

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

**QUANTIFIZIERUNG UND CHARAKTERISIERUNG
MENIÈREARTIGER OHR- UND SCHWINDELSYMPTOME BEI
MIGRÄNEPATIENTEN**

Klinisch prospektive Studie mittels eines standardisierten
Fragebogens (NOTICC©)

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

vorgelegt von
Teresa Giovanna Henke
aus
München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Straube

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Tobias Freilinger

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ozan E. Eren

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2023

Inhalt

Inhalt	1
1 Einleitung	3
1.1 Epidemiologie und Bedeutung.....	3
1.2 Migräne und Schwindel.....	5
1.3 Fragestellung	6
2 Grundlagen	8
2.1 Migräne.....	8
2.1.1 Klassifikation und Klinik.....	8
2.1.2 Pathophysiologie	11
2.1.3 Diagnostik.....	14
2.1.4 Therapie.....	14
2.2 Vestibuläre Migräne	16
2.2.1 Klassifikation und Klinik.....	16
2.2.2 Pathophysiologie	18
2.2.3 Diagnostik.....	18
2.2.4 Therapie.....	19
2.3 Morbus Menière	20
2.3.1 Epidemiologie	20
2.3.2 Klinik	20
2.3.3 Pathophysiologie	22
2.3.4 Diagnostik.....	23
2.3.5 Therapie.....	24
3 Methoden	25
3.1 Fragebogen.....	25
3.2 Patientenkollektiv und Rekrutierung	25
3.3 Statistische Auswertung.....	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Epidemiologische Daten.....	27
4.2 Schwindel	29
4.2.1 Menièretypische Begleitsymptomatik	32
4.2.2 Migränetypische Begleitsymptomatik	33
4.2.3 Vegetative Begleitsymptomatik	33
4.3 Ohrsymptomatik.....	34
4.3.1 Subjektive Hörminderung	34
4.3.2 Ohrgeräusch.....	35

4.4	Analgetika-Gebrauch	37
4.5	Familienanamnese	37
5	Diskussion.....	38
5.1	Hauptergebnisse	38
5.2	Limitationen.....	41
5.3	Schlussfolgerung.....	42
6	Zusammenfassung.....	44
7	Literaturverzeichnis	46
8	Abbildungsverzeichnis	60
9	Tabellenverzeichnis	61
10	Abkürzungsverzeichnis	62
11	Danksagung	63
12	Affidavit.....	64
13	Publikationsliste.....	65

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Bedeutung

Mit über einer Milliarde Betroffener ist Migräne eine der weltweit häufigsten Erkrankungen [1]. Sie tritt bei bis zu 8% der Männer und 25% der Frauen auf [2]. Der Häufigkeitsgipfel wird bei beiden Geschlechtern im Alter zwischen 35 und 45 Jahren erreicht [3]. Bei 90% äußert sich die Migräne in mittelschweren bis schweren Kopfschmerzen, ein Drittel der Patienten ist während der Migräneepisoden zur Bettruhe gezwungen [4]. Als häufigste neurologische Erkrankung der 15- bis 49-Jährigen betrifft sie besonders junge Menschen im produktiven Alter, die mitten in Ausbildung, Arbeitsleben oder Familiengründung stehen [5]. So erlangt die Erkrankung aufgrund von Krankheitsausfällen oder gar Erwerbsunfähigkeit große sozio-ökonomische Bedeutung; zahlreiche Studien beschäftigen sich mit den hohen Kosten, die die Migräne direkt (durch Hospitalisierung, Diagnostik, Therapie etc.) und vor allem indirekt (durch Arbeitsausfälle und reduzierte Produktivität) hervorruft [6–11]. Die Gesamtkosten der Migräne betragen in Europa ein Vielfaches der des Spannungskopfschmerzes und belaufen sich zu 93% auf indirekte, nicht mit der Therapie im Zusammenhang stehende Kosten [6].

Wie Holmes et al. veranschaulichen, bringen die wiederkehrenden Attacken erhebliche Einschränkungen nicht nur im Arbeitsleben, sondern auch im Sozialleben der Betroffenen mit sich und wirken sich erkennbar auf ihre Lebensqualität aus [12]. Diese korreliert dabei deutlich negativ mit der Stärke der Kopfschmerzen [13] und besonders der Attackenfrequenz [14] und ist vergleichbar mit der von Patienten mit Depression oder Diabetes mellitus Typ 2 [13]. Verglichen mit Patienten mit Spannungskopfschmerzen müssen Migräniker sehr viel öfter alltägliche Aktivitäten aufgrund der Kopfschmerzen unterlassen und können sozialen oder familiären Verpflichtungen häufiger nicht nachkommen [15]. Im Beruf kommt es zu Einbußen in der Produktivität [16] und zu migränebedingten Fehltagen [17]. Schuldgefühle, Angst vor Problemen in der Familie oder am Arbeitsplatz und die Erwartung der nächsten Attacke beeinträchtigen auch im anfallsfreien Intervall das Wohlbefinden vieler Patienten [12]. Menschen mit Migräne zeigen außerdem eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Komorbiditäten wie Angststörungen oder schwere Depression [18–22]. Migränepatienten leiden zudem auch häufiger an somatischen Erkrankungen wie Epilepsie [23], Asthma oder muskuloskelettalen Schmerzen [14].

Die vermuteten gemeinsamen pathophysiologischen Grundlagen der genannten Erkrankungen macht man sich teilweise bereits in der medikamentösen Migräneprophylaxe zunutze [24]. Es erscheint evident, dass eine effektive Prophylaxe

durch eine Reduktion der Attackenfrequenz gerade bei Patienten mit vielen Kopfschmerztagen zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Ebenso kann allein das Wissen um eine wirksame Akutbehandlung den Patienten die Angst vor ihrer Erkrankung nehmen [12] und ihnen durch Verringerung der Schmerzintensität die Partizipation an sozialen, familiären und beruflichen Aktivitäten erleichtern. Der positive Effekt der spezifischen Akutmedikation durch Triptane auf die Lebensqualität konnte in mehreren Studien belegt werden [25,26].

Die existierenden Therapieansätze in der Akutbehandlung konzentrieren sich vorwiegend auf das Leitsymptom Kopfschmerz. Die Migräne als komplexe neurologische Erkrankung kann sich jedoch in weiteren sensorischen als auch vegetativen Symptomen äußern, die von den Patienten teilweise ebenfalls als sehr belastend empfunden werden. Hierzu zählen entsprechend der Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft vor allem Übelkeit mit/ohne Erbrechen, Photophobie und Phonophobie, aber auch andere Symptome, die zur Diagnosestellung nicht zwingend gefordert werden, wie zum Beispiel Osmophobie, Schwindel und autonome Begleitsymptome [27,28]. Angesichts der Tatsache, dass die Pathophysiologie der Migräne noch immer nicht gänzlich verstanden ist, sind auch die genauen Entstehungsmuster etwaiger Begleiterscheinungen größtenteils unbekannt. Ungeklärt ist auch, warum autonome Symptome bei Kindern mehr im Vordergrund stehen als im späteren Erwachsenenalter [29]. Eine genauere Kenntnis der ihnen zugrundeliegenden Mechanismen könnte Aufschlüsse über die Pathophysiologie der Migräne selbst und Angriffspunkte für neue, kausale Therapieverfahren liefern.

Eines dieser möglichen Symptome, welches aufgrund seiner hohen Prävalenz in den letzten Jahrzehnten verstärkt in den Fokus der Migränerforschung gerückt ist, ist das primär unspezifische Symptom „Schwindel“. Wie schwerwiegend Schwindelanfälle für Betroffene sein können, wird deutlich, wenn man sich Erhebungen zum Wohlbefinden von Patienten mit Morbus Menière vor Augen führt. Anderson und Harris verglichen deren Lebensqualität mit der von Patienten mit anderen Erkrankungen und mussten feststellen, dass sie an symptomatischen Tagen nur minimal höhere Werte als bei AIDS- oder Krebspatienten im Endstadium erreicht [30].

Das Beispiel des Morbus Menière wird hier bewusst angeführt, da sich die Abgrenzung einer Schwindelepisode im Rahmen einer Migräne zum Morbus Menière im klinischen Alltag teils als schwierig bis unmöglich erweisen kann. Wie im folgenden Kapitel weiter verdeutlicht wird, gibt es angesichts des sehr heterogenen Bilds der Migräne zahlreiche klinische Überschneidungen zwischen den beiden Krankheitsentitäten.

1.2 Migräne und Schwindel

Erste ausführlichere Beobachtungen über eine Korrelation von Migräne und Schwindel wurden bereits im 19. Jahrhundert angestellt. Der englische Arzt Edward Liveing unterschied dabei zwischen einer generellen Gleichgewichtsstörung und starkem Drehschwindel, die beide bei Migränepatienten gehäuft aufzutreten schienen. In seinen Aufzeichnungen führt er einige exemplarische Fälle auf, in denen der Drehschwindel teils durch Kopfbewegung induziert, teils ohne ersichtlichen Auslöser auftritt und über einen längeren, nicht genau definierten Zeitraum anhält [31].

Im Jahr 1861, zwölf Jahre vor Liveings Abhandlung „On Megrin, Sick-Headache and some allied Disorders“, hatte Prosper Ménière in der *Gazette médicale de Paris* eine Fallsammlung über starke Drehschwindelattacken mit begleitendem Ohrgeräusch und progredienter Hörminderung veröffentlicht und damit den Grundstein für die Diagnose des später nach ihm benannten Morbus Ménière gelegt. Auch Ménière beschreibt ein gehäuftes Auftreten der genannten Symptome bei Migränepatienten und postuliert aufgrund dieser Beobachtungen sogar eine wechselseitige Kausalität zwischen Migräne und Erkrankungen des Innenohrs [32].

Im 20. Jahrhundert wurde Schwindel daraufhin in zahlreichen Studien sowohl als häufiges Begleitsymptom der Migräneattacken, als auch unabhängig von den Kopfschmerzepisoden dokumentiert; eine starke Korrelation zwischen Migräne und Kinetosen führte zu verschiedenen Theorien über die zugrundeliegenden Mechanismen, wie etwa eine migränebedingte höhere Empfindlichkeit des vestibulären Systems oder eine sekundäre Schädigung des Innenohrs durch die Migräne [33,34]. Auch der (nicht-traumatische) benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) scheint bei Migränepatienten häufiger vorzukommen als in der Normalpopulation [35–38].

Jedoch ist Schwindel bei Migränepatienten nicht nur auf BPLS oder eine erhöhte Suszeptibilität für Kinetosen zurückzuführen; Slater führte 1979 den Begriff *benign recurrent vertigo* für Stunden bis Tage andauernde spontane Schwindelattacken bei Patienten ohne andere neurologische Auffälligkeiten (außer einem etwaigen Nystagmus) und ohne cochleäre Symptome ein. Diese Symptomatik beim Erwachsenen ähnelte stark dem sogenannten gutartigen paroxysmalen Schwindel der Kindheit (*benign paroxysmal vertigo of childhood*) [39], dessen Assoziation mit Migräne bereits damals vermutet wurde [40,41] und der heute im Allgemeinen als eine Vorläuferform der Migräne gilt [27,42,43]. Da der rezidivierende Schwindel beim Erwachsenen zudem Gemeinsamkeiten mit der Migräne aufwies – positive Familienanamnese für Schwindel und/oder Kopfschmerzen teils mit visueller Aurasymptomatik, Überwiegen von weiblichen Patienten und Triggerung durch Alkohol, Schlafmangel oder Stress –

vermuteten auch schon Slater und Moretti einen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern [44,45]. Andere Autoren definierten ähnliche Syndrome unter den Begriffen *migraine-associated dizziness* [46–49], *migrainous vertigo* [50–53] oder *migraine-related vestibulopathy* [54].

In einer großangelegten deutschen Prävalenzstudie konnten Neuhauser et al. auf ein gemeinsames Auftreten von Migräne und vestibulärem Schwindel bei 3,2% der Gesamtpopulation schließen [52]. Wie die Autoren darlegen, wäre jedoch bei Lebenszeitprävalenzen von 7% für vestibuläre Schwindelerkrankungen [55] und 16% für Migräne [2] eine rein zufällige Überschneidung von lediglich 1,1% zu erwarten; die Ergebnisse sprechen demnach für eine fast dreifach erhöhte Prävalenz von Schwindel bei Migränepatienten. Ähnliche Erkenntnisse ergeben sich in weiteren Studien, in denen Schwindel beispielsweise bei etwa 27% der Migränepatienten [34], beziehungsweise ca. 2,5 mal häufiger als bei Patienten ohne Migräne vorliegt [33].

Mit dem 1999 von Dieterich und Brandt vorgeschlagenen Terminus der vestibulären Migräne (VM) [56] wurde 2013 eine eigene neue Entität der Migräne in die *International Classification of Headache Disorders (ICHD)* der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) aufgenommen [57]. Dass die vestibuläre Migräne auch in der aktuellen, 2018 erschienenen dritten Version der ICHD [27] immer noch nur im Anhang aufgeführt ist (unter A1.6.6), unterstreicht den Bedarf an weiteren Studien zu ihrer Validierung und eindeutigen Differenzierung von anderen Schwindelsyndromen. Eine der größten Herausforderungen besteht hier sicherlich in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der vestibulären Migräne vom M. Menière; einerseits bestätigte sich in neueren Studien (wie bereits ähnlich von Menière selbst vermutet) eine verglichen mit der Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenz von Migräne unter Menière-Patienten [58–60], andererseits können sich vestibuläre Migräne und M. Menière insbesondere in frühen Phasen der Erkrankung sehr ähnlich präsentieren [61–63]. Die Autoren der internationalen Kopfschmerzgesellschaft schließen deshalb sogar die Etablierung der Diagnose eines VM-/Menière-Überlappungssyndroms in einer zukünftigen ICHD-Version nicht aus [27].

1.3 Fragestellung

In der folgenden Arbeit soll der Frage nach klinischer Ausprägung und Häufigkeitsverteilung Menière-typischer Ohr- und Schwindelsymptomatik bei Migränepatienten nachgegangen werden. Angesichts des häufigen Fehlens objektivierbarer klinischer Zeichen muss zur Unterscheidung verschiedener

Schwindelformen auf eine ausführliche und standardisierte Anamnese zurückgegriffen werden. In der klinischen Praxis hat sich jedoch bislang keine solche standardisierte Erfassung der Schwindel- und Kopfschmerzsymptome bei Patienten, die sich mit beiden Symptomkomplexen präsentieren, etabliert. Eine solche Screeningmethode könnte gegebenenfalls dazu dienen, die betroffenen Patienten schneller und zielgerichteter an die entsprechende Fachrichtung (Neurologie vs. HNO) anzubinden.

Zur strukturierten Erfassung der Schwindel- und Begleitsymptome bei Morbus Menière wurde von Gürkov et al. der sogenannte NOTICC©-Fragebogen (Neurotologic interview conducted by clinician) entwickelt und diente in einer Studie mit gesicherten Menière-Patienten als ein solches standardisiertes Anamneseinstrument [64]. Wendet man diesen Fragebogen nun im Umkehrschluss, wie in der vorliegenden Arbeit mit freundlicher Genehmigung von Prof. Gürkov erfolgt, zur Erfassung von Schwindelsymptomen bei gesicherten Migränepatienten an, erlaubt dies eine Aussage über die Häufigkeit Menière-typischer Ohr- und Schwindelsymptome in diesem Patientenkollektiv. Dabei ist zu betonen, dass die Vorstellung der in die Studie eingeschlossenen Patienten in der Kopfschmerzprechstunde (s. 3.2 Patientenkollektiv und Rekrutierung) primär aufgrund der Kopfschmerzen, nicht aufgrund etwaiger Schwindelsymptome erfolgte. Zu erwarten wäre demnach prinzipiell, dass anhand der bei den Migränepatienten erhobenen Symptome eine Abgrenzung zum klinischen Bild des Morbus Menière möglich ist, zumal in der obengenannten Studie von Gürkov et al. eine ausführliche Aufstellung der Symptome und ihrer Häufigkeiten bei Morbus Menière vorliegt. Alternativ wäre denkbar, dass ein Teil der Migränepatienten aufgrund der Vielschichtigkeit des klinischen Bilds der Migräne auch die etablierten Diagnosekriterien eines Morbus Menière erfüllt und somit allein auf Basis der Anamnese eine Unterscheidung zwischen Morbus Menière und Migräne (zumindest anhand der aktuell geltenden diagnostischen Kriterien für den Morbus Menière) weiter erschwert bleibt.

Der NOTICC©-Fragebogen soll in dieser Arbeit als standardisiertes Tool zur Erfassung der Begleitsymptomatik von Migränepatienten genutzt werden und so eine umfassende Quantifizierung und Charakterisierung Menière-typischer vestibulo-cochleärer Symptome bei Migränepatienten ermöglichen. Die Ergebnisse sollen einen späteren Vergleich mit Daten von klinisch eindeutigem M. Menière ermöglichen und Rückschlüsse auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Symptomatik der beiden Patientenkollektive als Grundlage für eine verbesserte klinische Zuordnung und Diagnosestellung erlauben.

2 Grundlagen

2.1 Migräne

2.1.1 *Klassifikation und Klinik*

Migräne wird von der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft als wiederkehrende primäre Kopfschmerzerkrankung definiert, deren Anfälle zwischen 4 und 72 Stunden andauern und durch einen pulsierenden Charakter der Schmerzen von moderater bis starker Intensität mit meist einseitiger Lokalisation, gleichzeitig auftretender Übelkeit/Erbrechen und/oder Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie Verstärkung der Symptomatik bei leichter bis mäßiger körperlicher Aktivität gekennzeichnet sind [27].

In Abgrenzung zur episodischen Migräne besteht laut ICHD-3 eine chronische Migräne, wenn über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten an mindestens 15 Tagen pro Monat Kopfschmerzen vorliegen, die an mindestens 8 Tagen die Charakteristika der Migräne (mit oder ohne Aura, s.u.) aufweisen. Es wird zwischen zwei Hauptformen unterschieden [27]: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura. Als Aura wird eine der Kopfschmerzphase meist vorausgehende, vollkommen reversible, fokale-neurologische Symptomatik bezeichnet, die in selteneren Fällen auch gleichzeitig mit den Kopfschmerzen auftreten oder diesen erst folgen kann. Bei der sogenannten typischen Aura zählen dazu visuelle (in fast allen Patienten, zum Beispiel Flimmerskotome), sowie sensorische Symptome (wie Parästhesien) und Sprachstörungen (dysphasische Störungen). Seltenerer Formen der Aura definieren eigene Subtypen der Migräne und bestehen beispielsweise in einseitigen motorischen Ausfällen etwa bei der familiären hemiplegischen Migräne. Auf die Aura-Symptomatik bei der Hirnstamm-Migräne (früher Basilarismigräne [65]) wird weiter unten gesondert eingegangen.

