

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Wirksamkeit des Epley-Manövers im Kurzzeit-Follow-up:
Eine randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Therapiestudie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Torsten Seelig

aus Königs Wusterhausen

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. M. von Brevern
2. Prof. Dr. med. C. J. Ploner
3. Prof. Dr. med. K.-F. Hamann

Datum der Promotion: 19.03.2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1 Epidemiologie des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels	5
1.2 Klinik	5
1.3 Pathophysiologie	6
1.4 Ätiologie	7
1.5 Diagnostik	8
1.5.1 Diagnosekriterien	9
1.6 Varianten des BPLS	9
1.7 Differentialdiagnosen	9
1.8 Therapie	10
1.8.1 Operative Verfahren	10
1.8.2 Brandt-Daroff Übungen	10
1.8.3 Semont-Manöver	11
1.8.4 Epley-Manöver	11
1.9 Therapieoptionen im Vergleich	13
1.10 Wirksamkeit des Epley-Manövers	14
1.11 Fragestellung	14
2. Methodik	15
2.1 Auswahl der Patienten	15
2.2 Patientenrekrutierung	15
2.3 Randomisierung	16
2.4 Intervention und Behandlung	16
2.5 Follow-up	17
2.6 Statistische Analyse	17

2.7 Votum der Ethikkommission	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Epidemiologische und klinische Merkmale der Patienten	19
3.2 Intervention am ersten Studientag	20
3.3 Follow-up am zweiten Studientag	21
3.4 Telefonisches Follow-up der Placebogruppe – 24 Stunden nach dem modifiziertem Epley-Manöver	22
3.5 Telefonisches Follow-up am siebten Studientag	22
3.6 Telefonisches Follow-up – 28 Tage nach objektivem Follow-up	22
3.6.1 Beschwerdefreie Patienten ohne Nachbehandlung	23
4. Diskussion	24
4.1 Kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers	24
4.2 Vergleich mit randomisierten Therapiestudien mit Doppelverblindung	25
4.3 Vergleich mit randomisierten Therapiestudien ohne Doppelverblindung	27
4.4 Singuläre versus multiple Epley-Manöver	29
4.5 Das modifizierte Epley-Manöver als Placebomanöver	30
4.6 Therapieversager	31
4.7 Nebenwirkungen	33
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	36
7. Lebenslauf	44
8. Publikationsliste	45
9. Danksagung	46
10. Erklärung	47

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels

Aktuelle Untersuchungen aus Deutschland konnten zeigen, dass der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) die häufigste Ursache eines vestibulären Schwindels darstellt [Neuhauser et al. 2005]. Allein in Deutschland muss man jährlich von 1,1 Millionen Erkrankten ausgehen [von Brevern et al. 2007]. Er ist in spezialisierten Ambulanzen die am häufigsten diagnostizierte Schwindelform überhaupt [Nedzelski et al. 1986; Epley 1996; Hughes und Proctor 1997; Katsarkas 1999; Strupp et al. 2003]. Der BPLS tritt vor allem jenseits des 40. Lebensjahrs auf, während er in der Kindheit, Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter die Ausnahme ist [Bachor et al. 2002; von Brevern et al. 2007]. Frauen sind häufiger vom idiopathischen BPLS betroffen als Männer, während sich beim sekundären BPLS keine Geschlechtspräferenz finden lässt [Parnes et al. 2003; Katsarkas 1999; Gordon et al. 2004]. Zudem konnte gezeigt werden, dass das rechte Vestibularorgan häufiger vom BPLS betroffen ist als das linke. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, dass die rechte Seite im Schlaf bevorzugt wird [Lopez-Escamez et al. 2002; von Brevern et al. 2004a]. Die hohe Rate an Fehldiagnosen, der inadäquate Einsatz apparativer Diagnostik und das häufig fehlende Wissen um den BPLS führt auch heute noch zu unnötig hohen gesundheitsökonomischen Belastungen und langem Leidensdruck der Patienten [Li et al. 2000; von Brevern et al. 2004b].

1.2 Klinik

Typischerweise klagen die Patienten über rezidivierende kurzzeitige Drehschwindelattacken beim Drehen auf die betroffene Seite im Bett, beim Hinlegen und Aufrichten aus liegender Position, sowie bei Kopfreklination und Kopfbeugung [Epley 1996; Parnes et al. 2003]. Einige Patienten erwachen nachts durch eine Attacke, nachdem sie sich im Bett gedreht haben [von Brevern und Lempert 2002]. Die Schwindelattacken dauern typischerweise weniger als 30 Sekunden [Parnes et al. 2003], nie länger als 1 Minute [von Brevern und Lempert 2002] und sind gelegentlich mit vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und starkem Schwitzen vergesellschaftet. Einige Patienten klagen nach den Schwindelattacken über einen anhaltenden diffusen Schwindel und eine Gang- und Standunsicherheit. Einige Patienten sind durch den BPLS so stark beeinträchtigt, dass sie ihren Beruf nicht mehr ausüben können [Häusler und Pampurik 1989].

Die meisten Patienten mit BPLS zeigen unbehandelt innerhalb weniger Wochen eine Remission [Asawavichianginda et al. 2000; Blakely 1994, Dix und Hallpike 1952; Sherman und Massoud 2001], die jedoch wahrscheinlich durch ängstliches Vermeidungsverhalten gegenüber der auslösenden Situation verzögert werden kann [von Brevern und Lempert 2002]. Im Verlauf eines Jahres ist nach erfolgreicher Therapie oder Spontanremission bei etwa 15% der Patienten mit einem Rezidiv zu rechnen [Nunez et al. 2000]. Im Langzeitverlauf tritt bei der Hälfte der Patienten mindestens ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren auf [Brandt et al. 2006].

1.3 Pathophysiologie

Heute gibt es kaum Zweifel daran, dass die typische Symptomatik des BPLS Ausdruck einer Canalolithiasis des hinteren vertikalen Bogengangs ist [Büttner et al. 1999; Parnes et al. 2003]: Frei bewegliche Partikel im Bogengang geraten bei entsprechender Lagerung des Kopfes in Bewegung und erzeugen so eine Strömung der Endolymphe, welche die Cupula unphysiologisch auslenkt. Die Deflektion der Cupula führt zur Stimulation der in sie ragenden Rezeptorhaarzellen und somit zu Schwindel und Nystagmus [Hall et al. 1979]. Für die Canalolithiasis des posterioren Bogengangs sprechen der gemischt torsional-rotatorische Nystagmus, der eine Stimulation des hinteren vertikalen Bogengangs repräsentiert [Hayashi et al. 2002], intraoperative Partikelfunde im hinteren vertikalen Bogengang [Parnes und McClure 1992; Kveton und Kashgarian 1994; Welling et al. 1997], die vollständige Remission des BPLS nach operativer Okklusion des hinteren vertikalen Bogengangs [Parnes 1996; Hawthorne und el-Naggar 1994; Walsh 1999] und der selektiven Neurektomie des Nervus ampullaris posterior [Gacek 1995], entsprechende Untersuchungen an Tiermodellen [Cohen et al. 1964; Suzuki et al. 1996] und letztendlich auch der Erfolg der spezifischen physikalischen Therapiemanöver nach Epley und Semont [Epley 1992; Semont 1988]. Durch die anatomischen Verhältnisse können frei flottierende Partikel vor allem in Rückenlage via crus communis in den hinteren vertikalen Bogengang gelangen und beim Drehen des Kopfes oder Aufrichten des Oberkörpers in die Ampulle geraten. Bedingt durch die anatomischen Gegebenheiten sind die Partikel dann im hinteren Bogengang wie in einer Falle [Schuknecht und Ruby 1973; Epley 1996; Buckingham 1999; Parnes et al. 2003].

Deutlich seltener liegt dem BPLS vermutlich eine Cupulolithiasis zugrunde, bei der sich Partikel an der Cupula anlagern und so deren spezifisches Gewicht erhöhen [Brandt und Steddin 1993; Honrubia et al. 1999]. Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass aufgrund der

vergleichsweise großen Querschnittsfläche der Ampulle gegenüber den restlichen Bogengangsabschnitten, für eine vergleichbare vestibuläre Reizung bei der Cupulolithiasis eine deutlich größere Menge an Partikeln benötigt wird als bei der Canalolithiasis [House und Honrubia 2003]. Durch die Anlagerung der Partikel wird die Cupula als Sensor für Winkelbeschleunigungen auch empfindlich gegenüber Translationsbeschleunigungen und der Gravitation. Bei entsprechender Kopfhaltung wird die Cupula gravitationsbedingt ausgelenkt, was eine Stimulation der in sie ragenden Haarzellen bewirkt [Schuknecht 1969; Schuknecht und Ruby 1973]. Hierbei ist ein Lagenystagmus zu beobachten, solange der Kopf in der provozierenden Position gehalten wird [Brandt und Steddin 1993]. Allerdings sistiert auch hier nach längerer Provokation sowohl der Nystagmus als auch der Schwindel, was einer peripheren Adaption des Rezeptorhaarzellkomplexes zugeschrieben wird [Rajguru et al. 2004].

Die Ursache der für den BPLS typischen Spontanremission [Dix und Hallpike 1952] ist bisher noch unzureichend geklärt. Diskutiert wird neben der durch die Bewegungen des Alltags bedingten sukzessiven Verlagerung der Steine aus dem Bogengang heraus [Brandt und Steddin 1994] auch die Auflösung der Otolithen in der Endolympe selbst [Zucca et al. 1998].

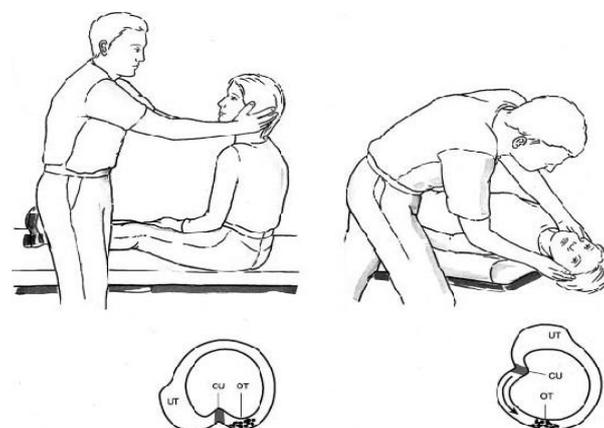
1.4 Ätiologie

Die Ätiologie des BPLS ist nur teilweise verstanden. Bekannt ist, dass die intraoperativ [Parnes und McClure 1992; Kveton und Kashgarian 1994; Welling et al. 1997] und post mortem [Schuknecht 1969; Schuknecht und Ruby 1973; Naganuma et al. 1996; Bachor et al. 2002] gefundenen Partikel weder im Bogengang gebildet werden, noch dort eine physiologische Funktion erfüllen [Naganuma et al. 1996]. Chemische Analysen, das physiologische Vorkommen von Otolithen im Labyrinth und ihre im Vergleich zur Endolympe höhere Dichte lassen kaum daran zweifeln, dass es sich bei den Partikeln um Otolithen handelt [Kveton und Kashgarian 1994; House und Honrubia 2003]. Das Ablösen der Otolithen von den Makulaorganen ist im Rahmen des Alterungsprozesses physiologisch [Igarashi et al. 1993] und so lassen sich auch bei Gesunden Otolithen im Bogengang finden [Schuknecht und Ruby 1973; Naganuma et al. 1996; Bachor et al. 2002]. Dies widerspricht weder der Theorie der Cupulolithiasis noch der Theorie der Canalolithiasis, denn erst wenn eine kritische Partikelmenge überschritten wird, kommt es zu klinischen Symptomen [House und Honrubia 2003].

Während bei der Mehrzahl der Patienten kein Auslöser mit dem Auftreten des BPLS in Verbindung gebracht werden kann, liegt bei 30-40% der Patienten ein sekundärer BPLS vor [Karlberg et al. 2000; Parnes et al. 2003]. Hier ist das Schädelhirntrauma, das bei 8,5 – 13% der Patienten dem BPLS vorausgeht, die häufigste Ursache [Baloh et al. 1987; Cohen et al. 2004; Gordon et al. 2004; Karlberg et al. 2000; Katsarkas 1999; O'Reilly et al. 2000]. Weiterhin werden der Morbus Menière [Baloh et al. 1987; Gross et al. 2000; Perez et al. 2002], die Migräne [Ishiyama et al. 2000; Neuhauser et al. 2001], ein Verschluss der Arteria vestibularis [Hemenway und Lindsay 1956], Innenohroperationen [Schuknecht 1969; Hughes und Proctor 1997; Atacan et al. 2001], die Neuritis vestibularis [Baloh et al. 1987, Karlberg et al. 2000] und lange Bettruhe [Gyo 1988] als auslösende Faktoren für einen BPLS beschrieben. Auch die Otitis media ist ein vermuteter Risikofaktor, der jedoch durch die therapeutischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte an Bedeutung verloren hat [Dix und Hallpike 1952; Karlberg et al. 2000].

1.5 Diagnostik

Die Diagnose des BPLS kann schnell und sicher durch eine typische Anamnese und die Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike [1952] gestellt werden [Abbildung 1]. Hierfür wird der Kopf des auf der Untersuchungsfläche sitzenden Patienten in der Transversalebene um 45° zur untersuchenden Seite gedreht. Der Patient wird anschließend gebeten sich schnell nach hinten zu legen, wobei der Kopf durch den Untersucher geführt und beim liegenden Patienten um etwa 20° rekliniert wird. Diese Position sollte ca. 30 Sekunden gehalten werden, mindestens jedoch solange bis Nystagmus und Schwindel sistieren. In der klinischen Anwendung hat es sich bewährt, eine negative Lagerungsprobe zu wiederholen, da einige Patienten erst beim zweiten Versuch Schwindel und Nystagmus zeigen.



UT = Utrikulus, CU = Cupula, OT = Otolithen

Abbildung 1 Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike [von Brevern und Lempert 2002]

1.5.1 Diagnosekriterien

Ein BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs zeigt sich bei der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike in einem vorwiegend torsionalen Nystagmus mit Schlagrichtung des oberen Augenpols zum unten liegenden Ohr, der mit einer vertikalen, zur Stirn schlagenden Komponente einhergeht. Er setzt mit einer kurzen Latenz von wenigen Sekunden ein und hält typischerweise kaum länger als 30 Sekunden und nie länger als eine Minute an [von Brevern und Lempert 2002; Parnes et al. 2003]. Die Nystagmusintensität zeigt im Verlauf eine schnelle Zunahme, um dann langsam wieder abzufallen (Crescendo-Decrescendo). Beim Wiederaufrichten aus Kopfhängelage kann nach kurzer Latenz ein transistorischer Nystagmus mit umgekehrter Schlagrichtung auftreten. Wiederholte Lagerungen erschöpfen sowohl Nystagmus als auch Schwindel (Fatigue) [Dix und Hallpike 1952].

1.6 Varianten des BPLS

Bei 10-20% der Patienten mit gutartigem Lagerungsschwindel ist der horizontale Bogengang betroffen [McClure 1985]. Klinisch klagen die Patienten über Drehschwindelattacken, die vor allem durch seitliche Kopfdrehung im Liegen hervorgerufen werden. Beim liegenden Patienten führt die Drehung des Kopfes zur Seite bei einer Canalolithiasis zu einem geotropen, bei einer Cupulolithiasis zu einem apogeotropen horizontalen Nystagmus [Büttner et al. 1999]. Der Schwindel und Nystagmus lässt sich allerdings auf beiden Seiten provozieren, wobei die Lagerung auf die betroffene Seite bei der Canalolithiasis zu einer stärkeren und bei der Cupulolithiasis zu einer geringeren Nystagmusintensität führt [Pagnini et al. 1989, Baloh et al. 1993, Stedden und Brandt 1994]. Ein BPLS des vorderen vertikalen Bogengangs ist demgegenüber eine Rarität. Bei der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike lässt sich, wie beim BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs, ein gemischt torsional-vertikaler Nystagmus auslösen, bei dem jedoch im Unterschied zu diesem die vertikale Komponente zum Kinn statt zur Stirn schlägt [Baloh et al. 1987; Herdman und Tusa 1996; Aw et al. 2005].

1.7 Differentialdiagnosen

Der gutartige Lagerungsschwindel als Erkrankung des peripheren Vestibularorgans muss gegen einen zentralen Lageschwindel abgegrenzt werden. Dieser Begriff umfasst eine ätiologisch heterogene Gruppe zentraler Störungen, die zu einem von der Kopfposition oder Kopflagerung abhängigen Nystagmus und/oder Schwindel führen. Ursächlich sind Kleinhirn- oder Hirnstammläsionen. Für einen zentralen Lageschwindel sprechen ein rein vertikaler oder rein torsionaler Nystagmus, ein lageabhängiger Nystagmus ohne Schwindel, beziehungsweise

Mit geschlossenen Augen und um 45° zur gesunden Seite gedrehtem Kopf lässt er sich auf die betroffene Seite fallen. Der Patient verweilt in dieser Position bis der Schwindel sistiert, kehrt danach in die sitzende Position zurück, um sich von dieser nach 30 Sekunden auf die kontralaterale Seite fallen zu lassen, wobei der Kopf nun zur erkrankten Seite gedreht wird. Die Übung sollte mehrfach täglich solange wiederholt werden, bis sich kein Schwindel mehr provozieren lässt und der Patient 48 Stunden beschwerdefrei bleibt [Brandt und Daroff 1980].

1.8.3 Semont-Manöver

Zur Durchführung des Semont-Manövers [Abbildung 3] wird der Kopf des Patienten in der Transversalebene um 45° zur gesunden Seite gedreht. Anschließend wird der Patient auf die betroffene Seite gelagert und verbleibt in dieser Position etwa 2-3 Minuten. Danach wird er in einem Zug auf die Gegenseite gelagert, wobei der Kopf unverändert zur betroffenen Seite gedreht bleibt. Nach etwa 2-3 Minuten richtet sich der Patient dann langsam wieder auf [Semont et al. 1988]. Durch die unveränderte Kopfposition während des gesamten Manövers erfolgen die Lagerungen stets in der Ebene des betroffenen hinteren vertikalen Bogengangs.



Abbildung 3 Semont-Manöver [von Brevern und Lempert 2002]

1.8.4 Epley-Manöver

Zur Durchführung des Epley-Manövers sitzt der Patient so auf der Untersuchungsliege, dass der Kopf im Liegen frei über das Ende hinaus ragen kann (4A). Der Patient wird nun mit um 45° zur betroffenen Seite gedrehtem Kopf schnell nach hinten gelagert. Der Kopf wird dabei vom Untersucher geführt und in Rückenlage rekliniert (4B). Diese, wie auch jede weitere Position, wird für ca. 30 Sekunden beibehalten, mindestens jedoch bis Schwindel und Nystagmus

sistieren. Anschließend wird der Kopf schnell um 90° zur kontralateralen Seite gedreht, wobei der Kopf weiter rekliniert bleibt (4C). Für die nächste Position muss der Patient zunächst seinen Körper auf die nicht betroffene Seite drehen, bevor der weiterhin reklinierte Kopf schnell um weitere 90° zur gesunden Seite gedreht wird (4D). Im letzten Lagerungsschritt richtet sich der Patient mit weiterhin gedrehtem Kopf auf (4E).

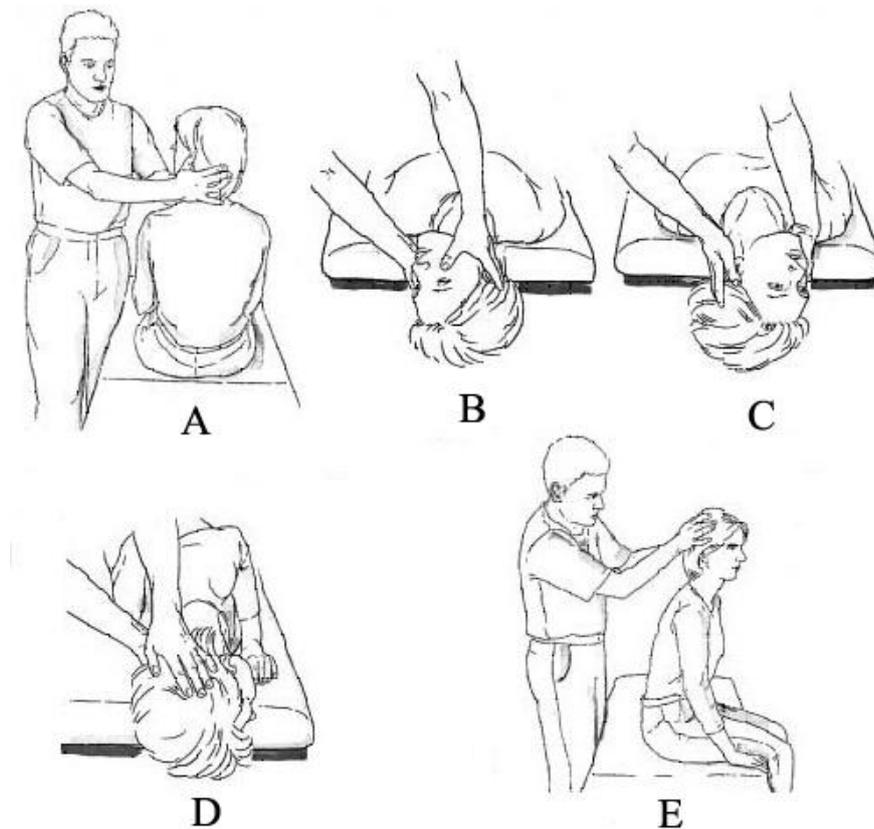


Abbildung 4 modifiziertes Epley-Manöver [von Brevern und Lempert 2002]

In Epleys Originalarbeit erhielten zunächst alle Patienten eine antivertiginöse Prämedikation mit Scopolamin oder Diazepam. Zudem verwendete Epley während des Manövers einen Mastoidvibrator auf der erkrankten Seite und die Patienten sollten nach dem Manöver 48 Stunden den Kopf und Oberkörper aufrecht halten [Epley 1992]. Nachfolgende Studien konnten zeigen, dass ein modifiziertes, vereinfachtes Epley-Manöver ebenso wirksam ist. So benötigen die meisten Patienten keine Prämedikation und mehrere Studien wiesen nach, dass die Mastoidvibration keinen Einfluss auf den Erfolg des Manövers hat [Parnes und Price-Jones 1993; Hain et al. 2000; Sargent et al. 2001; Motamed et al. 2004]. Ebenso beeinflussen Verhaltensregeln nach der Behandlung nicht die kurzfristige Rezidivrate und sind daher überflüssig [Massoud und Ireland 1996; Marciano und Marcelli 2002]. Beim modifizierten

Epley-Manöver wird sowohl auf die Mastoidvibration als auch auf die Verhaltensrestriktion verzichtet und Antivertiginosa lediglich bei Bedarf verabreicht.

1.9 Therapieoptionen im Vergleich

Der Versuch einer symptomatischen Therapie mit Lorazepam und Diazepam zeigte gegenüber einem Placebo keine Vorteile [McClure und Willett 1980], so dass lange Zeit lediglich operative Therapieverfahren zur Verfügung standen, mit denen neben hohen Erfolgsraten vor allem eine dauerhaften Heilung erzielt werden konnte. Dem stehen die hohen Kosten des Eingriffs und das Risiko von Komplikationen entgegen. So traten nach der selektiven Neurektomie des Nervus ampullaris posterior bei bis zu 19% der Patienten dauerhafte Hörverluste auf der operierten Seite auf [Gacek 1974, 1982, 1995; Gacek und Gacek 1994; Silverstein und White 1990; Meyerhoff 1985]. Auch nach der Okklusion des hinteren vertikalen Bogengangs wurden Beeinträchtigungen des Gehörs beobachtet, jedoch seltener und oftmals nur vorübergehend [Walsh et al. 1999; Parnes 1996; Silverstein und White 1990; Meyerhoff 1985]. Wegen der hohen Kosten und möglichen Komplikationen wird die Indikation zur operativen Intervention heute nur noch bei Patienten gestellt, die nicht auf physikalische Therapieverfahren ansprechen.

Unter den physikalischen Therapieverfahren erwiesen sich die auf der Theorie der Cupulolithiasis basierenden Brandt-Daroff Übungen im Vergleich zum Semont- und Epley-Manöver als weit weniger wirksam und gelten daher heute nicht mehr als Verfahren der ersten Wahl [Soto Varela et al. 2001]. Anwendung finden sie heute vor allem in der Selbstbehandlung von Patienten, die auf das Epley- oder Semont-Manöver nicht ansprechen. Dies erweist sich auch als Vorteil der Übungen, da zur Durchführung der anderen beiden Manöver in der Regel die Unterstützung eines Therapeuten notwendig ist. Zudem wirken die Brandt-Daroff Übungen durch eine unspezifische Bewegung der Otolithen im Bogengang, während sie beim Epley- und Semont-Manöver gezielt durch spezifische Kopfbewegungen aus dem Bogengang hinaus bewegt werden.

Die für die Canalolithiasis des hinteren vertikalen Bogengangs spezifischen Semont- und Epley-Manöver haben sich hingegen als gleichermaßen wirksam erwiesen [Massoud und Ireland 1996; Cohen und Jerabek 1999]. Das Semont-Manöver erfordert jedoch mehr aktive Mitarbeit des Patienten, was die Durchführung bei eingeschränkter Mobilität erschwert. Einige Autoren empfinden die Durchführung des Semont-Manöver im Vergleich zum Epley-Manöver generell als schwieriger und unbequemer für den Patienten [Furman und Cass 1999; Hain et al. 2000].

Bei eingeschränkter Mobilität im Bereich der Halswirbelsäule bietet das Semont-Manöver jedoch Vorteile, da hier im Vergleich weniger Bewegungen des Halses notwendig sind.

1.10 Wirksamkeit des Epley-Manövers

In weit mehr als 50 Studien wurde die Wirksamkeit des Epley-Manövers untersucht, wobei ein Großteil der Untersuchungen den methodischen Anforderungen an klinische Studien nicht genügt. Neben zahlreichen retrospektiven Arbeiten waren von den durchgeführten prospektiven Studien viele nicht kontrolliert. Eine Metaanalyse von sieben kontrollierten Studien zeigte die Überlegenheit des Epley-Manövers gegenüber dem Spontanverlauf beziehungsweise Placebomanövern [Woodworth et al. 2004]. Allerdings waren lediglich drei dieser kontrollierten Studien doppelblind und randomisiert [Froehling et al. 2000; Lynn et al. 1995; Yimtae und Srirompotong 2003]. Die Evidenz der Wirksamkeit des Epley-Manövers wurde daher durch die Cochrane-Database als unzureichend bewertet und weitere randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Therapiestudien gefordert [Hilton und Pinder 2004]. Von einzelnen Autoren wurde die Wirksamkeit des Epley-Manövers angesichts des spontan remittierenden Verlaufes des BPLS gänzlich in Frage gestellt [Blakley 1994].

1.11 Fragestellung

In der vorliegenden Studie soll die kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers untersucht werden. Es soll untersucht werden, ob der BPLS des posterioren Bogengangs bei Patienten, die mit dem Epley-Manöver behandelt wurden, nach 24 Stunden signifikant häufiger remittiert ist als bei Patienten, die ein Placebomanöver erhielten.

2. Methodik

2.1 Auswahl der Patienten

In die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie wurden Patienten mit einem akuten unilateralen BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs eingeschlossen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Bereitschaft der Patienten, sich am folgenden Tag erneut zur Evaluation der durchgeführten Therapie vorzustellen. Die Diagnose des BPLS wurde durch die diagnostische Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike und die Beobachtung des typischen Nystagmus gestellt. Weiterhin erhielten alle Patienten eine symptombezogene neurologische und neurotologische Untersuchung. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache und eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Weiterhin wurden Patienten nicht eingeschlossen, wenn sie während der aktuellen Episode bereits mit einer Lagerungstherapie nach Epley behandelt worden waren. Vor Einschluss in die Studie wurden alle Patienten mündlich und schriftlich über die Ziele der Studie und die möglichen Nebenwirkungen der Therapie aufgeklärt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis mit der Teilnahme an der Untersuchung.

2.2 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden über vier Spezialsprechstunden für Schwindelerkrankungen folgender Abteilungen beziehungsweise Facharztpraxen in Berlin eingeschlossen:

- Neurologische Klinik und Poliklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin (Dr. Andrea Radtke, PD Dr. Michael von Brevern)
- Neurologische Abteilung der Schlosspark-Klinik, Berlin (Prof. Dr. Thomas Lempert)
- Neurologisches Facharztzentrum Berlin, Berlin (Dr. Klaus Tiel-Wilck)
- Centrum für Gesundheit der AOK Berlin, Berlin (Dr. Hannelore Neuhauser)

2.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte, indem computergenerierte Zufallszahlen mit Hilfe von Microsoft[®] Excel[®] XP erzeugt wurden. Mit der Befehlszeile „=Zufallszahl()“ generierte das Programm eine reale Zufallszahl zwischen 0 und 1. Bei einem generierten Wert ≥ 0.5 wurde ein Umschlag mit der Anweisung „Epley-Manöver“ erstellt (Interventionsgruppe), bei einem generierten Wert < 0.5 ein Umschlag mit der Anweisung „Placebo-Manöver“ (Placebogruppe). Für jeden Patienten wurde im Vorfeld der Studie eine Akte vorbereitet, in der die Dokumentationsbögen, die Einverständniserklärung, der Aufklärungsbogen und der verschlossene Umschlag mit der Behandlungsanweisung enthalten waren. Diese Akten wurden nummeriert und im Verlauf der Studie in numerischer Reihenfolge verwendet.

2.4 Intervention und Behandlung

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden zunächst einer Behandlungsgruppe zugewiesen. Hierfür entnahm der Untersucher entsprechend der numerischen Reihenfolge eine Studienakte und öffnete den hier beigelegten geschlossenen Umschlag mit der Behandlungsanweisung. Die Patienten erfuhren dabei nicht, ob sie mit dem Epley-Manöver behandelt wurden oder das Placebomanöver erhielten. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten das Epley-Manöver wie unter 1.8.4 beschrieben. Jedem Manöver schloss sich eine Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike an, um den Erfolg des Manövers zu beurteilen. Eine negative Lagerungsprobe wurde einmal wiederholt, um die Zuverlässigkeit der Evaluation zu erhöhen. Das Epley-Manöver wurde während einer Therapiesitzung solange wiederholt, bis sich weder Nystagmus noch Lagerungsschwindel provozieren ließen. Insgesamt wurden bis zu drei Epley-Manöver durchgeführt. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Manövern betrug fünf bis zehn Minuten.

Die Patienten der Placebogruppe erhielten das Epley-Manöver für die kontralaterale, gesunde Seite. Die Anzahl der durchgeführten Manöver in der Placebogruppe entsprach der Anzahl der Manöver, die beim letzten Patienten der Interventionsgruppe durchgeführt wurden. Ziel war es, zwischen beiden Gruppen eine ausgeglichene Zahl durchgeführter Manöver zu erhalten. Die Patienten wurden angehalten, bis zum ersten Follow-up am nächsten Tag keine Selbstbehandlung mittels Brandt-Daroff Übungen oder anderer Manöver durchzuführen.

2.5 Follow-up

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Wirksamkeit des modifizierten Epley-Manövers im Vergleich zum Placebomanöver 24 Stunden nach Einschluss in die Studie definiert. Das Follow-up erfolgte am zweiten Studientag durch einen zweiten Untersucher, der für die Art der durchgeführten Therapie geblindet war. Es wurde als Behandlungserfolg registriert, wenn sich in der zweifach durchgeführten Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike weder Schwindel noch Nystagmus provozieren ließen.

Falls noch Lagerungsschwindel oder Nystagmus vorhanden waren, wurden die Patienten beider Behandlungsgruppen zu diesem Zeitpunkt mit bis zu drei Epley-Manövern für die betroffene Seite behandelt. Die Patienten der Placebogruppe wurden daher spätestens 24 Stunden nach Einschluss in die Studie einer wirksamen Therapie zugeführt.

Alle Patienten wurden nach einer und nach vier Wochen nach dem ersten Follow-up telefonisch exploriert, die Patienten der Placebogruppe zudem bereits einen Tag nach der Behandlung mit dem Epley-Manöver. Es wurde hierbei erfragt, ob seit dem Follow-up am zweiten Studientag noch Schwindelattacken aufgetreten waren und ob eine Stand- und Gangunsicherheit vorlag. Bei Hinweisen auf persistierende Beschwerden oder ein Rezidiv wurden die Patienten erneut einbestellt um den Befund zu objektivieren und gegebenenfalls eine Nachbehandlung durchzuführen.

2.6 Statistische Analyse

Ausgehend von den Ergebnissen bisher vorliegender placebo-kontrollierter Studien zur Wirksamkeit des Epley-Manövers, wurde in dieser Studie von einer um mindestens 50% höheren Remissionsrate der Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe ausgegangen. Für ein Signifikanzniveau von $p=0.05$ und eine Power von 90% wurde errechnet, dass 29 Patienten pro Gruppe notwendig waren, um eine Überlegenheit des Epley-Manövers gegenüber einer Placebobehandlung statistisch belegen zu können. Die statistische Analyse erfolgte nach dem intention-to-treat Prinzip. Die Untersuchung auf statistische Signifikanz erfolgte für quantitative Variablen mittels t-Test und für qualitative Variablen mittels χ^2 -Test nach Pearson, dem exakten Test nach Fisher bei Erwartungswerten kleiner als fünf und dem McNemar-Test für verbundene Stichproben.

2.7 Votum der Ethikkommission

Die Ethikkommission betrachtete die Studie mit ihrem Beschluss vom 19.12.2003 als ethisch und rechtlich unbedenklich.

3. Ergebnisse

In einem Zeitraum von 23 Monaten konnten über vier Spezialsprechstunden für Schwindelerkrankungen in Berlin 67 Patienten in die randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen werden. Durch randomisierte Verteilung wurden 36 Patienten der Interventionsgruppe und 31 der Placebogruppe zugewiesen. Ein Patient der Interventionsgruppe wurde von der Datenanalyse ausgeschlossen, da er vor dem ersten Follow-up am zweiten Studientag eine Selbstbehandlung mit dem Epley-Manöver durchführte. Daher wurden in die Auswertung nur die Daten von 66 Patienten einbezogen.

3.1 Epidemiologische und klinische Merkmale der Patienten

Von den 66 Patienten, deren Daten in die Auswertung einbezogen wurden, waren 47 Frauen (71%) und 19 Männer. Das durchschnittliche Alter lag bei 56,6 Jahren ($SD \pm 13,1$; Median 61 Jahre), die Spannweite reichte vom 19. bis zum 86. Lebensjahr. Das rechte Labyrinth war bei 41 Patienten (62%) betroffen und damit 1,6-mal häufiger als das linke. Bei 47 Patienten (71%) war seit dem erstmaligen Auftreten des BPLS kein beschwerdefreies Intervall aufgetreten, es handelte sich somit um die erste Krankheitsepisode. Die übrigen 19 Patienten (29%) boten die Anamnese eines episodisch rezidivierenden BPLS. Der Beginn der aktuellen Episode lag im Median bei 30 Tagen mit einer Spannweite von einem Tag bis zu elf Jahren. Bei zwei Patienten aus der Placebogruppe sowie einem aus der Interventionsgruppe war die aktuelle Episode erfolglos mit Brandt-Daroff Übungen vorbehandelt worden, bei allen anderen Patienten hatte keine Vorbehandlung mit Lagerungsmanövern stattgefunden.

Anamnestisch ergab sich bei zehn Patienten (15%) der Hinweis auf einen sekundären BPLS. So trat bei acht Patienten (12%) der BPLS im Anschluss an ein Schädelhirntrauma auf, ein Patient (1,5%) litt an einem Morbus Meniere und bei einem weiteren Patienten ging dem BPLS eine Neuritis vestibularis voraus.

Beide Behandlungsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der dokumentierten klinischen und epidemiologischen Merkmale nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 1).

Tabelle 1: Epidemiologische und klinische Merkmale der Patienten

		Interventionsgruppe n (%)	Placebogruppe n (%)	p-Wert
Geschlecht	männlich (m) weiblich (w) ratio m:w	12 (34%) 23 (66%) 1:1,9	7 (23%) 24 (77%) 1:3,4	p=0,295 ¹
Alter in Jahren	Mittelwert Standardabweichung (SD)	58 ± 12,9	61,5 ±13,4	p=0,270 ²
Betroffene Seite	links rechts	13 (37%) 22 (63%)	12 (39%) 19 (61%)	p=0,295 ¹
Ätiologie	idiopathisch sekundär -Morbus Meniere -Schädelhirntrauma -Neuritis vestibularis	29 (83%) 6 (17%) -- 5 (14%) 1 (3%)	27 (87%) 4 (13%) 1 (3%) 3 (10%) --	p=0,742 ³
Episodenanzahl	Mittelwert (SD) Maximum Eine Episode Mehrere Episoden	2,5 15 23 (65,7%) 12 (34,3%)	1,4 (±0,34) 5 24 (77,4%) 7 (22,5%)	p=0,295 ¹
Beginn der aktuellen Episode in Tagen	Median Minimum Maximum	36 1 3960	25,5 1 1800	0,759 ²

Verwendete statistische Testverfahren:

1 Chi² nach Pearson

2 Student t-Test

3 Exakter Test nach Fisher

3.2 Intervention am ersten Studientag

Die Anzahl der Lagerungsmanöver unterscheidet sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,652). Tabelle 2 zeigt, wie viele Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen mit einer bestimmten Anzahl an Lagerungsmanövern behandelt wurden.

Tabelle 2: Anzahl der durchgeführten Therapiemanöver in den jeweiligen Behandlungsgruppen

Anzahl der durchgeführten Manöver	Interventionsgruppe	Placebogruppe
Mittelwert (SD)	1,77 (± 0,77)	1,61 (±0,67)
Ein Manöver	15 (43%)	15 (48,5%)
Zwei Manöver	13 (37%)	13 (42%)
Drei Manöver	7 (20%)	3 (9,5%)

Im Anschluss an die durchgeführten Lagerungsmanöver am ersten Studientag beklagten in der Interventionsgruppe zehn Patienten Nebenwirkungen: Übelkeit wurde von acht Patienten angegeben, bei vier davon trat zusätzlich Erbrechen auf. Ebenfalls vier Patienten klagten im Anschluss an das Epley-Manöver über einen neu aufgetretenen diffusen Schwindel, der sich vor allem in einer Gang- und Standunsicherheit äußerte. In der Placebogruppe gaben drei Patienten Nebenwirkungen wie Übelkeit (n=1) und diffusen Schwindel (n=2) im Anschluss an die durchgeführten Lagerungsmanöver an.

3.3 Follow-up am zweiten Studientag

Alle Patienten, deren Daten in die Auswertung einbezogen wurden, stellten sich am zweiten Studientag zur Evaluation des Therapieergebnisses vor. Einen Tag nach Einschluss in die Studie ließen sich bei 28 Patienten (80%) der Interventionsgruppe und drei der Placebogruppe (10%) bei der zweimalig durchgeführten Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike weder Schwindel noch Nystagmus provozieren ($p < 0,001$). Diese Patienten erfüllten damit die Kriterien des Behandlungserfolges.

Alle weiterhin symptomatischen Patienten wurden am zweiten Studientag mit dem modifizierten Epley-Manöver für die erkrankte Seite nachbehandelt. In der Placebogruppe wurden 15 Patienten (53,6%) mit einem Epley-Manöver, sieben Patienten mit zwei (25%) und sechs Patienten mit drei Epley- Manövern (21,4%) behandelt.

Über Nebenwirkungen im Anschluss an die Behandlung klagten hier 14 Patienten: Neun Patienten gaben einen neu aufgetretenen diffusen Schwindel an, der sich ebenfalls vor allem in einer Gang- und Standunsicherheit äußerte. Sieben Patienten klagten über Übelkeit und zwei von ihnen erbrachen sich. Eine Patientin zeigte bei der Kontrolle des Therapieerfolges mit der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike auf beiden Seiten einen transienten geotropen horizontalen Nystagmus, dessen Intensität bei Lagerung zur vormals betroffenen Seite stärker ausgeprägt war, was für eine Canalolithiasis des horizontalen Bogengangs auf dieser Seite sprach. Ein torsionaler Nystagmus, wie er zu Beginn der Behandlung bestanden hatte, ließ sich nicht mehr auslösen, was als erfolgreiche Behandlung des BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs gewertet wurde.

3.4 Telefonisches Follow-up der Placebogruppe – 24 Stunden nach dem modifiziertem Epley-Manöver

Zur telefonischen Exploration am dritten Studientag konnten 28 Patienten der ursprünglichen Placebogruppe erreicht werden, die nach 24 Stunden mit einem Epley-Manöver behandelt wurden. Von ihnen gaben 93% der Patienten (n=26) an, dass innerhalb der letzten 24 Stunden kein Lagerungsschwindel mehr aufgetreten sei. Darunter befanden sich auch die drei Patienten, die bereits beim Follow-up am zweiten Studientag beschwerdefrei gewesen sind. In der Placebogruppe waren am dritten Studientag signifikant mehr Patienten in Remission, als beim objektivem Follow-up am zweiten Studientag ($p < 0,001$). Die Hälfte der beschwerdefreien Patienten (13/26) beklagte jedoch eine Gang- und Standunsicherheit.

3.5 Telefonisches Follow-up am siebten Studientag

Zur telefonischen Exploration am siebten Studientag konnten alle Patienten der Interventionsgruppe und 27 Patienten der Placebogruppe erreicht werden. Zwei Patienten (5,7%) der Interventionsgruppe und fünf (18,5%) der Placebogruppe klagten hier über Lagerungsschwindel. In der Interventionsgruppe musste einer der symptomatischen Patienten wegen Therapieresistenz bereits am zweiten Studientag erneut mit drei Epley-Manövern behandelt werden. Ein zweiter Patient klagte über ein Rezidiv des Lagerungsschwindels.

Von den fünf Patienten der Placebogruppe, die nach einer Woche noch symptomatisch waren, stellten sich vier zur Nachbehandlung vor. Bei allen war die Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike Lagerungsschwindel positiv, so dass sie erneut mit dem modifizierten Epley-Manöver für die betroffene Seite behandelt wurden. Von den Patienten, die keinen Lagerungsschwindel mehr angaben, klagten 13 der 33 Patienten (39,4%) aus der Interventionsgruppe und sechs der 22 Patienten (27,3%) aus der Placebogruppe über eine meist leichte Gang- und Standunsicherheit ($p = 0,189$).

3.6 Telefonisches Follow-up – 28 Tage nach objektivem Follow-up

Für die telefonische Exploration am letzten Studientag konnten alle Patienten der Interventionsgruppe sowie 26 Patienten der Placebogruppe erreicht werden. In der Interventionsgruppe waren 30 Patienten (86%) und in der Placebogruppe 22 Patienten (85%) beschwerdefrei. Über Lagerungsschwindel klagten in der Interventionsgruppe fünf Patienten (14%) und in der Placebogruppe vier Patienten (15%). Darunter waren in der Interventionsgruppe zwei und in der Placebogruppe vier Patienten, die bereits am siebten

Studientag mit dem Epley-Manöver nachbehandelt wurden. In beiden Gruppen klagten unter den remittierten Patienten jeweils nur noch zwei über eine Gang- und Standunsicherheit. In Tabelle 3 werden zusammenfassend die Follow-up Ergebnisse der einzelnen Studientage gezeigt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Studientage

	Remissionsraten Interventionsgruppe	Remissionsraten Placebogruppe	p-Wert
Objektives Follow-up – 2. Tag	80% (28/35)	10% (3/31)	signifikant (p=0,000)
Telefonisches Follow-up – 3.Tag	--	93% (26/28)	--
Telefonisches Follow-up – 7.Tag	94,3% (33/35)	81,5% (22/27)	nicht signifikant (p=0,223)
Telefonisches Follow-up - 28.Tag	85,7% (30/35)	84,6% (22/26)	nicht signifikant (p=1,00)

3.6.1 Beschwerdefreie Patienten ohne Nachbehandlung

Am zweiten Studientag wurden in der Interventionsgruppe 28 Patienten als Therapieerfolg registriert. Von diesen blieben 24 Patienten (86%) während des gesamten Studienzeitraums beschwerdefrei und brauchten keine Nachbehandlung.

4. Diskussion

4.1 Kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers

Mit der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie die kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers untersucht. In der Interventionsgruppe konnte nach 24 Stunden bei 80% der Patienten eine vollständige Remission beobachtet werden, in der Placebogruppe bei lediglich 10% der Patienten. Damit zeigt sich, dass das Epley-Manöver ein rasch wirksames und sehr effektives Verfahren zur Behandlung des BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs ist.

Obwohl bereits zahlreiche retro- und prospektive Studien die Wirksamkeit des Epley-Manövers untersucht haben, wurde bisher nie die Wirksamkeit im Kurzzeit-Follow-up gezeigt. Nach Abschluss der vorliegenden Studie wurde eine weitere Untersuchung zur kurzfristigen Wirksamkeit des Epley-Manövers publiziert, die vergleichbare Ergebnisse lieferte. Einen Tag nach der Behandlung mit einem singulären Epley-Manöver waren 67% der Patienten in der Studie von Seo und Mitarbeiter [2007] beschwerdefrei, während es in der unbehandelten Kontrollgruppe lediglich 6% der Patienten waren. Die Studie ist jedoch methodisch zu kritisieren, da sie weder randomisiert noch verblindet war.

Die besondere Bedeutung einer frühen Evaluation des Therapieergebnisses resultiert aus dem spontan remittierenden Verlauf des BPLS. So beträgt die durchschnittliche Dauer einer unbehandelten Krankheitsepisode zwischen 39 Tagen [Imai et al. 2005] und 2,6 Monaten [Blakley 1994]. Ein erheblicher Anteil der Spontanremissionen tritt allerdings bereits wenige Tage nach der Diagnosestellung auf: So ließ sich in den Kontrollgruppen dreier Studien, in denen die Patienten entweder unbehandelt blieben oder ein Placebomanöver erhielten, bereits nach einer Woche bei 15-51% der Patienten weder Lagerungsschwindel noch Nystagmus auslösen [Asawavichianginda et al. 2000; Simhadri et al. 2003; Sekine et al. 2006]. In der Beobachtungsstudie von Imai und Mitarbeitern waren 30% der Patienten mit einem BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs nach einer Woche spontan remittiert [Imai et al. 2005]. Auch in der Studie von Sherman und Massoud [2001] waren nach zwei Wochen bereits 60% der unbehandelten Patienten beschwerdefrei. Allein Li [1995] konnte eine Woche nach Diagnosestellung bei keinem der unbehandelten Patienten eine Spontanremission registrieren. In der vorliegenden Untersuchung waren nach 24 Stunden bereits 10% der Patienten der Placebogruppe ohne adäquate Therapie beschwerdefrei.

Diese Zahlen verdeutlichen das Problem bisheriger Studien: Je länger die Latenz zwischen der Anwendung des Epley-Manövers und der Evaluation des Therapieerfolges ist, desto stärker ist das Ergebnis durch Spontanremissionen verzerrt, indem die Remissionsraten der Behandlungsgruppen dazu tendieren, sich im zeitlichen Verlauf anzugleichen.

Blakley [1994] stellte sogar die Wirksamkeit des Epley-Manövers gänzlich in Frage. In seiner kontrollierten Studie an 38 Patienten zeigte sich nach einem Monat keine Überlegenheit des Epley-Manövers gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe. Er bezweifelte deshalb den therapeutischen Effekt des Epley-Manövers und sah die bisher erzielten Therapieerfolge als Ergebnis von Spontanremissionen. Die Studie ist allerdings methodisch wegen des langen Follow-up-Zeitraums von einem Monat und der damit verbundenen Verzerrung durch den natürlichen Verlauf des BPLS, der fehlenden Blindung und der Evaluation des Therapieergebnisses anhand subjektiver Kriterien zu kritisieren.

Aufgrund des natürlichen Verlaufs des BPLS sind daher Untersuchungen notwendig, die den Therapieerfolg zu einem frühen Zeitpunkt evaluieren, um den Einfluss spontaner Remissionen zu reduzieren. Allerdings ist eine Evaluation direkt im Anschluss an die Lagerungsbehandlung nicht zulässig, da nach wiederholten Lagerungsmanövern eine Habituation von Schwindel und Nystagmus auftreten kann, die einen Therapieerfolg vortäuscht [Dix und Hallpike 1952].

4.2 Vergleich mit randomisierten Therapiestudien mit Doppelverblindung

Bisher lagen drei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien vor, die die Wirksamkeit des Epley-Manövers untersuchten. Alle drei Therapiestudien zeigten, dass die Behandlung des BPLS mit dem Epley-Manöver effizienter ist als ein Placebo-Manöver oder der Spontanverlauf [Froehling et al. 2000; Lynn 1995; Yimtae und Srirompotong 2003]. Allerdings wurde der Therapieerfolg frühestens sieben Tage nach der Behandlung evaluiert und damit nach einem Zeitraum, in dem einige Arbeiten bereits bei über der Hälfte der unbehandelten Patienten eine Spontanremission registrierten [Asawavichianginda et al. 2000; Sekine et al. 2006].

Lynn und Mitarbeiter schlossen in ihre Studie 33 Patienten mit einem unilateralen BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs ein und randomisierten diese in eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit maximal vier Epley-Manövern behandelt, während die Patienten der Placebogruppe lediglich für fünf Minuten auf die betroffene Seite gelagert wurden. Im Anschluss an die Behandlung erhielten die Patienten

beider Gruppen Verhaltensrestriktionen, die das Tragen einer Halskrause in den zwei Tagen nach der Behandlung vorschrieben, sowie die Anweisung, eine Woche lang nicht auf der betroffenen Seite zu schlafen und eine übermäßige Inklination und Reklination des Kopfes zu vermeiden. Die Kontrolle des Therapieerfolges mit der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike erfolgte erst nach einem Monat. Hier zeigten 89% der Patienten der Interventionsgruppe und 27% der Patienten der Placebogruppe eine komplette Remission.

In der Studie von Froehling und Mitarbeiter [2000] wurden 50 Patienten auf eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe randomisiert verteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit maximal fünf Epley-Manövern behandelt, die anderen für fünf Minuten auf die betroffene Seite gelagert. Ebenso wurden Verhaltensrestriktionen angewandt: So sollten die Patienten in den ersten beiden Tagen nach der Behandlung aufrecht schlafen und eine Halskrause tragen, im Verlauf der ersten Woche übermäßige Bewegungen des Kopfes vermeiden und nicht auf der betroffenen Seite schlafen. Eine Evaluation des Therapieerfolges erfolgte nach durchschnittlich zehn Tagen mit Hilfe der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike. Hier ließ sich bei 67% der Patienten der Interventionsgruppe und bei 38% der Patienten der Placebogruppe weder Schwindel noch Nystagmus provozieren.

Yimtae und Srirompotong [2003] verglichen die Patienten einer unbehandelten Kontrollgruppe (n=29) mit einer Interventionsgruppe, in der die Patienten mit maximal fünf Epley-Manövern behandelt wurden. Auf Verhaltensrestriktionen wurde in dieser Studie verzichtet. Nach einer Woche hatten in der Interventionsgruppe 76% der Patienten eine negative Lagerungsprobe, verglichen mit 48% in der Kontrollgruppe.

In der Zusammenfassung konnten in den drei bisher publizierten randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studien mit dem Epley-Manöver nach einem Zeitraum von sieben Tagen bis vier Wochen Remissionsraten zwischen 67% und 89% erzielt werden (Tabelle 4). In der vorliegenden Untersuchung konnten nach 24 Stunden mit einer Remissionsrate von 80% vergleichbare Behandlungserfolge in der Interventionsgruppe registriert werden. Unterschiede zeigen sich jedoch beim Vergleich der Kontrollgruppen, die in den drei genannten Studien Remissionsraten von 27-48% (Tabelle 4) aufwiesen. In der vorliegenden Untersuchung waren hingegen nach 24 Stunden lediglich 10% der Patienten der Placebogruppe beschwerdefrei. Damit war die Wahrscheinlichkeit, mittels Epley-Manöver beschwerdefrei zu werden gegenüber der Kontrollgruppe achtfach erhöht. Bezüglich der Remissionsrate weist die vorliegende Studie

somit eine wesentlich größere Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe auf, als bisherige Untersuchungen. Diese Tatsache erklärt sich durch die kurze Latenz zwischen Behandlung und Evaluation und die daraus resultierende niedrige Remissionsrate in der Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse doppelblinder, randomisierter Therapiestudien

Autor	Anzahl der Patienten	Zeitpunkt der Therapiekontrolle	Anteil remittierter Patienten	
			Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Lynn et al. 1995	n=33	30 Tage	89%	27% (Placebo)
Froehling et al. 2000	n=50	10 Tage (Median)	67%	38% (Placebo)
Yimtae und Srirompotong 2003	n=58	7 Tage	76%	48% (Unbehandelt)
Vorliegende Studie	n=66	1 Tag	80%	10% (Placebo)

4.3 Vergleich mit randomisierten Therapiestudien ohne Doppelverblindung

Simhadri und Mitarbeiter [2003] schlossen in ihre einfach geblindete und kontrollierte Studie 40 Patienten ein und randomisierten diese in eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden bei Studieneinschluss einmalig mit einem Epley-Manöver behandelt, die Patienten der Placebogruppe wurden für zwei Minuten auf die betroffene Seite gelagert. Zudem wurden beiden Gruppen angehalten, für zwei Tage aufrecht zu schlafen. Das erste Follow-up nach einer Woche zeigte bei allen Patienten der Interventionsgruppe eine negative Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike, während sich bei 70% der Patienten der Placebogruppe weiterhin Lagerungsschwindel und Nystagmus provozieren ließ.

In eine Metaanalyse von Woodworth und Mitarbeitern [2004] über die Wirksamkeit des Epley-Manövers wurden nur kontrollierte Studien aufgenommen, in denen die Diagnose des BPLS mit der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike gestellt wurde. Neben den bereits diskutierten randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studien [Froehling et al. 2000; Lynn 1995; Yimtae und Srirompotong 2003] wurden sechs nicht geblindete Studien in die Auswertung einbezogen [Angeli et al. 2003; Sherman und Massoud 2001; Asawavichianginda et al. 2000; Steenerson et al. 1996; Li 1995 und Blakely 1994]. Davon wiesen vier Studien einen Beobachtungszeitraum von einem Monat oder weniger auf und sind damit mit der vorliegenden Arbeit am ehesten vergleichbar (Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der randomisierten Therapiestudien ohne Doppelverblindung mit einem Beobachtungszeitraum von vier Wochen

Autor	Anzahl der Patienten	Zeitpunkt der Therapiekontrolle	Anteil remittierter Patienten	
			Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Asawavichianginda et al. 2000	n=74	7 Tage	69%	51% (unbehandelt)
Blakely 1994	n=38	4 Wochen	50%	44% (unbehandelt)
Li 1995	n=60	7 Tage	70%	0% (unbehandelt)
Sherman und Massoud 2001	n=71	14 Tage	82%	60% (unbehandelt) 15% (Placebo)

Zusammenfassend konnten in den randomisierten, nicht doppelblinden Therapiestudien nach einem Zeitraum von sieben Tagen bis vier Wochen mit dem Epley-Manöver Remissionsraten zwischen 50% und 100% erzielt werden. Allerdings war das Epley-Manöver in den Studien von Asawavichianginda und Mitarbeitern [2000] sowie Blakely [1994] der unbehandelten Kontrollgruppe nicht überlegen. Jedoch wurde in beiden Studien das Epley-Manöver nicht korrekt durchgeführt, da der Kopf im zweiten Lagerungsschritt nur um 45° rotiert wurde und im dritten Lagerungsschritt dann um 90°. Es ist möglich, dass diese Modifikation für die negativen Resultate beider Studien verantwortlich ist. In der Studie von Sherman und Massoud [2001] zeigte sich nach zwei Wochen zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe, wohl aber zwischen der Placebogruppe und der Interventionsgruppe.

Somit konnten in den randomisierten Studien ohne Doppelverblindung mit dem Epley-Manöver Therapieergebnisse erzielt werden, die vergleichbar mit denen der vorliegenden Arbeit sind. Beim Vergleich der Kontrollgruppen zeigt sich jedoch, dass die Rate an Spontanremissionen bis zu sechsfach höher ist als in der Placebogruppe der vorliegenden Studie. Ausnahmen sind die Studie von Li [1995], bei der keiner der unbehandelten Patienten innerhalb einer Woche spontan remittierte sowie auch die Studie von Sherman und Massoud [2001], bei der, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, 15% der Patienten der Placebogruppe spontan remittierten, allerdings innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen.

4.4 Singuläre versus multiple Epley-Manöver

Neben Unterschieden in der Durchführung des Epley-Manövers, dem Zeitpunkt der Therapiekontrolle und der Anwendung von Verhaltensrestriktionen nach der Therapie, ist die Vergleichbarkeit der Studien untereinander auch dadurch erschwert, dass die Anzahl der durchgeführten Lagerungsmanöver während einer Behandlungssitzung zwischen den Studien variiert. Die Überlegenheit wiederholter Anwendungen des Epley-Manövers während einer Therapiesitzung gegenüber einem singulären Manöver ist bisher nicht gut belegt. Es erscheint jedoch plausibel, dass eine Wiederholung des Manövers die Wahrscheinlichkeit, Partikel aus dem Bogengang zu befördern, erhöht.

Epley [1992] selbst behandelte die Patienten seiner Pilotstudie während einer Behandlungssitzung bei Bedarf mit mehreren konsekutiven Lagerungsmanövern, ohne jedoch die Anzahl der durchgeführten Manöver zu dokumentieren, wodurch die Effektivität eines einzelnen Manövers unklar blieb. Erst spätere, unkontrollierte [Herdmann et al. 1993; Parnes und Price-Jones 1993; Fung und Hall 1996; Monobe et al. 2001; Pollak et al. 2002] und kontrollierte [Asawavichianginda et al. 2000; Li 1995; Seo et al. 2007; Sherman und Massoud 2001; Simhadri et al. 2003] Arbeiten, in denen die Patienten mit nur einem Epley-Manöver bei Studieneinschluss behandelt wurden, zeigten eine Remissionsrate von 57-89% nach einem singulären Manöver. Die Remissionsrate der randomisierten kontrollierten Studien, die multiple Epley-Manöver einsetzten, unterscheidet sich mit 67% bis 89% davon kaum [Froehling et al. 2000; Lynn 1995; Yimatae und Srirompotong 2003].

Wie auch in den bisher durchgeführten randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien, wurde in der vorliegenden Untersuchung der Erfolg jedes Epley-Manövers unmittelbar im Anschluss an die Behandlung kontrolliert und nur symptomatische Patienten erneut behandelt. Unmittelbar nach dem ersten Epley-Manöver waren 43% der Patienten der Interventionsgruppe und 54% der Patienten der nachbehandelten Placebogruppe beschwerdefrei und erhielten keine weitere Behandlung. Im Vergleich zu den Studien, in denen die Patienten mit nur einem Epley-Manöver behandelt wurden, liegt der unmittelbare therapeutische Erfolg eines einzigen Epley-Manövers in der vorliegenden Untersuchung niedriger. Ein wesentlicher Grund hierfür könnte die deutlich längere Latenz zwischen Behandlung und Therapiekontrolle bisheriger Studien sein, die durch eine höhere Quote an Spontanremissionen zu einer vermeintlich höheren Erfolgsrate führt.

Gordon und Gadoth [2004] untersuchten erstmalig systematisch die Wirksamkeit wiederholter Epley-Manöver im Vergleich zur einmaligen Behandlung. Die Autoren schlossen in ihre Studie 125 Patienten ein und randomisierten diese auf zwei Studienarme. Die Patienten des ersten wurden bei Studieneinschluss mit maximal vier Epley-Manövern behandelt, die des zweiten Studienarms erhielten bei Studieneinschluss nur ein Epley-Manöver. In der ersten Behandlungsgruppe war bereits nach einem singulären Epley-Manöver mit 84% ein sehr hoher Anteil der Patienten beschwerdefrei. Daher wurden nur wenige Patienten mit mehrfachen Epley-Manövern behandelt und ein Vergleich beider Gruppen nach einer Woche konnte keinen Unterschied bezüglich der Wirksamkeit feststellen.

Auch Korn und Mitarbeiter [2007] untersuchten in ihrer Studie, ob Patienten von der wiederholten Anwendung des Epley-Manövers während einer Behandlungssitzung profitieren. Während die Patienten des einen Studienarms mit nur einem Epley-Manöver behandelt wurden, erhielten die Patienten des zweiten Studienarms bei Studieneinschluss vier konsekutive Epley-Manöver. Nach einer Woche waren Patienten, die multiple Epley-Manöver während einer Behandlungssitzung erhielten, signifikant häufiger in Remission (89%), als jene, die nur ein singuläres Epley-Manöver erhielten (68%).

Obwohl die Datenlage nicht eindeutig ist, weisen theoretische Überlegungen auf einen wahrscheinlichen Vorteil mehrfacher Epley-Manöver gegenüber singulären Manövern hin. In einem mathematisch-physikalischen Modell des BPLS konnten House und Honrubia [2003] zeigen, dass Otolithen im Bogengang erst ab einer kritischen Anzahl ausreichend hydrodynamische Kräfte erzeugen, um zu Schwindel und Nystagmus zu führen. Es ist daher vorstellbar, dass bei einigen Patienten erst durch wiederholte Lagerungsmanöver eine ausreichende Menge an Otolithen aus dem Bogengang hinaus befördert wird, um diesen kritischen Schwellenwert zu unterschreiten.

4.5 Das modifizierte Epley-Manöver als Placebomanöver

Bereits einen Tag nach der Behandlung mit dem Epley-Manöver gaben in der ursprünglichen Placebogruppe 93% der telefonisch erreichten Patienten an, dass kein Lagerungsschwindel mehr aufgetreten sei. Damit wird gezeigt, dass das Epley-Manöver spezifisch für die behandelte Seite ist, da 24 Stunden nach der Durchführung des Manövers auf der kontralateralen, gesunden Seite nur 10% der Patienten beschwerdefrei waren. Bisher setzte nur die Studie von Sherman und Massoud [2001] ein Epley-Manöver der gesunden Seite als Placebomanöver ein. Die Ergebnisse

dieser Studie werfen allerdings die Frage auf, inwieweit das Epley-Manöver für die kontralaterale Seite eine Spontanremission verzögert und damit als Placebomanöver ungeeignet ist. In dieser Arbeit wurden zwei Wochen nach Studieneinschluss in der unbehandelten Kontrollgruppe mehr Spontanremissionen beobachtet als in der Gruppe, die das Epley-Manöver für die kontralaterale gesunde Seite als Placebomanöver erhielt (60% vs. 15%). In der vorliegenden Arbeit fehlt eine unbehandelte Kontrollgruppe um einen möglichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf des BPLS durch die kontralaterale Anwendung des Epley-Manövers zeigen zu können. Nach anatomischen Gesichtspunkten erscheint eine Aggravation des BPLS durch ein Epley-Manöver für die gesunde Seite aber unwahrscheinlich.

Das Epley-Manöver als Placebomanöver angewandt hat dennoch einige Vorteile. In bisherigen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien wurden Placebomanöver verwendet, die keine Ähnlichkeit mit dem Epley-Manöver hatten, da die Patienten lediglich für fünf Minuten auf die betroffene Seite gelagert wurden [Froehling et al. 2000; Lynn et al. 1995]. Der Patient, der darüber aufgeklärt ist, möglicherweise ein Placebomanöver zu erhalten, kann sich durch eigene Recherchen (Internet etc.) relativ leicht entblenden; das Epley-Manöver für die kontralaterale gesunde Seite erschwert dies durch seine Ähnlichkeit mit der therapeutischen Lagerung für die betroffene Seite. Ob jedoch gleichzeitig der natürliche Verlauf des BPLS beeinflusst wird und es somit als Placebomanöver Nachteile ausweist, kann nicht sicher beantwortet werden.

4.6 Therapieversager

Sieben Patienten der Interventionsgruppe zeigten bei der Nachuntersuchung eine positive Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike und wurden als Therapieversager gewertet. Einem trotz wiederholter Durchführung des Epley-Manövers nicht auf die Behandlung ansprechenden Patienten, wurde nach Ende der Studie eine Selbstbehandlung mit den Brandt-Daroff Übungen empfohlen. Der weitere Verlauf ist bei diesem Patienten nicht bekannt. Die anderen sechs Patienten wurden im Verlauf der Studie durch wiederholte Anwendungen des Epley-Manövers beschwerdefrei. Diese Daten zeigen, dass nur wenige Patienten trotz wiederholter Anwendung des Epley-Manövers nicht beschwerdefrei werden.

Die Gründe, warum Patienten nicht auf das Epley-Manöver ansprechen sind vielfältig und nur teilweise bekannt. Alter und Geschlecht scheinen ohne Einfluss auf den Therapieerfolg zu sein [Macias et al. 2000]. Dagegen ist die Datenlage bezüglich der Rolle der Ätiologie unklar. Monobe und Mitarbeiter [2001] sowie del Rio und Arriaga [2004] fanden, dass die Rate von

Therapieversagern bei Patienten mit sekundärem BPLS höher ist als bei Patienten mit idiopathischem BPLS. Zumindest für das Schädelhirntrauma werden diese Ergebnisse durch eine Arbeit von Macias und Mitarbeitern [2000] nicht gestützt. Diese fanden nämlich, dass Patienten mit vorangegangenem Schädelhirntrauma nicht schlechter auf das Epley-Manöver ansprechen als solche ohne Schädelhirntrauma.

Neue Einblicke in die mögliche Ursache erfolgloser physikalischer Therapieverfahren gelangen mit Hilfe der Magnetresonanztomografie. In allen bisher publizierten Bildgebungsstudien fand man bei Patienten mit therapieresistentem BPLS morphologische Veränderungen am Bogengangsystem in Form von Füllungsdefekten und Obstruktionen [Dallan et al. 2007; Schratzenstaller et al. 2001, 2005]. Vergleichende Untersuchungen an Patienten mit BPLS, die rasch auf das Epley-Manöver ansprechen, fehlen aber bisher. Es ist vorstellbar, dass Engstellen im Bogengang die Passage von Otolithen behindern können und daher trotz wiederholter therapeutischer Lagerung ein Persistieren der Beschwerden bedingen.

Weitere Ursachen, die zu einem Versagen des Epley-Manövers führen, sind im Wesentlichen ein mangelhaft durchgeführtes Lagerungsmanöver und eine Cupulolithiasis [Parnes und Price-Jones 1993]. Daneben können Frührezidive ein Versagen des Epley-Manövers vortäuschen.

Verhaltensrestriktionen im Anschluss an die Lagerungsbehandlung, wie dem aufrechten Schlafen oder dem Tragen einer Halskrause, sollen dazu dienen, den Rückfall der Otolithen in den Bogengang zu verhindern, die Rate an Frührezidiven zu senken und damit den Therapieerfolg der Lagerungsbehandlung zu unterstützen. Ihre Wirksamkeit konnte jedoch in Studien nicht gezeigt werden, so dass in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet wurde [Massoud und Ireland 1996; Marciano und Marcelli 2002].

Bei dem Patienten der Interventionsgruppe, der im Studienzeitraum trotz wiederholter Anwendung des Epley-Manövers anhaltende Beschwerden zeigte, lassen sich keine bekannten Prädiktoren auf ein Therapieversagen finden: Es handelte sich bei der 65-jährigen Patientin um die zweite Krankheitsepisode eines primären BPLS, der sich erstmalig elf Monate vor Studieneinschluss manifestierte. Eine Darstellung des Bogengangs mit Hilfe der Magnetresonanztomografie erfolgte nicht.

4.7 Nebenwirkungen

In der Interventionsgruppe klagten nach dem Lagerungsmanöver 29% und damit mehr als doppelt so viele Patienten über Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und eine Stand- und Gangunsicherheit als in der Placebogruppe. Ebenso berichteten 50% der Patienten der Placebogruppe, die am zweiten Studientag mit dem Epley-Manöver behandelt wurden, im Anschluss über diese Nebenwirkungen. Am Ende der Studie klagten lediglich noch vier Patienten über eine Gang- und Standunsicherheit, während bei den anderen im Verlauf der vier Wochen die Beschwerden komplett abgeklungen waren.

Vegetative Begleiterscheinungen waren bei allen Patienten rasch regredient und wurden in bisherigen Studien bei 14-70% der behandelten Patienten beschrieben [Froehling et al. 2000; Gordon und Gadoth 2004; Yimtae und Srirompotong 2003]. Sie erklären sich durch die unphysiologische Stimulation der Bogengangsrezeptoren während des Epley-Manövers und die konsekutive Aktivierung vegetativer Zentren im Hirnstamm.

Die Ursache der Stand- und Gangunsicherheit ist dagegen weniger gut bekannt. Zum einen liegt bei Patienten mit BPLS eine typischerweise eher milde Stand- und Gangunsicherheit vor, die auch nach erfolgreicher Therapie noch längere Zeit persistieren kann [von Brevern et al. 2006]. Zum anderen können sich Patienten unmittelbar im Anschluss an ein erfolgreiches Epley-Manöver mit einer ausgeprägten Störung von Stand und Gang präsentieren, die typischerweise Minuten bis Stunden andauert. Es kann spekuliert werden, dass es sich hierbei um eine Irritation der Macula utriculi durch reponierte Otolithen handelt.

Bei einem Patienten trat während des Epley-Manövers die Transformation einer Canalolithiasis des posterioren Bogengangs in eine Canalolithiasis des ipsilateralen horizontalen Bogengangs auf. Diese Komplikation erklärt sich dadurch, dass Partikel über das Crus commune aus dem posterioren in den horizontalen Kanal gelangen können, statt in den Utrikulus zurückzufallen. Eine Translokation von Otolithen in einen anderen Bogengang infolge des Epley-Manövers ist in einer Studie bei 6% der 85 Patienten beobachtet worden [Herdman und Tusa 1996]. Sie ist anhand der Veränderung der Schlagrichtung des Nystagmus zu erkennen und lässt sich zumeist rasch mittels eines spezifischen Lagerungsmanövers [Lempert und Tiel-Wilck 1996] beziehungsweise durch längeres Liegen auf dem gesunden Ohr behandeln [Nuti et al. 1998].

5. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie die kurzfristige Wirksamkeit des Epley-Manövers untersucht. In die Studie wurden Patienten mit einem unilateralen BPLS des hinteren vertikalen Bogengangs eingeschlossen, deren Diagnose durch die Beobachtung des typischen Nystagmus bei der Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike gesichert wurde. Anschließend wurden die Patienten auf eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe randomisiert verteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit dem Epley-Manöver für die erkrankte Seite behandelt. Das Manöver konnte während der Behandlungssitzung solange wiederholt werden, bis die Patienten keinen Lagerungsnystagmus mehr hatten, maximal bis zu dreimal. Die Patienten der Placebogruppe wurden mit dem Epley-Manöver für die kontralaterale gesunde Seite behandelt. Am zweiten Studientag erfolgte die Evaluation des Therapieerfolges durch einen zweiten, geblindeten Untersucher. Als Behandlungserfolg wurde gewertet, wenn sich durch die zweimalige Lagerungsprobe nach Dix und Hallpike weder Schwindel noch Nystagmus provozieren ließ.

In die Auswertung wurden die Daten von 66 Patienten einbezogen, von denen 35 Patienten in die Interventionsgruppe und 31 Patienten in die Placebogruppe randomisiert wurden. Es zeigte sich, dass Patienten, die mit dem Epley-Manöver behandelt wurden, am Tag nach der Behandlung achtfach häufiger beschwerdefrei waren als Patienten, die das Placebomanöver erhielten: In der Interventionsgruppe erfüllten 28 von 35 Patienten (80%) die Kriterien des Behandlungserfolgs, während es in der Placebogruppe lediglich 3 von 31 (10%) waren. Dreiundvierzig Prozent der Patienten der Interventionsgruppe remittierten bereits nach einem singulären Epley-Manöver. Während des Studienzeitraums von vier Wochen blieben 24 Patienten beschwerdefrei und benötigten keine weitere Nachbehandlung. Nur ein Patient blieb trotz wiederholter Therapiesitzungen symptomatisch.

Zehn Patienten der Interventionsgruppe klagten im Anschluss an die Behandlung über zumeist geringe Nebenwirkungen. Neben den häufig beobachteten vegetativen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie einer Gang- und Standunsicherheit, trat bei einem Patienten ein BPLS des ipsilateralen horizontalen Bogengangs auf.

Durch die frühe Evaluation des Therapieerfolgs nach bereits einem Tag wurde der Einfluss von Spontanremissionen auf das Behandlungsergebnis minimiert und gezeigt, dass das Epley-Manöver ein effektives und rasch wirksames Therapieverfahren zur Behandlung des BPLS ist. Bei mehr als der Hälfte der Patienten ist jedoch eine wiederholte Anwendung des Epley-Manövers erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

Angeli SI, Hawley R, Gomez O. Systematic approach to benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:719-25.

Asawavichianginda S, Isipradit P, Snidvongs K, Supiyaphun P. Canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo: a randomized, controlled trial. *Ear Nose Throat J* 2000;79:732-4, 736-7.

Atacan E, Sennaroglu L, Genc A, Kaya S. Benign paroxysmal positional vertigo after stapedectomy. *Laryngoscope* 2001;111:1257-9.

Aw ST, Todd MJ, Aw GE, McGarvie LA, Halmagyi GM. Benign positional nystagmus: a study of its three-dimensional spatio-temporal characteristics. *Neurology* 2005;64:1897-905.

Bachor E, Wright CG, Karmody CS. The incidence and distribution of cupular deposits in the pediatric vestibular labyrinth. *Laryngoscope* 2002;112:147-51.

Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo: clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology* 1987;37:371-8.

Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. *Neurology* 1993;43:2542-9.

Blakley BW. A randomized, controlled assessment of the canalith repositioning maneuver. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:391-6.

Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980;106:484-5.

Brandt T, Huppert D, Hecht J, Karch C, Strupp M. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol* 2006;126:160-3.

Brandt T, Stedden S. Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res* 1993;3:373-82.

Brandt T, Stedden S, Daroff RB. Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. *Neurology* 1994;44:796-800.

Buckingham RA. Anatomical and theoretical observations on otolith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1999;109:717-22.

Büttner U, Helmchen C, Brandt T. Diagnostic criteria for central versus peripheral positioning nystagmus and vertigo: a review. *Acta Otolaryngol* 1999;119:1-5.

Cohen B, Suzuki JI, Bender MB. Eye movements from semicircular canal nerve stimulation in the cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1964;73:153-69.

Cohen HS, Jerabek J. Efficacy of treatments for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1999;109:584-90.

Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG. Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66:11-5.

Dallan I, Bruschini L, Neri E, et al. The role of high-resolution magnetic resonance in atypical and intractable benign paroxysmal positional vertigo: our preliminary experience. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:212-7.

Del Rio M, Arriaga MA. Benign positional vertigo: prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:426-9.

Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1952;61:987-1016.

Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:399-404.

Epley JM. Particle repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:323-31.

Froehling DA, Bowen JM, Mohr DN, et al. The canalith repositioning procedure for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2000;75:695-700.

Froehling DA, Silverstein MD, Mohr DN, Beatty CW, Offord KP, Ballard DJ. Benign positional vertigo: incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1991;66:596-601.

Fung K, Hall SF. Particle repositioning maneuver: effective treatment for benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol* 1996;25:243-8.

Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 1999;341:1590-6.

Gacek RR. Singular neurectomy update. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:469-73.

Gacek RR. Technique and results of singular neurectomy for the management of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 1995;115:154-7.

Gacek RR. Transection of the posterior ampullary nerve for the relief of benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974;83:596-605.

Gacek RR, Gacek MR. Singular neurectomy in the management of paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:363-79.

Gordon CR, Gadoth N. Repeated vs single physical maneuver in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Neurol Scand* 2004;110:166-9.

Gordon CR, Levite R, Joffe V, Gadoth N. Is posttraumatic benign paroxysmal positional vertigo different from the idiopathic form? *Arch Neurol* 2004;61:1590-3.

Gross EM, Ress BD, Viirre ES, Nelson JR, Harris JP. Intractable benign paroxysmal positional vertigo in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000;110:655-9.

Gyo K. Benign paroxysmal positional vertigo as a complication of postoperative bedrest. *Laryngoscope* 1988;98:332-3.

Hain TC, Helminski JO, Reis IL, Uddin MK. Vibration does not improve results of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:617-22.

Hall SF, Ruby RR, McClure JA. The mechanics of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol* 1979;8:151-8.

Häusler R, Pampurik J. Surgical and physical therapy treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngorhinootologie* 1989;68:349-54.

Hawthorne M, el-Naggar M. Fenestration and occlusion of posterior semicircular canal for patients with intractable benign paroxysmal positional vertigo. *J Laryngol Otol* 1994;108:935-9.

Hayashi Y, Kanzaki J, Etoh N, et al. Three-dimensional analysis of nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. New insights into its pathophysiology. *J Neurol* 2002;249:1683-8.

Hemenway WG, Lindsay JR. Postural vertigo due to unilateral sudden partial loss of vestibular function. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1956;65:692-706.

Herdman SJ, Tusa RJ. Complications of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:281-6.

Hilton M, Pinder D. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003162.

Honrubia V, Baloh RW, Harris MR, Jacobson KM. Paroxysmal positional vertigo syndrome. *Am J Otol* 1999;20:465-70.

House MG, Honrubia V. Theoretical models for the mechanisms of benign paroxysmal positional vertigo. *Audiol Neurootol* 2003;8:91-9.

Hughes CA, Proctor L. Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1997;107:607-13.

Igarashi M, Saito R, Mizukoshi K, Alford BR. Otoconia in young and elderly persons: a temporal bone study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;504:26-9.

Imai T, Ito M, Takeda N, et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2005;64:920-1.

Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:377-80.

Karlberg M, Hall K, Quickert N, Hinson J, Halmagyi GM. What inner ear diseases cause benign paroxysmal positional vertigo? *Acta Otolaryngol* 2000;120:380-5.

Katsarkas A. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): idiopathic versus post-traumatic. *Acta Otolaryngol* 1999;119:745-9.

Korn GP, Dorigueto RS, Gananca MM, Caovilla HH. Epley's maneuver in the same session in benign positional paroxysmal vertigo. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2007;73:533-9.

Kveton JF, Kashgarian M. Particulate matter within the membranous labyrinth: pathologic or normal? *Am J Otol* 1994;15:173-6.

Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1996;106:476-8.

Li JC. Mastoid oscillation: a critical factor for success in canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:670-5.

Li JC, Li CJ, Epley J, Weinberg L. Cost-effective management of benign positional vertigo using canalith repositioning. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:334-9.

Lopez-Escamez JA, Gamiz MJ, Finana MG, Perez AF, Canet IS. Position in bed is associated with left or right location in benign paroxysmal positional vertigo of the posterior semicircular canal. *Am J Otolaryngol* 2002;23:263-6.

Lynn S, Pool A, Rose D, Brey R, Suman V. Randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:712-20.

Macias JD, Ellensohn A, Massingale S, Gerkin R. Vibration with the canalith repositioning maneuver: a prospective randomized study to determine efficacy. *Laryngoscope* 2004;114:1011-4.

Macias JD, Lambert KM, Massingale S, Ellensohn A, Fritz JA. Variables affecting treatment in benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2000;110:1921-4.

Marciano E, Marcelli V. Postural restrictions in labyrintholithiasis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:262-5.

Massoud EA, Ireland DJ. Post-treatment instructions in the nonsurgical management of benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol* 1996;25:121-5.

McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol* 1985;14:30-5.

McClure JA, Willett JM. Lorazepam and diazepam in the treatment of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol* 1980;9:472-7.

Meyerhoff WL. Surgical section of the posterior ampullary nerve. *Laryngoscope* 1985;95:933-5.

Monobe H, Sugawara K, Murofushi T. The outcome of the canalith repositioning procedure for benign paroxysmal positional vertigo: are there any characteristic features of treatment failure cases? *Acta Otolaryngol Suppl* 2001;545:38-40.

Motamed M, Osinubi O, Cook JA. Effect of mastoid oscillation on the outcome of the canalith repositioning procedure. *Laryngoscope* 2004;114:1296-8.

Naganuma H, Kohut RI, Ryu JH, et al. Basophilic deposits on the cupula: preliminary findings describing the problems involved in studies regarding the incidence of basophilic deposits on the cupula. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;524:9-15.

Nedzelski JM, Barber HO, McIlmoyle L. Diagnoses in a dizziness unit. *J Otolaryngol* 1986;15:101-4.

Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001;56:436-41.

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

Nunez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:647-52.

Nuti D, Agus G, Barbieri MT, Passali D. The management of horizontal-canal paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 1998;118:455-60.

O'Reilly RC, Elford B, Slater R. Effectiveness of the particle repositioning maneuver in subtypes of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2000;110:1385-8.

Pagnini P, Nuti D, Vannucchi P. Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:161-70.

Parnes LS. Update on posterior canal occlusion for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:333-42.

Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Cmaj* 2003;169:681-93.

Parnes LS, McClure JA. Free-floating endolymph particles: a new operative finding during posterior semicircular canal occlusion. *Laryngoscope* 1992;102:988-92.

Parnes LS, McClure JA. Posterior semicircular canal occlusion for intractable benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:330-4.

Parnes LS, Price-Jones RG. Particle repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:325-31.

Perez N, Martin E, Zubieta JL, Romero MD, Garcia-Tapia R. Benign paroxysmal positional vertigo in patients with Meniere's disease treated with intratympanic gentamycin. *Laryngoscope* 2002;112:1104-9.

Pollak L, Davies RA, Luxon LL. Effectiveness of the particle repositioning maneuver in benign paroxysmal positional vertigo with and without additional vestibular pathology. *Otol Neurotol* 2002;23:79-83.

Rajguru SM, Ifediba MA, Rabbitt RD. Three-dimensional biomechanical model of benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Biomed Eng* 2004;32:831-46.

Sargent EW, Bankaitis AE, Hollenbeak CS, Currens JW. Mastoid oscillation in canalith repositioning for paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2001;22:205-9.

Schratzenstaller B, Wagner-Manslau C, Alexiou C, Arnold W. High-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging of the vestibular labyrinth in patients with atypical and intractable benign positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:165-77.

Schratzenstaller B, Wagner-Manslau C, Strasser G, Arnold W. Intractable and atypical benign paroxysmal vertigo. Pathological results of high-resolution three-dimensional MR-tomography of the vestibular organ. *HNO* 2005;53:1063-73.

Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol* 1969;90:765-78.

Schuknecht HF, Ruby RR. Cupulolithiasis. *Adv Otorhinolaryngol* 1973;20:434-43.

Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M, Takeda N. Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lempert maneuvers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:529-33.

Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988;42:290-3.

Seo T, Miyamoto A, Saka N, Shimano K, Sakagami M. Immediate efficacy of the canalith repositioning procedure for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2007;28:917-9.

Sherman D, Massoud EA. Treatment outcomes of benign paroxysmal positional vertigo. *J Otolaryngol* 2001;30:295-9.

Silverstein H, White DW. Wide surgical exposure for singular neurectomy in the treatment of benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1990;100:701-6.

Simhadri S, Panda N, Raghunathan M. Efficacy of particle repositioning maneuver in BPPV: a prospective study. *Am J Otolaryngol* 2003;24:355-60.

Soto Varela A, Bartual Magro J, Santos Perez S, et al. Benign paroxysmal vertigo: a comparative prospective study of the efficacy of Brandt and Daroff exercises, Semont and Epley maneuver. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001;122:179-83.

Steddin S, Brandt T. Benign paroxysmal positional vertigo. Differential diagnosis of posterior, horizontal and anterior canalolithiasis. *Nervenarzt* 1994;65:505-10.

Steenerson RL, Cronin GW. Comparison of the canalith repositioning procedure and vestibular habituation training in forty patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:61-4.

Strupp M, Glaser M, Karch C, Rettinger N, Dieterich M, Brandt T. The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo. *Nervenarzt* 2003;74:911-4.

Suzuki M, Kadir A, Hayashi N, Takamoto M. Functional model of benign paroxysmal positional vertigo using an isolated frog semicircular canal. *J Vestib Res* 1996;6:121-5.

von Brevern M, Lempert T. Benign paroxysmal positional vertigo. Rapid diagnosis, successful treatment. *HNO* 2002;50:671-8.

von Brevern M, Seelig T, Neuhauser H, Lempert T. Benign paroxysmal positional vertigo predominantly affects the right labyrinth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004a;75:1487-8.

von Brevern M, Lezius F, Tiel-Wilck K, Radtke A, Lempert T. Benign paroxysmal positional vertigo: current status of medical management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004b;130:381-2.

von Brevern M, Radtke A, Clarke AH, Lempert T. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology* 2004c;62:469-72.

von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:710-5.

von Brevern M, Schmidt T, Schonfeld U, Lempert T, Clarke AH. Utricular dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2006;27:92-6.

Walsh RM, Bath AP, Cullen JR, Rutka JA. Long-term results of posterior semicircular canal occlusion for intractable benign paroxysmal positional vertigo. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24:316-23.

Welling DB, Parnes LS, O'Brien B, Bakaletz LO, Brackmann DE, Hinojosa R. Particulate matter in the posterior semicircular canal. *Laryngoscope* 1997;107:90-4.

Woodworth BA, Gillespie MB, Lambert PR. The canalith repositioning procedure for benign positional vertigo: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2004;114:1143-6.

Yimtae K, Srirompotong S, Srirompotong S, Sae-Seaw P. A randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Laryngoscope* 2003;113:828-32.

Zucca G, Valli S, Valli P, Perin P, Mira E. Why do benign paroxysmal positional vertigo episodes recover spontaneously? *J Vestib Res* 1998;8:325-9.

7. Lebenslauf

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

8. Publikationsliste

von Brevern M, Seelig T, Neuhauser H, Lempert T. Benign paroxysmal positional vertigo predominantly affects the right labyrinth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1487-8.

von Brevern M, Seelig T, Radtke A, Tiel-Wilck K, Neuhauser H, Lempert T. Short-term efficacy of Epley's manoeuvre: a double-blind randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:980-2.

9. Danksagung

Diese Arbeit hätte ich nicht schreiben können, ohne dass mir Herr PD Dr. Michael von Brevern (Neurologische Abteilung, Park-Klinik Weissensee, Berlin) und Herr Prof. Dr. Thomas Lempert (Schlosspark-Klinik, Berlin) das Thema vertrauensvoll überlassen hätten. Dafür danke ich Ihnen herzlich. Insbesondere für Geduld und Beharrlichkeit, kritische Diskussionen und die umsichtige Durchsicht der Arbeit danke ich Herrn PD Dr. Michael von Brevern. In der Klärung von klinischen und theoretischen Fragen war er mir stets ein geduldiger Lehrer.

Herr Prof. Dr. Thomas Lempert trug zum Gelingen der Arbeit durch den Gewinn von Patienten bei. Herrn Dr. Klaus Tiel-Wilck (Neurologisches Facharztzentrum Berlin) danke ich aus demselben Grund, ebenso Frau Dr. Andrea Radtke (Neurologische Abteilung des Virchow-Klinikums der Charité, Berlin). Sie hatte stets ein offenes Ohr für Fragen und unterstützte mich sehr bei der Arbeit in der Schwindelambulanz der Charité.

Ferner danke ich Frau Dr. Hanne Neuhauser (Robert-Koch-Institut, Berlin) für ihre Unterstützung und Hilfestellungen bei statistischen Fragen.

Meiner Mutter Inge Seelig und meinem Bruder Robert Seelig gilt ein besonderer Dank. Nicht zuletzt Ihre Ermunterung und Unterstützung, auch über das Studium hinaus, haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

10. Erklärung

Ich, Torsten Seelig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Wirksamkeit des Epley-Manövers im Kurzzeit-Follow-up: Eine randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Therapiestudie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift