

Aus der
Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Günter Höglinger

**Der Einfluss des MAOA-uVNTR-Polymorphismus auf das
Ansprechen auf Betahistin bei Morbus Menière**

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

vorgelegt von
Marius-Philipp Koch

aus
Weimar

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Ina Giegling
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Katharina Feil

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Annette Hartmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	2
1.1 Morbus Menière.....	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Ätiologien und Pathogenese.....	3
1.1.3 Klinisches Bild und Klassifikation.....	7
1.1.4 Diagnostik.....	11
1.1.5 Therapie	12
1.2 Betahistin.....	15
1.2.1 Histamin und histaminerges System	15
1.2.2 Periphere Wirkung.....	16
1.2.3 Zentrale Wirkung	17
1.2.4 Verstoffwechslung	17
1.3 Monoaminoxidase.....	19
1.3.1 Chemische Reaktion	20
1.3.2 Monoaminoxidase A	21
1.3.3 Monoaminoxidase B	21
1.4 MAOA-Längenpolymorphismus.....	22
2 Zielstellung.....	25
3 Material und Methoden	26
3.1 Studienvoraussetzung	26
3.2 Studienteilnehmer.....	26
3.2.1 Diagnose	26
3.2.2 Therapieansprechen auf Betahistin	27
3.3 Laborverfahren	27
3.3.1 DNA-Extraktion.....	27
3.3.2 DNA-Quantifizierung.....	29
3.3.3 Geschlechtsbestimmung	31
3.3.4 Genotypisierung und Qualitätskontrolle des MAOA-uVNTR.....	34
3.4 Statistische Auswertung	37
4 Ergebnisse.....	39
4.1 Stichprobenbeschreibung.....	39

Inhaltsverzeichnis

4.2	Assoziation zwischen Betahistinresponse und dem <i>MAOA-uVNTR</i>	40
4.2.1	Assoziationsanalyse in der männlichen Stichprobe.....	40
4.2.2	Assoziationsanalyse in der weiblichen Stichprobe	41
4.3	Abhängigkeit der Response von der Betahistin-Maximaldosis	45
5	Diskussion	46
5.1	Diskussion der Methoden	46
5.2	Diskussion der Ergebnisse	51
5.3	Ausblick	64
	Literaturverzeichnis.....	66
	Abkürzungen und Symbole.....	79
	Danksagung.....	80
	Affidavit.....	81
	Übereinstimmungserklärung	82

Zusammenfassung

Betahistin wird in vielen Ländern zur Behandlung des Morbus Menière eingesetzt, die Wirksamkeit aufgrund niedriger Evidenz jedoch kontrovers diskutiert. Ein Grund ist die Metabolisierung von Betahistin, die bislang nur zum Teil verstanden ist. Das in dieser Arbeit betrachtete X-chromosomal gelegene Enzym Monoaminoxidase A (MAOA) stellt ein Schlüsselenzym in der Vorstoffwechslung von biogenen Aminen und Neurotransmittern dar und hat u.a. eine wichtige Funktion bei der Verstoffwechslung von Betahistin. Die Enzymaktivität von MAOA ist interindividuell hochvariabel und unterliegt dem Einfluss genetischer Varianten auf genregulierende Abschnitte. In der Promotorregion des *MAOA*-Gens existiert ein Polymorphismus in Form von 2 bis 6 repetitiven Wiederholungen einer 30 Basenpaare langen DNA-Sequenz, ein sogenannter *Variable Number Tandem Repeat* (VNTR). Untersuchungen zeigten, dass uVNTR-Allele mit 2 und 3 Wiederholungen mit niedrigerer und solche mit 3.5 und 4 Wiederholungen mit hoher Transkriptionsaktivität assoziiert sind (Deckert et al., 1999; Sabol et al., 1998; Shumay & Fowler, 2010). In dieser Arbeit wurde der uVNTR-Polymorphismus im *MAOA*-Gen durch Genotypisierung von 169 Patienten mit Morbus Menière auf einen Zusammenhang mit dem Therapieansprechen auf Betahistin untersucht. Über ein semistrukturiertes Interview wurden symptom- und krankheitsbezogene Daten erhoben, aus denen das Therapieansprechen retrospektiv als frei von Schwindelepisoden und ohne Hinweis auf eine Steigerung der Betahistin-Dosis innerhalb von drei Monaten definiert wurde. Aus Patienten-DNA wurde der uVNTR-Polymorphismus im *MAOA*-Gen via Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und gelelektrophoretisch aufgeschlüsselt.

Bei den weiblichen Patienten konnte eine Assoziation zwischen der auf Basis der Transkriptionsaktivität zusammengefassten Genotypen und dem Betahistinansprechen nachgewiesen werden. Insbesondere Trägerinnen der Hochaktivitätsallele 3,5R und 4R waren mit einem signifikant besseren Ansprechen auf Betahistin assoziiert und scheinen damit der Hypothese einer längeren Bioverfügbarkeit von Betahistin zu widersprechen. In der Gruppe der Männer zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem uVNTR-Genotyp und dem Ansprechen auf Betahistin.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Assoziationsstudie deuten auf einen geschlechterabhängigen Einfluss des uVNTR-Polymorphismus auf das Therapieansprechen hin, dem übergeordnete, epigenetische Regulationsmechanismen zugrunde liegen könnten. Nachfolgende Studien sollten die Betahistinwirksamkeit weiterhin, möglichst im Rahmen Placebo-kontrollierter Doppelblindstudien und unter Einbeziehung größerer Stichproben auf ihre Replizierbarkeit überprüfen und dabei auch einen möglichen Einfluss vor allem von MAOB mitbeleuchten.

1 Einleitung

1.1 Morbus Menière

Morbus Menière (M. Menière) ist eine Erkrankung des Innenohrs, welche durch spontane, wiederkehrende Drehschwindelepisoden in Verbindung mit meist einseitiger, sensorineuraler Hörminderung, Tinnitus und Ohrendruck gekennzeichnet ist (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995). Trotz intensiver Forschung ist die Ätiopathogenese der Erkrankung weiterhin unklar. An *post mortem* gewonnenen und histopathologisch untersuchten Präparaten des Os temporale zeigte sich, dass die Erkrankung mit einem endolymphatischen Hydrops des Innenohrs einhergeht, welcher jedoch nicht allein alle klinischen Beschwerdebilder erklären kann (Lopez-Escamez et al., 2015). Mangels objektiver diagnostischer Marker ist M. Menière eine Ausschlussdiagnose. Die Diagnostik stützt sich seit der Erstbeschreibung des Syndroms 1861 bis heute dabei vor allem auf eine sorgfältige ärztliche Anamnese und klinische Tests.

Benannt ist die Erkrankung nach dem französischen Arzt Prosper Menière (1799 – 1862). Dieser beschrieb im Jahr 1861 in einer wissenschaftlichen Abhandlung in der *gazette médicale de Paris* erstmals ein Syndrom aus anfallsartigem Schwindel, Schwerhörigkeit und Ohrgeräuschen als eine von einer Schädigung des Innenohrs ausgehende Erkrankung. Damit grenzte er sie von zentralen Störungen aus dem epileptischen Formenkreis oder Schädigungen im Rahmen von Hirninfarkten ab, denen die Krankheit bis dahin zugeschrieben worden war (Baloh, 2001; Sajjadi & Paparella, 2008). Zudem bemerkte er bei Patienten mit traumatisch erworbenen Innenohrverletzungen, die zur Ausbildung einer perilymphatischen Fistel führten, ein dem Syndrom ähnelndes Beschwerdebild (Moshtaghi et al., 2016). Als Menière im Januar 1861 seine wissenschaftliche Arbeit vor der *Académie imperiale de médecine* präsentierte, fanden seine Hypothesen über mögliche Zusammenhänge von Schwindel und Hörminderung mit einer vom Innenohr ausgehenden Erkrankung nur wenig Beachtung (Baloh, 2001). Erst der französische Neurologe Jean-Martin Charcot (1825 – 1893) bezeichnete die Symptom-Trias 1874, zu Ehren des wenige Jahre zuvor verstorbenen Menières als *Maladie de Menière*, auf deutsch Menièresche Krankheit (Ihler et al., 2012).

1.1.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz von Schwindel liegt bei etwa 30% (Zwergal et al., 2019). Angaben zur Prävalenz von M. Menière variieren in epidemiologischen Studien dahingegen erheblich. Genetische Faktoren, die Art der Datenerhebung, uneinheitliche Diagnosekriterien und Veränderungen der Population, etwa durch Migrationseffekte sind mögliche Gründe hierfür (Radtke et al., 2008).

Einleitung

Während Watanabe et al. (1995) in einer epidemiologischen Studie in Japan eine Prävalenz von etwa 16 pro 100.000 Einwohner ermittelten, ergab eine retrospektive Untersuchung von Shojaku et al. (2005) im selben Land eine durchschnittliche Prävalenz von 34,5 pro 100.000 Einwohner (Watanabe et al., 1995; Shojaku et al., 2005). Andere Studien nennen höhere Erkrankungszahlen. So ergab die Auswertung einer US-amerikanischen Datenbank von 60 Millionen Patienten über 3 Jahre eine durchschnittliche Prävalenz von 190 pro 100.000 Einwohner (Alexander & Harris, 2010) und im Ergebnis einer in Finnland durchgeführten epidemiologischen Untersuchung konnte eine Prävalenz von 513 pro 100.000 Einwohner ermittelt werden (Havia et al., 2005).

Ausgehend von einer Lebenszeitprävalenz von 0,51% könnten in Europa ca. 1.000.000 Menschen von der Erkrankung betroffen sein (Strupp et al., 2008). Der Erkrankungsgipfel liegt etwa zwischen der 5. und 7. Lebensdekade (Watanabe et al., 1995; Havia et al., 2005; Shojaku et al., 2005; Morrison et al., 2009), wobei mit zunehmendem Lebensalter auch die Prävalenz der Erkrankung steigt (Alexander & Harris, 2010; Lopez-Escamez et al., 2017). M. Menière tritt sporadisch auf. Es zeigt sich jedoch in 5-10% der Fälle eine familiäre Häufung (Teggi et al., 2020; Morrison et al., 2009) und legt damit auch eine genetische Komponente der Erkrankung nahe.

In den meisten Studien zeigten sich ebenso Unterschiede im Bezug auf das Geschlecht und deuten auf ein häufigeres Auftreten der Erkrankung bei Frauen hin (Bruderer et al., 2017). Shojaku et al. (2005) beziffern das Geschlechterverhältnis einer japanischen Population dabei mit einer odds ratio von 1.3: 1 weiblich zu männlich. Havia et al. (2005) geben das Verhältnis mit einer odds ratio von 4.3: 1 weiblich zu männlich an und Harris und Alexander nennen ein Verhältnis mit 1,89 : 1 weiblich zu männlich (Harris & Alexander, 2010). Zudem zeigt sich in einigen Studien ein häufigeres Auftreten von M. Menière bei Menschen mit kaukasischer Abstammung (Tyrrell et al., 2014; Simo et al., 2015) und auch Patienten mit starkem Übergewicht scheinen häufiger von M. Menière betroffen zu sein als normalgewichtige Menschen (Odds ratio 1,7:1) (Tyrrell et al., 2014).

1.1.2 Ätiologien und Pathogenese

Die Ätiologien der Erkrankung sind weiterhin unklar und Gegenstand der Forschung. Ein komplexes Zusammenwirken von Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren gilt als wahrscheinlich (Lopez-Escamez et al., 2015; Dai et al., 2023). Auf pathophysiologischer Ebene scheint ein Zusammenhang mit dem Vorliegen eines endolymphatischen Hydrops zu bestehen. Dieser stellt ein pathologisch erhöhtes Endolymphvolumen im Innenohr dar. Zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge werden im folgenden Abschnitt anatomische Grundlagen des Innenohrs dargestellt.

Einleitung

1.1.2.1 Anatomische Grundlagen zum Aufbau des Innenohrs

Das komplexe Gangsystem des Innenohrs besteht aus einem knöchernen Anteil (Labyrinth osseum) und einem sich darin befindlichen häutigen Anteil (Labyrinth membranaceum). Getrennt werden beide Strukturen von einem mit Perilymphe gefüllten Raum (Abbildung 1). Das Labyrinth untergliedert sich zum einen in die gewundene Cochlea, welche das eigentliche Hörorgan repräsentiert, und zum anderen in das Vestibularorgan. Im Vestibularorgan befinden sich fünf Strukturen, die an der Wahrnehmung von Körperposition und Beschleunigung beteiligt sind: drei Bogengänge (Canales und Ductus semicirculares), welche die Winkelbeschleunigung des Kopfes erfassen und zwei sackartige Membranstrukturen, Sacculus und Utriculus, die Änderungen der horizontalen und vertikalen Linearbeschleunigung sowie die Kopfneigung relativ zur Schwerkraft detektieren können (Smith et al., 2023).

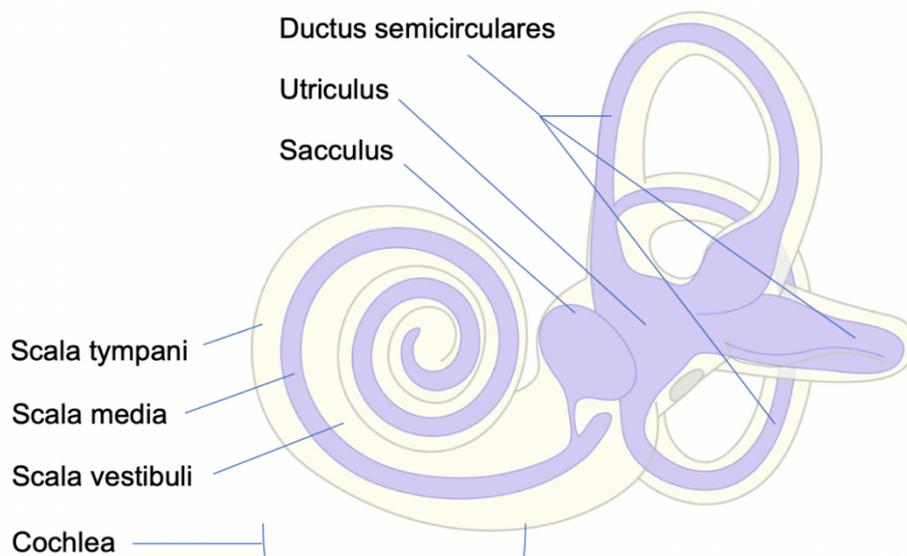


Abbildung 1: Darstellung des mit Perilymphe (beige) gefüllten knöchernen Labyrinths und des mit Endolymphe (lila) gefüllten häutigen Labyrinths. (In Anlehnung an Goplen, 2023)

Über das Vestibulum besteht eine Verbindung zur Cochlea, einem schneckenartig gewundenen Gangsystem. Dieses Gangsystem ist durch häutige Membranen in drei voneinander getrennte Kompartimente untergliedert: Scala vestibuli, Scala media und Scala tympani (Abbildung 2). Die äußeren Kompartimente sind mit Perilymphe gefüllt und kommunizieren über die Scala vestibuli mit dem knöchernen Labyrinth. Umschlossen von den äußeren Kompartimenten liegt in der Mitte der mit Endolymphe gefüllte Ductus cochlearis (Scala media). Die laterale Begrenzung des Ductus cochlearis bildet die Stria vascularis, ein hochkapillarisiertes Epithel bestehend aus Basal-, Intermediär- und Marginalzellen,

Einleitung

welche u.a. durch Beteiligung eines $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters (NKCC1) die kaliumreiche Endolymphe produziert (Watabe et al., 2017).

Die von den Zellen der Stria vascularis gebildete Endolymphe wird in den Ductus cochlearis abgegeben und im Ductus endolymphaticus sowie im Saccus endolymphaticus absorbiert (Sajjadi & Paparella, 2008). Beidseitig umschlossen grenzt der Ductus cochlearis nach oben, getrennt von einer dünnen Membran (Reissnermembran), an die perilymphehaltige Scala vestibuli und nach unten, getrennt von der stärkeren Basalmembran, die das Cortiorgan trägt, an die ebenfalls perilymphehaltige Scala tympani (Valk et al., 2006).

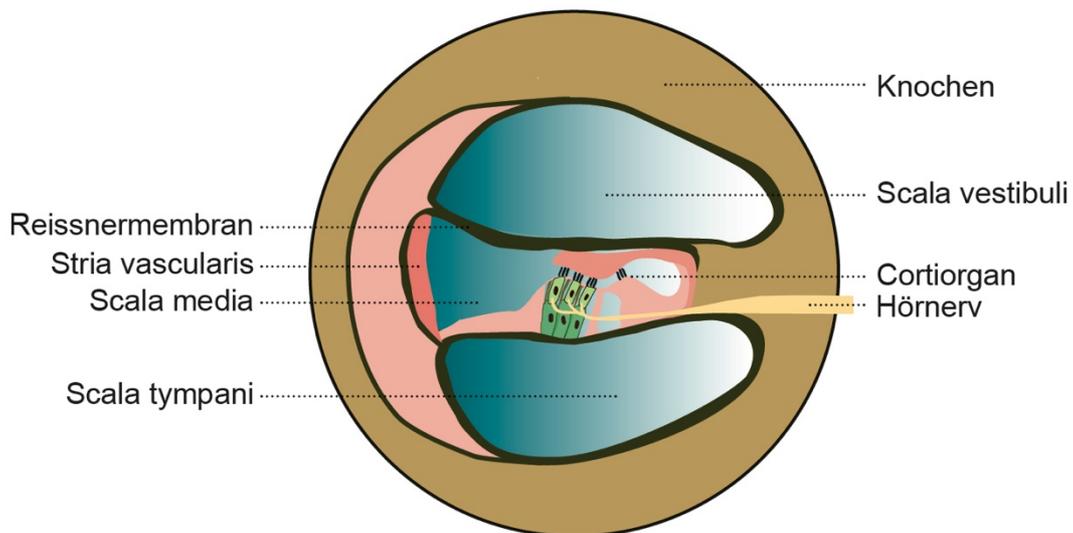


Abbildung 2: Querschnitt der Cochlea mit den perilymphehaltigen Scalae tympani und vestibuli sowie der endolymphhaltigen Scala media. (In Anlehnung an OpenStax, 2016)

Aufgrund der unterschiedlichen Elektrolytzusammensetzung weist Endolymphe gegenüber Perilymphe ein elektrisches Potential von ca. 80 mV auf (endocochleäres Potential) und trägt damit zum Membranpotential der Haarsinneszellen im Cortiorgan bei (Watabe et al., 2017), die ihre Signale über den Hörnerven zu den weiterverarbeitenden, zentralen Hirnstrukturen leiten.

1.1.2.2 Endolymphatischer Hydrops

Ein Ungleichgewicht in der Produktion oder Absorption von Endolymphe kann zum Endolymphaufstau im häutigen Labyrinth- dem sogenannten Endolymphatischen Hydrops führen (Strupp et al., 2013b). Eine Hypothese für die episodische, attackenartige Akutsymptomatik bildet die Membranruptur-Theorie. Die mit Zunahme des Endolymphvolumens einhergehende Dehnung der Membranstrukturen kann zu einem Einreißen der zarten Reissnermembran führen und das Eindringen kaliumreicher Endolymphe in den Perilymphraum verursachen (Valk et al., 2006; Strupp et al., 2013a).

Einleitung

Die Exposition nervaler Innenohrstrukturen gegenüber toxischen Kaliumkonzentrationen bewirkt daraufhin eine Depolarisation der Haarsinneszellen, was die attackenartig auftretenden Symptome wie Tinnitus und Hörminderung erklären kann (Zenner, 1986).

Erstmals beschrieben Hallpike und Cairns bereits 1938 den histopathologischen Befund eines Hydrops des Innenohrs mit Dehnung der Reissnermembran als Ausdruck eines Endolymphaufstaus im häutigen Labyrinth (Hallpike & Cairns, 1938). In den Folgejahren etablierte sich die Hypothese des endolymphatischen Hydrops als histopathologisches Korrelat der Menièreschen Erkrankung (Sajjadi & Paparella, 2008). Über die Entstehung des Hydrops existieren verschiedene Hypothesen. Diskutiert werden Störungen durch entzündliche, infektiöse, allergische oder autoimmun vermittelte Prozesse sowie hypoplastische und vaskuläre Pathologien bis hin zur genetischen Disposition.

Grundsätzlich zeigt sich ein Ungleichgewicht der Innenohrhomöostase, die zur Ausbildung eines endolymphatischen Hydrops führt (Kutlubaev et al., 2020). In histopathologischen Untersuchungen konnten Eckhardt et al. (2019) demonstrieren, dass das Epithel am endolymphatischen Sack empfindlich auf die systemische Natriumaufnahme reagiert und wie in den Nierentubuli aldosteronvermittelte transepitheliale Natriumtransportprozesse aufweist. Degenerative oder hypoplastische Pathologien des endolymphatischen Sacks mit Verlust des Epithels waren dabei assoziiert mit der Entwicklung eines endolymphatischen Hydrops (Eckhardt et al., 2019).

Über welchen Pathomechanismus der Hydrops dann zur Ausbildung vestibulocochleärer Symptome führt ist unklar. So sind im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Endolymphhydrops neben der typischen Menière-Symptomatik auch unspezifische Symptome (Merchant et al., 2005) bis hin zu komplett asymptomatischen Verläufen beschrieben (Foster & Breeze, 2013). Möglich scheint eine Minderperfusion ischämieempfindlicher Gewebe des Innenohrs durch Erhöhung des endolymphatischen Drucks im häutigen Labyrinth, welche bereits vorbestehende Perfusionsstörungen (etwa im Rahmen zerebrovaskulärer Komorbiditäten wie Migräne) aggravieren und damit zur Schädigung der erregbaren Gewebe des Innenohrs führen kann (Foster & Breeze, 2013).

1.1.2.3 Inflammatorische, virale, autoimmune, allergische Prozesse

Erhöhte Zytokinspiegel von Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-6 und Interferon- μ in der Endolymphflüssigkeit weisen auf inflammatorische Prozesse innerhalb des häutigen Labyrinths hin (Lopez-Escamez et al., 2018; Huang et al., 2022; Zhang et al., 2022). Entzündliche Vorgänge könnten dabei in Zusammenhang mit Virusinfektionen stehen und eine Beteiligung des Cytomegalievirus (CMV) wird diskutiert (Dean et al., 2019).

Einleitung

Gleichzeitig deutet die unter Menière-Patienten erhöhte Prävalenz von systemischen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Psoriasis und die ankylosierende Spondylitis an, dass auch autoimmunvermittelte Prozesse an der Pathogenese beteiligt sein könnten (Gazquez et al., 2011).

Die Erkrankung tritt sporadisch auf, Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit zwischen ethnischen Gruppen und eine familiäre Häufung deuten jedoch eine genetische Komponente mit vermutlich autosomal dominantem Erbmuster und geringer Penetranz an (Morrison et al., 2009). Polymorphismen im Gen des *macrophage migration inhibitory factor (MIF)*, einem proinflammatorisches Zytokin, welches, von Makrophagen und T-Lymphozyten ausgeschüttet, die ungeordnete Makrophagenmigration unterdrückt, zeigten in Studien Assoziationen zu Autoimmunerkrankungen, wie der juvenilen rheumatoiden Arthritis sowie zu M. Menière (Yazdani et al., 2013).

Frejo et al. (2017) konnten in einer Fall-Kontrollstudie Assoziationen des short tandem repeat (SNP) rs4947296 im Gen *TNFRSF12A* des TWEAK/Fn14-Signalwegs (einem an Entzündungsreaktionen beteiligten Zytokin) zu Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis ebenso wie zu M. Menière aufzeigen (Frejo et al., 2017).

Berichte über ein verstärktes Auftreten der Symptome nach dem Konsum von Koffein, Alkohol, Schokolade oder größerer Mengen von Salz suggerieren zudem einen allergenvermittelten Zusammenhang (Sajjadi & Paparella, 2008). Eine Disposition zu allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen besteht unter Menière-Patienten etwa dreimal so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung und unterstützt die Hypothese immunvermittelter Innenohrprozesse im Rahmen allergischer Reaktionen (Kutlubaev et al., 2020).

1.1.3 Klinisches Bild und Klassifikation

Klinisch präsentiert sich M. Menière durch spontan auftretende, mehrere Minuten bis Stunden anhaltende Drehschwindelattacken mit einhergehend fluktuierender, tieftonbetonter Hörminderung, Tinnitus und Ohrendruck. Die Symptome treten anfänglich zumeist einseitig auf, im Krankheitsverlauf entwickelt ein Teil der Patienten jedoch auch Symptome auf der Gegenseite (Sajjadi & Paparella, 2008). Das zeitliche Auftreten der Symptome, das Ausmaß der Hörminderung sowie die Ausprägung und Frequenz der Schwindelattacken sind dabei interindividuell hochvariabel (Lopez-Escamez et al., 2015). Nicht einmal die Hälfte aller Patienten (ca. 38%) präsentiert bei Erstmanifestation der Erkrankung die vollständige Symptomtrias (Havia et al., 2002). Aufgrund dieser klinischen Variabilität ist ein diagnostisches Klassifikationssystem essenziell. Im Jahr 1972 erarbeitete die Amerikanische Akademie für Otolaryngologie, Kopf- und Hals-Chirurgie (AAO-HNS) Kriterien (Tabelle 1), die in den Folgejahren mehrfach überarbeitet wurden (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995).

Tabelle 1: Diagnosekriterien der AAO-HNS für M. Menière (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)

Kategorie	Diagnosekriterien
Gesicherter Morbus Menière	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien des sicheren Morbus Menière • zusätzlich histopathologisch nachgewiesener endolymphatischer Hydrops
Sicherer Morbus Menière	<ul style="list-style-type: none"> • zwei oder mehr Schwindelepisoden von mindestens 20 Minuten Dauer • audiometrisch nachgewiesene Hörminderung bei mind. einer Untersuchung • Tinnitus und/oder Ohrendruck auf dem betroffenen Ohr • keine andere, mindestens ebenso wahrscheinliche Ursache
Wahrscheinlicher Morbus Menière	<ul style="list-style-type: none"> • eine Schwindelepisode • audiometrisch nachgewiesene Hörminderung bei mind. einer Untersuchung • Tinnitus und/oder Ohrendruck auf dem betroffenen Ohr • keine andere, mindestens ebenso wahrscheinliche Ursache
Möglicher Morbus Menière	<ul style="list-style-type: none"> • Episodischer Schwindel ohne audiometrisch nachgewiesene Hörminderung oder • Sensorineurale Hörminderung (ggf. fluktuierend) mit Schwankschwindel, jedoch ohne sichere Schwindelepisoden • Keine andere, mindestens ebenso wahrscheinliche Ursache

AAO-HNS: Amerikanische Akademie für Otolaryngologie, Kopf und Hals-Chirurgie

Nach diesen Kriterien handelt es sich um einen sicheren M. Menière bei zwei oder mehr Schwindelepisoden von mindestens 20 Minuten Dauer, einer audiometrisch nachweisbaren Hörminderung bei mindestens einer Untersuchung, Tinnitus oder Ohrendruck auf dem betroffenen Ohr und dem Ausschluss anderer Ursachen. Das zusätzliche Vorliegen eines endolymphatischen Hydrops definiert den gesicherten M. Menière. Der wahrscheinliche M. Menière umfasst das Vorliegen einer eindeutigen Schwindelattacke von mindestens 20 Minuten Dauer sowie einer audiometrisch nachgewiesenen Hörminderung mit Symptomen wie Tinnitus oder Ohrendruck auf dem betroffenen Ohr, sofern andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten. Ein Auftreten von Schwindelepisoden ohne dokumentierten Hörverlust oder eine mit unspezifischem Schwankschwindel einhergehende, fluktuierende oder konstante Innenohrschwerhörigkeit wird in einer letzten Kategorie als möglicher M. Menière definiert (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995). Unter dem Dach des Klassifikationskomitees der Bárány-Gesellschaft wurde in Kooperation der AAO-HNS, der japanischen Gesellschaft

Einleitung

für Gleichgewichtsstörungen, der Europäischen Akademie für Otologie und Neurootologie (EAONO) und der koreanischen Gesellschaft für Gleichgewichtsstörungen nach einem 4 Jahre andauernden Näherungsverfahren 2015 ein Konsensuspapier zu den Diagnosekriterien für M. Menière vorgestellt (Lopez-Escamez et al., 2017). Die bestehenden Diagnosekriterien wurden dabei modifiziert (Tabelle 2) und M. Menière in zwei klinische Kategorien gefasst:

- Sicherer M. Menière
- Wahrscheinlicher M. Menière

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Bárány-Gesellschaft von 2015 für M. Menière (Lopez-Escamez et al., 2015)

Kategorie	Diagnosekriterien
Sicherer M. Menière	<ul style="list-style-type: none">• zwei oder mehr Schwindelepisoden von mindestens 20 Minuten bis maximal 12 Stunden Dauer• audiometrisch nachgewiesene Hörminderung bei mindestens einer Untersuchung• Tinnitus und/oder Ohrendruck auf dem betroffenen Ohr• keine andere, mindestens ebenso wahrscheinliche Ursache
Wahrscheinlicher M. Menière	<ul style="list-style-type: none">• zwei oder mehr Schwindelepisoden von mindestens 20 Minuten bis maximal 24 Stunden Dauer• Tinnitus und/oder Ohrendruck auf dem betroffenen Ohr• keine andere, mindestens ebenso wahrscheinliche Ursache

Der vor der Möglichkeit einer bildmorphologischen Darstellung via MRT nur histopathologisch ermittelbare endolymphatische Hydrops ist nicht mehr Bestandteil der neuen Diagnosekriterien. Die klinischen Kategorien "gesichert" und "sicher" wurden hierbei zusammengefasst. Zudem ist die maximale Dauer einer Schwindelepisode auf 12 Stunden für den „sicheren M. Menière“ und auf 24 Stunden für den „wahrscheinlichen M. Menière“ eingegrenzt. Nur noch die Diagnose des „sicheren M. Menière“ erfordert zudem den audiometrischen Nachweis einer tieftonbetonten Hörminderung, es werden jedoch auch für den „wahrscheinlichen M. Menière“ mind. zwei Schwindelepisoden vorausgesetzt. Die Kategorie eines „möglichen M. Menière“ wurde ersatzlos gestrichen.

Im Rahmen des peripheren Funktionsdefizits im Bereich des Labyrinths führt die Erkrankung zu drei abzugrenzenden vestibulären Störungen (Lacour & Sterkers, 2001):

- die Wahrnehmung von Scheinbewegungen (Schwindel)
- die Okulomotorik betreffend (Spontannystagmus, Blickdivergenz, Oszillopsien) und
- die Körperhaltung betreffend (Fallneigung, Gleichgewichtsstörung, Abweichung lokomotorischer Bewegungsbahnen)

Einleitung

Aufgrund der Unvorhersehbarkeit ihres Auftretens bedeuten insbesondere die anfallsartigen Schwindelepisoden für Betroffene einen hohen Leidensdruck (Strupp et al., 2008; Webster et al., 2023a).

Als Schwindel oder Vertigo wird die Wahrnehmung von Bewegung des eigenen Körpers oder der Umwelt bezeichnet, ohne dass eine Solche tatsächlich vorhanden ist (sogenannte Scheinbewegungen) (Lopez-Escamez et al., 2017). Klassischer Weise treten die Attacken spontan auf. Es gibt jedoch auch Berichte, nach denen Schwindelattacken nach dem Verzehr bestimmter Lebensmittel, durch Druckänderungen oder laute, niederfrequente Töne (sogenanntes Tullio-Phänomen) ausgelöst wurden (Lopez-Escamez et al., 2017). Klinisch ist der für den M. Ménière typische Drehschwindel von anderen Schwindelformen wie Liftschwindel, Benommenheits- und Schwankschwindel abzugrenzen, welche mit differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen assoziiert sind. Einhergehen können diese Schwindelattacken mit einer ausgeprägten Stand- und Ganginstabilität bis hin zur plötzlichen Sturzattacke (Tumarkin-Krise), sogenannte *vestibular drop attacks* sowie vegetativen Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Kopfschmerzen (Kutlubaev et al., 2020)

Der mit einer Schwindelattacke auftretende horizontale Nystagmus erschwert es den Betroffenen, Dinge und Gegenstände mit dem Blick zu fixieren und führt optisch zu einer verwackelten Wahrnehmung (sogenannte Oszillopsien) der Umwelt (Straube, 2005).