Laut den ICHD-3-Kriterien müssen neben dem Vorliegen von mindestens einem reversiblen Aura-Symptom zur Diagnosestellung einer Migräne mit Aura mindestens drei der folgenden Eigenschaften gegeben sein:

1. Mindestens eins der Symptome breitet sich über mindestens 5 Minuten fortschreitend aus
2. Zwei oder mehr Symptome folgen aufeinander
3. Jedes einzelne Symptom dauert zwischen 5 und 60 Minuten
4. Mindestens ein Symptom tritt einseitig auf
5. Mindestens ein Symptom ist ein Positivsymptom (z.B. Lichtblitze oder Kribbelparästhesien, vs. Negativsymptome: Skotome)

6. Die Aura ist begleitet oder innerhalb von 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen

Die aufgeführten diagnostischen Kriterien gelten auch für den Subtyp der Hirnstamm-Migräne. Es müssen allerdings mindestens zwei sogenannte Hirnstamm-Symptome (meist zusätzlich zu „typischen“ Aura-Symptomen) vorliegen; dazu zählen Sprechstörungen, Doppelbilder, Ataxie und Vigilanzminderung (Glasgow-Koma-Scale \leq 13), aber auch Hörminderung, Tinnitus und Schwindel – was die Hirnstamm-Migräne zu einer wichtigen Differenzialdiagnose von sowohl M. Menière als auch vestibulärer Migräne macht. Zwar ist auch die Hirnstamm-Aura definitionsgemäß auf eine Dauer 60 Minuten pro Symptom beschränkt und es sollten gleichzeitig Kopfschmerzen vorliegen oder sich diese innerhalb von 60 Minuten entwickeln. Jedoch würde auch ein einseitig vorliegender Tinnitus mit darauffolgender Hörminderung oder Schwindel drei der obengenannten Kriterien (nämlich Positivsymptom, einseitig, gefolgt von weiterem Hirnstamm-Symptom) und somit formal die Diagnosekriterien einer Hirnstamm-Aura erfüllen. Zumal das Kriterium Kopfschmerz nicht obligat ist, könnte eine solche, wenn auch sicherlich seltene Symptomkonstellation gegebenenfalls als M. Menière fehldiagnostiziert werden. Die hohe Prävalenz von Kopfschmerz und Migräne bei Menièrepatienten [60,62,63,66,67] begünstigt eine Fehlinterpretation einer solchen Symptomatik weiter. Noch schwieriger kann sich die Abgrenzung zur vestibulären Migräne gestalten, was vielleicht ihre erst kürzlich geschehene und umstrittene Erfassung als eigene Entität erklärt [68]. Auf die Eigenschaften und Diagnosekriterien der vestibulären Migräne wird in einem späteren Kapitel eingegangen.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura nach ICHD-3 (modifiziert) [27,69]

Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura:

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

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Migräne mit Aura nach ICHD-3 (modifiziert) [27,69]

Diagnostische Kriterien für Migräne mit Aura:

- A. Mindestens zwei Attacken, die die Kriterien B und C erfüllen
- B. Es besteht eines oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome:
 - 1. visuell
 - 2. sensorisch
 - 3. Sprechen und/oder Sprache betreffend
 - 4. motorisch
 - 5. Hirnstamm-
 - 6. retinal
- C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:
 - 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg
 - 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf
 - 3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an
 - 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
 - 5. mindestens ein Aurasymptom ist ein Positivsymptom
 - 6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten
- D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

2.1.2 Pathophysiologie

Aus den oben beschriebenen Symptomen wird deutlich, dass es sich bei der Migräne um eine komplexe neurologische Funktionsstörung handelt [70]. Diese Komplexität spiegelt sich auch in der bislang nur teilweise geklärten multifaktoriellen Pathogenese wider, deren Verständnis stetigen Änderungen durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse unterliegt.

Klinische Beobachtungen [71] und die Identifizierung mehrerer mit Migräne assoziierter Genvarianten [72] weisen auf eine genetische Prädisposition der Patienten hin [71,72]. Zuletzt wurden 123 Genloci mit einer Assoziation zur Migräne beschrieben [73]. Für eine genetische Prädisposition sprechen auch deutlich die Erkenntnisse aus der Erforschung der familiären Form der hemiplegischen Migräne (FHM), die deshalb häufig als Modell für andere Subtypen herangezogen wird [74]. Es konnten hier inzwischen drei Gene identifiziert werden, die je für spannungsabhängige Calcium- [75,76] bzw. Natriumkanäle [77] und eine Na^+/K^+ -ATPase [78] kodieren und einem autosomal dominanten Vererbungsmuster folgen. Bei der FHM kommt es durch Missense-Mutationen an diesen Genloci zu Fehlregulationen der neuronalen Aktivität mit einer gesteigerten Erregbarkeit des Cortex und einer erniedrigten Schwelle für die Auslösung von Auren [74].

Welche Faktoren jedoch bei anderen Subtypen auslösend für die Manifestation der Erkrankung und das Einsetzen der einzelnen Anfälle sind, steht weiterhin zur Diskussion. Lange wurde die Migräne für eine vaskuläre Erkrankung gehalten, bei der eine Dilatation von extra- und intrakraniellen Gefäßen für die Kopfschmerzen verantwortlich sei [79]. Die zunehmende Erkenntnis, dass die Wirkung der zur Akutbehandlung eingesetzten Ergotamine und der neueren Triptane (5-HT₁-Rezeptor-Agonisten) nicht wie ursprünglich angenommen auf einer Vasokonstriktion dilatierter Gefäße, sondern vorwiegend auf neuronalen Mechanismen beruht [80–82], führte jedoch zur Entstehung neuer Ansätze. Amin et al. konnten angiographisch zwar tatsächlich eine leichte Vasodilatation intrakranieller Gefäße während des Migränekopfschmerzes darstellen, die Gabe von Sumatriptan hatte jedoch trotz schmerzreduzierender Wirkung keinen Einfluss auf deren Gefäßkaliber [83].

Da das Gehirn selbst nicht über Nozizeptoren verfügt, stimmt man inzwischen weitestgehend darin überein, dass nozizeptive trigeminale Fasern an den Meningen bzw. perivaskulär an der Entstehung des Schmerzes wesentlich beteiligt sind [84], dass die Pathomechanismen der Erkrankung ihren Ursprung jedoch nicht in den meningealen Blutgefäßen haben, sondern auf bisher unvollständig geklärten funktionellen Störungen des Gehirns beruhen [85]. Hieraus resultiert die Theorie einer neuro-vaskulären Genese

der Kopfschmerzen [86,87]. Einen ausführlichen Überblick über die verschiedenen Hypothesen und die jeweiligen Studien geben Goadsby et al. [87].

Eine zentrale Rolle bei Schmerzentstehung und -wahrnehmung spielt das sogenannte trigeminovaskuläre System (TVS), das als funktionelle Einheit die trigeminalen Bahnen und die von ihnen sensorisch innervierten Meningen und meningealen Blutgefäße umfasst [88–91]. Die perivaskulär endenden Axone jener nozizeptiven trigeminalen Fasern enthalten vasoaktive Neuropeptide wie Substanz P und CGRP (Calcitonin gene-related peptide) [92,93], die bei einer Aktivierung des TVS ausgeschüttet werden [94–96]. Da sich durch CGRP-Injektionen bei Migränepatienten, aber nicht bei Gesunden, Attacken auslösen lassen, scheint insbesondere CGRP in der Entstehung des Migränekopfschmerzes von zentraler Bedeutung zu sein [97]. Durch seine Ausschüttung während der Attacke findet sich zwar auch eine Vasodilatation der meningealen Blutgefäße, diese würde allerdings nach heutigem Verständnis für das Schmerzempfinden nicht allein ausreichen. Vielmehr kommt es an den Meningen am ehesten zu einer sterilen Entzündung mit Plasmaextravasation und Mastzelldegranulation, die wiederum nicht nur die Aktivierung des TVS aufrecht erhält, sondern auch zu einer Sensibilisierung jener Nozizeptoren führt [98–100].

Die Bahnen des TVS ziehen vom Ganglion trigeminale nach zentral zum Nucleus spinalis N. trigemini im Hirnstamm. Dort geschieht die Umschaltung auf Neurone, die in verschiedenste Hirnregionen (s. Abb. 1), insbesondere jedoch zum Thalamus ziehen. Vom Thalamus gelangen die Signale nach Umschaltung über dritte Neurone zum somatosensorischen Kortex, wo die bewusste Schmerzwahrnehmung stattfindet. Weitere Fasern ziehen zu anderen sensorischen Kortexarealen, wie der Hör- oder Sehrinde, aber auch zum Motorkortex [91]. Dies bietet Erklärungsansätze für verschiedenste Aspekte des Migräne-Symptomkomplexes, wie zum Beispiel Licht- und Lärmempfindlichkeit oder motorische Beschwerden [101].

Verschiedene Studien sprechen für das Vorliegen einer generellen kortikalen Übererregbarkeit bei mindestens einem Teil der Migränepatienten, durch die die kortikalen Neurone empfänglicher für eine Aktivierung durch äußere Reize sind [102–105].

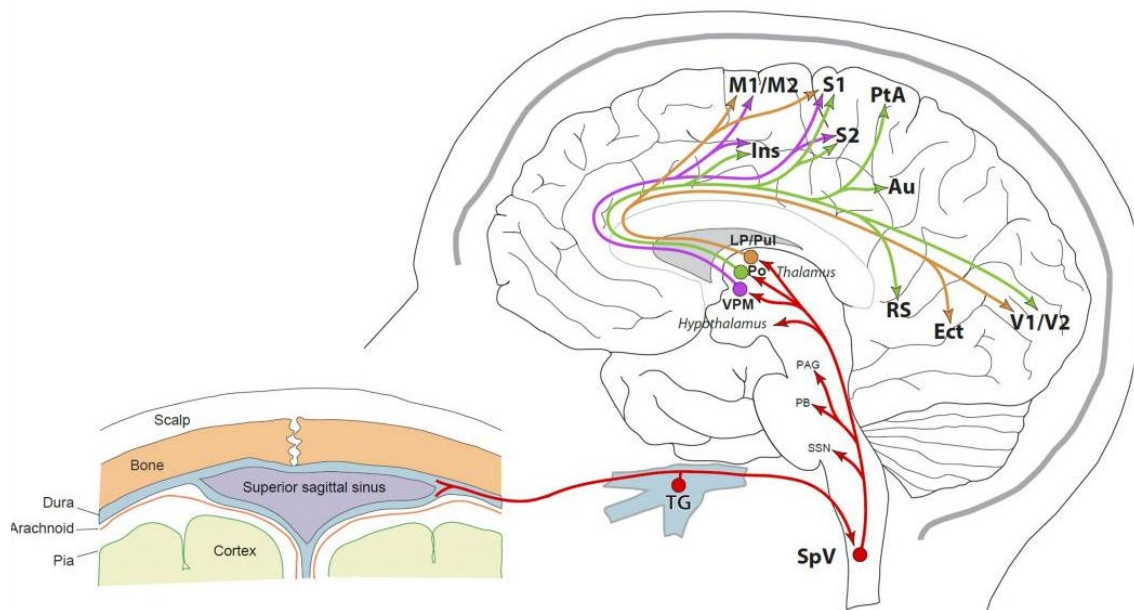


Abbildung 1: Aufsteigende Bahnen des TVS [aus 91]

TG: Ganglion trigeminale, **SpV:** Ncl. spinalis N. trigemini, **SSN:** Ncl. salivatorius sup., **PB:** parabrachial area (Pons), **PAG:** Periaquäduktales Grau, **VPM:** Ncl. ventralis posteromedialis, **Po:** Ncll. dorsales, **LP/Pul:** Ncl. dorsalis lateralis/Pulvinar, **Ins:** Inselkortex, **M1/M2:** primärer/sekundärer Motorkortex, **S1/S2:** primärer/sekundärer somato-sensorischer Kortex, **PtA:** parietaler Assoziationskortex, **Au:** auditorischer Kortex, **RS:** retrosplenialer Kortex, **Ect:** ectorhinaler Kortex, **V1/V2:** primärer/sekundärer visueller Kortex

Als potentieller Aktivator des TVS wird außerdem die erstmals von Leão beschriebene Cortical Spreading Depression (CSD) (auch Cortical Spreading Depolarisation genannt) diskutiert [85,106–109]. Es handelt sich dabei um eine sich langsam über den Kortex ausbreitende Depolarisierung von Nerven- und Gliazellen mit anschließend verminderter neuronaler Aktivität [110,111]. CSD wird schon lange als das pathophysiologische Korrelat der Aura vermutet [112]. Diese Hypothese konnte inzwischen durch bildgebende Verfahren beim Menschen erhärtet werden; bei Patienten mit visueller Aura ist es gelungen, im funktionellen MRT Signalveränderungen darzustellen, die sich wie die von Leão beschriebene CSD über die zur Aurasymptomatik kontralateralen occipitalen Kortexareale ausbreiteten [102,113]. Auslösen lässt sich CSD im Tiermodell beispielsweise durch lokale Kaliumapplikation oder elektrische kortikale Reizung. Dies gelingt bei Ratten dann deutlich seltener, wenn diese mit zur Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffen behandelt werden, was einen kausalen Zusammenhang von CSD und dem Auslösen der Attacken nahelegt [114]. Ebenfalls aus dem Tiermodell ergeben sich Hinweise auf eine mögliche Rolle der CSD bei der Schmerzentstehung durch Reizung der trigeminalen Nozizeptoren [109]. Ob diese Erkenntnisse allerdings auch auf Migräne ohne Aura übertragbar sind, bleibt umstritten [107].

2.1.3 Diagnostik

Bei der Migräne handelt es sich um eine klinische Diagnose nach den oben beschriebenen Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft [27]. Apparative Zusatzuntersuchungen wie bildgebende Verfahren können bei Erstmanifestation als Ausschlussdiagnostik gerechtfertigt sein und sind insbesondere bei auffälligem neurologischem Untersuchungsbefund, atypischer Anamnese bzw. atypischem Verlauf, sich änderndem Schmerzcharakter oder zunehmender Schmerzintensität indiziert [115], tragen aber sonst nicht zur Diagnosefindung bei.

2.1.4 Therapie

Die folgenden Therapiemöglichkeiten der Migräne umfassen Akutmedikation und medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Prophylaxe und beruhen auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [116].

a) Akuttherapie (s. Abb. 2)

Zur medikamentösen Akuttherapie leichter Attacken werden bevorzugt nicht-steroidale Analgetika (alternativ Metamizol oder Paracetamol) eingesetzt. Bei Nicht-Ansprechen oder (mittel-)schweren Attacken sind Triptane (5-HT₁-Rezeptor-Agonisten) Mittel der ersten Wahl, gegebenenfalls in Kombination mit nicht-steroidalen Analgetika, Metamizol oder Paracetamol. Sie sind den früher verwendeten Mutterkornalkaloiden und Ergotaminen aufgrund des besseren Wirk- bzw. Nebenwirkungsprofils vorzuziehen. Zur Therapie begleitender Übelkeit können Antiemetika z.B. aus der Gruppe der Dopamin-D2-Antagonisten (wie Metoclopramid oder Domperidon) hinzugezogen werden.

b) Prophylaxe

In der Migräneprophylaxe sind nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Ausdauersport [117,118], Biofeedback, progressive Muskelentspannung und Verhaltenstherapie wirksam [119,120]. Bei starkem Leidensdruck durch hohe Attackenfrequenz oder -intensität mit Gefahr eines Analgetika-Übergebrauchs kann zusätzlich eine medikamentöse Migräneprophylaxe indiziert sein [116]. Dabei ergeben sich additive positive Effekte aus einer Kombination aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie [121–123].

Es kommen aktuell vor allem folgende Substanzklassen zum Einsatz:

1. Betablocker (Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol)
2. Calcium-Antagonisten (Flunarizin)
3. Antikonvulsiva (Valproinsäure, Topiramal)
4. Antidepressiva (Amitriptylin, Opipramol, Venlafaxin)

Bei der Wahl des Wirkstoffs sollten etwaige Begleiterkrankungen des Patienten wie Depressionen, Epilepsie oder arterielle Hypertonie richtungsweisend sein. Seit 2018 ist außerdem der erste CGRP-Rezeptor-Antikörper zur prophylaktischen Therapie von chronischer und episodischer Migräne in der Europäischen Union zugelassen. Es handelt sich um den humanen IgG2-Antikörper Erenumab, für den in mehreren Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo in der Reduktion der Attackenfrequenz gezeigt werden konnte [124–126]. Mit Galcanezumab und Fremanezumab folgten später Antikörper gegen CGRP selbst.

Laut aktueller Studienlage ist in der prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne der Einsatz von Botulinumtoxin-Injektionen wirksam [127–129]. Für die episodische Migräne ist dies nicht belegt [130].

2.2 Vestibuläre Migräne

2.2.1 Klassifikation und Klinik

Laut der im Anhang der neuesten Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft vorgeschlagenen und auf der Klassifikation für vestibuläre Störungen der Bárány-Gesellschaft basierenden Diagnosekriterien [27,131,132] sollte die Diagnose einer vestibulären Migräne (VM) gestellt werden, wenn anamnestisch eine Migräne mit oder ohne Aura vorliegt und zusätzlich fünf Episoden vestibulärer Symptomatik moderater bis starker Intensität mit einer Dauer zwischen 5 Minuten und 72 Stunden aufgetreten sind. Diese vestibulären Symptome müssen in mindestens der Hälfte der Fälle mit mindestens einem der folgenden Migräne-Charakteristika einhergehen:

1. Kopfschmerz mit mindestens zwei der folgenden Eigenschaften:
Einseitigkeit, pulsierender Schmerzcharakter, moderate bis starke Intensität, Verstärkung bei körperlicher Aktivität
2. Licht- und Lärmempfindlichkeit
3. Visuelle Aura

Zu den möglichen vestibulären Symptomen zählen:

1. Spontaner Schwindel: Empfinden einer (nicht vorhandenen) Bewegung des eigenen Körpers (*internal vertigo*) oder der Umgebung (*external vertigo*)
2. Getriggert Schwindel, darunter Triggerung durch
 - Kopfbewegung
 - Visuelle Stimuli
3. Durch Kopfbewegung hervorgerufenen, mit Übelkeit einhergehendes Empfinden einer gestörten räumlichen Ausrichtung (*head motion-induced dizziness with nausea; dizziness: sensation of a disturbed spatial orientation*)

Wie die Migräne im Allgemeinen ist auch die VM bei weiblichen Patienten häufiger. Die vestibulären Symptome manifestieren sich meist Jahre nach Erstmanifestation des Migränekopfschmerzes [52].

Tabelle 3: Diagnosekriterien der vestibulären Migräne nach ICHD-3 (modifiziert) [27,69]

Diagnostische Kriterien für vestibuläre Migräne:

- A. Mindestens fünf Episoden, die die Kriterien C und D erfüllen
- B. Migräne ohne Aura oder Migräne mit Aura in aktueller Anamnese oder Vorgeschichte
- C. Vestibuläre Symptome von mittelstarker oder starker Intensität mit einer Dauer zwischen 5 Minuten und 72 Stunden
- D. Mindestens die Hälfte der Episoden tritt in Begleitung von wenigstens einem der folgenden drei migränösen Merkmale auf:
 - 1. Kopfschmerz mit mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika:
 - a) einseitig lokalisiert
 - b) pulsierend
 - c) mittelschwere oder schwere Intensität
 - d) Verschlechterung durch körperliche Routineaktivitäten
 - 2. Photophobie und Phonophobie
 - 3. visuelle Aura
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose oder durch eine andere vestibuläre Störung

Begleitsymptomatik und zeitlicher Bezug des Schwindels zum Migränekopfschmerz können je nach Schwindelepisode und Patient variieren. Der Schwindel kann sich dabei auch ohne typische Migräne-Symptomatik präsentieren [36,46,133]: Einige Patienten berichten, während der Schwindelepisoden nie ihren typischen Migränekopfschmerz, sondern leichtere Kopfschmerzen zu erleben [36]. Bei anderen Patienten wiederum treten Schwindel und Kopfschmerzen nie gleichzeitig auf, die Kriterien werden aber formal durch ein anderes Begleitsymptom wie zum Beispiel Lichtempfindlichkeit erfüllt [36].

Insgesamt sind die möglichen Begleiterscheinungen vielfältig und reichen von Gleichgewichtsstörungen über Übelkeit und Erbrechen bis zu den menièretypischen Symptomen Ohrgeräusch, Ohrdruck und Hörminderung [51,63,134]. Diese heterogene klinische Ausprägung macht eine Diagnosestellung trotz Festsetzung der obengenannten Kriterien schwierig, zumal es insbesondere gilt, den Schwindel als distinktes Migränesymptom von einem möglichen M. Menière abzugrenzen. Zudem weisen die genannten Diagnosekriterien Limitationen auf, da beispielsweise auch kürzere Schwindelattacken als die vorgegebenen 5 Minuten bis 72 Stunden (teils von wenigen Sekunden) bei VM-Patienten zu verzeichnen sind [36,56,134].

2.2.2 Pathophysiologie

Die Pathomechanismen der VM sind unbekannt, und die vorherrschenden Theorien stützen sich daher vorwiegend auf die Pathophysiologie der Migräne. Da sich in neuro-otologischen Untersuchungen Hinweise auf sowohl zentrale als auch periphere Fehlfunktionen ergeben, scheinen die zugrundeliegenden Pathomechanismen verschiedene Ebenen des vestibulären System zu betreffen [135].

Auch die Blutgefäße des Innenohrs werden von trigeminalen Fasern innerviert [136], es bietet sich hier also analog zu den Annahmen für die Migräneentstehung ein Erklärungsansatz für vestibuläre und auditive Symptomatik. Im Mausmodell konnte, induziert durch intravenöse Serotonin-Applikation, eine Plasmaextravasation nicht nur an der Dura mater, sondern ebenso an den peripheren Endigungen des N. vestibularis im Innenohr nachgewiesen werden [137].

Marano et al. zeigten, dass trigeminale Schmerzreize bei Migränepatienten einen Nystagmus auslösen oder verstärken können, woraus sich auf Überschneidungen von vestibulärem und nozizeptivem System auf zentraler Ebene schließen lässt [138]. Wie weiter oben beschrieben, projizieren trigeminale Fasern in verschiedenste Hirnareale – nach Erkenntnissen aus dem Tiermodell zu geringen Anteilen auch in vestibuläre Kerngebiete [139].

Einige Autoren begründeten die vestibuläre und auditive Symptomatik durch eine mögliche migränebedingte Vasokonstriktion im Innenohr [33,46,140,141], die langfristig zu dessen Schädigung mit Hörverlust und Ausbildung eines Endolymphhydrops (s.u.) führt [142]. Tatsächlich konnte bei Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für idiopathische Hörstürze dokumentiert werden [143].

Es wird außerdem postuliert, dass Cortical Spreading Depression nicht nur der typischen Aura, sondern auch der vestibulären Symptomatik zugrunde liegt, indem die CSD diese beim Erreichen der multisensorischen Areale des Gehirns auslöst [46,135].

Denkbar wäre auch in Analogie zur familiären hemiplegischen Migräne eine Ionenkanal-Dysfunktion, die zu einer gestörten Ionenhomöostase im Innenohr führt. Eine derartige Mutation konnte jedoch bisher nicht identifiziert werden [144].

2.2.3 Diagnostik

Neuro-otologische und -ophthalmologische Untersuchungsbefunde erweisen sich bei der VM im anfallsfreien Intervall oftmals als normal, in anderen Fällen können Veränderungen wie etwa ein interiktal persistierender Nystagmus, eine sakkadierte Blickfolge oder ein vestibuläres Richtungsüberwiegen im Drehstuhl-Experiment

beobachtet werden [54,56,145]. Insgesamt gibt es eine große Bandbreite an möglichen Befunden, ohne dass sich bisher für die VM pathognomonische Veränderungen finden ließen.

Auch während der Schwindelepisoden zeigt sich in der Untersuchung kein einheitliches Bild. Bei einigen betroffenen Patienten tritt während der Attacke ein Spontannystagmus auf, von dem sich meist auf eine zentrale, seltener auf eine periphere vestibuläre Störung schließen lässt. Andere Patienten weisen wiederum keinen Nystagmus auf [51]. Manchmal liegt auch ein zentraler Lagenystagmus bzw. ein Up- bzw. Down-Beat-Nystagmus vor. Mangels eindeutiger klinischer Befunde handelt es sich also bei der VM am ehesten um eine Ausschlussdiagnose für die Formen von Schwindel, für die eine enge Assoziation zur Migräne und kein Hinweis auf eine andere Erkrankung mit bekannter Pathogenese vorliegt [133].

2.2.4 Therapie

Mangels genauer Kenntnisse über die Pathophysiologie der VM beruht auch ihre Therapie auf der der ihr zugrundeliegenden Migräne. Konkrete Empfehlungen, die auf Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien basieren, gibt es vor allem für die Akutmedikation bisher nicht, weshalb die medikamentöse Therapie der VM in der Praxis sehr uneinheitlich gehandhabt wird. Prinzipiell handelt es sich jedoch bei den Therapieansätzen vor allem um die in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffe und nicht-medikamentösen Maßnahmen [146].

Neben einer Verringerung der Intensität der Schwindelattacken durch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Ausdauersport oder progressiver Muskelentspannung konnte retrospektiv eine Senkung der Attackenfrequenz, -intensität und -dauer durch eine medikamentöse Migräneprophylaxe aufgezeigt werden [147]. In einer weiteren retrospektiven Studie konnte auf eine deutliche Besserung der Schwindelsymptomatik durch Ernährungsumstellung und/oder medikamentöse Migräneprophylaxe mit Antidepressiva, Betablockern oder Calciumkanalblockern geschlossen werden – unter anderem auch bei einer kleinen Subgruppe an Patienten ohne klinisch manifestem Migräne-Kopfschmerz, die jedoch episodischen Schwindel und eine stark positive Familienanamnese für Migräne oder Aura-Symptomatik vor Einsetzen der Schwindelanfälle aufwiesen [48]. In einer randomisierten kontrollierten Studie erwiesen sich Venlafaxin und Propranolol in der Schwindelprophylaxe als wirksam [148].

Aus den wenigen zur Akutmedikation durchgeführten Studien gibt es Hinweise für die Wirksamkeit von Triptanen in Bezug auf die Schwindelanfälle, jedoch sind hier weitere randomisierte kontrollierte Studien notwendig [149,150].

2.3 Morbus Menière

2.3.1 Epidemiologie

Der M. Menière ist eine deutlich seltenere Erkrankung, die allerdings ebenfalls erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität und schwerwiegende Konsequenzen für Psyche und Physis der Betroffenen mit sich bringt [30]. Die Prävalenz beträgt in Deutschland unter 0,2%, trotzdem gehört er zu den häufigeren Diagnosen in spezialisierten Schwindelzentren [151]. Die Daten zur Prävalenz in anderen Ländern variieren je nach Studiendesign und angewendeten Einschluss- und Diagnosekriterien stark und liegen zwischen 17 pro 100.000 in Japan [152] bis 513 pro 100.000 in Finnland [153]. Die Erkrankung manifestiert sich meist im Alter zwischen 40 und 70 Jahren und ist dementsprechend häufiger bei älteren Patienten anzutreffen [154]. Sehr selten kommt sie bei Jugendlichen vor; Harris und Alexander fanden eine Prävalenz von 9 pro 100.000 bei unter 20-Jährigen gegenüber 440 pro 100.000 bei über 65-Jährigen in den USA [154]. Etwas häufiger scheinen wiederum Frauen betroffen zu sein [67,153–156].

2.3.2 Klinik

Die Erkrankung ist durch die typische Symptomtrias aus rezidivierenden spontanen Schwindelattacken und unilateralem Tinnitus mit ipsilateraler fluktuierender Hörminderung gekennzeichnet. Häufig geht den Schwindelattacken ein Ohrvöllegefühl und eine Verstärkung von Hörminderung oder Tinnitus auf dem betroffenen Ohr voraus, sie können aber auch plötzlich und ohne ankündigende Symptomatik auftreten. Die Dauer der Schwindelanfälle schwankt zwischen Minuten und mehreren Stunden [64].

Auch beim M. Menière kann die klinische Ausprägung stark variieren und die einzelnen Symptome können sich gerade zu Beginn isoliert manifestieren [157]. Dies erschwert wiederum die Diagnosestellung und unterstreicht den Bedarf an einer eindeutigen Klassifikation [158]. Dem versuchten die Bárány-Gesellschaft, die Japanische sowie die Koreanische Gesellschaft für Gleichgewichtsforschung, die Europäische Akademie für Otologie und Neurootologie und die Amerikanische Akademie für Otolaryngologie in einer 2015 veröffentlichten Neuformulierung der Diagnosekriterien Rechnung zu tragen (s.u.) [159]. Dort wird zwischen den Kategorien „sicherer“ (*definite*) M. Menière und „wahrscheinlicher“ (*probable*) M. Menière unterschieden.

Da das deutsche Wort „Schwindel“ die Begriffe *vertigo* und *dizziness* gleichermaßen umfasst, ist die semantisch korrekte Übertragung der Diagnosekriterien ins Deutsche

schwierig; im Folgenden wird *dizziness* in Anlehnung an die von M. Strupp verfasste Übersetzung der Kriterien als „Schwankschwindel“ abgebildet [160].

Laut diesen Kriterien reicht (nach differentialdiagnostischem Ausschluss möglicher anderer vestibulärer oder neurologischer Störungen) die Anamnese mindestens zweier Dreh- oder Schwankschwindelepisoden einer Dauer von jeweils 20 Minuten bis 24 Stunden mit währenddessen bestehenden fluktuierenden Ohrsymptomen wie Hörminderung, Tinnitus oder Ohrdruck/-völlegefühl für die Diagnose eines „wahrscheinlichen“ M. Menière aus. Für die Diagnose eines „sicheren“ M. Menière darf die Dauer maximal 12 Stunden betragen; auch ist die Art des Schwindels genauer definiert, es muss sich um das Empfinden einer (nicht vorhandenen) Eigenbewegung oder einer verzerrten Eigenbewegung bei in Wirklichkeit normaler Kopfbewegung handeln. Zusätzlich muss auf dem betroffenen Ohr eine im Rahmen („vor, während oder nach“) einer Schwindelepisode audiometrisch nachgewiesene Hörminderung im niedrigen bis mittleren Frequenzbereich vorliegen.

Tabelle 4: Menière-Diagnosekriterien (modifiziert) [159]

Diagnosekriterien des M. Menière:

Sicherer M Menière:

- A. Zwei oder mehr spontan aufgetretene Schwindelanfälle von jeweils 20 Minuten bis 12 Stunden Dauer
- B. In mindestens einer Untersuchung vor, während oder nach einem Schwindelanfall audiometrisch nachgewiesene sensorineurale Hörminderung des betroffenen Ohrs im niedrigen bis mittleren Frequenzbereich
- C. Fluktuierende Ohrsymptome (Hören, Tinnitus oder Ohrdruck) im betroffenen Ohr
- D. Nicht besser erklärt durch eine andere vestibuläre Erkrankung

Wahrscheinlicher M. Menière:

- A. Zwei oder mehr Episoden mit Schwankschwindel von jeweils 20 Minuten bis 24 Stunden Dauer
- B. Fluktuierende Ohrsymptome (Hören, Tinnitus oder Ohrdruck) im betroffenen Ohr
- C. Nicht besser erklärt durch eine andere vestibuläre Erkrankung

Die Erkrankung manifestiert sich zu Beginn fast immer einseitig, nach 20-30 Jahren ist jedoch bei fast 50% der Fälle auch das kontralaterale Ohr klinisch betroffen [161]. Langfristig kommt es häufig zu einer Besserung der Schwindelsymptomatik [162], während die Hörminderung im Verlauf progredient ist und sich meist nach 5-10 Jahren bei einem Hörverlust von etwa 50 dB stabilisiert [161].

2.3.3 Pathophysiologie

Auch beim M. Menière ist die Pathophysiologie bisher nur teilweise geklärt. Als histopathologisches Korrelat der Erkrankung gilt der endolymphatische Hydrops (ELH), eine Ausdehnung der Endolymphräume im Innenohr, die auf einer entweder zu hohen Endolymphproduktion oder zu geringen Endolymphresorption beruht [163]. Die genauen Entstehungsmechanismen und Auswirkungen auf die Menière-Symptomatik sind noch immer unklar. Es wird postuliert, dass es durch den erhöhten Druck auf die Reissnermembran zu einer ausgeprägteren Membranpermeabilität durch Öffnung mechanosensitiver Kationen-Kanäle [164], teilweise gar zu Rissen in der Membran mit Vermischung von kaliumreicher Endolymph und natriumreicher Perilymphe kommt. Die daraus resultierende stark erhöhte Kaliumkonzentration in der Perilymphe verhindert eine Repolarisierung der Haarzellen. Langfristig führt eine solche Kaliumintoxikation zu einer verminderten Motilität der Haarzellen [165,166]. Hieraus erklären sich laut dieser Hypothese sowohl die akuten Anfälle als auch die langfristige Hörminderung der Menière-Patienten.

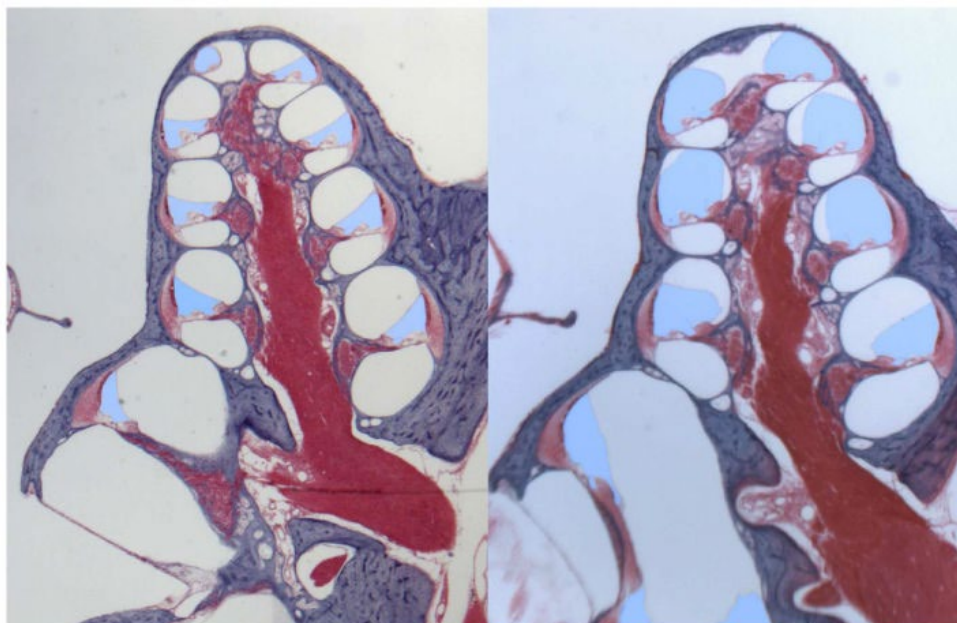


Abbildung 2: Endolymphhydrops (Cochlea des Meerschweinchens mit blau gefärbtem Endolymphraum; links: Normalbefund, rechts: Endolymphhydrops mit Distension der Reissner-Membran, induziert durch chirurgische Ablation von Ductus und Saccus endolymphatici) [aus 167]

Tatsächlich weisen 90 [168] bis 100% [169,170] der Menière-Patienten einen ELH auf. Auch bei unilateraler Symptomatik liegt dieser sehr häufig beidseits vor [168]. Aber auch bei monosymptomatischen Patienten ohne die typische Menière-Symptomkonstellation [168], sowie in Fällen von Hörminderung ohne Schwindelsymptomatik [171,172], bei Patienten mit vestibulärer Migräne [173], Patienten mit Migräne ohne Schwindel [174], oder gar bei komplett asymptomatischen Patienten [175] konnte bereits ein ELH nachgewiesen werden. Dies widerspricht der Annahme, der ELH selbst löse die Schwindelsymptomatik aus [171]. Inwiefern der ELH also tatsächlich in kausalem Zusammenhang mit dem M. Menière steht, oder ob es sich dabei nur um eine Begleiterscheinung handelt, ist noch nicht abschließend geklärt [176].

Während der Großteil der Menière-Fälle sporadisch auftritt, wurde eine familiäre Häufung in 5-15% beobachtet [177–181]. Man geht dabei im Sinne einer multifaktoriellen Genese am ehesten von Heterogenität, meist autosomal dominanter Vererbung mit unvollständiger Penetranz und Modulation des Phänotyps durch Umwelteinflüsse und andere unbekannte Faktoren aus [179,180,182,183]. Inzwischen konnten mehrere möglicherweise mit dieser familiären Form des M. Menière assoziierte Gene identifiziert werden [183–185]. Unter anderem wurde erst kürzlich ein Zusammenhang zwischen M. Menière und einer Mutation in SLC6A7, einem Gen der Solute-Carrier-Gruppe, etabliert [186]. Mutationen in anderen SLC-Genen können über Innenohrmalformationen zu Schwerhörigkeit wie etwa beim Pendred-Syndrom oder verschiedenen nicht-syndromalen Hörstörungen führen [186,187]. Für ein weiteres Solute-Carrier-Gen konnte interessanterweise eine mögliche Assoziation zur Migräne gezeigt werden [73].

2.3.4 Diagnostik

Entsprechend den obengenannten klinischen Kriterien wird die Diagnose mittels Anamnese, Audiometrie und Ausschluss anderer Ursachen gestellt. Inzwischen lässt sich außerdem der ELH nicht mehr nur histologisch, sondern auch in vivo im Kontrastmittel-MRT bildgebend nachweisen [188,189] und kann gegebenenfalls zur Bekräftigung der Diagnose dienen. Angesichts der noch nicht ganz eindeutigen Datenlage zur Frage, ob tatsächlich in ausnahmslos jedem Fall von M. Menière ein ELH vorliegt (s.o.), wird die Bildgebung jedoch noch nicht als diagnostisches Kriterium eingesetzt, auch wenn sich einige Autoren für ihren Einschluss in eine (zukünftige) Klassifikation aussprechen [190,191].

2.3.5 Therapie

Die therapeutischen Ansätze zielen auf Symptomkontrolle und Prophylaxe von Anfällen. In der akuten Schwindelattacke kommen zur symptomatischen Therapie Antivertiginosa wie Dimenhydrinat zum Einsatz. Bei einer oder mehr Attacken pro Monat sollte laut der Schwindelleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine prophylaktische Therapie zur Reduktion der Attackenfrequenz Anwendung finden. Dies dient nicht nur einer Verbesserung der Lebensqualität, sondern soll auch ein Fortschreiten der vestibulo-cochleären Defizite verhindern [192]. Eingesetzt wird der H₁- und H₃-Antagonist Betahistin, von dem positive Effekte auf Endolymphproduktion und -resorption durch Erhöhung der Innenohrdurchblutung vermutet werden [193,194]. In einer aktuellen kontrollierten randomisierten Studie konnte allerdings bezüglich der Attackenfrequenz unter Betahistintherapie kein Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden [195]. Diskutiert wird, dass deutlich höhere Dosen möglicherweise eine Wirksamkeit zeigen könnten [196]. Nicht mehr empfohlen wird dagegen der lange gebräuchliche Einsatz von Diuretika und salzfreier Diät, deren Wirksamkeit mangels ausreichender Evidenz durch qualitative Studien in Metaanalysen nicht bestätigt werden konnte [197,198]. Als nicht wirksam gilt inzwischen auch die Sakkotomie, eine operative Eröffnung des Saccus endolymphaticus mit dem Ziel der Endolymphdrainage [199].

Bei Nichtansprechen auf die Betahistintherapie kann eine intratympanale Applikation von Dexamethason oder Gentamicin erfolgen. Für Gentamicin konnte in mehreren Studien eine gute und langfristige Wirksamkeit mit bis zu 95-prozentiger Kontrolle der Schwindelanfälle nach 2-4 Jahren gezeigt werden [200–202]. Die Wirkung resultiert aus einer Schädigung der Haarzellen [203] – gerade bei hoher Dosierung oder wiederholten Injektionen kann dies jedoch zur Innenohrschwerhörigkeit führen [204]. Die Wirksamkeit der intratympanalen Kortikoidtherapie ist ebenfalls belegt [205], fällt jedoch eher geringer aus als die der Gentamicintherapie [206,207].

3 Methoden

3.1 Fragebogen

Zur Erfassung der Häufigkeitsverteilung und klinischen Ausprägung jener menièretypischen Ohr- und Schwindelsymptome bei Migränepatienten wurde in der vorliegenden Arbeit der von R. Gürkov entwickelte NOTICC©-Fragebogen verwendet. Um eine hohe Antwortgüte zu erreichen, wurde ein geführtes standardisiertes Interview einem vom Patienten in Eigeninitiative auszufüllenden Fragebogen vorgezogen. Der NOTICC©-Fragebogen hatte sich in einer Vorstudie bereits zur ausführlichen Objektivierung von Kopfschmerzen und weiteren möglichen Begleitsymptomen bei Menière-Patienten mit gesichertem Endolymphhydrops bewährt [64]. Um einen späteren Vergleich mit den von Gürkov et al. erhobenen Daten zu ermöglichen, wurde das Interview lediglich um einige wenige Fragen in Bezug auf das Patientenkollektiv an Migränepatienten ergänzt (wie die Frage nach dem Vorliegen einer chronischen oder episodischen Migräne mit oder ohne Aura, oder etwa die Frage nach dem Vorliegen von Schwindel, die in dem für Menière-Patienten konzipierten Fragebogen nicht explizit gestellt wird). Der Fragebogen enthält neben geschlossenen Fragestellungen auch offene Fragen, um die (Begleit-)Symptome einerseits umfassend abzufragen und andererseits der individuell unterschiedlichen Wahrnehmung und Gewichtung durch freie Formulierungsmöglichkeiten Rechnung tragen zu können [64]. Für das anhand des Fragebogens geführte Interview werden je nach angegebenen Symptomen etwa 15 bis 30 Minuten benötigt.

3.2 Patientenkollektiv und Rekrutierung

Die Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen ihrer Vorstellung in der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Campus Großhadern rekrutiert. Dabei wurden 100 volljährige Patientinnen und Patienten mit gemäß den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft [27] diagnostizierter chronischer oder episodischer Migräne mit oder ohne Aura, mit ausreichenden kognitiven Fähigkeiten sowie suffizienten Deutschkenntnissen zur Beantwortung der Fragen in die Studie eingeschlossen. Nach schriftlicher Einholung ihres Einverständnisses wurden sie mittels des genannten Fragebogens schriftlich befragt. Die Befragung erfolgte im unmittelbaren Anschluss an die Vorstellung in der Kopfschmerzsprechstunde, um ein hohes Maß an Diagnosesicherheit dank eines durch einen erfahrenen Neurologen durchgeführten Diagnosegesprächs zu gewährleisten.

Die Studie war von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität unter dem Votum 664-15 genehmigt worden.

3.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die demographische Statistik der metrischen Daten erfolgte als Angabe des Mittelwerts mit Standardabweichung (\pm). Die Angabe der kategorischen Daten erfolgte als Anzahl und entsprechendem Prozentwert an der Gesamtmenge.

Für den Intergruppenvergleich (zum Beispiel Schwindel vs. kein Schwindel oder chronische Migräne vs. episodische Migräne etc.) wurde für nicht-normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, falls Normalverteilung vorlag, der unabhängige t-Test. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Für dichotome Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Die Korrelation erfolgte bei nicht normalverteilten Daten mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman, bei normalverteilten Daten mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Das Signifikanzniveau wurde für alle o.g. Tests auf 5% festgelegt ($p=0,05$).

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten

Von den 100 befragten Patientinnen und Patienten waren 85 weiblich und 15 männlich. Das Alter zum Zeitpunkt der Befragung betrug im Mittel $41,98 \pm 12,94$ mit einer Spanne zwischen 18 und 67 Jahren. Die Frauen waren dabei im Mittel 7,24 Jahre älter als die Männer. Im Folgenden wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Plural das generische Maskulinum „Patienten“ verwendet. Es bezieht sich, wenn nicht genauer spezifiziert, auf weibliche und männliche Personen.

Der Anteil der Patienten mit chronischer Migräne belief sich auf genau 50%. Die Anzahl der Kopfschmerztage betrug in den vergangenen zwei Monaten bei den Frauen $27,21 \pm 17,75$, bei den Männern $35,40 \pm 20,29$. Mit 63% lag bei der Mehrzahl der Patienten eine Migräne ohne Aura vor. Das Alter bei Erstmanifestation der Migräne betrug im Mittel $18,15 \pm 9,57$ Jahre bei den Frauen und $15,13 \pm 9,80$ bei den Männern (s. Abb. 4). Es gab keinen signifikanten Geschlechterunterschied hinsichtlich der Variablen ‚Chronizität‘ (Chi-Quadrat-Test, $p=0,401$) und ‚Aura‘ (Chi-Quadrat-Test, $p=0,400$). Auch hinsichtlich der Kopfschmerzhäufigkeit in den letzten 2 Monaten zeigte sich kein signifikanter Geschlechterunterschied (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,165$).

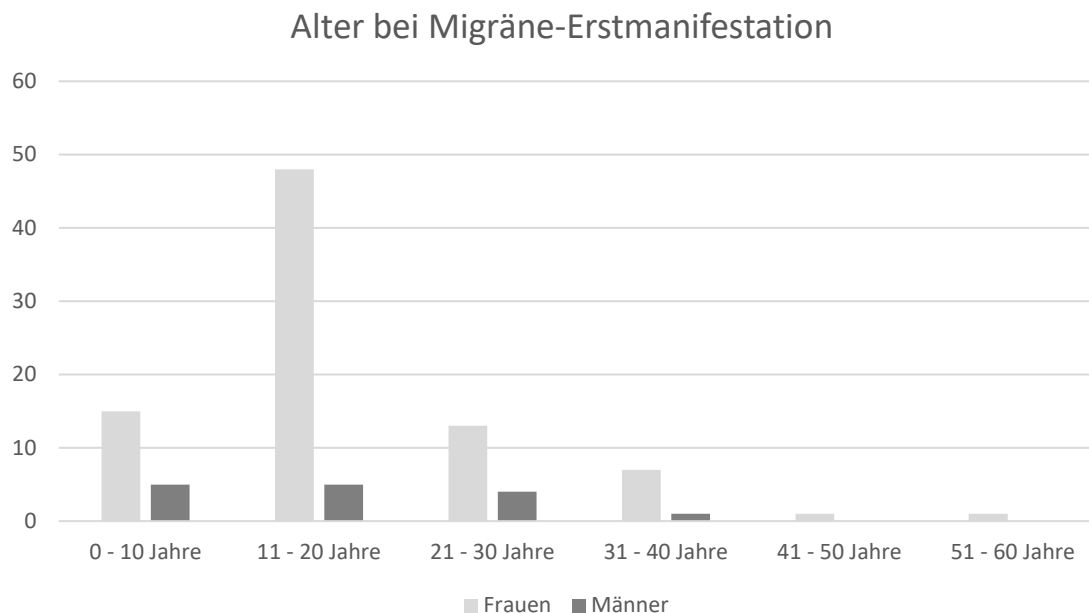


Abbildung 3: Alter bei Migräne-Erstmanifestation

Tabelle 5: Epidemiologische Daten

	n	(%)
Geschlecht		
weiblich	85/100	(85,0)
männlich	15/100	(15,0)
Alter (Mittel ±Standardabweichung)	41,98±12,94	
weiblich	48,13±11,75	
männlich	40,89±12,90	
Chronische Migräne	50/100	(50,0)
weiblich	41/85	(48,2)
männlich	9/15	(60,0)
Migräne ohne Aura	63/100	(63,0)
weiblich	55/85	(64,7)
männlich	8/15	(53,3)
Schwindel	59/100	(59,0)
weiblich	51/85	(60,0)
männlich	8/15	(53,3)
Migräne: Alter bei Erstmanifestation (Mittel ±Standardabweichung)	17,70±9,62	
weiblich	18,15±9,57	
männlich	15,13±9,80	
Kopfschmerzhäufigkeit in den letzten 2 Monaten (Mittel ±Standardabweichung)	28,44±18,28	
weiblich	27,21±17,75	
männlich	35,40±20,29	
Subjektive Hörminderung	13/100	(13,0)
weiblich	12/85	(14,1)
männlich	1/15	(6,67)
Ohrgeräusch	51/100	(51,0)
weiblich	42/85	(49,4)
männlich	9/15	(60,0)

4.2 Schwindel

Insgesamt gaben 59 Patienten an, unter Schwindel zu leiden. Mit 60% der Frauen (n=51) und 53,3% der Männer (n=8) gab es keinen signifikanten Geschlechterunterschied (Chi-Quadrat-Test, $p=0,628$). Bei etwa der Hälfte dieser Patienten (50,8%, n=30) handelte es sich um Drehschwindel. Die Anzahl der Schwindelattacken in den letzten 2 Monaten lag im Mittel bei $9,64 \pm 18,40$. Das durchschnittliche Alter der Schwindelsubgruppe entsprach mit $41,29 \pm 13,51$ gegen $42,98 \pm 12,18$ Jahre in etwa dem der Subgruppe ohne Schwindel. Die mittlere Krankheitsdauer betrug in der Schwindelsubgruppe $24,20 \pm 15,52$ Jahre und $22,73 \pm 13,40$ in der Subgruppe ohne Schwindel und unterschied sich damit ebenfalls nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,715$). Mit 51,4% (n=19) gegen 63,5% (n=40) lag Schwindel bei Patienten mit Migräne mit Aura tendenziell seltener vor als bei Patienten ohne Aura (Chi-Quadrat-Test, $p=0,233$). Patienten mit chronischer Migräne waren dagegen signifikant häufiger von Schwindel betroffen als Patienten mit episodischer Migräne (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,008$). Die Anzahl der Kopfschmerzattacken in den letzten 2 Monaten war in der Schwindelsubgruppe mit $31,68 \pm 19,26$ gegen $23,78 \pm 15,86$ signifikant höher (t-Test, $p=0,033$).

Tabelle 6: Schwindel-Charakteristika

	n	(%)
Art des Schwindels		
Attacken	46	(78,0)
Dauerschwindel	10	(16,9)
beides	3	(5,08)
Alter bei Erstmanifestation		
(Mittel \pm Standardabweichung)	27,00 \pm 14,46	
weiblich	28,18 \pm 13,81	
männlich	19,50 \pm 17,21	
Krankheitsdauer (Schwindel)		
weiblich	13,71 \pm 16,21	
Männlich	11,31 \pm 14,65	
	29,00 \pm 18,34	
Schwindelhäufigkeit in den letzten 2 Monaten		
(Mittel \pm Standardabweichung)	9,64 \pm 18,40	
weiblich	9,71 \pm 19,32	
männlich	9,14 \pm 10,27	

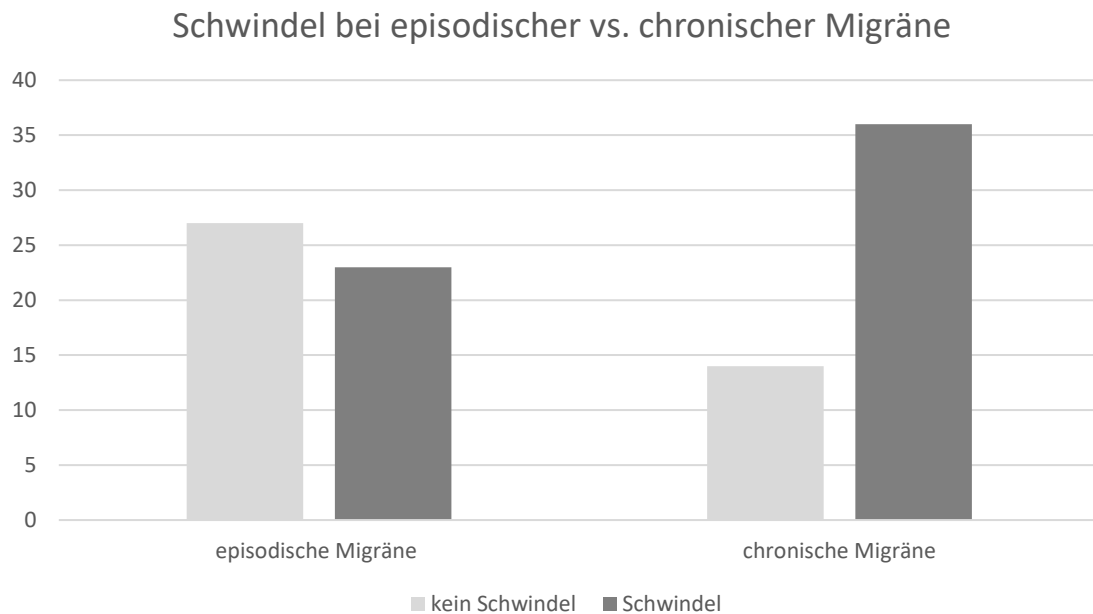


Abbildung 4: Schwindel bei episodischer und chronischer Migräne

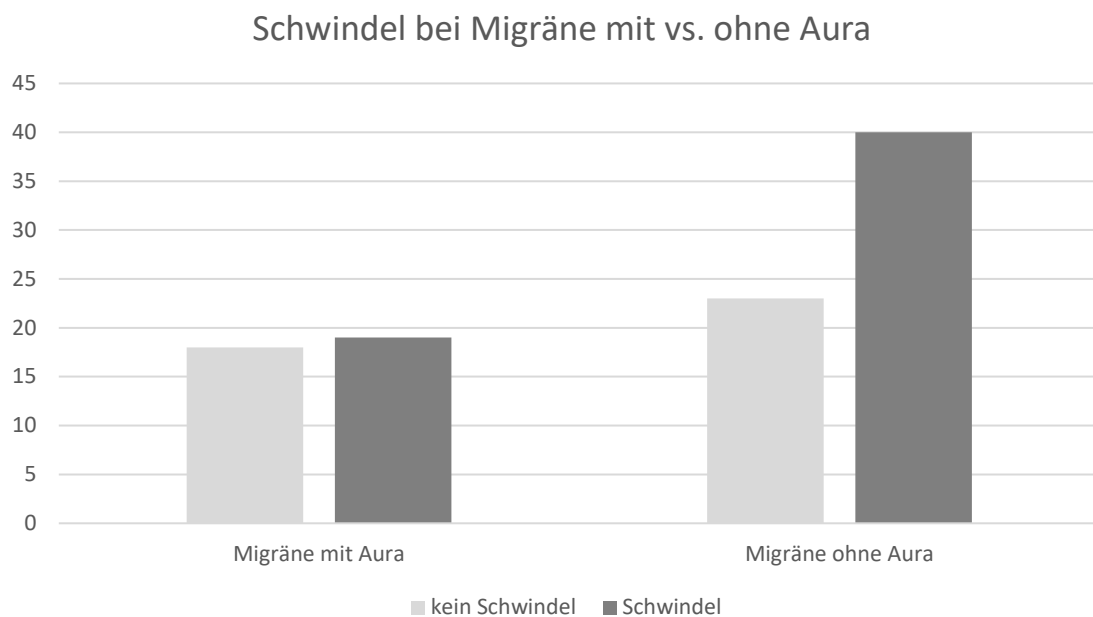


Abbildung 5: Schwindel bei Migräne mit und ohne Aura

Das Alter bei Erstmanifestation des Schwindels betrug im Mittel $28,18 \pm 13,81$ Jahre bei den Frauen und $19,50 \pm 17,21$ Jahre bei den Männern (s. Abb. 7). Zum Zeitpunkt der Befragung bestand die Schwindelsymptomatik im Mittel seit $13,71 \pm 16,21$ Jahren. Bei 69,5% der Patienten (n=41) entwickelte sich der Schwindel erst nach dem Einsetzen der Migränesymptomatik – dazwischen lagen im Mittel 15,76 Jahre. Bei 27,1% der Patienten (n=16) manifestierten sich Schwindel und Migräne gleichzeitig, lediglich bei 3,4% der Patienten (n=2) ging der Schwindel der Erstmanifestation der Migräne voraus.

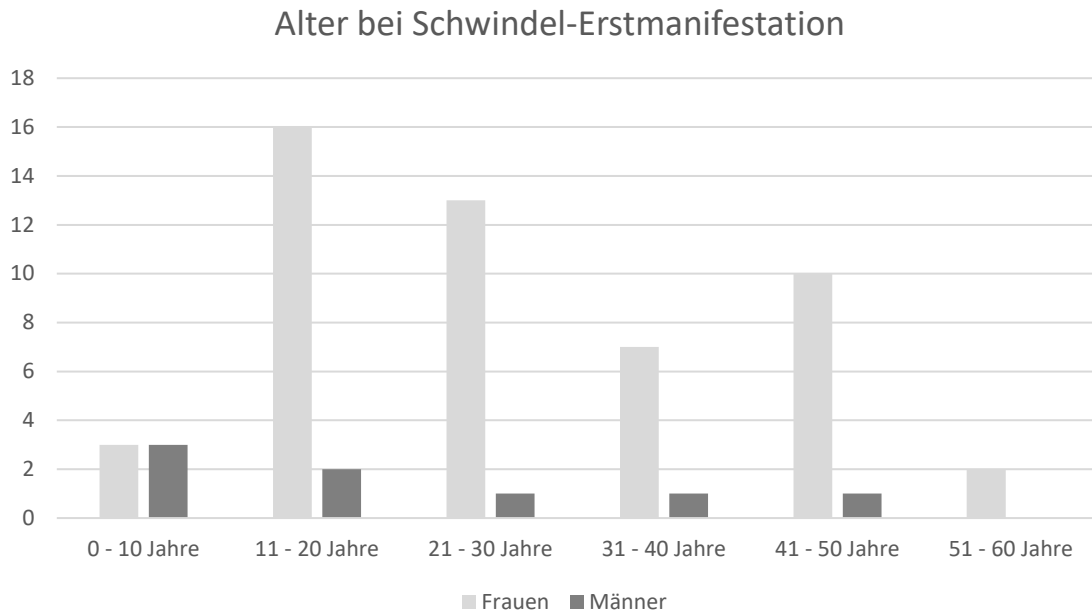


Abbildung 6: Alter bei Schwindel-Erstmanifestation

Die Dauer des intensiven Schwindelgefühls variierte zwischen wenigen Sekunden und mehreren Tagen, betrug jedoch bei 56% (n=33) weniger als 5 Minuten. Eine unter die Diagnosekriterien des M. Menière fallende Dauer von 20 Minuten bis 24 Stunden lag bei 27,1% (n=16) der Patienten vor.

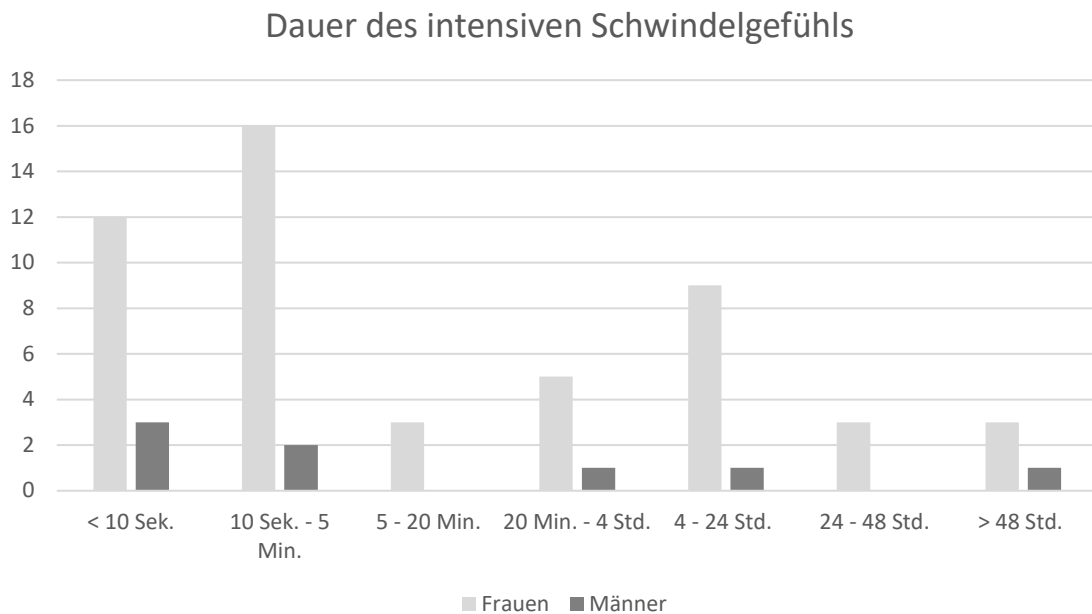


Abbildung 7: Schwindeldauer

Tabelle 7: Subgruppenvergleich

	mit Schwindel	ohne Schwindel	(p)
Kopfschmerzhäufigkeit in den letzten 2 Monaten (Mittel ±Standardabweichung)	31,68±19,26	23,78±15,86	(p=0,033)
Krankheitsdauer (Migräne) (Mittel ±Standardabweichung)	24,20±15,52	22,73±13,40	(p=0,715)
Vorliegen von chronischer Migräne	36/59 (61,0%)	14/41 (34,1%)	(p=0,008)
Vorliegen von Migräne mit Aura	19/59 (32,2%)	18/41 (43,9%)	(p=0,233)

4.2.1 Menièretypische Begleitsymptomatik

Begleitsymptomatik war im Fragebogen als während oder innerhalb einer Stunde vor oder nach dem Schwindel auftretend definiert. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Schwindel (52,5%, n=31) kamen cochleäre Begleitsymptome in Form von Hörminderung (13,6%, n=8), Ohrgeräusch (35,6%, n=21) oder Ohrdruck (25,4%, n=15) vor. Bei lediglich 3 (12%) der Patienten ohne cochleäre Begleitsymptomatik lag eine subjektive Hörminderung vor, sodass die Abwesenheit cochleärer Symptome bei der Mehrzahl der Patienten demnach sicher nicht auf ein durch einen etwaigen M. Menière „ausgebranntes“ und bereits funktionsloses Innenohr zurückzuführen war.

Die volle menièretypische Kombination aus Schwindel, Hörminderung und Ohrgeräusch gaben dabei lediglich 5 Patienten an (8,5% der Schwindelsubgruppe), davon 3 mit zusätzlichem Ohrdruck. Strikt unilateral war die Symptomatik bei keinem dieser Patienten. Bei nur einem der genannten 5 Fälle passte die Schwindeldauer mit gewöhnlich 5 Stunden in das für die Diagnose M. Menière vorgegebene Zeitfenster. Gleichzeitig lag in diesem Fall ein für M. Menière typisches Erstmanifestationsalter von etwa 45 Jahren (5 Jahre nach Erstmanifestation der Migräne) vor. Die Hörminderung war außerdem subjektiv fluktuierend und trat im Zusammenhang mit Schwindel- und Kopfschmerzattacken auf. Ungewöhnlich wäre lediglich der Befall beider Seiten zum Zeitpunkt der Befragung nur 5 Jahre nach Beginn der Schwindelsymptomatik. Die beidseitige Hörminderung war im Jahr der Befragung audiometrisch bestätigt worden. Allerdings berichtete die Patientin von einer beruflichen Lärmbelastung durch Schleifen und Fräsen über 15 Jahre, die ebenfalls eine mögliche Erklärung für eine Hörminderung darstellte.

Die Dauer der Schwindelattacken betrug bei insgesamt 7 Patienten aus der Gruppe der cochleären Begleitsymptomatik (entsprechend 11,9% der Schwindelsubgruppe) zwischen 20 Minuten und 24 Stunden. Der oben aufgeführte Fall zeichnete sich gegenüber den übrigen 6 Patienten durch das Vorliegen der kompletten Symptomtrias aus. Bei 2 der übrigen 6 Patienten lag subjektiv eine Hörminderung als Begleitsymptomatik vor, beim Rest handelte es sich um Tinnitus und/oder Ohrdruck. Bei nur 3 der 7 Patienten waren die cochleären Begleitsymptome unilateral, wobei diese Angabe in einem Fall aufgrund einer anamnestisch seit Geburt bestehenden (audiometrisch bestätigten) Taubheit des kontralateralen Ohrs nicht verlässlich war.

4.2.2 Migränetypische Begleitsymptomatik

Mit 76,3% (n=45) waren Kopfschmerzen gefolgt von Übelkeit (71,2%, n=42) die häufigsten Begleitsymptome der Schwindelanfälle. Auch Nackenschmerzen, Licht- oder Lärmempfindlichkeit kamen mit jeweils 55,9% (n=33) häufig als Schwindelbegleitsymptomatik vor. Dabei zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Vorliegen von Photo- und/oder Phonophobie im Rahmen der Schwindelattacken und der absoluten Häufigkeit der Schwindelattacken (Korrelation nach Spearman, $p=0,012$). Erbrechen, ein beim M. Menière sehr häufiges Begleitsymptom [64], gaben dagegen nur 23,7% (n=14) an.

Teichopsien („Sternchensehen/Flimmern vor den Augen“) waren mit 55,9% (n=33) häufig, gefolgt von Kribbelparästhesien (30,5%, n=18). Seltener waren Sprech- oder Schluckstörungen mit 23,7% (n=14), Taubheitsgefühl mit 22,0% (n=13) und Gesichtsfeldausfälle/Skotome mit 20,3% (n=12).

57,6% (n=34) der Patienten ordneten Schwindel und Kopfschmerz subjektiv als bestimmt voneinander abhängig, weitere 15,3% (n=9) als vielleicht voneinander abhängig ein. Dass Kopfschmerzen von den meisten, nicht jedoch von allen Patienten als Begleitsymptomatik angegeben wurde, zeigt, dass Migränepatienten auch Schwindelepisoden ohne Kopfschmerzen erleben können. Hervorzuheben ist hierbei, dass auch bei jenen Patienten nicht die Schwindelsymptomatik allein zu einer neurologischen Vorstellung geführt hatte.

4.2.3 Vegetative Begleitsymptomatik

Das häufigste vegetative Symptom war verstärktes Schwitzen mit 47,5% (n=28). 13,6% (n=8) bejahten erhöhten Stuhldrang und 22,0% (n=13) erhöhten Harndrang.

Tabelle 8: Begleitsymptomatik der Schwindelattacken

	n	(%)
Cochlea-Symptomatik:		
Ohrgeräusch	21/59	(35,6)
Ohrdruck	15/59	(25,4)
Hörminderung	8/59	(13,6)
Migräne-Symptomatik:		
Kopfschmerzen	45/59	(76,3)
Nackenschmerzen	33/59	(55,9)
Lichtempfindlichkeit	33/59	(55,9)
Lärmempfindlichkeit	33/59	(55,9)
Vegetative Symptomatik:		
Übelkeit	42/59	(71,2)
Schwitzen	28/59	(47,5)
Erbrechen	14/59	(23,7)
Harndrang	13/59	(22,0)
Stuhldrang	8/59	(13,6)
Aura-/visuelle Symptomatik:		
Sternchensehen/Flimmern	33/59	(55,9)
Kribbelparästhesien	18/59	(30,5)
Sprech-/Schluckstörungen	14/59	(23,7)
Taubheitsgefühl	13/59	(22,0)
Gesichtsfeldausfälle/Skotome	12/59	(20,3)

* Mehrfachnennungen möglich

4.3 Ohrsymptomatik

4.3.1 Subjektive Hörminderung

Eine subjektive Hörminderung lag insgesamt bei lediglich 13 Patienten vor; bei etwa der Hälfte (53,9%, n=7) hatte sich die Hörminderung anamnestisch bereits in einem Hörtest bestätigt. Bei 2 Patienten (15,4%) war bisher kein Hörtest durchgeführt worden, bei den übrigen 4 Patienten (30,8%) habe sich in einem Hörtest ein normales Hörvermögen verzeichnen lassen. Dabei kam die Hörminderung bei Migränepatienten mit Schwindel nicht signifikant häufiger vor als bei Migränepatienten ohne Schwindel (Chi-Quadrat-Test, p=0,842). Der Anteil der Patienten mit fluktuierendem Charakter der Hörminderung war mit 80% vs. 50% (je n=4) in der Subgruppe ohne Schwindel höher. Keiner der Patienten benutzte ein Hörgerät.

9 Patienten gaben Begleitsymptomatik an, dazu gehörten ohne vorgegebene Antwortmöglichkeiten Tinnitus (n=6, 46,2% der Patienten mit subjektiver Hörminderung) und/oder seltener Ohrdruck (n=3, 23,0%), Nacken-/Kopfschmerz bzw. Migräne (n=3, 23,0%) oder noch seltener Schwindel (n=2, 15,4%).

Strikt unilateral war die subjektive Hörminderung bei 7 Patienten, 5 davon aus der Subgruppe der Patienten mit Schwindel, wiederum eine Patientin davon mit fluktuierendem Charakter der Hörminderung. Diese hatte jedoch weder Ohrgeräusch noch Ohrdruck und Schwindelanfälle von einer Dauer über 24 Stunden und qualifizierte sich deshalb nicht für die Diagnose eines möglichen M. Menière.

Von den 13 Patienten mit subjektiver Hörminderung gehörte eine weitere Patientin zu der unter 4.2.1 aufgeführten Subgruppe mit menièretypischer Schwindel-Begleitsymptomatik in Form von fluktuierender Hörminderung, Ohrgeräusch und Ohrdruck, bei der jedoch die Schwindeldauer gewöhnlich nur ca. 5 Minuten betrug. Auch das Erstmanifestationsalter des Schwindels (gleichzeitig mit der Migräne) im 7. Lebensjahr wäre für einen M. Menière wie weiter oben beschrieben sehr untypisch. In einem Hörtest hatte sich die Hörminderung laut der Patientin nicht bestätigt – bei einem Menière-Krankheitsverlauf von 41 Jahren wäre allerdings eine ausgeprägte cochleäre und vestibuläre Schädigung mit objektivierbarer Hörminderung zu erwarten. Insgesamt waren also auch hier die Menière-Diagnosekriterien nicht erfüllt.

4.3.2 Ohrgeräusch

Bei 51 Patienten lag ein Ohrgeräusch vor, davon gehörten 37 Patienten zur Schwindel-Subgruppe. Damit litten Migränepatienten mit Schwindel signifikant häufiger an Tinnitus als Migränepatienten ohne Schwindel (Chi-Quadrat-Test, $p=0,005$).

Ohrgeräusch bei Migränepatienten mit vs. ohne Schwindel

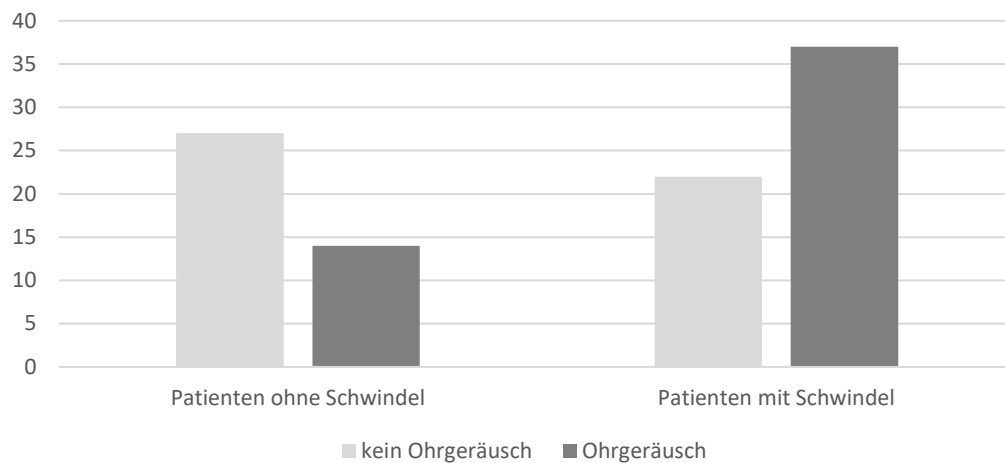


Abbildung 8: Ohrgeräusch bei Migränepatienten mit und ohne Schwindel

Mit 70,6% (n=36) lag bei der Mehrzahl der Patienten mit Tinnitus ausschließlich ein von Schwindel oder Kopfschmerzen subjektiv unabhängiges Ohrgeräusch vor. 29,4% (n=15) gaben an, an einem von Schwindel oder Kopfschmerz abhängigen Ohrgeräusch zu leiden. Dabei bestand für 15,7% (n=8) ein Zusammenhang mit dem Kopfschmerz, bei 11,8% (n=6) mit dem Schwindel und für einen Patienten mit sowohl Kopfschmerz als auch Schwindel. Während das Ohrgeräusch bei Patienten mit M. Menière bekanntermaßen auf der betroffenen Seite auftritt, wurde insbesondere der subjektiv kopfschmerzabhängige Tinnitus häufiger als bilateral angegeben.

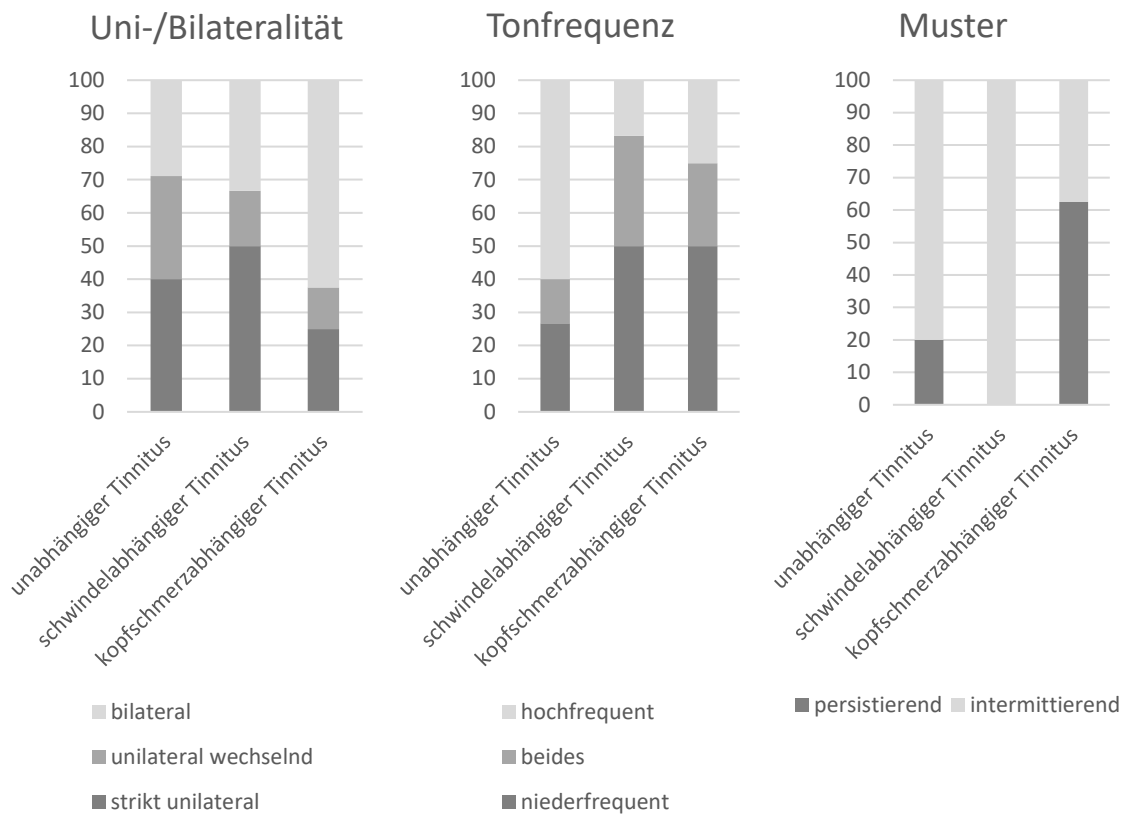


Abbildung 9: Tinnitus-Charakteristika

4.4 Analgetika-Gebrauch

83% der Patienten griffen laut eigener Aussage bei Kopfschmerzen immer (n=41) oder oft (n=42) zu Analgetika. Es gab dabei keinen signifikanten Geschlechterunterschied (Chi-Quadrat-Test, p=0,248).

Bei den gewöhnlich verwendeten Wirkstoffen handelte es sich in etwa der Hälfte der Fälle um Triptane (n=51), bei weiteren 23 Patienten um eine Kombination aus Triptanen und NSAR oder Metamizol. Etwa ein weiteres Viertel griff nur zu NSAR, Metamizol oder Paracetamol. 3 Patientinnen gaben an, nie Schmerzmittel einzunehmen.

4.5 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese (bei Verwandten 1. Grades) lag für Migräne in 65%, für M. Menière bei keinem Patienten vor. Von je 11% konnte die jeweilige Frage nicht sicher beantwortet werden. Eine Schwerhörigkeit (außer Presbyakusis) kam in der Familienanamnese von 7% der Patienten vor.

5 Diskussion

5.1 Hauptergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen erneut die höhere Prävalenz des Symptoms Schwindel in Migränepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung [33,34,52,208,209]. Sie weisen außerdem auf eine Korrelation zwischen der Schwere der Migräne-Erkrankung und dem Vorhandensein von Schwindel hin; so zeigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit chronischer Migräne signifikant häufiger an Schwindel leiden als Patienten mit episodischer Migräne. Migränepatienten mit Schwindel haben zudem signifikant mehr Kopfschmerztagen im Monat als Migränepatienten ohne Schwindel. Eine höhere Kopfschmerzattackenfrequenz ist demnach mit der häufigeren Angabe des Symptoms Schwindel vergesellschaftet, was im Umkehrschluss auch den Versuch einer medikamentösen Migräneprophylaxe bei diesen Patienten rechtfertigen kann. Calhoun et al. postulierten, dass das Auftreten von Schwindel bei Migränepatienten möglicherweise auf einer Chronizität bzw. einem langjährigen Bestehen der Migräne beruht [210]. Diese Hypothese basierte jedoch lediglich auf der Beobachtung, dass bei einer Befragung von Patienten, die sich aufgrund von akuten Migränekopfschmerzen in einer Kopfschmerzklinik vorstellten, mit zunehmendem Alter der Patienten häufiger Schwindel als Begleitsymptom angegeben wurde; eine Unterscheidung zwischen zugrundeliegender chronischer vs. episodischer Migräne wurde in der Studie nicht vorgenommen. Eine höhere Schwindelprävalenz bei Patienten mit chronischer Migräne zeigte sich auch bei Carvalho et al. [211], Akdal et al. beschreiben eine höhere Anzahl an Kopfschmerztagen und einen höheren Analgetikagebrauch bei Patienten mit Schwindel bzw. vestibulo-cochleären Symptomen [209]. Während laut einigen Autoren auch Migräne mit Aura stärker mit dem Auftreten von Schwindelsymptomen assoziiert ist [34,209,211,212], fand sich in unserem Kollektiv sogar, ähnlich wie bei Lampl et al. [213], eine tendenziell geringere Schwindelprävalenz unter Patienten mit typischer Migräneaura als unter Patienten ohne Aura (51,4% vs. 63,5%). Dies lässt CSD als die dem Schwindel zugrundeliegende Pathophysiologie eher unwahrscheinlich erscheinen.

Der Anteil der Patienten mit Schwindel lag in unserem Kollektiv bei 59% und reiht sich damit im Vergleich zu den zum Thema vorliegenden Studien weit oben ein. Dies könnte auf den oben aufgeführten Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Auftreten von Schwindel zurückzuführen sein, da schwerer betroffene Patienten eher eine spezialisierte Kopfschmerzklinik („tertiäres Zentrum“) aufsuchen als Patienten mit geringerem Leidensdruck (gleich weniger Migränetage). So kann es durch die

Rekrutierung der Patienten über die Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums zu einer gewissen Stichprobenverzerrung gekommen sein.

Neben unterschiedlichen Merkmalen der Studienpopulation sind weitere mögliche Gründe für divergierende Ergebnisse Unterschiede in der Methodik und nicht zuletzt uneinheitliche Schwindeldefinitionen im Studiendesign [214], die einen direkten Vergleich der Daten erschweren. In einer Metaanalyse bezüglich Schwindelsymptomen vor oder während der Kopfschmerzattacke von Migränepatienten zeigen sich dementsprechend stark schwankende Zahlen zwischen 3,3% und 59,6% je nach Studie, abgefragtem Symptom (*vertigo* oder *dizziness*) und zeitlichem Bezug zum Kopfschmerz [215]. In einer Studie von Akdal et al. wurden die Patienten nur nach Schwindel (*vertigo* oder *dizziness*) während der Kopfschmerz-Phase der Migräneattacke befragt, vom Kopfschmerz unabhängiger Schwindel wurde nicht erfasst. Unter den Migränepatienten mit Aura gaben hier 12% *dizziness* und 14% *vertigo* an, unter den Migränepatienten ohne Aura waren es jeweils nur etwa 6% [212]. In einer anderen Studie der gleichen Autorin, in der dieser zeitliche Bezug zum Kopfschmerz nicht vorgegeben war, liegt die Schwindelprävalenz unter den Migränepatienten bei 61% und damit im Bereich unserer Ergebnisse [209]. Kuritzky et al. stellten Erhebungen bezüglich ausschließlich von Kopfschmerzen unabhängiger Schwindelsymptomatik auf und konnten hier bei Migränepatienten Prävalenzen von 24% bezüglich *vertigo* und 32% bezüglich *dizzy spells* aufzeigen [33]. Bei Bisdorff et al. bejahen etwa 51% der Migränepatienten die Frage nach vestibulärer Symptomatik, die hier jedoch bewusst weit gefasst wird und explizit auch „Benommenheit“ miteinschließt [216].

Die Dauer der Schwindelepisoden betrug in unserem Kollektiv in über der Hälfte der Fälle weniger als 5 Minuten, eine Menière-typische Dauer von 20 Minuten bis maximal 24 Stunden kam bei gut einem Viertel der Patienten mit Schwindel vor. Häufigste Begleitsymptomatik des Schwindels waren Kopfschmerzen, gefolgt von Übelkeit, Nackenschmerzen, Licht- oder Lärmempfindlichkeit. Cochleäre Begleitsymptome waren jedoch ebenfalls auffallend häufig, bei etwa der Hälfte aller von Schwindel betroffenen Patienten lag während bzw. in einem Zeitfenster von einer Stunde vor oder nach der Schwindelattacke mindestens eins der Symptome Hörminderung, Ohrdruck oder Tinnitus vor. Häufigstes cochleäres Begleitsymptom war hierbei der Tinnitus, der von etwa einem Drittel der Schwindelpatienten angegeben wurde. Generell scheinen Migränepatienten häufig unter Tinnitus zu leiden [217]. Auch in unserem Kollektiv lag ein Ohrgeräusch bei etwa der Hälfte aller Patienten vor, mit ca. 63% gegen 34% war es dabei jedoch unter den Patienten mit Schwindel signifikant häufiger als in der Subgruppe ohne Schwindel. Bemerkenswert war jedoch, dass dieses Ohrgeräusch für die Mehrzahl der Patienten subjektiv nicht in Verbindung mit Schwindel oder Kopfschmerz stand.

Obwohl die Schwindelsymptomatik im Schnitt seit über 13 Jahren bestand, war eine subjektive Hörminderung mit nur 13,6% in der Schwindelgruppe selten, kam nicht signifikant häufiger vor als bei Patienten ohne Schwindel und war insbesondere nicht signifikant häufiger von fluktuierendem Charakter. Sollte die Migräne, wie von einzelnen Autoren postuliert, zu einer Schädigung des Innenohrs und dadurch zu der Schwindelsymptomatik führen [142,218,219], erscheint eine Beteiligung des auditiven Systems anhand unserer Befunde unwahrscheinlich, zumal die Stichprobe aufgrund der eher schweren Ausprägungen der Erkrankung und der hohen Schwindelprävalenz als repräsentativ einzustufen ist. Es schien sich bei der geringen Prävalenz der Hörminderung um das deutlichste Unterscheidungsmerkmal zu Menièrepatienten zu handeln. Sie ist jedoch laut den Menière-Diagnosekriterien nur zwingende Voraussetzung für die Diagnose eines „sicheren“ M. Menière. Da in der vorliegenden Studie die Diagnosekriterien eines „wahrscheinlichen“ M. Menière angewendet wurden (auch aufgrund fehlender audiometrischer Überprüfung der anamnestischen Angaben, s.u.), bei denen die Schwindel-Begleitsymptomatik im Vordergrund steht, galt die Hörminderung demnach in der Interpretation der Ergebnisse nicht als Ausschlusskriterium. Für die Differentialdiagnose „wahrscheinlicher“ M. Menière qualifizierten sich 11,9% der Patienten mit Schwindel.

Auffallend ist, dass das Symptom Schwindel sich häufiger bei Patienten mit einer hohen Migräneattackenfrequenz oder sogar chronischer Migräne findet. Dies lässt daran denken, ob dieses Symptom durch die in der Migräne zu beobachtende sensorische Hypersensitivität (z.B. Photo-/Phono- und Osmophobie) zu verstehen ist. In der Tat findet man eine Abhängigkeit der Photophobie von der Attackenhäufigkeit [220] und andererseits eine Korrelation zwischen Photo-/Phonophobie und Attackenstärke [221]. In unserer Studie lag der Anteil der Patienten, die im Rahmen ihrer Migräneattacken unter einer sensorischen Hypersensitivität im Sinne von Photo-, Phono- und/oder Osmophobie leiden, bei 95%. Dies unterstreicht unsere These, dass es sich bei unserer in einem tertiären Zentrum rekrutierten Patienten Klientel um insgesamt schwerer betroffene Patienten handelt. Korreliert nun die Migräneattackenhäufigkeit, wie von Perenboom et al. postuliert, mit den Symptomen der sensorischen Hypersensitivität einerseits und, wie in unseren Daten gezeigt, mit dem Auftreten des Symptoms Schwindel andererseits, legt das die Vermutung nahe, dass Schwindel Ausdruck einer erhöhten Sensitivität auch gegenüber vestibulären sensorischen Reizen ist. Eine solche gesteigerte Sensitivität könnte auch das vermehrte Auftreten von Kinetosen bei Migräne erklären [222]. Interessanterweise zeigen unsere Daten, dass mit einer zunehmenden Schwindelhäufigkeit auch ein zunehmendes Auftreten von Photo- und/oder Phonophobie im Rahmen der Schwindelattacken einhergeht.

5.2 Limitationen

Eine reine Fragebogenstudie hat naturgemäß einige Limitationen, wobei allem voran die Frage nach der Verlässlichkeit der Antworten durch Erinnerungsverzerrung zu stellen ist. Prinzipiell wäre auch in einzelnen Fällen eine Fehlinterpretation der die Migräne oft begleitenden Übelkeit vonseiten des Patienten denkbar, die durch den überwiegenden Multiple-Choice-Charakter des Fragebogens möglicherweise Formen von Schwindel zugeordnet werden könnte. Generell lassen sich Patientenaussagen im Zusammenhang mit Schwindel nur eingeschränkt objektivieren. Es erfolgte zwar im Rahmen des Diagnosegesprächs am Vorstellungstag eine neurologische Untersuchung hinsichtlich anhaltender peripher- oder zentralvestibulärer Defizite, Aussagen über passagere oder interiktal fluktuierende Schwindelbeschwerden können allerdings nur bedingt getroffen werden. Und ob eine – auch in der Praxis wohl selten mögliche – Untersuchung während einer Schwindelattacke einen richtungsweisenden Befund erbrächte, ist angesichts der oben beschriebenen Heterogenität der klinischen Untersuchungsbefunde ohnehin fraglich.

In jedem Fall jedoch liegt die Prävalenz der Schwindelsymptome in unserem Kollektiv weit über der in der Normalbevölkerung. Vergleicht man sie nicht mit der siebenprozentigen Prävalenz des vestibulären Schwindels [55], sondern mit der 20- bis 30-prozentigen Prävalenz von Schwindel/*dizziness* im Allgemeinen [223,224], so beträgt sie in dem untersuchten Kollektiv noch immer etwa das Doppelte. Ob der Schwindel bei den Patienten in kausalem Zusammenhang mit der Migräne steht oder mit einem weiteren Faktor assoziiert ist, lässt sich durch die im Fragebogen erhobenen explorativen Daten nicht abschließend beantworten. Ein kausaler Zusammenhang erscheint jedoch angesichts der häufig migränetypischen Begleitsymptomatik des Schwindels wahrscheinlich. Auch die Tatsache, dass nicht der Schwindel, sondern die Kopfschmerzproblematik die Patienten in ein tertiäres Zentrum geführt hatte, spricht eher dafür, dass es sich beim Schwindel in den meisten Fällen um keine eigenständige Entität handelt.

Eine Limitation ist sicherlich, dass die Hörminderung in unserer Studie nur subjektiv evaluiert wurde, weshalb sowohl eine Unter- als auch Überschätzung der Häufigkeit dieses Merkmals in unserem Kollektiv möglich wäre. Eine audiometrische Testung würde ihre Häufigkeit verlässlicher wiedergeben und Aufschlüsse über Seitendifferenz und Muster einer etwaigen Hörminderung erlauben. So könnten lärmbedingte Hörschäden oder eine Presbyakusis von einer für die Differenzialdiagnose M. Menière

relevanten Hörminderung im niedrigen bis mittleren Frequenzbereich abgegrenzt werden. Erklärtes Ziel unserer Studie war jedoch, mittels einer standardisierten Anamnese die Fälle zu erfassen, die differenzialdiagnostisch einem M. Menière ähneln, weshalb sich die Interpretation der Daten auf die Diagnosekriterien eines „wahrscheinlichen“ M. Menière beschränkte. Die Diagnose eines „sicheren“ M. Menière lässt sich rein anamnestisch nicht stellen, weshalb die audiometrische Testung bezüglich einer Tieftonschwerhörigkeit in einem nächsten Schritt zur weiteren Abklärung erfolgen würde. Gleiches gilt für die magnetresonanztomographische Darstellung eines etwaigen Hydrops, die allein aus strukturellen und wirtschaftlichen Aspekten in der Praxis nicht im Sinne einer Screeningmethode eingesetzt werden kann. Die Aussagekraft wäre außerdem aufgrund der unter 2.3.3 diskutierten geringen Spezifität des Hydrops beschränkt.

5.3 Schlussfolgerung

In Einklang mit früheren Forschungsergebnissen, die einen pathophysiologischen Zusammenhang der beiden Erkrankungen suggerieren, zeigen sich auch in der vorliegenden Studie zahlreiche mögliche Überschneidungen der Symptomatik von Migränepatienten mit dem klinischen Bild des M. Menière. Die zunehmende Erkenntnis, dass Schwindel ein Symptom der Migräne sein kann, birgt in der Praxis sicherlich einerseits die Gefahr, einen möglicherweise zusätzlich bestehenden M. Menière, der nach epidemiologischen Daten vermehrt bei Patienten mit Migräne zu finden ist, nicht oder erst in einem fortgeschrittenen Stadium zu erkennen. Andererseits zeigen unsere Ergebnisse, dass im Umkehrschluss auch beim Leitsymptom Schwindel an eine möglicherweise zugrundeliegende Migräne gedacht und diese dezidiert abgefragt werden muss.

Mit 11,9% qualifizierte sich ein beträchtlicher Anteil unserer Migränepatienten mit Schwindel nach der aktuellen Fassung der Menière-Diagnosekriterien für die Diagnose eines „wahrscheinlichen“ M. Menière, und zwar obwohl der Grund für die Vorstellung in unserem Zentrum nicht der Schwindel, sondern die Kopfschmerzen waren. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung einer Kopfschmerzanamnese bei Patienten, die sich aufgrund von Schwindel ärztlich vorstellen. Dies gilt demnach insbesondere für jene Patienten mit menièreartiger Ohr- und Schwindelsymptomatik, die die Diagnosekriterien eines „wahrscheinlichen“ M. Menière erfüllen und von denen man annehmen muss, dass sie unter dieser Patientenklientel einen noch viel größeren Anteil als in unserem Migränekollektiv ausmachen.

Schlussfolgern lässt sich, dass der behandelnde Arzt sich einerseits der Möglichkeit des gleichzeitigen Vorliegens eines M. Menière bei gesicherten Migränepatienten bewusst sein und Schwindelsymptomatik bei Migränepatienten nicht automatisch als vestibuläre Migräne einordnen sollte – zumal diese Diagnose sich noch nicht abschließend als eigenständige Krankheitsentität bewiesen hat. Die Fälle, die sich nach dezidiertem Abfragen vestibulo-cochleärer Symptomatik für die Differenzialdiagnose M. Menière qualifizieren, sollten einer otologischen Diagnostik mit audiometrischen Tests und gegebenenfalls bildgebenden Verfahren zum Nachweis eines Endolymphhydrops zugeführt werden. Gleichzeitig kann man aus den Ergebnissen schließen, dass auch bei Patienten mit Schwindel zwingend eine ausführliche und qualifizierte Anamnese bezüglich einer ursächlichen Migräne erfolgen muss.

Von Relevanz ist dies vor allem für das pharmakotherapeutische Management der Schwindelanfälle, da zur Therapie beider Erkrankungen zumindest zum aktuellen Zeitpunkt unterschiedliche Wirkstoffe zum Einsatz kommen. So könnte ein Patient mit gleichzeitigem Vorliegen von Migräne und M. Menière frühzeitig von einer Menière-spezifischen Therapie profitieren, die eine weitere Progression der Erkrankung gegebenenfalls hinauszögert, solange man den M. Menière als solchen erkennt und nicht als vestibuläre Migräne klassifiziert. Versäumt man, einen Patienten mit Verdachtsdiagnose eines M. Menière hinsichtlich einer Migräne zu anamnestizieren, kann hieraus ebenfalls eine jahrelange Fehlbehandlung von Schwindel und Kopfschmerzen resultieren. In Anbetracht einer möglichen gemeinsamen Pathophysiologie und dem Vorliegen von Mischformen, die in den aktuellen Konzepten der beiden Erkrankungen noch nicht abgebildet werden, sind in der Zukunft ein Abweichen von heute gültigen Therapieschemata und der entitätsübergreifende Einsatz von neuen Wirkstoffen und Therapieverfahren denkbar.

6 Zusammenfassung

Klinische Beobachtungen sprechen seit Jahrzehnten für ein gehäuftes Auftreten von Schwindelsymptomen bei Migränepatienten. Nicht bei allen Patienten, die unter Migräne und Schwindel leiden, ist dies eindeutig mit dem Vorliegen der sogenannten vestibulären Migräne gleichzusetzen. Es bestehen vielmehr häufig klinische Überschneidungen mit anderen Schwindelsyndromen, die die richtige Diagnosestellung und Therapie erschweren. Wie sich in unserer Studie bestätigen sollte, stellen insbesondere menièretypische Ohr- und Schwindelsymptome hierbei eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war die systematische Erfassung ebendieser menièreartigen Ohr- und Schwindelsymptome von Migränepatienten. Zur langfristigen Vermeidung von Fehldiagnosen und Fehlbehandlungen sollte deren genaue Exploration zudem Aufschluss über Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden Erkrankungen geben und somit eine verbesserte klinische Zuordnung ermöglichen.

Von den befragten 100 gesicherten Migränepatienten gab über die Hälfte ($n=59$) an, auch unter Schwindel zu leiden. Dabei litten Patienten mit chronischer Migräne signifikant häufiger an Schwindel als Patienten mit episodischer Migräne. Migränepatienten mit Schwindel wiesen signifikant mehr Kopfschmerztagen im Monat auf. Bei den Patienten mit Schwindel lagen außerdem signifikant häufiger Ohrsymptome in Form von Tinnitus, nicht dagegen in Form einer subjektiven Hörminderung vor. Die Schwindelattacken waren bei einem Großteil der Patienten (76,3%) von Kopfschmerz begleitet, das Vorliegen mindestens eines cochleären Begleitsymptoms (Hörminderung, Ohrgeräusch oder Ohrdruck) war jedoch mit 52,5% fast genauso häufig wie migränetypische Begleitsymptome wie Nackenschmerzen, Licht- oder Lärmempfindlichkeit (je 55,9%). Aufgrund der Korrelation zwischen Schwindel und Licht-/Lärmempfindlichkeit lassen sich unsere Daten auch dahingehend interpretieren, dass Schwindelsymptome bei Migränepatienten auf einer sensorischen Hypersensitivität für vestibuläre Reize beruhen könnten. Anhand der Schwindeldauer (20 Minuten bis 24 Stunden) ließ sich die Gruppe der Patienten, die sich formal für die Diagnose eines „wahrscheinlichen“ M. Menière qualifizierten, auf 11,9% der Patienten mit Schwindel eingrenzen.

Übertragen auf die Praxis schließen wir daraus, dass angesichts der erwiesenen hohen Prävalenz von Schwindel- und Ohrsymptomen unter Migränepatienten eine gezielte Anamnese hinsichtlich sowohl Kopfschmerz als auch Schwindel bei allen Patienten essenziell ist, die sich aufgrund eines der beiden Leitsymptome ärztlich vorstellen.

Die Nutzung eines standardisierten Anamneseinstruments ermöglicht es jene Patienten gezielt zu identifizieren, die einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden sollten, und kann verhindern, dass die Symptomatik je nach Vorstellungsgrund fälschlicherweise als M. Menière oder als Form der vestibulären Migräne gewertet wird. Dies könnte eine raschere, sicherere und kosteneffektive Diagnosestellung erlauben, durch frühzeitige Therapieeinleitung die Lebensqualität der Betroffenen verbessern und möglicherweise gar eine weitere Progression der Erkrankung verlangsamen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390:1211–1259.
- [2] Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population—A prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147–1157.
- [3] Stewart WF. Prevalence of Migraine Headache in the United States: Relation to Age, Income, Race, and Other Sociodemographic Factors. *JAMA*. 1992;267:64–69.
- [4] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343–349.
- [5] Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19:17.
- [6] Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19:703–711.
- [7] Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al. Burden of Migraine in the United States: Disability and Economic Costs. *Arch Intern Med*. 1999;159:813–818.
- [8] Edmeads J, Mackell JA. The Economic Impact of Migraine: An Analysis of Direct and Indirect Costs. *Headache J Head Face Pain*. 2002;42:501–509.
- [9] Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache J Head Face Pain*. 2016;56:306–322.
- [10] Stewart W, Lipton R, Simon D. Work-Related Disability: Results From the American Migraine Study. *Cephalalgia*. 1996;16:231–238.
- [11] Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13:361–378.
- [12] Holmes WF, MacGregor EA, Dodick D. Migraine-related disability: impact and implications for sufferers' lives and clinical issues. *Neurology*. 2001;56:13–19.
- [13] Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, et al. Measuring the Functional Status and Well-Being of Patients with Migraine Headache. *Headache J Head Face Pain*. 1994;34:337–343.
- [14] Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhuis M, et al. The impact of migraine on quality of life in the general population. *Neurology*. 2000;55:624–629.
- [15] Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, et al. Impact of Migraine and Tension-Type Headache on Life-Style, Consulting Behaviour, and Medication Use: A Canadian Population Survey. *Can J Neurol Sci*. 1993;20:131–137.
- [16] Michel P, Dartigues JF, Lindoulsi A, et al. Loss of Productivity and Quality of Life in Migraine Sufferers Among French Workers: Results From the GAZEL Cohort. *Headache J Head Face Pain*. 1997;37:71–78.

- [17] Korff M von, Stewart WF, Simon DJ, et al. Migraine and reduced work performance: A population-based diary study. *Neurology*. 1998;50:1741–1745.
- [18] Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: A prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res*. 1993;27:211–221.
- [19] Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60:1308–1312.
- [20] Schur EA, Noonan C, Buchwald D, et al. A twin study of depression and migraine: evidence for a shared genetic vulnerability. *Headache*. 2009;49:1493–1502.
- [21] Stam AH, de Vries B, Janssens ACJW, et al. Shared genetic factors in migraine and depression. *Neurology*. 2010;74:288–294.
- [22] Yang Y, Zhao H, Boomsma DI, et al. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:1202–1216.
- [23] Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, et al. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44:28–32.
- [24] Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci*. 2017;38:73–76.
- [25] Solomon GD, Skobieranda FG, Genzen JR. Quality of Life Assessment Among Migraine Patients Treated With Sumatriptan. *Headache J Head Face Pain*. 1995;35:449–454.
- [26] Jhingran P, Cady RK, Rubino J, et al. Improvements in health-related quality of life with sumatriptan treatment for migraine. *J Fam Pract*. 1996;42:36–42.
- [27] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211.
- [28] Riesco N, Pérez-Alvarez AI, Verano L, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia*. 2016;36:346–350.
- [29] Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019;20:35.
- [30] Anderson JP, Harris JP. Impact of Ménière's disease on quality of life. *Otol Neurotol*. 2001;22:888–894.
- [31] Liveing E. *On Megrim, Sick-headache, and Some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms*. London: J. and A. Churchill, New Burlington Street; 1873.
- [32] Menière P. Nouveaux documents relatifs aux lésions de l'oreille interne caractérisées par des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Médicale Paris*. 1861;16:239–240.
- [33] Kuritzky A, Ziegler DK, Hassanein R. Vertigo, Motion Sickness and Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 1981;21:227–231.

- [34] Kayan A, Hood JD. Neuro-Otological Manifestations of Migraine. *Brain*. 1984;107:1123–1142.
- [35] Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and Benign Positional Vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:377–380.
- [36] Neuhauser H, Leopold M, Brevern M von, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001;56:436–441.
- [37] Chu C-H, Liu C-J, Lin L-Y, et al. Migraine is associated with an increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. *J Headache Pain*. 2015;16:62.
- [38] Kim SK, Hong SM, Park I-S, et al. Association Between Migraine and Benign Paroxysmal Positional Vertigo Among Adults in South Korea. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2019;published online.
- [39] Basser LS. Benign Paroxysmal Vertigo of Childhood: A Variety of Vestibular Neuritis. *Brain*. 1964;87:141–152.
- [40] Fenichel GM. Migraine as a cause of benign paroxysmal vertigo of childhood. *J Pediatr*. 1967;71:114–115.
- [41] Watson P, Steele JC. Paroxysmal Dysequilibrium in the Migraine Syndrome of Childhood. *Arch Otolaryngol*. 1974;99:177–179.
- [42] Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal Vertigo as a Migraine Equivalent in Children: A Population-Based Study. *Cephalalgia*. 1995;15:22–25.
- [43] Batuecas-Caletrío A, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, et al. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:397–400.
- [44] Slater R. Benign recurrent vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:363–367.
- [45] Moretti G, Manzoni GC, Caffarra P, et al. “Benign recurrent vertigo” and its connection with migraine. *Headache*. 1980;20:344–346.
- [46] Cutrer F, Baloh RW. Migraine-associated Dizziness. *Headache J Head Face Pain*. 1992;32:300–304.
- [47] Bikhazi P, Jackson C, Ruckenstein MJ. Efficacy of antimigrainous therapy in the treatment of migraine-associated dizziness. *Am J Otol*. 1997;18:350–354.
- [48] Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated Dizziness: Patient Characteristics and Management Options. *Otol Neurotol*. 2002;23:364–371.
- [49] Shepard NT. Differentiation of Ménière’s Disease and Migraine-Associated Dizziness: A Review. *J Am Acad Audiol*. 2006;17:69–80.
- [50] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:5–13.
- [51] Brevern M von. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*. 2004;128:365–374.

- [52] Neuhauser HK, Radtke A, Brevern M von, et al. Migrainous vertigo: Prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006;67:1028–1033.
- [53] Balaban CD. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: Links between vestibular and pain mechanisms. *J Vestib Res*. 2011;21:315–321.
- [54] Cass SP, Ankerstjerne JKP, Yetiser S, et al. Migraine-Related Vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:182–189.
- [55] Neuhauser HK, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo. 2005;65:898–904.
- [56] Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999;246:883–892.
- [57] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
- [58] Rassekh CH, Harker LA. The Prevalence of Migraine in Meniere’s Disease. 1992;102:135–138.
- [59] Parker W. Meniere’s Disease: Etiologic Considerations. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1995;121:377–382.
- [60] Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and Ménière’s disease: Is there a link? 2002;59:1700–1704.
- [61] Brantberg K, Baloh RW. Similarity of vertigo attacks due to Meniere’s disease and benign recurrent vertigo, both with and without migraine. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2011;131:722–727.
- [62] Neff BA, Staab JP, Eggers SD, et al. Auditory and Vestibular Symptoms and Chronic Subjective Dizziness in Patients With Ménière’s Disease, Vestibular Migraine, and Ménière’s Disease With Concomitant Vestibular Migraine. *Otol Neurotol*. 2012;33:1235–1244.
- [63] Lopez-Escamez JA, Dlugaiczek J, Jacobs J, et al. Accompanying Symptoms Overlap during Attacks in Ménière’s Disease and Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2014;5:Article 265.
- [64] Gürkov R, Jerin C, Flatz W, et al. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Menière’s). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;276:27–40.
- [65] Bickerstaff Edwin R. Basilar Artery Migraine. *Orig Publ Vol 1 Issue 7167*. 1961;277:15–17.
- [66] Atkinson M. Migraine and Meniere’s disease. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. 1962;75:220–225.
- [67] Tyrrell JS, Whinney DJD, Ukoumunne OC, et al. Prevalence, Associated Factors, and Comorbid Conditions for Ménière’s Disease: *Ear Hear*. 2014;35:e162–e169.
- [68] Phillips J, Longridge N, Mallinson A, et al. Migraine and Vertigo: A Marriage of Convenience? *Headache J Head Face Pain*. 2010;50:1362–1365.
- [69] Gobel H. Klassifikation [Internet]. ICHD-3. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://ichd-3.org/de/klassifikation/>.

- [70] Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35:6619–6629.
- [71] Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995;311:541–544.
- [72] Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2013;45:912–917.
- [73] Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022;54:152–160.
- [74] Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015;14:65–80.
- [75] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca²⁺ Channel Gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87:543–552.
- [76] Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The Clinical Spectrum of Familial Hemiplegic Migraine Associated with Mutations in a Neuronal Calcium Channel. *N Engl J Med*. 2001;345:17–24.
- [77] Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *The Lancet*. 2005;366:371–377.
- [78] De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33:192–196.
- [79] Graham JR, Wolff HG. Mechanism of Migraine Headache and Action of Ergotamine Tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:737–763.
- [80] Humphrey P, Goadsby P. The Mode of Action of Sumatriptan is Vascular? A Debate. *Cephalalgia*. 1994;14:401–410.
- [81] Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5:159–177.
- [82] Kröger IL, May A. Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. *Neurology*. 2015;84:2124–2131.
- [83] Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2013;12:454–461.
- [84] Lambert GA, Zagami AS. The Mode of Action of Migraine Triggers: A Hypothesis. *Headache J Head Face Pain*. 2009;49:253–275.
- [85] Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia*. 2011;31:1439–1451.
- [86] Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48–56.

- [87] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97:553–622.
- [88] Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, et al. Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headaches in man. *Science.* 1981;213:228–230.
- [89] Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol.* 1984;223:46–56.
- [90] Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol.* 2017;264:2031–2039.
- [91] Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain: *Pain.* 2013;154:44–53.
- [92] Liu-Chen L-Y, Mayberg MR, Moskowitz MA. Immunohistochemical evidence for a substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats. *Brain Res.* 1983;268:162–166.
- [93] Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, et al. Peptide-containing nerve fibers in human cerebral arteries: Immunocytochemistry, radioimmunoassay and in vitro pharmacology. *Ann Neurol.* 1987;21:431–437.
- [94] Edvinsson L, Jansen I, Sa MC e, et al. Demonstration of Neuropeptide Containing Nerves and Vasomotor Responses to Perivascular Peptides in Human Cerebral Arteries. *Cephalalgia.* 1994;14:88–96.
- [95] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990;28:183–187.
- [96] Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide Effects in the Trigeminal System: Pathophysiology and Clinical Relevance in Migraine. *Keio J Med.* 2011;60:82–89.
- [97] Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, et al. Cgrp May Play A Causative Role in Migraine. *Cephalalgia.* 2002;22:54–61.
- [98] Levy D, Burstein R, Kainz V, et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain.* 2007;130:166–176.
- [99] Olesen J, Burstein R, Ashina M, et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol.* 2009;8:679–690.
- [100] Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of Migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365–391.
- [101] Nosedà R, Jakubowski M, Kainz V, et al. Cortical Projections of Functionally Identified Thalamic Trigemino-vascular Neurons: Implications for Migraine Headache and Its Associated Symptoms. *J Neurosci.* 2011;31:14204–14217.
- [102] Aurora S, Cao Y, Bowyer S, et al. The Occipital Cortex Is Hyperexcitable in Migraine: Experimental Evidence. *Headache J Head Face Pain.* 1999;39:469–476.

- [103] Lang E, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, et al. Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine—a magnetoencephalographic study. *Brain*. 2004;127:2459–2469.
- [104] Aurora S, Wilkinson F. The Brain is Hyperexcitable in Migraine. *Cephalalgia*. 2007;27:1442–1453.
- [105] Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is The Cerebral Cortex Hyperexcitable or Hyperresponsive in Migraine? *Cephalalgia*. 2007;27:1427–1439.
- [106] Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993;13:1167–1177.
- [107] Ayata C. Cortical Spreading Depression Triggers Migraine Attack: Pro. *Headache J Head Face Pain*. 2010;50:725–730.
- [108] Zhang X, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *J Neurosci*. 2010;30:8807–8814.
- [109] Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8:136–142.
- [110] Leao AAP. Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359–390.
- [111] Sugaya E, Takato M, Noda Y. Neuronal and glial activity during spreading depression in cerebral cortex of cat. *J Neurophysiol*. 1975;38:822–841.
- [112] Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leão. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958;10:705.
- [113] Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4687–4692.
- [114] Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59:652–661.
- [115] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie: Diagnostik und Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/030-110l_S1_Diagnostik_Zusatzuntersuchungen_bei_Kopfschmerzen_2012_verlaengert.pdf.
- [116] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 19]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2018/PDFs_Download/030057_LL_Migrane_2018.pdf.
- [117] Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, et al. Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *J Headache Pain*. 2014;15:11.

- [118] Varkey E, Cider Å, Carlsson J, et al. Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 2011;31:1428–1438.
- [119] Kropp P, Meyer B, Dresler T, et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. *Schmerz*. 2017;31:433–447.
- [120] Kropp P, Meyer B, Meyer W, et al. An update on behavioral treatments in migraine - current knowledge and future options. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:1059–1068.
- [121] Wallasch T-M, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain*. 2012;13:521–529.
- [122] Santiago MDS, Carvalho D de S, Gabbai AA, et al. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72:851–855.
- [123] Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 2017;7:e016670.
- [124] Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425–434.
- [125] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123–2132.
- [126] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026–1037.
- [127] Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921–936.
- [128] Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1736–1745.
- [129] Bruloy E, Sinna R, Grolleau J-L, et al. Botulinum Toxin versus Placebo. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143:239–250.
- [130] Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy*. 2009;29:784–791.
- [131] Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, et al. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2009;19:1–13.
- [132] Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22:167.

- [133] Furman JM, Balaban CD. Vestibular migraine. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1343:90–96.
- [134] Teggi R, Colombo B, Albera R, et al. Clinical Features, Familial History, and Migraine Precursors in Patients With Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Headache J Head Face Pain.* 2018;58:534–544.
- [135] Lempert T. Vestibular migraine. *Semin Neurol.* 2013;33:212–218.
- [136] Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, et al. Direct evidence of trigeminal innervation of the cochlear blood vessels. *Neuroscience.* 1998;84:559–567.
- [137] Koo J-W, Balaban C. Serotonin-Induced Plasma Extravasation in the Murine Inner Ear: Possible Mechanism of Migraine-Associated Inner ear Dysfunction. *Cephalalgia.* 2006;26:1310–1319.
- [138] Marano E, Marcelli V, Stasio ED, et al. Trigeminal Stimulation Elicits a Peripheral Vestibular Imbalance in Migraine Patients. *Headache J Head Face Pain.* 2005;45:325–331.
- [139] Marfurt CF, Rajchert DM. Trigeminal primary afferent projections to “non-trigeminal” areas of the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1991;303:489–511.
- [140] Lipkin AF, Jenkins HA, Coker NJ. Migraine and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1987;113:325–326.
- [141] Viirre ES, Baloh RW. Migraine as a Cause of Sudden Hearing Loss. *Headache J Head Face Pain.* 1996;36:24–28.
- [142] Lee H, Lopez I, Ishiyama A, et al. Can Migraine Damage the Inner Ear? *Arch Neurol.* 2000;57:1631–1634.
- [143] Chu C-H, Liu C-J, Fuh J-L, et al. Migraine is a risk factor for sudden sensorineural hearing loss: A nationwide population-based study. *Cephalalgia.* 2013;33:80–86.
- [144] Brevern M von, Ta N, Shankar A, et al. Migrainous Vertigo: Mutation Analysis of the Candidate Genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4. *Headache J Head Face Pain.* 2006;46:1136–1141.
- [145] Neugebauer H, Adrion C, Glaser M, et al. Long-Term Changes of Central Ocular Motor Signs in Patients with Vestibular Migraine. *Eur Neurol.* 2013;69:102–107.
- [146] Power L, Shute W, McOwan B, et al. Clinical characteristics and treatment choice in vestibular migraine. *J Clin Neurosci.* 2018;52:50–53.
- [147] Baier B, Winkenwerder E, Dieterich M. “Vestibular migraine”: effects of prophylactic therapy with various drugs: A retrospective study. *J Neurol.* 2009;256:436–442.
- [148] Salviz M, Yuce T, Acar H, et al. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *The Laryngoscope.* 2016;126:169–174.
- [149] Neuhauser H, Radtke A, Brevern M von, et al. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: A pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60:882–883.

- [150] Cassano D, Pizza V, Busillo V. P074. Almotriptan in the acute treatment of Vestibular migraine: a retrospective study. *J Headache Pain*. 2015;16:A114.
- [151] Radtke A, Brevern M von, Feldmann M, et al. Screening for Menière's disease in the general population – the needle in the haystack. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2008;128:272–276.
- [152] Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of Menière's disease in Japan. *Acta Oto-Laryngol Suppl*. 1995;519:206–210.
- [153] Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Prevalence of Menière's Disease in General Population of Southern Finland. *Otolaryngol Neck Surg*. 2005;133:762–768.
- [154] Harris JP, Alexander TH. Current-Day Prevalence of Ménière's Syndrome. *Audiol Neurotol*. 2010;15:318–322.
- [155] Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, et al. Meniere's disease: A 30-Year epidemiologic and clinical study in Rochester, MN, 1951-1980. *The Laryngoscope*. 1984;94:1098–1102.
- [156] Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M, et al. Epidemiologic Characteristics of Definite Ménière's Disease in Japan. *ORL*. 2005;67:305–309.
- [157] Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Ménière's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:9–16.
- [158] Gürkov R, Hornibrook J. On the classification of hydropic ear disease (Menière's disease). *HNO*. 2018;66:455–463.
- [159] Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25:1–7.
- [160] Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H, et al. M. Menière: Diagnostische Kriterien des Internationalen Klassifikationskomitees der Bárány-Gesellschaft. *HNO*. 2017;65:887–893.
- [161] Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The Natural Course of Meniere's Disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1983;96:72–77.
- [162] Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural History vs. Surgery for Meniere's Disease. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1989;100:6–16.
- [163] Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome. *Proc R Soc Med*. 1938;31:1317–1336.
- [164] Yeh TH, Herman P, Tsai MC, et al. A cationic nonselective stretch-activated channel in the Reissner's membrane of the guinea pig cochlea. *Am J Physiol*. 1998;274:C566–C576.
- [165] Zenner HP, Reuter G, Zimmermann U, et al. Transitory endolymph leakage induced hearing loss and tinnitus: depolarization, biphasic shortening and loss of electromotility of outer hair cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251:143–153.
- [166] Kingma CM, Wit HP. The effect of changes in perilymphatic K⁺ on the vestibular evoked potential in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1679–1684.

- [167] Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:971–983.
- [168] Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, et al. Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open.* 2013;3:e001555.
- [169] Fiorino F, Pizzini FB, Beltramello A, et al. Reliability of Magnetic Resonance Imaging Performed After Intratympanic Administration of Gadolinium in the Identification of Endolymphatic Hydrops in Patients With Ménière's Disease: *Otol Neurotol.* 2011;32:472–477.
- [170] Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, et al. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2010;130:338–343.
- [171] Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Ménière's Syndrome: Are Symptoms Caused by Endolymphatic Hydrops? *2005;26:74–81.*
- [172] Shimono M, Teranishi M, Yoshida T, et al. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34:1241–1246.
- [173] Gürkov R, Kantner C, Strupp M, et al. Endolymphatic hydrops in patients with vestibular migraine and auditory symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:2661–2667.
- [174] Liu IY, Ishiyama A, Sepahdari AR, et al. Bilateral Endolymphatic Hydrops in a Patient With Migraine Variant Without Vertigo: A Case Report. *Headache J Head Face Pain.* 2017;57:455–459.
- [175] Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, et al. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: A histopathologic comparison. *The Laryngoscope.* 1993;103:277–285.
- [176] Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic Hydrops in Ménière's Disease: Cause, Consequence, or Epiphenomenon? *Otol Neurotol.* 2013;34:1210–1214.
- [177] Birgerson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Ménière's disease: a genetic investigation. *Am J Otol.* 1987;8:323–326.
- [178] Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Morbus Menière als autosomal dominant vererbte Erkrankung. *Laryngo-Rhino-Otol.* 1995;74:512–515.
- [179] Morrison AW, Bailey MES, Morrison G a. J. Familial Ménière's disease: clinical and genetic aspects. *J Laryngol Otol.* 2009;123:29–37.
- [180] Klockars T, Kentala E. Inheritance of Ménière's Disease in the Finnish Population. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2007;133:73–77.
- [181] Lee JM, Kim MJ, Jung J, et al. Genetic aspects and clinical characteristics of familial meniere's disease in a South Korean population. *The Laryngoscope.* 2015;125:2175–2180.
- [182] Oliveira CA, Braga AM. Meniere's Syndrome Inherited as an Autosomal Dominant Trait. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101:590–594.

- [183] Martín-Sierra C, Gallego-Martinez A, Requena T, et al. Variable expressivity and genetic heterogeneity involving DPT and SEMA3D genes in autosomal dominant familial Meniere's disease. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:200–207.
- [184] Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, et al. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24:1119–1126.
- [185] Martín-Sierra C, Requena T, Frejo L, et al. A novel missense variant in PRKCB segregates low-frequency hearing loss in an autosomal dominant family with Meniere's disease. *Hum Mol Genet.* 2016;25:3407–3415.
- [186] Skarp S, Korvala J, Kotimäki J, et al. New Genetic Variants in CYP2B6 and SLC6A Support the Role of Oxidative Stress in Familial Ménière's Disease. *Genes.* 2022;13:998.
- [187] Brownstein ZN, Dror AA, Gilony D, et al. A Novel SLC26A4 (PDS) Deafness Mutation Retained in the Endoplasmic Reticulum. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2008;134:403–407.
- [188] Zou J, Pyykkö I, Klason T, et al. In Vivo Visualization of Endolymphatic Hydrops in Guinea Pigs: Magnetic Resonance Imaging Evaluation at 4.7 Tesla. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112:1059–1065.
- [189] Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of Endolymphatic Hydrops in Patients With Meniere's Disease. *The Laryngoscope.* 2007;117:415–420.
- [190] Gürkov R, Pyykö I, Zou J, et al. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol.* 2016;263:71–81.
- [191] Naganawa S, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance. *Jpn J Radiol.* 2014;32:191–204.
- [192] Strupp M. S1-Leitlinie: Schwindel – Therapie [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 7]. Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/2330-II-49-2012-schwindel-therapie#morbusmeniere>.
- [193] Dziadzola JK, Laurikainen EL, Rachel JD, et al. Betahistine Increases Vestibular Blood Flow. *Otolaryngol Neck Surg.* 1999;120:400–405.
- [194] Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, et al. Betahistine Exerts a Dose-Dependent Effect on Cochlear Stria Vascularis Blood Flow in Guinea Pigs In Vivo. *PLOS ONE.* 2012;7:e39086.
- [195] Adrion C, Fischer CS, Wagner J, 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). *The BMJ.* 2016;352:h6816.
- [196] Lezius F, Adrion C, Mansmann U, et al. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1237–1240.
- [197] Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:Article CD003599.

- [198] Hussain K, Murdin L, Schilder AG. Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:Article CD012173.
- [199] Pullens B, Verschuur HP, Benthem PP van. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:Article CD005395.
- [200] Lange G, Maurer J, Mann W. Long-Term Results after Interval Therapy with Intratympanic Gentamicin for Menière's Disease. *The Laryngoscope.* 2004;114:102–105.
- [201] Harner SG, Driscoll CLW, Facer GW, et al. Long-Term Follow-Up of Transtympanic Gentamicin for Ménière's Syndrome. 2001;22:210–214.
- [202] Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, et al. Intratympanic Gentamicin for Menière's Disease: a Meta-Analysis. *The Laryngoscope.* 2004;114:2085–2091.
- [203] Ishiyama G, Lopez I, Baloh RW, et al. Histopathology of the vestibular end organs after intratympanic gentamicin failure for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2007;127:34–40.
- [204] Colletti V, Carner M, Colletti L. Auditory results after vestibular nerve section and intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2007;28:145–151.
- [205] Garduño-Anaya MA, De Toledo HC, Hinojosa-González R, et al. Dexamethasone Inner Ear Perfusion by Intratympanic Injection in Unilateral Ménière's Disease: A Two-year Prospective, Placebo-Controlled, Double-blind, Randomized Trial. *Otolaryngol Neck Surg.* 2005;133:285–294.
- [206] Barrs DM. Intratympanic Injections of Dexamethasone for Long-Term Control of Vertigo. *The Laryngoscope.* 2004;114:1910–1914.
- [207] Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, et al. Intratympanic Treatment of Intractable Unilateral Ménière Disease: Gentamicin or Dexamethasone? A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngol Neck Surg.* 2012;146:430–437.
- [208] Bayazit Y, Yilmaz M, Mumbuç S, et al. Assessment of migraine-related cochleovestibular symptoms. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol.* 2001;122:85–88.
- [209] Akdal G, Baykan B, Ertaş M, et al. Population-based study of vestibular symptoms in migraineurs. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2015;135:435–439.
- [210] Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP, et al. The Point Prevalence of Dizziness or Vertigo in Migraine - and Factors That Influence Presentation. *Headache J Head Face Pain.* 2011;51:1388–1392.
- [211] Carvalho GF, Vianna-Bell FH, Florencio LL, et al. Presence of vestibular symptoms and related disability in migraine with and without aura and chronic migraine. *Cephalalgia.* 2019;39:29–37.
- [212] Akdal G, Özge A, Ergör G. The prevalence of vestibular symptoms in migraine or tension-type headache. *J Vestib Res.* 2013;23:101–106.
- [213] Lampl C, Rapoport A, Levin M, et al. Migraine and episodic Vertigo: a cohort survey study of their relationship. *J Headache Pain.* 2019;20.

- [214] Blakley BW, Goebel J. The Meaning of the Word “Vertigo.” *Otolaryngol Neck Surg.* 2001;125:147–150.
- [215] Iljazi A, Ashina H, Lipton RB, et al. Dizziness and vertigo during the prodromal phase and headache phase of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2020;40:1095–1103.
- [216] Bisdorff A, André C, Vaillant M, et al. Headache-associated dizziness in a headache population: Prevalence and impact. *Cephalalgia.* 2010;30:815–820.
- [217] Langguth B, Hund V, Busch V, et al. Tinnitus and Headache. *BioMed Res Int.* 2015;2015:Article ID 797416.
- [218] Cha Y, Kane MJ, Baloh RW. Familial Clustering of Migraine, Episodic Vertigo, and Ménière’s Disease. *Otol Neurotol.* 2008;29:93–100.
- [219] Baloh RW. Neurotology of Migraine. *Headache J Head Face Pain.* 1997;37:615–621.
- [220] Perenboom MJL, Zamanipour Najafabadi AH, Zielman R, et al. Quantifying visual allodynia across migraine subtypes: the Leiden Visual Sensitivity Scale. *Pain.* 2018;159:2375–2382.
- [221] Hosseini S, Rikhtehgaran R, Saadatnia M, et al. Longitudinal Modeling of Non-Pharmacological Factors Related to Frequency, Severity and Duration in Both Migraine and Tension-Type Headaches. *J Res Health Sci.* 2020;20:e00495–e00495.
- [222] Gedik-Soyuyuce O, Yalinay-Dikmen P, Korkut N. The effect of migraine and motion sickness on symptoms evoked by the caloric vestibular test. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2022;32:135–144.
- [223] Kroenke K, Price RK. Symptoms in the Community: Prevalence, Classification, and Psychiatric Comorbidity. *Arch Intern Med.* 1993;153:2474–2480.
- [224] Yardley L, Owen N, Nazareth I, et al. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998;48:1131–1135.

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Aufsteigende Bahnen des TVS [aus 91]	13
Abbildung 2: Endolymphhydrops (Cochlea des Meerschweinchens mit blau gefärbtem Endolymphraum; links: Normalbefund, rechts: Endolymphhydrops mit Distension der Reissner-Membran, induziert durch chirurgische Ablation von Ductus und Saccus endolymphatici) [aus 167]	22
Abbildung 3: Alter bei Migräne-Erstmanifestation	27
Abbildung 4: Schwindel bei episodischer und chronischer Migräne	30
Abbildung 5: Schwindel bei Migräne mit und ohne Aura	30
Abbildung 6: Alter bei Schwindel-Erstmanifestation.....	31
Abbildung 7: Schwindeldauer.....	31
Abbildung 8: Ohrgeräusch bei Migränepatienten mit und ohne Schwindel	36
Abbildung 9: Tinnitus-Charakteristika	37

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura nach ICHD-3 (modifiziert) [27,69].....	10
Tabelle 2: Diagnosekriterien der Migräne mit Aura nach ICHD-3 (modifiziert) [27,69].....	10
Tabelle 3: Diagnosekriterien der vestibulären Migräne nach ICHD-3 (modifiziert) [27,69].....	17
Tabelle 4: Menière-Diagnosekriterien (modifiziert) [159]	21
Tabelle 5: Epidemiologische Daten.....	28
Tabelle 6: Schwindel-Charakteristika	29
Tabelle 7: Subgruppenvergleich.....	32
Tabelle 8: Begleitsymptomatik der Schwindelattacken	34

10 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BPLS	Benigner Paroxysmaler Lagerungsschwindel
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CSD	Cortical Spreading Depression
ELH	Endolymphhydrops
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
ICHD	International Classification of Headache Disorders
M.	Morbus
SLC	Solute Carrier
TVS	Trigeminovaskuläres System
VM	Vestibuläre Migräne

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Straube für die Ermöglichung und Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. med. Ozan Eren danke ich sehr herzlich für das langjährige Mentoring, die ausgezeichnete Betreuung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Ein großer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. med. Robert Gürkov für die freundliche Überlassung des Fragebogens.

Ich danke außerdem allen Probanden, die diese Studie durch ihre Teilnahme erst ermöglicht haben, sowie den Mitarbeitern der Kopfschmerzambulanz des Klinikums der Universität München für das kollegiale und angenehme Arbeitsklima.

Mein größter Dank gilt jedoch von ganzem Herzen meinen Eltern, meinen beiden Brüdern Felix und Ferdinand und meinem Mann Joël für die fortwährende Unterstützung, Motivation und Geduld während des Studiums, der Fertigstellung der Dissertation und darüber hinaus.

12 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

QUANTIFIZIERUNG UND CHARAKTERISIERUNG MENIÈREARTIGER OHR- UND SCHWINDELSYMPTOME BEI MIGRÄNEPATIENTEN - Klinisch prospektive Studie mittels eines standardisierten Fragebogens (NOTICCC®)

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.

München, 19.04.2023

Ort, Datum

Teresa Henke

Unterschrift Doktorandin

13 Publikationsliste

Czihal M, Lottspeich C, Bernau C, Henke T, Prearo I, Mackert M, Priglinger S, Dechant C, Schulze-Koops H, Hoffmann U. A Diagnostic Algorithm Based on a Simple Clinical Prediction Rule for the Diagnosis of Cranial Giant Cell Arteritis. *J Clin Med*. 2021 Mar 10;10(6):1163.