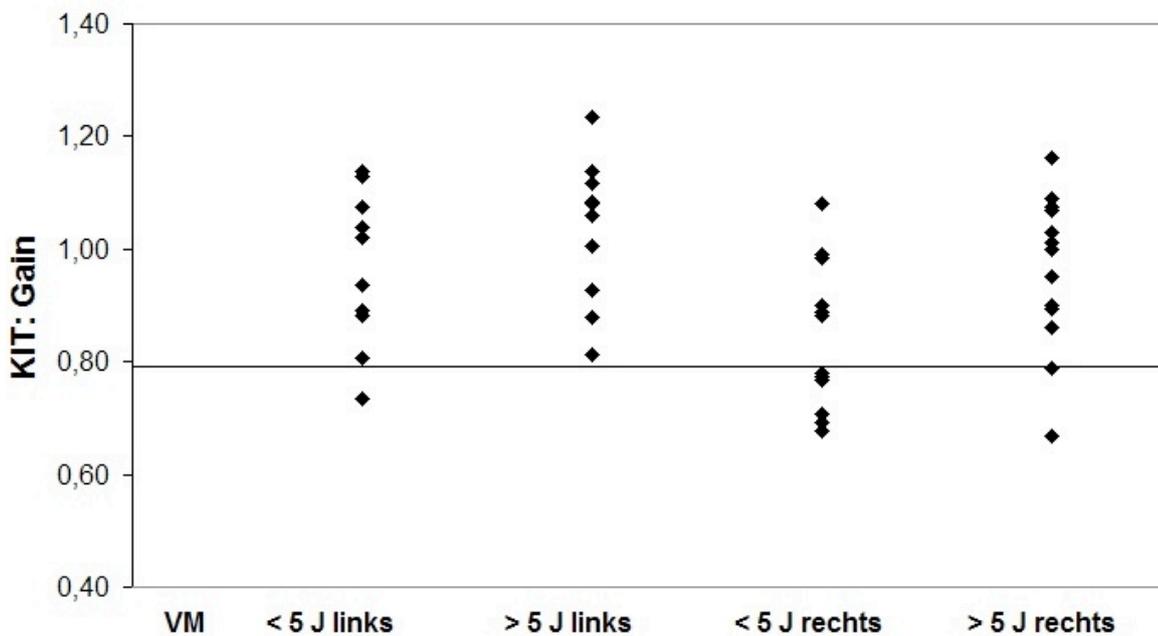
		< 5 J	> 5 J	p-Wert*	
VEST. MIGRÄNE	<b>Kalorik</b>	<i>normal</i>	8	10	1,0
		<i>pathologisch</i>	2	3	
	<b>vKIT</b>	<i>normal</i>	9	12	0,35
		<i>pathologisch</i>	1	1	
M. MENIÈRE	<b>Kalorik</b>	<i>normal</i>	7	3	0,44
		<i>pathologisch</i>	10	10	
	<b>vKIT</b>	<i>normal</i>	13	6	0,13
		<i>pathologisch</i>	4	7	

\* Signifikanz nach Fisher

Von den Patienten mit vestibulärer Migräne waren 10 weniger als 5 Jahre erkrankt (Frühstadium), 13 hatten eine Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren (Spätstadium). Es ergaben sich weder im vKIT noch in der kalorischen Testung signifikante Unterschiede zwischen Früh- und Spätstadium (Tab. 7, Abb. 12, 13).



**Abbildung 12: Kalorische Seitendifferenz und Erkrankungsdauer bei vestibulärer Migräne**  
 Die waagerechte Linie markiert den cut-off von 25 %.



**Abbildung 13: Video-Kopfpulstest und Erkrankungsdauer für Patienten mit vestibulärer Migräne.** Die waagerechte Linie markiert den cut-off von 0,79

## 4.5 Sekundäre Endpunkte

Im Folgenden werden weitere Ergebnisse dieser Studie berichtet, die gewissermaßen als sekundäre Endpunkte gewonnen wurden. Dabei wurden das Erstmanifestationsalter von Schwindel und Migräne, die Erkrankungsdauer sowie die klinischen Merkmale der Schwindelattacken zwischen beiden Patientengruppen verglichen. Hierzu konnten im Einzelfall nicht alle Patienten befragt werden, es finden sich also bisweilen abweichende Zahlen zur Gruppengröße.

### 4.5.1 Alter bei Erstmanifestation von Schwindel und Migräne sowie Erkrankungsdauer

Patienten mit vestibulärer Migräne waren signifikant jünger als Menière-Patienten (*Tab. 8*). Die Altersdifferenz betrug im Durchschnitt 7,1 Jahre.

Patienten mit vestibulärer Migräne erlebten ihre erste Schwindelepisode signifikant früher als die an Morbus Menière Erkrankten. Die erste Schwindelattacke trat bei vM-Patienten durchschnittlich 9,7 Jahre früher auf (*Tab. 8*).

Migränekopfschmerz manifestierte sich bei den Patienten mit vestibulärer Migräne erstmalig mit durchschnittlich 26 Jahren (SD 11,7, Altersspanne 6 bis 50 Jahre). Bei den Menière-Patienten, die zusätzlich die Kriterien für Migräne erfüllten, lag das Erstmanifestationsalter für Migräne-Kopfschmerz im Mittel bei 27 Jahren (SD 7, Altersspanne 21 bis 37 Jahre).

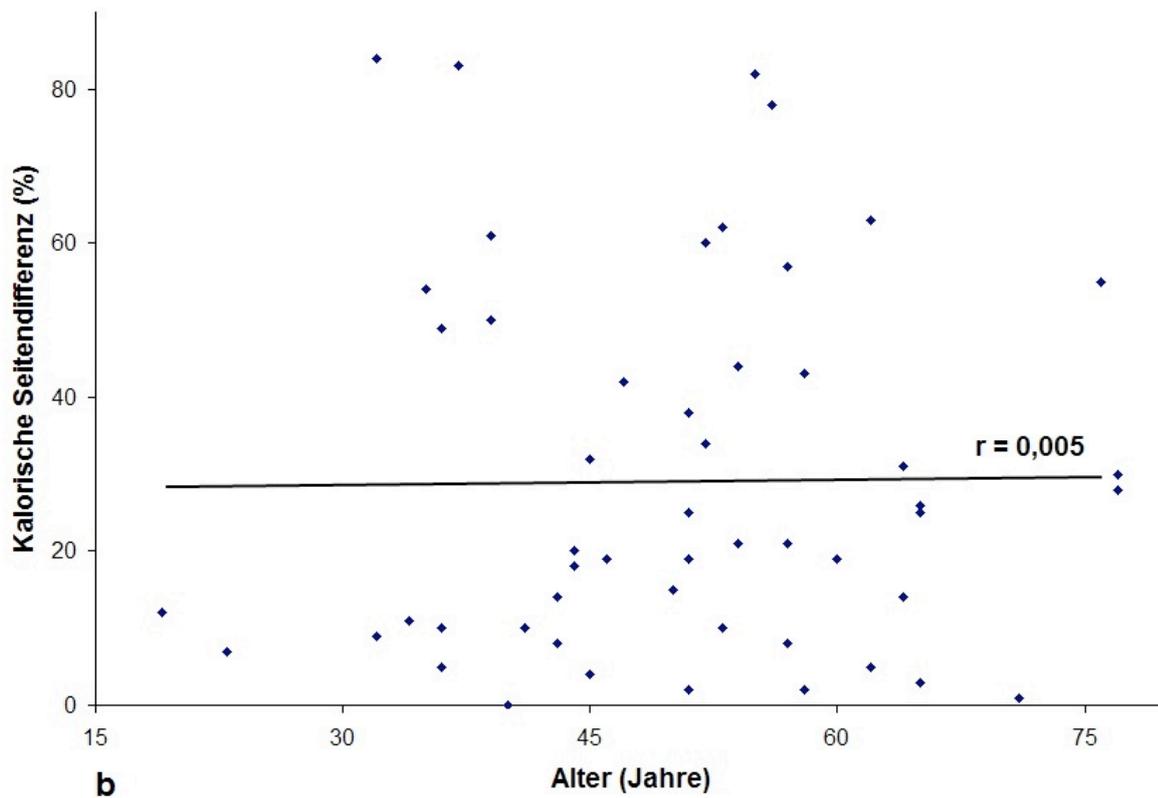
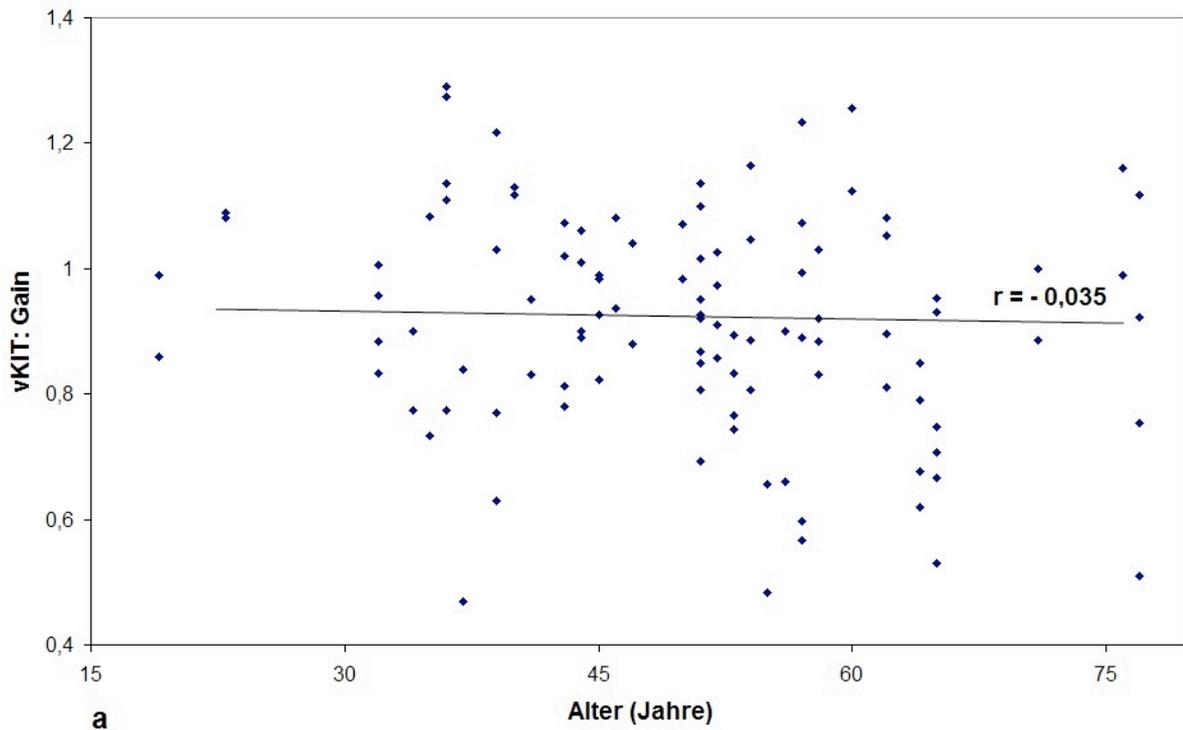
Menière-Patienten waren durchschnittlich 7 Jahre erkrankt, Patienten mit vestibulärer Migräne 9,5 Jahre (*Tab. 8*).

**Table 8: Age at the time of investigation as well as at first manifestation of vertigo and average duration of illness of the patients**

	<i>M. Menière</i> (n=30)	<i>Vest. Migräne</i> (n=23)	<i>Gesamt</i> (n=53)	<i>p-Wert*</i>
<i>Alter</i>	53,2 (±12,2)	46,1 (±12,9)	50,2 (±12,9)	0,045
<i>Alter</i> <i>Erstman.</i> <i>Schwindel</i>	46,3 (±14,2)	36,6 (±12,0)	42,1 (±14,0)	0,017
<i>Erkrankungsdauer</i>	6,9 (±7,7)	9,5 (±12,1)	8,1 (±9,9)	0,540

*Mittelwert(±SD) \* Signifikanz im Mann-Whitney-Test*

Aufgrund des Altersunterschiedes zwischen den Gruppen wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Alter zum Untersuchungszeitpunkt und Ergebnis im vKIT bzw. der kalorischen Testung geprüft. Das Ergebnis ist grafisch dargestellt (*Abb. 14a und b*), hier wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Es ergaben sich keine Korrelationen. Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurde zusätzlich eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt, auch hier ergaben sich keine signifikanten Korrelationen ( $p = 0,65$  für *Alter und Gain*;  $p = 0,82$  für *Alter und Seitendifferenz*).



**Abbildung 14:** Altersabhängigkeit von Video-Kopfimpulstest (a) und kalorischer Testung (b) in der Gesamtgruppe (n=53).

Für den vKIT sind die Ergebnisse für beide Seiten dargestellt (n=106), für die kalorische Testung die individuelle Seitendifferenz (n=53); Regressionsgerade und zugehöriger Korrelationskoeffizient (nach Pearson). a) Signifikanz  $p = 0,7$ ; b) Signifikanz  $p = 1,0$

#### 4.5.2 Einfluss der Erkrankungsdauer

Patienten mit pathologischem Ergebnis im vKIT hatten, verglichen mit der unauffälligen Patientengruppe, eine im Trend längere Erkrankungsdauer (Tab. 9).

Für die Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in der kalorischen Testung konnte kein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer gezeigt werden.

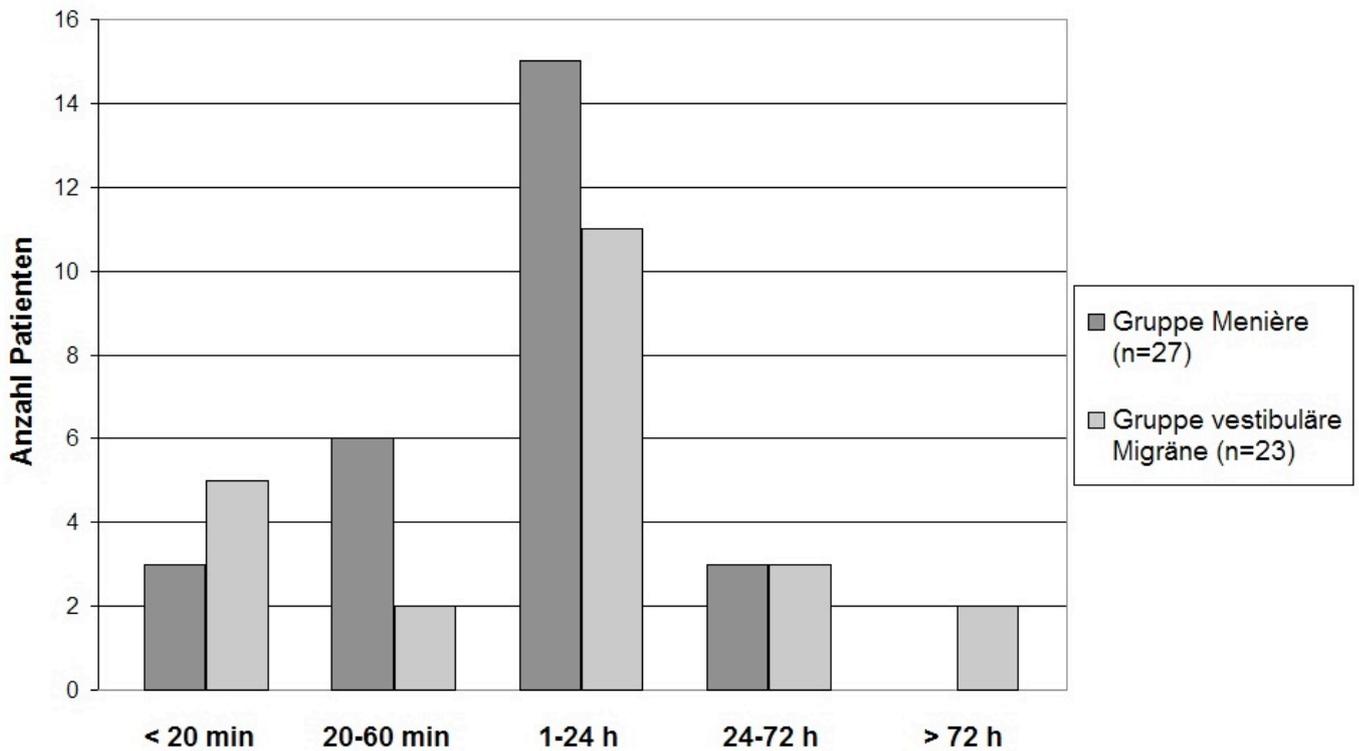
**Table 9: Untersuchungsergebnisse im vKIT in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer**

	<i>normal</i>	<i>pathologisch</i>	<i>p-Wert*</i>
<b>Erkrankungsdauer</b>	7.1 ( $\pm 9$ )	11.2 ( $\pm 11$ )	0,085

Mittelwert( $\pm SD$ ); \*Signifikanz nach Fisher

#### 4.5.3 Dauer und Frequenz der Schwindelepisoden

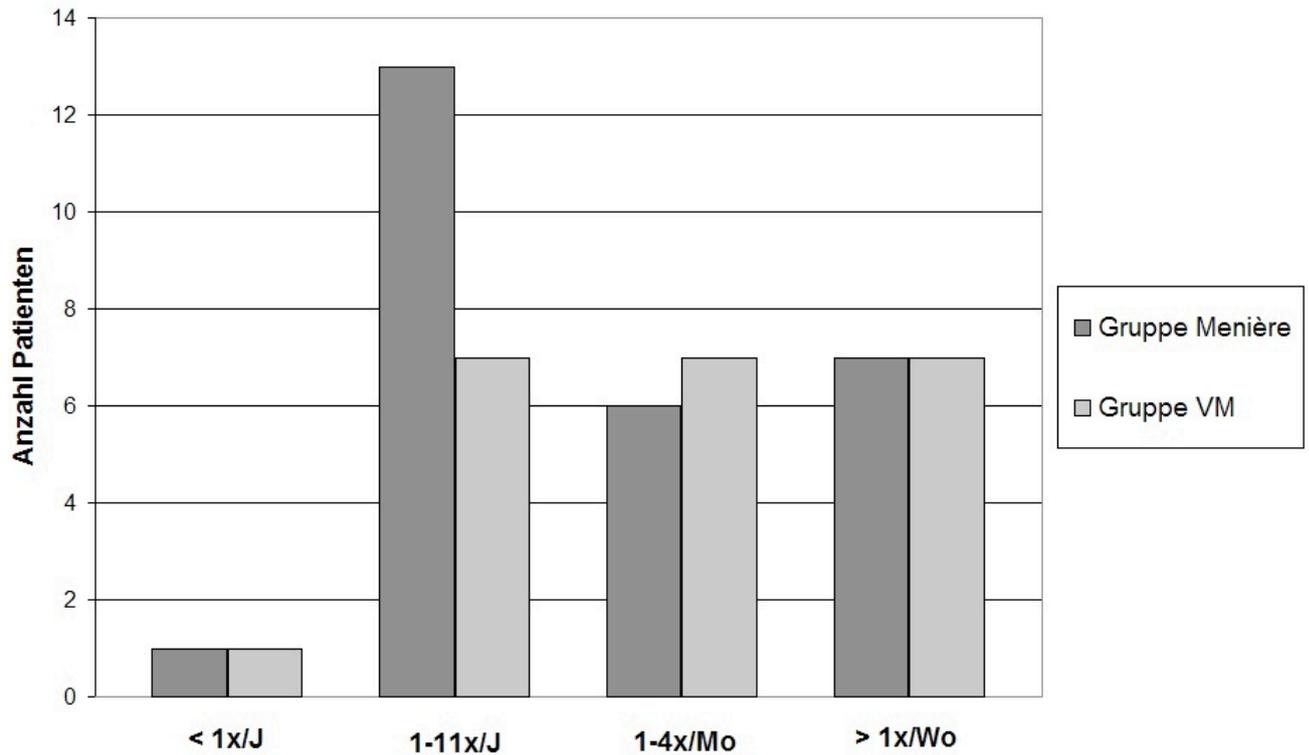
Die Patienten wurden nach der üblichen Dauer ihrer Schwindelepisoden befragt. Einzelne Episoden konnten also auch länger oder kürzer gewesen sein. Die Mehrzahl der Menière-Patienten gab eine Dauer von 1 bis 24 Stunden an. Bei den Patienten mit vestibulärer Migräne ergab sich eine sehr variable Episodendauer (Abb. 15).



**Abbildung 15: Dauer der Schwindelattacken bei Morbus Menière und vestibulärer Migräne.**

\* Bei den Menière-Patienten, die üblicherweise Attacken von < 20 Minuten erlebten, waren mindestens 2 Episoden mit einer Dauer von über 20 Minuten aufgetreten, so wie es die AAO-HNS-Kriterien für den Morbus Menière verlangen.

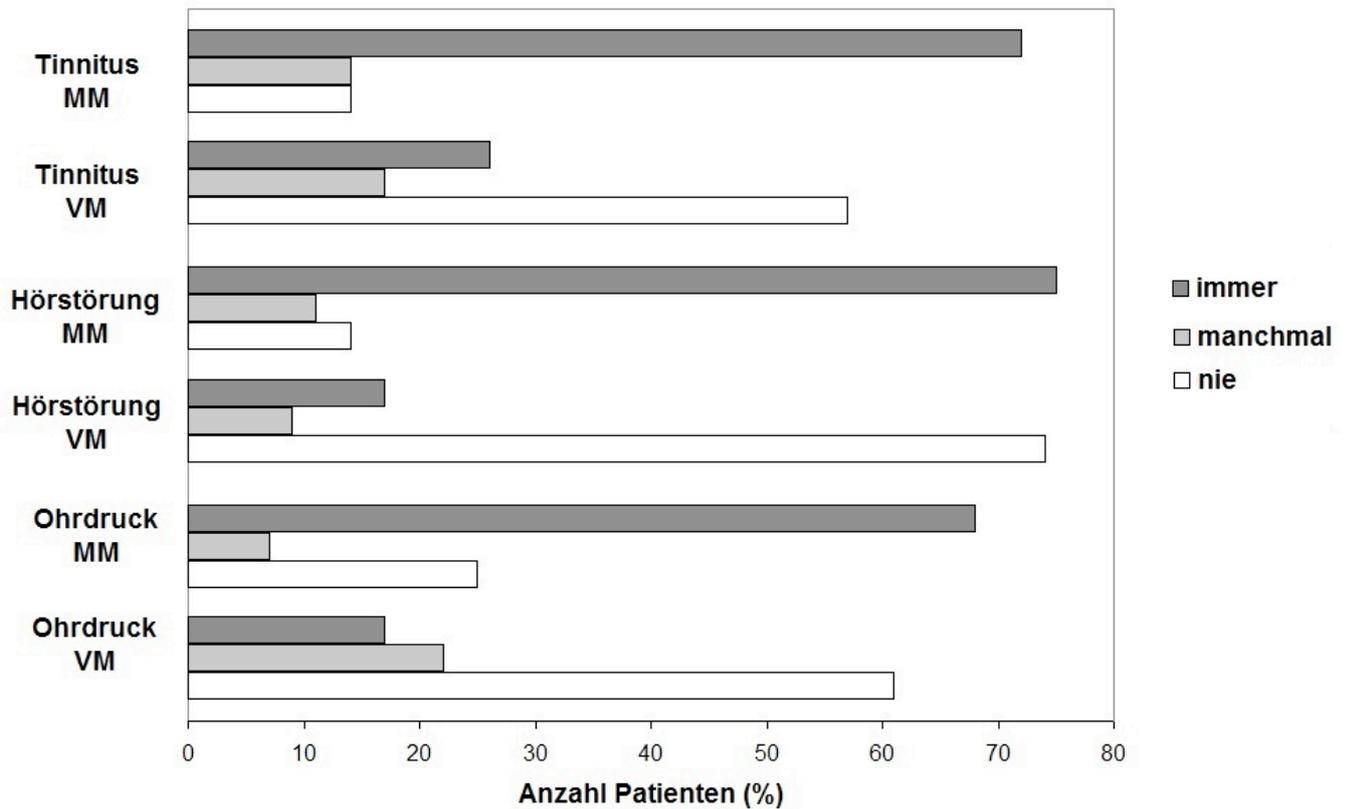
Die Attackenfrequenz variierte bei beiden Erkrankungen von mehrmals wöchentlich bis wenige Male pro Jahr. Wesentliche Unterschiede zwischen Morbus Menière und vestibulärer Migräne ergaben sich nicht (Abb. 16).



**Abbildung 16: Frequenz der Schwindelepisoden bei Morbus Menière (MM) und vestibulärer Migräne (vM).**

#### 4.5.4 Begleitsymptome während der Schwindelepisode

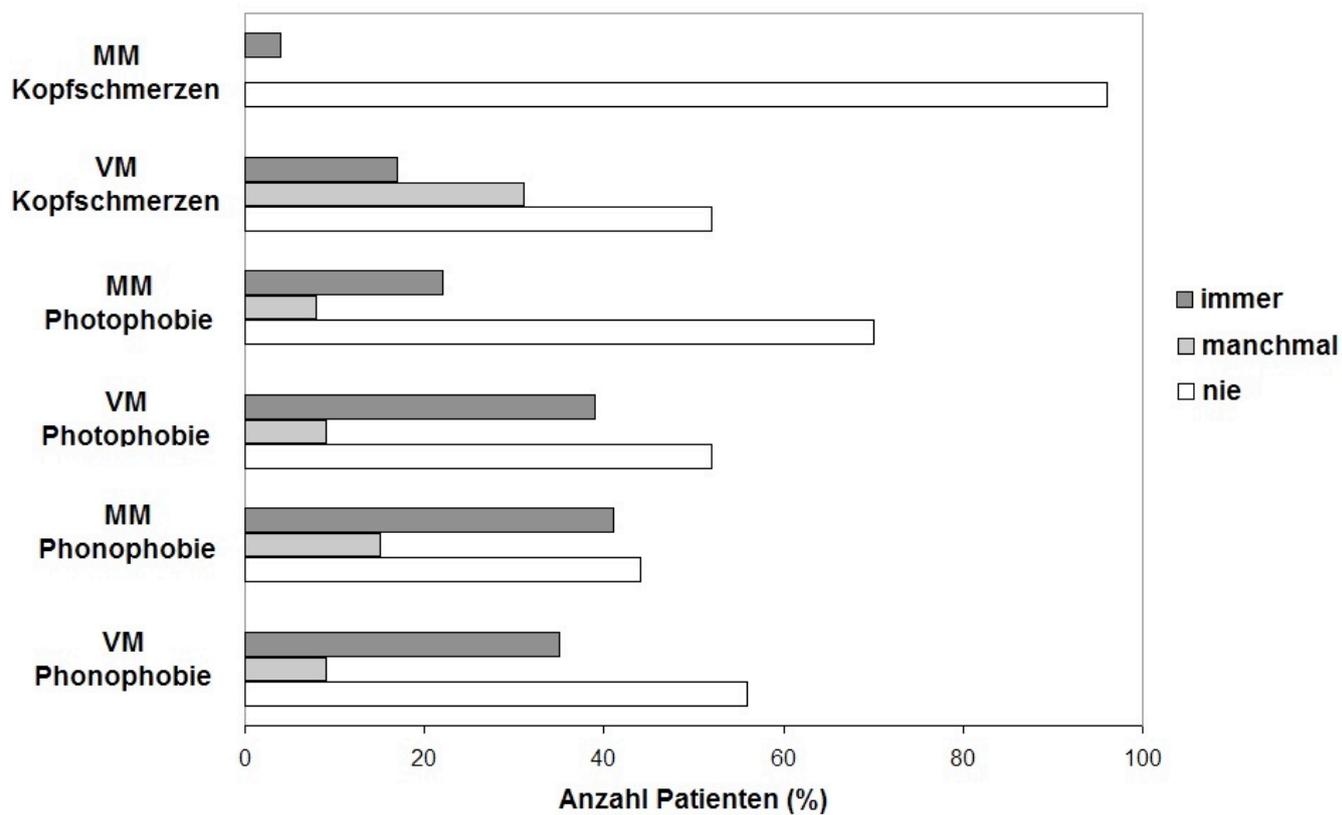
Bei 3/4 der Menière-Patienten begleiteten cochleäre Symptome wie Tinnitus, subjektive Hörstörung und Ohrdruck die Schwindelepisode immer, verglichen mit nur etwa 1/4 der Patienten mit vestibulärer Migräne. Zumindest gelegentlich traten cochleäre Begleitsymptome jedoch bei etwa der Hälfte der vM-Patienten auf (*Abb. 17*).



**Abbildung 17: Cochleäre Begleitsymptome bei Morbus Menière (n=28) und vestibulärer Migräne (n=23)**

*MM – Morbus Menière; VM – vestibuläre Migräne*

Die Hälfte der vM-Patienten gab an, Kopfschmerz und Schwindel ausschließlich isoliert voneinander zu erleben. Licht- und Geräuschempfindlichkeit waren bei weniger als der Hälfte der Patienten typische Begleitsymptome der Schwindelepisode. Mehr als die Hälfte der Menière-Patienten berichtete, zumindest zeitweise migränöse Symptome während der Schwindelepisode zu erleben. Am häufigsten trat Geräuschempfindlichkeit auf (*Abb. 18*).



*Abbildung 18: Migränöse Begleitsymptome bei Morbus Menière (MM) und vestibulärer Migräne (vM).*

## **5. Diskussion**

### **5.1 Limitationen der Studie**

Zu den Limitationen dieser Studie zählt zuvorderst die Größe des Studienkollektivs. Grund für die eher kleine Fallzahl von 53 Patienten ist vornehmlich die niedrige Response-Rate von 21 % der angeschriebenen Patienten und eine zeitlichen Restriktion, die eine Patientenrekrutierung über einen längeren Zeitraum nicht erlaubte. Ein Selektionsbias ist als weitere Limitation zu nennen. Die Patientenrekrutierung erfolgte an 4 Spezialambulanzen für Schwindel. Dadurch wurden mutmaßlich Patienten mit besonders ausgeprägten vestibulären Symptomen selektiert. Außerdem wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die aufgrund akuter Beschwerden klinisch vorstellig geworden waren. Es ist anzunehmen, dass dadurch vor allem Patienten eingeschlossen wurden, die in einer besonders aktiven Phase ihrer Erkrankung waren.

### **5.2 Häufigkeit pathologischer Befunde bei der kalorischen Testung und im Video-Kopfimpulstest**

Die erste Hypothese dieser Arbeit war zweiseitig. Sie ging davon aus, dass sich für den Video-Kopfimpulstest und die kalorische Testung eine unterschiedliche Sensitivität ergeben würde, da die Verfahren eine unterschiedliche Frequenzselektivität haben: Der vKIT prüft vor allem hochfrequente Kopfbewegungen (4-7 Hz), während die kalorische Testung den Niederfrequenzbereich (um 0,003 Hz) abdeckt (*Halmagyi 2004; Walther et al., HNO 2012; Jorns-Häderli, 2007*). Welche der beiden Untersuchungsmethoden die sensitivere sein würde, konnte aus den bisher publizierten Daten nicht vorausgesagt werden.

In der Gesamtgruppe ergab die kalorische Testung mit 47 % signifikant mehr pathologische Ergebnisse als der Video-Kopfimpulstest mit 25 %. Bisher gibt es nur eine Arbeit, die Menière- und vM-Patienten vergleichend mittels vKIT-Kopfimpulstest und kalorischer Testung untersuchte: Mahringer und Rambold (2013) arbeiteten mit einem großen Studienkollektiv, in dem unter anderem 26 Patienten mit Morbus Menière und 18 Patienten mit vestibulärer Migräne vertreten waren. Sie schlossen allerdings nur Patienten ein, die eine einseitige kalorische Untererregbarkeit aufwiesen. Insofern ist die vorliegende Arbeit die erste, die Patienten mit Morbus Menière und vestibulärer Migräne unselektiert und

unabhängig von deren Ergebnis in der kalorischen Testung mittels des vKIT untersuchte. Mahringer und Rambold fanden bei auffälliger kalorischer Testung einen pathologischen vKIT bei 41 % des Gesamtkollektivs, das neben Patienten mit Morbus Menière und vestibulärer Migräne auch solche mit Neuritis vestibularis und BPLS umfasste.

Blödown et al. (2013) untersuchten 46 Patienten mit Vestibularisschwannom mittels vKIT und kalorischer Testung und fanden eine einseitige kalorische Untererregbarkeit in 72 %, verglichen mit einem pathologischen vKIT in nur 41 % der Fälle. In beiden Studien ergaben sich somit in der kalorischen Testung – im Vergleich mit dem vKIT – häufiger pathologische Werte.

Rohrmeier et al. (2013) verglichen die kalorische Testung mit dem Bedside-Kopffimpulstest (bKIT). Sie untersuchten 151 Patienten mit Schwindel, davon 50 % peripher-vestibulärer Genese. Bei einem kalorischen Defizit zwischen 25 % und 50 % war der bKIT in 15 % der Fälle auffällig, wenn er von einem unerfahrenen Untersucher durchgeführt wurde. Die Sensitivität stieg auf 57 %, wenn die Untersuchung durch einen erfahrenen Kliniker erfolgte. Bei einem kalorischen Defizit >50 % stieg die Sensitivität auf 29 % und 73 %. Auch diese Ergebnisse lassen auf eine höhere Sensitivität der kalorischen Testung schließen.

Bei der Betrachtung der Sensitivität von Kopffimpulstest und kalorischer Testung ist die zu untersuchende Erkrankung eine entscheidende Variable. So fanden Schmid-Priscoveanu et al. (2001) bei Patienten mit akuter Neuritis vestibularis eine höhere Sensitivität des Kopffimpulstest mit scleral search coils (sKIT) verglichen mit der kalorischen Testung. Park et al. (2005) hingegen untersuchten Patienten mit Morbus Menière und verglichen ebenfalls sKIT und kalorische Testung. Dabei fanden sie eine Überlegenheit der kalorischen Testung. Park et al. vermuteten als Ursache für die Diskrepanz der Studienergebnisse die Frequenzselektivität der beiden Untersuchungsmethoden und die verschiedene Pathophysiologie der untersuchten Erkrankungen.

Zusammenfassend ergab sich im Gesamtkollektiv in der vorliegenden Arbeit beinahe doppelt so häufig eine einseitige kalorische Untererregbarkeit wie ein pathologischer vKIT. In der Literatur finden sich – bis auf wenige Ausnahmen (*Schmid-Priscoveanu et al., 2001*) – ebenfalls häufiger Auffälligkeiten in der kalorischen Testung als im Kopffimpulstest.

Bei 19 % der Patienten der vorliegenden Studie zeigten sowohl die kalorische Testung als auch der Kopffimpulstest ein pathologisches Ergebnis. Bei 47 % der Patienten ergaben beide einen unauffälligen Befund. Bei 38 % ergab sich eine einseitige kalorische Untererregbarkeit

während der Kopffimpulstest kein Defizit fand. In 11 % der Fälle hingegen ergab der Kopffimpulstest ein pathologisches Ergebnis, während die kalorische Testung einen Normalbefund erbrachte. Bei Blödown et al. (2013) ergab der vKIT bei 4 % der Patienten mit Vestibularisschwannom mit normaler kalorischer Erregbarkeit ein pathologisches Ergebnis.

In der Gruppe der Menière-Patienten ergab sich beim Vergleich der kalorischen Testung mit dem Kopffimpulstest eine deutlich höhere Anzahl pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,45$ , Fisher-Test). So zeigten 67 % der Menière-Patienten eine einseitige kalorische Untererregbarkeit, während der Kopffimpulstest in nur 37 % ein Defizit aufzeigte.

Arbeiten, die die Sensitivität von kalorischer Testung und Kopffimpulstest bei Menière-Patienten verglichen, zeigten ebenfalls eine Überlegenheit der kalorischen Testung. So ergab sich bei Park et al. (2005) eine auffällige kalorische Testung in 42 % der Fälle verglichen mit einem pathologischen sKIT bei nur 29 %. Bei Carey et al. (2002) waren es 46 % im Vergleich zu 12 % im sKIT. Schmid-Priscoveanu et al. (2001) zeigten bei einer anderen Erkrankung gegenteilige Ergebnisse: In ihrem Kollektiv von 24 Patienten mit Neuritis vestibularis zeigte der sKIT eine Sensitivität von 100 %, während die kalorische Testung das Defizit in der Gruppe akuter Erkrankungen zwar zuverlässig aufdeckte, bei chronisch Erkrankten jedoch nur in 64 % anzeigte. Park et al. (2005) diskutierten als Ursache für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen ihrer Arbeit und denen von Schmid-Priscoveanu et al. (2001) die Frequenzselektivität der beiden Untersuchungsmethoden. So prüft die kalorische Testung den Niederfrequenzbereich während der Kopffimpulstest im Hochfrequenzbereich testet (Halmagyi 2004; Jorns-Häderli, 2007; Walther et al., 2012). Betrachtet man die unterschiedliche Pathophysiologie der untersuchten Erkrankungen, so ergibt sich ein Hinweis darauf, weshalb die Ergebnisse der Untersuchungen so verschieden ausfallen: Für den Morbus Menière wurde ein selektiver Verlust von vornehmlich Typ II Haarzellen im Innenohr beschrieben (Tsuji et al., 2000). Park et al. mutmaßten, dass diese Typ II Haarzellen vor allem für die Aufnahme von Informationen im Niederfrequenzbereich verantwortlich seien, während die – intakten – Typ-I-Haarzellen hingegen eher den Hochfrequenzbereich vestibulärer Stimuli abdeckten. Der Morbus Menière wäre demnach eine Erkrankung, bei der vor allem der Niederfrequenzbereich geschädigt wird. Bei der Neuritis vestibularis hingegen gehen Typ I und Typ II Haarzellen gleichermaßen zugrunde (Park et al., 2005), die Erkrankung betrifft also das gesamte Frequenzspektrum. Übertragen auf die Untersuchungsmethoden bedeutet dies, dass die kalorische Testung beim Morbus Menière ein

Defizit verlässlicher anzeigt als der vKIT. Blödown et al. (2012) bestätigten mit ihrer Arbeit, dass der vKIT, je nach untersuchtem Krankheitsbild, unterschiedlich sensitiv sein kann. In ihrer Arbeit ergab der vKIT bei 94 % der Patienten mit Neuritis vestibularis ein pathologisches Ergebnis, verglichen mit nur 55 % in der Gruppe der Menière-Patienten. Zusammenfassend zeigte die vorliegende Arbeit bei Menière-Patienten zwar eine höhere Rate pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung (67 %) als im Kopffimpulstest (37 %) und deckt sich damit mit den Angaben in der Literatur, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

In der Gruppe der Patienten mit vestibulärer Migräne ergab sich bei 22 % eine einseitige kalorische Untererregbarkeit, der Kopffimpulstest ergab bei 9 % einen auffälligen Befund. Es fand sich somit ein Trend zu mehr pathologischen Befunden in der kalorischen Testung. Die einzige Arbeit, die bisher einen Vergleich von vKIT und kalorischer Testung bei Patienten mit vestibulärer Migräne angestellt hat, ist die von Mahringer und Rambold (2013): Bei auffälliger Kalorik in 100 % ergab sich in 11 % ein pathologischer vKIT, der bKIT war bei keinem der 18 Patienten auffällig. Neff et al. (2012) fanden bei 17 % der vM-Patienten eine einseitige kalorische Untererregbarkeit, während der bKIT in 3 % pathologisch war. Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten – wie auch die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen – für die vestibuläre Migräne eine höhere Rate pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung als im vKIT. Ob diese um 13 % höhere Rate Hinweise auf die Pathophysiologie der Erkrankung liefert oder lediglich dem Zufall entspringt, bleibt ungeklärt. Dass nur 22 % der Patienten in mindestens einer der beiden Untersuchungen ein auffälliges Ergebnis zeigten, gibt einen Hinweis darauf, dass die Funktionsstörung bei der vestibulären Migräne nicht vornehmlich peripher zu liegen scheint, wofür auch die klinischen Untersuchungsbefunde im Akutstadium und im Intervall sprechen (Dieterich und Brandt, 1999; von Brevern et al., 2005).

Beim Vergleich des vKIT mit der kalorischen Testung ergab sich in der Gesamtgruppe für den vKIT eine Sensitivität von 52 %, in der Menière-Gruppe von 55 % und in der vM-Gruppe von 40 %. Blödown et al. (2013) fanden bei der Untersuchung von Patienten mit Vestibularis-Schwannom für den vKIT eine Sensitivität von 41 %, gemessen an der MRT als Goldstandard. Die kalorische Testung erreichte eine Sensitivität von 72 %. Mahringer und Rambold (2013) zeigten an einem Studienkollektiv von Patienten mit Morbus Menière, vestibulärer Migräne, Neuritis vestibularis und anderen mit Schwindel einhergehenden

Erkrankungen für den vKIT eine Sensitivität von 41 % gemessen an der kalorischen Testung, welche bei allen Patienten pathologisch war. Die Studie konnte zeigen, dass der Kopfpulstest Defizite sensitiver aufdeckte, wenn eine der Erkrankung im Akutstadium befindlich war, als bei Patienten deren letzte Schwindelepisode länger als 5 Tage zurücklag (Sensitivität des vKIT 63 % bzw. 33 %). Es wurde außerdem die Sensitivität des bKIT mit der des vKIT verglichen. Der bKIT erreichte, gemessen am vKIT, eine Sensitivität von 74 %. Mehrere Studien verglichen den bKIT mit der kalorischen Testung bei Patienten mit Schwindel im Allgemeinen oder Erkrankungen wie Morbus Menière und Neuritis vestibularis und fanden für den bKIT eine Sensitivität zwischen 34 und 56 % (*Harvey et al., 1997; Beynon et al., 1998; Perez und Rama-Lopez, 2003; Mahringer und Rambold, 2013*). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität des bKIT umso höher lag, je ausgeprägter das kalorische Defizit war (*Beynon et al., 1998; Perez und Rama-Lopez et al., 2003*). Einzig Schmid-Priscoveanu et al. (2001) fanden bei Patienten mit Neuritis vestibularis im chronischen Stadium eine Überlegenheit des Kopfpulstests gegenüber der kalorischen Testung. Park et al. (2005) wiederum zeigten bei Menière-Patienten eine höhere Sensitivität der kalorischen Testung verglichen mit dem sKIT.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine Sensitivität des vKIT von 52 % für die Gesamtgruppe, gemessen an der kalorischen Testung. Blöadow et al. (2013) und Mahringer und Rambold (2013) zeigten für den vKIT eine ähnlich niedrige Sensitivität. Ein Vergleich kann jedoch nur bedingt angestellt werden, da diese beiden Studien über einen Goldstandard verfügten, die MRT zum Schwannom-Nachweis bzw. eine auffällige kalorische Testung in 100 %, an dem der vKIT gemessen werden konnte. Studien, die den Kopfpulstest mit der kalorischen Testung verglichen, zeigten für den bKIT ebenfalls eine niedrigere Sensitivität.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die erste Hypothese dieser Untersuchung, dass sich für Kopfpulstest und kalorische Testung eine unterschiedliche Sensitivität ergeben würde. Für die Gesamtgruppe ergab sich eine signifikant höhere Rate pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung als im vKIT. Auch für die Gruppen vestibuläre Migräne und Morbus Menière separat ergab sich eine höhere Rate pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung, dabei waren die Ergebnisse für die Gruppe der Menière-Patienten jedoch nicht signifikant.

Die Korrelation der Ergebnisse (pathologisch / nicht pathologisch) in der kalorischen Testung und im Kopffimpulstest war sowohl für die Korrelation nach Pearson ( $r = 0,46$ ) als auch für die Rangkorrelation nach Spearman ( $r = 0,4$ ) gering.

Blödown et al. (2013) fanden in ihrer Arbeit ebenfalls eine geringe Korrelation von vKIT und kalorischer Testung. Sie untersuchten hier Patienten mit Vestibularischwannom.

Bei Korrelation der numerischen Ergebniswerte für die kalorische Seitendifferenz und den Gain mit dem Alter ergab sich hingegen in der Menière-Gruppe keine Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Pearson:  $r = 0,23$ ).

Der Kopffimpulstest hat in den letzten Jahren durch seine einfache Handhabung und ökonomische Anwendung deutlich an Verbreitung gewonnen hat und wurde bereits als Alternative für die kalorische Testung diskutiert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass der Kopffimpulstest der kalorischen Testung in seiner Sensitivität unterlegen ist. Dies steht im Einklang mit einem Großteil der oben genannten Studien. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die ergänzende Anwendung des Kopffimpulstests die Detektionsrate von peripher-vestibulären Defiziten bedingt erhöhen kann. Ein Ersatz für die kalorische Testung ist er jedoch offensichtlich nicht. Vielmehr ist die Kombination beider Testverfahren sinnvoll, da aufgrund der frequenzselektiven Testung des VOR mittels thermischer Prüfung und vKIT eine frequenzselektive Schädigung des VOR bei peripher-vestibulären Erkrankungen nachgewiesen werden kann. Der Nachweis einer ungestörten VOR-Funktion im Hochfrequenzbereich (vKIT) bei gestörter VOR-Funktion im Niederfrequenzbereich (kalorische Testung) bereichert die Vestibularisdiagnostik mehr, als die geringere Testsensitivität des vKIT zunächst vermuten lässt. Vor allem im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen, z.B. destruktiven Verfahren (Gentamicintherapie) ist diese frequenzselektive Betrachtung vestibulärer Erkrankungen von Bedeutung.

### **5.3 Vergleich der kalorischen Testung und des Video-Kopffimpulstests bei Morbus**

#### **Menière und vestibulärer Migräne**

Die zweite Hypothese der vorliegenden Studie besagte, dass Menière-Patienten häufiger ein pathologisches Ergebnis in Kopffimpulstest und kalorischer Testung aufweisen würden als Patienten mit vestibulärer Migräne. Diese Überlegung basiert darauf, dass der Morbus Menière eine im Verlauf destruktive Erkrankung ist, die zu einer progredienten Affektion des Innenohres führt (Friberg et al., 1984; Merchant et al., 2005; Park et al., 2005). Die

vestibuläre Migräne hingegen scheint in der Mehrzahl der Fälle nicht-destruktiv zu verlaufen, wengleich in Einzelfällen eine bleibende Schädigung des Innenohres nachgewiesen wurde (*Viirre und Baloh, 1996; Lee et al., 2000; Radtke et al., 2002*).

In der vorliegenden Studie zeigten 67 % der Menière-Patienten eine einseitige kalorische Untererregbarkeit. Zahlreiche Studien fanden ähnliche Werte. So zeigten sich in älteren Arbeiten zur kalorischen Erregbarkeit pathologische Ergebnisse bei 48 bis 84 % der Menière-Patienten (*Enander und Stahle, 1967; Thomas und Harrison, 1971; Oosterveld, 1980; Green et al., 1991*). Neuere Studien fanden ein pathologisches Ergebnis in 42 bis 76 % der Fälle (*Carey et al., 2002; Perez und Rama-Lopez, 2003; Park et al., 2005; Neff et al., 2012; Wang et al., 2012; Shin et al., 2013*).

Bei den Patienten mit vestibulärer Migräne zeigte sich eine einseitige kalorische Untererregbarkeit in nur 22 % der Fälle. Ältere Arbeiten fanden eine kalorische Untererregbarkeit bei 8 bis 22 % der vM-Patienten (*Cutrer und Baloh, 1992; Cass et al., 1997; Dieterich und Brandt, 1999; Bayazit et al., 2001*). Diese Arbeiten orientierten sich allerdings noch nicht an den Diagnosekriterien nach Neuhauser et al. (2001). Anders die neueren Arbeiten, welche eine einseitige kalorische Untererregbarkeit in 16 bis 25 % der Fälle zeigten (*Celebisoy et al., 2008; Neff et al., 2012; Boldingh et al., 2013; Shin et al., 2013*). Radtke et al. (2012) zeigten eine Zunahme pathologischer Ergebnisse in der kalorischen Testung von 5 % auf 16 % innerhalb eines follow-up-Zeitraums von 9 Jahren.

Es zeigte sich außerdem eine signifikant höhere kalorische Seitendifferenz bei Patienten mit Morbus Menière im Vergleich zu den vM-Patienten. Die mittlere Seitendifferenz lag hier bei 37 %, bei den Patienten mit vestibulärer Migräne betrug sie nur 16 % ( $p=0,005$ ).

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit eine 3 Mal häufigere einseitige kalorische Untererregbarkeit bei Menière-Patienten als bei vM-Patienten und steht damit in Einklang mit bisher publizierten Angaben. Außerdem zeigte sich, dass eine ausgeprägte Seitendifferenz bei vM-Patienten selten vorkommt. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass bei Patienten mit einem Defizit in der kalorischen Testung die Diagnose eines Morbus Menière wahrscheinlicher ist als die einer vestibulären Migräne.

Im Video-Kopffimpulstest (vKIT) zeigten 37 % der Menière-Patienten ein pathologisches Ergebnis. Bisher gibt es nur zwei Arbeiten, die sich mit dem vKIT bei Morbus Menière (*Blödown et al., 2012; Mahringer und Rambold, 2013*) oder vestibulärer Migräne (*Mahringer und Rambold, 2013*) beschäftigten. Blödown et al. (2012) fanden eine höhere Rate pathologischer Ergebnisse bei Menière-Patienten als die vorliegende Arbeit. Sie nutzten ebenfalls den Video-Kopffimpulstest und zeigten in 55 % der Fälle einen auffälligen Befund. Es finden sich keine Angaben zum mittleren Alter und der Erkrankungsdauer ihrer Menière-Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei längerer Erkrankungsdauer ein Trend hin zu mehr pathologischen Ergebnissen im Kopffimpulstest besteht (s.u.). Insofern könnte die Ursache für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Blödown et al. und denen der vorliegenden Studie darin begründet sein, dass in der Studie von Blödown et al. die Patienten womöglich länger erkrankt waren.

Seltener fanden sich pathologische Ergebnisse im vKIT bei Mahringer und Rambold (2013). Sie zeigten bei 27 % der Menière-Patienten einen auffälligen vKIT, der bKIT (Bedside-KIT) war in 12 % pathologisch. Mahringer und Rambold schlossen nur solche Patienten ein, die eine einseitige Untererregbarkeit in der kalorischen Testung aufwiesen. In unserem Studienkollektiv hingegen hatten nur 22 % der vM-Patienten eine auffällige kalorische Testung. In der Literatur gibt es mehrfach Hinweise darauf, dass die Sensitivität des Kopffimpulstests mit zunehmendem Defizit in der kalorischen Testung zunimmt: Mahringer und Rambold (2013) selbst zeigten in ihrer Arbeit, dass der vKIT bei einer kalorischen Seitendifferenz von  $>42,5\%$  in 57 % der Fälle pathologisch war, im Vergleich mit nur 24 % bei einem kalorischen Defizit von  $<42,5\%$ . Bartolomeo et al. (2013) zeigten für den vKIT die beste Detektionsrate bei einem kalorischen Defizit von  $>52\%$ , hier lagen Sensitivität und Spezifität bei 93 %. Erst bei einem kalorischen Defizit von  $>62,5\%$  ergab sich eine 100 %ige Sensitivität. Perez und Rama-Lopez (2003) fanden für den bKIT ähnliche Ergebnisse: Bei einem kalorischen Defizit von  $>42,5\%$  lag die Sensitivität bei 78 %.

Aus diesen Studien geht hervor, dass die Sensitivität des Kopffimpulstests deutlich vom Ausmaß des kalorischen Defizits abhängt. Mahringer und Rambold (2013) schlossen nur Patienten mit einseitiger kalorischer Untererregbarkeit ein. Deshalb wäre davon auszugehen gewesen, dass der Kopffimpulstest häufiger pathologisch ausfällt als bei unserem Patientenkollektiv, in dem in nur 22 % eine auffällige kalorische Testung vorlag. Das Gegenteil war jedoch der Fall, Mahringer und Rambold zeigten 10 % weniger auffällige Ergebnisse. In der Arbeit finden sich keine Angaben zur Erkrankungsdauer der Menière-Patienten, womöglich waren die Patienten kürzer erkrankt als unser Studienkollektiv.

Andere Arbeiten untersuchten Menière-Patienten mithilfe des bKIT und fanden mit 35-37 % pathologischen Ergebnissen ähnliche Werte wie die vorliegende Arbeit für den vKIT (*Perez und Rama-Lopez, 2003; Neff et al., 2012*). Mit dem Magnetspulen-Kopfimpulstest (sKIT) fanden sich niedrigere Raten pathologischer Ergebnisse: *Park et al. (2005)* untersuchten 38 Menière-Patienten und zeigten in 29 % der Fälle ein auffälliges Ergebnis. *Carey et al. (2002)* untersuchten Menière-Patienten vor und nach Gentamicin-Injektion. Initial zeigte der sKIT in nur 12 % der Fälle ein auffälliges Ergebnis, nach Gentamicin-Instillation war er bei allen Patienten pathologisch. Zusammenfassend zeigt sich in der Literatur ein pathologischer KIT bei 12-55 % der Menière-Patienten. Die Daten der vorliegenden Arbeit liegen mit 37 % pathologischer Ergebnisse innerhalb dieses Bereiches.

Die vorliegende Arbeit fand bei 9 % der Patienten mit vestibulärer Migräne einen auffälligen Befund im Video-Kopfimpulstest. Bisher untersuchte nur eine Arbeitsgruppe vM-Patienten mithilfe des vKIT. (*Mahringer und Rambold, 2013*) Sie fanden ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie: pathologische Befunde ergaben sich in 11 % der Fälle. Vergleichend untersuchten sie die Patienten auch mit dem bKIT, hier ergab sich bei keinem der 18 vM-Patienten ein auffälliger Befund. *Neff et al. (2012)* untersuchten 71 Patienten mit vestibulärer Migräne mittels des bKIT und fanden ein pathologisches Ergebnis bei 3 %. *Boldingh et al. (2013)* zeigten eine überraschend hohe Rate pathologischer Ergebnisse im bKIT: Bei der Untersuchung von 38 vM-Patienten war der bKIT bei 26 % auffällig und damit um 10 % häufiger als die kalorische Testung. Die Autoren selbst sahen dieses unerwartete Ergebnis in der Rate falsch-positiver Ergebnisse begründet und verwiesen auf die Nutzung des vKIT für verlässlichere Werte. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt eine höhere Sensitivität des vKIT im Vergleich mit dem bKIT vermuten, zumindest bei Patienten mit vestibulärer Migräne.

Die vorliegende Arbeit ist eine der ersten, die Patienten mit vestibulärer Migräne mittels vKIT untersuchte. Unsere Ergebnisse, wie auch die von *Mahringer und Rambold*, zeigen, dass ein pathologischer vKIT bei etwa 10 % der vM-Patienten vorkommt. Für die klinische Praxis bedeutet dieses Ergebnis, dass ein pathologischer vKIT für die vestibuläre Migräne eher untypisch ist und Anlass sein sollte, andere peripher-vestibuläre Erkrankungen wie einen Morbus Menière oder ein Vestibularisschwannom in Erwägung zu ziehen.

Die Hypothese, dass mehr Menière- als vM-Patienten ein pathologisches Ergebnis in den Untersuchungen aufweisen würden, konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Es

zeigten signifikant mehr Menière-Patienten eine einseitige kalorische Untererregbarkeit als Patienten mit vestibulärer Migräne ( $p=0,002$ ). Auch im Kopfpulstest zeigten signifikant mehr Menière-Patienten ein pathologisches Ergebnis, verglichen mit der vM-Gruppe ( $p=0,025$ ). Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass ein pathologisches Ergebnis sowohl im vKIT als auch in der kalorischen Testung bei der vestibulären Migräne selten vorkommt und differentialdiagnostisch eher an destruktiv verlaufende Erkrankungen wie den Morbus Menière denken lassen sollte. Je ausgeprägter das kalorische Defizit, desto unwahrscheinlicher die Diagnose einer vestibulären Migräne.

Die beiden Untersuchungsmethoden prüfen vor allem auf das Vorliegen eines peripher-vestibulären Defizits. Die Ergebnisse geben somit Hinweise darauf, dass beim Morbus Menière deutlich häufiger eine dauerhafte Affektion peripher-vestibulärer Strukturen im Sinne eines destruktiven Prozesses vorliegt, als bei der vestibulären Migräne. Diese Hypothese wird durch mehrerer Studien gestützt: Von Brevern et al. (2005) zeigten bei 20 Patienten mit akuter vestibulärer Migräne, dass bei 50 % Hinweise auf eine zentrale Funktionsstörung vorlagen, während nur 15 % der Patienten eine periphere Dysfunktion zeigten. Bei 35 % war eine Zuordnung zu einer der beiden Lokalisationen nicht sicher möglich. Diese Studie untersuchte die Patienten in der Akutphase, während die Patienten in unserer Arbeit im schwindelfreien Intervall untersucht wurden. Eine aktuelle Studie von Boldingh et al. (2013) untersuchte 38 vM-Patienten im Intervall, unter anderem mittels bKIT. Bei 24 % zeigten sich Hinweise auf ein zentrales Defizit, eine periphere Affektion war bei 16 % der Patienten zu vermuten. In 30 % war eine gemischt zentral-periphere Genese anzunehmen, während die restlichen 30 % kein vestibuläres Defizit aufzeigten.

Da hier ausschließlich der periphere Anteil des Vestibularapparates untersucht wurde, kann die vorliegende Arbeit keine Aussage zum Ausmaß der Beteiligung zentraler Strukturen machen. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine Beteiligung peripherer Strukturen bei der vestibulären Migräne nur bei einer Minderheit vorkommt, beim Morbus Menière ist sie hingegen die Regel.

#### **5.4 Erkrankungsstadium und Befunde aus kalorischer Testung und Video-Kopfpulstest**

Die dritte Hypothese besagte, dass im Frühstadium des Morbus Menière häufiger unauffällige Ergebnisse als im Spätstadium zu erwarten wären, sowohl in der kalorischen Testung als auch im Kopfpulstest. Grund für diese Annahme ist, dass in den ersten Jahren der Erkrankung

meist eine vollständige Rückbildung der vestibulären und cochleären Symptome zwischen den Schwindelepisoden stattfindet (*Sajjadi und Paparella, 2008*).

Von 53 Patienten waren 27 weniger als 5 Jahre (Frühstadium) und 26 Patienten mehr als 5 Jahre erkrankt (Spätstadium). Von den Patienten im Frühstadium wiesen 44 % eine einseitige kalorische Untererregbarkeit auf, verglichen mit 50 % der Patienten im Spätstadium, die Differenz war hierbei nicht signifikant.

Im vKIT zeigten 19 % der Patienten im Frühstadium ein pathologisches Ergebnis, verglichen mit 31 % der Patienten im Spätstadium, das Ergebnis war nicht signifikant. Es zeigte sich allerdings, dass Patienten mit pathologischem Ergebnis im vKITKopfimpulstest einen Trend ( $p = 0,085$ ) zu einer längeren Erkrankungsdauer zeigten. Durchschnittlich waren sie 4,1 Jahre länger erkrankt als solche mit unauffälligem vKIT.

Bisher gibt es keine Studien, die sowohl Patienten mit Morbus Menière als auch solche mit vestibulärer Migräne auf den Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Untersuchungsergebnis in der kalorischen Testung und im vKIT untersuchten. Um die dritte Hypothese zu prüfen, wurden die 30 Menière-Patienten isoliert betrachtet. Die Gruppe wurde wiederum in Patienten im Frühstadium ( $n = 17$ ) und im fortgeschrittenen Stadium ( $n = 13$ ) unterteilt. In der kalorischen Testung ergab sich für 59 % der Patienten im Frühstadium eine einseitige Untererregbarkeit, verglichen mit 77 % der Patienten im Spätstadium, das Ergebnis war nicht signifikant. Der vKIT ergab bei 24 % der Patienten im Frühstadium einen auffälligen Befund, verglichen mit 54 % im Spätstadium. Hier zeigte sich ein Trend ( $p = 0,13$ ) zu einer höheren Anzahl pathologischer Ergebnisse im Spätstadium.

Einige Arbeiten geben Hinweise darauf, dass beim Morbus Menière das kalorische Defizit mit der Dauer der Erkrankung zunimmt (*Friberg et al., 1984*). Andere Autoren fanden keine solche Korrelation (*Katsarkas, 1996*). Es gibt bisher wenige Studien, die sich mit einem Zusammenhang zwischen Kopfimpulstest und Erkrankungsstadium beschäftigten: *Manzari et al. (2011)* definierten als Frühstadium eine Erkrankungsdauer von weniger als einem Jahr. Sie zeigten bei Patienten im Frühstadium eine Zunahme des *Gains* kurz vor der Schwindelepisode. Ähnliche Ergebnisse fanden *Maire und van Melle (2008)* mittels rotatorischer Testverfahren. Diese beiden Studien zielten jedoch darauf ab, die Patienten kurz vor, während und direkt nach einer Schwindelepisode zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurden hingegen Menière-Patienten im Intervall untersucht. Außerdem wurde der *cCut-off* zwischen Früh- und Spätstadium hier mit 5 Jahren deutlich später gesetzt als von den zitierten Autoren.

Die Pathophysiologie des Morbus Menière könnte eine Erklärung dafür liefern, weshalb sich in der vorliegenden Arbeit bei Patienten im Frühstadium bereits in über 50 % der Fälle ein kalorisches Defizit zeigte, während sie im Intervall häufig noch beschwerdefrei waren: Angenommen wird eine plötzliche – aber temporäre – Durchlässigkeit der Endolymph-Membran mit resultierender Vermischung von Endo- und Perilymphe und Irritation von Haarzellen (*Gleich et al., 2008*), die zur Menière-Episode führt. Ein Wiederverschluss der Endolymph-Membran durch reparative Prozesse würde zur Beendigung der Episode führen. Da jedoch mit jedem Ereignis dieser Art mutmaßlich vestibuläre Haarzellen in Mitleidenschaft gezogen werden, nimmt die Erregbarkeit des Gleichgewichtsorgans ab. Gleichzeitig führt die zentrale Kompensation dazu, dass der graduelle Verlust von Haarzellen zu Beginn nicht vom Patienten bemerkt wird. Die kalorische Testung hingegen ist ausreichend sensitiv, um den Haarzellverlust aufzudecken.

Eine weitere Ursache der häufigen kalorischen Untererregbarkeit bei Menière-Patienten im Frühstadium kann im Aufbau der Studie begründet sein: Der *cut-off* zwischen Früh- und Spätstadium wurde bei 5 Jahren – und damit relativ spät – gesetzt. Die Wahl eines kürzeren Intervalls zur Definition des Frühstadiums mag dazu führen, dass weniger Patienten bereits ein kalorisches Defizit aufweisen. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte der *cut-off* in dieser allerdings Studie nicht früher gesetzt werden, ohne zu einer unausgewogenen Gruppenbesetzung zu führen. Insofern bedarf es weiterer Studien, um in Erfahrung zu bringen, wie früh im Krankheitsverlauf das Gleichgewichtsorgan bereits Defizite aufweist, die vom Patienten vorerst noch nicht bemerkt werden.

Für die klinische Praxis bedeuten die vorliegenden Ergebnisse, dass sich auch bei Patienten, die im Intervall oftmals noch beschwerdefrei sind, bereits relativ häufig Auffälligkeiten in den apparativen Untersuchungen zeigen.

## **5.5 Sekundäre Endpunkte**

Als sekundäre Endpunkte wurden in der vorliegenden Studie demographische Daten, Erstmanifestationsalter und Erkrankungsdauer sowie klinische Merkmale der Schwindelattacken erfasst. Dabei reichte die Stichprobengröße nicht aus, um demographische Aspekte und das klinische Spektrum der beiden Erkrankungen zuverlässig zu beschreiben.

Dennoch handelt es sich um relevante Ergebnisse, die vor dem Hintergrund der bisherigen Literatur zu diskutieren sind.

### **5.5.1 Patientenkollektiv und demographische Daten**

Von den 53 untersuchten Patienten waren 68 % weiblich. In der Gruppe der Menière-Patienten fanden sich 3,3-mal mehr Frauen, bei den Patienten mit vestibulärer Migräne betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern etwa 3:1. In der Literatur schwanken die Angaben für das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei vestibulärer Migräne zwischen 1,5- bis 5-fach (*Dieterich und Brandt, 1999; Brantberg et al., 2005; Cha et al., 2009; Eggers et al., 2011*). Neuhauser et al. (2001) fanden keinen signifikanten Unterschied im Frauenanteil beim Vergleich von vM-Patienten mit Migräne-Patienten. Sie schrieben den Frauenüberhang bei der vestibulären Migräne der Tatsache zu, dass auch nach den vorliegenden großen epidemiologischen Studien deutlich mehr Frauen als Männer an Migräne erkranken (*Rasmussen et al., 1991; Göbel et al., 1994; Lipton et al., 2007*). Der dreifach höhere Frauenanteil, der sich in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der Patienten mit vestibulärer Migräne zeigte, deckt sich also mit den Angaben in der Literatur.

Für den Morbus Menière wird in der Literatur ein etwa 1,3-faches Überwiegen des weiblichen Geschlechts angegeben (*Eggers und Zee, 2010*). Die vorliegenden Daten weichen mit einem 3,3fach höheren Frauenanteil von diesen Angaben ab, sie liegen allerdings noch deutlich unter denen von Chaves et al. (2007), die in ihrem Studienkollektiv einen beinahe 5-fach höheren Frauenanteil ermittelten.

Ein Grund für den höheren Frauenanteil in der vorliegenden Studie könnte darin liegen, dass Frauen das Gesundheitssystem häufiger in Anspruch nehmen. Dadurch kann bei einer Rekrutierung von Patienten aus Schwindelambulanzen der Frauenanteil höher sein als in bevölkerungsbezogenen Studien.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse einen höheren Frauenanteil sowohl bei der vestibulären Migräne als auch beim Morbus Menière, wengleich unsere Quote beim Morbus Menière höher ist, als bisher berichtet. Die Ursache dieser Abweichung kann in der relativ kleinen Fallzahl und in der Rekrutierung über Schwindelambulanzen begründet sein.

Die Prävalenz der Migräne in der deutschen Normalbevölkerung liegt bei etwa 11 % (*Göbel et al., 1994*). In der vorliegenden Studie erfüllten 20 % der Patienten mit Morbus Menière die ICHD-Kriterien für Migräne. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Brantberg und Baloh (*2011*) sowie Rassekh und Harker (*1992*), bei denen 21 % und 22 % der Menière-Patienten unter Migräne litten. Andere Studien zeigen mit 32 bis 59 % eine höhere Prävalenz für Migräne bei Morbus Menière (*Radtko et al., 2002; Ibekwe et al., 2008; Neff et al., 2012*). Somit liegen die ermittelten Werte im unteren Bereich der publizierten Angaben. Dies könnte sich dadurch erklären, dass die vorliegende Studie sehr genau darauf abzielte, eine Überlappung der beiden Krankheitsbilder Morbus Menière und vestibuläre Migräne zu vermeiden und somit Patienten ausschloss, die beide Diagnosen erfüllten. Radtko et al. (*2002*) hingegen schlossen Menière-Patienten, die zusätzlich an vestibulärer Migräne erkrankt waren, nicht aus. Neff et al. untersuchten ebenfalls eine Gruppe von Patienten mit einem Mischbild beider Erkrankungen. Daher ist davon auszugehen, dass der Ausschluss von Patienten mit vestibulärer Migräne *und* Morbus Menière aus der vorliegenden Studie eine niedrigere Migräne-Prävalenz bei Menière-Patienten ergab.

Patienten mit vestibulärer Migräne waren in der vorliegenden Studie mit 46,1 Jahren signifikant jünger als solche mit Morbus Menière mit 53,6 Jahren. In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse: So waren Patienten mit vestibulärer Migräne 6 bis 11 Jahre jünger als jene mit Morbus Menière (*Battista, 2004; Brantberg und Baloh, 2011; Neff et al., 2012*). Wenngleich das niedrigere Alter der vM-Patienten auf eine unbeabsichtigte Selektion in der Patientenrekrutierung hinweisen könnte, so ist dies eher unwahrscheinlich, da die Patientenakten der letzten Jahre unabhängig vom Alter und in 4 verschiedenen Kliniken an 4 verschiedenen Standorten gesichtet wurden. Vielmehr erkrankten Patienten mit vestibulärer Migräne tatsächlich etwa 10 Jahre früher als Patienten mit Morbus Menière (*Battista, 2004; Neff et al., 2012*). Es ist anzunehmen, dass sie deshalb auch vornehmlich in jüngeren Jahren einen Arzt aufsuchen, während sie im weiteren Krankheitsverlauf bereits über ihre Erkrankung informiert sind und weniger häufig den Rat eines Arztes einholen.

### **5.5.2 Alter bei Erstmanifestation von Schwindel und Migräne sowie Erkrankungsdauer**

In der vorliegenden Arbeit ergab sich für Patienten mit vestibulärer Migräne ein signifikant früheres Auftreten der ersten Schwindelepisode, nämlich durchschnittlich 9,7 Jahre früher als bei Patienten mit Morbus Menière. So waren vM-Patienten durchschnittlich 37 Jahre alt, als

sie das erste Mal eine Schwindelattacke erlebten, im Vergleich mit 46 Jahren bei der Menière-Gruppe.

Radtke et al. (2011) fanden eine Erstmanifestation des Schwindels mit 39 Jahren bei Patienten mit sicherer vestibulärer Migräne und 44 Jahren bei denen mit wahrscheinlicher vestibulärer Migräne. Andere Arbeiten zeigten bei vM-Patienten ein durchschnittliches Schwindel-Erstmanifestationsalter zwischen 32 und 40 Jahren (Cutrer und Baloh, 1992; Dieterich und Brandt, 1999; Cohen et al., 2011; Boldingh et al., 2013). Für den Morbus Menière zeigten mehrere Studien eine Schwindel-Erstmanifestation zwischen 43 und 51 Jahren (Chaves et al., 2007; Brantberg und Baloh, 2011; Neff et al., 2012), Schwindel trat bei Patienten mit Morbus Menière durchschnittlich 6 bis 10 Jahre später auf als bei vM-Patienten (Brantberg und Baloh, 2011; Neff et al., 2012). Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass sich eine vestibuläre Migräne signifikant früher manifestiert als ein Morbus Menière. Sie sind dabei im Einklang mit zahlreichen anderen Studien.

Die Patienten mit vestibulärer Migräne in dieser Studie erlebten mit durchschnittlich 26 Jahren ihre erste *Migräne-Attacke*, durchschnittlich 11 Jahre vor ihrer ersten Schwindelepisode mit 37 Jahren. Auch andere Arbeiten beschrieben ein erstmaliges Auftreten von Migräne bei vM-Patienten mit durchschnittlich 24 bis 28 Jahren (Cutrer und Baloh, 1992; Eggers et al., 2011; Boldingh et al., 2013). Von Brevern et al. (2005) und Radtke et al. (2011) gaben mit 22 und 20 Jahren ein früheres Erstmanifestationsalter für Migräne bei vM-Patienten an, Cohen et al. (2011) mit erst 30 Jahren ein deutlich späteres. Mehrere Arbeiten zeigten, dass zwischen dem erstmaligen Auftreten von Migräne und Schwindel bei vM-Patienten durchschnittlich 8 bis 9 Jahre lagen (Brantberg et al., 2005; Celebisoy, 2008 Cohen et al., 2011; Boldingh et al., 2013).

Die 6 Patienten mit Morbus Menière die zusätzlich an Migräne litten, hatten mit durchschnittlich 27 Jahren erstmalig Migräne-Kopfschmerzen. Somit begannen diese deutlich früher als die Menière-Symptomatik, die mit durchschnittlich 46 Jahren erstmalig auftrat. Ähnliche Ergebnissen zeigten Radtke et al. (2002), deren 78 Menière-Patienten ihre erste Migräneepisode mit durchschnittlich 32 Jahren erlebten, während die Menière-typischen Symptome erst im Alter von 46 Jahren begannen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine Migräne bei Patienten mit vestibulärer Migräne oft zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr beginnt, während der Schwindel sich erst

etwa 10 Jahre später manifestiert. Auch beim Morbus Menière beginnt eine komorbide Migräne in der 3. Lebensdekade und geht den Menière-Symptomen um Jahre voraus.

Es wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson geprüft, ob das Alter einen Einfluss auf die Ergebnisse im vKIT und in der kalorischen Testung hatte. Es zeigte sich, dass Alter und Seitendifferenz nicht miteinander korrelierten (*Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,005$* ). Ebenso verhielt es sich für den Gain (*Korrelationskoeffizient nach Pearson für Alter und Gain =  $-0,035$* ). Da die Werte der vorliegenden Arbeit größtenteils nicht normalverteilt waren, wurde zusätzlich eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Auch hier ergab sich keine signifikante Korrelation. Die Altersdifferenz zwischen den beiden Gruppen beeinflusste daher die Ergebnisse nicht.

### **5.5.3 Einfluss der Erkrankungsdauer**

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein Trend ( $p = 0,085$ ) zu einer längeren Erkrankungsdauer bei Patienten mit auffälligem vKIT, sie waren durchschnittlich 4,1 Jahre länger erkrankt als diejenigen mit normalem vKIT. Bisher analysierte keine Studie den Zusammenhang zwischen vKIT und Erkrankungsdauer bei Patienten mit Morbus Menière und vestibulärer Migräne. Bei Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in der kalorischen Testung zeigte sich kein Zusammenhang des Ergebnisses mit der Erkrankungsdauer. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der vKIT möglicherweise umso sensitiver wird, je länger die Erkrankung besteht.

### **5.5.4 Dauer und Frequenz der Schwindelepisoden**

Die Mehrheit der Menière-Patienten (56 %) berichtete über Schwindelepisoden von einer bis 24 Stunden Dauer. Seltener (33 %) hielt der Schwindel für weniger als eine Stunde an. Nur 11 % gaben Episoden von mehr als 24 Stunden an. Auch in der Literatur wurde das Überwiegen einer Attackendauer von Minuten bis maximal 24 Stunden beschrieben, Episoden dieser Länge traten bei 59 bis 74 % der Menière-Patienten auf (*Green et al., 1991; Haid et al., 1995; Shin et al., 2013*).

Etwa die Hälfte der Patienten mit vestibulärer Migräne (48 %) erlebte Schwindelepisoden von einer bis 24 Stunden Dauer. Auch eine Dauer von weniger als einer Stunde (30 %) und mehr

als 24 Stunden (22 %) war nicht selten. Auch Dieterich und Brandt (1999), Neuhauser et al. (2006), Cha et al. (2009) und Boldingh et al. (2013) zeigten überwiegend Schwindelepisoden mit einer Dauer von ein bis 24 Stunden. Doch auch eine Dauer von über einem Tag (21 bis 42 %) (Cha et al., 2009; Boldingh et al., 2013) und weniger als einer Stunde (46-63 %) kamen recht häufig vor (Brantberg et al., 2005; Celebisoy et al., 2008; Shin et al., 2013).

Etwa die Hälfte der Menière-Patienten (48 %) erlebte 1 bis 11 Schwindelepisoden pro Jahr. Die andere Hälfte erlebte Episoden mehrmals im Monat, 26 % von ihnen sogar mehrmals wöchentlich. Nur 4 % beklagten Schwindel seltener als 1 Mal im Jahr. Chaves et al. (2007) und Haid et al. (1995) berichteten über einen hohen Anteil wöchentlicher (42 bis 46 %) und täglicher (20 bis 27 %) Schwindelepisoden bei Menière-Patienten. Eine solch hohe Frequenz war in der vorliegenden Arbeit deutlich seltener. Es ist bekannt, dass Intensität und Frequenz der Schwindelepisoden mit fortschreitender Erkrankungsdauer zumeist abnehmen (Green et al., 1991; Sumi et al., 2012). Haid et al. (1995) machten keine Angaben zur Erkrankungsdauer ihrer Patienten, möglicherweise waren sie weniger lang erkrankt als die Patienten in dieser Arbeit. Die Patienten von Chaves et al. hingegen waren mit 7 Jahren ebenso lang erkrankt wie die Patienten der vorliegenden Arbeit. Hier bleibt die Ursache für die unterschiedliche Frequenz der Schwindelepisoden unklar.

Von den Patienten mit vestibulärer Migräne erlebten 32 % 1 bis 11 Mal im Jahr eine Episode mit Schwindel, weitere 32 % mehrmals monatlich und wiederum 32 % mindestens 1 Mal wöchentlich. Nur 4 % litten weniger als 1 Mal im Jahr unter Schwindel. Angaben zur Frequenz der Schwindelepisoden bei Patienten mit vestibulärer Migräne sind in den bisherigen Arbeiten eher selten zu finden. In zwei Studien ergaben sich wöchentliche Schwindelepisoden bei 25 bis 36 % der vM-Patienten, während 45 bis 47 % nur einige Male im Jahr Schwindel erlebten (Brantberg et al., 2005; Boldingh et al., 2013). Brantberg et al. (2005) beschrieben jedoch auch in 30 % der Fälle Schwindelepisoden seltener als 1 Mal im Jahr, verglichen mit nur 4 % in der vorliegenden Arbeit. Möglicherweise ist diese Diskrepanz darin begründet, dass Brantberg et al. ihre Patienten nicht mithilfe der Kriterien nach Neuhauser et al. auswählten. Dadurch war die Selektion der Patienten vermutlich nicht streng genug und es wurden auch solche Patienten eingeschlossen, die nicht an vestibulärer Migräne erkrankt waren.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit Morbus Menière vornehmlich Schwindelepisoden von 1 bis 24 Stunden Dauer erleben, die zumeist seltener als 1 Mal im Monat aber häufiger als 1 Mal im Jahr auftreten. Patienten mit vestibulärer Migräne haben dagegen eine variabelere Attackendauer, von Minuten bis zu mehreren Tagen. Hier finden sich am häufigsten Episoden von Minuten bis Stunden. Die Frequenz der Attacken verteilt sich relativ gleichmäßig von wöchentlich über monatlich bis zu mehrmals jährlich, wenige Patienten leiden seltener als 1 Mal im Jahr unter Schwindel.

### **5.5.5 Begleitsymptome während der Schwindelepisode**

Von den 28 hierzu befragten Patienten mit Morbus Menière gaben 86 % an, zumindest zeitweise Tinnitus als Begleitsymptom der Schwindelepisode zu erleben. Ebenfalls 86 % berichteten über subjektiven Hörverlust. Ohrdruck begleitete den Schwindel zumindest zeitweise bei 75 % der Patienten.

Brantberg und Baloh (2011) fanden vergleichbare Werte: Tinnitus trat bei 80 % der Menière-Patienten auf, Ohrdruck bei 73 %. Subjektiver Hörverlust wurde mit 59 % seltener berichtet. Radtke et al. (2002) fanden tendenziell seltener cochleäre Begleitsymptome: In 72 % Tinnitus, in 54 % subjektiven Hörverlust und in 68 % Ohrdruck.

Beinahe die Hälfte (48 %) der Patienten mit vestibulärer Migräne berichtete, dass cochleäre Symptome die Schwindelepisode zumindest zeitweise begleiteten. Bei 44 % in Form eines Tinnitus, bei 39 % als Ohrdruck und bei 26 % als subjektive Hörminderung. Cochleäre Symptome wurden in der Literatur bei 11 bis 38 % der vM-Patienten berichtet (Cass et al., 1997; Neuhauser et al., 2006; Cha et al., 2009; Radtke et al., 2011; Neff et al., 2012). Die von Brantberg und Baloh (2011) berichteten Zahlen ähneln unseren Ergebnissen: Sie untersuchten ein Kollektiv von Patienten mit *benign recurrent vertigo*. Hier traten in 30 % Tinnitus, in 18 % subjektiver Hörverlust und in 44 % Ohrdruck auf.

Damit berichteten in dieser Studie mehr vM-Patienten über cochleärer Begleitsymptome als in bisherigen Arbeiten. Radtke et al. (2012) zeigten in einer *follow-up*-Studie, dass die Zahl von Patienten mit cochleären Begleitsymptomen von initial 16 % auf 49 % nach 9 Jahren anstieg. Die vM-Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 9,5 Jahren auf, während die Patienten in den Studien, in denen die Erkrankungsdauer angegeben wurde, kürzer erkrankt waren. Somit unterstützen unsere

Ergebnisse die von Radtke et al. (2012), welche eine deutliche Zunahme cochleärer Begleitsymptome mit der Erkrankungsdauer zeigten.

Bei etwa der Hälfte der vM-Patienten (48 %) wurde die Schwindelepisode zumindest zeitweise von Migräne-typischem Kopfschmerz begleitet, ebenso häufig von Lichtempfindlichkeit. Etwas seltener trat begleitend eine Geräuschempfindlichkeit auf (43 %). Auch Brantberg et al. (2005), Salhofer et al. (2010) und Cha et al. (2009) berichteten, dass bei etwa der Hälfte ihrer Patienten Kopfschmerz und Schwindel zumindest zeitweise gemeinsam auftraten. Andere Arbeiten berichteten über Kopfschmerzen als Begleitsymptom bei 91 bis 95 %, Photophobie bei 62 bis 89 % und Phonophobie bei 56 bis 63 % der Patienten (Neuhauser et al., 2006; Boldingh et al., 2013).

Im Vergleich mit den zuletzt zitierten Arbeiten, die ausschließlich Patienten mit sicherer vestibulärer Migräne untersuchten, erscheinen die vorliegenden Werte eher niedrig. Dies könnte damit zusammenhängen, dass unser Patientenkollektiv aus Patienten mit sicherer (n=14) und wahrscheinlicher vestibulärer Migräne (n=8) bestand. Radtke et al. (2011) zeigten, dass bei Patienten mit sicherer vestibulärer Migräne deutlich häufiger migränöse Begleitsymptome auftraten, als bei wahrscheinlicher vestibulärer Migräne. So zeigten 85 % der Patienten mit sicherer vestibulärer Migräne Kopfschmerzen als Begleitsymptom, verglichen mit nur 14 % der Patienten mit wahrscheinlicher vestibulärer Migräne. Ähnlich verhielt es sich mit Lichtempfindlichkeit (70 % und 11 %) und Geräuschempfindlichkeit (70 %, und 7 %).

Bei der Hälfte der Menière-Patienten wurde die Schwindelepisode zumindest zeitweise von migränösen Symptomen begleitet, am häufigsten in Form einer Geräuschempfindlichkeit (54 %). Es wurde jedoch keine Abgrenzung zu einer möglichen Dysakusis im Rahmen einer Rekrutierung während der Menière-Attacke vorgenommen. Seltener trat Lichtempfindlichkeit auf (29 %). Migräne-typischen Kopfschmerz während der Schwindelepisode gab nur einer der Menière-Patienten (4 %) an. Radtke et al. (2002) fanden bei 45 % der Menière-Patienten mindestens 1 migränöses Begleitsymptom. Lichtempfindlichkeit wurde bei 46 bis 52 % und Kopfschmerzen bei 27 bis 28 % der Patienten berichtet (Brantberg und Baloh, 2011; Radtke et al., 2002). Verglichen mit der zitierten Literatur ist insbesondere die Anzahl der Patienten, die über Kopfschmerzen oder Lichtempfindlichkeit als Begleitsymptom berichteten, relativ niedrig. Dies könnte durch die Art der zugrundeliegenden Fragetechnik zustande gekommen sein. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nach Symptomen befragt, die jede oder

zumindest manche ihrer Schwindelepisoden begleiteten. Brantberg und Baloh hingegen fragten die Patienten nach Symptomen, die wenigstens zwei ihrer bisherigen Schwindelepisoden begleitet hatten. Dies schloss vermutlich mehr Patienten ein, als die Frage nach regelmäßigen Begleitsymptomen und würde so die im Vergleich niedrigeren Werte erklären. Die Studie von Radtke et al. war darauf ausgelegt, den Zusammenhang zwischen Morbus Menière und Migräne zu untersuchen, sodass das zusätzliche Vorliegen einer vestibulären Migräne nicht als Ausschlusskriterium galt. Da Kopfschmerzen und Lichtempfindlichkeit typische Begleitsymptome der Migräne sind, könnten so deren höhere Zahlen im Vergleich mit unserer Studie erklärt werden.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit Morbus Menière alle 3 cochleären Begleitsymptome (Tinnitus, Ohrdruck und subjektive Hörstörung) die Schwindelattacke begleiten, wenngleich nach den Kriterien der AAO-HNS das Vorliegen von *entweder* Tinnitus *oder* Ohrdruck zur Diagnosestellung ausreicht. Auch migränöse Symptome sind nicht selten. So berichteten über die Hälfte der Patienten über Geräuschempfindlichkeit während der Schwindelepisode, Lichtempfindlichkeit tritt bei etwa einem Viertel auf. Selten zeigte sich in unserer Arbeit Kopfschmerz als Begleitsymptom.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit vestibulärer Migräne besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Kopfschmerz und Schwindel. Auch Licht- und Geräuschempfindlichkeit treten bei etwa der Hälfte der Patienten als Begleitsymptom auf. Cochleäre Symptome kommen mit 50 % oft vor, am häufigsten ist Tinnitus, gefolgt von Ohrdruck und subjektiver Hörstörung.

## **6. Literaturverzeichnis**

Aragones JM, Fortes-Rego J, Fuste J, Cardozo A. Migraine: an alternative in the diagnosis of unclassified vertigo. *Headache*, 1993;33:125-8. (Abstract)

Arweiler-Harbeck D, Horsthemke B, Jahnke K, Hennies HC. Genetic aspects of familial Ménière's disease. *Otol Neurotol.*, 2011;32:695-700.

Bartl K, Lehnen N, Kohlbecher S, Schneider E. Head Impulse Testing Using Video-oculography. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009;1164:331-333.

Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G, Mondain M, Uziel A, Venail F. Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2014; 271:681-688

Battista RA. Audiometric findings of patients with migraine-associated dizziness. *Otol Neurotol.*, 2004;25:987-992.

Bayazit Y, Yilmaz M, Mumbruç S, Kanlikama M. Assessment of migraine-related cochleovestibular symptoms. *Rev Laryngol Otol Rhinol. (Bord)*, 2001;122:85-88. (Abstract)

Beynon GJ, Jani P, Baguley DM. A clinical evaluation of head impulse testing. *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, 1998;23:117-122. (Abstract)

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

Bisdorff AR. Treatment of migraine related vertigo with lamotrigine an observational study. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.*, 2004:103-108. (Abstract)

Blödow A, Helbig R, Wichmann N, Wenzel A, Walther LE, Bloching MB. Video head impulse test or caloric irrigation? Contemporary diagnostic tests for vestibular schwannoma. *HNO*, 2013;61:781-785.

Blödow A, Pannasch S, Walther LE. Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx*, 2012;40:348-351.

Bodmer D, Morong S, Stewart C, Alexander A, Chen JM, Nedzelski JM. Long-term vertigo control in patients after intratympanic gentamicin instillation for Ménière's disease. *Otol Neurotol.*, 2007;28:1140-1144. (Abstract)

Boldingh MI, Ljøstad U, Mygland Å, Monstad P. Comparison of interictal vestibular function in vestibular migraine vs migraine without vertigo. *Headache*, 2013;53:1123-1133.

Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Menière's disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta Otolaryngol.*, 2011;131:722-727.

Brantberg K, Trees N, Baloh RW. Migraine-associated vertigo. *Acta Otolaryngol.*, 2005;125:276-279.

Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003599. DOI: 10.1002/14651858.CD003599.pub2. (Abstract)

Carey JP, Minor LB, Peng GC, Della Santina CC, Cremer PD, Haslwanter T.: Changes in the three-dimensional angular vestibulo-ocular reflex following intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *J Assoc Res Otolaryngol.*, 2002;3:430-443.

Carmona S, Settecase N. Use of topiramate (topamax) in a subgroup of migraine-vertigo patients with auditory symptoms. *Ann N Y Acad Sci.*, 2005;1039:517-520.

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

Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Biçak N. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. *Cephalalgia*, 2008;28:72-77.

Celiker A, Bir LS, Ardiç N. Effects of valproate on vestibular symptoms and electronystagmographic findings in migraine patients. *Clin Neuropharmacol.*, 2007;30:213-217.

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

Cha YH, Lee H, Santell LS, Baloh RW. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia*, 2009;29:550-555.

Chaves AG, Boari L, Lei Munhoz MS. The outcome of patients with Ménières disease. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2007;73:346-350.

Cohen JM, Bigal ME, Newman LC. Migraine and vestibular symptoms--identifying clinical features that predict "vestibular migraine". *Headache*, 2011;51:1393-1397.

Colletti V, Carner M, Colletti L. Auditory results after vestibular nerve section and intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Otol Neurotol.*, 2007;28:145-151. (Abstract)

Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1995;113:181-185.

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

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

Eggers SD, Staab JP, Neff BA, Goulson AM, Carlson ML, Shepard NT. Investigation of the coherence of definite and probable vestibular migraine as distinct clinical entities. *Otol Neurotol.*, 2011;32:1144-1151.

Eggers SDZ, Zee DS. Handbook of Clinical Neurophysiology Volume 9 – Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. 1. Auflage, Elsevier Saunders, 2010 S.: 135-140; 371-376

Enander A, Stahle J. Hearing in Menière's disease. A study of pure-tone audiograms in 334 patients. *Acta Otolaryngol.*, 1967;64:543-556.

Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Menière's disease. *D Acta Otolaryngol.*, 1984;406:72-77.

Frings S, Müller F. Vestibuläres System In: Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R et al., Autoren. *Duale Reihe: Physiologie*, 1. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag, 2009 S.: 699; 704

Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol.*, 2012;3:169.

Gleich O, Strutz J, Schmid K. Endolymph homeostasis and Menière's disease: fundamentals, pathological changes, aminoglycosides. *HNO*, 2008;56:1243-1252.

Göbel 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.

Green JD Jr, Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients with Menière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1991;104:783-788.

Haasler T, Homann G, Duong Dinh TA, Jüngling E, Westhofen M, Lückhoff A. Pharmacological modulation of transmitter release by inhibition of pressure-dependent potassium currents in vestibular hair cells. *Arch Pharmacol.*, 2009;380:531-538.

Haid CT, Watermeier D, Wolf SR, Berg M. Clinical survey of Menière's disease: 574 cases. *Acta Otolaryngol Suppl.*, 1995;520:251-255.

Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome: (Section of Otolology). Proc R Soc Med., 1938;31:1317-1336.

Hallpike CS. The caloric tests. Pract Otorhinolaryngol (Basel), 1955;17:173-178. (Abstract)

Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD et al.. The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. Exp Brain Res., 1990 ;81:479-490.

Halmagyi GM, Curthoys IS: A Clinical Sign of Canal Paresis. Arch Neurol., 1988;45:737-739. (Abstract)

Halmagyi GM. Garnett Passe and Rodney Williams Memorial Lecture: New clinical tests of unilateral vestibular dysfunction. J Laryngol Otol., 2004;118:589-600.

Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. Relationship of the head impulse test and head-shake nystagmus in reference to caloric testing. Am J Otol., 1997;18:207-213.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9-160. S. 24-25

Ibekwe TS, Fasunla JA, Ibekwe PU, Obasikene GC, Onakoya PA, Nwaorgu OG. Migraine and Ménière's disease: two different phenomena with frequently observed concomitant occurrences. J Natl Med Assoc., 2008;100:334-338. (Abstract)

James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001873. DOI: 10.1002/14651858.CD001873. (Abstract)

Jorns-Häderli M, Straumann D, Palla A. Accuracy of the bedside head impulse test in detecting vestibular hypofunction. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007;78:1113-1118.

Katsarkas A. Hearing loss and vestibular dysfunction in Menière's Disease. *Acta Otolaryngol.*, 1996;116:185-188.

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

Kotimäki J, Sorri M, Aantaa E, Nuutinen J. Prevalence of Menière disease in Finland. *Laryngoscope*, 1999;109:748-753. (Abstract)

Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med.*, 1993;153:2474-2480. (Abstract)

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

Lempert T, Olesen J, Furman J et al.. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res.*, 2012;22:167-172.

Lempert T. Vestibular migraine. *Nervenarzt*, 2009;80:895-899.

Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007;68:343-349.

MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*, 2009;73:1134-1141.

Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:463-472.

Maire R, van Melle G. Vestibulo-ocular Reflex Characteristics in patients with unilateral Menière's Disease. *Otology & Neurotology*, 2008;29:693-698.

Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Bradshaw AP, Curthoys IS. Rapid fluctuations in dynamic semicircular canal function in early Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2011;268:637-639.

Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol.*, 2005;26:74-81.

Morrison AW, Bailey ME, Morrison GA. Familial Ménière's disease: clinical and genetic aspects. *J Laryngol Otol.*, 2009;123:29-37.

Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A. Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Ménière's disease? Study with vestibular-evoked myogenic potential. *Cephalalgia*, 2009;29:1259-1266.

Neff BA, Staab JP, Eggers SD et al.. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol.*, 2012;33:1235-1244.

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

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.

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

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.

Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ: Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. in *Neurology*, 2008;70:2378-2385.

Oh AK, Lee H, Jen JC, Corona S, Jacobson KM, Baloh RW. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Med Genet.*, 2001;100:287-291.

Oosterveld WJ. Ménière's disease, signs and symptoms. *J Laryngol Otol.*, 1980;94:885-892.

Paparella MM, Mancini F. Vestibular Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1985;93:148-151. (Abstract)

Paparella MM, Morizono T, Matsunaga T, Kyoshiro Yamakawa, MD, and temporal bone histopathology of Ménière's patient reported in 1938. Commemoration of the centennial of his birth. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1992;118:660-662.

Park HJ, Migliaccio AA, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Search-coil head-thrust and caloric tests in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.*, 2005;125:852-857.

Perez N, Rama-Lopez J. Head-Impulse and Caloric Tests in Patients With Dizziness. *Otology & Neurotology*, 2003;24:913-917.

Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD008514. DOI: 10.1002/14651858.CD008514.pub2. (Abstract)

Polensek SH, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiol Neurootol.*, 2010;15:241-246.

Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Ménière's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol.*, 2008;128:876-880.

Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD005395. DOI: 10.1002/14651858.CD005395.pub3.

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

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

Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology*, 2012;79:1607-1614.

Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol.*, 1991;44:1147-1157. (Abstract)

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

Robinson DA. A Method of Measuring Eye Movement Using A Scleral Search Coil In a Magnetic Field *IEEE Trans Biomed Eng.*, 1963 Oct;10:137-145. (Abstract)

Rohrmeier C, Richter O, Schneider M et al.. Triple test as predictive screen for unilateral weakness on caloric testing in routine practice. *Otol Neurotol.*, 2013;34:297-303.

Rzeski M, Stepień A, Kaczorowski Z. Evaluation of the function of the vestibular system in patients with migraine. *Neurol Neurochir Pol.*, 2008;42:518-524.

Sajjadi H, Paparalla MM. Ménière's disease. *Lancet*, 2008;372:406-414.

Salhofer S, Lieba-Samal D, Freydl E, Bartl S, Wiest G, Wöber C. Migraine and vertigo--a prospective diary study. *Cephalalgia*, 2010;30:821-828.

Schmid-Priscoveanu A, Bohmer A, Obzina H, Straumann D. Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol.*, 2001;2:72-78.

Shin JE, Kim CH, Park HJ. Vestibular abnormality in patients with Menière's disease and migrainous vertigo. *Acta Otolaryngol.*, 2013;133:154-158.

Sumi T, Watanabe I, Tsunoda A, Nishio A, Komatsuzaki A, Kitamura K. Longitudinal study of 29 patients with Menière's disease with follow-up of 10 years or more (In commemoration of Professor Emeritus Isamu Watanabe). *Acta Otolaryngol.*, 2012;132:10-5. (Abstract)

Taylor RL, Zagami AS, Gibson WP et al.. Vestibular evoked myogenic potentials to sound and vibration: characteristics in vestibular migraine that enable separation from Menière's disease. *Cephalalgia*, 2012;32:213-225.

Thomas K, Harrison MS. Long-term follow up of 610 cases of Ménière's disease. *Proc R Soc Med.*, 1971;64:853-857.

Thomsen J, Sass K, Odkvist L, Arlinger S. Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Menière's disease: a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol.*, 2005;26:68-73. (Abstract)

Tsuji K, Velázquez-Villaseñor L, Rauch SD, Glynn RJ, Wall C 3rd, Merchant SN. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Menière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.*, 2000;181:26-31.

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

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.

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

Vuković V, Plavec D, Galinović I, Lovrenčić-Huzjan A, Budisić M, Demarin V. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache*, 2007;47:1427-1435.

Walther LE, Hörmann K, Bloching M, Blödown A. Receptor function of the semicircular canals: Part 1: anatomy, physiology, diagnosis and normal findings HNO, 2012;60:75-87; quiz 88.

Wang HM, Tsai SM, Chien CY, Ho KY. Analysis of auditory and vestibular function in patients with unilateral Menière's disease. Acta Otolaryngol., 2012;132:1246-1251.

Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss, Vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. Neurology, 2008;70:454-463.

Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi, GM, Curthoys IS: Impulsive Testing of Semicircular-Canal Function Using Video-oculography. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2009;1164:486-491.

Zuniga MG, Janky KL, Schubert MC, Carey JP. Can vestibular-evoked myogenic potentials help differentiate Ménière disease from vestibular migraine? Otolaryngol Head Neck Surg., 2012;146:788-796.

## 7. Anhang

### 1. Datenbogen

**Schwindel bei Migräne / M. Menière**

Nr.: \_\_\_\_\_

Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_

Diagnose
<input type="checkbox"/> Sicherer MiS
<input type="checkbox"/> Wahrscheinlicher MiS
<input type="checkbox"/> Morbus Menière

Zusätzliche Diagnosen:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Alter Erstmanifestation Migräne: \_\_\_\_\_ Alter Erstmanifestation Schwindel: \_\_\_\_\_

### 1. ICHD-Kriterien und Neuhauser-Kriterien

#### Migräne

**Wie häufig traten insgesamt Migräneattacken auf?**

- < 5 Mal
- > 5 Mal

**Wie lang dauerten diese Attacken an?**

- < 4 Stunden
- < 3 Tage (72 Std)

**Welchen Charakter hatten die Kopfschmerzen?**

- einseitig
- pulsierend
- mittlere bis starke Intensität
- Verstärkung bei körperlicher Betätigung (z.B. Treppensteigen)

**Welche der folgenden Symptome traten begleitend auf?**

- Übelkeit oder Erbrechen

- Empfindlichkeit gegenüber Licht und Geräuschen

**Sind andere Krankheiten bekannt, die in ursächlichem Zusammenhang mit der Migräne stehen?**

- nein  
 ja
- 

### vestibuläre Migräne

**Werden die o.g. ICHD-Kriterien für Migräne erfüllt?**

- ja  
 nein

**Wie häufig traten bisher Schwindelattacken mit mäßiger bis starker Intensität auf?**

- < 5 Mal  
 > 5 Mal

**Begleitsymptome während mind. 2 der Schwindelattacken**

- Kopfschmerz (mit mind. 2 der Kriterien: mittlere oder starke Intensität, einseitig, pulsierend, verstärkt durch körperliche Aktivität) = migränetypischer Kopfschmerz  
 Lichtempfindlichkeit  
 Geräuschempfindlichkeit  
 visuelle Aura  
 andere Aurasymptome

**Mindestens eins der folgenden Kriterien:**

- Migräne (nach IHS-Kriterien)  
 Migränesymptome während der Schwindelepisode  
 Migränetrigger (bestimmte Speisen, Schlafunregelmäßigkeiten, hormonelle Veränderungen)  
 Ansprechen auf Migränemedikation

**Sind andere Krankheiten bekannt, die in ursächlichem Zusammenhang mit dem Schwindel stehen?**

- nein

- ja
- 

## **2. Kopfschmerzen**

### **Frequenz der Kopfschmerzattacken**

- <1x/Jahr  
 1-11x/Jahr  
 1x/Monat  
 2-4x/Monat  
 >1x/Woche

### **Schwere der Kopfschmerzattacken**

- überwiegend leicht  
 überwiegend mittel  
 überwiegend schwer

### **pos. Familienanamnese für Migräne**

- ja  
 nein

## **3. Schwindel**

### **Schwindelattacken**

- spontan  
 Lageschwindel  
 Drehschwindel  
 Schwankschwindel  
 Schwindel mit Bewegungsillusion  
 Kopfbewegungsintoleranz  
 Schwindel mit Übelkeit  
 zusätzlicher Dauerschwindel

### **Dauer der Schwindelattacken**

- < 20 min  
 < 60 min

- < 24 h
- 24-72 h
- > 3 Tage

#### **Frequenz der Schwindelattacken**

- <1x/Jahr
- 1-11x/Jahr
- 1x/Monat
- 2-4x/Monat
- >1x/Woche

#### **Schwere der Schwindelattacken**

- überwiegend leicht
- überwiegend mittel
- überwiegend schwer

#### **4. Menièresymptomatik / Begleitsymptome**

##### **Cochleäre Symptome während der Attacke**

###### **Tinnitus**

- immer
- manchmal
- nie

###### **Hörstörung**

- immer
- manchmal
- nie

###### **Ohrdruck**

- immer
- manchmal
- nie

##### **Cochleäre Symptome im Intervall**

- keine

- Tinnitus
  - intermittierend
  - permanent
- Hörstörung: \_\_\_\_\_
  - vorübergehend
  - permanent gleich
  - zunehmend
- Ohrdruck

**migränetyp. KS**

- immer
- manchmal
- nie

**Lichtempfindlichkeit**

- immer
- manchmal
- nie

**Geräuschempfindlichkeit**

- immer
- manchmal
- nie

**Aura** \_\_\_\_\_

- immer
- manchmal
- nie

**Menière-Attacken gehen einher mit ...**

**nur cochleären Symptomen**

- immer
- manchmal
- nie

**cochleären & migränösen Symptomen**

- immer
- manchmal
- nie

### **nur migränösen Symptomen**

- immer
- manchmal
- nie

## **5. Diagnostik**

### **Kalorik**

- aktuelle Kalorik liegt vor
- Kalorik selbst durchgeführt

#### Ergebnis

Geschwindigkeit der langsamen Phase zum Kulminationszeitpunkt

rechts warm: \_\_\_\_\_

links warm: \_\_\_\_\_

links kalt: \_\_\_\_\_

rechts kalt: \_\_\_\_\_

Seitendifferenz: \_\_\_\_\_

#### Auswertung

- opB
- einseitige Untererregbarkeit
  - links
  - rechts
- bilaterale Untererregbarkeit

### **Kopfpulstest:**

- aktueller vKIT liegt vor
- vKIT selbst durchgeführt

#### Ergebnis

gain rechts: \_\_\_\_\_

gain links: \_\_\_\_\_

#### Auswertung

- opB
- unilaterale Schädigung
  - links
  - rechts
- bilaterale Schädigung

**Audiometrie:**

liegt nicht vor

liegt vor

Ergebnis

opB

Hörverlust

rechts

Hochtonbereich

Tieftonbereich

pantonal

links

Hochtonbereich

Tieftonbereich

pantonal

## ***Eidesstattliche Versicherung***

Ich, Margarete Heinze, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „*Vestibuläre Migräne und Morbus Menière: Kopfimpulstest und kalorische Testung*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Margarete Heinze hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. Acta Otolaryngol., 2014;134:1239-1244 (In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse meiner Dissertation publiziert.)

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Ich war maßgeblich am Design der Arbeit, an der praktischen Durchführung, an der Datenanalyse und der Ergebnisdarstellung sowie am Entwurf der Diskussion beteiligt. Der englischsprachige Text wurde überwiegend vom Erstautor PD Dr. Blödown formuliert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## *Tabellarischer Lebenslauf*

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht



## ***Publikationsliste***

Blödow A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Otolaryngol.*, 2014;134:1239-1244

## ***Danksagung***

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Lempert, der mir jederzeit mit geduldig-klugem Rat und beruhigender Zuversicht zur Seite stand. Ein weiterer großer Dank gilt dem Team der HNO-Ambulanz im Helios-Klinikum Buch. Hier wurde ich vom ersten Tag an herzlich aufgenommen und in den vielen Stunden der Patientenuntersuchungen immer freundlich unterstützt. Mein ganz besonderer Dank gilt hier Herrn Ralf Helbig, der mir in technischen Fragen des Untersuchungsgangs ein geduldiger Lehrer war. Weiterhin zu großem Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. Alexander Blödown, der mir sowohl während der Untersuchungs- als auch während der Schreibphase ein kritischer und unterstützender Lehrer und Diskussionspartner war. Mein Dank gilt auch Frau PD Dr. Radtke, die mir im Virchow-Klinikum den Zugang zum Patientenarchiv ermöglichte und bei Nachfragen zu Patientendaten immer unterstützend zur Seite stand. Ein ebensolcher Dank gilt Herrn PD Dr. von Brevern in der Parkklinik Weißensee sowie Frau Bremer und Frau Pawlowski in der Schlosspark-Klinik. Mein Dank gilt weiterhin T.W. der mich während des gesamten Projekts beriet. Außerdem danke ich meiner Mutter, die mir nahegelegt hat, dass die Schritt-für-Schritt-Methode auch diesen Berg erklimmbar machen würde und die auch sonst in jeder Lebenssituation eine große Stütze ist. Nicht zu vergessen ist außerdem mein Hund Arthur, der mir den täglichen Spaziergang zum Abschalten beschert hat.