Der Tinnitus wird ebenso zumeist einseitig auf dem betroffenen Ohr wahrgenommen und zeigt eine variable Klangcharakteristik (Havia et al., 2002). Damit einher geht in vielen Fällen ein Druckgefühl auf dem betroffenen Ohr sowie eine Verschlechterung des Hörvermögens, zumeist im Tieftonbereich (Foster & Breeze, 2013). Während die Akutsymptomatik zwischen den Attacken weitestgehend remittiert und die Attackenfrequenz im Verlauf oftmals sogar abnimmt (Perez-Garrigues et al., 2008) kommt es mit Fortschreiten der Erkrankung mitunter zur Entwicklung einer chronischen Gleichgewichtsstörung und zur Zunahme der Hörminderung auch höherer Frequenzen (Morrison et al., 2009; Kutlubaev et al., 2020). Die Erkrankung verläuft chronisch und ist aktuell nicht heilbar. Die Unvorhersehbarkeit der Attacken kann zu einem Gefühl der Machtlosigkeit und des Kontrollverlustes bis hin zu Angst- und Panikattacken führen und beeinflusst stark die psychosoziale Gesundheit der Patienten (Kato et al., 2004). Während des chronischen Verlaufs der Erkrankung kann die Angst vor einer solchen Attacke zu einem starken Vermeidungsverhalten und sozialem Rückzug führen, mit den einhergehenden Einschränkungen auf das Sozial- und Berufsleben sowie der Lebensqualität der Betroffenen (Patel et al., 2020). So zeigt sich unter Patienten mit Morbus Ménière eine erhöhte Prävalenz von Angstzuständen und Depressionen (Lahiji et al., 2022; Bruderer et al., 2017; Coker et al., 1989).

1.1.4 Diagnostik

Da kein objektivierbarer diagnostischer Marker existiert, fußt die Diagnostik neben apparativen Untersuchungen wie der Audiometrie vor allem auf einer ausführlichen Anamnese der Symptome und klinischen Tests und dient insbesondere dem Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen (Nevoux et al., 2018). Die Diagnostik wird erschwert durch das Fehlen eines diagnostischen Goldstandards, die zum Teil uneinheitlich angewendeten Diagnosekriterien sowie Differentialdiagnosen, die ebenfalls mit Schwindel und Hörminderung einhergehen wie die vestibuläre Migräne (Umemoto et al., 2023) oder das Vestibularisschwannom (Wang et al., 2021), zumal sich in beschwerdefreien Intervallen der Erkrankung, insbesondere im Frühstadium, mitunter Normalbefunde beobachten lassen.

Wesentliche Elemente in der Diagnostik des M. Menière stellen dar:

- Klinischer Befund
- Binokulare Ohrmikroskopie zur Beurteilung von Gehörgang und Trommelfell
- Tonaudiometrie zur Ermittlung der Hörschwelle für Luft- und Knochenleitung
- Ggf. objektive Impedanzaudiometrie mittels Tympanometrie und/oder Stapediusreflexmessung u.a. zur Beurteilung der Mittelohrstrukturen
- Prüfung auf Spontan- und Lagerungsnystagmen z.B. mittels Frenzelbrille, Elektronystagmografie oder Videookulographie
- Video-Kopfimpulstest und kalorische Testung zur Bestimmung der betroffenen Seite und Nachweis eines vestibulären Funktionsdefizits
- Ggf. vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) zur Beurteilung des Sacculus (Güneri et al., 2016)

M. Menière ist eine Ausschlussdiagnose nach klinischen Kriterien. In den überarbeiteten Diagnosekriterien der Báránygesellschaft von 2015 stellt die Audiometrie das einzige apparative Diagnostikverfahren dar (Lopez-Escamez et al., 2015). Darunter werden apparative Untersuchungsmethoden zusammengefasst, durch die die Hörleistung überprüft und eventuelle Hörstörungen detektiert werden können. Große Bedeutung und ein Basisinstrument sowohl in der Diagnostik als auch in der Beurteilung des Krankheitsstadiums hat die Tonaudiometrie, mit deren Hilfe die Hörschwelle für die Luft- und Knochenleitung bestimmt und damit Schallleitungs- und Schallempfindungsstörungen ermittelt werden können (Güneri et al., 2016). Erschwert wird dies durch den fluktuierenden Verlauf der Hörminderung in frühen Phasen der Erkrankung, die sich im weiteren Krankheitsverlauf oftmals jedoch zur dauerhaften Hörstörung, klassischerweise beginnend im Tieftonbereich (125-1000 Hz) und mit Fortschreiten der Erkrankung auch im Bereich höherer Frequenzen (2000-8000 Hz) entwickelt (Savastano et al., 2006; Kutlubaev et al., 2020).

Einleitung

Im Kriterienpapier der AAO-HNS von 1995 wurde die Hörminderung des sicheren M. Menière als audiometrisch objektivierbare Schallempfindungsschwerhörigkeit mit einem mittleren Hörverlust von 15 dB der Frequenzen 250/ 500/ 1000 Hz bei oder einem mittleren Hörverlust von 20 dB der Frequenzen 500/ 1000/ 2000/ 3000 Hz definiert (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995). In den neueren Diagnosekriterien der Bárány-Gesellschaft von 2015 wurde diese Definition überarbeitet und die Hörminderung als eine, im Vergleich zum gesunden Ohr, erhöhte Knochenleitungsschwelle um mehr als 30 dB bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Frequenzen unter 2000 Hz festgelegt (Lopez-Escamez et al., 2017).

Mittels Videonystagmografie zeigt sich in der frühen Phase des Schwindelanfalls ein in Richtung des betroffenen Ohrs gerichteter horizontal rotierender Nystagmus („irritativer“ Nystagmus) und in der späteren Phase ein vom betroffenen Ohr weggerichteter, „paralytischer“ Nystagmus (Noh et al., 2021). Neuere Verfahren wie der Skull Vibration-Induced Nystagmus Test haben bei Patienten mit M. Menière zudem eine hohe Sensitivität in der Detektion des peripheren Vestibulardefizits auch außerhalb eines Schwindelanfalls (Teggi et al., 2021).

Bildgebende Verfahren, wie die kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) bieten darüber hinaus die Möglichkeit einen Endolymphhydrops hochauflösend darzustellen und die Verdachtsdiagnose M. Menière stützen zu können (Lucinda et al., 2018), dienen jedoch vor allem dem Ausschluss bildmorphologisch darstellbarer Differentialdiagnosen, die mit einem endolymphatischen Hydrops einhergehen können wie dem Vestibularisschwannom (Wang et al., 2021).

1.1.5 Therapie

Ziel der Therapie ist zum einen die Linderung der Akutsymptomatik während einer Episode, zum anderen die Reduktion der Frequenz der Episoden sowie die Verhinderung eines progredienten Fortschreitens bereits bestehender vestibulocochlärer Defizite (James & Burton, 2001). Erfolge sollte dies zunächst durch einen möglichst konservativen Therapieansatz und unter Berücksichtigung der Hauptbeschwerden des Patienten (Nevoux et al., 2018; Zwergal et al., 2019).

Zur symptomatischen Behandlung akuter Symptome wie Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen kommen Medikamente aus der heterogenen Gruppe der Antivertiginosa zum Einsatz (Strupp et al., 2013b). Darunter zählen Antihistaminika, Anticholinergika, Benzodiazepine oder Neuroleptika. Der symptomlindernde Effekt besteht wohl vor allem in der antiemetischen und sedierenden Wirkung (Kutlubaev et al., 2020). Im Hinblick der damit einhergehenden Einschränkungen, insbesondere im Kontext von Arbeitsfähigkeit und Verkehrstauglichkeit sollte nur eine zeitlich begrenzte, symptomatische Behandlung der Akutsymptome hiermit

Einleitung

erfolgen. Empfehlungen zur Langzeitbehandlung, die insbesondere die Prävention weiterer Schwindelattacken zum Ziel hat, sind dagegen uneinheitlich. Im Rahmen des Weltkongresses der IFOS (International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies) 2017 in Paris entwickelte eine Kommission von sechs Experten aus vier Kontinenten (Asien, Europa, Amerika und Australien) ein Konsensuspapier, auf dessen Grundlage Algorithmen eines stufenartigen, therapeutischen Vorgehens in der Menière-Behandlung abgeleitet werden können (Nevoux et al., 2018).

Die erste Stufe umfasst Maßnahmen zur Anpassung des Lebensstils, darunter u.a. Konzepte zur Stressreduktion und zur Verbesserung der Schlafhygiene, ggf. schlafdiagnostisch begleitet (etwa durch Abklärung einer eventuell vorliegenden obstruktiven Schlafapnoe) (Nevoux et al., 2018) ebenso wie eine salzarme Ernährungsweise (weniger als 2g Salz pro Tag) (Sajjadi & Paparella, 2008). Der Effekt einer solchen restriktiven Salzzufuhr beruht hierbei möglicherweise auf einer Hochregulation von Aldosteron und einer dadurch gesteigerten Endolymphrückresorption (Miyashita et al., 2017) und kann, wie auch der Verzicht auf den Konsum von Kaffee, Tabak oder Alkohol, zur Prävention von Schwindelattacken beitragen (Nevoux et al., 2018; Kutlubaev et al., 2020). Metaanalysen zum Effekt diätätischer Maßnahmen und Änderungen des Lebensstils in der Behandlung des M. Menière ergaben jedoch nur eine sehr ungewisse Evidenz (Webster et al., 2023b).

Einen medikamentösen Ansatz bietet die Verwendung von Diuretika, wie Hydrochlorothiazid, Triamteren oder Spironolacton (Sajjadi & Paparella, 2008). Hintergrund ist die Annahme, dass das pathologisch erhöhte Endolymphvolumen im Rahmen der gestörten Endolymphresorption durch Diuretika positiv beeinflusst werden kann. In Untersuchungen zeigte sich jedoch keine oder nur sehr geringe Evidenz einer diuretischen Behandlung im Hinblick auf die Menièresymptomatik (Burgess & Kundu, 2006; Webster et al., 2023a). Zudem ist die gleichzeitige Einnahme von Diuretika und eine salzarme Ernährungsweise hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen wie Elektrolytverschiebungen nicht generell empfohlen (Spiegel et al., 2017).

Eine große Bedeutung in der konservativen Behandlung von M. Menière hat der Einsatz von Betahistin, das in vielen Ländern als medikamentöse Erstlinientherapie etabliert ist (Bruderer et al., 2017). Trotz der breiten Verwendung ist die Evidenz des Medikaments unklar und verschiedene Studien demonstrierten interindividuell stark voneinander abweichende Behandlungsergebnisse. In einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie von Adrion et al. (2016) über einen Beobachtungszeitraum von 9 Monaten fand sich keine Überlegenheit einer Betahistinbehandlung mit 3x16 und 3x48 mg pro Tag gegenüber Placebo (Strupp et al., 2008; Adrion et al., 2016).

Einleitung

In einem Cochrane-Review von James & Burton (2001) deuteten die meisten der 7 eingeschlossenen Studien auf eine Verringerung der Schwindelsymptomatik unter Betahistintherapie hin, jedoch erfüllte keine der Studien den höchsten Qualitätsstandard und Ergebnisse könnten durch methodische Mängel verzerrt worden sein (James & Burton, 2001). Auch in einer systemischen Übersichtsarbeit von Webster et al. (2023a) war die Erhebung einer Metaanalyse aufgrund unterschiedlicher Endpunkte, follow-up-Zeiträume und angewandter Methodik unter den 7 eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien nicht möglich und die Evidenz der Ergebnisse nur von geringer bis sehr geringer Sicherheit (Webster et al., 2023a). Ebenso fehlte die Evidenz einer Wirksamkeit von Betahistin im Vergleich zu Placebo auf das Symptom Tinnitus (Wegner et al., 2018).

Bei Versagen konservativer und medikamentöser Verfahren besteht in einer zweiten Therapiestufe die Möglichkeit der intratympanalen Applikation von Corticosteroiden oder des Aminoglykosids Gentamicin. Letzteres führt aufgrund seiner ototoxischen Eigenschaften zum Untergang von Endolymphproduzierenden Zellen der Stria vascularis, jedoch auch zum Untergang von Haarzellen des Cortiorgans (Yetişer, 2018), was einerseits zwar vielfach zu einer Verbesserung der Schwindelsymptomatik führt, oftmals jedoch auch mit einer Verschlechterung des Hörvermögens einhergeht. Im Vergleich beider Verfahren zeigt sich möglicherweise ein besserer Effekt von intratympanal injiziertem Gentamicin im Vergleich zu Glucocorticoiden auf den Tinnitus und das Druckgefühl, während das Ergebnis auf die Hörleistung bei beiden Verfahren vergleichbar ist (Gabra & Saliba, 2013).

Die dritte Stufe bildet die chirurgische Intervention. Einen wesentlichen Angriffspunkt stellt hierbei der Saccus endolymphaticus dar, der unter anderem mit der Resorption von Endolymph in Verbindung gebracht wird und dessen chirurgische Eröffnung (Sakkotomie) zum Zweck eines verbesserten Endolymphabflusses und damit einhergehender Druckentlastung bereits 1927 durch Georges Portmann beschrieben wurde (Portmann, 1927).

In einer Cochrane-Analyse konnte jedoch keine Evidenz einer Überlegenheit der chirurgischen Intervention mittels Sakkotomie gegenüber Placebo gefunden werden (Pullens et al., 2013). Die Sicherheit dieses Eingriffs auf die dauerhafte Beseitigung des Hydrops scheint ebenso fraglich. MRT-Untersuchungen mit intratympanal injiziertem Gadolinium vor und nach unilateraler Sakkotomie bei Patienten mit M. Menière zeigten postinterventionell nur geringe oder keine Effekte auf den endolymphatischen Hydrops trotz Besserung der Schwindelsymptomatik (Zhang et al., 2016). Der Einfluss des endolymphatischen Hydrops auf die Symptomatik des M. Menière ist somit umstritten und destruierende chirurgische Eingriffe wie die Ablation des häutigen Labyrinths (Labyrinthektomie) oder die Neurektomie des Nervus vestibulocochlearis sollten nicht mehr durchgeführt werden.

1.2 Betahistin

Betahistin (*N*-methyl-2-(2-pyridyl)ethylamin oder 2-Pyridinethanmethylamin) ist ein Medikament aus der heterogenen Wirkstoffklasse der Antivertiginosa mit einem geringen Molekulargewicht von 136 g/mol (Elkomy et al., 2018). Es gehört zur Gruppe der β -2-Pyridylalkylamine mit einem *n*-methylierten Pyridinring als chemische Grundstruktur und der Summenformel $C_8H_{12}N_2$ (Abbildung 3). Der Wirkstoff ist verwandt mit dem körpereigenen Gewebshormon und Neurotransmitter Histamin (Lacour & Sterkers, 2001).

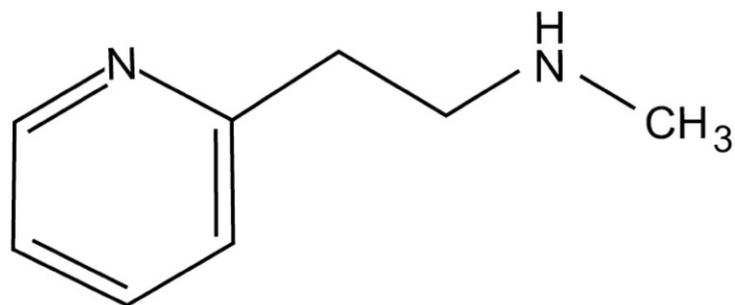


Abbildung 3: Strukturformel des Betahistinmoleküls mit der Summenformel $C_8H_{12}N_2$

Erstmals 1968 in Kanada eingesetzt, ist Betahistin in mehr als 80 Ländern, darunter Deutschland, Frankreich und Japan sowie in Teilen Australiens als Therapieverfahren in der Behandlung von M. Menière etabliert, u.a. in den USA aufgrund unzureichender Daten zur Wirksamkeit von der Food and Drug Administration (FDA) jedoch nicht zugelassen (Jeck-Thole & Wagner, 2006; Nevoux et al., 2018; Biswas & Dutta, 2018). Empfohlen wird die Einnahme von 3x 48 mg pro Tag, wobei in Einzelfällen auch höhere Dosierungen von bis zu 720 mg pro Tag ohne Entwicklung relevanter Nebenwirkungen vertragen wurden (Strupp et al., 2013a; Magnan et al., 2018).

1.2.1 Histamin und histaminerges System

Histamin ist ein biogenes Amin und kommt im menschlichen Körper als Gewebshormon und Neurotransmitter vor. Neben der großen Bedeutung im Rahmen allergischer Reaktionen, steuert es im zentralen Nervensystem über histaminerge Projektionen verschiedene Funktionen kortikaler und subkortikaler Strukturen und hat dadurch Einfluss auf Vigilanz und Wachheit, hypophysäre Funktionen, Thermoregulation und kardiovaskuläre Steuerung (Lacour & Sterkers, 2001). Es kann die Blut-Hirnschranke nicht überwinden und befindet sich im ZNS in synaptischen Vesikeln in den Nervenendigungen histaminergener Neurone, wo es von der Histidindecaboxylase (HDC) aus der Aminosäure Histidin synthetisiert wird und seine

Einleitung

Wirkung im Körper über vier verschiedene G-Protein-gekoppelte Histaminrezeptoren ausübt: H₁-, H₂-, H₃- und H₄ (Hirasawa, 2019). Während der postsynaptische H₂-Rezeptor u.a. an der Säuresekretion in Parietalzellen des Magens beteiligt ist und der H₄-Rezeptor primär auf Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten gefunden wurde (Hofstra et al., 2003) stellen insbesondere der H₁- und H₃-Rezeptor Zielrezeptoren für Betahistin dar (Strupp et al., 2023). Durch Histamin aktiviert leitet der H₁-Rezeptor sein Signal an ein G_{q/11}-Protein weiter, welches zur Aktivierung der Phospholipase C führt (Hirasawa, 2019). Diese bildet aus Membranlipiden die *second messenger* Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerol. IP3 bewirkt die Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Reticulum, welche zusammen mit Diacylglycerin und anderen Phospholipiden die Proteinkinase C aktivieren (Zhong & Darmani, 2021). Letztere führt schließlich über zahlreiche weitere nachgeschaltete Signalkaskaden beispielsweise zur Vasodilatation von Gefäßen (Neumann et al., 2023) und zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Gao et al., 2022). Der H₃-Rezeptor befindet sich unter anderem in präsynaptischen histaminergen Nervenendigungen, wo er als inhibitorischer Autorezeptor im Sinne einer Feedback-Kontrolle die Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern inhibiert (Hill et al., 1997; Van Cauwenberge & De Moor, 1997). Durch Histamin aktiviert führt er über ein G_{i/o}-Protein zur Hemmung der Histaminsynthese durch die HDC und reguliert über nachgeschaltete Signalwege die Freisetzung von Neurotransmittern aus den Vesikeln, wie Acetylcholin, Serotonin, Dopamin und Histamin (Passani & Blandina, 2011).

1.2.2 Periphere Wirkung

Betahistin hat einerseits einen starken antagonistischen Effekt an präsynaptischen H₃-Rezeptoren, die sich auch auf Nervenzellen des Gleichgewichtsorgans befinden, andererseits hat es einen schwachen, agonistischen Effekt an H₁-Rezeptoren (Ramos Alcocer et al., 2015; Lacour & Sterkers, 2001; Strupp et al., 2023). Die Aktivierung des H₁- und H₃-Rezeptors führt insbesondere an kleinen Gefäßen (Durchmesser < 80 µm) des Innenohrs, wie Arteriolen und Venolen durch Relaxation präkapillärer Sphinkter zur Vasodilatation und einer Erhöhung des Blutflusses (Stoll, 1993; Dziadziola et al., 1999). Auch über die H₃-Rezeptor-vermittelte Vasodilatation der A. cerebellaris anterior inferior steigerte Betahistin in Tierversuchen die Cochleadurchblutung um bis zu 20% (Laurikainen et al., 1998). Eine Hypothese besteht in der Annahme, dass die Wirkung Betahistins in einer Zunahme der Innenohrdurchblutung, insbesondere der Stria vascularis beruht (Kloos et al., 2023) und durch die gleichzeitige Verminderung der Endolymphproduktion und Steigerung der Endolymphresorption zu einer Verbesserung der Endolymphhomöostase führt (Strupp et al., 2013b; Chen et al., 2003; Laurikainen et al., 1998).

1.2.3 Zentrale Wirkung

Die Erregung der sensorischen Nervenzellen des Labyrinths laufen über afferente Nervenbahnen über den Nervus vestibulocochlearis zum Hirnstamm, wo sie im Bereich der medulla oblongata in beidseits vier Vestibulariskerne projizieren, welche ebenso Projektionsort für afferente Bahnen des visuellen und sensomotorischen Systems darstellen. Als Integrationsort dieser Informationen spielen die Vestibulariskerne eine bedeutende Rolle bei der Kontrolle der Körperhaltung, des Gleichgewichts und der Kopf- und Blickstabilisierung im Raum und geben über efferente Bahnen zu übergeordneten Hirnstrukturen auf zentraler Ebene Rückmeldung über Körperposition und -bewegung (Lacour & Sterkers, 2001). Histamin bindet im ZNS insbesondere an H₃- und H₄-Rezeptoren, die die Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern regulieren (Hirasawa, 2019). Untersuchungen zeigen, dass die erhöhte oder unausgeglichene Aktivität in den Vestibulariskernkomplexen mit einer Aktivierung des histaminergen Systems einhergeht, wobei Betahistin möglicherweise über eine H₃-Rezeptorvermittelte Freisetzung von Histamin einen modifizierenden Einfluss auf die Aktivität der zentralen Vestibulariskerne und auf deren Verarbeitung sensorischer Informationen hat (Lacour & Sterkers, 2001). Im Tiermodell konnten Horii et al. nach 15-minütiger Spülung des Mittelohrs mit Eiswasser und auf 45°C angewärmtem Wasser eine Steigerung der Histaminfreisetzung im Hypothalamus auf 190-200% der basalen Histaminfreisetzung nachweisen (Horii et al., 1993). Die Freisetzung von Histamin zeigte in Untersuchungen dabei einen inhibitorischen Einfluss auf die Feuerungsrate von Nervenzellen des Nucleus vestibularis medialis um 78% und um 68% im Nucleus vestibularis lateralis (Kirsten & Sharma, 1976). Über diesen Effekt bewirkt Betahistin auf zentraler Ebene eine Herabsetzung der Tonusdifferenz im Vestibulariskerngebiet (Stoll, 1993) Insbesondere der H₃-Rezeptor scheint in diesem Prozess eine Schlüsselrolle bei der vestibulären Kompensation, der Verhaltenswiederherstellung und der Symptomverbesserung einzunehmen (Casani et al., 2018).

1.2.4 Verstoffwechslung

Betahistin wird vollständig im Intestinaltrakt absorbiert und rasch zu 2-Pyridylessigsäure (2-PAA) abgebaut (Botta et al., 2001). Da Betahistin auch in höheren Dosierungen von bis zu 200mg im Blutplasma nicht direkt nachweisbar ist, eignet sich für pharmakokinetische Untersuchungen die Erfassung der 2-PAA-Konzentration im Blutplasma (Moorthy et al., 2015). Experimentell zeigte sich bereits 15-60 Minuten (T_{max}) nach oraler Betahistingabe eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 2-PAA gefolgt von einem schnellen Absinken (Plasmahalbwertszeit 3-5 Stunden) auf niedrige Plasmaspiegel (Strupp et al., 2023; Elkomy et al., 2018; Tighilet et al., 2018; Chen et al., 2003). Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien demonstrierten, dass die Verstoffwechslung von Betahistin einem starken first-pass-Metabolismus in Leber und Gastrointestinaltrakt unterworfen ist und dem enzymatischen

Einleitung

Abbau durch Monoaminoxidasen unterliegt (Sternson et al., 1974). Sternson et al. (1974) wiesen nach, dass die Verstoffwechslung über zwei enzymatische Schritte erfolgt: In einem ersten Schritt wird Betahistin durch Monoaminoxidasen zu 2-Pyridylacetaldehyd oxidiert. In einem alternativen Weg erfolgt die Oxidierung der zuvor N-demethylierten Form 2-(2-Aminoethyl)-pyridin (Aminoethylpyridin). Das entstandene Aldehyd wird schließlich von einer Aldehydoxidase zu 2-PAA oxidiert oder durch eine Aldehydreduktase zum Alkohol 2-(2-Hydroxyethyl)-pyridin (Hydroxyethylpyridin) reduziert (Sternson et al., 1974; Konzett et al., 1971). In Abbildung 4 ist die Verstoffwechslung von Betahistin zu seinem Endmetaboliten 2-PAA schematisch dargestellt. In-vivo-Studien wiesen ebenso für die Metabolite Aminoethylpyridin und Hydroxyethylpyridin einen Effekt auf die Erhöhung der Innenohrdurchblutung nach, während sich für 2-PAA kein solcher Effekt zeigte (Bertlich et al., 2014).

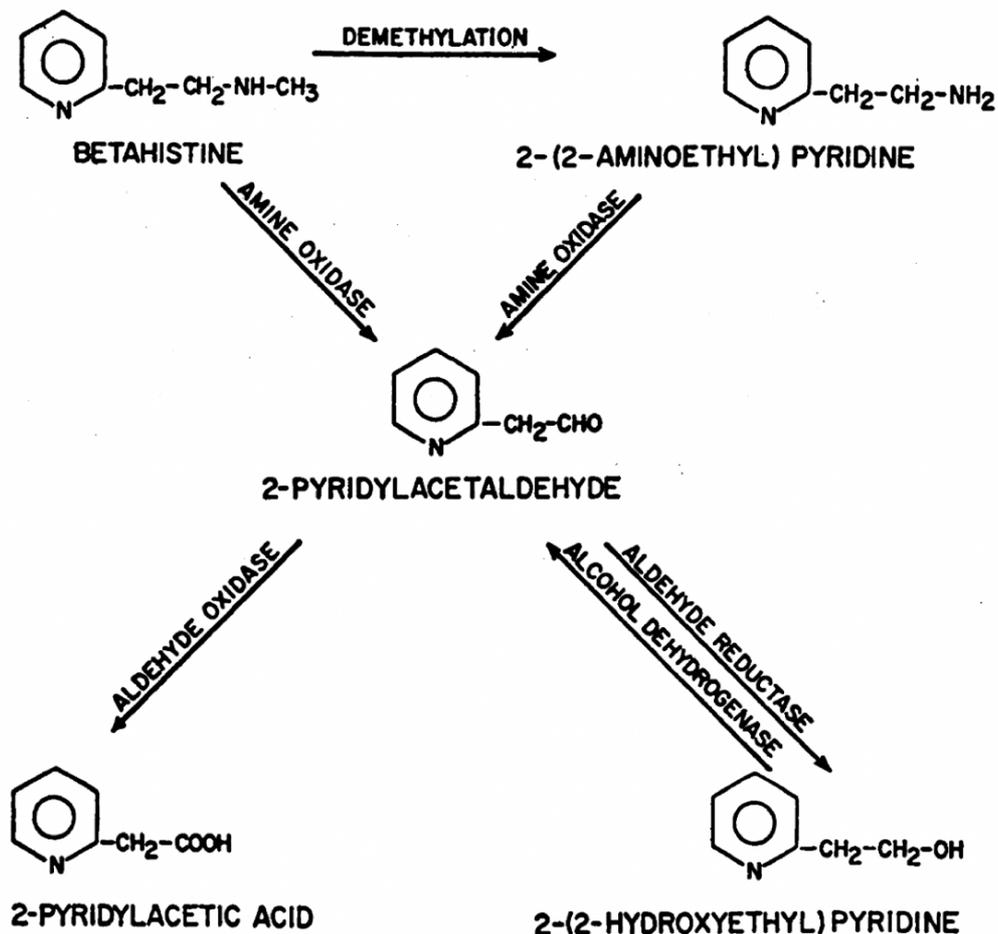


Abbildung 4: Stoffwechselwege von Betahistin. Durch Monoaminoxidasen erfolgt die Metabolisierung von Betahistin (oder der demethylierten Form Aminoethylpyridin) zu 2-Pyridylacetaldehyd. Das entstandene Aldehyd wird durch die Aldehydreduktase zu Hydroxyethylpyridin reduziert oder durch die Aldehydoxidase zu Pyridyllessigsäure oxidiert. (Konzett et al., 1971)

1.3 Monoaminoxidase

Monoaminoxidasen (MAO) sind körpereigene Enzyme, die sich in der äußeren Mitochondrienmembran befinden und zur Gruppe der Oxidoreduktasen gehören (Nair et al., 1993). Sie katalysieren die oxidative Desaminierung von monoaminergen Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin unter Verbrauch von Wasser und Sauerstoff zu Aldehyden, Ammoniak und Wasserstoff (Bortolato et al., 2008). Im menschlichen Körper findet man die Isoenzyme MAOA und MAOB, die in den meisten Geweben coexprimiert werden, sich hinsichtlich ihrer Gewebeexpression und ihrer Spezifität für ihre Substrate jedoch zum Teil unterscheiden (Grimsby et al., 1990). Beide Enzyme entstammen von unterschiedlichen Genen. Die Gene, die für die Enzyme kodieren, befinden sich in relativer Nähe zueinander auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms Xp11.3 (Abbildung 5) zwischen den Banden Xp11.23 und Xp11.4 (Levy et al., 1989; Sabol et al., 1998; Shih et al., 1999). Getrennt von ca. 20 kb befinden sie sich in gegensätzlicher Richtung in End-zu-End-Stellung voneinander und weisen eine gleiche Anzahl an Exons (15) und eine gleiche Intron-Exon-Organisation auf, was vermuten lässt, dass sich beide Gene von einer Duplikation eines gemeinsamen Urgens abgeleitet haben könnten (Shih et al., 1999; Bortolato et al., 2008; Eccles et al., 2012). Ein Vergleich der Aminosäuresequenz beider Enzyme zeigt, dass die Proteine zu 70% identisch sind (Lan et al., 1989; Bach et al., 1988).

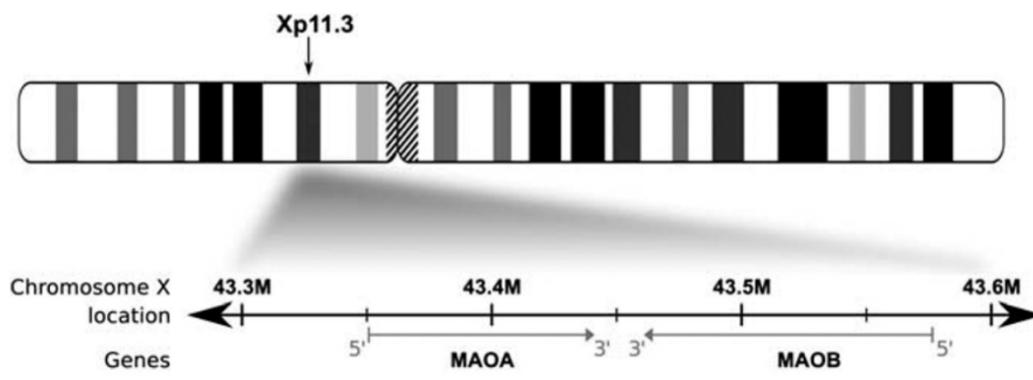


Abbildung 5: Darstellung des X-Chromosoms und der Genloci *MAOA* und *MAOB*. Die Gene *MAOA* und *MAOB* befinden sich in relativer Nähe zueinander und End-zu-Endlage auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms. Xp = kurzer Arm des X-Chromosoms, MAOA = Monoaminoxidase A; MAOB = Monoaminoxidase B; M = 1 Million Basen. (Eccles et al., 2012)

Durch den Abbau monoaminerger Neurotransmitter haben Monoaminoxidasen eine regulatorische Funktion bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung neuronaler Kreisläufe sowie an der Regulierung motorischer Koordination, des Gedächtnisses und der Modulation von emotionalem Verhalten, das sich in Aggressivität, Ängstlichkeit, Impulsivität und depressivem bis antisozialem Verhalten widerspiegeln kann (Shih et al., 2018; Mertins et al.,

2011). Als regulatorische Stellschraube für die Verstoffwechslung und den Abbau von Monoaminen und Neurotransmittern stellen Monoaminoxidasen darüberhinaus Schlüsselenzyme für die pharmakotherapeutische Intervention neuropsychiatrischer Erkrankungen dar (Finberg & Rabey, 2016). Dabei vermindert bzw. verlangsamt die medikamentöse Enzymhemmung durch selektive oder unselektive MAO-Hemmer den Abbau der Neurotransmitter, erhöht deren Konzentration im synaptischen Spalt und führt damit indirekt zu einer Verstärkung der jeweiligen monoaminergen Effekte.

1.3.1 Chemische Reaktion

Monoaminoxidasen überführen Monoamine unter oxidativer Desaminierung und Verwendung des kovalent gebundenen Cofaktors Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) in die Aldehydform (Bortolato et al., 2008; Shih et al., 1995). Die entstandenen Aldehyde haben zytotoxische Eigenschaften. Daher ist das Enzym funktionell mit einer NAD(H)-abhängigen Aldehyddehydrogenase (ALDH) verbunden, die die Aldehyde in einer weiteren Reaktion zu Carbonsäuren oxidiert (Abbildung 6) oder durch die Aldehydreduktase (ALR) zu Alkoholen reduziert (Bortolato & Shih, 2011). Der ebenfalls zellschädigenden Wirkung der Nebenprodukte Ammoniak und Wasserstoffperoxid durch die Entstehung von Sauerstoffradikalen wirken die Enzyme Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase entgegen, wobei ein Zusammenhang des neurotoxischen Effekts dieser Metabolite mit der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen vermutet wird (Bortolato & Shih, 2011).

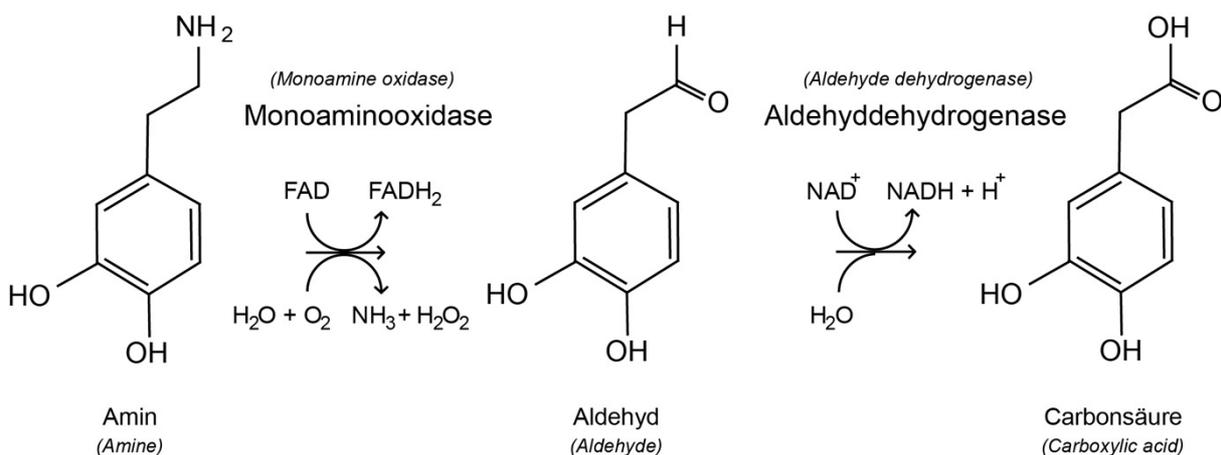


Abbildung 6: Abbau biogener Amine am Beispiel von Dopamin. Durch Monoaminoxidase erfolgt die oxidative Desaminierung desamins in die Aldehydform unter Entstehung von Ammoniak und Wasserstoffperoxid. Eine funktionell gekoppelte Aldehyddehydrogenase oxidiert das Aldehyd zur Carbonsäure. NAD⁺/NADH = Nicotinamidadenindinukleotid; FAD/FADH₂ = Flavinadenindinukleotid. (In Anlehnung an Segura-Aguilar et al., 2014)

1.3.2 Monoaminoxidase A

MAOA besteht aus 527 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 59,7 kDa (Bach et al., 1988). Sie hat eine hohe Affinität für hydroxilierte Amine wie Serotonin (HT-5 = 5-Hydroxytryptamin) und Noradrenalin und ist genau wie die MAOB an der Metabolisierung von Dopamin und anderen biogenen Amine wie Tryptamin und Tyramin beteiligt. (Bach et al., 1988; Finberg & Rabey, 2016; Bortolato et al., 2008). Veränderungen der MAOA-Aktivität durch eine nonsense-Mutation im MAOA-Gen konnten mit leichter mentaler Retardierung bis hin zu impulsiv-aggressivem und gewalttätigem Verhalten in Verbindung gebracht werden (Brunner et al., 1993b, 1993a). Im zentralen Nervensystem wird MAOA vor allem in katecholaminergen Nervenzellen und monoaminergen Kernen des Hirnstamms wie der Substantia nigra und im Locus coeruleus sowie den Raphe-Kernen der Formatio reticularis exprimiert (Kolla & Bortolato, 2020). Untersuchungen von Hirnstrukturen durch Positronen-Emissionstomographie (PET) zeigten zudem hohe MAOA-Aktivität im Thalamus und visuellen Cortex (Fowler et al., 1987, 2007; Meyer et al., 2006). Außerhalb des ZNS ist MAOA u.a. in der Darmschleimhaut nachweisbar, wo sie an der Desaminierung über die Nahrung aufgenommener Amine beteiligt ist (Saura et al., 1996; McCabe-Sellers et al., 2006) sowie in der Plazenta, wo sie als einziges beider Isoenzyme exprimiert zu werden scheint (Grimsby et al., 1990). Der selektive MAOA-Hemmer *Moclobemid* führt zu einer Verstärkung serotonerger, noradrenerger und geringfügig dopaminerger Effekte und findet als Antidepressivum insbesondere in der Behandlung von Depression und Angststörungen Anwendung (Finberg & Rabey, 2016).

1.3.3 Monoaminoxidase B

MAOB besteht aus 520 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 58,8 kDa (Bach et al., 1988). Das Enzym ist zu einem großen Teil im zentralen Nervensystem sowie in Thrombozyten, Leber- und Muskelgewebe nachweisbar, wo es bevorzugt Phenyletylamine, Benzylamine und Dopamin desaminiert (McCabe-Sellers et al., 2006). Im menschlichen Gehirn zeigte sich MAOB insbesondere in Astrozyten und Gliazellen, in histaminergen Neuronen sowie in den serotonergen Neuronen der Raphekerne (Riederer et al., 1987; Saura et al., 1996). Dabei zeigt sich ein entwicklungsabhängiges Expressionsmuster mit einer geringen MAOB-Expression während der vorgeburtlichen Hirnreifung und hoher MAOB-Aktivität im adulten Gehirn (Garrick & Murphy, 1982; Weyler et al., 1990). Durch den Wirkstoff *Selegilin* lässt sich MAOB selektiv inhibieren und u.a. der Dopaminabbau verlangsamen (Finberg & Rabey, 2016). Die Co-Medikation mit Selegilin bewirkte in Studien zudem höhere Plasmaspiegel nach oraler Einnahme von Betahistin (Antons et al., 2023).

1.4 MAOA-Längenpolymorphismus

Das MAOA-Gen enthält in seiner Promotorregion eine tandemartige Sequenz, bestehend aus je 30 Basenpaaren, welche 1,2 kb (Position -1142 bis -1262) upstream vom Startcodon ATG gelegen ist und als MAOA-uVNTR (*variable number of tandem repeat*) bezeichnet wird (Sabol et al., 1998). Sabol et al. untersuchten 1998 den uVNTR-Polymorphismus Amplifikation des entsprechenden Genabschnitts mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und anschließender Gelelektrophorese der PCR-Produkte von 98 nicht verwandten Probanden und fanden eine Variation aus unterschiedlich langen Motiven einer repetitiven Basensequenz. Dabei konnten vier Allelvarianten dieser Wiederholungssequenz identifiziert werden: mit 3 Wiederholungen (3R), 3,5 Wiederholungen (3,5R), 4 Wiederholungen (4R) und 5 Wiederholungen (5R) (Abbildung 7).

In nachfolgenden Untersuchungen konnten noch weitere Allele mit 2 Wiederholungen (2R) (Deckert et al., 1999) und 6 Wiederholungen (6R) identifiziert werden (Huang et al., 2004). Die Basensequenz innerhalb einer Wiederholung folgt strukturell dem Schema: ACC A/G/C G C/T wobei das 3,5-R-Allel aus 3 repeats und einer 18 bp langen Basensequenz besteht (Sabol et al., 1998).

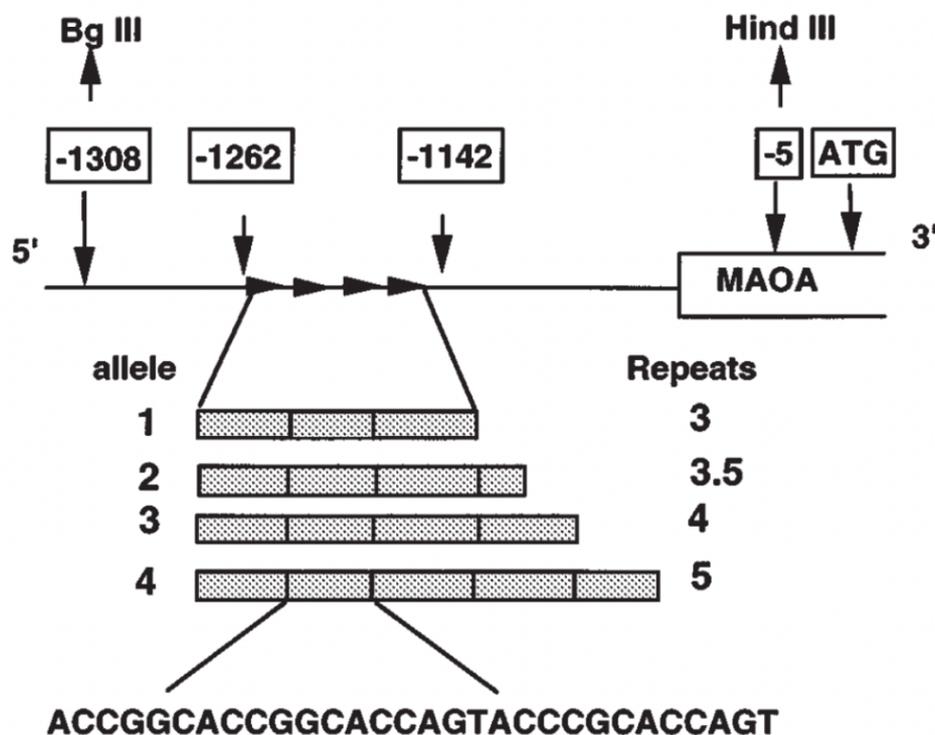


Abbildung 7: uVNTR-Polymorphismus in der Promotorregion des MAOA-Gens, der sich *upstream* vom Startcodon ATG in Form einer repetitiven Basensequenz mit 3, 3,5, 4 und 5 Wiederholungen präsentiert. (Sabol et al., 1998)

Einleitung

Die Lage innerhalb der Promotorregion ließ vermuten, dass der VNTR-Polymorphismus einen Effekt auf die Transkriptionsaktivität von MAOA hat. In Experimenten an Neuroblastom- (SY-5Y und SK-N-SH) und Chorionkarzinomzelllinien (JAR) mittels Genfusion und Gentransfektion erwiesen sich die Allele mit 3,5 und 4 Wiederholungen bis zu 9,6-fach aktiver in Bezug auf die Genexpression als Allele mit 3 oder 5 Wiederholungen (Sabol et al., 1998). Auch Deckert et al. (1999) konnten in einer Studie zu Angststörungen mittels Luciferase-Assay an Neuroblastomzellen (SH-SY5Y) aufzeigen, dass die Transkriptionsaktivität der längeren Allele (3.5R und 4R) signifikant höher ist als bei kurzen Allelen mit 3 Wiederholungen, beschrieben jedoch auch eine für das 5R-Allel höhere Transkriptionsaktivität (Deckert et al., 1999).

In der Zusammenschau der Ergebnisse weiterer Studien konnten die Allele 3,5R und 4R als Hochaktiv-Allele und die Allele 2R und 3R als Allele niedriger Transkriptionsaktivität definiert werden (Beach et al., 2010; Guo et al., 2008; Deckert et al., 1999; Sabol et al., 1998; Tunbridge et al., 2019). Für das seltene 5R-Allel blieben die Daten inkonsistent und es wurden sowohl Effekte hoher Transkriptionsaktivität (Beach et al., 2010; Deckert et al., 1999) als auch niedriger Aktivität (Sabol et al., 1998) beschrieben. Wenige Daten liegen zum 6R-Allel vor. Huang et al. beschrieben dieses Allel in einer 2004 durchgeführten Untersuchung an 766 Personen mittels Genotypisierung bei einem einzigen Probanden (Huang et al., 2004).

Unter den Allelen weisen die Allele 3R und 4R die höchste Allelfrequenz auf (Nilsson et al., 2018; Kolla & Bortolato, 2020; Moura Alves Seixas et al., 2023; Castro Gonçalves et al., 2022), wobei sich im Vergleich verschiedener Ethnien zum Teil Unterschiede in der Allelverteilung ergeben. Unter männlichen, weißen Personen finden sich am häufigsten die Allele 4R oder 3R in einem annäherungsweise Verhältnis von 2 : 1 (4R : 3R) (Shumay & Fowler, 2010). Bei Asiaten und Afroamerikanern zeigte sich im Vergleich zu Menschen kaukasischer Abstammung hingegen häufiger das 3R-Allel (Sabol et al., 1998; Stetler et al., 2014; Choe et al., 2014).

In Ex-Vivo-Experimenten an Fibroblastenkulturen mittels Immunfluoreszenz und radiometrischer Nachweisverfahren mit ¹⁴C-markiertem Serotonin ließ sich eine signifikant höhere MAOA-Aktivität in Zellkulturen mit dem hochaktiven 4R-Allel im Vergleich zu solchen mit dem 3R-Allel demonstrieren (Denney et al., 1999). Auch in Hirnuntersuchungen mittels funktioneller MRT konnte ein Zusammenhang hochaktiver uVNTR-Allele mit einer höheren zerebralen MAOA-Aktivität festgestellt werden (Passamonti et al., 2006). In PET-gestützten In-Vivo-Experimenten (via ¹¹C-markiertem Clorgylin) zur MAOA-Aktivität im menschlichen Gehirn ließen sich diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren und es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem MAOA-Genotyp und der MAOA-Aktivität in den untersuchten Hirnregionen (Shumay et al., 2012) bis auf einen geringen Trend zu einer höheren MAOA-Aktivität im visuellen Cortex bei Trägern der hochaktiven Allele (Fowler et al., 2007).

Einleitung

Einige Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen MAOA-Aktivität und verschiedenen Verhaltensstörungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und Suchtmittelmissbrauch hin.

In tierexperimentellen Versuchen an transgen veränderten Mäusen mit einer Deletion des MAOA-Gens zeigte sich eine erhöhte Schreckhaftigkeit und Aggressivität der Tiere (Cases et al., 1995; Shih et al., 1999; Mejia et al., 2002; Shih, 2004). Am Menschen konnte ein geschlechterabhängiger Zusammenhang veränderter MAOA-Aktivität mit Verhaltensstörungen beobachtet werden. Dabei zeigte sich in Untersuchungen bei Frauen eine Assoziation hochaktiver MAOA-Aktivität zu Depression und Burnout (Plieger et al., 2019), Drogenmissbrauch (Fite et al., 2020), Neurotizismus (Rodríguez-Ramos et al., 2019) und kriminellem Verhalten (Åslund et al., 2011) während unter den männlichen Studienteilnehmern ein Zusammenhang bei Trägern der Niedrigaktiv-Allele zu Drogenmissbrauch (Fite et al., 2020) und antisozialem bzw. kriminellem Verhalten beobachtet werden konnte (Schmidt et al., 2000; Byrd & Manuck, 2014; Åslund et al., 2011).

Bedingt durch das bei Frauen doppelt vorliegende X-Chromosom ergeben sich geschlechterabhängige Unterschiede im Bezug auf den MAOA-Genotyp (homo- oder heterozygoter Genotyp bei Frauen im Vergleich zum hemizygoten Genotyp bei Männern). Gleichzeitig unterliegen Gene in weiblichen Zellen bereits in der Embryogenese Inaktivierungsmechanismen X-chromosomaler Genabschnitte (Gartler & Riggs, 1983; Ferreira et al., 2010). Auch die MAOA-Expression ist durch X-Chromosomeninaktivierung beeinflusst (Hendriks et al., 1992), wobei sich bis zu 15% X-chromosomaler Gene dieser Inaktivierungsmechanismen entziehen und zu einer großen Heterogenität X-chromosomaler Genexpression in weiblichen Zellen führen können (Carrel & Willard, 2005).

Interindividuelle Unterschiede der Genregulation und deren Beeinflussung durch Umweltfaktoren beruhen auf Mechanismen der Epigenetik, unter anderem durch DNA-Methylierung und Histonmodifikation (Methylierung und Acetylierung) und haben Einfluss auf die Transkriptionsaktivität über die Modifikation der Chromatinstruktur (Havasi et al., 2013; Su et al., 2016; Chen & Dent, 2014; Ziegler & Domschke, 2018; Maunakea et al., 2010). Hypermethylierung an Promotoren können die Expression eines Gens abschwächen (Schiele et al., 2018) und Untersuchungen demonstrierten geschlechterabhängige Unterschiede der Promotormethylierung im MAOA-Gen mit ausgeprägterer Methylierung der MAOA-Promotorregion bei Frauen gegenüber männlichen Testpersonen (Pinsonneault et al., 2006).

2 Zielstellung

M. Menière ist eine idiopathische Innenohrerkrankung, die durch spontan einsetzende Drehschwindelattacken, einseitige, fluktuierende Hörminderung und Symptome wie Tinnitus und Ohrendruck gekennzeichnet ist. Als pathophysiologisches Korrelat der Erkrankung gilt der endolymphatische Hydrops, welcher zugleich einen Angriffspunkt in der medikamentösen Behandlung darstellt. Trotz der unklaren Evidenz ist der Einsatz von Betahistin vielfach ein etabliertes Therapieverfahren in der Menièrebehandlung.

Während eine genetische Komponente im Zusammenhang mit M. Menière bereits seit langem diskutiert wird, ist der Einfluss genetischer Variationen auf den Therapieeffekt in der medikamentösen Behandlung der Erkrankung wenig erforscht. Das Enzym Monoaminoxidase scheint - als Schnittstelle bei der Verstoffwechslung von biogenen Aminen wie Gewebshormonen und Neurotransmittern - auch in der Metabolisation von Betahistin eine Schlüsselfunktion einzunehmen, jedoch zugleich eine interindividuell hochvariable Enzymaktivität aufzuweisen. Seit der Entdeckung einer genetischen Variation repetitiver Basensequenzen in der Promotorregion des *MAOA*-Gens wurde dem *MAOA*-uVNTR-Polymorphismus daher große Aufmerksamkeit gewidmet. Vorangegangene Studien wiesen sechs verschieden lange Sequenzwiederholungen mit niedriger (2R und 3R) und hoher Transkriptionsaktivität (3,5R und 4R) im *MAOA*-Gen nach (Sabol et al., 1998; Deckert et al., 1999; Guo et al., 2008; Beach et al., 2010). Ein Zusammenhang zwischen dem zugrundeliegenden Genotyp und dem Therapieansprechen auf Betahistin in der Menièrebehandlung ist jedoch noch unklar.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Assoziationsstudie war es, das Therapieansprechen auf den Wirkstoff Betahistin in einer Stichprobe von 169 Patientinnen und Patienten des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums München mit sicherem und wahrscheinlichem M. Menière nach den Diagnosekriterien der Amerikanischen Akademie für Otolaryngologie, Kopf- und Hals-Chirurgie (AAO-HNS) von 1995 (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995) zu erfassen und auf eine Assoziation mit dem uVNTR-Polymorphismus im *MAOA*-Gen zu untersuchen. Dabei sollten mögliche Unterschiede zwischen der Genotypverteilung und dem Therapieansprechen ermittelt werden. Zudem sollte untersucht werden, ob sich aufgrund der X-chromosomalen Lage des *MAOA*-Gens geschlechterabhängige Unterschiede zwischen dem vorliegenden Genotyp und dem Therapieeffekt von Betahistin aufzeigen lassen.

3 Material und Methoden

3.1 Studienvoraussetzung

Für die vorliegende Studie wurde die Einwilligung durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeholt und die Durchführung nach dem Maßstab der Deklaration von Helsinki abgewickelt. In Form eines ausführlichen Aufklärungsgesprächs wurden alle Studienteilnehmer über Art und Zielsetzung der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme sowie über die Durchführung, mögliche Risiken und den Umgang mit den erhobenen Daten aufgeklärt. Die Einwilligung zur Studienteilnahme wurde schriftlich durch Unterschrift der Studienteilnehmer dokumentiert.

3.2 Studienteilnehmer

Die Probandinnen und Probanden wurden zwischen den Jahren 2012 und 2016 im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum München (DSGZ) rekrutiert. Das DSGZ ist ein integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.

3.2.1 Diagnose

Die Untersuchung und Behandlung der Patienten dort erfolgte durch ein interdisziplinäres Team unter fachärztlicher Leitung der Abteilung für Neurologie und HNO. Patienten, die nach ausführlicher ärztlicher Diagnostik die Diagnosekriterien für den bewiesenen, sicheren, wahrscheinlichen oder möglichen M. Menière gemäß der AAO-HNS-Kriterien von 1995 erfüllten (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995) wurden als potentielle Studienteilnehmer ausgewählt.

Das anamnestische Interview beinhaltete neben der Erfassung allgemeiner personenbezogener Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht eine detaillierte Schwindelanamnese. Diese umfassten Angaben zu Schwindelart, -intensität sowie Erstmanifestation und Häufigkeit des Auftretens. Daneben wurden mögliche Begleiterscheinungen wie Oszillopsien, Tinnitus, Ohrendruck, Gang- und Bewegungsstörungen, Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit sowie Übelkeit und Erbrechen erfragt. Zudem erfolgte eine erweiterte Anamnese zu Vor- und Begleiterkrankungen, vorangegangenen Behandlungen, sowie die Erfassung regelmäßig eingenommener Medikamente.

Darüber hinaus wurde die Familienanamnese und insbesondere familiär gehäuft auftretende neurologische, psychiatrische und genetische Erkrankungen, sowie die Todesursache bereits verstorbener Familienmitglieder ersten und zweiten Grades erfasst.

Material und Methoden

Anhand dieser Anamnese sowie aller für eine Person verfügbaren klinischen Daten wurde überprüft, ob neben einer Schwindelepisode von 20 Minuten oder länger auch ein Tinnitus und/oder Ohrdruck beschrieben wurde und eine Hörminderung audiometrisch nachweisbar war. Konnten andere Ursachen ausgeschlossen werden, wurden die Patienten in die Kategorie wahrscheinlicher M. Menière eingeordnet. Wiesen sie mehr als eine Schwindelepisode auf, wurde die Diagnose sicherer M. Menière vergeben. Volljährige, europäischstämmige Patienten mit einem klinisch sicheren oder wahrscheinlichen M. Menière wurden in die Vorauswahl eingeschlossen. Zusätzliche Schwindel- oder Gleichgewichtserkrankungen führten dabei nicht zum Ausschluss.

3.2.2 Therapieansprechen auf Betahistin

Eine weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine pharmakotherapeutische Behandlung mit Betahistin. Die Erfassung des Therapieansprechens auf die Betahistinbehandlung erfolgte retrospektiv nach anamnestischen Angaben und durch Nacherhebung klinischer Daten aus mindestens zwei Besuchsterminen und einem minimalen Abstand von 3 Monaten. Erfasst wurden dabei Attackenfrequenz pro Zeitraum und Betahistindosis.

Als Response wurde definiert, wenn unter medikamentöser Therapie mit Betahistin für mindestens drei Monate keine Menière-assoziierten Attacken auftraten oder es zu einer spürbaren Besserung der Symptome kam. Angesichts der unklaren Evidenz für eine Überlegenheit hoher im Vergleich zu niedriger Dosierung wurde ein Therapieansprechen dabei unabhängig von der dafür notwendigen Dosis betrachtet.

Die Kategorie Non-Response umfasste jene Patienten, bei denen es in einem dreimonatigen Beobachtungszeitraum unter Betahistintherapie weiterhin zum Auftreten mindestens einer Attacke pro Monat kam, und solche, bei denen eine Dosiserhöhung von Betahistin nach dreimonatiger Betahistinbehandlung notwendig wurde.

3.3 Laborverfahren

3.3.1 DNA-Extraktion

Die Genotypisierung erfolgte aus DNA, welche aus Vollblut der Probanden gewonnen wurde. Allen Studienteilnehmern wurden etwa 7 ml Blut in anonymisiert kodierte EDTA-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) abgenommen. Das gewonnene Blut wurde anschließend für 12 Minuten bei 6°C mit 3000 rpm zentrifugiert (VWR Life Science Competence Center, Erlangen) und das Blutplasma abpipettiert. Beides, Blutplasma und Blutkuchen, wurde bei -80 °C gelagert.

Tabelle 3: Material für die DNA-Extraktion

Material	Hersteller
EDTA-Monovette	Sarstedt, Nümbrecht
50 ml Zentrifugenröhre	Sarstedt, Nümbrecht
Micro-Schraubröhre, 2 ml	Sarstedt, Nümbrecht
1x PBS-Puffer: 8 g NaCl 0,2 g KCl 1,44 g Na ₂ HPO ₄ 0,24 g KH ₂ PO ₄ Ad 1 l mit Aqua dest. Mit NaOH auf pH 7,4	Herstellung aus Reagenzien von Carl Roth, Hamburg
Qiagen DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden
Ethanol Rotipuran (>98% p. A.)	Carl Roth, Karlsruhe
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA
Wasserbad WNB 22	Memmert, Schwabhausen
Kühlzentrifuge CF108-GR	VWR Life Science Competence Center, Erlangen

PBS = Phosphatgepufferte Salzlösung, DNA = Desoxyribonukleinsäure

Die DNA-Extraktion erfolgte nach dem Protokoll des Qiagen Blood Maxi Kits (Quiagen, 2005). In Tabelle 3 sind die verwendeten Materialien aufgeführt. Zur Aufbereitung für die weitere Analyse wurden die tiefgekühlten Blutkuchen bei Raumtemperatur aufgetaut und das EDTA-Volumen in einer 50 ml Zentrifugenröhre durch Hinzugabe von PBS-Puffer auf ein Gesamtvolumen von 10 ml adjustiert. Zur Zelllyse wurde dem Gemisch 500 µl Qiagen Protease und 12 ml des Guanidinhydrochlorid-haltigen Lysepuffers hinzugegeben. Diese Lösung wurde auf einem Vortex Genie für 60 Sekunden homogenisiert und anschließend für 30 Minuten im Wasserbad WNB 22 bei 70 °C inkubiert.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Ausfällung der DNA durch Entfernen der Hydrathülle mittels Zugabe von 10 ml Ethanol und nachfolgend 2-minütiger Vortexhomogenisierung mit dem Vortex Genie. Die Lösung wurde auf eine QIAamp-Maxi-Säule überführt und jeweils für 3 Minuten in der Zentrifuge CF108-GR bei Raumtemperatur mit 3000 rpm zentrifugiert. Dies führte zur selektiven Bindung der DNA an die Silikagelmembran. Ein sich anschließender Waschschrift mit 5 ml Puffer AW1 (Guanidin-HCL-haltiger Puffer) und nachfolgender Zentrifugation bei 4000 rpm für 2 Minuten diente der Entfernung restlicher RNA- und Proteinkontaminationen. In einem erneuten Waschschrift mit 5 ml ethanolhaltigem Puffer AW2 und anschließender Zentrifugation bei 4000 rpm für 15 Minuten wurden die Guanidin-

hydrochlorid-haltigen Salze ausgewaschen und die Silikagelmembran getrocknet. Die abschließende Elution der DNA gelang durch eine zweimalige Inkubation mit insgesamt 1,5 ml TRIS-haltigem Elutions-Puffer für jeweils 5 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend erfolgte die 2-minütige Zentrifugation der Lösung bei 5000 rpm und Raumtemperatur und die Lagerung der DNA-Stammlösung in zwei Micro-Schraubröhren bei -80°C bis zur weiteren Verwendung.

3.3.2 DNA-Quantifizierung

Tabelle 4: Materialien für die Konzentrationseinstellung

Material	Hersteller
Human genomic DNA 100 ng/µl	Clontech, Mountain View, USA
Quant iT PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
96 Well Flat Bottom Plate Black	Greiner Bio-One, Frickenhausen
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Victor 3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA

DNA = Desoxyribonucleinsäure; dsDNA = doppelsträngige DNA

Die im vorhergehenden Schritt gewonnen DNA-Lösungen wiesen noch unbekannte und unterschiedliche Konzentrationen von DNA auf. Für die weitere Genotypisierung wurde die Konzentration aller aus der Extraktion gewonnen DNA-Lösungen bestimmt und einheitlich auf 50 ng/µl eingestellt. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mit dem Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen, einem ultrasensitiven, an doppelsträngige DNA (dsDNA) bindenden Fluorophor. An dsDNA gebunden, absorbiert der Farbstoff Licht der Wellenlänge 480 nm und emittiert, durch Lichtbestrahlung angeregt, selbst Licht mit einer Wellenlänge von 520 nm. Dies liegt im optisch grünen Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts. Das dabei emittierte Licht erlaubt durch Vergleich mit einer interpolierten Standardkurve bekannter DNA-Konzentrationen die Quantifizierung der in der Extraktion gewonnenen DNA in den einzelnen Lösungen.

Die zur Bestimmung der unbekanntenen DNA-Konzentrationen verwendete Standardkurve wurde mit einer 1:2-Verdünnungsreihe eines 100 ng/µl DNA-Standards erstellt. Dazu wurden 200 µl dieses Standards in die Kavität A1 einer Thermo Fast 96 well Plate gegeben, während die Kavitäten B1, C1, D1, E1, F1, G1 und H1 mit 100 ng/µl autoklaviertem und destilliertem Wasser befüllt wurden. Aus A1 wurden 100 µl der DNA-Lösung abpipettiert, in B1 einpipettiert und durch wiederholtes Aufziehen der Pipette durchmischt. Aus B1 wurden wiederum 100 µl

nach C1 transferiert und durchmischt. Auf diese Weise wurde die Verdünnungsreihe bis G1 fortgesetzt (Abbildung 8). Die Vertiefung H1 enthielt ausschließlich Wasser. In Tabelle 4 sind die verwendeten Materialien für die DNA-Quantifizierung aufgeführt.

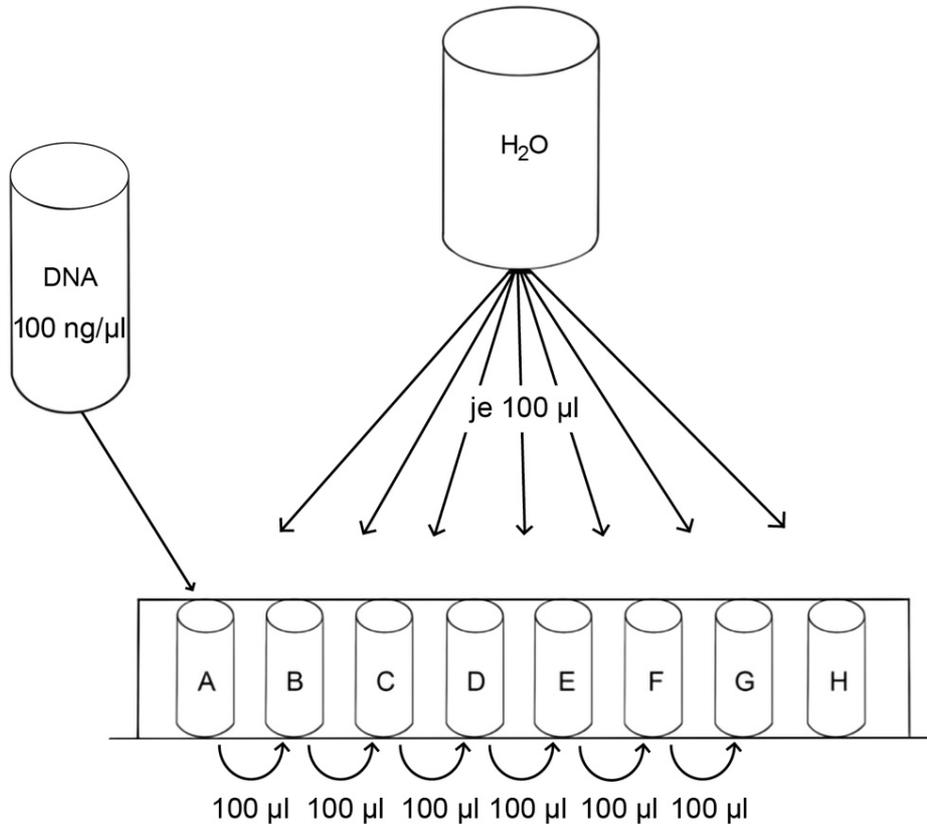


Abbildung 8: Standardverdünnungsreihe der DNA-Lösung absteigender Konzentration durch sequenzielles Abpipettieren der Lösungen von Kavität A nach H.

Es entstand eine Verdünnungsreihe aus 8 Punkten abnehmender Konzentrationen: 100 ng/ µl; 50 ng/ µl, 25 ng/ µl, 12,5 ng/ µl, 6,25 ng/ µl, 3,125 ng/ µl, 1,5625 ng/ µl, 0 ng/ µl. Die Konzentrationsmessung wurde halbautomatisiert mit einem Roboter (Janus Automated Workstation) durchgeführt. Die zu messenden DNA-Lösungen wurden in einer 96 well Platte mit autoklaviertem, destilliertem Wasser im Verhältnis 1:10 (5 µl DNA + 45 µl H₂O) vorverdünnt. Die Proben der Standardkurve wurden nicht weiter verdünnt. In einer schwarzen 96 well Platte mit flachem Boden wurde jede Vertiefung mit 50 µl autoklaviertem, destilliertem Wasser befüllt. Anschließend wurden jeweils 5 µl der Standardlösungen bzw. der vorverdünnten Proben-DNA in Duplikaten in die Kavitäten gegeben. PicoGreen wurde im Verhältnis 1:156 verdünnt und jeweils 145 µl in die Vertiefungen zu den vorgelegten Proben bzw. Standardlösungen hinzugefügt, sodass PicoGreen in einem Endverdünnungsverhältnis von 1:200 gelöst vorlag. Die Überführung der Platte in den Victor 3 Multilabel Counter 1420 erfolgte automatisch über den Greifarm der Janus Automated Workstation. Im Messgerät wurde die Platte anschließend für 30s in horizontaler Ebene in Doppellellipsenbahnen

geschüttelt, um eine homogene Durchmischung der Proben zu erreichen. Die Anregung des PicoGreens erfolgte unter Lichtbestrahlung mit 485 nm Wellenlänge, die Emissionsmessung erfolgte bei 520 nm. Die dabei ermittelten Fluoreszenzwerte wurden automatisch vom Messgerät an den Rechner übertragen. Die Konzentrationen der DNA-Lösungen konnten daraufhin anhand der Fluoreszenzwerte der Standardkurve berechnet werden. Die für die Konzentration von je 50 ng/µl pro DNA-Lösung notwendige Menge an DNA und Wasser wurde berechnet. Die entsprechende Verdünnung geschah automatisch durch den Pipettierroboter.

3.3.3 Geschlechtsbestimmung

Zur Interpretation der nachfolgenden Genotypisierung des uVNTR-Polymorphismus war zunächst die Bestimmung des genetischen Geschlechts notwendig. Dazu diente die Amplifikation eines gonosomalen und geschlechterspezifischen Genabschnitts mittels PCR. In Tabelle 5 sind die verwendeten Materialien für die Geschlechtsbestimmung aufgeführt.

Tabelle 5: Reagenzien und Materialien zur Geschlechtsbestimmung und uVNTR-Genotypisierung

Material / Reagenz	Hersteller
5x TBE-Puffer: 27,5 g Borsäure, 54 g TRIS Base, 20 ml 0,5 M EDTA-Lösung, ad 1000 ml destilliertes Aqua	Herstellung aus Reagenzien von Carl Roth, Karlsruhe
PCR-dNTP Set, molecular biology grade	Fermentase, Vilnius, Litauen
EDTA Dinatriumsalz Dihydrat (Titrierkomplex III)	Carl Roth, Karlsruhe
Ethidiumbromidlösung 10 mg/ml	Bio-Rad, Hercules, USA
Glycerin	Carl Roth, Karlsruhe
Ladpuffer: 10 mg Bromphenolblau, 4 g Glycerin, 10 mg Xylencyanol, 100 µl 0,5 M EDTA, ad 15 ml destilliertes Aqua	Herstellung aus Reagenzien von Carl Roth, Karlsruhe
Taq Polymerase (rekombinant) 1 U/l	Fermentas, Vilnius, Litauen
Wide mini sub cell Elektrophoresekammer	Bio-Rad, Hercules USA
Power Pac 300 Stromgeber	Bio-Rad, Hercules, USA
PCR-Primer	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
Mastercycler Gradient Thermocycler	Eppendorf GmbH, Hamburg
Mikrotiterplatte 96 well, semiskirted	Biozym Scientific GmbH, Hessisch Oldendorf
PCR-Pufferlösung: 500 µl 10x Puffer 350 µl 59 mM MgCl ₂ 150 µl destilliertes Aqua	Herstellung aus Reagenzien von: Fermentas, Vilnius, Litauen Sigma Aldrich Chemie, Steinheim

dNTP = Desoxyribonukleosidtriphosphat; H₂O = Wasser; PCR= Polymerase-Kettenreaktion

Für die Geschlechtsbestimmung wurde das Amelogeninsystem genutzt, auf Basis des X-chromosomalen AMELX- bzw. Y-chromosomalen AMELY-Gens. Das Gen kodiert für das

Material und Methoden

Protein Amelogenin und befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms zwischen Xp22.31 und Xp22.1 bzw. als homologes Gen auf dem Y-Chromosom auf Position Yp11.2 (Balitzki et al., 2014). Frauen besitzen dementsprechend zwei Kopien des AMELX-Gens, während Männer je eine Kopie des AMELX- und des AMELY-Gens tragen. Beide Gene unterscheiden sich durch eine Intronsequenz, welche zu unterschiedlich langen Amplifikaten in der PCR führen und damit zur Identifikation des genetischen Geschlechts genutzt werden können. Die einheitlich auf 50 ng/µl konzentrierten DNA-Lösungen wurden für die Geschlechtsbestimmung auf 96 well Platten pipettiert, immer in Kombination der individuellen DNA-Lösungen mit einer Blindprobe und einer Kontrollösung. Genutzt wurde ein Primerset, welches zu unterschiedlichen Amplifikaten führt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Primersets zur Geschlechtsbestimmung

Primer	Basensequenz
Amely-f	TCC TCA ACT TGT TCA GTT TCC A
Amelx-f	CAC AAA CAA TGG CTC CAT CC
Amely/x-r	TCC CCA TTT CTT GAT GGT TC

Zunächst wurde eine Stammlösung der Primer Amely-f, Amelx-f und Amely/x-r mit autoklaviertem, destilliertem Wasser in einer Konzentration von 100 pM hergestellt. Aus diesen Lösungen wurde anschließend ein Primermix aus 20 µl Amely-f, je 10 µl Amelx-f, Amely/x-r und 60 µl Wasser hergestellt, der in der anschließend durchgeführten PCR verwendet wurde.

Für die nachfolgende PCR wurden jeweils 1 µl DNA-Lösung auf Eis in einer 96 well Platte mit 25 µl Mastermix gemischt. Der Mastermix bestand aus dem Primer Mix, der dNTP-Lösung, destilliertem Wasser, PCR-Pufferlösung und Taq-Polymerase (Tabelle 7).

Tabelle 7: Mastermix für die PCR zur Geschlechtsbestimmung

Bestandteil	Volumen (in µl)
Primer Mix	1,00
PCR-Puffer	5,00
Taq-Polymerase	1,00
dNTP-Mix (je 10 mM)	1,00
H ₂ O	17,00

dNTP = Desoxyribonukleosidtriphosphat; H₂O = Wasser; PCR= Polymerasekettenreaktion

Material und Methoden

Die Polymerase-Kettenreaktion wurde in einem Thermocycler durchgeführt, der die notwendige Erhitzung und Abkühlung der Reaktionsschritte automatisch durchführte. Die Amplifikation der Probe im Mastercycler Gradient Thermocycler erfolgte in folgender Weise und Zyklusabfolge:

1. In einem ersten Schritt (Initialisierung) erfolgte bei 94°C für 5 min die Auftrennung der Doppelstrang-DNA in ihre Einzelstränge
2. Die Denaturierung der DNA wurde für 30 s bei 94°C beibehalten
3. Für die Anlagerung der zugegebenen Primer (primer annealing) wurde die Temperatur für für 30 s auf 56°C abgesenkt
4. Die Amplifikation der DNA-Sequenz erfolgte durch Aktivierung und Anlagerung der Taq-Polymerase an das 3'-Ende des Primers (Elongation) für 1 min bei 72°C
5. Zuletzt wurde die Temperatur von 72°C für 10 min gehalten
6. Abschließend wurde die Probe auf 4°C gekühlt

Die Denaturierung, das Annealing und die Elongation (Schritt 2-4) erfolgten wiederholt über 35 Zyklen. Somit wurde eine ausreichend hohe Zahl an Amplifikaten erreicht.

Der *reverse* Primer Amely/x-r kann sowohl an das AMELX-Gen, als auch an das AMELY-Gen binden. Wohingegen die *forward* Primer Amelx-f und Amely-f nur an die komplementäre Gensequenz des homologen Gens auf dem jeweiligen Chromosom hybridisieren. Somit entstehen in der PCR zwei unterschiedlich lange Amplifikationsprodukte (Tabelle 8).

Tabelle 8: Amplifikate der Geschlechts-PCR im AMELX- und AMELY-Gen

Primer	Sequenz
Y-Chromosom: Amely-f und Amely/x-r (250 bp)	<p><u>TCCTCA ACTTGT TCAGTT TCCA</u></p> <p>ACCTAA ATGAAA AATGAT TTTATG CTAAC TACTGTG ACTCCA AAACAA TAAAAT GGACTG AGAACT TGAAAT CAAATA AGAAAA ATTAAC CTTGCA AAGAAT ATCCTA CTTGCT ACCCAC AGACAA ATGCAG ATTATG TTTTTT AAGGCA CTTTAT GGTGCA CATGTT TGAGAA GAGATG AGAAAA GCACTT GCTGAT TTTCAT TTCA</p> <p><u>GAACCA TCAAGA AATGGG GA</u></p>
X-Chromosom: Amelx-f und Amely/x-r (145 bp)	<p><u>CACAAA CAATGG CTCCAT CC</u></p> <p>TTCTTA CTAGCA ATAGAC TAATGT AGATTA TGTGTG TTTTAT GGAGCA TTCATT ACATCC ATGTTT CAGAAG AGATAA GAAAAG TGGATG TTGACT TACATT TCA</p> <p><u>GAACCA TCAAGA AATGGG GA</u></p>

bp = Basenpaare; unterstrichen = Primersequenz

Material und Methoden

Die in der PCR amplifizierte DNA-Sequenzen wurden mittels Gelelektrophorese untersucht. Dazu wurden 4 g Agarose mit 200 ml 0,5x TBE-Puffer für 4 Minuten in einer Mikrowelle bei 600 Watt erhitzt. Nach etwa 10-minütiger Abkühlzeit wurden 2 µl Ethidiumbromidlösung zu der 2%-igen Agaroselösung hinzugegeben und nach Durchmischung in eine Elektrophoresegießkammer gegeben. Das Gel wurde nach abgeschlossener Polymerisation mit in die Laufkammer der Elektrophoreseapparatur transferiert und mit 0,5x TBE-Puffer überschichtet. In jede Geltasche wurden 20 µl PCR-Produkt gemischt mit eingefärbtem Ladepuffer (Glycerin, Bromphenolblau, Xylencyanol) einpipettiert. Anschließend wurde die Elektrophorese bei 100 mV Gleichstrom und 400mA Stromstärke mittels Stromgeber bei Raumtemperatur für 22 min durchgeführt.

Da DNA chemisch als Polyanion vorliegt, wandern die Amplifikate bei Anlage eines Gleichstroms in Richtung der Anode. In der Gelelektrophorese wandern die Amplifikate dann abhängig von ihrer Ladung und Größe und der Beschaffenheit des Gels unterschiedlich weit auf dem Gelfeld. Durch interkalierende Farbstoffe wie Ethidiumbromid kann damit versetzte DNA unter UV-Licht sichtbar gemacht und als Banden auf dem Gelfeld abgelesen werden.

Durch den doppelten X-Chromosomensatz erhält man bei Frauen zwei sich überlagernde Banden gleicher Laufweite mit verstärkter Signalemission unter UV-Licht. Bei Vorliegen eines Y-Chromosoms bei männlichen Testpersonen bilden sich zwei Banden unterschiedlicher Laufweite ab.

3.3.4 Genotypisierung und Qualitätskontrolle des MAOA-uVNTR

Die Genotypisierung des MAOA-uVNTR erfolgte über Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Zur Herstellung des Mastermix wurden je 1 µl beider Primerlösungen (MAOA-VNTR-f: 5'-TGC TCC AGA AAC ATG AGC AC-3'; MAOA-VNTR-r: 5'-ATT GGG GAG TGT ATG CTG GA-3'), 1 µl dNTPs, 5 µl Enzym-Puffer, 15 µl H₂O und 1 µl Taq-Polymerase verwendet.

Zu 1 µl vorgelegter DNA-Lösung wurden 24 µl Mastermix dazugegeben und diese Lösung initial über 5 Minuten bei einer Temperatur von 94 °C denaturiert. Es schlossen sich 35 Zyklen an, in denen die Lösung jeweils 30 s lang bei 94 °C, 30s bei 56 °C und nochmals für 60 s bei 72 °C inkubiert wurde. Anschließend erfolgte zur Elongation eine weitere zehnminütige Inkubation der Lösung bei 72 °C. Danach wurde die Lösung auf eine Temperatur von 4 °C gekühlt und gelagert. Für die Gelelektrophorese wurde ein 2,5-prozentiges Agarosegel verwendet, welches mit ca. 15 µl PCR-Produkt inklusive vorgefertigtem Ladepuffer pro Geltasche bestückt wurde. Die Proben wurden bei 100 mV Gleichstrom und 400 mA Stromstärke für 50-60 Minuten aufgetrennt. Innerhalb der definierten Zeitspanne stellen sich die daraus gewonnenen PCR-Produkte aufgrund ihrer Ladungseigenschaften und unterschiedlichen Größe in Abhängigkeit von der Anzahl der probenspezifischen Repeats bei angelegter Spannung als unterschiedlich weit wandernde Banden im Agarosegel dar und

Material und Methoden

können, unter UV-Licht sichtbar gemacht, auf diese Weise voneinander unterschieden werden (Abbildung 9).

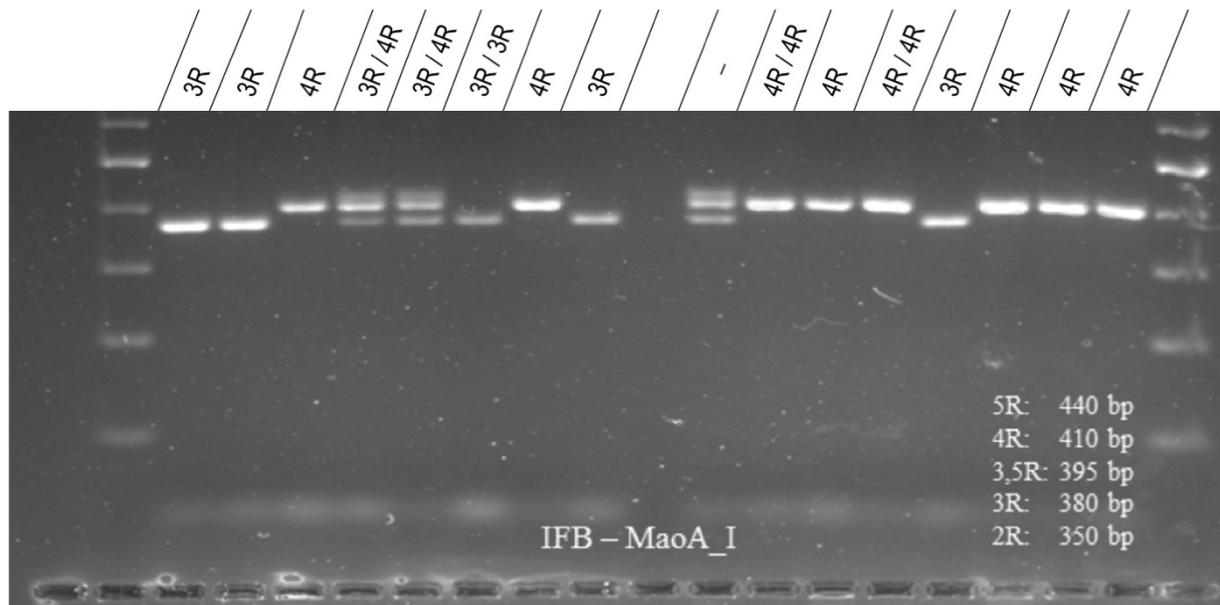


Abbildung 9: Gelelektrophorese mit Banden der VNTR-Amplifikate nach PCR unter UV-Licht. Durch die unterschiedlich langen Sequenzwiederholungen ergeben sich unterschiedlich große PCR-Produkte. Bei angelegter Spannung wandern die Amplifikate von der Gelkammer entsprechend ihrer Ladung und Größe unterschiedlich weit durch das Agarosegel und können unter UV-Licht sichtbar gemacht werden. 2R-5R = Allele mit 2, 3, 3.5, 4 oder 5 Sequenzwiederholungen; bp = Basenpaare

Flankiert von beiden Primern ergeben sich nach erfolgter PCR fünf mögliche, 335 bis 425bp-lange Amplifikate mit jeweils 2, 3, 3.5, 4 oder 5 Wiederholungen der 30pb-langen Basensequenz, die in Tabelle 9 dargestellt sind.

Tabelle 9: Sequenz und Größe der MAOA-uVNTR Amplifikate

Allel/ bp	Sequenz
2R- Allel/ 335 bp	TGCTCC AGAAAC ATGAGC ACAAAAC GCCTCA GCCTCC TTCCCC GCGGGC
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT ACCGGC ACCGGC ACCGAG
	CGCAAG GCGGAG GGCCCG CCCGAA GCCGGG GGCACA ACTGCC CAGGTC
	CCGAAC CCGGAC TCCAGC TTGGAC GACACC TCCTAC AGCCTG TCCGAA
	TGGAGC GTCCGT TCTGAG TGGCGG TCCGTC TCGGAT CCGCTA GCCAGT
	TCCCAG TGGAGC ACGTCC TCAACT GCCGAG GCCGCC TCCTGG <u>AGCTCC</u>
	<u>AGCATA</u> CACTCC CCAAT
3R- Allel/ 365 bp	TGCTCC AGAAAC ATGAGC ACAAAAC GCCTCA GCCTCC TTCCCC GCGGGC
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCGAG CGCAAG GCGGAG GGCCCG CCCGAA GCCGGG
	GGCACA ACTGCC CAGGTC CCGAAC CCGGAC TCCAGC TTGGAC GACACC
	TCCTAC AGCCTG TCCGAA TGGAGC GTCCGT TCTGAG TGGCGG TCCGTC
	TCGGAT CCGCTA GCCAGT TCCCAG TGGAGC ACGTCC TCAACT GCCGAG
	GCCGCC TCCTGG <u>AGCTCC</u>
	<u>AGCATA</u> CACTCC CCAAT

Tabelle 9: Fortsetzung

Allel/ bp	Sequenz
3,5R- Allel/ 380 bp	TGCTCC AGAAAC ATGAGC ACAAAC GCCTCA GCCTCC TTCCCC GCGGGC
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT ACCGGC ACCGGC ACC
	ACCGGC ACCGGC ACCGAG CGCAAG GCGGAG GGCCCG CCCGAA GCCGGG
	GGCACA ACTGCC CAGGTC CCGAAC CCGGAC TCCAGC TTGGAC GACACC
	TCCTAC AGCCTG TCCGAA TGGAGC GTCCGT TCTGAG TGGCGG TCCGTC
	TCGGAT CCGCTA GCCAGT TCCCAG TGGAGC ACGTCC TCAACT GCCGAG
	GCCGCC TCCTGG AGCTCC AGCATA CACTCC CCAAT
4R- Allel/ 395 bp	TGCTCC AGAAAC ATGAGC ACAAAC GCCTCA GCCTCC TTCCCC GCGGGC
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCGAG CGCAAG GCGGAG GGCCCG CCCGAA GCCGGG
	GGCACA ACTGCC CAGGTC CCGAAC CCGGAC TCCAGC TTGGAC GACACC
	TCCTAC AGCCTG TCCGAA TGGAGC GTCCGT TCTGAG TGGCGG TCCGTC
	TCGGAT CCGCTA GCCAGT TCCCAG TGGAGC ACGTCC TCAACT GCCGAG
	GCCGCC TCCTGG AGCTCC AGCATA CACTCC CCAAT
5R- Allel/ 425 bp	TGCTCC AGAAAC ATGAGC ACAAAC GCCTCA GCCTCC TTCCCC GCGGGC
	ACCGGC ACCGGC ACCAGT ACCCGC ACCAGT
	ACCGGC ACCGGC ACCGAG CGCAAG GCGGAG GGCCCG CCCGAA GCCGGG
	GGCACA ACTGCC CAGGTC CCGAAC CCGGAC TCCAGC TTGGAC GACACC
	TCCTAC AGCCTG TCCGAA TGGAGC GTCCGT TCTGAG TGGCGG TCCGTC
	TCGGAT CCGCTA GCCAGT TCCCAG TGGAGC ACGTCC TCAACT GCCGAG
GCCGCC TCCTGG AGCTCC AGCATA CACTCC CCAAT	

bp = Basenpaare, grau unterlegt = Wiederholung; unterstrichen = Primersequenz

3.4 Statistische Auswertung

Um einen Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung des *MAOA-uVNTR* mit der Response auf Betahistin zu überprüfen wurden die unterschiedlichen Repeatvariationen anschließend zu 2 Gruppen zusammengefasst. Vorangegangene Studien demonstrierten, dass die VNTR-Allele mit 2 und 3 Wiederholungen mit einer niedrigen Genaktivität und die Allele mit 3,5 und 4 Wiederholungen mit hoher Transkriptionsaktivität im *MAOA*-Gen assoziiert waren (Deckert et al., 1999; Sabol et al., 1998; Shumay & Fowler, 2010). Für das seltene 5R-Allel variierten die Angaben zur Transkriptionsaktivität in den Untersuchungen (Huang et al., 2004). Da in der vorliegenden Studie kein 2R Allel nachgewiesen wurde, wurde lediglich das 3R Allel als Niedrigaktiv-Allel eingeschätzt. Die Allele 3,5R und 4R wurden dementsprechend als Hochaktiv-Allele definiert und ebenfalls zusammengefasst. Aufgrund der Seltenheit und der variierenden Angaben zum Effekt des 5R-Allels in verschiedenen Publikationen wurde dieses aus den Berechnungen herausgenommen.

Bedingt durch die X-chromosomale Lage des Polymorphismus ergaben sich daher in Bezug auf den betrachteten Genotyp folgende Gruppen: Männer mit dem hemizygoten Genotyp eines 3R Allels wurden als Träger des Niedrigaktiv-Genotyp definiert. Bei Vorliegen des hemizygoten Genotyps 3,5- oder 4R wurden sie als Träger des Hochaktiv-Genotyps eingruppiert. Durch die Zusammenfassung der *MAOA-uVNTR*-Allele zu 2 funktionell definierten Gruppen wurde in der Frauenstichprobe eine quasi biallelische Verteilung erreicht:

- homozygoter Niedrigaktiv-Genotyp
- heterozygoter Genotyp aus einem Niedrig- und einem Hochaktiv-Allel
- homozygoter Hochaktiv-Genotyp

Das Vorliegen von zwei 3R-Allelen definierte den homozygot Niedrigaktiv-Genotyp. Eine Kombination aus zwei hochaktiven Allelen (3,5R, 4R) definierte den homozygot Hochaktiv-Genotyp. Das Vorliegen eines hochaktiven und eines niedrigaktiven Allels wurde als heterozygoter Genotyp definiert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Genotypen in der Gruppe der Frauen

	Genotypen				
	homozygot niedrig	heterozygot niedrig/hoch		homozygot hoch	
Allele	3R	3R / 3,5R, 4R		3,5R, 4R	
Genotypen	3/3	3/3,5	3/4	3,5/4	4/4

3R = 3R-Allel; 3,5R= 3,5R-Allel; 3,5R= 3,5R-Allel; 4R= 4R-Allel; 5R= 5R-Allel

Material und Methoden

Um einen Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung des *MAOA-uVNTRs* und dem Therapieansprechen der Probanden auf Betahistin gemäß der Response-Kriterien zu überprüfen, wurde eine Assoziation mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. In der männlichen Stichprobe wurden dazu die (hemizygoten) Genotypfrequenzen zur Betahistinresponse in Beziehung gesetzt:

- hemizygot niedrig (3R) vs hemizygot hoch (3,5- oder 4R)

In der weiblichen Stichprobe wurden neben der Genotypfrequenz noch die Träger des jeweiligen Niedrig- bzw. Hochaktivitätsallels zur Response in Beziehung gesetzt:

- Genotypverteilung: homozygot niedrig vs. heterozygot niedrig/hoch vs. homozygot hoch
- Träger des Niedrigaktiv-Allels vs. homozygote Träger des Hochaktivallels: (homozygot niedrig plus heterozygot niedrig/hoch) vs homozygot hoch
- Träger des Hochaktiv-Allels vs. homozygote Träger des Niedrigaktivallels: homozygot niedrig vs (heterozygot niedrig/hoch plus homozygot hoch)

Ein Zusammenhang zwischen der maximalen Betahistindosis und dem Ansprechverhalten sowie zwischen Dosis und Genotyp- bzw. Allelverteilung wurde mittels univariater ANOVA berechnet. Für die Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

In dieser Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung des uVNTR-Polymorphismus in der Promotorregion des MAOA-Gens und dem Therapieansprechen auf Betahistin in einer Stichprobe von Patienten mit M. Menière untersucht. Die hier betrachtete Stichprobe umfasst eine Studienteilnehmerzahl von 169 Patienten europäischer Abstammung des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums München, die alle die Kriterien für den sicheren und wahrscheinlichen M. Menière nach den Diagnosekriterien der AAO-HNS von 1995 erfüllten (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995). In die Studie eingeschlossen wurden 82 Frauen (48,5%) und 87 Männer (51,5%). Tabelle 11 zeigt die Stichprobenverteilung in den Diagnosekategorien klinisch sicherer und wahrscheinlicher M. Menière sowie in den klinischen Kategorien Responder und Non-Responder. Die Diagnosekriterien für den sicheren M. Menière erfüllten 117 Patienten (54,7% männlich und 45,3% weiblich). 52 Patienten (30,8% der Stichprobe) wiesen einen wahrscheinlichen M. Menière auf.

Tabelle 11: Geschlechterverteilung nach Betahistinresponse und der M. Menière Diagnosekategorie

		Geschlecht				Gesamt
		männlich		weiblich		
Alter in Jahren (+/-SD)		60,5 (12,5)		56,5 (13,9)		58,4 (13,3)
Sicherer M. Menière n (%)	Response	37	64	26	53	117 (69,2)
	Non-Response	27	(54,7)	27	(45,3)	
Wahrscheinlicher M. Menière n (%)	Response	16	23	18	29	52 (30,8)
	Non-Response	7	(44,2)	11	(55,7)	
Gesamt		87 (51,5)		82 (48,5)		169 (100)

SD = Standardabweichung

Bei 72 Personen (42,6% der Stichprobe) kam es trotz Betahistintherapie weiterhin mindestens monatlich zum Auftreten von Menière-typischen Attacken oder es wurde eine Dosiserhöhung von Betahistin notwendig. Eine Verbesserung der Symptome für mindestens drei Monate konnte bei 97 der Studienteilnehmer (57,4% der Stichprobe) beobachtet werden.

Von den 82 Patientinnen sprachen 44 Frauen (53,6% der Probandinnen) auf die Betahistintherapie an. 38 Patientinnen (46,3% der Probandinnen) zeigten keine Symptomverbesserung

Ergebnisse

gemäß der Response-Kriterien. Unter den 87 männlichen Menière-Patienten konnte bei 53 (60,9 %) Personen ein Therapieansprechen im Sinne der Responsekriterien erreicht werden. Dagegen waren 34 der männlichen Patienten, (39,1% der männlichen Probanden) nach Definition Non-Responder. Im Folgenden sollen die Ergebnisse in der Gruppe der Männer dargestellt werden.

4.2 Assoziation zwischen Betahistinresponse und dem MAOA-uVNTR

Um die Qualität der Genotypisierung einschätzen zu können, wurde in der Subgruppe der Frauen die Einhaltung des HWE mittels Chi-Quadrat getestet. Dazu wurden die Genotypen mit den häufigen Allelen 3R und 4R herangezogen. Eine Abweichung ergab sich dabei nicht ($\chi^2=1,19$, $df=1$, $p=0,28$).

4.2.1 Assoziationsanalyse in der männlichen Stichprobe

Bedingt durch die X-chromosomale Lage des Gens bildet das bei Männern jeweils nur einfach vorliegende Allel gleichzeitig den hemizygoten Genotyp ab. Mit einer Häufigkeit von 57,5% hatte das hochaktive 4R-Allel in der Gruppe der Männer den höchsten Anteil und war bei 50 männlichen Probanden nachweisbar. Unter den männlichen Patienten waren 33 Probanden (37,9 %) Träger des niedrigaktiven 3R-Allels. Nur drei der Männer wiesen das 3.5R-Allel auf. Lediglich ein Studienteilnehmer trug das seltene 5R-Allel. In Tabelle 12 sind die Genotypfrequenzen in der Gruppe der Männer dargestellt.

Tabelle 12: MAOA-uVNTR Allelfrequenzen in Bezug auf Betahistinresponse bei Männern

Betahistin-Response	Allele n (%)				Gesamt
	niedrigaktiv	hochaktiv		Aktivität unklar	
	3R	3,5R	4R	5R	
Non-Response	12 (35,3)	1 (2,9)	21 (61,8)	0	34
Response	21 (39,6)	2 (3,8)	29 (54,7)	1 (1,9)	53
Gesamt	33 (37,9)	3 (3,4)	50 (57,5)	1 (1,2)	87

3R = 3R-Allel; 3,5R= 3,5R-Allel; 4R= 4R-Allel; 5R = 5R-Allel

Für die Analyse der Assoziation der Genotypfrequenzen in Bezug auf die Betahistinresponse wurden die Hochaktiv-Genotypen 3,5R und 4R in einer Gruppe zusammengefasst und der Gruppe mit den Niedrigaktiv-Genotypen (3R) gegenübergestellt. Da die Datenlage zum Effekt des 5-R-Allels auf die Genexpression variiert und der kleinen Stichprobe geschuldet, wurde dieses Allel in der nachfolgenden Berechnung nicht berücksichtigt. Aufgrund der X-chromosomalen Lokalisation des VNTR entspricht dies einer Allelverteilung (Tabelle 13).

Tabelle 13: Analysierte MAOA-uVNTR Genotypfrequenzen in Bezug auf Betahistinresponse bei Männern

Betahistin-Response	Genotyp n (%)		Gesamt
	niedrigaktiv	hochaktiv	
	3R	3,5R; 4R	
Non-response	12 (35,3)	22 (64,7)	34
Response	21 (40,4)	31 (59,6)	52
Gesamt	33 (38,4)	53 (61,6)	86

3R = 3R-Allel; 3.5R= 3.5R-Allel; 4R= 4R-Allel

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Response und einem der beiden Genotypen gefunden werden ($\chi^2=0,225$, $df=1$, $p=0,635$).

4.2.2 Assoziationsanalyse in der weiblichen Stichprobe

Mit einer Frequenz von 53,7% war das hochaktive 4R-Allel auch in der Gruppe der Frauen am häufigsten nachweisbar (88 von 164 Allelen innerhalb der Gruppe der Frauen). 46 Patientinnen trugen dabei ein 4R-Allel und 21 Patientinnen waren homozygote Trägerinnen dieses Allels. In der Stichprobe am zweithäufigsten war mit 43,9% das niedrigaktive 3R-Allel nachweisbar (72 von 164 Allelen). 44 Studienteilnehmerinnen trugen nur ein 3R-Allel, 14 waren homozygote Trägerinnen. Nur bei jeweils zwei Studienteilnehmerinnen konnten das 3.5R-Allel und das 5R-Allel nachgewiesen werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: MAOA-uVNTR Allelverteilung in Bezug auf Betahistinresponse bei Frauen

Betahistin-Response	Allele n (%)				Gesamt
	niedrigaktiv	hochaktiv		Aktivität unklar	
	3R	3.5R	4R	5R	
Non-Response	40 (52,6)	0	36 (47,4)	0	76
Response	32 (36,3)	2 (2,3)	52 (59,1)	2 (2,3)	88
Gesamt	72 (43,9)	2 (1,2)	88 (53,7)	2 (1,2)	164

3R = 3R-Allel; 3.5R= 3.5R-Allel; 4R= 4R-Allel; 5R= 5R-Allel

Unter den Studienteilnehmerinnen wiesen 14 Probandinnen den homozygot niedrigaktiven Genotyp (3/3) auf. Der homozygot hochaktive Genotyp (3,5/4 und 4/4) war bei 22 Frauen nachweisbar. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen wies den heterozygoten Genotyp (3/4) auf, der den größten Anteil unter allen hier ermittelten Genotypen hatte und bei 44

Ergebnisse

Probandinnen nachweisbar war. In Tabelle 15 sind die Genotypfrequenzen unter den Studienteilnehmerinnen mit Therapieansprechen (Response) und ohne Therapieansprechen auf Betahistin (Non-Response) aufgeführt.

Tabelle 15: MAOA-uVNTR Genotypverteilung in Bezug auf Betahistinresponse bei Frauen

Betahistin-Response	Genotype n (%)						Gesamt
	homozygot niedrig	heterozygot niedrig/hoch	homozygot hoch		Aktivität unklar		
	3/3	3/4	3,5/4	4/4	3,5/5	4/5	
Non-Response	11 (28,9)	18 (47,4)	0	9 (23,7)	0	0	38
Response	3 (6,8)	26 (59,1)	1 (2,3)	12 (27,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	44
Gesamt	14 (17,1)	44 (53,7)	1 (1,2)	21 (25,6)	1 (1,2)	1 (1,2)	82

3/3= Allele 3R & 3R; 3,5/4= Allele 3.5R & 4R; 3/4= Allele 3R & 4R; 4/4= Allele 4R & 4R; 3,5/5= Allele 3.5R & 5R; 4/5= Allele 4R & und 5R

4.2.2.1 Assoziation der MAOA-uVNTR-Genotypverteilung mit Betahistinresponse

Für die Überprüfung eines Zusammenhangs des MAOA-uVNTRs mit der Betahistinresponse wurden wie in der männlichen Stichprobe die verschiedenen Hochaktivitätsallele (3,5- und 4R) zusammengefasst und die Genotypfrequenzen zur Betahistinresponse in Beziehung gesetzt. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden die beiden Proben mit einem 5R-Allel (Tabelle 16).

Tabelle 16: Analysierte MAOA-uVNTR Genotypfrequenzen in Bezug auf Betahistinresponse bei Frauen

Betahistin-Response	Genotypen n (%)			Gesamt
	homozygot niedrigaktiv	heterozygot	homozygot hochaktiv	
	3/3	3/4	3,5/4; 4/4	
Non-response	11 (28,9)	18 (47,4)	9 (23,7)	38
Response	3 (7,1)	26 (61,9)	13 (31,0)	42
Gesamt	14 (17,5)	44 (55,0)	22 (27,5)	80

3/3= Allele 3R & 3R; 3,5/4= Allele 3.5R & 4R; 3/4= Allele 3R & 4R; 4/4= Allele 4R & 4R

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde ein Zusammenhang zwischen den Genotypen und dem Ansprechen auf Betahistin geprüft. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der betrachteten Genotypen mit dem Therapieansprechen ($\chi^2= 6,57$; $df=2$; $p=0,037$). Personen, die das niedrigaktive Allel in homozygoter Form trugen, waren mit 28,9% häufiger

Ergebnisse

in der Gruppe der Non-Responder anzutreffen als in der Gruppe der Responder (7,2%) (Abbildung 10).

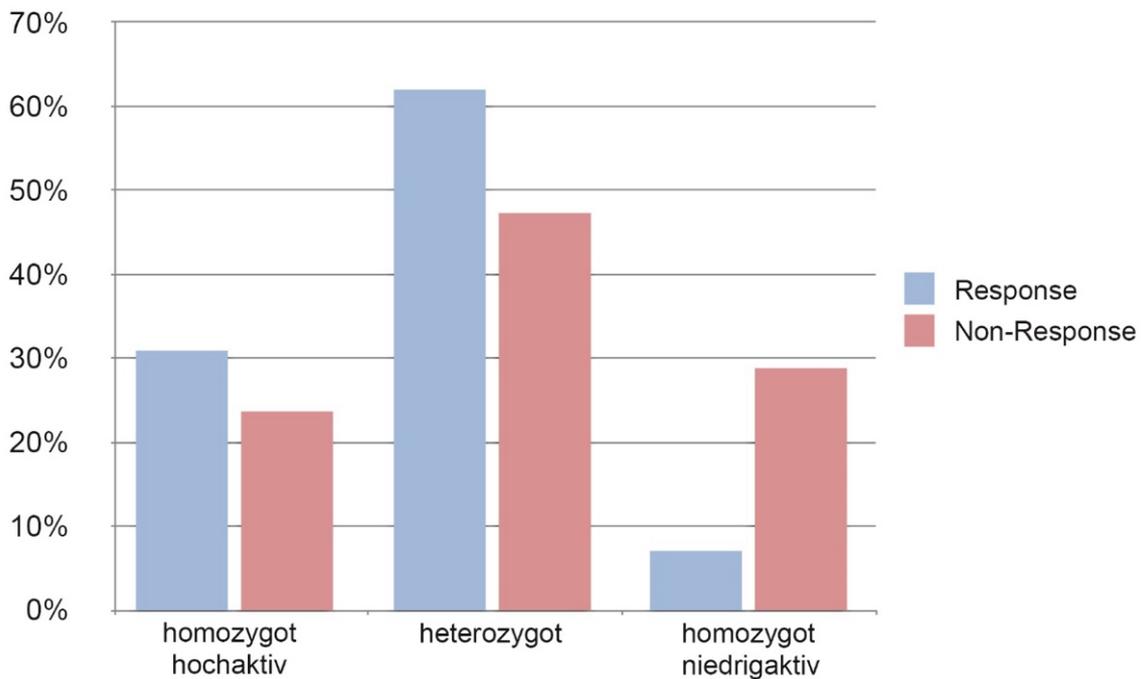


Abbildung 10: Genotypverteilung des MAOA-uVNTR in Abhängigkeit von der Betahistinresponse in Frauen. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Genotypen homozygot hochaktiv, heterozygot und homozygot niedrigaktiv in den Kategorien Response und Non-Response unter Einschluss der Allele 3R, 3,5R und 4R.

4.2.2.2 Niedrigaktiv-Allelträger

In einem weiteren Modell wurden heterozygote Genotypen mit den homozygot niedrigaktiven Genotypen zur Gruppe der Niedrigaktiv-Allelträger zusammengefasst und mit den homozygoten Trägern der Hochaktiv-Allele in Hinblick auf eine Assoziation mit dem Therapieansprechen überprüft. Tabelle 17 zeigt die Genotypfrequenzen im Niedrigaktiv-Allelmodell.

Tabelle 17: Genotypverteilung der Niedrigaktiv-Allelträger in Bezug auf Betahistinresponse bei Frauen

Betahistin-Response	Genotypen n (%)		
	homozygot niedrigaktiv + heterozygot	homozygot hochaktiv	Gesamt
	3/3; 3/4	3.5/4; 4/4	
Non-Response	29 (76,3)	9 (23,7)	38
Response	29 (69,0)	13 (31,0)	42
Gesamt	58 (72,5)	22 (27,5)	80

3/3= Allele 3R & 3R; 3.5/4= Allele 3.5R & 4R; 3/4= Allele 3R & 4R; 4/4= Allele 4R & 4R

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung und der Betahistinresponse identifiziert werden ($\chi^2=0,529$; $df=1$; $p=0,467$).

Ergebnisse

4.2.2.3 Hochaktiv-Allelträger

In gleicher Weise wurden Träger der homozygot hochaktiven Genotypen mit den Trägern dem heterozygoten Genotyp zur Gruppe der Hochaktiv-Allelträger zusammengefasst (Tabelle 18) und mittels Chi-Quadrat-Test auf einen Zusammenhang mit der Betahistinresponse überprüft.

Tabelle 18: Genotypverteilung der Hochaktiv-Allelträger in Bezug auf Betahistinresponse bei Frauen

Betahistin-Response	Genotypen n (%)		
	homozygot niedrigaktiv	homozygot hochaktiv + heterozygot	Gesamt
	3/3	3/4; 3.5/4; 4/4	
Non-response	11 (28,9)	27 (71,1)	38
Response	3 (7,1)	39 (92,9)	42
Gesamt	14 (17,5)	66 (82,5)	80

3/3= Allele 3R & 3R; 3.5/4= Allele 3.5R & 4R; 3/4= Allele 3R & 4R; 4/4= Allele 4R & 4R

Bei dem Vergleich der Genotypfrequenz der Hochaktiv-Allelträger und der Gruppe homozygoten Niedrigaktiv-Allelträger zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Ansprechen auf eine Betahistintherapie ($\chi^2= 6,570$; $df=1$; $p=0,010$). Wie in Abbildung 11 dargestellt waren Trägerinnen mindestens eines der Hochaktiv-Allele signifikant häufiger in der Gruppe der Responder (92%) zu finden als homozygote Trägerinnen des Niedrigaktiv-Allels (72,1%).

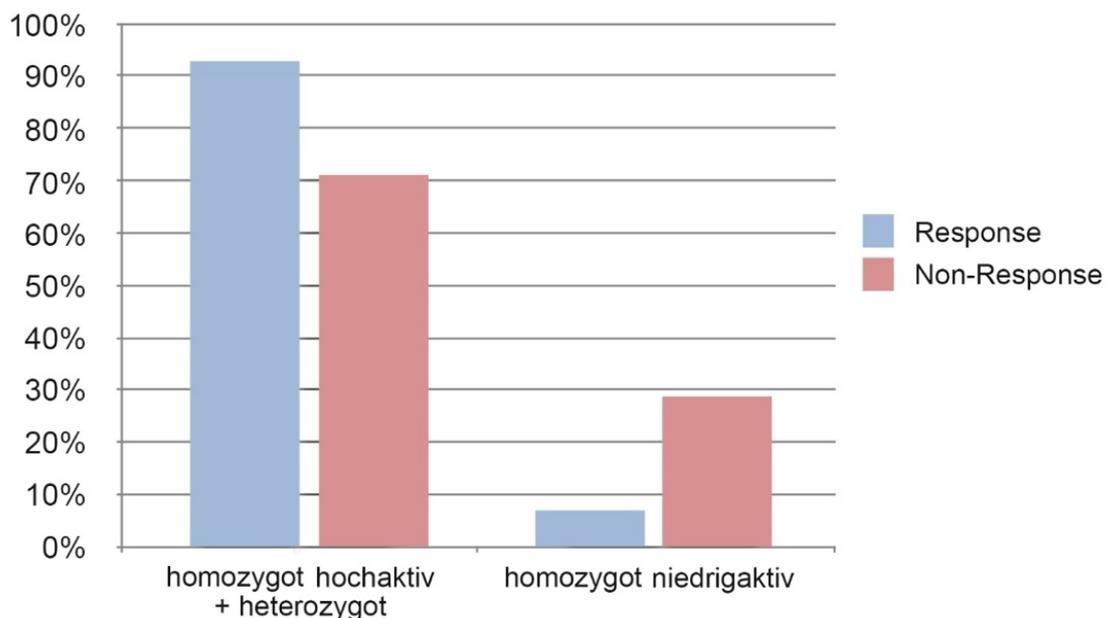


Abbildung 11: Genotypverteilung der Hochaktiv-Allelträger des MAOA-uVNTR in Abhängigkeit von der Betahistinresponse in Frauen. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Träger des Hochaktiv-Allels im Vergleich zu homozygoten Trägern des Niedrigaktiv-Allels in den Kategorien Response und Non-Response.

4.3 Abhängigkeit der Response von der Betahistin-Maximaldosis

Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der maximal eingesetzten Betahistindosis und dem Ansprechen auf die Medikation bestand. Dazu wurden die Dosismittelwerte zwischen den Response- und den Non-Responsegruppen der Männer und Frauen mittels univariater ANOVA verglichen (Tabelle 19). In der Gruppe der männlichen Teilnehmer konnte kein Zusammenhang zwischen Betahistindosis und dem Ansprechverhalten identifiziert werden ($F=1,217$, $df=1$, $p=0,273$). In der Frauengruppe erhielten Non-Responder eine signifikant höhere Dosis an Betahistin als Responder ($F=4,000$, $df=1$, $p=0,015$).

Tabelle 19: Betahistin-Maximaldosis bei Respondern und Non-Respondern

Gruppe	Ansprechverhalten	Anzahl	Betahistin-Maximaldosis Mittelwert (mg/d)	SD
Männer	Non-Responder	34	301,94	205,24
	Responder	53	247,25	237,71
	Gesamt	87	268,62	225,94
Frauen	Non-Responder	38	284,84	250,24
	Responder	44	191,05	171,94
	Gesamt	82	234,51	215,68

SD = Standardabweichung

Nachdem bei Frauen einerseits das Hochaktiv-Allel vermehrt in der Responsegruppe auftrat, andererseits die mittlere Maximaldosis bei Response geringer war, stellte sich die Frage, ob der Genotyp die verabreichte Maximaldosis beeinflusst. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht beobachtet werden (Genotypverteilung: $F=0,308$, $df=1$, $p=0,736$; Allelverteilung: $F=0,222$, $df=1$, $p=0,638$), aber tendenziell erhielten Frauen mit dem Hochaktiv-Allel eine geringere Betahistindosis (Tabelle 20).

Tabelle 20: Betahistin-Maximaldosis in Abhängigkeit von Genotyp- und Allelverteilung

	Aktivität	Repeat	N	Mittelwert	SD
Genotyp	Niedrigaktiv	3/3	14	236,57	91,199
	Heterozygot	3/3.5; 3/4	44	252,55	270,713
	Hochaktiv	3.5/4; 4/4	22	207,55	146,440
Allel	Niedrigaktiv	3R	72	246,33	217,925
	Hochaktiv	3.5R; 4R	88	230,05	216,994

3/3= Allele 3R & 3R; 3/3.5= Allele 3R & 3.5R; 3/4= Allele 3R & 4R; 3.5/4= Allele 3.5R & 4R; 4/4= Allele 4R & 4R; N= Anzahl

5 Diskussion

In der vorliegenden Assoziationsstudie wurde der Zusammenhang zwischen dem uVNTR-Polymorphismus im *MAOA*-Gen und dem Therapieansprechen auf Betahistin in einer Stichprobe von 169 Patientinnen und Patienten mit M. Menière untersucht. Vorangegangene Studien konnten demonstrieren, dass die Allele bestehend aus 3,5 oder 4 Sequenzwiederholungen mit einer erhöhten und solche mit 2 oder 3 Sequenzwiederholungen mit einer niedrigeren *MAOA*-Genaktivität assoziiert waren (Sabol et al., 1998; Deckert et al., 1999). Die ermittelten Genotypen wurden entsprechend einer hohen oder niedrigen *MAOA*-Aktivität zugeordnet. Aufgrund der X-chromosomalen Lokalisation des *MAOA*-Gens wurden die Assoziationen getrennt in Männern und Frauen gerechnet. Unter den männlichen Studienteilnehmern konnte zwischen der Verteilung der Hoch- und Niedrigaktivitätsallele und dem Ansprechen auf Betahistin kein Zusammenhang gefunden werden. Bei den weiblichen Probanden zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung und Ansprechen auf Betahistin. Insbesondere Trägerinnen mindestens eines Hochaktivitäts-Allels (3.5- oder 4R) waren gehäuft in der Gruppe der Responder zu finden. Ein Zusammenhang zwischen Betahistindosis und dem Therapieansprechen bzw. zwischen Dosis und Genotypen bzw. Allelen konnten in keiner der Gruppen identifiziert werden.

5.1 Diskussion der Methoden

Diagnosekriterien

Als Syndrom mit fluktuierender und interindividuell äußerst heterogener Symptomausprägung besteht die diagnostische Schwierigkeit in der Erkennung von M. Menière und deren Abgrenzung zu anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit Schwindel, Ohrgeräuschen und/oder Schwerhörigkeit einhergehen und damit die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten. Allein das Symptom Schwerhörigkeit ist in 60-70% der Fälle mit genetischen Faktoren durch Mutationen in über 100 möglichen Genen verbunden und tritt im Rahmen von Syndromen oder als isoliertes Krankheitsbild in Erscheinung (Raviv et al., 2010). Insbesondere für die Vergleichbarkeit von Studien ist daher eine Vereinheitlichung der Diagnosekriterien, nach denen Patienten rekrutiert werden essenziell. Alle Patienten in der vorliegenden Studie erfüllten die 1995 formulierten Diagnosekriterien der Amerikanischen Gesellschaft für Neurootologie, Kopf- und Halschirurgie (AAO-HNS). Eingeschlossen wurden Patienten nach ausführlicher ärztlicher Untersuchung, die nach diesen Kriterien einen sicheren oder wahrscheinlichen M. Menière aufwiesen. Eine Limitation dieser Kriterien besteht in deren hoher Sensitivität in der Diagnosestellung bei gleichzeitig vergleichsweise niedriger Spezifität (Stapleton & Mills, 2008), was die Empfindlichkeit in der Detektion der Erkrankung zwar erhöht, jedoch auch in der hier betrachteten Stichprobe zu falschen Menière-Diagnosen geführt haben

Diskussion

könnte. Gleichzeitig könnten Patienten mit tatsächlich vorliegendem M. Menière ausgeschlossen worden sein, die nicht die Einschlusskriterien des sicheren oder wahrscheinlichen M. Menière erfüllt hatten. Insgesamt bieten die Diagnoskriterien der AAO-HNS jedoch ein standardisiertes Protokoll für die Diagnosestellung und Beurteilung von fraglichen Menière-Symptomen und sollten zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse weiterer Menièrestudien eine einheitliche Anwendung finden (James & Burton, 2001).

Studienpopulation

Das Durchschnittsalter in der untersuchten Stichprobe betrug 58 Jahre ($SD \pm 13,33$) und deckte sich mit den Daten anderer Studien zum durchschnittlichen Erkrankungsgipfel (Watanabe et al., 1995; Havia et al., 2005; Shojaku et al., 2005; Morrison et al., 2009). Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen (48,5% weiblich : 51,5% männlich), bildete jedoch nicht das in den meisten Studien in einem Verhältnis von 1.3 : 1 bis 4.3 : 1 (weiblich zu männlich) beschriebene weibliche Übergewicht in der Erkrankungshäufigkeit ab (Shojaku et al., 2005; Havia et al., 2005). Für die Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist dies jedoch wenig relevant, da der X-chromosomalen Lage von *MAOA* entsprechend Frauen und Männer getrennt betrachtet und Zusammenhänge mit der Betahistinresponse innerhalb der Patientenpopulation untersucht wurden. Das Risiko für Verzerrungen (*Selektionsbias*) besteht außerdem in der Selektion behandlungswilliger Patienten mit Bereitschaft zur Studienteilnahme (z.B. wegen eigener Betroffenheit, sog. *Freiwilligenbias*) gegenüber Erkrankten, die sich - bei möglicherweise weniger ausgeprägtem Leidensdruck - nicht ärztlich vorstellten (*Nonresponse-Bias*), wobei zusätzlich Alter, Bildung, Deutschkenntnisse und sozioökonomischer Status eine Rolle spielen können (Dreier et al., 2012). In Übereinstimmung mit publizierten Allelfrequenzen anderer Studien waren auch in der hier betrachteten Stichprobe das 3R- und 4R-Allel am häufigsten (Sabol et al., 1998; Shumay & Fowler, 2010; Stetler et al., 2014; Kolla & Bortolato, 2020; Castro Gonçalves et al., 2022; Moura Alves Seixas et al., 2023) und wie u.a. bei Sabol et al. (1988) und Shumay und Fowler (2010) in einem annäherungsweise Verhältnis von 1:2 (3R:4R) nachweisbar. Unter den Frauen zeigte sich am häufigsten der Genotyp 3/4, gefolgt von 4/4 und 3/3, was mit den Daten zur Genotypfrequenz von Lung et al. einhergeht (Lung et al., 2011).

Der X-chromosomalen Lage von *MAOA* entsprechend, wies der beobachtete Effekt auf das Betahistinansprechen geschlechterabhängige Unterschiede auf und die Ergebnisse dieser Studie sprechen für ein besseres Betahistinansprechen bei weiblichen Trägern hochaktiver Allele, insbesondere des 4R-Allels. Der beobachtete Geschlechterunterschied im Zusammenhang mit der *MAOA*-Aktivität deckt sich mit den Ergebnissen zu geschlechterabhängigen Effekten hoch- und niedrigaktiver *MAOA*-Aktivität in der Erforschung neuropsychiatrischer Verhaltensstörungen (Mertins et al., 2011; Philibert et al., 2008; Åslund

Diskussion

et al., 2011). Zukünftige Untersuchungen zur MAOA-Aktivität sollten daher ebenso in geeigneten und geschlechtergetrennten Subgruppen erfolgen. Die meisten Daten zu Geschlechtsunterschieden werden durch post-hoc-Tests mit eingeschränkter Aussagekraft erhoben. Insbesondere im Zusammenhang mit medikamentösen Therapieansätzen sollten zur Ermittlung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Geschlechterunterschiede jedoch großangelegte, prospektive Studien konzipiert werden (Soldin et al., 2011).

Im Vergleich verschiedener Ethnien zeigten sich in Studien Unterschiede in der Allelfrequenz des hier betrachteten uVNTR-Polymorphismus (Choe et al., 2014; Sabol et al., 1998; Stetler et al., 2014). Da Unterschiede in der Allelhäufigkeit zwischen ethnischen Gruppen in genetischen Assoziationsstudien zu falsch positiven Ergebnissen oder einer verringerten Aussagekraft führen können (sog. Populationsstratifikation), sollten Ergebnisse in homogenen Populationsuntergruppen untersucht werden, um einen tatsächlichen Zusammenhang genomischer Variationen mit entsprechenden Phänotypen zu ermitteln (Tian et al., 2008). Aus diesem Grund wurden in diese Studie nur kaukasische Patienten eingeschlossen. Im Hinblick auf den international verbreiteten Einsatz von Betahistin sind die Ergebnisse dieser Studie daher nur eingeschränkt auf andere geographische Regionen übertragbar und sollten in weiteren ethnischen Populationen auf ihre Reproduzierbarkeit überprüft werden.

Response-Kriterien

In dieser Arbeit wurde das Therapieansprechen auf Betahistin retrospektiv erhoben. Eine Response wurde definiert, wenn innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten keine Menière-Attacken auftraten oder eine Dosiserhöhung von Betahistin nach dreimonatiger Behandlung notwendig wurde. Eine Limitation der Studie besteht darin, dass die Evaluation des Therapieansprechens retrospektiv anhand subjektiver Patientenangaben erfolgte (Gefahr für einen *Informationsbias*) und insbesondere die Abgrenzung echter Menière-Attacken von anderen Gleichgewichtsstörungen auf anamnestischen und nicht objektivierbaren Daten der Patienten beruhte (Güneri et al., 2016). Eine weitere Schwäche der Studie ist dabei der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum, durch welchen die möglicherweise höhere Effektivität einer Langzeitbehandlung mit Betahistin oder im Krankheitsverlauf später auftretende Menière-Symptome nicht berücksichtigt worden sein könnten. So demonstrierten Strupp et al. (2008) eine Überlegenheit hoher Betahistindosen (144mg täglich) in der Langzeitbehandlung über mindestens 12 Monate gegenüber einer kürzeren Behandlungsdauer oder niedrigerer Dosierung (48-72mg täglich) (Strupp et al., 2008). Die Limitierungen der Studie von Strupp et al. (2008) waren neben dem unverblindeten Studiendesign eine fehlende Placebo-Kontrollgruppe und eine relativ kleine Stichprobe (112 Studienteilnehmer). In einem Review von Van Esch et al. (2022) über die Effektivität von Betahistin auf die Reduktion der Schwindelsymptomatik im Vergleich zu Placebo untersuchten nur 3 der insgesamt 10 eingeschlossenen Studien mit insgesamt 402 Studienteilnehmern den Langzeiteffekt (> 3

Diskussion

Monate) einer Betahistinbehandlung. Ein niedriges Biasrisiko und moderate Sicherheit der Evidenz in der Methodik wies darunter nur die BEMED-Studie von Adrion et al. (2016) auf, die keinen Unterschied unter den Behandlungsgruppen (Placebo, Betahistin hochdosiert, Betahistin niedrigdosiert) auf die Reduktion der Attackenfrequenz nachweisen konnten (Adrion et al., 2016). Auch Perez-Garrigues et al. (2008) beobachteten, dass der Prozentsatz der Patienten ohne Schwindelattacken mit Fortschreiten der Erkrankung steigt und 70% der Patienten, die 1 Jahr frei von Schwindelattacken waren auch weiterhin symptomfrei blieben (Perez-Garrigues et al., 2008). Somit könnten über einen längeren Beobachtungszeitraum der fluktuierende Verlauf und die spontane Remission der Symptome fälschlicherweise mit einer Wirkung von Betahistin in Zusammenhang gebracht werden (Alpha-Fehler). Angesichts dieser klinischen Variabilität sind Informationen zum natürlichen Verlauf der Krankheit für die Interpretation der Behandlungseffekte von großer Bedeutung, darunter beispielsweise Informationen über die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehende Erkrankungsdauer, die Häufigkeit der Schwindelanfälle seit Krankheitsbeginn, die Dauer und Intensität der Schwindelanfälle, das Alter und das Ausmaß des Hörverlusts (Van Esch et al., 2022).

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem nur der Effekt der Betahistinbehandlung auf die Menière-typischen Attacken untersucht. Die Schwindelattacken als pathognomonisches Symptom der Menière-Erkrankung eignen sich dabei als einfaches Messinstrument (Attackenanzahl innerhalb eines 3-monatigen Kontrollzeitraums) und sind aufgrund ihrer Unvorhersehbarkeit und ihres Einflusses auf die biopsychosoziale Gesundheit der Patienten mit dem größten Leidensdruck für die Betroffenen verbunden (Strupp et al., 2008). Nicht betrachtet wurde der Effekt auf die Verbesserung bestehender Menière-Symptome wie Hörminderung oder Tinnitus oder die Verbesserung der Lebensqualität. Diese Aspekte sollten in künftigen Studien mitberücksichtigt werden. Für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die Möglichkeit zur Datenzusammenführung wäre in diesem Zusammenhang eine Vereinheitlichung der zu messenden Endpunkte und Nachbeobachtungszeiträume sowie der dafür angewandten Methodik im Sinne eines Kernergebnissatzes (Core outcome set) wünschenswert (Webster et al., 2023a; Van Esch et al., 2022). Angesichts eines schnellen Katabolismus von Betahistin durch die Präsenz von MAO im Gastrointestinaltrakt sollten noch andere parenterale Applikationsformen, wie die intranasale Applikation untersucht werden (Tighilet et al., 2018).

Diskussion

Stichprobengröße

Für Assoziationsstudien sind möglichst große Stichproben wünschenswert, um falsch positive oder negative Ergebnisse zu vermeiden. Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe von 169 Patienten ist relativ klein. Mögliche Unterschiede unter den Genotypen könnten dabei nicht erkannt bzw. unter- oder überschätzt worden sein. Die hier ermittelten Allelfrequenzen entsprachen den Daten bereits publizierter Arbeiten (Sabol et al., 1998; Huang et al., 2004). Weiterhin ist die Bedeutung des 2R-Allels und 5R-Allels unklar. In der hier untersuchten Stichprobe wiesen nur drei Studienteilnehmer das 5R-Allel auf. Wie in anderen Studien wurde das 5R-Allel aufgrund der geringen Allelfrequenz aus den Berechnungen herausgenommen (Lung et al., 2011). Keiner der untersuchten Personen war Träger des 2R oder 6R-Allels. Bei der unklaren Rolle, die diese Allele für die Enzymexpression von MAOA haben, wären weitere Untersuchungen des genregulatorischen Effekts dieser Genotypen auf das Ansprechen einer Betahistinthherapie sinnvoll. In nachfolgenden Studien sollte hierzu größere Stichproben zusammengestellt werden mit einer breiteren Erfassung seltener Allele.

Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine klassische Assoziationsstudie, deren Ziel es war, einen Zusammenhang zwischen dem MAOA-uVNTR-Polymorphismus und dem Betahistinansprechen zu untersuchen. Die Erhebung des Therapieansprechens erfolgte dabei retrospektiv über einen dreimonatigen Beobachtungszeitraum. Vorteile des retrospektiven Studiendesigns liegen in der Möglichkeit zur relativ schnellen Rekrutierung von Patienten mit seltenen Erkrankungen. Mit einer Prävalenz von 16-190 pro 100.000 Einwohner (Watanabe et al., 1995; Shojaku et al., 2005; Harris & Alexander, 2010) gehört M. Menière zu den eher seltenen Erkrankungen und macht nur etwa 10% aller im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum München (DSGZ) diagnostizierten Schwindelsyndrome aus (Strupp & Brandt, 2016). Über das DSGZ München konnte eine umfangreiche Blutdatenbank von Menière-Patienten aufgebaut und die hier untersuchte Stichprobe rekrutiert werden. Zudem bestand im Rahmen der Wiedervorstellung der Patienten die Möglichkeit von follow-up-Erhebungen und der Evaluation des Therapieansprechens. Retrospektive Studien sind jedoch anfällig für das Auftreten von Datenverzerrungen durch fehlende Einheitlichkeit unter den Studienteilnehmern in der Umsetzung der einzelnen Interventionen oder der Dokumentation der Ergebnisse. Eine Schwäche dieser retrospektiven Studie steckt daher im Fehlen standardisierter Bedingungen, sodass individuelle Unterschiede in der Durchführung, z.B. durch unterschiedliche Compliance in der Medikamenteneinnahme, unterschiedlich lange Einnahmeintervalle oder Einnahmezeiten nicht erfasst wurden und auch hier zu Verzerrungen der Daten (Informationsbias) geführt haben können.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit konnte ein unterschiedlicher Therapieeffekt von Betahistin in Abhängigkeit von der Genotypverteilung des uVNTR-Polymorphismus im MAOA-Gen und des Geschlechts demonstriert werden, wobei sich der Zusammenhang mit einem besseren Therapieansprechen bei Trägerinnen hochaktiver Allele, insbesondere des 4R-Allels, beobachten ließ. Die Ergebnisse werfen zugleich die Fragen auf, über welchen Mechanismus Betahistin eine Reduktion der Symptome bewirkt, wie die hochaktiven Allele diesen Therapieeffekt beeinflussen und warum sich dieser Effekt nur bei Frauen zeigt.

Die Entdeckung histaminerge Strukturen an der Beteiligung von Gleichgewichts- und Haltefunktionen des Körpers führte zu einer intensiven Erforschung von Histaminderivaten als potentielle Kandidaten für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze. Für den Wirkstoff Betahistin zeigte sich sowohl ein starker antagonistischer Effekt an H₃-Rezeptoren, als auch ein schwacher agonistischer Effekt am H₁-Rezeptor (Lacour & Sterkers, 2001; Ramos Alcocer et al., 2015; Strupp et al., 2023).

In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass Betahistin und ein Teil seiner Stoffwechselmetabolite darüber tatsächlich einen Effekt auf die Funktion vestibulocochleärer Strukturen ausübte. So untersuchten Botta et al. (2001) den Effekt von Betahistin und seiner Metabolite durch Bestimmung der Aktivitätsänderungen ampullärer Rezeptoren in den Bogengangsystemen von Fröschen in Ruhe und während mechanischer Stimulation. Die Ergebnisse zeigten, dass Betahistin und sein Metabolit Aminoethylpyridin gleichermaßen die spontane Ruheentladung der Rezeptoren reduzieren konnten, gleichzeitig die mechanisch evozierte Reizantwort aber nicht beeinflussten (Botta et al., 2001).

Tighilet et al. untersuchten 2018 an Katzen nach einseitiger vestibulärer Neurektomie den Effekt unterschiedlich hoher Betahistindosen (in Relation vergleichbar mit therapeutischen Dosen beim Menschen) auf vestibuläre Kompensationsmechanismen der Tiere. Eine hohe Dosierung (2 mg/kg Körpergewicht) war dabei sowohl mit einer raschen Verbesserung der Körperbalance als auch mit einer allmählichen Regeneration der Körperhaltung assoziiert. In niedriger Dosierung (0,2 mg/kg Körpergewicht) zeigte sich ebenso eine schnell einsetzende Verbesserung der Körperbalance, jedoch ohne messbaren Effekt auf die Wiederherstellung der Haltefunktion. Wurde zur niedrigen Betahistindosis zusätzlich ein MAOB-Hemmer (Selegilin) verabreicht, konnte jedoch auch hier eine signifikante Verbesserung der Haltefunktion festgestellt werden. Die kombinierte Behandlung mit Selegilin steigerte die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Betahistin dabei um das etwa 150-fache. Interessanterweise fand man bei Anwendung hoher Betahistindosen zudem eine gesteigerte histaminerge Aktivität im Nucleus tuberomammillaris des Hypothalamus, die sich weder bei

Diskussion

niedrigen Dosierungen allein, noch bei kombinierter Anwendung niedriger Dosen mit Selegilin reproduzieren ließ (Tighilet et al., 2018).

Auch in einer Untersuchung an Ratten nach unilateraler Labyrinthektomie bewirkte Betahistin in einem 30-tägigen Beobachtungszeitraum eine Verbesserung der Haltungsasymmetrie und Bewegungsdistanz im Raum. Diese Effekte waren abhängig von der verabreichten Dosis und des Applikationsweges, wobei nur die parenterale (intravenöse und subkutane) Gabe hoher Dosen von Betahistin oder die orale Betahistingabe unter Komedikation mit Selegilin dynamische Marker vestibulärer Kompensationsmechanismen signifikant verbessern konnte (Antons et al., 2023).

Aufbauend auf den Ergebnissen im Tiermodell, die einen Effekt hoher Betahistindosierung nachwiesen, wären auch in der medikamentösen Behandlung des M. Menière höhere Wirkspiegel von Betahistin oder geringere Effektivdosen durch die Komedikation mit einem MAO-Hemmer denkbar. Betahistin unterliegt nach oraler Einnahme einem fast vollständigen first-pass-Mechanismus durch die MAO-vermittelte Metabolisierung in Darm und Leber (Chen et al., 2003; Adrion et al., 2016; Sternson et al., 1974; Antons et al., 2023). Die Komedikation mit einem MAO-Hemmer wie Selegilin könnte den first-pass-Effekt abschwächen und darüber möglicherweise den Betahistinbedarf senken, sodass schon in niedriger Betahistindosierung hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden könnten. In einer Phase-I-Studie von Strupp et al. (2023) an 15 gesunden Probanden konnte dieser Effekt bestätigt werden. Die simultane Selegilingabe erhöhte die Bioverfügbarkeit von 24 bis 96 mg Betahistin nach oraler Einnahme dabei um das 80- bis 100-fache (Strupp et al., 2023).

MAO-hemmende Medikamente finden ihren Einsatz bereits in der Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen, wie Depression, Angst- und Panikstörungen sowie in der Behandlung von Morbus Parkinson (Finberg & Rabey, 2016). In der Behandlung von Schwindelerkrankungen haben MAO-Hemmer bislang noch einen geringen Stellenwert. Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studien suggerieren eine Wirksteigerung Betahistins durch eine (medikamentöse) Reduktion der MAO-Aktivität. Gleichzeitig deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Effekt hochaktiver MAOA-Allele an, dass ein verbessertes Therapieansprechen nicht durch den langsameren Betahistinabbau in Zusammenhang niedriger MAOA-Aktivität erklärt werden kann. Es zeigte sich ein gegenteiliger Effekt. Eine Kompensation niedriger MAOA-Aktivität durch MAOB wäre hier denkbar. Die höhere Bioverfügbarkeit und die verbesserte Wirkung von Betahistin durch die simultane Gabe von Selegilin unterstützen dabei die Hypothese einer starken Beteiligung von MAOB (Kloos et al., 2023; Tighilet et al., 2018). In weiteren Studien sollte die Bedeutung von MAOB im Metabolismus von Betahistin daher erforscht und im Rahmen einer Phase-II-Studie der Effekt von selektiven MAO-Hemmern wie Selegilin auf das Therapieansprechen mit Betahistin untersucht werden (Strupp et al., 2023). Angesichts des schnellen Katabolismus von

Diskussion

Betahistin durch MAO im Gastrointestinaltrakt sollten zudem alternative, parenterale Applikationsformen, wie intranasal applizierbare Formen erforscht werden (Tighilet et al., 2018).

Neben zentralen Effekten bewirkte Betahistin in Versuchen an Meerschweinchen auch eine signifikante Steigerung der Cochleadurchblutung, wobei auch hier hohe Dosen von 1000 mg/kg Körpergewicht signifikant besser wirkten als die Gabe von 0,001 mg/kg Körpergewicht, die jeweils keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo (NaCl) aufwiesen (Ihler et al., 2012). Auch Laurikainen et al. (1998) untersuchten an Meerschweinchen nach Betahistingabe den Blutfluss in der Arteria cerebellaris anterior inferior sowie den cochleären Blutfluss im Kapillarbett der Stria vascularis via Intravitalmikroskopie. Die kapilläre Blutstromgeschwindigkeit steigerte sich um ca. 15%, ohne detektierbare Veränderungen der Gefäßweite. Im Gegensatz dazu erhöhte sich der Gefäßdurchmesser der Arteria cerebellaris anterior inferior um ca. 17-20% und der systemische Blutdruck sank. Der vermutete durchblutungssteigernde Effekt in der Cochlea könnte also mit der Vasodilatation vorgeschalteter, größerer Gefäße in Zusammenhang stehen.

In einer Placebo-kontrollierten in-vivo-Studie von Bertlich et al. (2014) an Meerschweinchen konnte sowohl für Betahistin als auch dessen Metaboliten Aminoethylpyridin und Hydroxyethylpyridin ein signifikanter Effekt auf die Steigerung des systemischen Blutdrucks und der Cochleadurchblutung gezeigt werden. Nur für den Endmetaboliten Pyridylessigsäure ließ sich kein perfusionssteigernder Effekt nachweisen (Bertlich et al., 2014). Auch in einer Studie an Ratten erwiesen sich Betahistin und dessen demethylierter Derivat Aminoethylpyridin equipotent in der Fähigkeit zur Senkung des peripheren Gefäßwiderstands, während der Metabolit Pyridylessigsäure keinen solchen Effekt zeigte (Sternson et al., 1974; Tighilet et al., 2018).

Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen deuten an, dass die Wirkung von Betahistin, besonders in hoher Dosierung, auf kombinierten Effekten verbesserter Innenohrdurchblutung und zentraler Kompensationsmechanismen beruhen könnte. Gleichzeitig deutet sich an, dass die Wirkung nicht allein von Betahistin selbst, sondern auch oder möglicherweise insbesondere von den Metaboliten Aminoethylpyridin und Hydroxyethylpyridin ausgeht. In Untersuchungen am Menschen konnte im Blutplasma jedoch lediglich der Endmetabolit Pyridylessigsäure nachgewiesen werden, was auf eine hohe Geschwindigkeit in der Verstoffwechslung von Betahistin im Rahmen des first-pass-Mechanismus hindeutet (Chen et al., 2003). In pharmakokinetischen Studien erreichte Pyridylessigsäure nach ca. 1 Stunde ein Konzentrationsmaximum während Betahistin selbst, auch bei Gabe hoher Dosen von 200 mg, im Blutplasma nicht nachweisbar war (Moorthy et al., 2015). Dennoch oder gerade deshalb scheint ein erweiterter Wirkmechanismus Betahistins über dessen Metabolite denkbar. In einer Studie von Bertlich et al. konnte nachgewiesen

Diskussion

werden, dass Aminoethylpyridin sogar einen stärkeren Effekt auf die Cochleadurchblutung ausübt als Betahistin selbst (Bertlich et al., 2014). Ein schneller Umsatz von Betahistin im Rahmen eines starken first-pass-Mechanismus würde die Wirkdauer somit nicht verkürzen, sondern könnte den Effekt Betahistins über dessen aktivere Metabolite fortführen und möglicherweise noch verstärken. Die Regulation der MAO-Aktivität, zum Beispiel durch unterschiedliche Enzymexpression, könnte hierbei einen steigernden oder limitierenden Effekt auf das Therapieansprechen ausüben und interindividuelle Unterschiede der Betahistinwirkung erklären.

Die Ergebnisse dosisabhängiger Effekte von Betahistin ließen sich zum Teil am Menschen reproduzieren. In einer Langzeitstudie über 12 Monate untersuchten Strupp et al. (2008) den Effekt hoch- versus niedrigdosierter Betahistingaben. Unter den in die Studie eingeschlossenen 112 Menière-Patienten wurden 50 Personen mit einer niedrigen Dosis von 3x 16 mg pro Tag oder 3x 24 mg pro Tag (entsprechend einer Tagesdosis von 48- 72 mg) behandelt. Die restlichen 62 Probanden erhielten 3x täglich 48 mg (144 mg Tagesdosis). Ausgeschlossen wurden Patienten mit weiteren peripheren oder zentralen Gleichgewichts- oder Okulomotorikstörungen, psychogenen Schwindelformen, vorhandener Hirnstamm- und Kleinhirnsymptomatik oder bereits erfolgter Menière-Therapie (medikamentös und/oder interventionell). In beiden Gruppen sank die Anzahl der Attacken in den vierteljährlichen Follow-up-Untersuchungen. In der Hochdosistherapiegruppe zeigte sich nach 12 monatiger Behandlung jedoch eine signifikant stärkere Reduktion der Menière-Attacken gegenüber niedrigdosierter Betahistingaben und eine vollständige Attackenfreiheit bei 64% der Probanden im letzten Kontroll-Intervall (Strupp et al., 2008).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine Symptomverbesserung durch die Behandlung mit Betahistin bei 57,4% der untersuchten Patienten beobachtet werden. Das Therapieansprechen wurde dabei zunächst unabhängig von der notwendigen Betahistindosis betrachtet, jedoch erhielten auch in der hier untersuchten Stichprobe 92% der Patienten eine Hochdosisbehandlung von mindestens 144 mg Betahistin täglich (bis maximal 1440 mg/ Tag). Von diesen Patienten sprachen 83 Probanden (53,9% aller Probanden mit mindestens 144mg Betahistin/Tag) im Sinne der Responsekriterien auf die Betahistintherapie an, was sich in etwa mit den Ergebnissen von Strupp et al. (2008) deckt. Aufgrund des gewählten Studiendesigns erlauben die in dieser Assoziationsstudie erzielten Ergebnisse jedoch weder einen Rückschluss auf die Überlegenheit hoher vs. niedriger Betahistindosen, noch eine Beurteilung tatsächlicher Wirkeffekte Betahistins, da dies u.a. eine entsprechende Kontrollgruppe unter Placebobedingungen mit definierten Endpunkten erfordern würde (Strupp et al., 2008).

Die Evidenz der Betahistinbehandlung ist weiterhin unklar. Untersuchungen zeigten dabei, dass Symptomverbesserungen auch unabhängig von einer Therapie beobachtet werden können. Adrion et al. (2016) untersuchten in einer multizentrischen, randomisierten,

Diskussion

plazebokontrollierten Doppelblindstudie den Effekt einer niedrig- oder hochdosierten Betahistinbehandlung im Vergleich zu Placebo an einer deutschen Stichprobe von 221 Personen über einen Zeitraum von neun Monaten, gemessen an der Zahl der Attacken eines 30-Tage-Intervalls. Es fand sich in allen untersuchten Gruppen ein signifikanter Rückgang der Attackenzahl (Adrion et al., 2016). Damit konnte weder für die Behandlung mit 48 mg, noch mit 144 mg Betahistin ein Vorteil gegenüber der Anwendung mit Placebo aufgezeigt werden.

Auch Perez-Garrigues et al. fanden heraus, dass die Zahl an Menière-assoziierten Schwindelattacken in einer Stichprobe von 510 Patienten mit definitivem M. Menière unabhängig von einer Therapie über den Erkrankungszeitraum abnahm und sich bei einem Teil der Patienten mit der Zeit ein attackenfreier Zustand einstellte (Perez-Garrigues et al., 2008). Eine 2010 aktualisierte Cochrane-Analyse von James & Burton aus dem Jahr 2001 fand unter den 7 eingeschlossenen Studien mit insgesamt 243 Patienten keine Evidenz für einen möglichen Therapieeffekt von Betahistin in der Anwendung bei M. Menière, wobei zum Teil Mängel in den Studiendesigns wie unklare Diagnosekriterien und relativ kleine Stichproben (10 bis max. 81 Studienteilnehmer) die Qualität der Ergebnisse beeinflusste (James & Burton, 2001). Auch in einem von Webster et al. (2023a) veröffentlichten Review über den Effekt pharmakotherapeutischer Behandlungsformen bei M. Menière konnte unter den 7 eingeschlossenen, randomisiert-kontrollierten Betahistin-Studien mit insgesamt 548 Studienteilnehmern nur eine geringe bis sehr geringe Sicherheit für die Evidenz der Ergebnisse belegt werden. Die Erhebung einer Metaanalyse war erschwert, da Studien, die zu ähnlichen Ergebnissen gekommen waren, teilweise unterschiedliche follow-up-Zeitpunkte verwendeten oder die Bewertung der Ergebnisse nach unterschiedlichen Bewertungskriterien erfolgte. Unter den untersuchten Studien zeigten sich zudem Mängel im Studiendesign, in der Durchführung oder der Berichterstattung, wobei Studienteilnehmer oder die Studienleiter zum Teil nicht für die in den jeweiligen Gruppen erfolgten Interventionen verblindet worden waren und die Ergebnisse daher mit einem hohen Risiko für Verzerrungen (Informationsbiases) behaftet waren (Webster et al., 2023a).

Zum Verständnis zugrundeliegender Wirkmechanismen in der pharmakotherapeutischen Behandlung von Erkrankungen sind Kenntnisse über die zum Teil komplexen körpereigenen Stoffwechselkreisläufe und -regulationsmechanismen elementar. Das fein regulierte System von Enzymen spielt insbesondere eine entscheidende Rolle bei der Verstoffwechslung von Medikamenten. Die Aktivität dieser Enzyme ist auf Genebene äußerst präzise reguliert. Die dabei zugrundeliegenden Regulationsmechanismen der Enzymexpression und deren Effekte auf die Wirkung von Medikamenten sind in vielen Fällen jedoch noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand der Forschung. Das Verständnis für dieses fein abgestimmte System ist von entscheidender Bedeutung für die sichere und wirksame Anwendung von Medikamenten. Als regulatorische Stellschraube im Abbau und in der Verstoffwechslung von

Diskussion

Neurotransmittern und Medikamenten stellen die MAO-Enzyme aussichtsreiche Kandidaten für das Verständnis pathophysiologischer Mechanismen und die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieverfahren dar.

In vielen Studien wurde bereits die Funktion von MAO bei der Verstoffwechslung biogener Amine und Neurotransmitter untersucht. Dabei konnten Zusammenhänge veränderter MAO-Aktivität und neuropsychiatrischer Effekte aufgezeigt werden. In Untersuchungen an transgen veränderten Mäusen mit einer Deletion im *MAOA*-Gen zeigten sich eine auf das Neunfache gesteigerte zerebrale Serotoninkonzentration sowie eine gesteigerte Schreckhaftigkeit und Aggressivität der Tiere (Cases et al., 1995). Auch Shih et al. (1999) konnten im Gehirn von knock-out-Mäusen für MAOA erhöhte Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminwerte nachweisen. Anders als bei knock-out-Mäusen für MAOB, die nur erhöhte Phenylethylaminwerte ohne feststellbare Verhaltensänderungen aufwiesen, zeigte sich auch bei diesen Mäusen ein aggressives Verhalten (Shih et al., 1999). Diese Ergebnisse ließen sich an Mäusen reproduzieren, die während der Hirnentwicklung mit MAOA- und MAOB-Inhibitoren behandelt worden waren. Insbesondere bei der kombinierten Gabe beider Medikamente zeigte sich ein erhöhtes aggressives Verhalten der Tiere (Mejia et al., 2002).

Die Befunde deckten sich mit klinischen Beobachtungen von Patienten, bei denen ein Gendefekt im *MAOA*-Gen vorlag. So konnten Brunner et al. in einer Stichprobe von Männern einer holländischen Familie demonstrieren, dass eine nonsense-Mutation im *MAOA*-Gen mit leichter mentaler Retardierung und impulsiv-aggressivem bis gewalttätigem Verhalten (darunter versuchte Vergewaltigung, Brandstiftung und Exhibitionismus) assoziiert war, das sogenannte *Brunner-Syndrom* (Brunner et al., 1993b). In der Gensequenzierung zeigte sich eine Punktmutation von Cytosin zu Thymin an Position 936 im Exon 8, welche durch eine Veränderung des Glutamin-Codons (CAG) zum Stopp-Codon TAG einen Kettenabbruch und den Ausfall von MAOA bewirkte (Brunner et al., 1993a).

Die Beobachtungen demonstrieren den Einfluss von MAO auf die Verhaltensregulation durch Steuerung neurochemischer Prozesse im zentralen Nervensystem.

Interessanterweise ist in der pränatalen Frühphase der Hirnreifung nur die MAOA-Isoform nachweisbar, während MAOB erst in späteren Entwicklungsphasen mit Ausdifferenzierung der Astrozyten exprimiert wird (Weyler et al., 1990; Grimsby et al., 1990). Die Funktion von MAOB scheint zu diesem Zeitpunkt also von MAOA übernommen werden zu können. Tatsächlich deuten Untersuchungen an Mäusen mit einem Gen-knock-out für MAOA oder MAOB an, dass der Ausfall eines der Enzyme zum Teil durch das jeweils andere Isoenzym kompensiert werden kann (Shih, 2004). In der vorliegenden Arbeit wurde der therapeutische Effekt von Betahistin in Zusammenhang mit der MAOA-Aktivität betrachtet, wobei Hochaktiv-Allele mit einem besseren Therapieeffekt in Frauen assoziiert waren. Auch hier könnten

Diskussion

Kompensationsmechanismen der Isoenzyme eine Rolle gespielt haben. Fraglich ist, ob eine hohe Enzymaktivität von MAO mit der Herunterregulierung des jeweiligen Isoenzym verbunden ist. Eine hohe MAOA-Expression könnte dann mit einer kompensatorisch niedrigeren MAOB-Aktivität verbunden sein. Angesichts des möglicherweise größeren Einflusses von MAOB im Betahistinstoffwechsel könnte der hier beobachtete bessere Therapieeffekt bei Trägerinnen hochaktiver MAOA-Genotypen dann in einer höheren Bioverfügbarkeit Betahistins durch langsamere MAOB-Metabolisierung begründet sein.

In den meisten Geweben werden MAOA und MAOB coexprimiert. In Untersuchungen konnte jedoch demonstriert werden, dass sich unterschiedliche Zelllinien zum Teil stark in ihrer MAOA-Aktivität unterscheiden. In einer experimentellen Studie von Shih et al. (1995) an Neuroblastom- (SH5Y-SH-Zellen) und Colonkarzinomzellen (Caco2-Zellen) konnte in den SH5Y-SY-Zellen eine weitaus größere MAOA-Aktivität (3.36 nmol/ 20 min pro mg Protein) nachgewiesen werden als in Caco2-Zellen mit 0,26 nmol/ 20 min pro mg Protein. Um regulatorische Mechanismen gewebespezifischer Enzymexpression aufzuzeigen, untersuchte man die Promotorregion im MAOA-Gen, die über Aktivierung und Herunterregulierung eine Schlüsselfunktion in der Genregulation einnimmt. Shih et al. (1995) fanden Promotoraktivität im MAOA-Gen in einem 0,24 kb (Pvu II/Dra II) großen Fragment, welches 62 bp upstream vom Startcodon ATG gelegen ist und über zwei 90 bp lange *repeats* mit mehreren Bindungsstellen für den Transkriptionsfaktor Sp1 zu einer erhöhten MAOA-Expression führten, sodass eine Regulation über Sp1-vermittelte Effekte an der Promotorregion von MAOA für die gewebeabhängige MAOA-Expression vermutet wurde (Shih et al., 1995).

Sabol et al. (1998) untersuchten bei der weiteren Erforschung der Promotorregion von MAOA einen funktionellen Polymorphismus bestehend aus einer upstream vom Startcodon gelegenen VNTR-Sequenz, welcher auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. In der Folge konnten durch weitere Arbeitsgruppen insgesamt 6 Allele unterschiedlich langer Kopien einer 30bp langen DNA-Sequenz nachgewiesen werden: 2R, 3R, 3.5R, 4R, 5R und 6R (Sabol et al., 1998; Deckert et al., 1999; Huang et al., 2004). Am häufigsten zeigten sich die Allele 3R- und 4R (Sabol et al., 1998; Shumay & Fowler, 2010; Stetler et al., 2014; Nilsson et al., 2018; Kolla & Bortolato, 2020; Castro Gonçalves et al., 2022; Moura Alves Seixas et al., 2023). Allele mit 3.5 und 4 Wiederholungen konnten dabei in Zusammenhang mit hoher MAOA-Aktivität gebracht werden während für die Allele mit 2 und 3 Wiederholungen Assoziationen zu niedrigerer MAOA-Aktivität gefunden werden konnten (Sabol et al., 1998; Deckert et al., 1999; Guo et al., 2008). Inkonsistente Daten herrschen über das seltene 5R-Allel, das teilweise mit hoher (Deckert et al., 1999) und niedriger Transkriptionsaktivität (Sabol et al., 1998) beschrieben wird.

In In-vitro-Studien konnten diese Ergebnisse reproduziert werden. Denney et al. (1999) untersuchten die MAOA-Aktivität an menschlichen Fibroblastenkulturen von 11 männlichen

Diskussion

Spendern (mit einer Altersspanne von 1 bis 90 Jahren) mittels radiometrischen Nachweises von C¹⁴-markiertem Serotonin. Es zeigte sich, dass die Aktivität in den untersuchten Zellen um das 515-fache variierte, wobei Zellkulturen mit dem 3R-Allel mit einer signifikant niedrigeren MAOA-Aktivität assoziiert waren als Zellkulturen mit dem hochaktiven 4R-Allel (Denney et al., 1999). Auch in Untersuchungen am Menschen mittels funktioneller MRT konnte ein Zusammenhang hochaktiver uVNTR-Allele mit einer höheren zerebralen MAOA-Aktivität festgestellt werden (Passamonti et al., 2006). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Tunbridge et al. (2019) über die Funktionalität dopaminassoziierter Genpolymorphismen zeigte sich unter den eingeschlossenen Studien zum MAOA-uVNTR-Polymorphismus Unterschiede zwischen den Hoch- und Niedrigaktivitätsallelen des uVNTR und der MAOA-Aktivität im Gehirn, in der Plazenta und in Fibroblastenkulturen (Tunbridge et al., 2019).

Die Rolle von MAOA im katabolen Stoffwechsel von Neurotransmittern, wie Serotonin und Noradrenalin, deren Ungleichgewicht oder Mangel maßgeblich mit dem Pathomechanismus neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Depression in Verbindung gebracht wird, deutete an, dass das Auftreten depressiver Symptome mit einer verändert hohen MAOA-Aktivität in Zusammenhang stehen könnte (Beach et al., 2010). Meyer et al. fanden in einer PET-Untersuchung von 17 Patienten mit endogener Depression eine signifikante Steigerung der MAO-Aktivität, im Durchschnitt um 34% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Meyer et al., 2006). In einer Studie von Plieger et al. (2019) zum Zusammenwirken von Varianten des uVNTR-Polymorphismus im MAOA-Gen und kritischen Lebensereignissen (*Life-Stress-Events*) bei der Entwicklung von neuropsychiatrischen Störungen zeigte sich bei Frauen ein starker Zusammenhang hochaktiver uVNTR-Genotypen mit der Entwicklung von Depressionen und Burnout. Bei männlichen Probanden war dieser Zusammenhang dagegen schwächer ausgeprägt (Plieger et al., 2019).

Rodríguez-Ramos et al. fanden ein höheres Maß für Neurotizismus unter Frauen mit hochaktiven uVNTR-Genotypen im Vergleich zu Trägerinnen niedrigaktiver Genotypvarianten in einer Stichprobe von 99 Frauen im Alter von 18-26 Jahren (Rodríguez-Ramos et al., 2019). Entsprechend der Hypothese eines Serotoninmangels im Rahmen hoher MAOA-Aktivität könnte auch ein hoher Turnover von Betahistin in der vorliegenden Studie zu einem geringeren Therapieansprechen bei M. Menière geführt haben. Jedoch zeigte sich in der hier untersuchten Stichprobe, dass gerade das mit hoher MAOA-Aktivität assoziierte 4R-Allel bei Frauen mit einem besseren Therapieansprechen in Zusammenhang gebracht werden konnte. Widersprüchlicherweise war die verabreichte Maximaldosis von Betahistin in dieser Gruppe sogar geringer, was gegen einen schnellen Umsatz von Betahistin sprechen würde. Darüber hinaus war kein signifikanter Effekt bei männlichen Trägern des 4R-Allels zu beobachten.

Diskussion

Auch Studien über Zusammenhänge der MAOA-Aktivität mit antisozialen Verhaltensstörungen, Kriminalität oder Substanzmissbrauch konnten geschlechterabhängige Unterschiede zur Effektrichtung des MAOA-uVNTRs aufzeigen. In Untersuchungen von Stetler et al. (2014) an inhaftierten Straftätern zur Assoziation der MAOA-Aktivität mit gewalttätigem Verhalten waren 61 % der straffällig gewordenen Gewalttäter Träger niedrigaktiver MAOA-Allele (2R und 3R), während diese Allele nur 20 % der Häftlinge ohne Gewaltdelikte aufwiesen ($P < 0,0001$). In einer Studie von Mertins et al. (2011) zu antisozialem Verhalten, aufbauend auf einem Öffentliche-Güter-Spiel, zeigten sich männliche Spielteilnehmer mit dem 3R-Allel signifikant weniger kooperativ und vertrauten weniger auf den Beitrag der anderen Spieler als Träger des hochaktiven 4R-Allels. Interessanterweise zeigte sich ein entgegengesetzter Effekt bei weiblichen Spielern mit niedrigaktiven Allelen, die stärker in den Beitrag ihrer Mitspieler vertrauten und mehr in die Gemeinschaft investierten (Mertins et al., 2011).

Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich auch in einer Untersuchung von 1825 Studenten zu Zusammenhängen zwischen selbsterlebter Kindesmisshandlung, dem MAOA-uVNTR und kriminellen Verhalten in der Pubertät, wo sich die Ergebnisse in Bezug auf Genotyp und Geschlecht in gegensätzlicher Weise verhielten. Während sich bei den männlichen Studenten ein Zusammenhang zwischen niedrigaktiven Allelen (2R- und 3R-Allel) und kriminellen Verhalten zeigte, waren bei den Studentinnen hochaktive Genotypen (3.5R-, 4R- und 5R-Allel) und heterozygote Genotypen mit kriminellen Verhaltensmustern assoziiert (Åslund et al., 2011). Auch bei Fite et al. zeigte sich unter weiblichen Hochschulstudenten mit hochaktiven uVNTR-Genotypen (Allele 3.5R und 4R) ein signifikanter Zusammenhang mit Drogenmissbrauch und in der Kindheit erlebter körperlicher und seelischer Misshandlung, während unter männlichen Studenten ein Zusammenhang niedrigaktiver Genotypen (2R- oder 3R-Allel) mit Drogenmissbrauch und emotionaler Misshandlung in der Kindheit festgestellt wurde (Fite et al., 2020). Ein großer Teil der Studien demonstriert, dass bei Frauen hochaktive Genotypen mit impulsiv-aggressiven und antisozialen Verhaltensstörungen sowie Substanzmissbrauch assoziiert zu sein scheinen, während bei Männern diesbezüglich überwiegend Assoziationen mit niedrigaktiven Genotypen gefunden wurden. Gleichzeitig deuten die Ergebnisse an, dass nicht der Genotyp allein, sondern vor allem das Zusammenwirken unterschiedlich hoher MAOA-Aktivität und umweltbezogener Risikofaktoren zu aggressiven und antisozialen Verhaltensstörungen führen können (Byrd & Manuck, 2014).

Auch in dieser Arbeit zeigten sich Unterschiede zwischen Frauen und Männern in Hinblick auf den Genotyp und das Therapieansprechen auf Betahistin und selbst unter Patienten gleichen Genotyps zeigten sich zum Teil voneinander abweichende Therapieergebnisse. Hier scheint ein monogener Zusammenhang unwahrscheinlich und dem Therapieansprechen auf Betahistin könnte in der untersuchten Stichprobe ebenfalls ein Zusammenwirken von genetischer Disposition und Umwelteinflüssen zugrundezuliegen.

Diskussion

Die Untersuchung der Mechanismen von Genregulation und -expression und deren Interaktion mit solchen Umwelteinflüssen ist Schwerpunkt der Epigenetik. Diese umfasst molekulargenetische Mechanismen der Modifikation phänotypischer Zellmerkmale, die nicht auf einer Veränderung der Basensequenz der DNA beruhen. Im Gegensatz zur Mutation oder Rekombination, bei der veränderte Genmerkmale und -ausprägungen durch direkte Veränderungen der DNA-Sequenz, etwa durch Verlust oder Austausch einer Base oder ganzer DNA-Abschnitte erfolgen, stellen Mechanismen der Epigenetik unter anderem die DNA-Methylierung und Histonmodifikation dar und bewirken ihren Einfluss auf die Transkriptionsaktivität über eine Modifikation der Chromatinstruktur. Genomweite Analysen pluripotenter und ausdifferenzierter Zellen deuten auf globale Modulierungsprozesse der Chromatinstruktur während der Zelldifferenzierung hin, die fortschreitend zum Übergang einer relativ offenen hin zu einer kompakten Chromatinkonfiguration führen und die Zelldifferenzierung hierüber maßgeblich epigenetisch steuern (Chen & Dent, 2014).

Als wichtiger Gerüst- und Regulationsbaustein stehen Histonproteine und die Histonmodifikation besonders im Blickfeld epigenetischer Forschung. Histone sind basische Proteine, die elektrostatisch mit der Nukleinsäure interagieren und Einfluss auf die Dichte der Chromatinstruktur haben, wobei ein dichtes Heterochromatin mit wenig Transkriptionsaktivität von einem lockeren Euchromatin mit hoher Genexpression unterschieden werden. Sie erscheinen als Proteinkomplexe, bestehend aus 8 Histonen, jeweils zwei H2A-, H2B-, H3- und H4-Proteine, um den herum sich ein DNA-Strang windet und zusammen ein Nukleosom bildet. Die beiden Hauptmechanismen in der epigenetischen Histonmodifikation stellen dabei die Methylierung und Acetylierung von Histonen dar: die Methylierung erfolgt an den Aminosäuren Arginin- oder Lysin, letzteres in mono- di- oder trimethylierter Form, und beeinflusst durch Zunahme der Hydrophobie die Bindung wichtiger, die Genexpression regulierender Proteine (Su et al., 2016). Histonacetylierung erfolgt an Lysinresten der Histone mittels Histon-Acetyltransferasen (HAT), wie z.B. HBO1 und führt durch Verringerung der positiven Ladung der Aminosäure zu einer Auflockerung der Solenoidstruktur der DNA (Havasi et al., 2013).

In tierexperimentellen Versuchen an Ratten, die während ihrer Pubertät angsterzeugenden Bedingungen ausgesetzt waren, zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe auch noch unter den erwachsenen Tieren ein gesteigertes aggressives Verhalten, das mit erhöhter MAOA-Aktivität im präfrontalen Cortex und messbar erhöhter Histonacetylierung des Histons H3 am Promotor des MAOA-Gens assoziiert war (Márquez et al., 2013). Das aggressive Verhalten der Tiere wurde damit möglicherweise über eine epigenetische Regulation der MAOA-Expression auch nach Beendigung der Stresserzeugenden Stimuli beibehalten. In der Studie von Márquez et al. (2013) konnte hier durch Gabe von MAOA-Hemmern eine Reduktion aggressiver Verhaltensmuster der erwachsenen Tiere beobachtet werden.

Diskussion

Auch die DNA selbst unterliegt regulatorischen Methylierungsprozessen. Sie erfolgt in menschlichen Zellen durch enzymatische Transferierung von Methylgruppen (CH₃) an die 5'-Position des Pyrimidinrings der Base Cytosin in Cytosin-Guanin-Dinukleotidverbindungen (CpG) (Ziegler & Domschke, 2018). Im menschlichen Genom existieren ca. 28 Millionen solcher CpG-Verbindungen (Maunakea et al., 2010). Einzelne CpG-Verbindungen befinden sich meistens in methylierter Form (ca. 80%), wohingegen eine Akkumulation mehrerer solcher CpG-Verbindungen begrenzt auf relativ kleinen DNA-Strecken hauptsächlich hypo- oder unmethyliert vorliegen (Shumay & Fowler, 2010). DNA-Abschnitte, die viele solcher CpG-Dinukleotide enthalten werden auch als CpG-Inseln bezeichnet. Diese CpG-Inseln stehen oft in Verbindung mit Transkriptionsstartpunkten (*transcription start sites*; TSS) und sind assoziiert mit einer für die Transkription notwendigen offenen Chromatinstruktur (Shumay & Fowler, 2010). Mit dem TSS transkriptionsaktiver Gene in Verbindung stehende CpG-Inseln liegen häufig in wenig bis unmethylierter Form vor (Shumay et al., 2012). Im Gegensatz dazu wird eine Hypermethylierung des Promotors mit einer Abschwächung der Genexpression und innerhalb kodierender Abschnitte mit gewebs- und zellspezifischer Genregulation in Verbindung gebracht (Maunakea et al., 2010; Cervera-Juanes et al., 2016).

DNA-Sequenzanalysen im *MAOA*-Gen zeigten das Vorhandensein von Zwei dieser CpG-Regionen, welche den uVNTR-Polymorphismus flankieren: die erste annähernd 1200 bp upstream vom TSS von *MAOA* entfernt mit 18 CpG-Inseln und eine zweite mit 70 CpG-Inseln, die den TSS mit den CpG-Einheiten 64 und 65 einfasst (Philibert et al., 2008). Pinsonneault et al. (2006) konnten geschlechterabhängige Unterschiede der Promotormethylierung nachweisen, wobei weibliche gegenüber männlichen Testpersonen eine ausgeprägtere Methylierung der CpG-Inseln in der *MAOA*-Promotorregion aufwiesen (Pinsonneault et al., 2006).

Im Hinblick auf den möglichen Einfluss der Promotormethylierung auf die Transkriptionsaktivität, könnten den genotypabhängigen Unterschieden der *MAOA*-Expression also auch epigenetische Regulationsmechanismen zugrunde liegen. In der vorliegenden Studie war das hochaktive 4R-Allel bei Frauen mit einem besseren Betahistinansprechen assoziiert, obwohl die hohe *MAOA*-Aktivität einen schnelleren Betahistinumsatz vermuten lassen würde. Hier wäre ein hemmender Einfluss auf die Transkriptionsaktivität durch epigenetische Promotorregulierung spezifisch hochaktiver Allele denkbar, die den Effekt dieser Allele überstimmen könnte. Darüber hinaus wären Unterschiede der Effektrichtung zwischen Frauen und Männern trotz gleicher Allelvarianten durch geschlechterspezifische epigenetische Genregulation erklärbar.

Diskussion

In der hier untersuchten Stichprobe konnte kein signifikanter Zusammenhang des vorliegenden Genotyps und der maximal notwendigen Betahistindosis gefunden werden. Trotzdem erhielten Patientinnen mit dem hochaktiven 4R-Allel tendenziell eine niedrigere Betahistindosis. Dies könnte die Hypothese einer epigenetischen Modifikation hochaktiver Allele untermauern, die die MAOA-Aktivität gewebsabhängig herabsetzen könnte und dadurch den Betahistinbedarf senken würde. Interessant wäre dabei, ob und in welcher Weise die Anzahl der uVNTR-*repeat*-Sequenzen einen Einfluss auf solche Methylierungsprozesse ausüben und die Transkription auf diese Weise beeinflussen können. Es zeigte sich, dass der uVNTR selbst CpG-Inseln aufweist und die Anzahl der sich wiederholenden repeat-Sequenzen gleichzeitig die Anzahl der methylierbaren Cytosine im MAOA-Promotor verändert (Shumay & Fowler, 2010). Bisherige Studien zum Effekt dieser Promotormethylierung auf die MAOA-Aktivität lieferten jedoch unterschiedliche Ergebnisse.

In tierexperimentellen Untersuchungen von Blutproben und Gehirnen männlicher Rhesusaffen konnte keine Assoziation zwischen der Promotormethylierung und der MAO-Expression gefunden werden (Cervera-Juanes et al., 2016). Schiele et al. (2018) konnten eine signifikante (Re-)methylierung des MAOA-Promotors bei Patienten nach behandelter Höhenangst zeigen und mittels Luciferase-Assay eine funktionelle Abnahme der Reportergenaktivität in Gegenwart von methylierten im Vergleich zu unmethylierten Promotorvektoren nachweisen (Schiele et al., 2018). In einer Untersuchung von Shumay et al. (2012) an 34 gesunden Männern zeigte sich ein starker Zusammenhang der Promotormethylierung von MAOA und niedrigerer, mittels PET ermittelter, zerebraler MAOA-Aktivität. Dabei schien der uVNTR-Polymorphismus jedoch keinen Einfluss auf den Methylierungsgrad des MAOA-Promotors oder auf die MAOA-Aktivität gehabt zu haben (Shumay et al., 2012).

Der Effekt dieser Methylierungsprozesse an genregulatorischen Abschnitten im MAOA-Gen ist weiterhin unklar. Eine Interaktion des uVNTR-Polymorphismus mit epigenetischen Regulationsmechanismen sollte auf molekularer Ebene daher weiter erforscht und dabei insbesondere Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Methylierungsmuster der Promotorregion und der MAOA-Aktivität untersucht werden.

Der in dieser Arbeit beobachtete bessere Therapieeffekt bei Frauen im Vergleich zu Männern suggeriert außerdem einen Vorteil des doppelten X-Chromosomensatzes gegenüber hemizygoten Genotypen mit einfach vorliegendem X-Chromosom. Ein wesentlicher Mechanismus epigenetischer Genregulierung besteht jedoch zudem in der Inaktivierung eines X-Chromosoms in weiblichen Zellen. Darunter versteht man ein teilweises oder vollständiges funktionelles Abschalten eines der beiden X-Chromosome und damit der Genexpression des jeweiligen Chromosoms. In somatischen Zellen geschieht dieser Vorgang zufällig und bereits in der Embryogenese, kann sowohl das maternale, als auch das paternale X-Chromosom betreffen und ist bis auf mögliche Ausnahmen in frühen Phasen der Entwicklung ein nicht

Diskussion

reversibler und auf die Tochterzellen vererblicher Vorgang (Ferreira et al., 2010; Gartler & Riggs, 1983). Der Mechanismus dient möglicherweise dem Ausgleich des relativen Übergewichts an aktiven X-chromosomalen Genen weiblicher Zellen gegenüber männlicher Zellen, zum anderen stellt es wahrscheinlich einen Schutzmechanismus gegenüber numerischen Chromosomenabberationen durch fehlerhafte meiotische oder mitotische Zellteilung dar (Gartler & Riggs, 1983). Frauen, die homozygot für eine bestimmte genetische Variante sind, weisen diese Variante in sämtlichen Körperzellen auf, unabhängig davon, welches X-Chromosom inaktiviert wurde, während sich bei heterozygoten Genmerkmalen ein phänotypisches Mosaik ergeben kann (Eccles et al., 2012).

Auch für das X-chromosomale Enzym MAOA ist eine Beeinflussung der Enzymexpression durch Geninaktivierung denkbar. Insbesondere Trägerinnen heterozygoter Genotypen könnten dann voneinander abweichenden Phänotypen aufweisen. Hendriks et al. (1992) untersuchten die *upstream* des ersten MAOA-Exons gelegene CpG-Region beider X-Chromosomen auf ihren Methylierungsgrad, als Indikator für die funktionelle Inaktivierung. Durch Einsatz der, auf methylierte Genabschnitte sensitiven, Restriktionsendonukleasen SmaI, HpaI und HhaI und anschließendem Southernblotverfahren konnte gezeigt werden, dass die CpG-Inseln des aktiven X-Chromosoms unmethyliert waren, während sie auf dem inaktiven X-Chromosom in methylierter Form vorlagen. Die Ergebnisse der Arbeit bestätigten, dass MAOA X-chromosomalen Inaktivierungsmechanismen unterliegt (Hendriks et al., 1992).

In der hier untersuchten Stichprobe wiesen 44 Frauen einen heterozygoten Genotyp, also sowohl ein niedrigaktives als auch ein hochaktives MAOA-Allel, auf. Eine vollständige Inaktivierung eines X-Chromosoms hätte zur Folge, dass die Ergebnisse zur Effektrichtung heterozygoter Genotypen auf das Therapieansprechen nur eingeschränkt interpretierbar wären, da die Inaktivierung hier interindividuell hochvariabel das niedrig- oder hochaktive Allel betreffen könnte. Dabei stellt sich die Frage, ob im Prozess der Inaktivierung das gesamte Chromosom oder nur definierte Genabschnitte und diese gegebenenfalls gezielt inaktiviert werden. Carrel & Willard (2005) konnten demonstrieren, dass sich etwa 15 % der X-chromosomal gelegenen Gene der Inaktivierung entziehen und sich der Anteil dieser Gene regional innerhalb des X-Chromosoms stark unterscheidet. Gleichzeitig deuteten die Ergebnisse ihrer Untersuchung an, dass MAOA auch durch das inaktivierte X-Chromosom exprimiert wird (Carrel & Willard, 2005). Eine biallelische Expression von MAOA könnte im Bezug auf die MAOA-Aktivität heterozygoter Genotypen dann tatsächlich einen Kompensationseffekt niederigaktiver Allele durch ein gleichzeitig vorliegendes Hochaktiv-Allel bewirken. Damit steckt in der weiteren Erforschung epigenetischer Regulation ein vielversprechender Ansatz für das Verständnis über die Effektrichtung heterozygoter uVNTR-Genotypen auf das Betahistinansprechen. In Assoziationsstudien zur MAOA-Aktivität sollten

Diskussion

heterozygote Genotypvarianten aufgrund des Mosaikeffekts jedoch mit Vorsicht interpretiert oder zur Vermeidung falscher Ergebnisse ggf. ausgeschlossen werden (Eccles et al., 2012).

Im Gegensatz zu den weiblichen Probanden der hier untersuchten Stichprobe ließ sich in der Gruppe der Männer kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Betahistinresponse und dem zugrundeliegenden Genotyp aufzeigen. Auch hier erscheint ein fehlendes zweites Allel bei Männern zunächst ein möglicher Erklärungsansatz. Jedoch kann ein hypothetischer Kompensationseffekt niedrigaktiver Allele durch ein zweites hochaktives Allel heterozygoter Genotypen nicht erklären, warum auch bei männlichen Hochaktiv-Allelträgern kein statistisch signifikanter Zusammenhang des Genotyps mit dem Betahistinansprechen gefunden werden konnte. Auch hier könnten übergeordnete Regulationsmechanismen die Genaktivität unabhängig von der zugrundeliegenden Allelvariante moduliert und beeinflusst haben. Das in dieser Arbeit beobachtete unterschiedliche Therapieansprechen zwischen Frauen und Männern könnte folglich durch epigenetische Genregulation von MAOA begründet sein.

5.3 Ausblick

Tiefergehende Kenntnisse über die zugrundeliegenden molekularen Zusammenhänge sollten das Ziel weiterer Forschung sein und könnten damit in Zukunft auch einen Einfluss auf die Betahistintherapie bei Frauen und Männern mit M. Menière haben.

Mögliche Unterschiede der Enzymaktivität von MAOA und B in Zusammenhang mit Geschlecht, Alter und biosozialen Faktoren sollten dabei stärkere Berücksichtigung finden. Das Verständnis über geschlechterspezifische Genregulierung durch epigenetische Mechanismen könnte damit in Zukunft auch zu einer geschlechtersensibleren Medizin beitragen, die Unterschiede des weiblichen und männlichen Organismus stärker berücksichtigt. Daneben sollten noch weitere genetische Marker untersucht werden, die mit einer Veränderung der MAOA-Aktivität in Zusammenhang stehen können.

In dieser Studie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Genotypen hochaktiver uVNTR-Allele im MAOA-Gen und einem verbesserten Ansprechen auf die Therapie mit Betahistin nachgewiesen werden. Insbesondere das 4R-Allel war gegenüber niedrigaktiven Genotypen bei Frauen signifikant mit dem Ansprechen auf Betahistin assoziiert. Die Ergebnisse stehen hierbei in einem Widerspruch zur Hypothese einer höheren Betahistinwirksamkeit durch dessen langsameren enzymatischen Abbau und suggerieren damit weitere genregulatorische Mechanismen, die der VNTR-vermittelten Modulation der MAOA-Aktivität übergeordnet sein und geschlechterspezifische Unterschiede begründen könnten.

Diskussion

Die vorliegende Assoziationsstudie beleuchtete jedoch lediglich einen statistischen Zusammenhang zwischen genotypischen Varianten und der phänotypischen Merkmalsausprägung. Limitiert durch eine kleine Stichprobe und die retrospektiv erfolgte Einschätzung des Therapieansprechens haben die Ergebnisse daher nur einen explorativen Charakter und müssen aufgrund möglicher Datenverzerrungen entsprechend mit Vorsicht interpretiert werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Betahistinansprechen und der Enzymregulation durch den *MAOA-uVNTR*-Polymorphismus sollte in zukünftigen Forschungsarbeiten, möglichst im Rahmen prospektiver Studien und unter Einbeziehung größerer Stichproben, weiter untersucht werden. Die Rolle von MAOB und weiterer an der Metabolisierung beteiligter Enzyme sowie deren mögliche Interaktionen sollten hierbei stärker mitbeleuchtet werden.

Bei der Betahistinbehandlung von Patientin mit M. Menière ergeben sich damit weiterhin Fragen. Der noch nicht vollständig verstandene Pathomechanismus der Erkrankung und die unklare Evidenz für die Wirksamkeit von Betahistin sowie noch unerforschte Einflüsse genetischer Variationen auf das Zusammenwirken dieser Faktoren ergeben jedoch zahlreiche Ansätze für die Erforschung des M. Menière und weiterer Diagnostik- und Therapieverfahren.

Literaturverzeichnis

- Adrion, C., Fischer, C.S., Wagner, J., Gürkov, R., Mansmann, U., Strupp, M., & BEMED Study Group (2016) 'Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial)', *BMJ*, 352p. h6816.
- Alexander, T.H. & Harris, J.P. (2010) 'Current epidemiology of Meniere's syndrome', *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(5), pp. 965–970.
- Antons, M., Lindner, M., Eilles, E., Günther, L., Delker, A., Branner, C., Krämer, A., Beck, R., Oos, R., Wuehr, M., Ziegler, S., Strupp, M. & Zwergal, A. (2023) 'Dose- and application route-dependent effects of betahistine on behavioral recovery and neuroplasticity after acute unilateral labyrinthectomy in rats', *Frontiers in Neurology*, 14p. 1175481.
- Åslund, C., Nordquist, N., Comasco, E., Leppert, J., Orelund, L. & Nilsson, K.W. (2011) 'Maltreatment, MAOA, and Delinquency: Sex Differences in Gene–Environment Interaction in a Large Population-Based Cohort of Adolescents', *Behavior Genetics*, 41(2), pp. 262–272.
- Bach, A.W., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S.W., Seeburg, P.H. & Shih, J.C. (1988) 'cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(13), pp. 4934–4938.
- Balitzki, B., Laberke, P.J., Jegge, L. & Kübler, E. (2014) 'Geschlechtsbestimmung mit dem Amelogeninsystem: Kasuistische Betrachtung möglicher Fehlerquellen', *Rechtsmedizin*, 24(1), pp. 30–36.
- Baloh, R.W. (2001) 'Prosper Ménière and his disease', *Archives of Neurology*, 58(7), pp. 1151–1156.
- Beach, S.R.H., Brody, G.H., Gunter, T.D., Packer, H., Wernett, P. & Philibert, R.A. (2010) 'Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder.', *Journal of Family Psychology*, 24(1), pp. 12–20.
- Bertlich, M., Ihler, F., Sharaf, K., Weiss, B.G., Strupp, M. & Canis, M. (2014) 'Betahistine metabolites, aminoethylpyridine, and hydroxyethylpyridine increase cochlear blood flow in guinea pigs in vivo', *International Journal of Audiology*, 53(10), pp. 753–759.
- Biswas, A. & Dutta, N. (2018) 'Role of Betahistine in the Management of Vertigo', *Annals of Otolaryngology and Neurotology*, 01(02), pp. 051–057.
- Bortolato, M., Chen, K. & Shih, J.C. (2008) 'Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics', *Advanced drug delivery reviews*, 60(13–14), pp. 1527–1533.
- Bortolato, M. & Shih, J.C. (2011) 'Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: Preclinical and clinical evidence', *International Review of Neurobiology*, 100pp. 13–42.
- Botta, L., Mira, E., Valli, S., Zucca, G., Benvenuti, C., Fossati, A., Soto, E., Guth, P. & Valli, P. (2001) 'Effects of betahistine and of its metabolites on vestibular sensory organs',

- Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*, 21(3 Suppl 66), pp. 24–30.
- Bruderer, S.G., Bodmer, D., Stohler, N.A., Jick, S.S. & Meier, C.R. (2017) 'Population-Based Study on the Epidemiology of Ménière's Disease', *Audiology & Neuro-Otology*, 22(2), pp. 74–82.
- Brunner, H.G., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H. & van Oost, B.A. (1993a) 'Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A', *Science (New York, N.Y.)*, 262(5133), pp. 578–580.
- Brunner, H.G., Nelen, M., van Zandvoort, P., Abeling, N.G., van Gennip, A.H., Wolters, E.C., Kuiper, M.A., Ropers, H.H. & van Oost, B.A. (1993b) 'X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism.', *American Journal of Human Genetics*, 52(6), pp. 1032–1039.
- Burgess, A. & Kundu, S. (2006) 'Diuretics for Ménière's disease or syndrome', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(3), p. CD003599.
- Byrd, A.L. & Manuck, S.B. (2014) 'MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction', *Biological Psychiatry*, 75(1), pp. 9–17.
- Carrel, L. & Willard, H.F. (2005) 'X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females', *Nature*, 434(7031), pp. 400–404.
- Casani, A.P., Guidetti, G. & Schoenhuber, R. (2018) 'Report from a Consensus Conference on the treatment of Ménière's disease with betahistine: rationale, methodology and results', *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 38(5), pp. 460–467.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Müller, U., Aguet, M., Babinet, C., Shih, J.C. & De Maeyer, E. (1995) 'Aggressive Behavior and Altered Amounts of Brain Serotonin and Norepinephrine in Mice Lacking MAOA', *Science (New York, N.Y.)*, 268(5218), pp. 1763–1766.
- Castro Gonçalves, A.B., Ferreira Fratelli, C., Saraiva Siqueira, J.W., Canongia de Abreu Cardoso Duarte, L., Ribeiro Barros, A., Possatti, I., Lima dos Santos, M., de Souza Silva, C.M. & Rodrigues da Silva, I.C. (2022) 'MAOA uVNTR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review', *Cells*, 11(20), p. 3267.
- Cervera-Juanes, R., Wilhem, L.J., Park, B., Lee, R., Locke, J., Helms, C., Gonzales, S., Wand, G., Jones, S.R., Grant, K.A. & Ferguson, B. (2016) 'MAOA EXPRESSION PREDICTS VULNERABILITY FOR ALCOHOL USE', *Molecular psychiatry*, 21(4), pp. 472–479.
- Chen, T. & Dent, S.Y.R. (2014) 'Chromatin modifiers: regulators of cellular differentiation', *Nature reviews. Genetics*, 15(2), pp. 93–106.
- Chen, X.Y., Zhong, D.F., Duan, J.L. & Yan, B.X. (2003) 'LC-MS-MS analysis of 2-pyridylacetic acid, a major metabolite of betahistine: application to a pharmacokinetic study in healthy volunteers', *Xenobiotica*, 33(12), pp. 1261–1271.
- Choe, D.E., Shaw, D.S., Hyde, L.W. & Forbes, E.E. (2014) 'Interactions Between Monoamine Oxidase A and Punitive Discipline in African American and Caucasian Men's Antisocial Behavior', *Clinical Psychological Science*, 2(5), pp. 591–601.

Literaturverzeichnis

- Coker, N.J., Coker, R.R., Jenkins, H.A. & Vincent, K.R. (1989) 'Psychological profile of patients with Menière's disease', *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 115(11), pp. 1355–1357.
- Committee on Hearing and Equilibrium (1995) 'Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Diagnosis and Evaluation of Therapy in Meniere's Disease', *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 113(3), pp. 181–185.
- Dai, Q., Long, L., Zhao, H., Wang, R., Zheng, H. & Duan, M. (2023) 'Genetic advances in Meniere Disease', *Molecular Biology Reports*, 50(3), pp. 2901–2908.
- Dean, N.J., Pastras, C., Brown, D. & Camp, A. (2019) 'Are viral-infections associated with Ménière's Disease? A systematic review and meta-analysis of molecular-markers of viral-infection in case-controlled observational studies of MD', *PLOS ONE*, 14(11), p. e0225650.
- Deckert, J., Catalano, M., Syagailo, Y.V., Bosi, M., Okladnova, O., Di Bella, D., Nothen, M.M., Maffei, P., Franke, P., Fritze, J., Maier, W., Propping, P., Beckmann, H., Bellodi, L. & Lesch, K.-P. (1999) 'Excess of High Activity Monoamine Oxidase A Gene Promoter Alleles in Female Patients with Panic Disorder', *Human Molecular Genetics*, 8(4), pp. 621–624.
- Denney, R.M., Koch, H. & Craig, I.W. (1999) 'Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat', *Human Genetics*, 105(6), pp. 542–551.
- Dreier, M., Kramer, S. & Stark, K. (2012) 'Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten', *Public Health*, pp. 409–449.
- Dziadziola, J.K., Laurikainen, E.L., Rachel, J.D. & Quirk, W.S. (1999) 'Betahistine increases vestibular blood flow', *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 120(3), pp. 400–405.
- Eccles, D.A., Macartney-Coxson, D., Chambers, G.K. & Lea, R.A. (2012) 'A unique demographic history exists for the MAO-A gene in Polynesians', *Journal of Human Genetics*, 57(5), pp. 294–300.
- Eckhard, A.H., Zhu, M., O'Malley, J.T., Williams, G.H., Loffing, J., Rauch, S.D., Joe B. Nadol, J., Liberman, M.C. & Adams, J.C. (2019) 'Inner ear pathologies impair sodium-regulated ion transport in Meniere's disease', *Acta Neuropathologica*, 137(2), p. 343.
- Elkomy, M.H., El-Menshawe, S.F., Ali, A.A., Halawa, A.A. & El-Din, A.S.G.S. (2018) 'Betahistine dihydrochloride transdermal delivery via optimized thermosensitive gels: percutaneous absorption evaluation using rat growth as a biomarker', *Drug Delivery and Translational Research*, 8(1), pp. 165–177.
- Ferreira, A. r., Machado, G. m., Diesel, T. o., Carvalho, J. o., Rumpf, R., Melo, E. o., Dode, M. a. n. & Franco, M. m. (2010) 'Allele-specific expression of the MAOA gene and X chromosome inactivation in in vitro produced bovine embryos', *Molecular Reproduction and Development*, 77(7), pp. 615–621.
- Finberg, J.P.M. & Rabey, J.M. (2016) 'Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology', *Frontiers in Pharmacology*, 7p. 340.

Literaturverzeichnis

- Fite, P.J., Brown, S., Hossain, W.A., Manzardo, A., Butler, M.G. & Bortolato, M. (2020) 'Sex-Dimorphic Interactions of MAOA Genotype and Child Maltreatment Predispose College Students to Polysubstance Use', *Frontiers in Genetics*, 10p. 1314.
- Foster, C.A. & Breeze, R.E. (2013) 'The Meniere attack: An ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues', *Medical Hypotheses*, 81(6), pp. 1108–1115.
- Fowler, J.S., Alia-Klein, N., Kriplani, A., Logan, J., Williams, B., Zhu, W., Craig, I.W., Telang, F., Goldstein, R., Volkow, N.D., Vaska, P. & Wang, G.-J. (2007) 'Evidence That Brain MAO A Activity Does Not Correspond to MAO A Genotype in Healthy Male Subjects', *Biological psychiatry*, 62(4), pp. 355–358.
- Fowler, J.S., MacGregor, R.R., Wolf, A.P., Arnett, C.D., Dewey, S.L., Schlyer, D., Christman, D., Logan, J., Smith, M. & Sachs, H. (1987) 'Mapping human brain monoamine oxidase A and B with 11C-labeled suicide inactivators and PET', *Science (New York, N.Y.)*, 235(4787), pp. 481–485.
- Frejo, L., Requena, T., Okawa, S., Gallego-Martinez, A., Martinez-Bueno, M., Aran, I., Batuecas-Caletrio, A., Benitez-Rosario, J., Espinosa-Sanchez, J.M., Fraile-Rodrigo, J.J., García-Arumi, A.M., González-Aguado, R., Marques, P., Martin-Sanz, E., Perez-Fernandez, N., Pérez-Vázquez, P., Perez-Garrigues, H., Santos-Perez, S., Soto-Varela, A., et al. (2017) 'Regulation of Fn14 Receptor and NF-κB Underlies Inflammation in Meniere's Disease', *Frontiers in Immunology*, 8p. 1739.
- Gabra, N. & Saliba, I. (2013) 'The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on Ménière's disease', *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 148(4), pp. 642–647.
- Gao, S., Liu, K., Ku, W., Wang, D., Wake, H., Qiao, H., Teshigawara, K. & Nishibori, M. (2022) 'Histamine induced high mobility group box-1 release from vascular endothelial cells through H1 receptor', *Frontiers in Immunology*, 13p. 930683.
- Garrick, N.A. & Murphy, D.L. (1982) 'Monoamine oxidase type a: differences in selectivity towards l-norepinephrine compared to serotonin', *Biochemical Pharmacology*, 31(24), pp. 4061–4066.
- Gartler, S.M. & Riggs, A.D. (1983) 'Mammalian X-chromosome inactivation', *Annual Review of Genetics*, 17pp. 155–190.
- Gazquez, I., Soto-Varela, A., Aran, I., Santos, S., Batuecas, A., Trinidad, G., Perez-Garrigues, H., Gonzalez-Oller, C., Acosta, L. & Lopez-Escamez, J.A. (2011) 'High Prevalence of Systemic Autoimmune Diseases in Patients with Menière's Disease', *PLoS ONE*, 6(10), p. e26759.
- Goplen, F.K. (2023) 'Labyrinten i det indre øret', *Store medisinske leksikon*, Zugriff am 11.09.2023 unter https://sml.snl.no/M%C3%A9ni%C3%A8res_sykdom; Lizensiert unter Creative Commons Attribution-NonCommercial-shareAlike 3.0 Norway (CC BY NC SA); (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/no/>).
- Grimsby, J., Lan, N.C., Neve, R., Chen, K. & Shih, J.C. (1990) 'Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA', *Journal of Neurochemistry*, 55(4), pp. 1166–1169.
- Güneri, E.A., Çakır, A. & Mutlu, B. (2016) 'Validity and Reliability of the Diagnostic Tests for Ménière's Disease', *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*, 54(3), pp. 124–130.

- Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M. & Shih, J.C. (2008) 'The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity', *European journal of human genetics : EJHG*, 16(5), pp. 626–634.
- Hallpike, C.S. & Cairns, H. (1938) 'Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome', *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 31(11), pp. 1317–1336.
- Harris, J.P. & Alexander, T.H. (2010) 'Current-day prevalence of Ménière's syndrome', *Audiology & Neuro-Otology*, 15(5), pp. 318–322.
- Havasi, A., Haegele, J.A., Gall, J.M., Blackmon, S., Ichimura, T., Bonegio, R.G. & Panchenko, M.V. (2013) 'Histone acetyl transferase (HAT) HBO1 and JADE1 in epithelial cell regeneration', *The American Journal of Pathology*, 182(1), pp. 152–162.
- Havia, M., Kentala, E. & Pyykkö, I. (2002) 'Hearing loss and tinnitus in Meniere's disease', *Auris, Nasus, Larynx*, 29(2), pp. 115–119.
- Havia, M., Kentala, E. & Pyykkö, I. (2005) 'Prevalence of Ménière's Disease in General Population of Southern Finland', *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 133(5), pp. 762–768.
- Hendriks, R.W., Chen, Z.Y., Hinds, H., Schuurman, R.K. & Craig, I.W. (1992) 'An X chromosome inactivation assay based on differential methylation of a CpG island coupled to a VNTR polymorphism at the 5' end of the monoamine oxidase A gene', *Human Molecular Genetics*, 1(3), pp. 187–194.
- Hill, S.J., Ganellin, C.R., Timmerman, H., Schwartz, J.C., Shankley, N.P., Young, J.M., Schunack, W., Levi, R. & Haas, H.L. (1997) 'International Union of Pharmacology. XIII. Classification of Histamine Receptors', *Pharmacological Reviews*, 49(3), pp. 253–278.
- Hirasawa, N. (2019) 'Expression of Histidine Decarboxylase and Its Roles in Inflammation', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), p. 376.
- Hofstra, C.L., Desai, P.J., Thurmond, R.L. & Fung-Leung, W.-P. (2003) 'Histamine H4 Receptor Mediates Chemotaxis and Calcium Mobilization of Mast Cells', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(3), pp. 1212–1221.
- Horii, A., Takeda, N., Matsunaga, T., Yamatodani, A., Mochizuki, T., Okakura-Mochizuki, K. & Wada, H. (1993) 'Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rats in vivo', *Journal of Neurophysiology*, 70(5), pp. 1822–1826.
- Huang, C., Wang, Q., Pan, X., Li, W., Liu, W., Jiang, W., Huang, L., Peng, A. & Zhang, Z. (2022) 'Up-Regulated Expression of Interferon-Gamma, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Endolymphatic Sac of Meniere's Disease Suggesting the Local Inflammatory Response Underlies the Mechanism of This Disease', *Frontiers in Neurology*, 13p. 781031.
- Huang, Y., Cate, S.P., Battistuzzi, C., Oquendo, M.A., Brent, D. & Mann, J.J. (2004) 'An Association between a Functional Polymorphism in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter, Impulsive Traits and Early Abuse Experiences', *Neuropsychopharmacology*, 29(8), pp. 1498–1505.

Literaturverzeichnis

- Ihler, F., Bertlich, M., Sharaf, K., Strieth, S., Strupp, M. & Canis, M. (2012) 'Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo', *PLoS One*, 7(6), p. e39086.
- James, A. & Burton, M.J. (2001) 'Betahistine for Ménière's disease or syndrome', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001(1), p. CD001873.
- Jeck-Thole, S. & Wagner, W. (2006) 'Betahistine: a retrospective synopsis of safety data', *Drug Safety*, 29(11), pp. 1049–1059.
- Kato, B.M., LaRouere, M.J., Bojrab, D.I. & Michaelides, E.M. (2004) 'Evaluating quality of life after endolymphatic sac surgery: The Ménière's Disease Outcomes Questionnaire', *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 25(3), pp. 339–344.
- Kirsten, E.B. & Sharma, J.N. (1976) 'Microiontophoresis of acetylcholine, histamine and their antagonists on neurones in the medial and lateral vestibular nuclei of the cat', *Neuropharmacology*, 15(12), pp. 743–753.
- Kloos, B., Bertlich, M., Spiegel, J.L., Freytag, S., Lauer, S.K., Canis, M., Weiss, B.G. & Ihler, F. (2023) 'Low Dose Betahistine in Combination With Selegiline Increases Cochlear Blood Flow in Guinea Pigs', *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 132(5), pp. 519–526.
- Kolla, N.J. & Bortolato, M. (2020) 'The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: a tale of mice and men', *Progress in neurobiology*, 194p. 101875.
- Konzett, H., Bost, R.G., Bowman, F.J., Bowman, E.R. & McKennis, H. (1971) 'Betahistine, its metabolites and vascular responses in the forelimb of the dog', *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 178(1), pp. 122–129.
- Kutlubaeve, M.A., Pyykko, I., Hardy, T.A. & Gürkov, R. (2020) 'Menière's disease', *Practical Neurology*, p. practneurol-2020-002734.
- Lacour, M. & Sterkers, O. (2001) 'Histamine and Betahistine in the Treatment of Vertigo: Elucidation of Mechanisms of Action', *CNS Drugs*, 15(11), pp. 853–870.
- Lahiji, M.R., Akbarpour, M., Soleimani, R., Asli, R.H., Leyli, E.K., Saberi, A., Akbari, M., Ramezani, H. & Nemati, S. (2022) 'Prevalence of anxiety and depression in Meniere's disease; a comparative analytical study', *American Journal of Otolaryngology*, 43(5), p. 103565.
- Lan, N.C., Heinzmann, C., Gal, A., Klisak, I., Orth, U., Lai, E., Grimsby, J., Sparkes, R.S., Mohandas, T. & Shih, J.C. (1989) 'Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp 11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease', *Genomics*, 4(4), pp. 552–559.
- Laurikainen, E., Miller, J.M., Nuttall, A.L. & Quirk, W.S. (1998) 'The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig', *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 255(3), pp. 119–123.

Literaturverzeichnis

- Levy, E.R., Powell, J.F., Buckle, V.J., Hsu, Y.P., Breakefield, X.O. & Craig, I.W. (1989) 'Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease', *Genomics*, 5(2), pp. 368–370.
- Lopez-Escamez, J.A., Batuecas-Caletrio, A. & Bisdorff, A. (2018) 'Towards personalized medicine in Ménière's disease', *F1000Research*, 7p. 1295.
- Lopez-Escamez, J.A., Carey, J., Chung, W.-H., Goebel, J.A., Magnusson, M., Mandalà, M., Newman-Toker, D.E., Strupp, M., Suzuki, M., Trabalzini, F. & Bisdorff, A. (2015) 'Diagnostic criteria for Menière's disease', *Journal of Vestibular Research*, 25(1), pp. 1–7.
- Lopez-Escamez, J.A., Carey, J., Chung, W.-H., Goebel, J.A., Magnusson, M., Mandalà, M., Newman-Toker, D.E., Strupp, M., Suzuki, M., Trabalzini, F. & Bisdorff, A. (2017) 'M. Menière: Diagnostische Kriterien des Internationalen Klassifikationskomitees der Bárány-Gesellschaft', *HNO*, 65(11), pp. 887–893.
- Lucinda, L., Cristoff, D., Coelho, L., Zanini, O. & Guimarães, R. (2018) 'Anatomical Variations in Patients with Ménière Disease: A Tomography Study', *International Archives of Otorhinolaryngology*, 22(03), pp. 231–238.
- Lung, F.-W., Tzeng, D.-S., Huang, M.-F. & Lee, M.-B. (2011) 'Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder', *BMC Medical Genetics*, 12p. 74.
- Magnan, J., Özgirgin, O.N., Trabalzini, F., Lacour, M., Escamez, A.L., Magnusson, M., Güneri, E.A., Guyot, J.P., Nuti, D. & Mandalà, M. (2018) 'European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease', *The Journal of International Advanced Otology*, 14(2), pp. 317–321.
- Márquez, C., Poirier, G.L., Cordero, M.I., Larsen, M.H., Groner, A., Marquis, J., Magistretti, P.J., Trono, D. & Sandi, C. (2013) 'Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdala and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression', *Translational Psychiatry*, 3(1), p. e216.
- Maunakea, A.K., Nagarajan, R.P., Bilenky, M., Ballinger, T.J., D'Souza, C., Fouse, S.D., Johnson, B.E., Hong, C., Nielsen, C., Zhao, Y., Turecki, G., Delaney, A., Varhol, R., Thiessen, N., Shchors, K., Heine, V.M., Rowitch, D.H., Xing, X., Fiore, C., et al. (2010) 'Conserved Role of Intragenic DNA Methylation in Regulating Alternative Promoters', *Nature*, 466(7303), pp. 253–257.
- McCabe-Sellers, B.J., Staggs, C.G. & Bogle, M.L. (2006) 'Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge', *Journal of Food Composition and Analysis*, 19pp. S58–S65.
- Mejia, J.M., Ervin, F.R., Baker, G.B. & Palmour, R.M. (2002) 'Monoamine oxidase inhibition during brain development induces pathological aggressive behavior in mice', *Biological Psychiatry*, 52(8), pp. 811–821.
- Merchant, S.N., Adams, J.C. & Nadol, J.B. (2005) 'Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops?', *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 26(1), pp. 74–81.

- Mertins, V., Schote, A.B., Hoffeld, W., Griessmair, M. & Meyer, J. (2011) 'Genetic susceptibility for individual cooperation preferences: the role of monoamine oxidase A gene (MAOA) in the voluntary provision of public goods', *PLoS One*, 6(6), p. e20959.
- Meyer, J.H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A.A. & Houle, S. (2006) 'Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression', *Archives of General Psychiatry*, 63(11), pp. 1209–1216.
- Miyashita, T., Inamoto, R., Fukuda, S., Hoshikawa, H., Hitomi, H., Kiyomoto, H., Nishiyama, A. & Mori, N. (2017) 'Hormonal changes following a low-salt diet in patients with Ménière's disease', *Auris, Nasus, Larynx*, 44(1), pp. 52–57.
- Moorthy, G., Sallee, F., Gabbita, P., Zemlan, F., Sallans, L. & Desai, P.B. (2015) 'Safety, tolerability and pharmacokinetics of 2-pyridylacetic acid, a major metabolite of betahistine, in a phase 1 dose escalation study in subjects with ADHD', *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 36(7), pp. 429–439.
- Morrison, A.W., Bailey, M.E.S. & Morrison, G. a. J. (2009) 'Familial Ménière's disease: clinical and genetic aspects', *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 123(1), pp. 29–37.
- Moshtaghi, O., Sahyouni, R., Lin, H.W., Ghavami, Y. & Djalilian, H.R. (2016) 'A Historical Recount: Discovering Ménière's Disease and its Association with Migraine Headaches', *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology*, 37(8), pp. 1199–1203.
- Moura Alves Seixas, G., de Souza Freitas, R., Ferreira Fratelli, C., de Souza Silva, C.M., Ramos de Lima, L., Morato Stival, M., Schwerz Funghetto, S. & Rodrigues da Silva, I.C. (2023) 'MAOA uVNTR Polymorphism Influence on Older Adults Diagnosed with Diabetes Mellitus/Systemic Arterial Hypertension', *Journal of Aging Research*, 2023p. 8538027.
- Nair, N.P., Ahmed, S.K. & Kin, N.M. (1993) 'Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: focus on moclobemide', *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 18(5), pp. 214–225.
- Neumann, J., Hofmann, B., Kirchhefer, U., Dhein, S. & Gergs, U. (2023) 'Function and Role of Histamine H1 Receptor in the Mammalian Heart', *Pharmaceuticals*, 16(5), p. 734.
- Nevoux, J., Barbara, M., Dornhoffer, J., Gibson, W., Kitahara, T. & Darrouzet, V. (2018) 'International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease', *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 135(1S), pp. S29–S32.
- Nilsson, K.W., Åslund, C., Comasco, E. & Orelund, L. (2018) 'Gene–environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions', *Journal of Neural Transmission*, 125(11), pp. 1601–1626.
- Noh, H., Lee, D.-H., Shin, J.E. & Kim, C.-H. (2021) 'Positional Nystagmus after Acute Vertiginous Attack in Meniere's Disease', *Audiology Research*, 11(1), pp. 55–62.
- OpenStax (2016) '1406 Cochlea.jpg', *Anatomy and Physiology*, Zugriff am 23.01.2025 unter <https://cnx.org/contents/FPtK1zmh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>; Lizenziert unter Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0); (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

- Passamonti, L., Fera, F., Magariello, A., Cerasa, A., Gioia, M., Muglia, M., Nicoletti, G., Gallo, O., Provinciali, L. & Quattrone, A. (2006) 'Monoamine Oxidase-A Genetic Variations Influence Brain Activity Associated with Inhibitory Control: New Insight into the Neural Correlates of Impulsivity', *Biological psychiatry*, 59pp. 334–40.
- Passani, M.B. & Blandina, P. (2011) 'Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention', *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(4), pp. 242–249.
- Patel, J.J., Levy, D.A., Nguyen, S.A., Rizk, H.G. & Meyer, T.A. (2020) 'Depression in Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis', *The Journal of Laryngology and Otology*, 134(4), pp. 293–301.
- Perez-Garrigues, H., Lopez-Escamez, J.A., Perez, P., Sanz, R., Orts, M., Marco, J., Barona, R., Tapia, M.C., Aran, I., Cenjor, C., Perez, N., Morera, C. & Ramirez, R. (2008) 'Time Course of Episodes of Definitive Vertigo in Ménière's Disease', *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 134(11), pp. 1149–1154.
- Philibert, R.A., Gunter, T.D., Beach, S.R., Brody, G. & Madan, A. (2008) 'MAOA Methylation is Associated with Nicotine and Alcohol Dependence in Women', *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147b(5), pp. 565–570.
- Pinsonneault, J.K., Papp, A.C. & Sadée, W. (2006) 'Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors', *Human Molecular Genetics*, 15(17), pp. 2636–2649.
- Plieger, T., Melchers, M., Felten, A., Lieser, T., Meermann, R. & Reuter, M. (2019) 'Moderator Effects of Life Stress on the Association between MAOA-uVNTR, Depression, and Burnout', *Neuropsychobiology*, 78(2), pp. 86–94.
- Portmann, G. (1927) 'The Saccus Endolymphaticus and an Operation for Draining for the Relief of Vertigo', *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 20(12), pp. 1862–1867.
- Pullens, B., Verschuur, H.P. & van Benthem, P.P. (2013) 'Surgery for Ménière's disease', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2), p. CD005395.
- Quiagen (2005) *QIAamp® DNA Blood Midi/Maxi Handbook*, Hilden, Germany.
- Radtke, A., von Brevern, M., Feldmann, M., Lezius, F., Ziese, T., Lempert, T. & Neuhauser, H. (2008) 'Screening for Menière's disease in the general population - the needle in the haystack', *Acta Oto-Laryngologica*, 128(3), pp. 272–276.
- Ramos Alcocer, R., Ledezma Rodríguez, J.G., Navas Romero, A., Cardenas Nuñez, J.L., Rodríguez Montoya, V., Deschamps, J.J. & Liviaticse, J.A. (2015) 'Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo', *Acta Oto-Laryngologica*, 135(12), pp. 1205–1211.
- Raviv, D., Dror, A.A. & Avraham, K.B. (2010) 'Hearing loss: a common disorder caused by many rare alleles', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1214pp. 168–179.
- Riederer, P., Konradi, C., Schay, V., Kienzl, E., Birkmayer, G., Danielczyk, W., Sofic, E. & Youdim, M.B. (1987) 'Localization of MAO-A and MAO-B in human brain: a step in understanding the therapeutic action of L-deprenyl', *Advances in Neurology*, 45pp. 111–118.

- Rodríguez-Ramos, Á., Moriana, J.A., García-Torres, F. & Ruiz-Rubio, M. (2019) 'Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women', *Brain and Behavior*, 9(9), p. e01376.
- Sabol, S.Z., Hu, S. & Hamer, D. (1998) 'A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter', *Human Genetics*, 103(3), pp. 273–279.
- Sajjadi, H. & Paparella, M.M. (2008) 'Meniere's disease', *Lancet (London, England)*, 372(9636), pp. 406–414.
- Saura, J., Bleuel, Z., Ulrich, J., Mendelowitsch, A., Chen, K., Shih, J.C., Malherbe, P., Da Prada, M. & Richards, J.G. (1996) 'Molecular neuroanatomy of human monoamine oxidases A and B revealed by quantitative enzyme radioautography and in situ hybridization histochemistry', *Neuroscience*, 70(3), pp. 755–774.
- Savastano, M., Guerrieri, V. & Marioni, G. (2006) 'Evolution of audiometric pattern in Meniere's disease: long-term survey of 380 cases evaluated according to the 1995 guidelines of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery', *The Journal of Otolaryngology*, 35(1), pp. 26–29.
- Schiele, M.A., Ziegler, C., Kollert, L., Katzorce, A., Schartner, C., Busch, Y., Gromer, D., Reif, A., Pauli, P., Deckert, J., Herrmann, M.J. & Domschke, K. (2018) 'Plasticity of Functional MAOA Gene Methylation in Acrophobia', *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(9), pp. 822–827.
- Schmidt, L.G., Sander, T., Kuhn, S., Smolka, M., Rommelspacher, H., Samochowiec, J. & Lesch, K.P. (2000) 'Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics', *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 107(6), pp. 681–689.
- Segura-Aguilar, J., Paris, I., Muñoz, P., Ferrari, E., Zecca, L. & Zucca, F.A. (2014) 'Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease', *Journal of Neurochemistry*, 129(6), pp. 898–915.
- Shih, J.C. (2004) 'Cloning, after cloning, knock-out mice, and physiological functions of MAO A and B', *Neurotoxicology*, 25(1–2), pp. 21–30.
- Shih, J.C., Chen, K. & Ridd, M.J. (1999) 'MONOAMINE OXIDASE: From Genes to Behavior', *Annual review of neuroscience*, 22pp. 197–217.
- Shih, J.C., Riederer, P., Maruyama, W. & Naoi, M. (2018) 'Introduction to the special issue on monoamine oxidase A and B: eternally enigmatic isoenzymes', *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 125(11), pp. 1517–1518.
- Shih, J.C., Zhu, Q.S. & Chen, K. (1995) 'Expression of human monoamine oxidase (MAO) A gene controlled by transcription factor Sp1', *Progress in Brain Research*, 106pp. 49–56.
- Shojaku, H., Watanabe, Y., Fujisaka, M., Tsubota, M., Kobayashi, K., Yasumura, S. & Mizukoshi, K. (2005) 'Epidemiologic characteristics of definite Ménière's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures', *ORL; journal for otolaryngology and its related specialties*, 67(5), pp. 305–309.
- Shumay, E. & Fowler, J.S. (2010) 'Identification and characterization of putative methylation targets in the MAOA locus using bioinformatic approaches', *Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society*, 5(4), pp. 325–342.

- Shumay, E., Logan, J., Volkow, N.D. & Fowler, J.S. (2012) 'Evidence that the methylation state of the monoamine oxidase A (MAOA) gene predicts brain activity of MAOA enzyme in healthy men', *Epigenetics*, 7(10), pp. 1151–1160.
- Simo, H., Yang, S., Qu, W., Preis, M., Nazzari, M. & Baugh, R. (2015) 'Meniere's disease: importance of socioeconomic and environmental factors', *American Journal of Otolaryngology*, 36(3), pp. 393–398.
- Smith, C.M., Curthoys, I.S. & Laitman, J.T. (2023) 'First evidence of the link between internal and external structure of the human inner ear otolith system using 3D morphometric modeling', *Scientific Reports*, 13p. 4840.
- Soldin, O.P., Chung, S.H. & Mattison, D.R. (2011) 'Sex Differences in Drug Disposition', *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011p. 187103.
- Spiegel, R., Rust, H., Baumann, T., Friedrich, H., Sutter, R., Göldlin, M., Rosin, C., Muri, R., Mantokoudis, G., Bingisser, R., Strupp, M. & Kalla, R. (2017) 'Treatment of dizziness: an interdisciplinary update', *Swiss Medical Weekly*, 147p. w14566.
- Stapleton, E. & Mills, R. (2008) 'Clinical diagnosis of Ménière's disease: how useful are the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Committee on Hearing and Equilibrium guidelines?', *The Journal of Laryngology and Otology*, 122(8), pp. 773–779.
- Sternson, L.A., Tobia, A.J., Walsh, G.M. & Sternson, A.W. (1974) 'The Metabolism of Betahistine in the Rat', *Drug Metabolism and Disposition*, 2(2), pp. 123–128.
- Stetler, D.A., Davis, C., Leavitt, K., Schriger, I., Benson, K., Bhakta, S., Wang, L.C., Oben, C., Watters, M., Haghnegahdar, T. & Bortolato, M. (2014) 'Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders', *Journal of Psychiatric Research*, 58pp. 69–75.
- Stoll, W. (1993) 'Otogener Schwindel', *Laryngo-Rhino-Otologie*, 72(06), pp. 311–315.
- Straube, A. (2005) 'Pharmacology of vertigo/nystagmus/oscillopsia', *Current Opinion in Neurology*, 18(1), pp. 11–14.
- Strupp, M. & Brandt, T. (2016) '[Diagnosis and current therapy of vestibular syndromes]', *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 141(23), pp. 1698–1710.
- Strupp, M., Churchill, G.C., Naumann, I., Mansmann, U., Al Tawil, A., Golentsova, A. & Goldschagg, N. (2023) 'Examination of betahistine bioavailability in combination with the monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, in humans—a non-randomized, single-sequence, two-period titration, open label single-center phase 1 study (PK-BeST)', *Frontiers in Neurology*, 14p. 1271640.
- Strupp, M., Dieterich, M. & Brandt, T. (2013a) 'The Treatment and Natural Course of Peripheral and Central Vertigo', *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(29–30), pp. 505–516.
- Strupp, M., Hupert, D., Frenzel, C., Wagner, J., Hahn, A., Jahn, K., Zingler, V.-C., Mansmann, U. & Brandt, T. (2008) 'Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menière's disease – comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial', *Acta Oto-Laryngologica*, 128(5), pp. 520–524.

- Strupp, M., Kremmyda, O. & Brandt, T. (2013b) 'Pharmacotherapy of vestibular disorders and nystagmus', *Seminars in Neurology*, 33(3), pp. 286–296.
- Su, X., Wellen, K.E. & Rabinowitz, J.D. (2016) 'Metabolic control of methylation and acetylation', *Current opinion in chemical biology*, 30pp. 52–60.
- Teggi, R., Battista, R.A., Di Berardino, F., Familiari, M., Cangiano, I., Gatti, O. & Bussi, M. (2020) 'Evaluation of a large cohort of adult patients with Ménière's disease: bedside and clinical history', *Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*, 40(6), pp. 444–449.
- Teggi, R., Gatti, O., Familiari, M., Cangiano, I. & Bussi, M. (2021) 'Skull Vibration-Induced Nystagmus Test (SVINT) in Vestibular Migraine and Menière's Disease', *Audiology Research*, 11(4), pp. 603–608.
- Tian, C., Gregersen, P.K. & Seldin, M.F. (2008) 'Accounting for ancestry: population substructure and genome-wide association studies', *Human Molecular Genetics*, 17(R2), pp. R143–R150.
- Tighilet, B., Léonard, J., Watabe, I., Bernard-Demanze, L. & Lacour, M. (2018) 'Betahistine Treatment in a Cat Model of Vestibular Pathology: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Approaches', *Frontiers in Neurology*, 9p. 431.
- Tunbridge, E.M., Narajos, M., Harrison, C.H., Beresford, C., Cipriani, A. & Harrison, P.J. (2019) 'Which Dopamine Polymorphisms Are Functional? Systematic Review and Meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2', *Biological Psychiatry*, 86(8), pp. 608–620.
- Tyrrell, J.S., Whinney, D.J.D., Ukoumunne, O.C., Fleming, L.E. & Osborne, N.J. (2014) 'Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease', *Ear and Hearing*, 35(4), pp. e162-169.
- Umemoto, K.K., Tawk, K., Mazhari, N., Abouzari, M. & Djalilian, H.R. (2023) 'Management of Migraine-Associated Vestibulocochlear Disorders', *Audiology Research*, 13(4), pp. 528–545.
- Valk, W.L., Wit, H.P. & Albers, F.W.J. (2006) 'Rupture of Reissner's membrane during acute endolymphatic hydrops in the guinea pig: a model for Ménière's disease?', *Acta Oto-Laryngologica*, 126(10), pp. 1030–1035.
- Van Cauwenberge, P.B. & De Moor, S.E. (1997) 'Physiopathology of H3-receptors and pharmacology of betahistine', *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, 526pp. 43–46.
- Van Esch, B., van der Zaag-Loonen, H., Bruintjes, T. & van Benthem, P.P. (2022) 'Betahistine in Ménière's Disease or Syndrome: A Systematic Review', *Audiology & Neuro-Otology*, 27(1), pp. 1–33.
- Wang, J., Li, C., Liu, Y., Tian, Y., Xiong, Y., Feng, Y., Yu, D., Chen, Z. & Yin, S. (2021) 'Volume quantification of endolymphatic hydrops in patients with vestibular schwannoma', *NeuroImage : Clinical*, 30p. 102656.
- Watabe, T., Xu, M., Watanabe, M., Nabekura, J., Higuchi, T., Hori, K., Sato, M.P., Nin, F., Hibino, H., Ogawa, K., Masuda, M. & Tanaka, K.F. (2017) 'Time-controllable Nkcc1 knockdown replicates reversible hearing loss in postnatal mice', *Scientific Reports*, 7p. 13605.

- Watanabe, Y., Mizukoshi, K., Shojaku, H., Watanabe, I., Hinoki, M. & Kitahara, M. (1995) 'Epidemiological and clinical characteristics of Menière's disease in Japan', *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, 519pp. 206–210.
- Webster, K.E., Galbraith, K., Harrington-Benton, N.A., Judd, O., Kaski, D., Maarsingh, O.R., MacKeith, S., Ray, J., Van Vugt, V.A. & Burton, M.J. (2023a) 'Systemic pharmacological interventions for Ménière's disease', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), p. CD015171.
- Webster, K.E., George, B., Lee, A., Galbraith, K., Harrington-Benton, N.A., Judd, O., Kaski, D., Maarsingh, O.R., MacKeith, S., Murdin, L., Ray, J., Van Vugt, V.A. & Burton, M.J. (2023b) 'Lifestyle and dietary interventions for Ménière's disease', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), p. CD015244.
- Wegner, I., Hall, D.A., Smit, A.L., McFerran, D. & Stegeman, I. (2018) 'Betahistine for tinnitus', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), p. CD013093.
- Weyler, W., Hsu, Y.P. & Breakefield, X.O. (1990) 'Biochemistry and genetics of monoamine oxidase', *Pharmacology & Therapeutics*, 47(3), pp. 391–417.
- Yazdani, N., Khorsandi Ashtiani, M.T., Zarandy, M.M., Mohammadi, S.J., Ghazavi, H., Mahrampour, E., Amiri, P. & Amoli, M.M. (2013) 'Association between MIF gene variation and Meniere's disease', *International Journal of Immunogenetics*, 40(6), pp. 488–491.
- Yetişer, S. (2018) 'Intratympanic Gentamicin for Intractable Ménière's Disease – A Review and Analysis of Audiovestibular Impact', *International Archives of Otorhinolaryngology*, 22(02), pp. 190–194.
- Zenner, H.P. (1986) 'K⁺-induced motility and depolarization of cochlear hair cells. Direct evidence for a new pathophysiological mechanism in Ménière's disease', *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 243(2), pp. 108–111.
- Zhang, N., Lyu, Y., Guo, J., Liu, J., Song, Y., Fan, Z., Li, X., Li, N., Zhang, D. & Wang, H. (2022) 'Bidirectional Transport of IgE by CD23 in the Inner Ear of Patients with Meniere's Disease', *The Journal of Immunology Author Choice*, 208(4), pp. 827–838.
- Zhang, Y., Cui, Y.-H., Hu, Y., Mao, Z.-Y., Wang, Q.-X., Pan, C. & Liu, A.-G. (2016) 'Changes in endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging after sac surgery', *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences = Hua Zhong Ke Ji Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ying De Wen Ban = Huazhong Keji Daxue Xuebao. Yixue Yingdewen Ban*, 36(5), pp. 736–740.
- Zhong, W. & Darmani, N.A. (2021) 'The Contribution of Phospholipase C in Vomiting in the Least Shrew (*Cryptotis Parva*) Model of Emesis', *Frontiers in Pharmacology*, 12p. 736842.
- Ziegler, C. & Domschke, K. (2018) 'Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders', *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 125(11), pp. 1581–1588.
- Zwergal, A., Strupp, M. & Brandt, T. (2019) 'Advances in pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(10), pp. 1267–1276.

Abkürzungen und Symbole

2-PAA	2-Pyridylessigsäure
AAO-HNS	Amerikanische Akademie für Otolaryngologie, Kopf- und Hals-Chirurgie
ALDH	Aldehyddehydrogenase
ATG	Startcodon
bp	Basenpaare
C ₈ H ₁₂ N ₂	Summenformel von Betahistin
CpG	Cytosin-Phosphat-Guanin-Verbindung
dB	Dezibel
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DSGZ	Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum München
EAONO	European Academy Of Otology & Neuro-Otology
FAD/ FADH ₂	Flavinadenindinukleotid
FDA	Food and Drug Administration
HAT	Histonacetyltransferase
HDC	Histidindecarboxylase
HCl	Chlorwasserstoff
Hz	Herz
IFB	Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum
IFOS	International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies
kb	Kilobasen
M. Menière	Morbus Menière
MAOA	Monoaminoxidase A
MAOB	Monoaminoxidase B
MRT	Magnetresonanztomographie
NAD ⁺ /NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NKCC1	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ -Cotransporter
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen Emissionstomographie
SNP	single nucleotide polymorphism
TSS	transcription start site
VNTR	variable number tandem repeat
uVNTR	variable number tandem repeat- upstream vom Startcodon ATG gelegen
Xp	kurzer Arm des X-Chromosoms
Yp	kurzer Arm des Y-Chromosoms
ZNS	Zentralnervensystem

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den nachstehenden Personen meinen Dank aussprechen, die maßgeblich am Gelingen dieser Arbeit beteiligt gewesen waren.

Zunächst möchte ich mich bei Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling für die Bereitstellung des Themas und die Ermöglichung dieser Doktorarbeit bedanken.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Michael Strupp für die fachliche Unterstützung, das Korrekturlesen der Arbeit sowie für die freundliche Zusammenarbeit in der Neurologischen Klinik und im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die Betreuung während meiner gesamten Zeit als Doktorand und für das Korrekturlesen der Arbeit. Ob von München, Halle oder Wien aus war sie bei Fragen immer eine verlässliche Ansprechpartnerin, ohne deren Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso gilt mein Dank allen Labormitarbeiterinnen und -mitarbeitern für die kollegiale Unterstützung sowie allen Studienteilnehmern für die Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Forschungsarbeit.

Danken möchte ich zudem allen Freunden, Kollegen und Doktoranden der Forschungsgruppe, die mich während der Zeit meiner Promotion begleitet haben. Meine Gedanken sind an dieser Stelle auch bei Sami Mahmoud, der die Fertigstellung seiner eigenen Dissertation nicht mehr erleben durfte.

Zum Schluss möchte ich meinen lieben Eltern Kerstin und Helge Koch, meiner Schwester Theresia und meiner Nichte Lykka für ihr stets offenes Ohr und die vielseitige Unterstützung danken, derer ich mir während meiner Promotion und des gesamten Studiums immer sicher sein konnte. Danke!

Affidavit

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Koch, Marius-Philipp

Name, Vorname

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

Der Einfluss des MAOA-uVNTR-Polymorphismus auf das Ansprechen auf Betahistin bei Morbus Menière

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.

Berlin, 28.05.2025

Ort, Datum

Marius-Philipp Koch

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Übereinstimmungserklärung

Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Koch, Marius-Philipp

—

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss des *MAOA-uVNTR*-Polymorphismus auf das Ansprechen auf Betahistin bei Morbus Menière

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Berlin, 28.05.2025

Ort, Datum

Marius-Philipp Koch

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand