

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik mit Friedrich-Baur-Institut  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Univ.Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Idiopathisches Parkinson-Syndrom  
bei Patienten mit benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel,  
Morbus Menière sowie akuter einseitiger Vestibulopathie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**Constanze Franziska Kreszentia Wittmann**  
aus  
Wertingen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sandra Becker-Bense

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva Grill

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2019

## Vorveröffentlichung der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgendem Beitrag vorab veröffentlicht:

Becker-Bense, S., Wittmann, C., van Wensen, E. et al. Prevalence of Parkinson symptoms in patients with different peripheral vestibular disorders. *J Neurol* (2017) 264: 1287. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8470-7>

1	Einleitung .....	3
1.1	Leitsymptom Schwindel.....	3
1.2	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV).....	5
1.3	Morbus Menière (MM) .....	7
1.4	Akute einseitige Vestibulopathie (AEV).....	9
1.5	Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) .....	11
1.6	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) bei Parkinson-Patienten...	17
1.7	Fragestellung und Zielsetzung.....	18
2	Material und Methoden .....	20
2.1	Erhebung der Patientendaten.....	20
2.2	Statistische Auswertung .....	23
2.2.1	Auswertung der Patientendaten.....	23
2.2.2	Einteilung in Subgruppen in Abhängigkeit vom Alter.....	24
2.2.3	Gesonderte Auswertung des Zeitraumes von 2010 bis 2013 .....	25
2.2.4	Statistische Methoden.....	25
3	Ergebnisse .....	26
3.1	Demografische und epidemiologische Daten der Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung.....	26
3.1.1	Gesamterhebungszeitraum von 2004 bis 2013.....	26
3.1.2	Auswertungszeitraum von 2010 bis 2013 .....	31
3.2	Idiopathisches Parkinson-Syndrom bei Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung.....	35
3.2.1	Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten mit einem IPS im Zeitraum von 2004 bis 2013 .....	35
3.2.2	Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten mit einem IPS im Zeitraum von 2010 bis 2013 .....	38
3.2.3	IPS bei Patienten mit einem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel ...	41
3.2.4	IPS bei Patienten mit einem Morbus Menière.....	43
3.2.5	IPS bei Patienten mit einer akuten einseitigen Vestibulopathie.....	45
3.2.6	Stadieneinteilung der Patienten mit einem IPS nach Hoehn & Yahr .....	47
4	Diskussion .....	50
4.1	Methode der Datenerhebung und -auswertung .....	50

4.2	Epidemiologische Verteilung der Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung.....	52
4.3	Prävalenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms im Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten .....	53
4.4	Prävalenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei den verschiedenen peripher-vestibulären Schwindelsyndromen .....	55
4.5	Limitationen der Studie .....	59
5	Zusammenfassung .....	60
6	Abkürzungsverzeichnis .....	62
7	Abbildungsverzeichnis .....	63
8	Tabellenverzeichnis.....	64
9	Literaturverzeichnis.....	65
10	Danksagung .....	79

# 1 Einleitung

## 1.1 Leitsymptom Schwindel

Eines der häufigsten Leitsymptome in der ärztlichen Praxis ist der Schwindel [Neuhauser, 2009], etwa 20–30 % der Bevölkerung sind betroffen [Chu et al., 2007]. Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) folgt der Schwindel in seiner Häufigkeit direkt auf den Kopfschmerz und ist damit das zweithäufigste Leitsymptom, das Patienten zum Arzt führt, auch außerhalb der Neurologie [Strupp et al., 2012a].

Es betrifft Menschen jeden Alters, insbesondere aber junge Erwachsene und alte Menschen [Neuhauser, 2009]. Die Prävalenz von Schwindel auf die gesamte Lebenszeit gesehen wird mit 29,3 % angegeben, wobei Frauen mit einer Lebenszeitprävalenz von 35,9 % etwas häufiger betroffen sind als Männer [Neuhauser, 2009]. Bereits ältere Studien gingen von einer Schwindelprävalenz in Höhe von 20–40 % aus [Kroenke et al., 1993, Sloane et al., 1989]. Diese steigt mit dem Alter an, sodass sie bei den über 80-Jährigen bei 39 % liegt [Davis et al., 2003]. Die Inzidenz in Deutschland wird pro Jahr auf rund 3,1 % geschätzt [Neuhauser, 2009].

Generell ist zwischen peripher-vestibulären, zentral-vestibulären, somatoformen/psychogenen sowie nicht-vestibulären beziehungsweise nicht-somatoformen Schwindelsyndromen zu differenzieren [Strupp et al., 2012a].

In einer deutschen neurootologischen Erhebung konnte gezeigt werden, dass der vestibuläre Schwindel eine Lebenszeitprävalenz von 7,4 % aufweist; die jährliche Inzidenz lag bei 1,4 % [Neuhauser et al., 2005]. Laut dieser Studie sind rund 5 % der Erwachsenen jährlich von einem vestibulären Schwindel betroffen. Auch die Prävalenz eines vestibulären Schwindels steigt mit dem Alter deutlich an, sodass dieser in der Altersgruppe über 70 Jahre beinahe dreimal häufiger als bei jungen Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren ist [Neuhauser, 2009]. Die Varianz der Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass die Ursache des Schwindels häufig nicht eindeutig zugeordnet werden kann. Schwindel stellt keine einheitliche Krankheitsentität dar, sondern es verbergen sich hinter diesem Leitsymptom eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie [Dieterich, 2004].

Die Diagnosestellung wird zusätzlich durch den Umstand erschwert, dass an der Gleichgewichtsregulation verschiedene sensorische Systeme (vestibulär, visuell, somato-

sensorisch) und dadurch häufig verschiedene ärztliche Disziplinen (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Neurologie, Ophthalmologie, Internisten, Psychiater, Psychosomatiker) beteiligt sind. Eine interdisziplinäre Herangehensweise ist daher zwingend notwendig, um insbesondere multifaktorielle und multisensorische Schwindelsyndrome zu identifizieren und die Patienten einer adäquaten Therapie zuzuführen [Strupp et al., 2012b].

Zudem fällt es den Patienten häufig schwer, ihre subjektiv erlebten Schwindelbeschwerden zu beschreiben [Neuhauser et al., 2005]. Die korrekte Diagnosestellung ist daher oft langwierig und eine adäquate Therapie wird erst verzögert eingeleitet [Geser et al., 2012], eine Tatsache, die für viele Patienten sehr belastend ist [Grill et al., 2012].

Dem vestibulären Schwindel, der in der vorliegenden Arbeit im Fokus steht, können unterschiedlichste Erkrankungen zugrunde liegen, die sich unter anderem nach der Art, Dauer, Auslösbarkeit und Verstärkung des Schwindels sowie seiner Begleitsymptomatik differenzieren lassen [Strupp et al., 2012a]. Die häufigsten Schwindelsyndrome in der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem 2009 gegründeten Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) sind der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPPV) mit 17,1 %, gefolgt vom somatoformen phobischen Schwankschwindel (15 %), den zentralen vestibulären Syndromen (12,3 %) und der vestibulären Migräne (11,4 %). Ebenfalls häufige Diagnosen stellen der Labyrinthhydrops (Morbus Menière, MM, 10,1 %) und die akute einseitige Vestibulopathie (AEV 8,3 %) dar. Bei den 17.718 Patienten, die in dem Zeitraum von 1988 bis 2012 in den genannten Zentren gesehen wurden, deckten diese sechs Erkrankungen rund 70 % aller vestibulären Schwindelsyndrome ab [Strupp et al., 2013c].

Die epidemiologischen Daten zu den einzelnen vestibulären Schwindelerkrankungen unterliegen jedoch durch die vorrangig in Spezialambulanzen stattfindende Datenerhebung einem gewissen Selektionseffekt, der zu verzerrten Ergebnissen führen kann, wenngleich die Diagnosevalidität damit sehr hoch ist [Neuhauser, 2009]. Es ist bislang von einer zu seltenen Erfassung der beiden häufigen vestibulären Schwindelerkrankungen, dem BPPV und der vestibulären Migräne sowie des multisensorischen Schwindels auszugehen [Geser et al., 2012, von Brevern et al., 2004]. Der MM wird im Gegensatz dazu eher überdiagnostiziert [Guilemany et al., 2004].

Es bestehen bereits verlässliche diagnostische Kriterien für die häufigsten peripheren vestibulären Schwindelerkrankungen, welche durch das Klassifikationskomitee für vestibuläre Erkrankungen der Bárány Society, der Internationalen Gesellschaft für Neurootologie, stetig weiter entwickelt und der Öffentlichkeit in Form von Konsensuspapieren (<http://baranysociety.nl/homepage/standardisationbarany.html>) zugänglich gemacht werden [Bisdorff et al., 2009]. Die Funktionsfähigkeit der Patienten kann anhand des standardisierten „ICF Core Set for patients with vertigo, dizziness and balance disorders“, einer internationalen Klassifikation zur Beschreibung des Gesundheitszustandes des Patienten, erhoben werden [Grill et al., 2012].

Im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung wurde der Fokus auf die drei häufigsten peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen, den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV), den Morbus Menière (MM) und die akute einseitige Vestibulopathie (AEV) gelegt. Diese drei Krankheitsbilder lassen sich auf der Grundlage des klinischen Bildes und der apparativen audio-vestibulären Untersuchungsbefunde anhand von definierten Diagnosekriterien gut diagnostizieren. Sie werden im Folgenden detailliert dargestellt:

## 1.2 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)

Der BPPV, die häufigste Schwindelform überhaupt, ist als episodischer, lagerungsabhängiger Schwindel mit rezidivierenden, Sekunden andauernden Drehschwindelattacken mit rotierendem Nystagmus und gelegentlich dabei auftretender Übelkeit sowie Oszillopsien definiert. Die Attacken werden durch Kopf- oder Körperlagerungswechsel, typischerweise durch Umdrehen, Bücken sowie Aufrichten oder Hinlegen im Bett, ausgelöst und treten oftmals am frühen Morgen auf [Strupp et al., 2012a, von Brevern et al., 2015]. Ursächlich sind vom Utriculus abgelöste Otokonien (Calcitkristalle), die frei in den Bogengängen flottieren (Canalolithiasis) beziehungsweise sich an die Cupula anlagern (Cupulolithiasis) und diese reizen [Kim et al., 2014, Steddin et al., 1994]. In den meisten Fällen (95 %) handelt es sich um einen idiopathischen, d. h. spontan auftretenden BPPV, seltener um sekundäre Formen nach Schädel-Hirn-Trauma, akuter einseitiger Vestibulopathie oder längerer Bettlägerigkeit [Baloh et al., 1987, Strupp et al., 2013c].



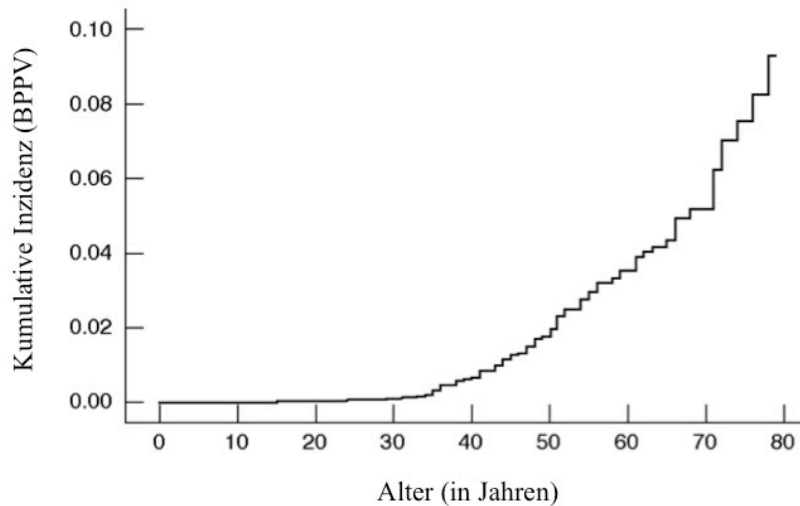
Je nach betroffenem Bogengang lassen sich drei Formen unterscheiden, wobei der BPPV des posterioren Bogengangs mit 90 % und damit deutlichem Abstand am häufigsten ist (horizontaler Bogengang 5–10 %, anteriorer Bogengang < 5 %).

Die Diagnosestellung erfolgt auf der Grundlage der typischen Anamnese und des klinischen Untersuchungsbefundes in den dynamischen Lagerungsproben [Strupp et al., 2013c]. Therapeutisch stehen verschiedene Befreiungsmanöver, beispielsweise nach Epley oder Semont [Epley, 1992, Semont et al., 1988], zur Verfügung, die, vorausgesetzt einer korrekten Durchführung, alle in etwa gleich effektiv sind [Dieterich, 2004, Paparella, 1985a]. Bei rund 50–60 % der Patienten kommt es bereits nach einmaliger Durchführung zu einer kompletten Genesung, durch wiederholte Manöver ist dies bei über 90 % der Patienten zu erreichen [Beynon et al., 2000]. Mitunter kommt es zur Spontanheilung, allerdings persistiert der Schwindel ohne Therapie bei etwa einem Drittel der Patienten [Strupp et al., 2008]. Trotz der vorhandenen und ohne großen Aufwand durchführbaren Therapieoptionen werden schätzungsweise nur knapp 10 % der Patienten mit einem BPPV einer effektiven Behandlung zugeführt [von Brevern et al., 2007].

Rezidive treten vor allem im ersten Jahr auf (80 %) und betreffen häufiger Frauen (w:m=3:2). Die jährliche Rezidivrate liegt bei 15 % [Nunez et al., 2000], im Laufe von zehn Jahren kommt es bei rund 50 % der Patienten zu einem Rezidiv [Brandt et al., 2006]. Die Lebenszeitprävalenz des benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels beträgt zufolge des 2003 durchgeführten deutschen neurootologischen Survey 2,4 %; bei weiblichen Patienten liegt diese wiederum höher (3,2 %) als bei männlichen Patienten [von Brevern et al., 2007]. Das Verhältnis der von einem BPPV betroffenen Frauen zu Männern beträgt schätzungsweise 2:1 [Baloh et al., 1987]. Frauen sind generell häufiger von Schwindel betroffen als Männer. Vermutet wird, dass unter anderem die Assoziation zwischen der Migräne und einigen vestibulären Schwindelerkrankungen, wie beispielsweise dem BPPV und dem MM, hierzu beiträgt [Neuhauser et al., 2001].

Wenngleich der BPPV alle Altersklassen betreffen kann, steigt die Prävalenz mit dem Alter, wie es auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom der Fall ist, an. Ein Altersgipfel lässt sich zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ausmachen. Die 12-Monats-Prävalenz liegt über dem 60. Lebensjahr bei rund 3,4 % [von Brevern et al., 2007].

Die kumulative Lebenszeitinzidenz steigt im Alter von 80 Jahren bis auf 10 % an, sodass Patienten mit dem Erreichen des 80. Lebensjahres mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % bereits einen BPPV hatten (vgl. Abb. 1.1).



Aus: M von Brevern et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:710-715

Abb. 1.1: Kumulative Lebenszeitinzidenz des BPPV in Abhängigkeit vom Lebensalter. Sie steigt mit dem Alter bis auf 10 % im Alter von 80 Jahren an [von Brevern et al., 2007]

### 1.3 Morbus Menière (MM)

Der MM äußert sich klinisch typischerweise durch die Kombination von mindestens 20 Minuten bis Stunden (meist zwei bis drei Stunden) andauernden Drehschwindelattacken mit einseitigen Ohrsymptomen in Form von Hörminderung, Tinnitus oder Ohrendruck. Begleitend treten häufig Stand- und Gangunsicherheiten sowie vegetative Symptome wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen auf [Lopez-Escamez et al., 2015, Monsell et al., 1995, Strupp et al., 2012a]. Als Ausdruck der vestibulären Tonusimbalance besteht während der Attacke typischerweise ein Nystagmus, d. h. eine spontane Augenbewegung, zur betroffenen Seite im Sinne eines Reiznystagmus [Lopez-Escamez et al., 2015]. Als Ursache wird ein endolymphatischer Labyrinthhydrops angenommen [Minor et al., 2004]. Der MM tritt meist im mittleren Alter (40.–60. Lebensjahr) auf, ist aber auch im Kindes-

und Seniorenalter anzutreffen. Andere Studien berichten von einem Prävalenzgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [Havia et al., 2005].

Aus oben genannten Gründen ist es schwierig, verlässliche epidemiologische Daten bezogen auf die Allgemeinbevölkerung zu generieren. Die Prävalenzschätzungen variieren entsprechend erheblich zwischen 3,5 [Nakae et al., 1980], 190 [Alexander et al., 2010], 218 [Wladislavosky-Waserman et al., 1984] und 513 Fällen pro 100.000 Einwohner [Havia et al., 2005]. In einer aktuelleren Untersuchung dazu aus dem Jahr 2007 wird die Lebenszeitprävalenz des MM auf etwa 0,5 % geschätzt [Neuhauser, 2007]. Drei der letztgenannten Studien zeigen ein Überwiegen weiblicher Patienten (w:m=1,9:1) [Alexander et al., 2010], wohingegen andere Autoren von einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung berichten [Dieterich, 2004, Paparella, 1985a]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es schwierig sein kann, zwischen einem MM und einer vestibulären Migräne mit klarer Präferenz der weiblichen Patienten zu differenzieren.

Die Erkrankung beginnt meist einseitig mit variabler Attackenfrequenz, im Verlauf treten bei 30–50 % der Patienten bilateral Symptome auf [Balkany et al., 1980, Kitahara, 1991, Takumida et al., 2006]. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Häufigkeit bleibender beidseitiger Funktionsstörungen zu, die Attackenfrequenz hingegen nimmt im Laufe der Jahre eher ab [Huppert et al., 2010]. Der Eintritt eines Hörverlustes von bis zu 50–60 dB sowie eine Abnahme der kalorischen Antwort und vestibulären Funktion von rund 35–50 % findet vor allem in den ersten fünf bis zehn Jahren der Erkrankung statt [Stahle et al., 1991].

Therapeutische Ansätze sind in der Akutphase Antivertiginosa, die den Schwindel und die Nausea lindern; die Schwindelattacke selbst ist jedoch meist nach einigen Stunden selbstlimitierend. Die Empfehlungen zur prophylaktischen Behandlung des MM, die ein fortschreitendes vestibulo-cochleäres Defizit aufhalten soll, sind derzeit Gegenstand intensiver Diskussionen zwischen den verschiedenen Fachdisziplinen. Eine generelle Therapieempfehlung auf dem Boden kontrollierter klinischer Studien kann aktuell aufgrund der ungenügenden Datenlage nicht gegeben werden. Im klinischen Alltag kommen eine salzfreie Kost, Diuretika, Betahistin oder Glukokortikoide zum Einsatz [Strupp et al., 2013c]. Nur im Notfall, wenn oben genannte Methoden fehlschlagen und das ursächliche Ohr eindeutig identifiziert werden kann, kann eine destruktive Therapie

(transtympanale Gentamycin- oder Kortison-Gabe) oder eine operative Therapie, beispielsweise in Form einer Saccotomie, dann in Betracht gezogen werden, wenn bereits Hörstörungen bestehen. Die Wirksamkeit der einzelnen Therapien ist bislang jedoch nicht sicher nachgewiesen [Huppert et al., 2010, Minor et al., 2004, Strupp et al., 2009]. Metaanalysen zeigen eine gewisse Wirksamkeit von Betahistin ohne relevante Nebenwirkungen [Rosenbaum et al., 2017], was in der bisher einzigen randomisierten kontrollierten Studie nicht bestätigt werden konnte [Adrion et al., 2016].

#### 1.4 Akute einseitige Vestibulopathie (AEV)

Die AEV ist die dritthäufigste peripher-vestibuläre Schwindelerkrankung nach dem BPPV und dem MM. Sie äußert sich als akut einsetzender, über Tage bis Wochen anhaltender, heftiger Drehschwindel mit Oszillopsien (Scheinbewegungen der Umwelt), Stand- und Gangunsicherheit mit Fallneigung zur betroffenen Seite, horizontal rotierendem Spontan-nystagmus zur gesunden Seite sowie Übelkeit und Erbrechen [Strupp et al., 2008, Strupp et al., 2012a]. Die Symptome lassen innerhalb der ersten Tage bis Wochen typischerweise rasch nach. Bis zur vollständigen Erholung können mehrere Monate vergehen. Ursächlich scheint die Reaktivierung einer latenten Virusinfektion mit dem Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) im Vestibularganglion zu sein [Strupp et al., 2013b, Theil et al., 2003], weshalb unter anderem auch der Terminus „Neuritis vestibularis“ verwendet wird. Seltener können aber auch eine Mittelohrentzündung (Otitis media), eine Durchblutungsstörung oder ein Trauma für den akuten Ausfall eines Gleichgewichtsorgans oder -nerven verantwortlich sein [Dieterich, 2004].

Meist sind Patienten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, mit einem Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, betroffen [Depondt, 1973]. Die Erkrankung scheint Frauen und Männer gleichermaßen zu betreffen [Sekitani et al., 1993]. Die geschätzte Inzidenz liegt zwischen 3,5 [Sekitani et al., 1993] und 24 [Neuhauser, 2009] pro 100.000 Einwohner. Etwa 8 % der Patienten in spezialisierten Schwindelambulanzen sind betroffen [Brandt et al., 2013].

Zur Therapie werden in der Akutphase hoch dosierte Glukokortikoide, bei Übelkeit und Erbrechen ergänzend Antivertiginosa sowie Physiotherapie mit Geh- und Balancetraining zur Förderung der zentralen vestibulären Kompensation eingesetzt. Verschiedene Studien

konnten die Wirksamkeit einer kurzandauernden Monotherapie mit Glukokortikoiden nachweisen, Valaciclovir scheint hingegen keinen Nutzen zu haben [Karlberg et al., 2011, Strupp et al., 2004]. Eine Cochrane-Analyse, in welche die Daten aus vier verschiedenen Studien eingingen, sah jedoch keinen Vorteil hinsichtlich der Langzeitprognose und gibt daher keine allgemeine Behandlungsempfehlung für Glukokortikoide [Fishman et al., 2011]. Es wird vielfach beschrieben, dass sich die meisten Patienten durch eine Glukokortikoidtherapie zwar rascher erholen, hierdurch aber kein besseres Langzeitergebnis erreicht werden kann [Goudakos et al., 2010, Goudakos et al., 2014, Shupak et al., 2008]. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt dennoch eine klare Behandlungsempfehlung für die Glukokortikoid-Monotherapie [Strupp et al., 2012b]. Als ein wichtiges Behandlungsprinzip wird hingegen übereinstimmend die gezielte, möglichst früh beginnende physikalische Therapie mit Gleichgewichtstraining zur Förderung der zentralen vestibulären Kompensation erachtet [Hillier et al., 2011, Strupp et al., 1998].

Üblicherweise lassen die Symptome innerhalb weniger Wochen stufenweise nach [Strupp et al., 1999], entweder durch die Erholung des Gleichgewichtsnerven oder durch zentral-vestibuläre Kompensationsmechanismen, sodass die Patienten in der Regel wieder beschwerdefrei werden. Die Erholungsrate der peripher-vestibulären Funktion liegt bei etwa 40–60 % [Brandt et al., 2010]. Bei 30–50 % der Patienten persistieren die vestibulären Funktionseinschränkungen langfristig, was sich in einer reduzierten Normalisierungsrate der kalorischen Antwort von 42 % [Godemann et al., 2005, Halmagyi et al., 1988, Okinaka et al., 1993] und Defiziten im Head Impulse Test (HIT) [Halmagyi et al., 1988] widerspiegelt. In neueren Verlaufsstudien wird von einer Rezidivrate zwischen 1,9 % [Huppert et al., 2006] und 10,7 % [Kim et al., 2011] berichtet.

Nicht selten tritt bei AEV-Patienten in der Folge ein BPPV auf, schätzungsweise 10–15 % der Patienten sind hiervon betroffen [Arbusow et al., 2001, Baloh et al., 1987, Kim et al., 2011]. Zum Teil wird sogar von einer noch höheren „postinfektiösen“ BPPV-Inzidenz von rund 30 % berichtet [Bergeniuss et al., 1999]. Ferner entwickeln Patienten mit einer AEV gehäuft sekundär somatoforme Störungen [Best et al., 2009], bei rund 15 % der Patienten kommt es gar zu einer Chronifizierung der Angststörung [Godemann et al., 2004]. Es wird angenommen, dass diese sekundär somatoformen Störungen hauptverantwortlich dafür sind, dass, allerdings entsprechend älterer Untersuchungen aus den 90er Jahren, nach

sieben bis zehn Jahren noch bis zu 50 % der Patienten von einem subjektiven Schwindelempfinden und Gleichgewichtsstörungen berichten [Bergenius et al., 1999, Imate et al., 1993].

Schwindelerkrankungen können ohne adäquate Therapie zu einer enormen Beeinträchtigung im Alltag und bei einigen Patienten, nicht zuletzt durch die frustrane Erfahrung inadäquater Therapieversuche und ein Gefühl der Rat- und Hilflosigkeit, zu psychischen Beschwerden führen. Es wurde mehrfach eine signifikante Assoziation zwischen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen und Depressionen sowie Angststörungen gefunden, wenngleich die Richtung des Zusammenhangs häufig unklar ist [Monzani et al., 2001, Yuan et al., 2015]. Bei den meisten Patienten mit einer vestibulären Schwindelerkrankung führt dies in der Folge zu häufigen Arztbesuchen, deutlichen Einschränkungen im täglichen Leben und wachsenden krankheitsbedingten Fehlzeiten am Arbeitsplatz [Neuhauser et al., 2005, Yardley et al., 1998]. Dies offenbart die Notwendigkeit und Bedeutung eines interdisziplinären Therapieansatzes, um die Auswirkungen für die Patienten sowie das Gesundheitssystem einzudämmen. Bei rechtzeitiger und korrekter Diagnostik sowie adäquater Therapie können diese peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen relativ rasch und unkompliziert behandelt, psychisch belastende Folgeerscheinungen verhindert und die Lebensqualität der Patienten erhöht werden.

## 1.5 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

Das Parkinson-Syndrom ist nach dem essentiellen Tremor die zweithäufigste Bewegungsstörung in der Neurologie [Ceballos-Baumann et al., 2011]. Die Parkinson-Syndrome gehören den hypokinetischen Bewegungsstörungen an, worunter das idiopathische Parkinson-Syndrom am häufigsten ist. Es macht mit 80–90 % den größten Anteil der Parkinson-Syndrome aus [Donaldson et al., 2012]. Hiervon abzugrenzen sind sekundäre (SPS) und atypische Parkinson-Syndrome (APS) [Levin et al., 2016]. Der unspezifische Parkinsonismus ist durch vier Kardinalsymptome definiert: Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität [Ceballos-Baumann et al., 2011]. Diese Parkinson-Symptome treten mit zunehmendem Alter immer häufiger auf. Im Alter von 65 bis

74 Jahren sind diese bei knapp 15 %, bei Personen über 85 Jahre bereits bei über 50 % der Menschen zu finden [Bennett et al., 1996], weshalb das idiopathische Parkinson-Syndrom hiervon unterschieden werden muss [Wermuth et al., 2015].

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Basalganglienerkrankung, die durch ein Defizit melaninhaltiger, dopaminergener Neurone in der Zona compacta der Substantia nigra im Mittelhirn sowie das lokalisierte Auftreten intrazellulärer Einschlusskörperchen (Lewy-Körperchen) charakterisiert ist. Im Verlauf kommt es nicht nur zu einer Verarmung des dopaminergen, sondern auch des cholinergen, serotoninergen, adrenergen und gabaergen Transmittersystems [Ceballos-Baumann et al., 2011]. Klinisch manifest wird die Erkrankung ab einem nigralen Zellverlust von ca. 60–70 % [Leenders et al., 1990], weshalb von einer etwa 5–30 Jahre andauernden präklinischen bzw. prämotorischen Phase auszugehen ist [Ceballos-Baumann et al., 2011, Savica et al., 2010]. Die Ätiologie der Erkrankung ist weiterhin nicht eindeutig geklärt, es liegt eine multifaktorielle und komplexe Pathogenese zugrunde [Oertel et al., 2005]. Sowohl einige genetische Faktoren als auch verschiedene Umweltfaktoren sind zwar bekannt, die exakten Interaktionsmechanismen der einzelnen Komponenten sind aber bis dato unklar [Wirdefeldt et al., 2011].

Gekennzeichnet ist das IPS durch die Trias Akinese, Ruhetremor und Rigor [Marsden, 1994]. Insbesondere das Ausmaß der Bradykinese korreliert mit dem dopaminergen Defizit [Agid, 1991]. Hinsichtlich der klinischen Symptome werden beim IPS die folgenden vier Verlaufsformen unterschieden: akinetisch-rigider Typ, Äquivalenz-Typ, Tremordominanz-Typ, monosymptomatischer Ruhetremor [Deuschl et al., 2016]. Ein einseitiger Beginn sowie eine asymmetrische Ausprägung der Symptome ist typisch [Ceballos-Baumann et al., 2011].

Die Prävalenz des IPS in Europa wird auf 108–257/100.000 Einwohner geschätzt und steigt mit zunehmendem Alter [von Campenhausen et al., 2005]. In der Gruppe der über 60-Jährigen findet sich eine Prävalenz von rund 1500/100.000 Einwohner sowie eine jährliche Inzidenz von 350/100.000 Einwohner [von Campenhausen et al., 2005]. Bei der Altersgruppe über 80 Jahre ist bereits von einer Prävalenz von rund 3000–6000/100.000 Einwohner auszugehen [Pringsheim et al., 2014]. Demzufolge sind bei den über 60-Jährigen etwa 1–2 %, bei den über 80-Jährigen bereits 3–4 % betroffen. Männer und Frauen scheinen gleich häufig betroffen zu sein [de Rijk et al., 1995, de Rijk et al., 1997].

Einige Autoren sehen jedoch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko beim männlichen Geschlecht mit einem Verhältnis von etwa 1,5:1 [de Lau et al., 2004, Mayeux et al., 1995]. Ebenso scheint die ethnische Herkunft einen Einfluss auf die Inzidenz zu haben [Van Den Eeden et al., 2003]. In Europa sind derzeit rund 1,25 Mio. Menschen von einem IPS betroffen [Gustavsson et al., 2011]. Das Ersterkrankungsalter liegt bei 40 % der Patienten zwischen dem 50.–60. Lebensjahr [de Rijk et al., 2000], nur etwa 5–10 % erkranken vor dem 50. Lebensjahr [Van Den Eeden et al., 2003, Wickremaratchi et al., 2009]. Ein sehr früher Krankheitsbeginn ist häufig mit einem familiären Parkinson-Syndrom assoziiert.

Am höchsten ist die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 80 und 84 Jahren [de Rijk et al., 2000]. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist bis 2030 von einer Verdopplung der Parkinson-Patienten auszugehen [Dorsey et al., 2007], was nicht nur eine erhebliche wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellt [Kowal et al., 2013], sondern auch die Bedeutung der Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischer Standards sowie der individuellen Patientenversorgung aufzeigt.

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch und gemäß den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (PDSBB) Clinical Diagnostic Criteria, die im Rahmen der meisten Studien angewandten neuropathologisch validierten diagnostischen Kriterien [Deuschl et al., 2016], in drei Schritten [Gibb et al., 1988, Hughes et al., 1992]. Gefordert wird das Vorhandensein der typischen Bewegungsarmut, einer Bradykinese, die sich klinisch beispielsweise in Form von einer Hypomimie, einem kleinschrittigen Gangbild mit einem reduzierten Mitschwingen der Arme oder in Form von Feinmotorikstörungen wie einer Mikrographie zeigen kann, sowie mindestens einem weiteren Symptom aus Ruhetremor (4–6 Hz), Rigidität und posturaler Instabilität. Letztere ist jedoch für die Frühdiagnose eher ungeeignet, da der posturale Reflexverlust erst im mittleren Erkrankungsstadium, entsprechend einem Hoehn & Yahr Stadium 3, auftritt [Reichmann, 2010]. Im Durchschnitt präsentiert sich die posturale Instabilität ungefähr fünf Jahre nach dem Beginn der Erkrankung [Marttila et al., 1977]. In der Anfangsphase der Erkrankung sind dagegen Frühzeichen wie beispielsweise eine Hyposmie, eine Obstipation, eine Mikrographie, eine Depression, REM-Schlafstörungen, Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich sowie ein einseitig vermindertes Mitschwingen der Arme diagnostisch hilfreich [Reichmann, 2010]. Anschließend werden dem diagnostischen Algorithmus der UK PDSBB zufolge die Ausschlusskriterien für ein IPS berücksichtigt. Dazu gehören



beispielsweise multiple Hirntraumata oder Schlaganfälle in der Vorgeschichte, eine Enzephalitis, ein zerebraler Tumor, mehr als ein betroffener Verwandter, eine Neuroleptika-Einnahme oder ein Nicht-Ansprechen auf L-Dopa-Gabe. In einem dritten und letzten Schritt werden die Einschlusskriterien, die auf ein IPS hindeuten, wie z. B. ein einseitiger Beginn, ein progressiver Verlauf, eine persistierende Seitenasymmetrie, ein gutes oder mindestens fünf Jahre lang andauerndes Ansprechen auf L-Dopa-Gabe sowie ein Krankheitsverlauf über mindestens zehn Jahre, geprüft [Hughes et al., 1992]. Sowohl in der prospektiven als auch in der retrospektiven Anwendung dieser Kriterien konnte eine diagnostische Genauigkeit von 80–90 % sowie ein positiver prädiktiver Voraussagewert von 99 % aufgezeigt werden [Hughes et al., 2002, Hughes et al., 1992, Hughes et al., 2001], weshalb die DGN die Anwendung dieser Diagnosekriterien nach wie vor in der aktuellen Leitlinie empfiehlt [Deuschl et al., 2016].

Auch wenn die Diagnose des IPS in erster Linie klinisch gestellt wird, ist es häufig erforderlich, Zusatzuntersuchungen in Form von pharmakologischen Tests, neurophysiologischen und bildgebenden Untersuchungen, insbesondere zum Ausschluss der Differentialdiagnosen, durchzuführen [Ceballos-Baumann et al., 2011].

Das IPS weist einen progredienten und stadienhaften, jedoch nicht-linearen Verlauf auf. Entsprechend des Schweregrades lässt sich eine Einteilung nach Hoehn & Yahr vornehmen [Hoehn et al., 1967]. Die Skala besteht aus fünf Stadien, die in der Regel chronologisch durchschritten werden, und bildet unter anderem die Grundlage der ICD 10-Klassifizierung (G.20.-) des primären Parkinson-Syndroms (IPS) [DIMDI, 2016]. Während im Stadium 1 eine rein einseitige Manifestation der Parkinson-Symptome zu finden ist, liegt bei zusätzlichen Symptomen der nicht-krankheitsdominanten Körperhälfte bereits ein Stadium 2 vor. Treten klinisch zudem Gleichgewichtsstörungen sowie eine Haltungsinstabilität auf, handelt es sich um ein Stadium 3. Im Stadium 4 ist bei voll ausgebildeter Symptomatik eine starke Behinderung festzustellen, der Patient kann jedoch noch ohne Hilfe stehen und gehen. Das Stadium 5 ist bei dauerhafter Pflegebedürftigkeit, Rollstuhlpflicht oder Bettlägerigkeit erreicht (vgl. Abb. 2.1).

Im Durchschnitt wird alle zwei bis vier Jahre ein nächsthöheres Stadium erreicht [Zhao et al., 2010]. Das 5. Stadium nach Hoehn & Yahr, welches mit einer umfassenden Pflegebedürftigkeit einhergeht, wird somit im Mittel nach 10–20 Jahren erreicht, wobei die L-Dopa-Therapie den Patienten dazu verhilft, länger auf einer Stufe zu bleiben, ohne

jedoch den Progress der Erkrankung verhindern zu können [Hoehn, 1992, Marttila et al., 1977]. Alternativ kann das Staging mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [Fahn et al., 1987] bzw. der MDS-UPDRS [Goetz et al., 2008] erfolgen.

Neben dem typischen distal betonten Ruhetremor mit 4–6 Hz können auch alle anderen Tremorformen, beispielsweise ein höherfrequenter Haltetremor, auftreten [Findley et al., 1981]. Zudem kann es zu Sprech- und Stimmotorikstörungen kommen, die sich häufig in einer hypophonen, monotonen und heiseren Stimme zeigen [Ceballos-Baumann et al., 2011].

Mehr als 90 % der Patienten beklagen zudem nicht-motorische Symptome (vegetative, neuro-psychiatrische oder auch sensorische Beschwerden) [Oertel et al., 2005], knapp 60 % sind von mindestens zwei dieser Symptome gleichzeitig betroffen [Shulman et al., 2001].

Eine symptomatische Therapie sollte daher rechtzeitig begonnen werden [Donaldson et al., 2012]. Zu den verschiedenen medikamentösen Optionen gehören unter anderem Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer), Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, COMT-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten sowie Anticholinergika. Berücksichtigt werden bei der Auswahl neben dem Alter, der Lebenssituation und den Komorbiditäten des Patienten auch der Ausprägungsgrad der Symptome, das Erkrankungsstadium sowie die individuelle Verträglichkeit der Substanzen [Oertel et al., 2005]. Als weitere Behandlungsmaßnahmen stehen neben einer Tiefenhirnstimulation vor allem eine spezifische Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie, passive physikalische Maßnahmen sowie eine psychosoziale Betreuung zur Verfügung. Zudem sollte eine Begleittherapie der autonomen Dysfunktionen sowie der neuropsychiatrischen Beschwerden durchgeführt werden [Ceballos-Baumann et al., 2011].

In vielen Fällen haben diese nicht-motorischen Symptome eine weitaus größere Auswirkung auf das Befinden der Patienten als die klassischen motorischen Symptome [Hinnell et al., 2012, Qin et al., 2009]. Da sich häufig einige der nicht-motorischen Symptome lange vor den klassischen motorischen Symptomen manifestieren, postulieren einige Autoren ein diagnostisches Augenmerk auf diese prämotorischen Indikatoren als mögliche Prodromi zu legen [Pellicano et al., 2007, Postuma et al., 2012, Ziemssen et al., 2007]. Dazu gehören unter anderem die Störung des Geruchssinns (Hyp-/Anosmie), welche im Verlauf über 90 % der Patienten betrifft [Doty et al., 1988, Haehner et al., 2009,

Muller et al., 2002], eine Obstipation [Abbott et al., 2001], psychiatrische Probleme [Brown et al., 2011, Burn, 2002, Riedel et al., 2008], insbesondere Depressionen [Leentjens et al., 2003, Lemke et al., 2004] und Angststörungen, und verschiedene Schlafstörungsformen (REM-Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit) [Abbott et al., 2005, Gjerstad et al., 2008, Hobson et al., 2002], die vielfach einer IPS-Erkrankung, insbesondere mit demenziellen Symptomen, viele Jahre vorausgehen können [Claassen et al., 2010]. Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, ist vier- bis sechsfach höher als in der Allgemeinbevölkerung [Aarsland et al., 2001, Emre et al., 2007, Hobson et al., 2004]. Mit zunehmendem Alter und Krankheitsdauer steigt die Prävalenz einer Demenz deutlich an [Aarsland et al., 2007, Dubois et al., 1990].

Insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung ist die Diagnosegenauigkeit bislang nicht zufriedenstellend [Rizzo et al., 2016]. Für eine korrekte Diagnose ist häufig ein Langzeit-Follow-up nötig [de Lau et al., 2006].

Mit fortschreitender Erkrankung nehmen vor allem die Gang- und Gleichgewichtsstörungen zu [Giladi et al., 2006], es kommt immer häufiger zu Stürzen und Folgeverletzungen. Über die Hälfte der Patienten berichtet über wiederholte Stürze innerhalb eines Jahres [Morris et al., 2011, Wood et al., 2002], 90 % stürzen im Verlauf [Hely et al., 2008]. Es besteht bei IPS-Patienten ein neunfach erhöhtes Risiko, innerhalb eines halben Jahres zu stürzen [Bloem et al., 2001].

Nicht unbegründet ist angesichts dieser Zahlen und der gesundheitlichen Konsequenzen die zunehmende Angst vor erneuten Stürzen [Adkin et al., 2003, Dennison et al., 2007], die zwangsläufig zu einer weiteren, psychisch bedingten Bewegungsreduktion führt. Diese wiederholten Sturzereignisse, insbesondere solche mit Folgeverletzungen, stellen beim IPS neben den motorisch-funktionellen Defiziten, der körperlichen Schwäche sowie den kognitiven und psychischen Beeinträchtigungen, einen entscheidenden Faktor für den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität dar [Grimbergen et al., 2004, Grimby et al., 1995, Schrag et al., 2000]. Die Stürze sind häufig auf eine orthostatische Hypotension, die bei 30–40 % der Patienten im Rahmen der autonomen Beteiligung, aber auch als Nebenwirkung der medikamentösen Therapie auftreten kann, zurückzuführen [Goldstein et al., 2002, Jost et al., 2015, Morris et al., 2011]. Selten wird dagegen an die mögliche Koexistenz einer vestibulären Schwindelerkrankung gedacht, obwohl schätzungsweise 12 % der Stürze schwindelbedingt auftreten [Rudzinska et al., 2013].

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Gleichgewichtsstörungen verschiedenster Genese generell mit zunehmendem Alter häufiger auftreten und zu Stürzen mit Folgeverletzungen führen können. Die Prävalenz von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen bei älteren Patienten beträgt rund 30 bis 60 % [Kollen et al., 2012, Sloane et al., 1989]. Bei bis zu 15 % der älteren Patienten kommt es aufgrund von Schwindelsymptomen und Gleichgewichtsproblemen zu Stürzen [Jonsson et al., 2004].

Eine neuere Untersuchung in einem spezialisierten Schwindelzentrum hat ergeben, dass Schwindelpatienten mit zentral-neurologischen Syndromen, wie beispielsweise einem IPS, deutlich erhöhte Sturzraten aufweisen; mehr als 50 % dieser Patienten stürzen wiederholt [Schlick et al., 2016].

Die Anzahl unentdeckter BPPV-Erkrankungen wird in der älteren Allgemeinbevölkerung auf 2–10 % geschätzt und steigt ebenfalls mit dem Alter an [Oghalai et al., 2000, van der Zaag-Loonen et al., 2015]. Es lohnt sich daher, bei älteren Patienten mit subjektivem Schwindel oder rezidivierenden Stürzen in der Anamnese eine weiterführende Diagnostik durchzuführen. Bei 5,3 % der Patienten mit einem IPS wurde im Rahmen einer niederländischen Studie ein BPPV festgestellt [van Wensen et al., 2013].

## 1.6 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) bei Parkinson-Patienten

Ausgangspunkt der aktuellen Arbeit war eine von 2004 bis 2010 in einer Krankenhausambulanz in den Niederlanden durchgeführte Studie, welche bei Patienten mit Morbus Parkinson eine erhöhte Prävalenz eines benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels (BPPV) nachweisen konnte [van Wensen et al., 2013].

Die Studie umfasste einen standardisierten Fragebogen samt Dizziness Handicap Inventory (DHI) [Jacobson et al., 1990], eine neurologische und orthoptische Untersuchung der ambulanten Patienten, die Therapie des BPPV mit einem Lagerungsmanöver sowie eine anschließende Kontrolluntersuchung nach drei Monaten. 49 % der teilnehmenden Parkinson-Patienten (mittleres Alter 70,5 Jahre) klagten über episodische Schwindelbeschwerden. Es wurde bei 5,3 % aller teilnehmenden Parkinson-Patienten sowie bei 10,6 % der teilnehmenden Parkinson-Patienten, die auch über ein subjektives

Schwindelgefühl berichteten, ein bislang unerkannter BPPV festgestellt. In weiteren 10,5 % der Fälle war die Patientenanamnese suggestiv für einen stattgehabten BPPV in der Vergangenheit. In 38 % der Fälle wurden die Schwindelsensationen auf eine orthostatische Hypotension zurückgeführt. Bereits durch ein einmaliges Lagerungsmanöver konnten rund zwei Drittel der Patienten gänzlich vom Schwindelgefühl befreit werden; nach drei Monaten waren 92 % der Patienten mit einem BPPV schwindelfrei.

Der durchschnittliche DHI-Score, ein valides und reliables Messinstrument für den subjektiv erlebten Schwindel und somit guter Prädiktor für den BPPV [Kurre et al., 2009, Saxena et al., 2013], sank beträchtlich [van Wensen et al., 2013].

Die Autoren führen die deutlich erhöhte BPPV-Prävalenz bei Parkinson-Patienten vorrangig auf deren Brady- und Hypokinese zurück, die aufgrund reduzierter Kopfbewegungen eine Canalo- oder Cupulolithiasis ähnlich wie bei anderen immobilen Patienten begünstigen könnte [Strupp et al., 2008], sowie auf das meist fortgeschrittene Alter der Patienten, in welchem der BPPV zunehmend häufiger auftritt und häufig unerkannt bleibt [Oghalai et al., 2000]. Auch könnten Schädel-Hirn-Traumata infolge der erhöhten Sturzrate bei Parkinson-Patienten mitursächlich für das vermehrte Auftreten von BPPV bei Parkinson-Patienten sein. Unklar ist jedoch bisher, ob umgekehrt auch Patienten mit einem BPPV eine über das Altersmaß erhöhte Prävalenz für ein Parkinson-Syndrom aufweisen und wenn ja, ob sich die Prävalenz eines idiopathischen Parkinson-Syndroms bei BPPV-Patienten von der Prävalenz bei Patienten mit anderen peripher-vestibulären Erkrankungen unterscheidet. Dies erscheint insbesondere vor dem theoretischen Hintergrund eines gemeinsamen pathophysiologischen Faktors in der Entwicklung eines Parkinson-Syndroms und eines BPPV interessant.

Diesem Gedanken folgend untersuchte die vorliegende Arbeit an einer großen Anzahl von Patienten mit den drei häufigsten, in einem spezialisierten Zentrum diagnostizierten, peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen (BPPV, MM, AEV) retrospektiv die Prävalenz eines IPS.

## 1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Die Intention der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz eines IPS bei Patienten mit einem gesicherten BPPV herauszuarbeiten und diese mit der Prävalenz eines IPS bei

Patienten mit den zwei häufigsten anderen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen, dem Morbus Menière (MM) und der akuten einseitigen Vestibulopathie (AEV), zu vergleichen. Dazu wird auf die Patientendaten der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik sowie des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums der LMU München am Klinikum Großhadern über einen Zeitraum von zehn Jahren zurückgegriffen und auf der Grundlage dieses großen Patientenkollektivs eine retrospektive statistische Auswertung durchgeführt. Da Patienten in diesen Spezialeinrichtungen routinemäßig und standardisiert nicht nur einer neurootologischen Spezialdiagnostik, sondern auch einer ausführlichen klinisch-neurologischen Untersuchung (u.a. mit Berücksichtigung der klinischen Zeichen eines Parkinson-Syndroms) unterzogen werden, ist es möglich, sowohl die demografische als auch die epidemiologische Verteilung der Schwindel- und IPS-Patienten zu evaluieren und mögliche Unterschiede hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der Häufigkeit eines IPS zwischen den verschiedenen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen zu identifizieren. Im Hinblick auf die einleitend erwähnte altersabhängige Verteilung der zu analysierenden Erkrankungen ist insbesondere die IPS-Prävalenz bezogen auf verschiedene Alterssubgruppen von Bedeutung.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Erhebung der Patientendaten

In der vorliegenden klinisch-statistischen Arbeit wurden die Patientendaten der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München - Campus Großhadern (im Zeitraum von 2004 bis 2013) sowie des interdisziplinären Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums (DSGZ) im Klinikum Großhadern (im Zeitraum von 2010 bis 2013), einem integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Patienten mit den Leitsymptomen Schwindel, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörung, das im Rahmen des IFB-Programms des Bundesministeriums für Bildung und Forschung Ende 2009 gegründet wurde (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Deutsches-Schwindelzentrum-IFB-LMU/de/index.html>), retrospektiv ausgewertet.

Alle Patienten wurden in beiden Ambulanzen routinemäßig einer Anamnese, einer ausführlichen klinisch-neurologischen Untersuchung und apparativen audio-vestibulären Diagnostik unterzogen, die neben Elektronystagmographie (ENG), Videookulographie mit kalorischer Testung und Video Head Impulse Test (vHIT) auch eine neuro-orthoptische Untersuchung inkludierte. Im Rahmen der neurologischen Untersuchung wurden in beiden Ambulanzen standardmäßig unter anderem pyramidale und extrapyramidale Symptome (bei Parkinson-Patienten beispielsweise Rigor, Tremor, Akinese, Hypomimie, verändertes Gangbild, reduziertes Mitschwingen der Arme) erfasst und schriftlich dokumentiert, da Bewegungsstörungen für signifikante Einschränkungen der Stand-, Gang- und Haltungsregulation verantwortlich sein können. In Abhängigkeit von der Symptomatik und Verdachtsdiagnose wurde zum Teil eine Zusatzdiagnostik mit systematischer Ganganalyse, Messung der Standschwankungen (Posturographie) sowie Messung akustisch evozierter (AEP) und vestibulär evozierter myogener Potenziale (VEMP) ergänzt.

Entsprechend der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<https://www.dgn.org/leitlinien>) [Strupp et al., 2012a] und der Konsensusempfehlung der internationalen Bárány-Society (<http://www.baranysociety.nl>) [Lopez-Escamez et al., 2015, von Brevern et al., 2015] erfolgte die Diagnosestellung der vestibulären Erkrankungen.

In die aktuelle statistische Auswertung gingen alle Patienten mit den drei peripher-vestibulären Hauptdiagnosen 1) Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, 2) Morbus Menière und 3) Akute einseitige Vestibulopathie ein, die zwischen 2004 und 2013 in der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik oder dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum am Universitätsklinikum der LMU München ambulant gesehen wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine vollständige und zugängliche Dokumentation der Patientenanamnese sowie der klinisch-neurologischen und apparativen Untersuchungsbefunde. Patienten, bei denen keine eindeutige vestibuläre Hauptdiagnose, sondern z. B. nur eine Verdachtsdiagnose, gestellt worden war oder aus anderen Gründen keine eindeutige Zuordnung zu einer der drei untersuchten Schwindelformen erfolgen konnte, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Von allen in die Studie aufgenommenen Schwindelpatienten wurden anonymisiert die nachfolgenden Parameter für die im Anschluss folgende statistische Auswertung in eine Excel-Tabelle überführt. In einem weiteren Schritt wurde die schriftlich dokumentierte Anamnese sowie der klinisch-neurologische Untersuchungsbefund von allen identifizierten Patienten hinsichtlich vorliegender Parkinson-Symptome detailliert gesichtet und auffällige Befunde in der Excel-Tabelle aufgelistet. Nachfolgend wurde zwischen Patienten mit einem sekundären (SPS) oder atypischen Parkinson-Syndrom (APS) und Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) unterschieden und anhand der Klassifikation von Hoehn & Yahr [Hoehn et al., 1967] eine Stadieneinteilung vorgenommen. In die statistische Auswertung der vorherrschenden Parkinson-Prävalenz in dem vorliegenden Schwindelpatientenkollektiv gingen lediglich die Patienten mit einem IPS gemäß der Definition und den Diagnosekriterien der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<https://www.dgn.org/leitlinien>) ein [Deuschl et al., 2016].

Die Differenzierung zwischen Patienten mit einem IPS und Patienten mit einem SPS oder APS sowie die retrospektiv durchgeführte Stadieneinteilung wurden von einem studienunabhängigen und auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen erfahrenen Facharzt für Neurologie validiert.

Anhand der in Abbildung 2.1 aufgeführten modifizierten Version der Skala nach Hoehn & Yahr erfolgte anhand der vorliegenden Dokumentation die retrospektive Klassifikation der Schwere des IPS [Goetz et al., 2004, Hoehn et al., 1967].



Die 1967 entwickelte Hoehn & Yahr-Skala [Hoehn et al., 1967] wurde 1987 modifiziert und wird seither international standardmäßig zur Quantifizierung des Schweregrades des IPS verwendet.

Stadium	Hoehn & Yahr-Skala	Modifizierte Hoehn & Yahr-Skala
0:		Keine sichtbaren Krankheitszeichen
1:	Leichte Symptome, Symptome nur auf einer Seite, in der Regel Tremor in einer Extremität, nicht beeinträchtigend	Einseitige Erkrankung
1.5:		Einseitige Erkrankung unter Einbeziehung der Körperachse
2:	Beidseitige Symptomatik, Beeinträchtigung von Haltung und Gang, minimale Behinderung	Beidseitige Erkrankung ohne Beeinträchtigung der Gleichgewichtsleistungen
2.5:		Milde beidseitige Erkrankung ohne Auffälligkeit beim Zugtest
3:	Signifikante Verlangsamung der Körperbewegungen, beginnende Beeinträchtigung beim Gehen und Stehen	Milde bis mäßige beidseitige Erkrankung, leichte posturale Instabilität, körperlich unabhängig
4:	Schwere Symptomatik, Rigidity und Bradykinese, Gehfähigkeit noch zu gewissem Grad erhalten, nicht in der Lage alleine zu wohnen	Schwere Behinderung, fähig ohne Hilfe zu stehen und zu gehen
5:	Kachexie, vollständige Invalidität, dauerhaft pflegebedürftig, unfähig zu gehen und zu stehen	Rollstuhlpflichtig, Bettlägerigkeit (ohne Hilfe)

Abb. 2.1: Stadieneinteilung des IPS nach Hoehn & Yahr [Goetz et al., 2004, Hoehn et al., 1967]

## 2.2 Statistische Auswertung

### 2.2.1 Auswertung der Patientendaten

Um sowohl die Auswahl der Patienten in den vestibulären Erkrankungskategorien als auch die Filterung und Analyse der Patienten mit einem IPS möglichst eindeutig und nachvollziehbar zu gestalten, wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien formuliert. In die Statistik gingen Patienten ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:

#### Einschlusskriterien:

- in der Schwindelambulanz des Klinikums Großhadern eindeutig diagnostizierte vestibuläre Schwindelerkrankung:
  - Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)
  - Morbus Menière (MM)
  - Akute einseitige Vestibulopathie (AEV)
- eindeutig beschriebene und durch einen neurologischen Facharzt retrospektiv überprüfte Symptome eines IPS (gemäß Definition und Diagnostik in der aktuellen Leitlinie [Deuschl et al., 2016])

#### Ausschlusskriterien:

- keine eindeutige vestibuläre Hauptdiagnose vorliegend und somit keine Zuordnung zu einer der drei untersuchten Schwindelformen möglich
- Vorliegen neurologischer Vorerkrankungen, die Parkinson-Symptome wie Akinese, Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität sowie andere typische sensorische, vegetative, kognitive und psychische Symptome erklären können, wie beispielsweise sekundäre oder atypische Parkinson-Syndrome (MSA, PSP, CBD, DLB)
- Symptome, die insbesondere im Frühstadium den Anzeichen für ein IPS gleichen können, andere neurologische Erkrankungen aber wahrscheinlicher machen (z. B. ein Tremor anderer Genese)

Für die anhand dieser Kriterien identifizierten Patienten wurde sowohl für die Gesamtgruppe der Schwindelpatienten als auch für jede vestibuläre Hauptdiagnose jeweils

die Prävalenz, der Altersdurchschnitt, die Geschlechterverteilung sowie die absolute und relative Häufigkeit eines IPS ermittelt.

### 2.2.2 Einteilung in Subgruppen in Abhängigkeit vom Alter

Im Anschluss wurden die Patienten in den jeweiligen Erkrankungsgruppen in drei Altersgruppen unterteilt, um eine Vergleichbarkeit der Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen sowie mit der Ausgangsarbeit der niederländischen Arbeitsgruppe zur Prävalenz eines BPPV bei Parkinson-Patienten [van Wensen et al., 2013] zu ermöglichen. Da das IPS eine typische Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt [de Lau et al., 2004], wurden hierfür folgende Altersgruppen gewählt:

- A)  $\geq 65$  Jahre
- B)  $\geq 70$  Jahre
- C)  $\geq 80$  Jahre

Für die Festsetzung der Altersgrenzen dienten die vorliegenden Prävalenzdaten der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für das IPS in der Allgemeinbevölkerung [Deuschl et al., 2016]. Da in der aktuellen Literatur unterschiedlich definierte Altersgruppen zur Angabe der Prävalenzdaten zum idiopathischen Parkinson-Syndrom verwendet werden, wurden zudem zwei spezifische Altersgruppen, begründet zum einen durch das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn und Erstdiagnose, welches meist zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr angesiedelt ist [Van Den Eeden et al., 2003, Zhao et al., 2010], zum anderen durch einen postulierten Prävalenzpeak zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr [D'Alessandro et al., 1987, Kis et al., 2002], näher betrachtet:

- D) 60–69 Jahre
- E) 70–79 Jahre

Auch für jede dieser Untergruppen wurde neben dem Altersdurchschnitt, die Geschlechterverteilung sowie die absolute und relative Häufigkeit der Patienten mit einem IPS ausgewertet.

### 2.2.3 Gesonderte Auswertung des Zeitraumes von 2010 bis 2013

Angesichts der strukturellen Umgestaltung im Klinikum Großhadern mit Neugründung des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums (DSGZ) ab dem Jahr 2010 und der damit einhergehenden potenziellen Veränderung des Patientenguts wurde, um einen systematischen Bias zu vermeiden, zusätzlich zur gesamten Erhebungszeitspanne von 2004 bis 2013 gesondert der Zeitraum von 2010 bis 2013 ausgewertet und mit dem Gesamterhebungszeitraum verglichen.

Die Vorgehensweise bei der Analyse, die betrachteten Variablen sowie die Einteilung in Subgruppen anhand des Alters und die anschließende statistische Auswertung erfolgten dabei analog zu der Auswertung der Daten des gesamten Erhebungszeitraumes von 2004 bis 2013. Dies ermöglichte den anschließenden Vergleich der beiden Betrachtungszeiträume, da anzunehmen war, dass die medizinische Vorgehensweise und Dokumentation durch die strukturelle Veränderung unverändert blieb.

### 2.2.4 Statistische Methoden

Die Patientendaten und relevanten Merkmale wurden anonymisiert im Programm Excel (Microsoft Excel für Mac 2011) zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 22.0) und Excel, die graphischen Darstellungen mit Excel. Es wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demografische und epidemiologische Daten der Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung

##### 3.1.1 Gesamterhebungszeitraum von 2004 bis 2013

In die retrospektive Analyse wurden die Daten von insgesamt 4541 Patienten mit den drei vestibulären Einschlussdiagnosen aufgenommen. Von diesen 4541 Patienten war bei 2347 Patienten ein BPPV, bei 1481 Patienten ein MM sowie bei 713 Patienten eine AEV diagnostiziert worden. Der Altersdurchschnitt aller 4541 Patienten betrug 57,4 Jahre.

Das mittlere Alter variierte entsprechend der vestibulären Erkrankung erwartungsgemäß zwischen 54,7 Jahren bei der AEV und 59,1 Jahren beim BPPV.

Abbildung 3.1 zeigt die Altersverteilung des vestibulären Patientenkollektivs in 10-Jahresintervallen.

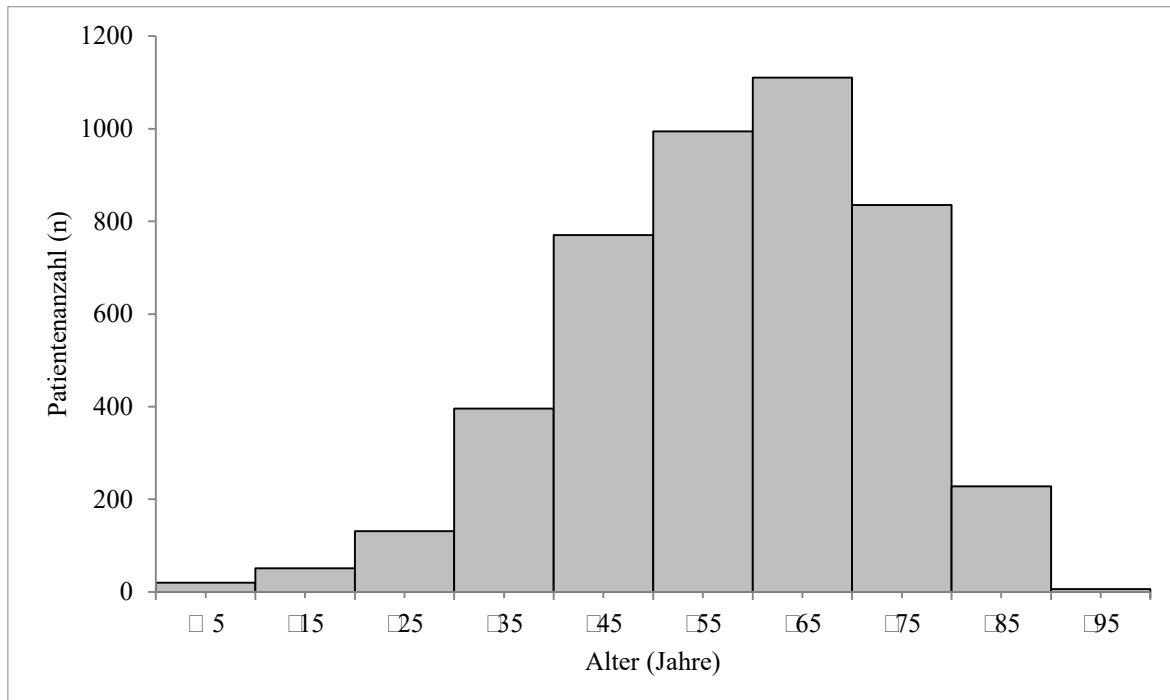


Abb. 3.1: Altersverteilung des gesamten vestibulären Patientenkollektivs von 2004 bis 2013

Der Anteil der Patienten mit einer der drei vestibulären Erkrankungen, die 60 Jahre alt oder älter waren (n=2291), betrug 50,5 %. Ein Alter von 65 Jahren und älter wiesen 38,2 % auf, den hochbetagten Patienten ab 80 Jahren waren 6,2 % zugehörig. Knapp die Hälfte der Patienten (49,5 %) gehörte somit der Kategorie unter 60 Jahren (n=2250) an.

In der Analyse zeigte sich ein Frauenanteil von 55,9 %. Ausschließlich in der Gruppe der BPPV-Patienten war der Anteil an Frauen mit 61,8 % gegenüber dem Anteil an männlichen Patienten mit 38,2 % deutlich erhöht. Sowohl bei den MM-Patienten (w=50,4 %; m=49,6 %) als auch bei den Patienten mit einer AEV (w=48,0 %; m=52,0 %) zeigte sich hingegen eine weitgehend ausgeglichene Geschlechterverteilung. Tabelle 3.1 zeigt eine Übersicht der demografischen Daten des analysierten Patientenkollektivs.

Tab. 3.1: Demografische Daten des gesamten vestibulären Patientenkollektivs von 2004 bis 2013

Patienten	BPPV	MM	AEV	Gesamt
Anzahl	2347	1481	713	4541
(in %)	51,7	32,6	15,7	100
Alter (in J.):				
Range	2–100	11–92	11–90	2–100
Mittelwert	59,1	58,4	54,7	57,4
Geschlecht:				
weiblich	1451	746	342	2539
(in %)	61,8	50,4	48,0	55,9
männlich	896	735	371	2002
(in %)	38,2	49,6	52,0	44,1

Die relative Häufigkeit der Diagnosen im begutachteten Patientenkollektiv (vgl. Tab. 3.1) entspricht der zu erwartenden prozentualen Verteilung der vestibulären Diagnosen (BPPV > MM > AEV).

### Einteilung in Subgruppen anhand des Alters

Die Einteilung der Gesamtkohorte in die drei Alterssubgruppen  $\geq 65$  Jahre (Gruppe A),  $\geq 70$  Jahre (Gruppe B) und  $\geq 80$  Jahre (Gruppe C) zum besseren Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung und den IPS-Daten ergab folgende Verteilung:

Gruppe A gehörten 38,2 % der vestibulären Patienten an, diese hatten ein mittleres Alter von 72,9 Jahren. Der Anteil der weiblichen Patienten überwog in dieser Gruppe mit 57,4 %. Erwartungsgemäß fand sich die höchste Prozentzahl an Patienten in dieser Altersgruppe unter den BPPV-Patienten (41,0 %), während nur 37,8 % der MM-Patienten sowie 29,5 % der AEV-Patienten 65 Jahre alt oder älter waren. Das mittlere Alter in dieser Gruppe variierte zwischen den drei vestibulären Erkrankungen zwischen 72 und 73,7 Jahren.

Zwischen 17,8 % (AEV) und 28,1 % (BPPV) der Patienten waren 70 Jahre alt oder älter und somit Gruppe B zugehörig. Insgesamt machte Gruppe B 25,8 % aller vestibulären Patienten aus. Das mittlere Alter variierte zwischen 75,4 (AEV) und 76,7 Jahren (BPPV), sodass sich ein durchschnittliches Alter von 75,9 Jahren in dieser Altersgruppe fand. Der Anteil weiblicher Patienten variierte in Gruppe B zwischen 61,2 % (BPPV), 55,1 % (AEV) und 51,7 % (MM).

Die Gruppe der Patienten ab 80 Jahren (Gruppe C) machte 6,2 % aller Schwindelpatienten mit einem mittleren Alter von 83,8 Jahren aus. 57,9 % davon waren Frauen. Gruppe C inkludierte 7,6 % der BPPV-Patienten, 5,3 % der MM-Patienten sowie 3,2 % der AEV-Patienten.

Tabelle 3.2 bietet eine Übersicht zur Häufigkeit, zum mittleren Alter sowie zur Geschlechterverteilung der den entsprechenden Altersgruppen zugehörigen Patienten.

Tab. 3.2: Demografische Daten der Patienten (2004–2013) in den Altersgruppen A, B und C

Alter	BPPV	MM	AEV	Gesamt
≥ 65 Jahre	963	560	210	1733
(in %)	41,0	37,8	29,5	38,2
mittleres Alter	73,7	73,0	72,0	72,9
w	596	290	108	994
(in %)	61,9	51,8	51,4	57,4
m	367	270	102	739
(in %)	38,1	48,2	48,6	42,6
≥ 70 Jahre	660	385	127	1172
(in %)	28,1	26,0	17,8	25,8
mittleres Alter	76,7	75,6	75,4	75,9
w	404	199	70	673
(in %)	61,2	51,7	55,1	57,4
m	256	186	57	499
(in %)	38,8	48,3	44,9	42,6
≥ 80 Jahre	178	79	23	280
(in %)	7,6	5,3	3,2	6,2
mittleres Alter	83,8	83,1	82,9	83,3
w	108	40	14	162
(in %)	60,7	50,6	60,9	57,9
m	70	39	9	118
(in %)	39,3	49,4	39,1	42,1



Die in Kapitel 2.2.1 geschilderte Auswertung der zwei weiteren Alterssubgruppen 60–69 Jahre (Gruppe D) und 70–79 Jahre (Gruppe E) ergab folgende Ergebnisse (vgl. Tab. 3.3):

Tab. 3.3: Demografische Daten der Patienten (2004–2013) in den Altersgruppen D und E

Alter	BPPV	MM	AEV	Gesamt
60–69 Jahre	592	357	170	1119
(in %)	25,2	24,1	23,8	24,6
mittleres Alter	64,6	64,5	64,5	64,5
w	377	182	76	635
(in %)	63,7	51,0	44,7	56,7
m	215	175	94	484
(in %)	36,3	49,0	55,3	54,3
70–79 Jahre	482	306	104	892
(in %)	20,5	20,7	14,6	19,6
mittleres Alter	74,1	73,7	73,7	73,8
w	296	159	56	511
(in %)	61,4	52,0	53,8	57,3
m	186	147	48	381
(in %)	38,6	48,0	46,2	42,7

Insgesamt gehörten 44,2 % der Schwindelpatienten der Altersgruppe zwischen 60 und 79 Jahren an. Altersgruppe D umfasste 24,6 % aller Schwindelpatienten mit einem Durchschnittsalter von 64,5 Jahren, 19,6 % gehörten Gruppe E mit einem mittleren Alter von 73,8 Jahren an. 56,7 % (m=43,3 %) aller 60- bis 69-jährigen und 57,3 % aller 70- bis 79-jährigen (m=42,7 %) Schwindelpatienten waren weiblich.

25,2 % der BPPV-Patienten, 24,1 % der MM-Patienten und 23,8 % der AEV-Patienten waren Gruppe D zugehörig.

Der Anteil weiblicher Patienten variierte in den drei Schwindelerkrankungskohorten zwischen 63,7 % (BPPV), 51,0 % (MM) und 44,7 % (AEV). Lediglich bei den Patienten mit einer AEV war in dieser singulären Altersgruppe mit 55,3 % häufiger ein männliches Geschlecht vorzufinden. 20,5 % der Patienten mit einem BPPV, 20,7 % der Patienten mit einem MM sowie 14,6 % der Patienten mit einer AEV befanden sich in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren. Auch in dieser Altersgruppe dominierte das weibliche Geschlecht bei den BPPV-Patienten mit 61,4 %, weniger bei den MM-Patienten mit 52,0 % sowie bei den Patienten mit einer AEV mit 53,8 % (vgl. Tab. 3.3).

Zusammenfassend zeigte sich in allen Alterssubgruppen, mit Ausnahme der AEV-Patienten in Gruppe D (60 bis 69 Jahre), ein Überwiegen der weiblichen Patienten, insbesondere beim BPPV. Es ist jedoch anzumerken, dass auch in der Gesamtbevölkerung in Deutschland das weibliche Geschlecht ab dem 60. Lebensjahr überwiegt [Destatis, 2016].

### 3.1.2 Auswertungszeitraum von 2010 bis 2013

In dem Auswertungszeitraum von 2010 bis 2013 wurde bei insgesamt 3215 Patienten eine der drei analysierten Schwindelerkrankungen diagnostiziert (vgl. Tab. 3.4). Dies entspricht 70,8 % des gesamten Patientenkollektivs im Gesamterhebungszeitraum von 2004 bis 2013. Von diesen 3215 Patienten wurde bei 1636 (50,9 %) ein BPPV, bei 1133 (35,2 %) ein MM und bei 446 (13,9 %) eine AEV festgestellt. 49,1 % aller Schwindelpatienten waren in diesem Zeitraum unter 60 Jahren, 61,0 % unter 65 Jahren alt. 50,9 % der Patienten im Zeitraum von 2010 bis 2013 waren demnach 60 Jahre alt oder älter.

Zusammenfassend änderte sich die relative Verteilung der Hauptdiagnosen im Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Auswertungszeitraum nicht signifikant. Sowohl das Durchschnittsalter der Patienten mit 57,5 Jahren als auch der Altersrange (2–100 Jahre) und die Geschlechterverteilung (w=56 %, m=44 %) waren äquivalent zu den entsprechenden Parametern für das Patientenkollektiv im Gesamterhebungszeitraum von 2004 bis 2013.

Tab. 3.4: Demografische Daten des vestibulären Patientenkollektivs von 2010 bis 2013

Patienten	BPPV	MM	AEV	Gesamt
Anzahl	1636	1133	446	3215
(in %)	50,9	35,2	13,9	100
Alter (in J.):				
Range	2–100	16–89	11–90	2–100
Mittelwert	59,2	58,5	54,7	57,5
Geschlecht:				
weiblich	1015	571	214	1800
(in %)	62,0	50,4	48,0	56,0
männlich	621	562	232	1415
(in %)	38,0	49,6	52,0	44,0

### Einteilung in Subgruppen anhand des Alters

Die Einteilung in Gruppe A ( $\geq 65$  Jahre), B ( $\geq 70$  Jahre), C ( $\geq 80$  Jahre), D (60 bis 69 Jahre) und E (70 bis 79 Jahre) sowie die Auswertung erfolgte analog zu der des Gesamtzeitraumes von 2004 bis 2013 (siehe Kap. 3.1.1).

Der Alterssubgruppe  $\geq 65$  Jahre (Gruppe A) gehörten 39,0 %, der Gruppe  $\geq 70$  Jahre (Gruppe B) 27,2 % an. Nur 6,0 % der Patienten in diesem Zeitraum waren  $\geq 80$  Jahre (Gruppe C). Das Durchschnittsalter variierte zwischen 73 Jahren in Gruppe A, 75,7 Jahren in Gruppe B und 83,5 Jahren in Gruppe C (vgl. Tab. 3.5). Die Geschlechterverteilung war unter den MM- und AEV-Patienten in allen drei Altersgruppen weitgehend ausgeglichen, lediglich bei der Gruppe der BPPV-Patienten dominierten die weiblichen Patienten in allen

Altersgruppen. Tabelle 3.5 und 3.6 zeigen die epidemiologischen und demografischen Daten der Patienten in den jeweiligen Alterssubgruppen.

Tab. 3.5: Demografische Daten der Patienten (2010–2013) in den Altersgruppen A, B und C

Alter	BPPV	MM	AEV	Gesamt
≥ 65 Jahre	684	434	135	1253
(in %)	41,8	38,3	30,3	39,0
mittleres Alter	73,8	73,1	72,0	73,0
w	426	224	69	719
(in %)	62,3	51,6	51,1	57,4
m	258	210	66	534
(in %)	37,7	48,4	48,9	42,6
≥ 70 Jahre	485	309	82	876
(in %)	29,6	27,3	18,4	27,2
mittleres Alter	76,5	75,5	75,2	75,7
w	295	159	43	497
(in %)	60,8	51,5	52,4	56,7
m	190	150	39	379
(in %)	39,2	48,5	47,6	43,3
≥ 80 Jahre	122	57	13	192
(in %)	7,5	5,0	2,9	6,0
mittleres Alter	83,8	83,0	83,7	83,5
w	67	28	7	102
(in %)	54,9	49,1	53,8	53,1
m	55	29	6	90
(in %)	45,1	50,9	46,2	46,9

Tab. 3.6: Demografische Daten der Patienten (2010–2013) in den Altersgruppen D und E

Alter	BPPV	MM	AEV	Gesamt
60–69 Jahre	397	265	99	761
(in %)	24,3	23,4	22,2	23,7
mittleres Alter	64,6	64,5	64,9	64,7
w	261	132	43	436
(in %)	65,7	49,8	43,4	57,3
m	136	133	56	325
(in %)	34,3	50,2	56,6	42,7
70–79 Jahre	363	252	69	684
(in %)	22,2	22,2	15,5	21,3
mittleres Alter	74,1	73,8	73,6	73,8
w	228	131	36	395
(in %)	62,8	52,0	52,2	57,7
m	135	121	33	289
(in %)	37,1	48,0	47,8	42,3

23,7 % des vestibulären Patientenkollektivs in diesem Zeitraum gruppierten sich zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr, 21,3 % zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr ein. 45 % der Patienten im Zeitraum von 2010 bis 2013 wiesen somit ein Alter zwischen 60 und 79 Jahren auf (vgl. Tab. 3.6). Das mittlere Alter lag in Gruppe D bei 64,7 Jahren, in Gruppe E bei 73,8 Jahren und differierte in der jeweiligen Altersgruppe zwischen den drei Schwindelerkrankungen lediglich um 0,4 % (Gruppe D) bzw. 0,5 % (Gruppe E).

Von den BPPV-Patienten waren 24,3 % Gruppe D und 22,2 % Gruppe E zugehörig.

Der Anteil der weiblichen BPPV-Patienten überwog in beiden Gruppen erneut deutlich (w=65,7 % in Gruppe D, w=62,8 % in Gruppe E). Hingegen waren in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen sowohl bei den MM-Patienten (50,2 %) als auch bei den AEV-Patienten (56,6 %) tendenziell vermehrt männliche Patienten vorzufinden. In Gruppe E

überwogen aber auch bei diesen beiden Schwindelerkrankungen die weiblichen Patienten mit 52,0 % (MM) bzw. 52,2 % (AEV). Zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr gruppieren sich 22,2 % der MM-Patienten sowie 15,5 % der AEV-Patienten ein (vgl. Tab 3.6).

Zusammenfassend ergab diese Datenerhebung aller drei peripher-vestibulärer Erkrankungen für beide Analysezeiträume bezogen auf die erhobenen Parameter wie Alters-, Geschlechter-, Diagnosenverteilung korrespondierende Ergebnisse zu früheren Statistiken [Neuhauser, 2007, Strupp et al., 2012a]. Etwa die Hälfte dieser Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung war einer Altersgruppe zugehörig, die dem durchschnittlichen Altersspektrum bei einem idiopathischen Parkinson-Syndrom entspricht [de Lau et al., 2006, de Lau et al., 2004, Deuschl et al., 2016].

Durch die große Gesamtstichprobenmenge mit  $n=4541$  (im Zeitraum 2004–2013) und  $n=3215$  (im Zeitraum 2010–2013) konnte insbesondere auch für die Analyse der einzelnen Alterssubgruppen eine jeweils ausreichend große Stichprobe gewährleistet werden. Die unter 3.1 dargestellten Ergebnisse stellen somit eine repräsentative Stichprobe und solide Grundlage für weitere statistische Auswertungen dar, insbesondere um die definierten Subgruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines IPS in Relation zum Alter statistisch vergleichen zu können (siehe Kap. 3.2).

## 3.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom bei Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung

### 3.2.1 Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten mit einem IPS im Zeitraum von 2004 bis 2013

Insgesamt fanden sich unter den 4541 Schwindelpatienten 32 Patienten mit Symptomen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS), wovon 26 Patienten einen BPPV und 5 Patienten einen MM hatten. Nur ein Patient hatte eine AEV. Der Anteil der Patienten mit einem IPS entsprach somit 0,7 % des vestibulären Schwindelpatientenkollektivs im Gesamterhebungszeitraum von 2004 bis 2013.

Bei 14 (43,75 %) der 32 Patienten war zum Untersuchungszeitpunkt noch keine IPS-Diagnose gestellt worden, 18 Patienten (56,25 %) waren bereits vordiagnostiziert und teils

medikamentös therapiert. Unter den 32 Patienten befanden sich 12 Frauen (37,5 %) und 20 Männer (62,5 %). Von den 2539 weiblichen Patienten des vestibulären Gesamtkollektivs waren somit 0,5 %, von den 2002 männlichen Schwindelpatienten 1 % von der Bewegungsstörung betroffen. Das mittlere Alter der IPS-Patienten betrug 75,7 Jahre. Folglich war im Vergleich zu dem vestibulären Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 57,4 Jahren eine Differenz hinsichtlich des mittleren Alters, wie aufgrund der altersbezogenen Inzidenzzahlen zu erwarten war, von 18,3 Jahren zu verzeichnen.

Tabelle 3.7 gibt einen Überblick über alle von einem IPS betroffenen Patienten der Schwindelambulanz im Zeitraum von 2004 bis 2013. Aufgeführt sind neben dem Diagnosezeitpunkt der vestibulären Schwindelerkrankung beziehungsweise dem Untersuchungszeitpunkt in der Schwindelambulanz auch das Alter und das Geschlecht der Patienten sowie die Tatsache, ob zum Untersuchungszeitpunkt bereits die Diagnose eines IPS gestellt worden war. Des Weiteren ist die Stadienzugehörigkeit nach Hoehn & Yahr aufgeführt.

Die Altersverteilung der IPS-Patienten anhand der in Abschnitt 3.1 definierten Subgruppen sowie die entsprechenden demografischen Daten sind für den Zeitraum von 2004 bis 2013 in Tabelle 3.8 aufgeführt. 96,9 % der IPS-Patienten waren über 60 Jahre alt, 93,8 % waren 65 Jahre alt oder älter. Der Altersgruppe ab 70 Jahren gehörten 84,4 %, der Gruppe ab 80 Jahren 31,3 % an. Lediglich zwei Patienten mit einem IPS waren unter 65 Jahren, davon ein Patient unter 60 Jahren.

Die zu erwartende Prävalenzzunahme mit steigendem Alter konnte anhand der definierten Alterssubgruppen veranschaulicht werden. Während in der Gruppe der  $\geq 65$ -jährigen Schwindelpatienten ( $n=1733$ ) 1,7 % von einem IPS betroffen waren, stieg der prozentuale Anteil bei den  $\geq 70$ -Jährigen ( $n=1172$ ) auf 2,3 %, bei den über 80 Jahre alten Patienten ( $n=280$ ) auf 3,6 %. In der Altersklasse zwischen 60 und 69 Jahren ( $n=1119$ ) wiesen 0,4 %, in der Altersklasse von 70 bis 79 Jahren ( $n=892$ ) 1,9 % aller Patienten ein IPS auf (vgl. Tab. 3.8). Das mittlere Alter variierte je Altersgruppe zwischen 65,5 Jahren (60–69 Jahre) und 84,6 Jahren ( $\geq 80$  Jahre).

Tab. 3.7: Patienten mit einer der drei vestibulären Schwindelerkrankungen und einem IPS (2004–2013)

Patient	Vestibuläre Diagnose (Jahr)	Geschlecht (w/m)	Alter (in Jahren)	IPS-Diagnose (vorbekannt)	H & Y Stadium
1	2004	w	79	nein	1
2	2005	m	75	nein	1
3	2007	m	80	nein	1
4	2007	w	65	nein	2
5	2010	m	73	nein	1
6	2010	w	89	ja	2
7	2010	w	83	ja	2
8	2010	m	85	ja	3
9	2010	w	84	nein	3
10	2010	m	86	ja	2
11	2010	m	71	nein	1
12	2010	w	51	nein	1
13	2010	m	89	nein	2
14	2010	m	77	ja	2
15	2010	w	76	ja	2
16	2010	w	69	ja	3
17	2011	m	65	nein	1
18	2011	m	70	nein	1
19	2011	w	75	ja	1
20	2012	w	70	ja	2
21	2012	m	78	ja	3
22	2012	m	73	nein	1
23	2012	m	73	ja	1
24	2012	m	77	ja	1
25	2012	m	63	ja	2
26	2012	m	73	ja	2
27	2013	w	75	ja	3
28	2013	w	83	ja	2
29	2013	m	73	nein	1
30	2013	m	76	nein	1
31	2013	m	83	ja	2
32	2013	m	84	ja	2



Tab. 3.8: Demografische Daten der IPS-Patienten (2004–2013) in den definierten Alterssubgruppen

IPS-Patienten	≥ 65 J.	≥ 70 J.	≥ 80 J.	60–69 J.	70–79 J.	Gesamt
Anzahl	30	27	10	4	17	32
(in %)	93,8	84,4	31,3	12,5	53,1	100
mittleres Alter	77,0	78,1	84,6	65,5	74,4	75,7
w	11	9	4	2	5	12
(in %)	36,7	33,3	40,0	50,0	29,4	37,5
m	19	18	6	2	12	20
(in %)	63,3	66,7	60,0	50,0	70,6	62,5
Prävalenz im Schwindel- Patientenkollektiv (in %)	1,7	2,3	3,6	0,4	1,9	0,7

Es zeigte sich in allen Altersgruppen, ausgenommen der Altersklasse 60–69 Jahre, wie auch im Gesamtkollektiv der IPS-Patienten, eine deutliche Dominanz der männlichen Patienten. Der Anteil männlicher Patienten betrug in den verschiedenen Altersgruppen zwischen 63,3 % (≥ 65 Jahre) und 70,6 % (70–79 Jahre). Lediglich in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung.

### 3.2.2 Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten mit einem IPS im Zeitraum von 2010 bis 2013

Bei der Analyse der Daten des Zeitraumes von 2010 bis 2013 fanden sich 28 Patienten (vgl. Tabelle 3.7: Patient 5–32) mit einem IPS, darunter 18 männliche (64,3 %) und 10 weibliche (35,7 %) Patienten. Dies entsprach 1,3 % aller Männer und 0,6 % aller Frauen mit einer vestibulären Schwindelerkrankung in diesem Zeitraum. Von allen Schwindelpatienten in diesem Zeitraum (n=3215) waren somit 0,9 % von einem IPS betroffen. Das Durchschnittsalter der Betroffenen betrug 75,9 Jahre und variierte je nach

Altersgruppe zwischen 65,7 Jahren (60–69 Jahre) und 85,1 Jahren ( $\geq 80$  Jahre). Der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre gehörten 85,7 % an, ein Alter ab 80 Jahren war bei 32,1 % der IPS-Patienten vorzufinden.

Die Prävalenz eines IPS im Patientenkollektiv der Schwindelambulanz von 2010 bis 2013 stieg von der Gruppe der  $\geq 65$ -Jährigen (n=1253) von 2,1 % auf 2,7 % bei den  $\geq 70$ -Jährigen (n=876) sowie bis auf 4,7 % bei den über 80 Jahre alten Patienten (n=192) an.

In der Altersklasse 60–69 Jahre (n=761) hatten 0,4 % der Patienten ein IPS, bei den 70- bis 79-Jährigen (n=684) bereits 2,2 %.

Die männlichen Patienten dominierten in allen Altersgruppen. Der Anteil männlicher Patienten variierte zwischen 55,6 % ( $\geq 80$  Jahre) und 73,3 % (70–79 Jahre).

Die relative Häufigkeit der bereits mit einem IPS diagnostizierten Patienten betrug 65,3 % (n=18), bei 35,7 % (n=10) der Patienten war demnach zum Untersuchungszeitpunkt noch keine IPS-Diagnose gestellt worden. Die demografischen Daten der Patienten mit einem IPS anhand der in Abschnitt 3.1 definierten Alterssubgruppen für den Zeitraum von 2010 bis 2013 sind Tabelle 3.9 zu entnehmen.

Tab. 3.9: Demografische Daten der IPS-Patienten (2010–2013) in den definierten Alterssubgruppen

IPS-Patienten	$\geq 65$ J.	$\geq 70$ J.	$\geq 80$ J.	60–69 J.	70–79 J.	Gesamt
Anzahl	26	24	9	3	15	28
(in %)	92,9	85,7	32,1	10,7	53,6	100
mittleres Alter	77,3	78,2	85,1	65,7	74,0	75,9
w	9	8	4	1	4	10
(in %)	34,6	33,3	44,4	33,3	26,7	35,7
m	17	16	5	2	11	18
(in %)	65,4	66,7	55,6	66,7	73,3	64,3
Prävalenz im Schwindel- Patientenkollektiv (in %)	2,1	2,7	4,7	0,4	2,2	0,9

## Vergleich der beiden Auswertungszeiträume

Eine Übersicht der altersabhängig ansteigenden IPS-Prävalenz im Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten in beiden Auswertungszeiträumen ist in der Abbildung 3.2. dargestellt. Es lässt sich ein deutlicher Anstieg der IPS-Prävalenz im vorliegenden vestibulären Patientenkollektiv mit zunehmendem Alter auf bis zu 3,6 % (2004–2013) bzw. 4,7 % (2010–2013) bei den Patienten  $\geq 80$  Jahre erkennen (vgl. Abb. 3.2).

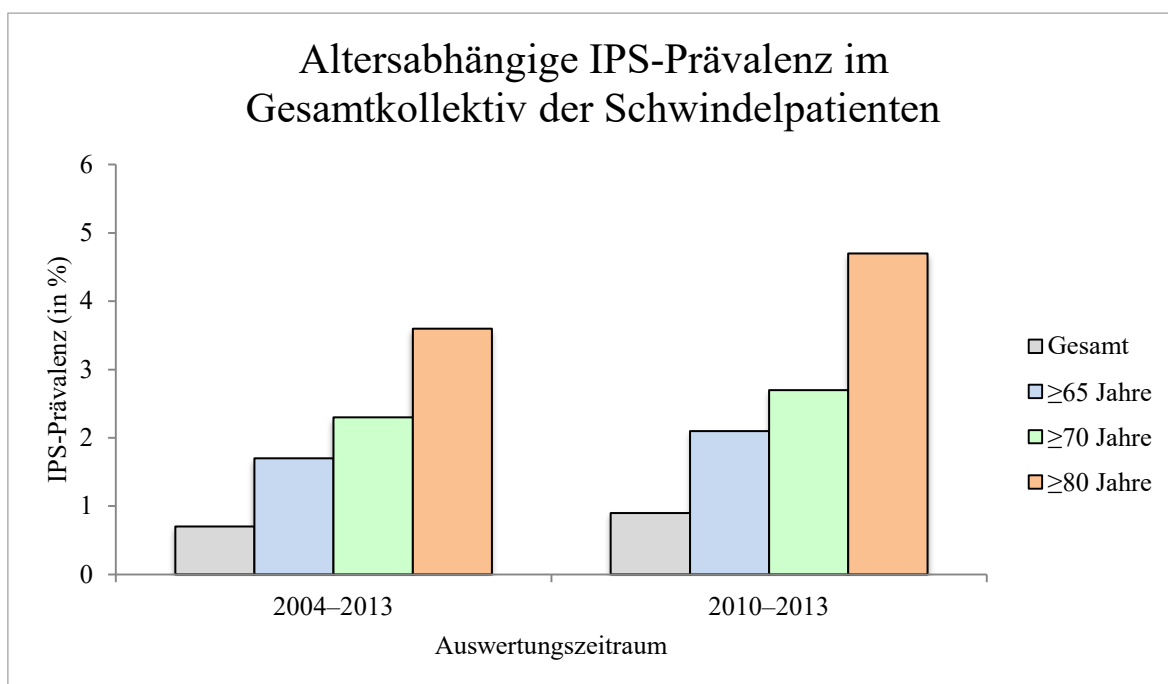


Abb. 3.2: Relative, altersabhängige Häufigkeit der Patienten mit einem IPS im Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten. Es sind die beiden Auswertungszeiträume 2004–2013 und 2010–2013 einander gegenübergestellt. Es zeigt sich in beiden Auswertungszeiträumen ein altersabhängiger Anstieg der IPS-Prävalenz ohne signifikante Unterschiede zwischen den Schwindelkollektiven.

Abbildung 3.3 stellt die relative Häufigkeit der von einem IPS betroffenen Patienten in den drei Schwindelerkrankungspopulationen (BPPV, MM, AEV) für den Auswertungszeitraum von 2004 bis 2013 sowie für den Auswertungszeitraum von 2010 bis 2013 im Vergleich dar. Es zeigte sich erwartungsgemäß eine zunehmende Prävalenz in Abhängigkeit vom Lebensalter. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, fand sich die höchste IPS-Prävalenz im BPPV-Patientenkollektiv (siehe Kap. 3.2.3), deutlich niedriger stellte sich diese im MM- und AEV-Patientenkollektiv dar (siehe Kap. 3.2.4 bzw. 3.2.5).

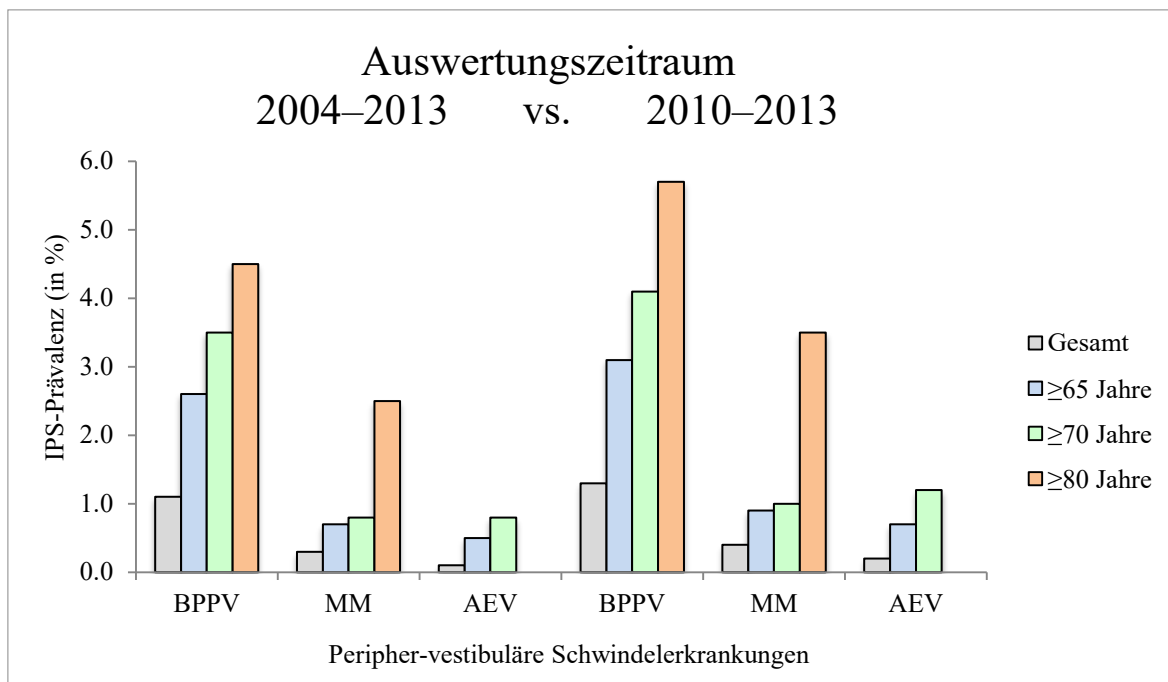


Abb. 3.3: Relative Häufigkeit der Patienten mit einem IPS bei Patienten mit einem BPPV, einem MM und einer AEV in den einzelnen Alterssubgruppen im Zeitraum von 2004 bis 2013 vs. im Zeitraum von 2010 bis 2013. Es zeigt sich, dass die Prävalenz des IPS bei den Patienten mit einem BPPV über alle Altersklassen hinweg im Vergleich zu den anderen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen erhöht ist und mit steigendem Alter zunimmt.

### 3.2.3 IPS bei Patienten mit einem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel

Unter den 2347 Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2013 zeigten 26 Patienten eindeutige Symptome eines IPS, dies entsprach einer Prävalenz von 1,1 %. Das durchschnittliche Alter dieser Patienten betrug 76 Jahre.

Die Mehrzahl der IPS-Patienten war mit 61,5 % männlich ( $w=38,4\%$ ). Die Prävalenz des IPS stieg bei den BPPV-Patienten mit dem Alter von 2,6 % in der Gruppe der  $\geq 65$  Jahre alten Patienten auf 3,5 % bei den  $\geq 70$ -Jährigen sowie bis auf 4,5 % bei den Patienten, die 80 Jahre alt oder älter waren, an. In der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren ( $n=592$ ) waren zwei Patienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren, zwischen 70 und 79 Jahren ( $n=482$ ) waren 15 Patienten mit einem mittleren Alter von 74,3 Jahren von einem IPS betroffen. Dies entsprach einer IPS-Prävalenz von 0,3 % in Altersgruppe D (60–69 Jahre)

und von 3,1 % in Altersgruppe E (70–79 Jahre). 50 % der IPS-Patienten in Gruppe D sowie 73,3 % der IPS-Patienten in Gruppe E waren männlich.

Im Zeitraum von 2010 bis 2013 wurde bei 22 der 1636 BPPV-Patienten ein IPS diagnostiziert, dies entsprach einer Prävalenz von 1,3 %. Das mittlere Alter dieser IPS-Patienten betrug 76,2 Jahre. Auch in diesem Zeitraum dominierten die männlichen gegenüber den weiblichen IPS-Patienten (w=36,4 %) mit 63,6 %.

Die Prävalenz eines IPS stieg auch im Zeitraum von 2010 bis 2013 mit zunehmendem Alter von 3,1 % ( $\geq 65$  Jahre) auf 4,1 % ( $\geq 70$  Jahre) sowie bis auf 5,7 % bei den  $\geq 80$ -jährigen Patienten an. In der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren ( $n=397$ ) war in diesem Zeitraum nur ein 65 Jahre alter, männlicher Patient vorzufinden, dies entsprach einer relativen Häufigkeit von 0,3 %. Im Alter von 70 bis 79 Jahren ( $n=363$ ) waren 13 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 73,9 Jahren von einem IPS betroffen. Dies entsprach 3,6 % der BPPV-Patienten in dieser Altersgruppe.

Die absolute und relative Häufigkeit der von einem IPS betroffenen BPPV-Patienten ist entsprechend der Alterssubgruppen A,B und C für den Zeitraum von 2004 bis 2013 in der Abbildung 3.4 sowie für den Zeitraum von 2010 bis 2013 in der Abbildung 3.5 dargestellt.

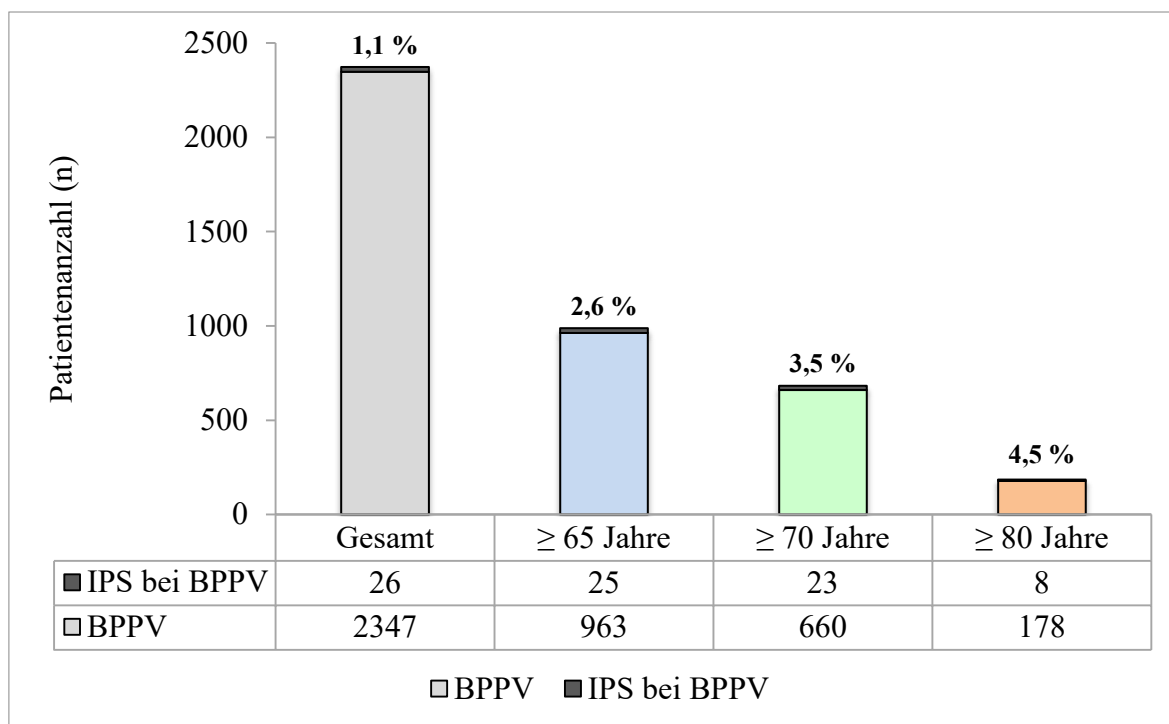


Abb. 3.4: BPPV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2004 bis 2013

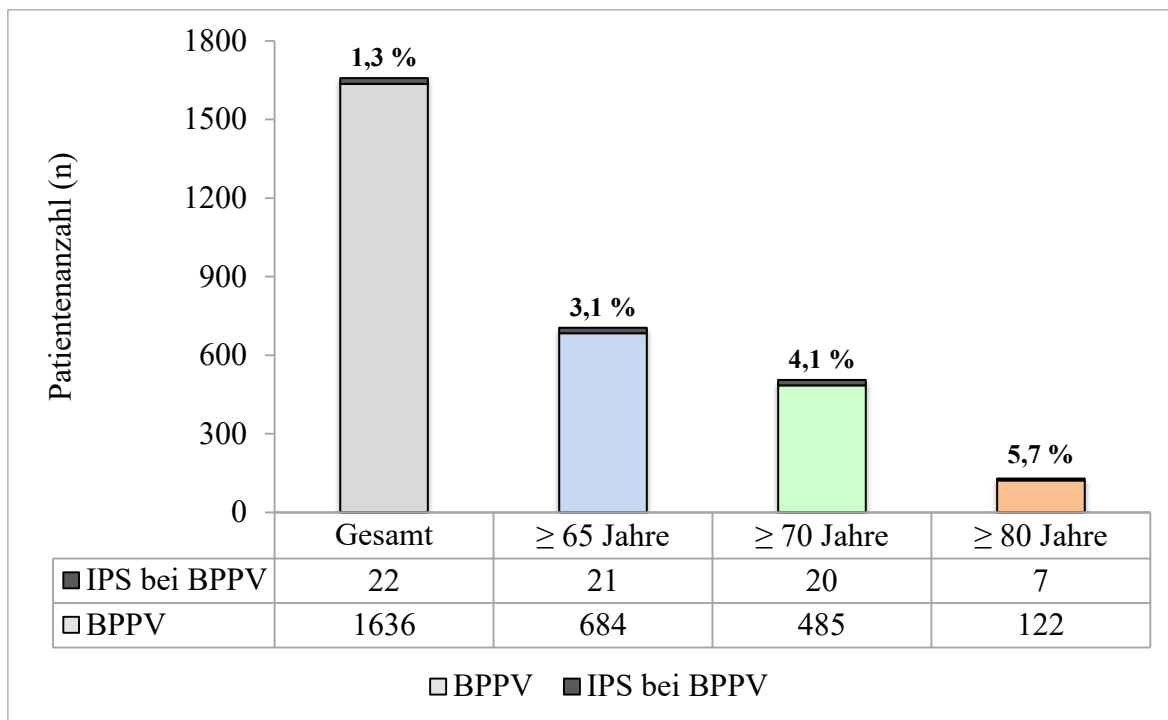


Abb. 3.5: BPPV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2010 bis 2013

### 3.2.4 IPS bei Patienten mit einem Morbus Menière

Im Zeitraum von 2004 bis 2013 wurde bei 1481 Patienten ein MM diagnostiziert. Ein IPS war bei 0,3 % dieser Patienten (n=5) vorliegend. Das durchschnittliche Alter dieser Patienten betrug 75 Jahre. 60 % der IPS-Patienten waren männlich, 40 % weiblich.

Mit zunehmendem Alter stieg auch hier der Prozentsatz der Betroffenen von 0,7 % bei den ≥ 65-Jährigen auf 0,8 % bei den ≥ 70-Jährigen. Bei den Patienten ab dem 80. Lebensjahr lag die Prävalenz bereits bei 2,5 %. Zwei Patienten (w=50 %, m=50 %) mit einem IPS und einem mittleren Alter von 66 Jahren waren der Altersgruppe D (60–69 Jahre) angehörig, eine weibliche, 76 Jahre alte IPS-Patientin war der Altersgruppe E (70–79 Jahre) zuzuordnen. Dies entsprach einer IPS-Prävalenz von 0,6 % (60–69 Jahre) bzw. 0,3 % (70–79 Jahre) in der jeweiligen Altersgruppe.

Abbildung 3.6 veranschaulicht die Prävalenz des IPS bei Patienten mit einem MM in den in Abschnitt 3.1 definierten Altersgruppen A, B und C im Zeitraum von 2004 bis 2013.

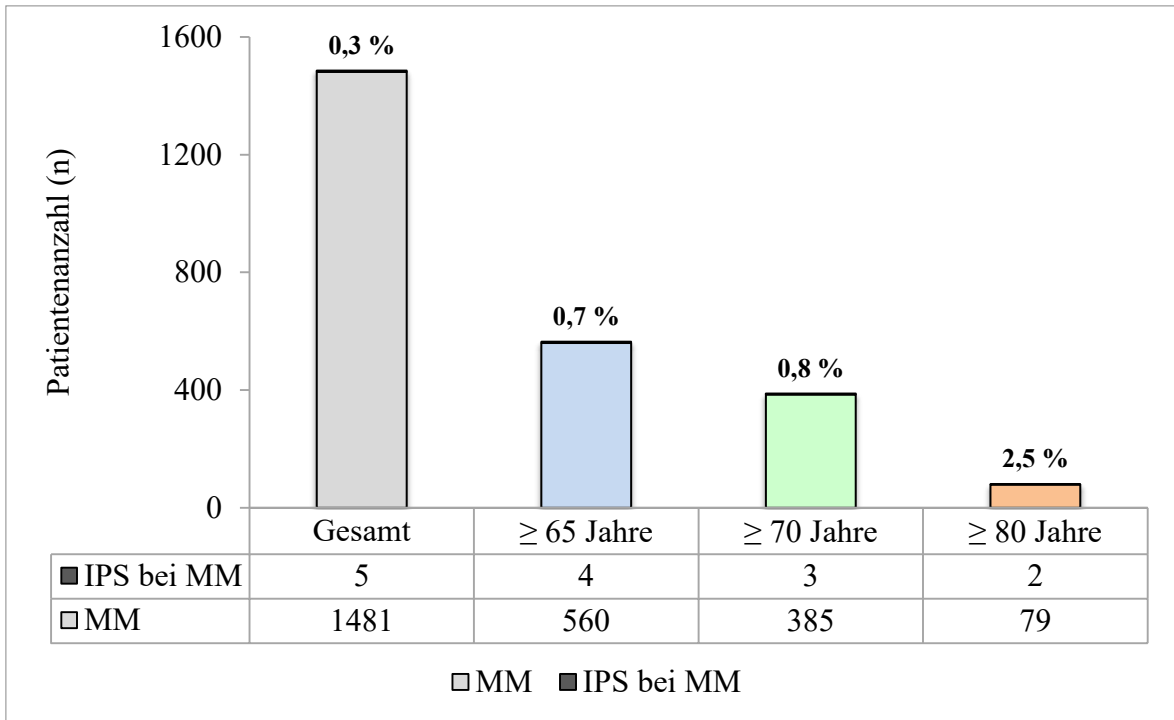


Abb. 3.6: MM-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2004 bis 2013

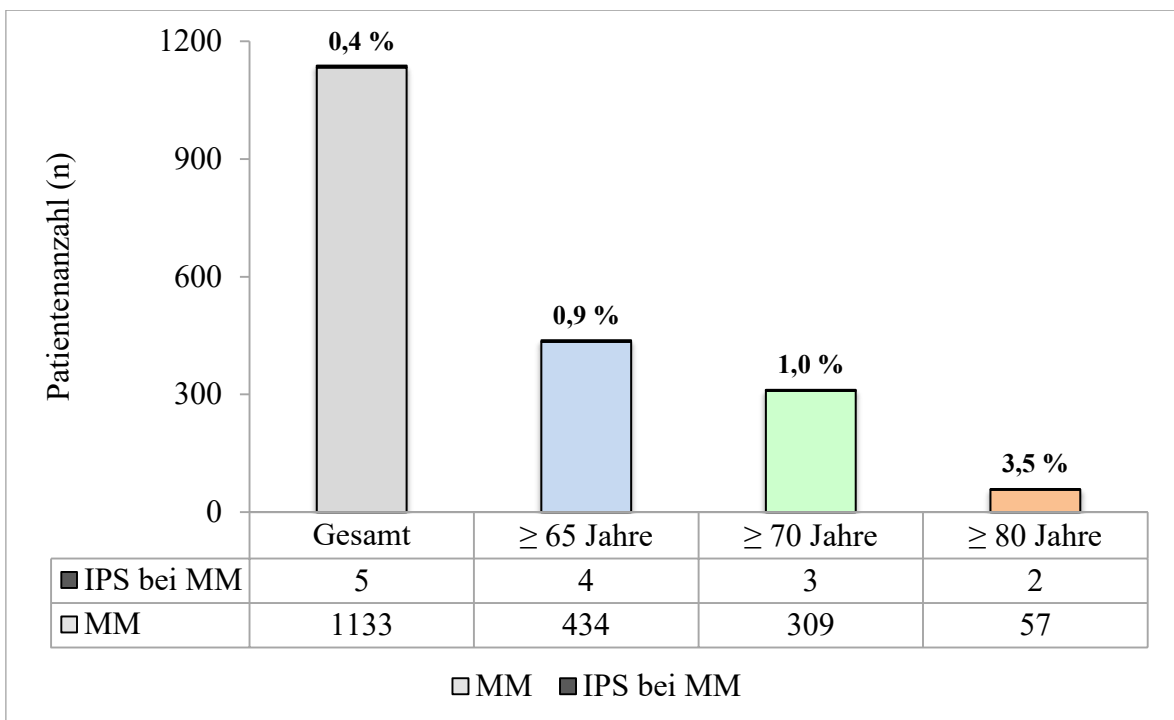


Abb. 3.7: MM-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2010 bis 2013

Abbildung 3.7 stellt die Häufigkeitsverteilung der Morbus Menière-Patienten mit einem IPS im Zeitraum von 2010 bis 2013 dar.

Da im Kollektiv der MM-Patienten erst nach dem Jahr 2010 IPS-Patienten auftraten, stieg die Prävalenz des IPS beim MM im Rahmen der Analyse des Zeitraumes von 2010 bis 2013 (n=1133) auf 0,4 % an. Das mittlere Alter sowie die Geschlechterverteilung der IPS-Patienten entsprachen demnach aber dem Zeitraum von 2004 bis 2013. Bei den Patienten  $\geq 80$  Jahre bestand im Auswertungszeitraum von 2010 bis 2013 bei 3,5 % ein IPS. Eine niedrigere Prävalenz fand sich erwartungsgemäß bei den etwas jüngeren Patienten mit 0,9 % ( $\geq 65$  Jahre) beziehungsweise 1,0 % ( $\geq 70$  Jahre). In diesem Zeitraum war bei den MM-Patienten zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr (n=265) bei 0,8 % sowie zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr (n=252) bei 0,4 % ein IPS manifest.

### 3.2.5 IPS bei Patienten mit einer akuten einseitigen Vestibulopathie

Lediglich bei einem der 713 Patienten mit einer AEV konnte ein IPS festgestellt werden. Der Patient war männlich, 73 Jahre alt und zum Untersuchungszeitpunkt im Jahr 2012 bereits mit einem IPS vordiagnostiziert. Die Auswertung der IPS-Prävalenz im gesamten AEV-Patientenkollektiv ergab für den Zeitraum von 2004 bis 2013 0,1 % (vgl. Abb. 3.8). Zwangsläufig stieg diese von 0,5 % in der Gruppe der über 65-Jährigen auf 0,8 % bei den über 70-jährigen AEV-Patienten an.

Eine erhöhte Prävalenz fand sich wiederum im Rahmen der gesonderten Auswertung des kürzeren Zeitraumes von 2010 bis 2013 (vgl. Abb. 3.9). Die IPS-Prävalenz bei AEV-Patienten (n=446) lag hier bei 0,2 % und stieg von 0,7 % ( $\geq 65$  Jahre) auf 1,2 % ( $\geq 70$  Jahre) in den entsprechenden Altersgruppen an. Die Prävalenz in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen betrug 1,0 % im Zeitraum von 2004 bis 2013 und 1,4 % im Zeitraum von 2010 bis 2013. Der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen sowie der  $\geq 80$ -Jährigen gehörte demnach jeweils kein IPS-Patient an.

Die Prävalenz eines IPS war folglich bei den Patienten mit einer AEV verglichen mit den beiden anderen analysierten vestibulären Schwindelerkrankungen am niedrigsten.



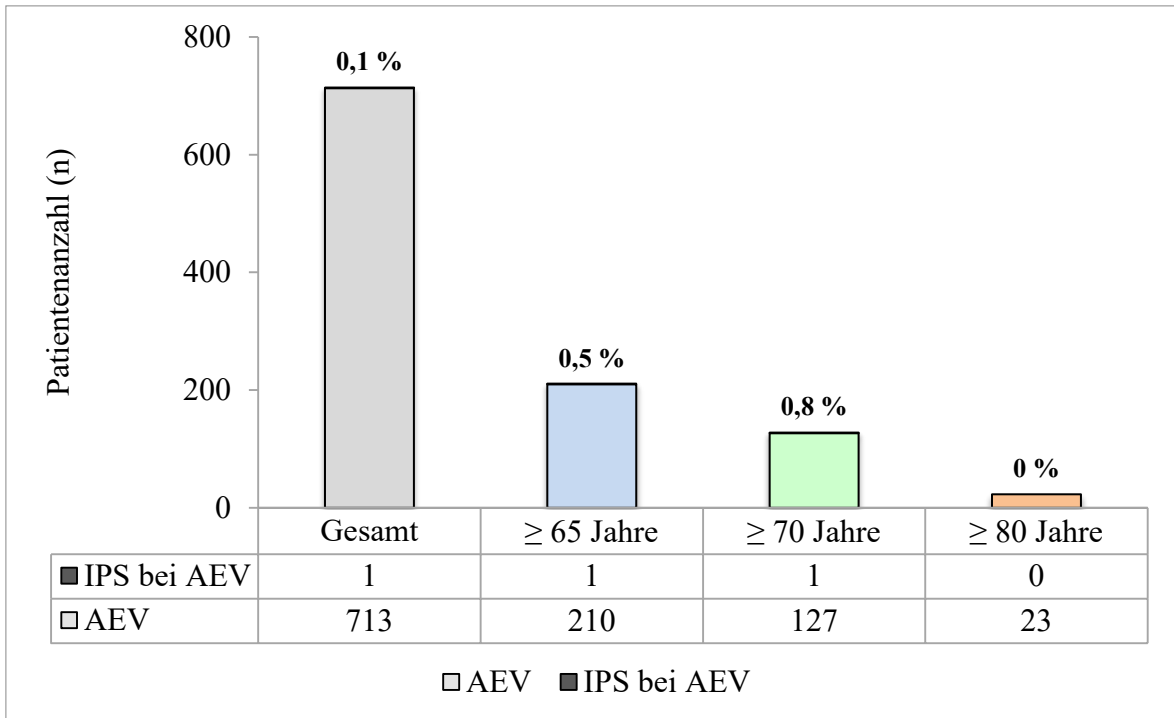


Abb. 3.8: AEV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2004 bis 2013

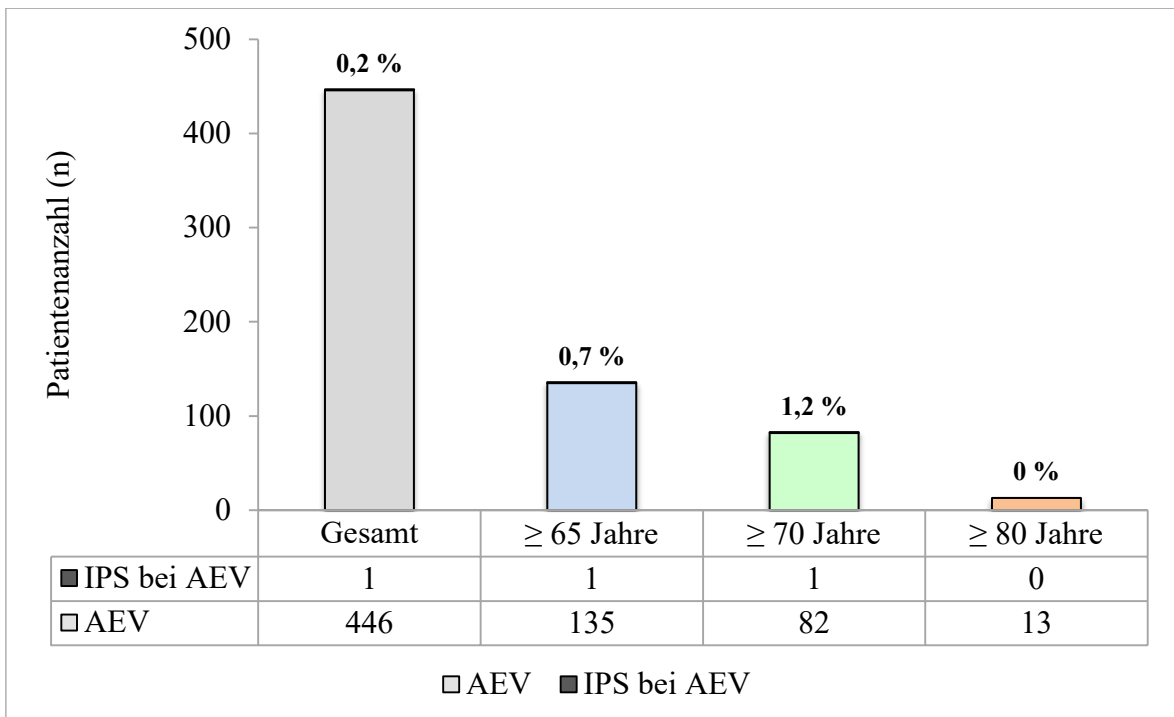


Abb. 3.9: AEV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2010 bis 2013

Zusammenfassend war beim Vergleich der drei vestibulären Erkrankungen die höchste IPS-Prävalenz bei den Patienten mit einem BPPV mit 1,1 % (2004–2013) bzw. 1,3 % (2010–2013) gegenüber 0,3 % (2004–2013) bzw. 0,4 % (2010–2013) beim MM und 0,1 % (2004–2013) bzw. 0,2 % (2010–2013) bei der AEV vorzufinden. Dieser Unterschied fand sich insbesondere auch nach Alterskorrektur.

In den einzelnen Alterssubgruppen zeigte sich in beiden Auswertungszeiträumen (2004–2013 bzw. 2010–2013) bei den BPPV-Patienten jeweils eine erhöhte IPS-Prävalenz mit 2,6 % bzw. 3,1 % bei den  $\geq 65$ -Jährigen, mit 3,5 % bzw. 4,1 % bei den  $\geq 70$ -Jährigen und mit 4,5 % bzw. 5,7 % bei den  $\geq 80$ -Jährigen gegenüber den Patienten mit einem MM (0,8 % bzw. 1,0 % bei den Patienten  $\geq 70$  Jahre) sowie gegenüber den Patienten mit einer AEV (0,8 % bzw. 1,2 % bei den Patienten  $\geq 70$  Jahre).

Ebenso fand sich analog jeweils eine erhöhte IPS-Prävalenz im Auswertungszeitraum von 2010 bis 2013, jedoch kein signifikanter Unterschied zum Gesamterhebungszeitraum von 2004 bis 2013. Die Prävalenz eines IPS variierte zwischen den drei vestibulären Erkrankungen (alle Altersgruppen) um maximal 1,0 % im Zeitraum von 2004 bis 2013 und 1,1 % im Zeitraum von 2010 bis 2013.

In den einzelnen Alterssubgruppen differierte die IPS-Prävalenz zwischen den drei Schwindelerkrankungsgruppen im Zeitraum von 2004 bis 2013 um maximal 2,1 % ( $\geq 65$  Jahre), 2,7 % ( $\geq 70$  Jahre) sowie 4,5 % ( $\geq 80$  Jahre) und im Zeitraum von 2010 bis 2013 um maximal 2,4 % ( $\geq 65$  Jahre), 3,1 % ( $\geq 70$  Jahre) und 5,7 % ( $\geq 80$  Jahre).

### 3.2.6 Stadieneinteilung der Patienten mit einem IPS nach Hoehn & Yahr

Im Rahmen der Analyse der Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom wurde anhand der dokumentierten Befunde eine Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (vgl. Abb. 2.1) vorgenommen.

Es zeigte sich, dass bei der Mehrheit der in den Schwindelambulanzen vorstellig gewordenen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine milde Ausprägung der Erkrankung vorlag, entsprechend der frühen Stadien (Stadium 1–3) nach Hoehn & Yahr. Keiner der Patienten gehörte einem fortgeschrittenen Stadium 4 oder 5 an.

43,8 % der 32 Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) befanden sich im Stadium 1 und wiesen ein Durchschnittsalter von 72,2 Jahren auf. 40,6 % waren dem 2. Stadium angehörig, das mittlere Alter dieser Patienten betrug 78,5 Jahre.

Symptome, die ein Stadium 3 definieren, wurden bei 15,6 % der Patienten mit einem mittleren Alter von 78,2 Jahren vorgefunden. Während im Stadium 1 und 2 die männlichen Patienten mit 78,6 % und 53,8 % überwogen, waren im Stadium 3 60 % der IPS-Patienten weiblich. Abbildung 3.10 veranschaulicht die Stadienzugehörigkeit der 32 IPS-Patienten (2004–2013).

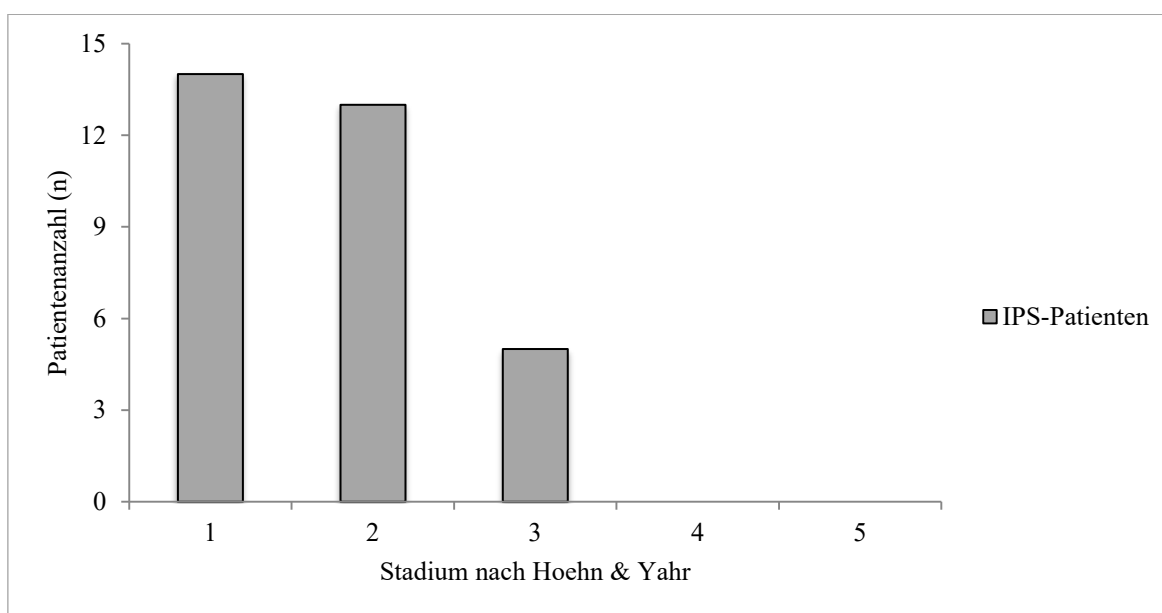


Abb. 3.10: Absolute Häufigkeit der IPS-Patienten im jeweiligen Stadium nach Einteilung des Schweregrades des idiopathischen Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr (2004–2013)

Bei der gesonderten Auswertung des Zeitraumes von 2010 bis 2013 präsentierten sich lediglich geringfügige Unterschiede:

Die Mehrheit der 28 Patienten war mit 42,9 % dem Stadium 2 zuzuordnen, das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 79,7 Jahren. Das Verhältnis der Geschlechterverteilung entsprach weitestgehend dem der 32 IPS-Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2013.

Abbildung 3.11 stellt die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr der 28 IPS-Patienten im Zeitraum von 2010 bis 2013 dar.

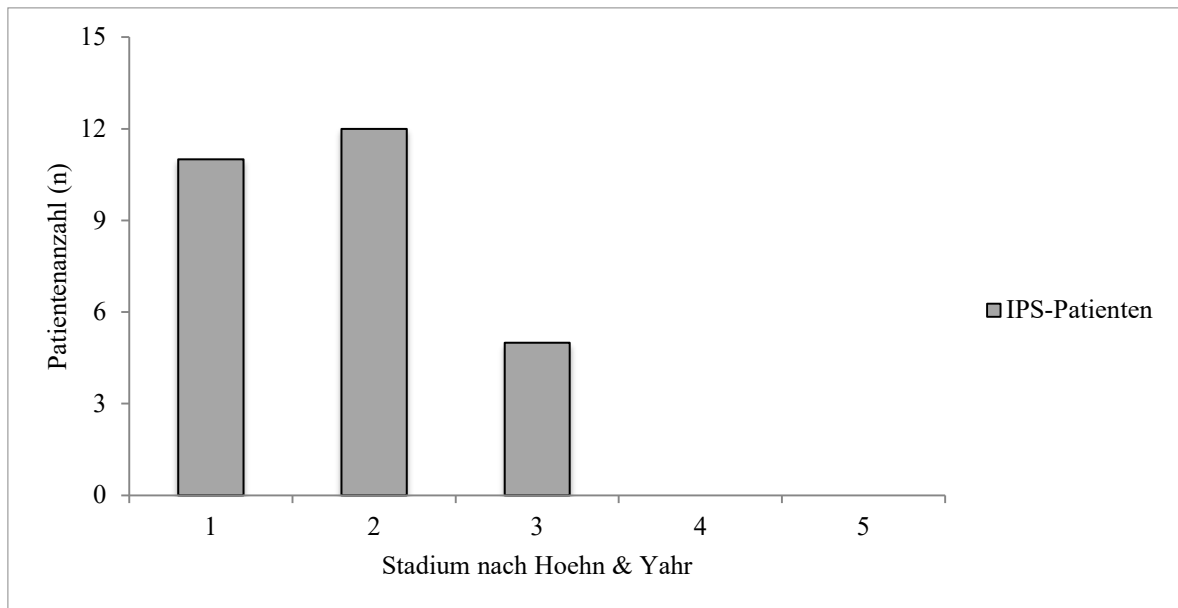


Abb. 3.11: Absolute Häufigkeit der IPS-Patienten im jeweiligen Stadium nach Einteilung des Schweregrades des idiopathischen Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr (2010–2013)

## 4 Diskussion

### 4.1 Methode der Datenerhebung und -auswertung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 4541 Patienten der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik und Poliklinik sowie des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums (DSGZ) der LMU München am Klinikum Großhadern aus zehn Jahren retrospektiv erhoben und auf das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) hin ausgewertet.

Die Datenerhebung fand in Spezialambulanzen für Schwindel-, Augenbewegungs- und Haltungsregulationsstörungen statt, sodass es sich aufgrund des vorselektierten Patientenlientels (u.a. mit Zuweisung ausschließlich von niedergelassenen Fachärzten) nicht um ein repräsentatives Patientenkollektiv bezogen auf die Allgemeinbevölkerung handelt. Einige Autoren haben bereits in der Vergangenheit auf diese bei der Auswertung und Interpretation der Daten zu beachtende Verzerrung der Selektion und folglich der Ergebnisse hingewiesen [Neuhauser et al., 2005]. Allerdings stand in der vorliegenden Arbeit nicht die epidemiologische Verteilung von Schwindelerkrankungen im Allgemeinen im Fokus, sondern die Frage nach der Prävalenz eines IPS bei Patienten mit spezifischen peripheren Schwindelsyndromen. Entsprechend sind die medizinische Expertise und die Verfügbarkeit spezialisierter apparativer Testverfahren, wie sie nur in Spezialambulanzen gewährleistet werden kann, für eine Diagnosestellung mit hoher Validität und Reliabilität erforderlich. Zudem konnte hierdurch auf ein sehr großes, gut untersuchtes und im deutschsprachigen Raum einzigartiges Patientenkollektiv mit dem Leitsymptom Schwindel zurückgegriffen und somit ein großer Stichprobenumfang auch für die einzelnen Subgruppen erzielt werden, was im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse bedeutsam ist. Nach unserer Kenntnis gab es bisher keinerlei Studien, die die Prävalenz von Parkinson-Syndromen bei vestibulären Erkrankungen untersucht haben.

Da die Datenerhebung retrospektiv erfolgte, konnte die Genauigkeit, Ausführlichkeit und Vollständigkeit der Dokumentation folglich nur bedingt überprüft werden. Aufgrund der starken Standardisierung in dieser Spezialambulanz mit bei allen Patienten routinemäßig durchgeführter ausführlicher Anamnese, klinisch-neurologischer und neuroophthalmologischer Untersuchung sowie der entsprechend dem jeweiligen Krankheitsbild leitliniengemäßen apparativen Zusatzuntersuchungen und einer standardisierten

Dokumentation ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit von einer korrekten Diagnosestellung und vollständigen Dokumentation auszugehen.

Bei der Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens eines IPS ist aber insbesondere in den frühen Erkrankungsstadien ohne eine Verlaufsuntersuchung eine gewisse Fehlerwahrscheinlichkeit nicht auszuschließen, wengleich die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt grundsätzlich von einem erfahrenen Oberarzt und Facharzt für Neurologie gesehen wurden und die retrospektive Zuordnung zu dem entsprechenden Krankheitsstadium anhand der Dokumentation durch einen unabhängigen Facharzt für Neurologie überprüft wurde. Entsprechend wurde in der vorliegenden Studie auf die strikte Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien geachtet, wie beispielsweise den Ausschluss von Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, die sich mit einer Parkinson-ähnlichen Symptomatik präsentieren können, sowie von Patienten mit atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen (siehe Kap. 2.1). Das Vorhandensein eines unspezifischen Parkinsonismus, der wie einleitend erwähnt bei 15–50 % der Patienten im höheren Alter auftritt [Bennett et al., 1996], reichte daher nicht zwangsläufig aus, um in die Analyse aufgenommen zu werden.

Trotz des retrospektiven Ansatzes konnte aufgrund dieser strukturellen Voraussetzungen und zusätzlichen Maßnahmen das Fehlerrisiko auf ein vertretbares Maß reduziert und eine solide Datengrundlage für eine statistische Auswertung gewährleistet werden.

Bei etwas über der Hälfte (56,25 %) der Patienten mit einem IPS war zudem die Diagnose bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt und in den vorliegenden Akten dokumentiert worden, sodass lediglich die Richtigkeit der bestehenden Diagnose überprüft und die jeweilige Stadienzugehörigkeit bestimmt werden musste.

In die Analyse wurden die Patientendaten aus den Jahren 2004 bis 2013 eingeschlossen. Aufgrund der Neugründung des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums im Jahr 2010 mit potenziellen Auswirkungen auf die organisatorischen und diagnostischen Abläufe sowie insbesondere auf die Patientenzuweisung, möglicherweise hin zu komplexeren chronischen Krankheitsverläufen und selteneren Schwindelerkrankungen, erfolgte ergänzend die separate Auswertung des Zeitraumes nach der Umstrukturierung von 2010 bis 2013. Diese ergab sowohl für die epidemiologischen Daten zur Häufigkeitsverteilung der Schwindeldiagnosen, des Geschlechts und des Alters der Patienten als auch hinsichtlich der Prävalenz eines IPS durchgehend analoge Ergebnisse

ohne relevante Abweichungen gegenüber dem Gesamterhebungszeitraum, weshalb die folgende Diskussion sich vorrangig auf das größere Gesamtkollektiv im Zeitraum von 2004 bis 2013 bezieht. Die Tatsache, dass sich zwischen den beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede fanden, ist aus unserer Sicht am ehesten darauf zurückzuführen, dass das DSGZ aus der bereits überregional spezialisierten Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik hervorgegangen ist, in welcher die gleichen Diagnoserichtlinien, Qualitätsstandards und fachärztliche Expertise zum Einsatz kamen. Ferner erfolgte die Zuweisung zu beiden Ambulanzen gleichermaßen nur durch Fachärzte.

## 4.2 Epidemiologische Verteilung der Patienten mit einer peripher-vestibulären Schwindelerkrankung

Die vorliegende Studie umfasst mit insgesamt 4541 Patienten eine vergleichsweise große Fallzahl an Schwindelpatienten, die in der Größenordnung anderer epidemiologischer Erhebungen zur Häufigkeit von Schwindelsyndromen, wie beispielsweise dem neurootologischen Survey im Jahr 2003 mit 4869 Patienten [Neuhauser et al., 2005] und einer im Jahr 2004 in Spanien durchgeführten Studie mit 3283 Patienten [Guilemany et al., 2004], liegt. Die einzige größere epidemiologische Untersuchung umfasste 17718 Patienten in einem 24-jährigen Zeitraum von 1988 bis 2012, wovon jedoch nur 6293 Patienten eine der drei in der vorliegenden Arbeit betrachteten Schwindelerkrankungen aufwiesen [Strupp et al., 2013a].

Die Stichprobengröße der einzelnen vestibulären Hauptdiagnosen mit 2347 Patienten (51,7 %) mit einem BPPV, 1481 Patienten (32,6 %) mit einem MM und 713 Patienten (15,7 %) mit einer AEV entsprach der bekannten Häufigkeitsverteilung (BPPV > MM > AEV) in Spezialambulanzen [Brandt et al., 2013]. Somit konnte in jeder der drei Schwindelpopulationen auf eine relativ große Fallzahl zurückgegriffen werden [Neuhauser et al., 2005, Strupp et al., 2013b]. Auch die Altersverteilung (2–100 Jahre), das Durchschnittsalter (57,4 Jahre) und die Geschlechtsverteilung (56 % Frauen) deckten sich mit den Angaben aus früheren Erhebungen [Neuhauser, 2009, Neuhauser et al., 2005], die ebenfalls den typischen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auswiesen [Depondt, 1973, Havia et al., 2005, von Brevern et al., 2007].

Es waren im untersuchten Schwindelkollektiv knapp 40 % der Patienten  $\geq 65$  Jahre, etwa ein Viertel der Patienten war 70 Jahre alt oder älter. Rund 6 % der Patienten hatte ein Alter von 80 Jahren oder älter erreicht. Die Tatsache, dass die Patientenzahlen bei den Hochbetagten sanken, lässt sich gut mit der zunehmenden Multimorbidität und Immobilität dieser Patientengruppe erklären [Bense, 2006]. Spezialambulanzen werden im hochbetagten Alter typischerweise seltener aufgesucht, da diese Patienten primär hausärztlich betreut oder stationär versorgt werden.

Das Überwiegen weiblicher Patienten mit vestibulärem Schwindel [Neuhauser et al., 2001] bestätigte sich auch in der vorliegenden Arbeit mit einem Frauenanteil von 55,9 % im Gesamtkollektiv. Dieses Ergebnis ist vorrangig auf den hohen Anteil an BPPV-Patienten (51,7 %) im Kollektiv zurückzuführen, der etwas bevorzugt beim weiblichen Geschlecht auftritt [von Brevern et al., 2007]. Bezogen auf die BPPV-Subgruppe lag der Anteil weiblicher Patienten bei 61,8 % (Verhältnis 1,6:1). Dies liegt im Bereich früherer Erhebungen, die meist von einem Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von circa 2:1 berichten [Baloh et al., 1987]. Analog zur Literatur war die Geschlechterverteilung bei den anderen beiden untersuchten Schwindelentitäten nahezu ausgeglichen (MM: 50,4 % Frauen; AEV: 48 % Frauen) [Dieterich, 2004, Paparella et al., 1985b, Sekitani et al., 1993].

Zusammenfassend zeigte sich, dass für jede der drei peripher-vestibulären Erkrankungsgruppen repräsentative Patientenkollektive zur Verfügung standen, die eine gute Datenbasis für die weitere statistische Auswertung darstellten.

### 4.3 Prävalenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms im Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten

Im vorliegenden Schwindelpatientenkollektiv von insgesamt 4541 Patienten waren 32 Patienten von einem IPS, welches bei etwas über der Hälfte der Patienten bereits vorbekannt war, betroffen. Bei den übrigen 14 Patienten handelte es sich um eine neu gestellte Diagnose.

Infolge des ambulanten Settings mit erforderlicher Restmobilität fanden sich primär IPS-Patienten mit einer milden Ausprägung des Krankheitsbildes entsprechend einem Hoehn & Yahr Stadium 1–3 (80% im Stadium 1 oder 2).



Kein Patient war einem Stadium 4 oder 5 zuzuordnen, sodass bei keinem der Patienten eine dauerhafte Pflegebedürftigkeit oder schwere Behinderung vorlag (vgl. Abb. 2.1). Erwartungsgemäß stieg das Durchschnittsalter der Patienten von 72,2 Jahren im Stadium 1 auf 78,5 Jahre im Stadium 2. Diese Altersverteilung innerhalb der Stadien ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit zu 39 epidemiologischen Studien zur Prävalenz des IPS. Über 55 % der in diesen Studien inkludierten IPS-Patienten waren ebenfalls einem Hoehn & Yahr Stadium 1 oder 2 zugehörig, nur unter 5 % einem Hoehn & Yahr Stadium 5 [von Campenhausen et al., 2005]. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen IPS bereits kontinuierlich neurologisch versorgt sind und bevorzugt in einer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen vorstellig werden, zumal auch nicht-vestibuläre Ursachen wie die orthostatische Hypotension häufig zu Benommenheit und Schwindelsensationen führen [Jost et al., 2015]. Zudem ist das Ausmaß hochbetagter Patienten, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einem fortgeschrittenen Stadium nach Hoehn & Yahr angehören würden, in der zugrundeliegenden Schwindelpopulation mit rund 6 % aller Patienten eher gering (siehe Kap. 3.1.1).

Das Durchschnittsalter der IPS-Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2013 betrug 75,7 Jahre, weshalb im Umkehrschluss, bei einem durchschnittlichen Erstdiagnosealter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr sowie bei Annahme einer jeweils rund fünfjährigen Stadienzugehörigkeit, der eher milde Schweregrad nach Hoehn & Yahr folgerichtig erscheint. Während nur zwei Patienten jünger als 65 Jahre alt waren, gehörten fast 94 % der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre an. Knapp ein Drittel der betroffenen Patienten war hochbetagt. In der vorliegenden Arbeit war somit die Mehrheit der IPS-Patienten (53,1 %) zwischen 70 und 79 Jahren alt. Diese Altersverteilung ist gut vereinbar mit vorliegenden epidemiologischen Daten, die eine steigende Prävalenz und Inzidenz des IPS mit dem Alter aufzeigen [de Rijk et al., 1995]. Es gibt allerdings auch Arbeiten, die von einem Häufigkeitsgipfel um das 70. Lebensjahr und abnehmender Prävalenz ab dem 80. Lebensjahr berichten [Kis et al., 2002]. Letztgenannte Ergebnisse würden zwar am ehesten der hier vorliegenden Altersverteilung entsprechen, da in unserer Untersuchung aber insgesamt nur 6 % der Patienten der Altersgruppe  $\geq 80$  Jahre angehörten, ist die Darstellung der absoluten Häufigkeit wenig aussagekräftig.

Der Altersdurchschnitt aller Schwindelpatienten lag mit 57,4 Jahren deutlich unter dem geschätzten mittleren Erkrankungsalter eines IPS, welches je nach Erhebung zwischen dem 60. und 66. Lebensjahr [Zhao et al., 2010] bzw. bei ca. 70,5 Jahren [Van Den Eeden et al., 2003] angesetzt wird.

Die mittlere IPS-Prävalenz im gesamten Schwindelkollektiv lag bei 0,7 % und stieg mit dem Alter von 1,7 % bei den  $\geq 65$ -Jährigen auf 2,3 % bei den  $\geq 70$ -Jährigen sowie auf 3,6 % bei den  $\geq 80$  Jahre alten Patienten an. In der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren waren 0,4 % und zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr 1,9 % der Schwindelpatienten von einem IPS betroffen. Diese Tendenz deckt sich zwar mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von 47 Studien, die eine stetige Zunahme der IPS-Prävalenz mit dem Alter darlegt [Pringsheim et al., 2014], die IPS-Prävalenz im Gesamtkollektiv lag mit 0,7 % aber rund dreimal so hoch wie die IPS-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, welche auf 0,1–0,3 % geschätzt wird [von Campenhausen et al., 2005]. Bezogen auf die einzelnen Alterssubgruppen unterschied sich die Prävalenz im Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten (0,4 % bei den 60- bis 69-Jährigen; 1,6–1,8 % bei den Patienten  $\geq 65$  Jahre; 1–2 % bei den 70- bis 79-Jährigen) jedoch kaum von der der Allgemeinbevölkerung, welche für die über 60-Jährigen mit etwa 1–2 % und für die über 80-Jährigen mit rund 3–4 % angegeben wird [Pringsheim et al., 2014, von Campenhausen et al., 2005]. Zusammenfassend fand sich demnach nach Alterskorrektur keine signifikant erhöhte IPS-Prävalenz im Gesamtkollektiv der peripher-vestibulären Schwindelpatienten.

#### 4.4 Prävalenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei den verschiedenen peripher-vestibulären Schwindelsyndromen

Ein Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass sich nur für die Subgruppe der BPPV-Patienten über alle Altersgruppen hinweg mit 1,1 % (2004–2013) bzw. 1,3 % (2010–2013) eine erhöhte IPS-Prävalenz fand. Dieser Wert liegt deutlich über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, die mit 0,1–0,3 % angegeben wird [von Campenhausen et al., 2005]. Demnach war die Prävalenz bei den BPPV-Patienten rund drei- bis viermal so hoch, wie in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre. Das Durchschnittsalter der BPPV-Patienten mit einem IPS lag mit rund 76 Jahren erwartungsgemäß deutlich über dem Altersdurchschnitt aller BPPV-Patienten mit 51 Jahren. Im Rahmen der Auswertung der

einzelnen Altersgruppen konnte bei BPPV-Patienten ab dem 65. Lebensjahr ein Anstieg der IPS-Prävalenz auf 2,6 % gegenüber den geschätzten 1–2 % in der Allgemeinbevölkerung verzeichnet werden [de Rijk et al., 1997, von Campenhausen et al., 2005]. Bei BPPV-Patienten ab dem 70. Lebensjahr lag die Prävalenz mit 3,5 % sowie ab dem 80. Lebensjahr mit 4,5 % ebenfalls über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, welche mit 3–4 % angegeben wird [de Rijk et al., 2000, de Rijk et al., 1997]. Bei der altersspezifischen Gruppenauswertung zeigte sich in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren bei 0,3 %, in der Altersgruppe der 70 bis 79 Jahre alten Patienten bei 3,1 % (2004–2013) bzw. 3,6 % (2010–2013) der BPPV-Patienten ein IPS. Auch diese Prävalenz ist verglichen mit den Daten einer anderen Metaanalyse deutlich erhöht (60–69 Jahre: 0,4 %; 70–79 Jahre: 1,1 %) [Pringsheim et al., 2014]. Das bekannte Überwiegen männlicher IPS-Patienten zeigte sich auch bei den BPPV-Patienten unserer Untersuchung mit 1,8 % an betroffenen Männern und 0,7 % an betroffenen Frauen [Claveria et al., 2002, Van Den Eeden et al., 2003]. Das Geschlechterverhältnis (m:w) der betroffenen BPPV-Patienten liegt mit 1,6:1 (2004–2013) bzw. 1,75:1 (2010–2013) entsprechend in dem aus früheren Erhebungen bekannten Bereich von 1,5–2:1 [Claveria et al., 2002, Fall et al., 1996, Van Den Eeden et al., 2003].

Bei den Patienten mit einem MM bzw. mit einer AEV konnte hingegen sowohl im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung insgesamt als auch bezogen auf die einzelnen Altersklassen jeweils keine erhöhte Prävalenz festgestellt werden. So lag die IPS-Prävalenz bei Patienten mit einem MM bei 0,3 % und stieg mit zunehmendem Alter auf 2,5 % ( $\geq 80$  Jahre) an, jeweils mit nur minimalen Unterschieden zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung ergab sich somit kein signifikanter Unterschied bei einer in der Literatur geschätzten IPS-Prävalenz von 0,1–0,3 % in der Gesamtbevölkerung und 2–4 % im höheren Alter [von Campenhausen et al., 2005].

Am geringsten fiel die IPS-Prävalenz bei den Patienten mit einer AEV aus. Lediglich bei einem Patienten aus dem Jahr 2010 lag ein IPS vor (0,1%), weswegen auf weiterführende statistische Auswertungen und Ausführungen verzichtet wird. Die IPS-Prävalenz im AEV-Kollektiv lag somit auf dem Niveau der Schätzungen für die Allgemeinbevölkerung (0,1–0,3 %) [von Campenhausen et al., 2005].

Die Prävalenz eines IPS bei BPPV-Patienten war zwar wie oben ausgeführt gegenüber der Normalbevölkerung über alle Altersgruppen hinweg erhöht, fiel jedoch geringer aus als umgekehrt die BPPV-Prävalenz bei IPS-Patienten in der Untersuchung von van Wensen et al. [van Wensen et al., 2013], die den Anstoß zu der vorliegenden Analyse gab. In der niederländischen Studie fand sich eine BPPV-Prävalenz von 5,3 % der Parkinson-Patienten und sogar von 10,6 % der Parkinson-Patienten mit subjektiven Schwindelbeschwerden. Im Vergleich dazu lag die IPS-Prävalenz beim BPPV in unserer Studie bei 1,1 %. Auch in den einzelnen Alterssubgruppen lag die IPS-Prävalenz beim BPPV mit 2,6 % ( $\geq 65$  Jahre), 3,5 % ( $\geq 70$  Jahre) und 4,5 % ( $\geq 80$  Jahre) durchweg niedriger als die BPPV-Prävalenz bei Parkinson-Patienten mit 7,1 % ( $\geq 65$  Jahre), 5,8 % ( $\geq 70$  Jahre) und 7,7 % ( $\geq 80$  Jahre). Das mittlere Alter der Parkinson-Patienten mit einem BPPV lag in der Studie mit 73 Jahren nur drei Jahre unter dem hier vorliegenden Durchschnittsalter der BPPV-Patienten mit einem IPS mit 76 Jahren und erscheint entsprechend gut vergleichbar.

Die Gründe für die jeweils erhöhte Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung in beiden Studien sind unklar. Es sind verschiedene Einflussfaktoren, aber auch ein gemeinsamer Pathomechanismus beim BPPV und dem IPS, der das gleichzeitige Auftreten der Pathologien begünstigt, nicht aber beim MM und der AEV vorliegt, denkbar. Favorisiert und allgemein akzeptiert wird die These, dass bei IPS-Patienten aufgrund der im Rahmen ihrer Erkrankung typischerweise auftretenden Brady- und Hypokinese mit zunehmender Immobilität und reduzierten Kopfbewegungen eine Canalo- oder Cupulolithiasis begünstigt wird [Strupp et al., 2008].

Umgekehrt kann die Entstehung einer zentralnervösen, neurodegenerativen Erkrankung wie eines IPS durch das Vorliegen eines peripher-vestibulären Reizsyndroms wie eines BPPV nicht direkt kausal erklärt werden. Ein gemeinsamer Pathomechanismus, der beispielsweise sowohl die Innenohrhomöostase und/oder Biomineralisierung der Otokonien als auch das zentrale Nervensystem beeinflusst, erscheint wahrscheinlicher. Eine weitere mögliche Erklärung für erhöhte BPPV-Raten bei IPS-Patienten könnte ein Vitamin-D-Mangel darstellen. In früheren Studien hat sich gezeigt, dass Patienten mit einem BPPV auch vermehrt von einer Osteopenie und Osteoporose betroffen sind [Jeong et al., 2009, Yamanaka et al., 2013] und ein erniedrigter Vitamin-D-Spiegel, unabhängig vom Alter, Geschlecht oder BMI der Patienten, einen möglichen Risikofaktor für einen

BPPV darstellt [Jeong et al., 2009, Jeong et al., 2013, Lee et al., 2017]. Durch Behandlung der Hypovitaminose konnten die Rezidivraten des BPPV entsprechend gesenkt werden [Buki et al., 2013, Talaat et al., 2016]. Es scheint hier eine der Osteoporose ähnliche Störung der Calciumhomöostase im Vestibularorgan zugrunde zu liegen [Vibert et al., 2003, Yamauchi et al., 2005, Zucca et al., 1998]. Eine Regulationsstörung im Biomineralisationsprozess führt über eine Degeneration, welche wiederum im Alter vermehrt auftritt [Jang et al., 2006], und in der Folge Ablösung der Otokonien (Calcitkristalle) zu einem BPPV [Rose-Martel et al., 2015]. Als möglicher Biomarker für die Diagnostik und das Monitoring von derartigen Krankheitsprozessen im Innenohr könnte beispielsweise Otolin-1, ein Innenohr-spezifisches Glykoprotein, dienen, welches im Serum messbar ist. Bei BPPV-Patienten konnten erhöhte Serumspiegel nachgewiesen werden [Parham et al., 2014].

Ein Vitamin-D-Mangel wird aber auch als begünstigender Faktor für verschiedene Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie unter anderem die Multiple Sklerose, die Amyotrophe Lateralsklerose, die Alzheimer-Demenz und auch das IPS angesehen [Mpandzou et al., 2016]. In verschiedenen Metaanalysen konnten erniedrigte Vitamin-D-Spiegel bei Parkinson-Patienten bestätigt werden [Lv et al., 2014, Zhao et al., 2013]. Gleichzeitig scheint Vitamin D auch einen prognostischen Faktor hinsichtlich des Fortschreitens der Erkrankung darzustellen [Mpandzou et al., 2016]; Patienten mit erniedrigten Vitamin-D-Serumspiegeln scheinen eine schlechtere Prognose zu haben [Thouvenot et al., 2013]. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Mangel, IPS und BPPV sollten in weiteren Studien näher untersucht werden.

Für den klinischen Alltag gilt es, auf der Basis der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit einem BPPV vermehrt auf die Entwicklung eines IPS zu achten und diese gezielt klinisch-neurologisch zu untersuchen. Dies ist umgekehrt auch bei IPS-Patienten hinsichtlich des Vorliegens eines BPPV zu empfehlen [van Wensen et al., 2013], um frühzeitig eine spezifische Therapie einleiten und möglichen Sekundärerkrankungen wie z. B. Depressionen oder Angststörungen entgegenwirken zu können [Hely et al., 2008, Jonsson et al., 2004, Monzani et al., 2001, Riedel et al., 2008] und um eine weitere Einschränkung der Lebensqualität zu verhindern [Gazibara et al., 2016, Grimby et al., 1995, Martinez-Martin et al., 2004].

## 4.5 Limitationen der Studie

Entsprechend des retrospektiven Ansatzes kann die Vollständigkeit der Diagnostik und Dokumentation nicht garantiert werden. Allerdings unterliegt das Vorgehen in den genannten Spezialambulanzen der LMU München seit vielen Jahren anerkannten klinischen Standards; so erfolgt bei allen Patienten routinemäßig eine ausführliche neurologische Untersuchung und eine fachärztliche Supervision. Die Daten werden zudem standardisiert erfasst. Insgesamt ist daher von einer kontinuierlich verlässlichen Datenqualität auszugehen. Eine erhöhte Falsch-negativ-Rate des IPS (z. B. Unterschätzung im Frühstadium) im untersuchten Kollektiv würde dazu führen, dass die IPS-Prävalenz noch höher, als aktuell errechnet, ausfallen und deren Bedeutung weiter im Sinne der obigen Diskussion unterstützen würde.

Andererseits unterliegt die Erhebung der Daten in einer Spezialambulanz einem Selektionsbias. Die Repräsentativität der Stichprobe und somit Vergleichbarkeit mit der Allgemeinbevölkerung ist dadurch eingeschränkt. Allerdings war es nicht Ziel der vorliegenden Arbeit, die epidemiologische Verteilung von Schwindelerkrankungen zu evaluieren, sondern die Prävalenz eines IPS bei Patienten mit spezifischen peripheren Schwindelsyndromen zu erheben. Nur in überregionalen Ambulanzen kann auf eine dazu ausreichend große Stichprobe von über 4500 Patienten mit klar definierten vestibulären Syndromen zurückgegriffen werden. Trotz der großen Stichprobe war die Anzahl betroffener IPS-Patienten mit 32 relativ gering, weshalb die Auswertung der Ergebnisse rein deskriptiv erfolgte und keine Statistiken mit Signifikanzniveaus zwischen den einzelnen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen ausgewiesen werden konnten.

Der Vergleich mit den Daten aus der holländischen Studie zur Prävalenz eines BPPV bei Parkinson-Patienten erscheint aber zulässig, da diese Studie ähnlichen Limitationen mit der Rekrutierung vorrangig klinisch gering betroffener Patienten einer überregionalen Spezialambulanz unterlag [van Wensen et al., 2013].

Aufgrund der deskriptiven Charakteristik der Datenerhebung kann kein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines BPPV und dem Auftreten eines IPS hergestellt werden. Hier müssen weitere Untersuchungen zur Identifizierung möglicher kausaler Zusammenhänge und gemeinsamer Pathomechanismen folgen.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) an einem großen Kollektiv von Patienten mit diagnostizierten peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen zu untersuchen. Ausgangspunkt für diese Analyse war eine epidemiologische Studie aus den Niederlanden, die bei Parkinson-Patienten eine erhöhte Prävalenz eines benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels (BPPV) von 5,3 % bis zu 11 % gefunden hat [van Wensen et al., 2013]. Es stellte sich die Frage, ob umgekehrt auch die Prävalenz eines IPS bei BPPV-Patienten erhöht ist und wenn ja, ob sich die IPS-Prävalenz bei BPPV-Patienten von der bei anderen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen wie dem Morbus Menière (MM) und der akuten einseitigen Vestibulopathie (AEV) unterscheidet.

Dazu wurden in dieser retrospektiven Analyse die Daten von 4541 Patienten (mittleres Alter 57,4 Jahre) der Schwindelambulanz der Neurologischen Klinik und des interdisziplinären Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums (DSGZ) der LMU München am Klinikum Großhadern im Zeitraum von 2004 bis 2013 ausgewertet. Es konnten 2347 Patienten mit der Diagnose eines BPPV, 1481 Patienten mit einem MM und 713 Patienten mit einer AEV eingeschlossen werden. Für alle drei Erkrankungsgruppen wurde die Prävalenz über alle Altersgruppen hinweg, aber auch nach Alterskorrektur berechnet.

Im Gesamtkollektiv fanden sich insgesamt 32 Patienten mit einem IPS. Dies entsprach 0,7 % aller Schwindelpatienten, was etwa dreifach so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung. Bei differenzierter Betrachtung der drei verschiedenen peripher-vestibulären Schwindelerkrankungen zeigte sich, dass nur in der Gruppe der BPPV-Patienten die IPS-Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung insgesamt und auch bezogen auf die verschiedenen Altersklassen um bis zu 2,5 % erhöht war, während die IPS-Prävalenz beim MM und der AEV über alle Altersklassen hinweg denen der Normalbevölkerung entsprach.

Insgesamt zeigte sich die IPS-Prävalenz bei BPPV-Patienten folglich erhöht, jedoch nicht in dem Ausmaß wie umgekehrt die BPPV-Prävalenz bei Parkinson-Patienten in der oben genannten Studie, obwohl diese eine vergleichbare Altersstruktur und einen vergleichbaren Erkrankungsgrad nach Hoehn & Yahr aufwiesen. So lag die IPS-Prävalenz beim BPPV mit

2,6 % ( $\geq 65$  Jahre), 3,5 % ( $\geq 70$  Jahre) und 4,5 % ( $\geq 80$  Jahre) durchweg niedriger als die BPPV-Prävalenz bei Parkinson-Patienten mit 7,1 % ( $\geq 65$  Jahre), 5,8 % ( $\geq 70$  Jahre) und 7,7 % ( $\geq 80$  Jahre) (persönliche Mitteilung von Erik van Wensen und Bastian Bloem) [van Wensen et al., 2013].

Die Gründe für die jeweils erhöhte Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung in beiden Studien sind unklar. Ein gemeinsamer Pathomechanismus beim BPPV und beim IPS, der das gleichzeitige Auftreten beider Pathologien begünstigt, nicht aber beim MM und der AEV vorliegt, ist denkbar. Hier käme ein Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel in Betracht.

Entsprechend der vorliegenden Studienergebnisse mit erhöhter Prävalenz eines IPS bei BPPV-Patienten sowie den Ergebnissen der niederländischen Studie sollte daher bei älteren Patienten an die mögliche Koexistenz eines BPPV und eines IPS gedacht werden und eine gezielte neurologische Untersuchung sowie Therapie erfolgen, um das Risiko von Sekundärfolgen wie Stürzen, zunehmender Mobilitätseinschränkung und reduzierter Lebensqualität frühzeitig zu erkennen und entgegenzuwirken.



## 6 Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potenziale
AEV	Akute einseitige Vestibulopathie
APS	Atypisches Parkinson-Syndrom
BPPV	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
CBD	Cortikobasale Degeneration
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHI	Dizziness Handicap Inventory
DLB	Demenz mit Lewy-Körperchen (engl. dementia with Lewy bodies)
DSGZ	Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
ENG	Elektronystagmographie
HIT	Head Impulse Test
vHIT	Video Head Impulse Test
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MSA	Multisystematrophie
PDSBB	Parkinson's Disease Society Brain Bank
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
REM	Rapid Eye Movement
SPS	Sekundäres Parkinson-Syndrom
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VEMP	Vestibulär evozierte myogene Potenziale

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Kumulative Lebenszeitinzidenz des BPPV in Abhängigkeit vom Lebensalter [von Brevern et al., 2007].....	7
Abb. 2.1: Stadieneinteilung des IPS nach Hoehn & Yahr [Goetz et al., 2004, Hoehn et al., 1967].....	22
Abb. 3.1: Altersverteilung des gesamten vestibulären Patientenkollektivs von 2004 bis 2013 .....	26
Abb. 3.2: Relative, altersabhängige Häufigkeit der Patienten mit einem IPS im Gesamtkollektiv der Schwindelpatienten .....	40
Abb. 3.3: Relative Häufigkeit der Patienten mit einem IPS bei Patienten mit einem BPPV, einem MM und einer AEV in den einzelnen Alterssubgruppen im Zeitraum von 2004 bis 2013 vs. im Zeitraum von 2010 bis 2013.....	41
Abb. 3.4: BPPV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2004 bis 2013 .....	42
Abb. 3.5: BPPV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2010 bis 2013 .....	43
Abb. 3.6: MM-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2004 bis 2013 .....	44
Abb. 3.7: MM-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2010 bis 2013 .....	44
Abb. 3.8: AEV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2004 bis 2013 .....	46
Abb. 3.9: AEV-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) im Zeitraum von 2010 bis 2013 .....	46
Abb. 3.10: Absolute Häufigkeit der IPS-Patienten im jeweiligen Stadium nach Einteilung des Schweregrades des idiopathischen Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr (2004–2013).....	48
Abb. 3.11: Absolute Häufigkeit der IPS-Patienten im jeweiligen Stadium nach Einteilung des Schweregrades des idiopathischen Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr (2010–2013).....	49

## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1: Demografische Daten des gesamten vestibulären Patientenkollektivs von 2004 bis 2013.....	27
Tab. 3.2: Demografische Daten der Patienten (2004–2013) in den Altersgruppen A, B und C.....	28
Tab. 3.3: Demografische Daten der Patienten (2004–2013) in den Altersgruppen D und E.....	30
Tab. 3.4: Demografische Daten des vestibulären Patientenkollektivs von 2010 bis 2013 .....	31
Tab. 3.5: Demografische Daten der Patienten (2010–2013) in den Altersgruppen A, B und C.....	33
Tab. 3.6: Demografische Daten der Patienten (2010–2013) in den Altersgruppen D und E.....	33
Tab. 3.7: Patienten mit einer der drei vestibulären Schwindelerkrankungen und einem IPS (2004–2013).....	36
Tab. 3.8: Demografische Daten der IPS-Patienten (2004–2013) in den definierten Alterssubgruppen.....	37
Tab. 3.9: Demografische Daten der IPS-Patienten (2010–2013) in den definierten Alterssubgruppen.....	39

## 9 Literaturverzeichnis

1. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh-Sorensen, P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 2001; 56: 730-736
2. Aarsland, D., Kvaloy, J.T., Andersen, K., Larsen, J.P., Tang, M.X., Lolk, A., et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*, 2007; 254: 38-45
3. Abbott, R.D., Petrovitch, H., White, L.R., Masaki, K.H., Tanner, C.M., Curb, J.D., et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 2001; 57: 456-462
4. Abbott, R.D., Ross, G.W., White, L.R., Tanner, C.M., Masaki, K.H., Nelson, J.S., et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, 2005; 65: 1442-1446
5. Adkin, A.L., Frank, J.S., Jog, M.S. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003; 18: 496-502
6. Adrion, C., Fischer, C.S., Wagner, J., Gurkov, R., Mansmann, U., Strupp, M., et al. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*, 2016; 352: h6816
7. Agid, Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*, 1991; 337: 1321-1324
8. Alexander, T.H., Harris, J.P. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010; 43: 965-970
9. Arbusow, V., Theil, D., Strupp, M., Mascolo, A., Brandt, T. HSV-1 not only in human vestibular ganglia but also in the vestibular labyrinth. *Audiol Neurootol*, 2001; 6: 259-262
10. Balkany, T.J., Sires, B., Arenberg, I.K. Bilateral aspects of Meniere's disease: an underestimated clinical entity. *Otolaryngol Clin North Am*, 1980; 13: 603-609
11. Baloh, R.W., Honrubia, V., Jacobson, K. Benign positional vertigo: clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology*, 1987; 37: 371-378
12. Bennett, D.A., Beckett, L.A., Murray, A.M., Shannon, K.M., Goetz, C.G., Pilgrim, D.M., et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med*, 1996; 334: 71-76
13. Bense, S., Dieterich, M. Häufige Differentialdiagnose des Schwindels im Alter. *NeuroGeriatric*, 2006; 3: 169-172
14. Bergenius, J., Perols, O. Vestibular neuritis: a follow-up study. *Acta Otolaryngol*, 1999; 119: 895-899

15. Best, C., Eckhardt-Henn, A., Tschan, R., Dieterich, M. Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. Results of a prospective longitudinal study over one year. *J Neurol*, 2009; 256: 58-65
16. Beynon, G.J., Baguley, D.M., da Cruz, M.J. Recurrence of symptoms following treatment of posterior semicircular canal benign positional paroxysmal vertigo with a particle repositioning manoeuvre. *J Otolaryngol*, 2000; 29: 2-6
17. Bisdorff, A., Von Brevern, M., Lempert, T., Newman-Toker, D.E. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*, 2009; 19: 1-13
18. Bloem, B.R., Grimbergen, Y.A., Cramer, M., Willemsen, M., Zwinderman, A.H. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2001; 248: 950-958
19. Brandt, T., Dieterich, M., Strupp, M. "Vertigo and Dizziness - Common Complaints, 2nd edn.". Springer, London, 2013
20. 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: 160-163
21. Brandt, T., Huppert, T., Hufner, K., Zingler, V.C., Dieterich, M., Strupp, M. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci*, 2010; 28: 69-82
22. Brown, R.G., Landau, S., Hindle, J.V., Playfer, J., Samuel, M., Wilson, K.C., et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011; 82: 803-809
23. Buki, B., Ecker, M., Junger, H., Lundberg, Y.W. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses*, 2013; 80: 201-204
24. Burn, D.J. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2002; 17: 445-454
25. Ceballos-Baumann, A., Schwarz, M., Wessel, K., Weiland, T. Bewegungsstörungen. In: "Klinische Neurologie" (3. ), Berlitz, P. (Hrsg.). Heidelberg: Springer-Verlag; 2011, 955-1054
26. Chu, Y.T., Cheng, L. Vertigo and dizziness. *Acta Neurol Taiwan*, 2007; 16: 50-60
27. Claassen, D.O., Josephs, K.A., Ahlskog, J.E., Silber, M.H., Tippmann-Peikert, M., Boeve, B.F. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 2010; 75: 494-499
28. Claveria, L.E., Duarte, J., Sevillano, M.D., Perez-Sempere, A., Cabezas, C., Rodriguez, F., et al. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord*, 2002; 17: 242-249

29. D'Alessandro, R., Gamberini, G., Granieri, E., Benassi, G., Naccarato, S., Manzaroli, D. Prevalence of Parkinson's disease in the Republic of San Marino. *Neurology*, 1987; 37: 1679-1682
30. Davis, A., Moorjani, P. The epidemiology of hearing and balance disorders In: "Textbook of Audiological Medicine", Luxon, L.M., Furman, J.M., Martini, A., Stephens, D. (Hrsg.). London: Dunitz, M.; 2003, 89-99
31. de Lau, L.M., Breteler, M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006; 5: 525-535
32. de Lau, L.M., Giesbergen, P.C., de Rijk, M.C., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 2004; 63: 1240-1244
33. de Rijk, M.C., Breteler, M.M., Graveland, G.A., Ott, A., Grobbee, D.E., van der Meche, F.G., et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology*, 1995; 45: 2143-2146
34. de Rijk, M.C., Launer, L.J., Berger, K., Breteler, M.M., Dartigues, J.F., Baldereschi, M., et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000; 54: S21-23
35. de Rijk, M.C., Tzourio, C., Breteler, M.M., Dartigues, J.F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62: 10-15
36. Dennison, A.C., Noorigian, J.V., Robinson, K.M., Fisman, D.N., Cianci, H.J., Moberg, P., et al. Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007; 86: 621-632
37. Depondt, M. [Vestibular neuronitis. Vestibular paralysis with special characteristics]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 1973; 27: 323-359
38. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2016. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit - Bevölkerungsfortbeschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Fachserie 1 Reihe 1.3 [Online]. [Stand: 15.08.2018, zitiert am 01.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?__blob=publicationFile)
39. Deuschl, G., Oertel, W., Reichmann, H., 2016. S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel: Extrapiramidal-motorische Störungen). [Stand: 15.03.2016, zitiert am 27.04.2016]. URL: [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2016/PDFs\\_Download/030010\\_LL\\_langfassung\\_ips\\_2016.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf)
40. Dieterich, M. Dizziness. *Neurologist*, 2004; 10: 154-164

41. DIMDI, 2016. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification [Stand: Juni 2016, zitiert am 17.06.2016]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-g20-g26.htm>
42. Donaldson, I., Marsden, C.D., Schneider, S., Bhatia, K. "Marsden's Book of Movement Disorders". Oxford University Press, USA, 2012
43. Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kiebertz, K., et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 2007; 68: 384-386
44. Doty, R.L., Deems, D.A., Stellar, S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 1988; 38: 1237-1244
45. Dubois, B., Pillon, B., Sternic, N., Lhermitte, F., Agid, Y. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*, 1990; 40: 38-41
46. Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007; 22: 1689-1707
47. Epley, J.M. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992; 107: 399-404
48. Fahn, S., Elton, R.L. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: "Recent Development in Parkinson's Disease", Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B., Goldstein, M. (Hrsg.). Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987, 153-163, 293-304
49. Fall, P.A., Axelson, O., Fredriksson, M., Hansson, G., Lindvall, B., Olsson, J.E., et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol*, 1996; 49: 637-641
50. Findley, L.J., Gresty, M.A. Tremor. *Br J Hosp Med*, 1981; 26: 16-32
51. Fishman, J.M., Burgess, C., Waddell, A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD008607
52. Gazibara, T., Kusic-Tepavcevic, D., Svetel, M., Tomic, A., Stankovic, I., Kostic, V.S., et al. Health-related quality of life as a predictor of recurrent falling in Parkinson's disease: 1-year follow-up study. *Psychogeriatrics*, 2016; 16: 362-367
53. Geser, R., Straumann, D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*, 2012; 3: 169
54. Gibb, W.R., Lees, A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988; 51: 745-752

55. Giladi, N., Balash, Y. The clinical approach to gait disturbances in Parkinson's disease; maintaining independent mobility. *J Neural Transm Suppl*, 2006; 327-332
56. Gjerstad, M.D., Boeve, B., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., Larsen, J.P. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008; 79: 387-391
57. Godemann, F., Linden, M., Neu, P., Heipp, E., Dorr, P. A prospective study on the course of anxiety after vestibular neuronitis. *J Psychosom Res*, 2004; 56: 351-354
58. Godemann, F., Siefert, K., Hantschke-Bruggemann, M., Neu, P., Seidl, R., Strohle, A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis - anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res*, 2005; 39: 529-534
59. Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 2004; 19: 1020-1028
60. Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 2008; 23: 2129-2170
61. Goldstein, D.S., Holmes, C.S., Dendi, R., Bruce, S.R., Li, S.T. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*, 2002; 58: 1247-1255
62. Goudakos, J.K., Markou, K.D., Franco-Vidal, V., Vital, V., Tsaligopoulos, M., Darrouzet, V. Corticosteroids in the treatment of vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*, 2010; 31: 183-189
63. Goudakos, J.K., Markou, K.D., Psillas, G., Vital, V., Tsaligopoulos, M. Corticosteroids and vestibular exercises in vestibular neuritis. Single-blind randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014; 140: 434-440
64. Grill, E., Bronstein, A., Furman, J., Zee, D.S., Muller, M. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for patients with vertigo, dizziness and balance disorders. *J Vestib Res*, 2012; 22: 261-271
65. Grimbergen, Y.A., Munneke, M., Bloem, B.R. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 2004; 17: 405-415
66. Grimby, A., Rosenhall, U. Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology*, 1995; 41: 286-298
67. Guilemany, J.M., Martinez, P., Prades, E., Sanudo, I., De Espana, R., Cuchi, A. Clinical and epidemiological study of vertigo at an outpatient clinic. *Acta Otolaryngol*, 2004; 124: 49-52



68. Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011; 21: 718-779
69. Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H.W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P.A., et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009; 15: 490-494
70. Halmagyi, G.M., Curthoys, I.S. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*, 1988; 45: 737-739
71. Havia, M., Kentala, E., Pyykko, I. Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 133: 762-768
72. Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M., Morris, J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 2008; 23: 837-844
73. Hillier, S.L., McDonnell, M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Clin Otolaryngol*, 2011; 36: 248-249
74. Hinnell, C., Hurt, C.S., Landau, S., Brown, R.G., Samuel, M., Group, P.-P.S. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov Disord*, 2012; 27: 236-241
75. Hobson, D.E., Lang, A.E., Martin, W.R., Razmy, A., Rivest, J., Fleming, J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, 2002; 287: 455-463
76. Hobson, P., Meara, J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*, 2004; 19: 1043-1049
77. Hoehn, M.M. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin*, 1992; 10: 331-339
78. Hoehn, M.M., Yahr, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967; 17: 427-442
79. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Ben-Shlomo, Y., Lees, A.J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 2002; 125: 861-870
80. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992; 55: 181-184
81. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Lees, A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 2001; 57: 1497-1499

82. Huppert, D., Strupp, M., Brandt, T. Long-term course of Meniere's disease revisited. *Acta Otolaryngol*, 2010; 130: 644-651
83. Huppert, D., Strupp, M., Theil, D., Glaser, M., Brandt, T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology*, 2006; 67: 1870-1871
84. Imate, Y., Sekitani, T. Vestibular compensation in vestibular neuronitis. Long-term follow-up evaluation. *Acta Otolaryngol*, 1993; 113: 463-465
85. Jacobson, G.P., Newman, C.W. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990; 116: 424-427
86. Jang, Y.S., Hwang, C.H., Shin, J.Y., Bae, W.Y., Kim, L.S. Age-related changes on the morphology of the otoconia. *Laryngoscope*, 2006; 116: 996-1001
87. Jeong, S.H., Choi, S.H., Kim, J.Y., Koo, J.W., Kim, H.J., Kim, J.S. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo. *Neurology*, 2009; 72: 1069-1076
88. Jeong, S.H., Kim, J.S., Shin, J.W., Kim, S., Lee, H., Lee, A.Y., et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*, 2013; 260: 832-838
89. Jonsson, R., Sixt, E., Landahl, S., Rosenhall, U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res*, 2004; 14: 47-52
90. Jost, W.H., Augustis, S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: no correlation with the duration of the disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015; 21: 314-316
91. Karlberg, M.L., Magnusson, M. Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otol Neurotol*, 2011; 32: 1140-1143
92. Kim, J.S., Zee, D.S. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*, 2014; 370: 1138-1147
93. Kim, Y.H., Kim, K.S., Kim, K.J., Choi, H., Choi, J.S., Hwang, I.K. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol*, 2011; 131: 1172-1177
94. Kis, B., Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Klein, C., Gasperi, A., Spoegler, F., et al. Novel three-stage ascertainment method: prevalence of PD and parkinsonism in South Tyrol, Italy. *Neurology*, 2002; 58: 1820-1825
95. Kitahara, M. Bilateral aspects of Meniere's disease. Meniere's disease with bilateral fluctuant hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1991; 485: 74-77
96. Kollen, L., Frandin, K., Moller, M., Fagevik Olsen, M., Moller, C. Benign paroxysmal positional vertigo is a common cause of dizziness and unsteadiness in a large population of 75-year-olds. *Aging Clin Exp Res*, 2012; 24: 317-323

97. Kowal, S.L., Dall, T.M., Chakrabarti, R., Storm, M.V., Jain, A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord*, 2013; 28: 311-318
98. Kroenke, K., Price, R.K. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 2474-2480
99. Kurre, A., van Gool, C.J., Bastiaenen, C.H., Gloor-Juzi, T., Straumann, D., de Bruin, E.D. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the german version of the dizziness handicap inventory. *Otol Neurotol*, 2009; 30: 359-367
100. Lee, S.B., Lee, C.H., Kim, Y.J., Kim, H.M. Biochemical markers of bone turnover in benign paroxysmal positional vertigo. *PLoS One*, 2017; 12: e0176011
101. Leenders, K.L., Salmon, E.P., Tyrrell, P., Perani, D., Brooks, D.J., Sager, H., et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1990; 47: 1290-1298
102. Leentjens, A.F., Van den Akker, M., Metsemakers, J.F., Lousberg, R., Verhey, F.R. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*, 2003; 18: 414-418
103. Lemke, M.R., Fuchs, G., Gemende, I., Herting, B., Oehlwein, C., Reichmann, H., et al. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol*, 2004; 251 (Suppl 6): 24-27
104. Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., Hoglinger, G.U. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*, 2016; 113: 61-69
105. Lopez-Escamez, J.A., Carey, J., Chung, W.H., Goebel, J.A., Magnusson, M., Mandala, M., et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res*, 2015; 25: 1-7
106. Lv, Z., Qi, H., Wang, L., Fan, X., Han, F., Wang, H., et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 2014; 35: 1723-1730
107. Marsden, C.D. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57: 672-681
108. Martinez-Martin, P., Benito-Leon, J., Alonso, F., Catalan, M.J., Pondal, M., Zamarbide, I. Health-related quality of life evaluation by proxy in Parkinson's disease: approach using PDQ-8 and EuroQoL-5D. *Mov Disord*, 2004; 19: 312-318
109. Marttila, R.J., Rinne, U.K. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 1977; 56: 159-169
110. Mayeux, R., Marder, K., Cote, L.J., Denaro, J., Hemenegildo, N., Mejia, H., et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*, 1995; 142: 820-827

111. Minor, L.B., Schessel, D.A., Carey, J.P. Meniere's disease. *Curr Opin Neurol*, 2004; 17: 9-16
112. Monsell, E.M., Balkany, T.A., Gates, G.A. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995; 113: 181-185
113. Monzani, D., Casolari, L., Guidetti, G., Rigatelli, M. Psychological distress and disability in patients with vertigo. *J Psychosom Res*, 2001; 50: 319-323
114. Morris, M.E., Menz, H.B., McGinley, J.L., Huxham, F.E., Murphy, A.T., Iansek, R., et al. Falls and mobility in Parkinson's disease: protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMC Neurol*, 2011; 11: 93
115. Mpandzou, G., Ait Ben Haddou, E., Regragui, W., Benomar, A., Yahyaoui, M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*, 2016; 172: 109-122
116. Muller, A., Reichmann, H., Livermore, A., Hummel, T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm (Vienna)*, 2002; 109: 805-811
117. Nakae, K., Nitta, H., Hattori, Y., Maeda, K., Komatsuzaki, A., Mizukoshi, K., et al. The prevalence of Meniere's disease in Japan (in Japanese). *Prac Otol (Kyoto)* 1980; 73: 1023-1029
118. Neuhauser, H., Leopold, M., von Brevern, M., Arnold, G., Lempert, T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*, 2001; 56: 436-441
119. Neuhauser, H.K. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*, 2007; 20: 40-46
120. Neuhauser, H.K. Epidemiology of dizziness and vertigo. *Nervenarzt*, 2009; 80: 887-894
121. Neuhauser, H.K., von Brevern, M., Radtke, A., Lezius, F., Feldmann, M., Ziese, T., et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*, 2005; 65: 898-904
122. Nunez, R.A., Cass, S.P., Furman, J.M. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000; 122: 647-652
123. Oertel, W.H., Brandstaedter, D., Eggert, K. Idiopathisches Parkinson-Syndrom und andere Basalganglienerkrankungen. In: "Therapie innerer Krankheiten" (11. Auflage), Steinbeck, G., Paumgartner, G. (Hrsg.). Heidelberg: Springer-Verlag; 2005, 1385-1396

124. Oghalai, J.S., Manolidis, S., Barth, J.L., Stewart, M.G., Jenkins, H.A. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000; 122: 630-634
125. Okinaka, Y., Sekitani, T., Okazaki, H., Miura, M., Tahara, T. Progress of caloric response of vestibular neuronitis. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1993; 503: 18-22
126. Paparella, M.M. The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Meniere's disease and its symptoms (mechanical and chemical). *Acta Otolaryngol*, 1985a; 99: 445-451
127. Paparella, M.M., Mancini, F. Vestibular Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1985b; 93: 148-151
128. Parham, K., Sacks, D., Bixby, C., Fall, P. Inner ear protein as a biomarker in circulation? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014; 151: 1038-1040
129. Pellicano, C., Benincasa, D., Pisani, V., Buttarelli, F.R., Giovannelli, M., Pontieri, F.E. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2007; 3: 145-152
130. Postuma, R.B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D.J., Hawkes, C.H., Oertel, W., et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012; 27: 617-626
131. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2014; 29: 1583-1590
132. Qin, Z., Zhang, L., Sun, F., Fang, X., Meng, C., Tanner, C., et al. Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009; 15: 767-771
133. Reichmann, H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2010; 7: 284-290
134. Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Forstl, H., Henn, F., et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol*, 2008; 255: 255-264
135. Rizzo, G., Copetti, M., Arcuti, S., Martino, D., Fontana, A., Logroscino, G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016; 86: 566-576
136. Rose-Martel, M., Smiley, S., Hincke, M.T. Novel identification of matrix proteins involved in calcitic biomineralization. *J Proteomics*, 2015; 116: 81-96
137. Rosenbaum, A., Winter, M. Is betahistine effective for Menieres disease? *Medwave*, 2017; 17: e7068

138. Rudzinska, M., Bukowczan, S., Stozek, J., Zajdel, K., Mirek, E., Chwala, W., et al. Causes and consequences of falls in Parkinson disease patients in a prospective study. *Neurol Neurochir Pol*, 2013; 47: 423-430
139. Savica, R., Rocca, W.A., Ahlskog, J.E. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*, 2010; 67: 798-801
140. Saxena, A., Prabhakar, M.C. Performance of DHI score as a predictor of benign paroxysmal positional vertigo in geriatric patients with dizziness/vertigo: a cross-sectional study. *PLoS One*, 2013; 8: e58106
141. Schlick, C., Schniepp, R., Loidl, V., Wuehr, M., Hesselbarth, K., Jahn, K. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: A controlled cross-sectional study. *J Vestib Res*, 2016; 25: 241-251
142. Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000; 69: 308-312
143. Sekitani, T., Imate, Y., Noguchi, T., Inokuma, T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1993; 503: 9-12
144. Semont, A., Freyss, G., Vitte, E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol*, 1988; 42: 290-293
145. Shulman, L.M., Taback, R.L., Bean, J., Weiner, W.J. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2001; 16: 507-510
146. Shupak, A., Issa, A., Golz, A., Margalit, K., Braverman, I. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol*, 2008; 29: 368-374
147. Sloane, P., Blazer, D., George, L.K. Dizziness in a community elderly population. *J Am Geriatr Soc*, 1989; 37: 101-108
148. Stahle, J., Friberg, U., Svedberg, A. Long-term progression of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1991; 485: 78-83
149. Steddin, S., Brandt, T. [Benign paroxysmal positional vertigo. Differential diagnosis of posterior, horizontal and anterior canalolithiasis]. *Nervenarzt*, 1994; 65: 505-510
150. Strupp, M., Arbusow, V., Maag, K.P., Gall, C., Brandt, T. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology*, 1998; 51: 838-844
151. Strupp, M., Brandt, T. Vestibular neuritis. *Adv Otorhinolaryngol*, 1999; 55: 111-136
152. Strupp, M., Brandt, T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int*, 2008; 105: 173-180

153. Strupp, M., Brandt, T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. *Ther Adv Neurol Disord*, 2009; 2: 223-239
154. Strupp, M., Brandt, T. [Diagnosis and treatment of vestibular syndromes]. *MMW Fortschr Med*, 2013a; 155 83-88
155. Strupp, M., Brandt, T. Peripheral vestibular disorders. *Curr Opin Neurol*, 2013b; 26: 81-89
156. Strupp, M., Brandt, T., von Brevern, M., Dieterich, M., Eckhardt-Henn, A., Straumann, D., et al., 2012a. S1-Leitlinie: Schwindel - Diagnose (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel: Hirnnervensyndrome und Schwindel). [Stand: 15.01.2014, zitiert am 16.03.2016]. URL: [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/ll\\_48\\_2012\\_schwindel\\_-\\_diagnose.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_48_2012_schwindel_-_diagnose.pdf)
157. Strupp, M., Brandt, T., von Brevern, M., Dieterich, M., Eckhardt-Henn, A., Straumann, D., et al., 2012b. S1-Leitlinie: Schwindel - Therapie (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Kapitel: Hirnnervensyndrom und Schwindel). [Stand: 15.01.2014, zitiert am 16.03.2016]. URL: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/ll\\_49\\_2012\\_schwindel\\_therapie.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_49_2012_schwindel_therapie.pdf)
158. Strupp, M., Dieterich, M., Brandt, T. The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. *Dtsch Arztebl Int*, 2013c; 110: 505-515
159. Strupp, M., Zingler, V.C., Arbusow, V., Niklas, D., Maag, K.P., Dieterich, M., et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med*, 2004; 351: 354-361
160. Takumida, M., Kakigi, A., Takeda, T., Anniko, M. Meniere's disease: a long-term follow-up study of bilateral hearing levels. *Acta Otolaryngol*, 2006; 126: 921-925
161. Talaat, H.S., Kabel, A.M., Khaliel, L.H., Abuhadied, G., El-Naga, H.A., Talaat, A.S. Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency. *Auris Nasus Larynx*, 2016; 43: 237-241
162. Theil, D., Derfuss, T., Paripovic, I., Herberger, S., Meinl, E., Schueler, O., et al. Latent herpesvirus infection in human trigeminal ganglia causes chronic immune response. *Am J Pathol*, 2003; 163: 2179-2184
163. Thouvenot, E., Camu, W. [Vitamin D and neurology]. *Presse Med*, 2013; 42: 1398-1404
164. Van Den Eeden, S.K., Tanner, C.M., Bernstein, A.L., Fross, R.D., Leimpeter, A., Bloch, D.A., et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 2003; 157: 1015-1022

165. van der Zaag-Loonen, H.J., van Leeuwen, R.B., Bruintjes, T.D., van Munster, B.C. Prevalence of unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in older patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015; 272: 1521-1524
166. van Wensen, E., van Leeuwen, R.B., van der Zaag-Loonen, H.J., Masius-Olthof, S., Bloem, B.R. Benign paroxysmal positional vertigo in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013; 19: 1110-1112
167. Vibert, D., Kompis, M., Hausler, R. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003; 112: 885-889
168. von Brevern, M., Bertholon, P., Brandt, T., Fife, T., Imai, T., Nuti, D., et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res*, 2015; 25: 105-117
169. 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*, 2004; 130: 381-382
170. von Brevern, M., Radtke, A., Lezius, F., Feldmann, M., Ziese, T., Lempert, T., et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 710-715
171. von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Botzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005; 15: 473-490
172. Wermuth, L., Cui, X., Greene, N., Schernhammer, E., Ritz, B. Medical Record Review to Differentiate between Idiopathic Parkinson's Disease and Parkinsonism: A Danish Record Linkage Study with 10 Years of Follow-Up. *Parkinsons Dis*, 2015; 2015: 781479
173. Wickremaratchi, M.M., Ben-Shlomo, Y., Morris, H.R. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2009; 16: 450-456
174. Wirdefeldt, K., Adami, H.O., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*, 2011; 26 (Suppl 1): 1-58
175. Wladislavosky-Waserman, P., Facer, G.W., Mokri, B., Kurland, L.T. Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980. *Laryngoscope*, 1984; 94: 1098-1102
176. Wood, B.H., Bilclough, J.A., Bowron, A., Walker, R.W. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72: 721-725
177. Yamanaka, T., Shirota, S., Sawai, Y., Murai, T., Fujita, N., Hosoi, H. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*, 2013; 123: 2813-2816



178. Yamauchi, D., Raveendran, N.N., Pondugula, S.R., Kampalli, S.B., Sanneman, J.D., Harbidge, D.G., et al. Vitamin D upregulates expression of ECaC1 mRNA in semicircular canal. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 331: 1353-1357
179. Yardley, L., Owen, N., Nazareth, I., Luxon, L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract*, 1998; 48: 1131-1135
180. Yuan, Q., Yu, L., Shi, D., Ke, X., Zhang, H. Anxiety and depression among patients with different types of vestibular peripheral vertigo. *Medicine (Baltimore)*, 2015; 94: e453
181. Zhao, Y., Sun, Y., Ji, H.F., Shen, L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition*, 2013; 29: 828-832
182. Zhao, Y.J., Wee, H.L., Chan, Y.H., Seah, S.H., Au, W.L., Lau, P.N., et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord*, 2010; 25: 710-716
183. Ziemssen, T., Reichmann, H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007; 13: 323-332
184. Zucca, G., Valli, S., Valli, P., Perin, P., Mira, E. Why do benign paroxysmal positional vertigo episodes recover spontaneously? *J Vestib Res*, 1998; 8: 325-329

## 10 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Dieterich bin ich für die Überlassung des Themas dankbar.

Frau Prof. Dr. med. Becker-Bense danke ich für die ausgezeichnete Betreuung, Geduld sowie stetige Unterstützung und Beratung bei der Durchführung und Erstellung der gesamten Arbeit.

Mein Dank gilt zudem allen Mitarbeitern der neurologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern sowie der Ambulanz des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums, die zur Umsetzung dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere den Mitarbeiterinnen der Orthoptik für ihre stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Meinen lieben Eltern möchte ich für ihr Vertrauen und die bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums sowie der Promotionsphase herzlich danken.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro Medizinische  
Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

Wittmann, Constanze Franziska Kreszentia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Idiopathisches Parkinson-Syndrom bei Patienten mit benignem paroxysmalem

Lagerungsschwindel, Morbus Menière sowie akuter einseitiger Vestibulopathie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 30.11.2018

Ort, Datum

Wittmann Constanze

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand