

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

**Der Einfluss genetischer Polymorphismen
auf die Neuritis vestibularis**

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

vorgelegt von
Marko Herrling

aus
Suhl

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Ina Giegling
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Jahn
PD Dr. Olympia Kremmyda

Mitbetreuung durch die Dr. Annette Hartmann
promovierte Mitarbeiterin:
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2025

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Herrling, Marko

Name, Vorname

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

Der Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Neuritis vestibularis

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.

Hildburghausen, 28.07.2025

Ort, Datum

Marko Herrling

Unterschrift Marko Herrling

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Publikationsliste	5
Beitrag zu den Publikationen	6
Publikation 1	7
Publikation 2	7
Einleitung	8
1. Schwindelerkrankungen	8
2. Neuritis vestibularis.....	8
2.1. Epidemiologie und Komorbiditäten	8
2.2. Symptome und Diagnostik	9
2.3. Ätiologie und Pathophysiologie	10
2.4. Therapie und Verlauf	12
2.5. Genetische Befunde	14
2.6. Interferon Lambda 4.....	15
3. Forschungsvorhaben	17
4. Ergebnisse und Diskussion	20
Zusammenfassung	25
Abstract.....	27
Publikation 1	29
Publikation 2	38
Literaturverzeichnis.....	44
Danksagung.....	55
Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT-3-R	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor
AMPA	Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
ANKRD30A	Ankyrin repeat domain 30A gene
AUVP	Acute unilateral vestibulopathy / akute unilaterale Vestibulopathie
BPPV	Benign paroxysmal positional vertigo / Lagerungsschwindel
CMV	Cytomegalievirus
D2-R	Dopamin-2-Rezeptor
DSGZ	Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
GABA-R	Gama-Aminobuttersäure-Rezeptor
GWAS	Genome-wide association study / genomweite Assoziationsstudie
H1/3-R	Histamin-1-Rezeptor / Histamin-3-Rezeptor
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepato-cell-carcinoma/ Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIT	(Video)-Head-impuls-test/ (Video)Kopfimpulstest,
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1
HSV(-1)	Herpes simplex Virus (Typ 1)
IFNL	Interferon lambda-Gen
IFNλ	Interferon lambda-Protein
IRF	Interferon-responsive transcription factor
LD	Linkage disequilibrium/Kopplungsungleichgewicht
LMX1A	LIM homeobox transcription factor 1 alpha
mACH-R	muskarinerge Acetylcholinrezeptor

Abkürzungsverzeichnis

MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization + time of flight-analysis
MD	Meniere's Disease / Morbus Meniere
MED30	Mediator complex 30
MS	Multiple Sklerose
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NR3C2	Nuclear receptor subfamily 3 group C member 2
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p	P-Wert / p-value
PAGES	Phenomics and Genomics Sample
PCR	Polymerase chain reaction / Polymerasekettenreaktion
rs	Reference SNV cluster ID
SARS-CoV-2	Acute respiratory syndrome coronavirus-2
SLC30A8	Solute carrier family 30 member 8
SNHL	sensorineural hearing loss / Sensorineuraler Hörverlust
SNP	Single-nucleotide-polymorphism / Einzelnukleotid-Polymorphismus
TF	Transkriptionsfaktor
VEMP	Vestibulär evozierte myogene Potenziale
VN	Vestibular Neuritis / Neuritis vestibularis
VOR	Vestibulo-okulärer Reflex

Publikationsliste

Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication

Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, Konte B, **Herrling M**, Himmelein S, Strupp M. Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication. Front Neurol. 2018 Jul 20;9:591. doi: 10.3389/fneur.2018.00591. PMID: 30079052. PMCID: PMC6062961.

Eingereicht: 21.02.2018; Angenommen: 02.07.2018; Veröffentlicht: 20.07.2018

High risk allele for herpes labialis severity at IFNL4 is associated with vestibular neuritis

Rujescu D†, **Herrling M**†, Hartmann AM, Maul S, Giegling I, Konte B and Strupp M (2020) High-risk Allele for Herpes Labialis Severity at the IFNL3/4 Locus is Associated With Vestibular Neuritis. Front. Neurol. 11:570638. doi: 10.3389/fneur.2020.570. PMID: 33133009. PMCID: PMC7579408

†geteilte Erstautorenschaft

Eingereicht: 08.06.2020; Angenommen: 03.09.2020; Veröffentlicht: 08.10.2022

Beitrag zu den Publikationen

Die vorliegende Dissertation enthält zwei Publikationen, die aus Projekt "Biodatenbank zur Erforschung von Biomarkern und genetischen Ursachen von Schwindelerkrankungen, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen" hervorgegangen sind.

In Kooperation mit dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) wurde 2012 in der Neurologischen Klinik am Klinikum der LMU München, Campus Großhadern, eine Biodatenbank aufgebaut, deren Schwerpunkt auf der Identifikation des genetischen Beitrags an Pathophysiologie von Schwindelerkrankungen, u.a. der Neuritis vestibularis liegt. Die Forschungsergebnisse sollen vor allem beitragen zur korrekten Diagnose, zum Krankheitsverlauf und spezifischen Therapie.

Als Teilprojekt wurde "Genetik der Neuritis vestibularis" für das Promotionsvorhaben ausgewählt und während der gesamten Laufzeit von PD Dr. I. Giegling supervidiert, die Projektleitung lag bei Prof. Dr. D. Rujescu und Prof. Dr. M. Strupp. Der Autor beteiligte sich als Doktorand an dem Studienvorhaben und war von Beginn an maßgeblich in die Ausarbeitung und Ausgestaltung des Konzepts und die Adaptation der Hypothesen involviert. Des Weiteren war er an der Rekrutierung beteiligt und verantwortlich für die Stichprobenauswahl sowie Datennacherhebung. Dazu entwickelte er eine standardisierte Strategie, die spezifisch auf die vorhandenen Datenquellen zugeschnitten war. Insgesamt wurde die Datenerhebung vom Autor maßgeblich selbständig organisiert und durchgeführt. Diese umfasste die Einführung in die Studie, ein anamnestisches Interview, die Extraktion und Beurteilung klinischer Daten aus dem Krankenhausmanagementsystem, sowie eine venöse Blutentnahme mit nachfolgender Bearbeitung und Einlagerung in der Biobank. Aufgrund der Struktur der Biobank, die eine fortschreitende Sammlung von Proben beinhaltete, griff er dabei sowohl auf bereits vorhandenes Material zurück, welches er eingehend überprüfte, wie auch erweiterte er den Probandenpool während seiner Mitarbeit im Biobank-Team. Die labortechnischen Aufgaben wie DNA-Extraktion und Durchführung der Genotypisierung, sowie die nachgeschaltete Zusammenstellung der Daten und deren Qualitätskontrolle erfolgte aufgrund der Komplexität von Fachpersonal. Dies galt sinngemäß ebenfalls für die Datenanalyse der Publikation 1 (genomweite Assoziationsstudie), während die Datenanalyse der Publikation 2 maßgeblich und selbständig durch den Autor durchgeführt wurde, der sich in die dazu notwendigen Programme wie PLINK 1.9 und IBM SPSS Statistics detailliert einarbeitete.

Insgesamt entstanden aus dem Teilprojekt "Genetik der Neuritis vestibularis" zwei Publikationen, welche die Grundlage dieser kumulativen Dissertation bilden, wobei Interpretation der Daten und Manuskripterstellung der Publikation 2 maßgeblich und eigenständig durch den Autor durchgeführt wurden.

Publikation 1

Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication

Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, Konte B, **Herrling M**, Himmelein S, Strupp M.

Front Neurol. 2018. Jul 20;9:591. doi: 10.3389/fneur.2018.00591. PMID: 30079052. PMCID: PMC6062961.

Der Autor war an dieser Studie maßgeblich und eigenständig für die Rekrutierung eines Teils der Studienprobanden sowie deren Gesamtauswahl verantwortlich. Er stellte die für die Analyse notwendigen klinischen Informationen der 131 Studienteilnehmer zusammen und beteiligte sich an der Analyse der Studiendaten. Des Weiteren war er in die Konzeption und Verfassung des Manuskripts von Beginn an involviert und beteiligte sich an der Überarbeitung von den Reviewern geforderter Änderungen.

Publikation 2

High risk allele for herpes labialis severity at IFNL4 is associated with vestibular neuritis

Rujescu D†, **Herrling M†**, Hartmann AM, Maul S, Giegling I, Konte B and Strupp M

Front. Neurol. 2020. 11:570638. doi: 10.3389/fneur.2020.570. PMID: 33133009. PMCID: PMC7579408

Der Autor war an dieser Studie maßgeblich und eigenständig für die Rekrutierung eines Teils der Studienprobanden, sowie deren Gesamtauswahl verantwortlich. Er stellte die für die Analyse notwendigen klinischen Informationen der 151 Studienteilnehmer zusammen, analysierte die genetischen Daten und stellte die Ergebnisse für eine Überprüfung zur Verfügung. Des Weiteren war er von Beginn an in die Konzeption des Projekts eingebunden. Für die Veröffentlichung führte er eine ausführliche Literaturrecherche eigenständig und federführend durch und verfasste das Manuskript, welches er im Anschluss den Koautoren zur Überarbeitung zur Verfügung stellte.

Aufgrund des hohen Anteils des Autors an der Durchführung und Verschriftlichung der Ergebnisse dieses Teilprojekts wurde eine geteilte Erstautorenschaft zwischen Marko Herrling und dem Leiter und Koordinator des Projekts Prof. Dr. Dan Rujescu gewählt.

Einleitung

1. Schwindelerkrankungen

Schwindel bezeichnet ein unangenehmes Erleben von Körperbewegung und/oder der Umgebung und gehört zu den häufigsten Symptomen der Medizin (Strupp, 2023). Es können periphere Schwindelerkrankungen, die das Gleichgewichtsorgan und seine Afferenzen direkt betreffen, zentrale Schwindelformen, zum Beispiel durch ZNS-Läsionen, oder funktionelle Formen unterschieden werden (Strupp, 2022). Patienten mit peripheren Schwindelerkrankungen machen in der Summe die Mehrzahl der Patienten aus (Muelleman et al., 2017; Strupp et al., 2020).

Die Prävalenz von Schwindelerkrankungen liegt in Deutschland bei ca. 6,5% (Hülse et al., 2019). In der Altersgruppe 60-69 Jahre zeigten sich die meisten Erkrankungsfälle, wobei Frauen häufiger betroffen sind (Neuhauser, 2016; Muelleman et al., 2017; Hülse et al., 2019). Erkrankte zeigten einen Trend von zunehmender Beeinträchtigung nach Schwindelerkrankungen (Neuhauser, 2016) bis hin zu Einschränkungen in der Arbeitsleistung oder Berufsaufgabe (Am Bronstein et al., 2010).

Bezüglich der relativen Häufigkeit peripheren Schwindelerkrankungen lassen sich Rückschlüsse aus der Diagnosehäufigkeit dieser Erkrankungen in der Spezialambulanz des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) in München ableiten. Folgende Schwindelerkrankungen wurden dort in absteigender Reihenfolge registriert: Funktioneller Schwindel 17,3%, Lagerungsschwindel (BPPV) 14%, Vestibuläre Migräne 12,4%, Morbus Menière (MD) 10,1%, (akute) unilaterale Vestibulopathie (AUV) bzw. Neuritis vestibularis (VN) 9,1%, bilaterale Vestibulopathie 6,6%, unklare Schwindelsyndrome 4,6%, Vestibularisparoxysmie 3,2%, Syndrome des 3. mobilen Fensters 0,5% und Andere 8,8% (Strupp, 2023).

Der Charakter und die Dynamik der Symptomatik, z.B. anhaltender Drehschwindel bei peripherer Schädigung, ergibt sich aus der jeweils zugrundeliegenden Pathophysiologie und der Genese der Erkrankung sowie der Lokalisation der Störung.

2. Neuritis vestibularis

2.1. Epidemiologie und Komorbiditäten

Die Neuritis vestibularis ist die dritthäufigste Diagnose der peripher-vestibulären Erkrankungen (Strupp et al., 2020). Im Jahr 2015 wurde die VN in Deutschland in 114.163 Fällen diagnostiziert und von 2000 bis 2017 wurden 401.242 VN-Fälle stationär behandelt, woraus sich eine Prävalenz von 36,7 -162/100.000

Einwohner*innen ableiten lässt (Hülse et al., 2019; Bernstorff et al., 2021). Die VN tritt in allen Altersgruppen auf, zeigt jedoch eine steigende Prävalenz mit dem Lebensalter und ein Plateau in der Altersgruppe 75-79 Jahre (Hülse et al., 2019). Im internationalen Vergleich wurden abweichende Häufigkeiten und Verteilungen registriert: In einer kanadischen Studienpopulation (2.079 Patient*innen heterogener Ethnizität) wurde eine VN bei lediglich 2% aller Schwindelpatient*innen und 2,9% aller peripheren Schwindeldiagnosen diagnostiziert (Muelleman et al., 2017). In einer chinesischen Studienpopulation (59.986 Patient*innen Han-chinesischer Ethnizität) wurde die VN dagegen bei 10,8% aller verzeichneten, peripheren Schwindelerkrankungen diagnostiziert (Yang et al., 2021). In einer japanischen Studie von 2024, wurde eine Verdoppelung der nationalen jährlichen Inzidenz von 3.5 Erkrankten auf 100.000 Individuen im Jahr 1993, auf 7.1 Erkrankte auf 100.000 beobachtet werden (Iwasaki et al., 2024).

Als häufige Begleiterkrankungen wurden kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie (bei 30,4% bis 42,5%) und Diabetes mellitus Typ II (8,9% bis 15,6%) beschrieben (Adamec et al., 2015; Oron et al., 2017). Darüber hinaus erhöht das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) das Risiko eine VN oder andere periphere Schwindelerkrankungen zu erleiden (Byun et al., 2021).

Das Studienkollektiv einer kleinen Patientengruppe (69 chinesische Patient*innen vs. 112 Kontroll-Individuen) zeigte erniedrigte Vitamin-D-Spiegel und häufiger ein Vitamin D-Defizit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Wu et al., 2019), ähnlich wie bei BPPV-Patient*innen (Jeong et al., 2013b).

2.2. Symptome und Diagnostik

Die Neuritis vestibularis ist klinisch gekennzeichnet durch den einseitigen Ausfall des betroffenen Vestibularorgans. Die wichtigste Differentialdiagnose ist das akute zentrale vestibuläre Syndrom. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung und Diagnostik der VN werden die aktuellen Diagnosekriterien der AUPV der Bárány Society benutzt. Diese fordern die obligate Erfüllung jeder der folgenden Kriterien: Anhaltender Drehschwindel mindestens moderater Intensität über 24 Stunden, horizontal-torsioneller Spontannystagmus zur nicht betroffenen Seite; sowie einer einseitigen Funktionsstörung des vestibulo-okulären-Reflexes (VOR) des horizontalen Bogengangs (zum Beispiel im raschen Kopfimpulstest (*Head-Impulse-Test*, HIT) oder im Video-HIT)), welcher seine Richtung nicht ändert und sich bei fehlender Fixation verstärkt; fehlende Hinweise auf eine akute Störungen des auditorischen Systems wie eine Hörminderung, Tinnitus, Otagie oder andere; keine Zeichen einer akuten, zentralen, neurologischen Störung, speziell keine Okulomotorikstörungen; keine zentral-vestibulären Zeichen und insbesondere keine vertikale Deviation oder ein Blickrichtungsnystagmus; weiterhin darf die Symptomatik nicht durch eine andere Erkrankung erklärbar sein (Strupp et al., 2022). Symptomatisch können Scheinbewegungen (Oszillopsien), Gangabweichung und Fallneigung zur betroffenen Seite, Übelkeit und Erbrechen auftreten (Strupp et al., 2022).

Die Diagnostik kann im Zweifelsfall um eine kalorische Testung, die Ableitung zervikogener- und okulärer vestibulär evozierter myogener Potenziale (cVEMP, oVEMP), eine CT- bzw. MRT-Bildgebung und Audiogramme ergänzt werden (Strupp et al., 2022). Die oVEMP sind entsprechend vermindert bis ausgefallen, wohingegen die cVEMP erhalten sind (Oh et al., 2013), was darauf hindeutet dass funktionell kein vollständiger Vestibularisausfall vorliegt (Strupp, 2022). In der Audiometrie sollte keine akute Hörminderung vorliegen (Strupp et al., 2022). VN-Patient*innen zeigten in einer MRT-Studie eine Kontrastmittelanreicherung des betroffenen Nervenverlaufs in der akuten Krankheitsphase (Byun et al., 2018). In der kalorischen Testung sollte eine Mindererregbarkeit oder Untererregbarkeit des betroffenen Ohres nachgewiesen werden können (Strupp, 2022).

2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Es existieren multiple Hypothesen zur Ätiologie der VN, weshalb der Terminus akute unilaterale Vestibulopathie (AUPV) anstatt des Begriffs der VN vorgeschlagen wurde (Strupp et al., 2022). Durch apparative Diagnoseuntersuchungen wie o- und c-VEMPs oder Video-HIT konnte gezeigt werden, dass der obere Anteil des Nervus vestibularis und dadurch der von ihm innervierte Canalis semicircularis anterior, Canalis semicircularis lateralis, der Utriculus, und der vordere Teil des Sacculus stärker bzw. häufiger von einer akuten VN betroffen sind als der untere Anteil des Nervs und dessen Afferenzen (Fetter M., 1996, 1996; Jeong et al., 2013a; Taylor et al., 2016).

Der Canalis semicircularis posterior (hinterer Bogengang) wird durch eine zusätzliche Anastomose innerviert (Arbusow et al., 2003). Der obere Anteil des Nervus vestibularis ist durchschnittlich 2,4 mm länger als der untere Anteil (Himmelein et al., 2017). Zudem ist der Knochenkanal des Nervus vestibularis superior ungefähr siebenmal länger und um ein vielfaches schmaler als der Kanal des unteren Anteils des Vestibularnervs, was zur Folge hat, dass der obere Nervenanteil anfälliger für Schäden durch Kompression ist (Gianoli et al., 2005). Dieser Sachverhalt bietet eine mögliche Erklärung weshalb der Canalis semicircularis posterior in den meisten Fällen (symptomatisch) unbeeinträchtigt bleibt (Taylor et al., 2016).

Grundsätzlich werden 3 Theorien zum Schädigungstyp bzw. zur Ätiologie der VN diskutiert: die vaskuläre (ischämische) Schädigung, eine erregerbedingte Inflammation des Nervus vestibularis und eine autoimmunbedingte Schädigung. Zum Teil zeigen sich Überschneidungen zwischen den Theorien.

Die vaskulär-ischämische Hypothese geht von einer Gefäßschädigung der Arteria labyrinthi aus. Diese geht aus der Arteria cerebelli inferior anterior ab und versorgt mit ihren 2 Endästen die Cochlea, den Sacculus und hinteren Bogengang über die Arteria cochlearis communis und den Utriculus und horizontalen und anterioren Bogengang über die Arteria vestibularis anterior. Im Falle einer Minderperfusion der Arteria vestibularis anterior würde funktionell ein ähnlicher Ausfall zu erwarten sein wie bei einer Schädigung des

Nervus vestibularis superior (Goebel et al., 2001). Als Ursache der Gefäßschädigung wird eine Arteriosklerose durch kardiovaskuläre Risikofaktoren angenommen (Simões et al., 2021), welche in Patient*innen-Kollektiven häufig registriert wurde (siehe Epidemiologie und Komorbiditäten). Im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen zeigten VN-Patient*innen häufiger arteriosklerotische Plaques der Halsgefäße (Han et al., 2018) und eine positive Korrelation mit dem Vorliegen von Vorhofflimmern und Substanzdefekten der weißen Substanz im ZNS als Hinweis auf eine zerebrale Mikroangiopathie (Oussoren et al., 2022). Hinweise auf vaskuläre Ereignisse als sekundäre Komplikation einer Entzündung wurden beschrieben. Im peripheren Blut von VN-Patient*innen wurden Zeichen einer Akute-Phase-Reaktion und Leukozytenaktivierung erfasst (Milionis et al., 2003; Kassner et al., 2011). Diese Umstände deuten zwar auf ein primär inflammatorisches Geschehen hin, allerdings geht die gemessene relative Erhöhung von CD40-positiven Monozyten in Blutproben von VN-Patient*innen weiterhin mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Okklusionen einher (Kassner et al., 2011; Michel et al., 2017). Es wurden erhöhte Serum-Spiegel von Fibrinspaltprodukten (D-Dimere) bei VN- und MD-Erkrankten gemessen (Fattori et al., 2003), welche unspezifisch bei vielen Erkrankungen (z.B. Entzündungen), jedoch ebenfalls bei thrombotischen oder thromboembolischen Prozessen detektiert werden können.

Folgende Befunde sprechen für eine viral-bedingte, inflammatorische Ätiologie: Multiple histopathologische Funde von Nervi vestibulares, Vestibularganglien und Temporalknochen von Patient*innen mit wiederkehrendem Schwindel und VN-verdächtigen Symptomen zeigen Läsionsmuster welche auf einen post-inflammatorischen Zustand hinweisen (Ishiyama et al., 1996; Richard and Linthicum, JR, 2012). Als potenzielle Erreger werden vor allem neurotrope Viren vermutet. Als wahrscheinlichster Erreger gilt das Herpes-Simplex-Virus (HSV) Typ 1. Hinweise darauf ergaben sich auch aus Tiermodellen. So konnte beispielsweise in Mausmodellen durch die Inokulation von HSV-1 DNA in die Vestibularorgane bzw. Neurone der Vestibularganglien eine VN bzw. Labyrinthitis, charakterisiert durch einen Ausfall des Hör- und Vestibularorgans mit Hörverlust, induziert werden (Hirata et al., 1995; Esaki et al., 2011). HSV-1-DNA und das sogenannte *latency associated transcript* welches bei latenten Infektion HSV-Infektionen exprimiert wird, konnten in Neuronen der Vestibularganglien nachgewiesen werden, weshalb in diesen Zellen eine HSV-Reaktivierung bzw. latente Infektion plausibel erscheint (Furuta et al., 1993; Arbusow et al., 1999; Nicoll et al., 2016; Himmelein et al., 2017).

Es bestehen Parallelen zwischen der VN und der idiopathischen Fazialisparese, welche durch eine Reaktivierung von neurotrophen Viren, am ehesten durch HSV hervorgerufen wird (Kuhn et al., 2012). Indizien hierfür sind der Nachweis von HSV-1 DNA in der Endoneurinalflüssigkeit (Murakami et al., 1996) und im Speichel von Patient*innen, welche an einer idiopathischen Fazialisparase erkrankten (Lazarini et al., 2006). Diese Entdeckungen führten zu der hypothetischen Annahme, dass die Vestibularganglienneurone durch HSV-1 infiziert werden können (Nahmias and Roizman, 1973; Theil et al., 2001; Theil et al., 2003) und die

Viren dann in einem latenten Zustand in den Ganglien verbleiben. Ein Pathomechanismus ähnlicher Art wurde bereits für die Neurone der Hirnnerven III bis VII und XII beschrieben (Theil et al., 2001; Theil et al., 2004; Hufner et al., 2006; Derfuss et al., 2007; Cnyrim et al., 2008; Flowerdew et al., 2013). Konträr kommt es beim Ramsay-Hunt-Syndrom durch eine starke, fortgeleitete Entzündung mehrerer benachbarter Ganglien (Spiral-Ganglion, Corpus Geniculatum, Vestibularganglien) infolge einer VZV-Reaktivierung unter anderem zu einem Ausfall des Vestibularnervs, des Hörorgans und des Nervus facialis, wohingegen bei der VN und idiopathischen Fazialisparese infolge einer HSV-1-Reaktivierung tendenziell einzelne Hirnnerven betroffen sind (Theil et al., 2002). Eine histologisch untermauerte Hypothese schlägt vor, dass MD, BBPV und VN ursächlich von einer viralen (Poly-)Ganglionitis mit unterschiedlicher Lokalisation und Reaktivierung ausgehen könnten (Gacek and Gacek, 2002). Eine mögliche Erklärung für die Präsenz von Viren in Neuronen vestibulärer Nerven und des Nervus facialis beim Menschen ist die anatomisch-räumliche Beschaffenheit der Anastomose des 7. und 8. Hirnnerven im auditorischen Kanal (Ozdogmus et al., 2004).

Im Gegensatz zur direkten virusvermittelten Schädigung des Nervus vestibularis existieren Hinweise auf eine mögliche autoimmune Genese als Komplikation einer stattgehabten (Virus-)Infektion (Greco et al., 2014). Die autoimmune Hypothese wird unter anderem durch Parallelen zu anderen Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS) gestützt. So zeigten Patient*innen beider Erkrankungen ein verschobenes Verhältnis von CD4/CD8-Lymphozyten zu Ungunsten der T-Suppressor-Zellen (Greco et al., 2014) sowie ein Defizit von 25-Hydroxy-Vitamin-D (Mokry et al., 2015; Wu et al., 2019). Ein Ungleichgewicht des CD4/CD8-Verhältnisses wurde bei 48% der VN-Patient*innen, aber auch bei 57% der MD-Patient*innen gemessen (Bumm and Schlimok, 1994).

Zwar ist die Hypothese einer viralen Ätiologie durch Infektion bzw. Reaktivierung durch das HSV-1 nur hypothetisch gestützt, jedoch deutet die Studienlage bis dato am ehesten zu dieser Theorie hin.

2.4. Therapie und Verlauf

Die Neuritis vestibularis heilt meist nicht im Sinne einer Restitutio ad integrum ab (Nadol, JR, 1995; Richard and Linthicum, JR, 2012). Vielmehr wird die entstandene Läsion und das dadurch resultierende Tonusungleichgewicht durch zentrale Kompensationsmechanismen und neuronale Umstrukturierung ausgeglichen (Brandt et al., 2013). Bildgebende Studien zur post-akuten Phase zeigten Hinweise auf eine neuronale Reorganisation der zerebralen somatosensorischen und visuellen Einheiten sowie die Zunahme vestibulärer Kommissurfasern (Bronstein and Dieterich, 2019). Die Rate der Wiederherstellung der peripheren vestibulären Funktion liegt zwischen 40-63% (Okinaka et al., 2009; Brandt et al., 2010) und soll positiv durch den frühzeitigen Einsatz von Steroiden (z.B.: Methylprednisolon) beeinflussbar sein, da diese zu einem Abschwellen des entzündeten Nervus vestibularis führen können und so eine geringere mechanische Schädigung im knöchernen Nervenkanal entsteht (Strupp et al., 2004; Brandt et al., 2010, 2010; Karlberg and Magnusson, 2011; Batuecas-Caletrio et al., 2015).

Zur symptomatischen Therapie kommen Antihistaminika, Anticholinergika, Benzodiazepine und Antiemetika zum Einsatz, welche an den entsprechenden Rezeptoren, u. A. 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor (5-HT₃-R), Histamin-1- und Histamin-3-Rezeptor (H₁-R + H₃-R), Dopamin-2-Rezeptor (D₂-R), Gama-Aminobuttersäure-Rezeptor (GABA-R), muskarinerge Achetylcholin-Rezeptor (mACh-R), eine Reduktion der Impulsleitung im sensorischen vestibulären Neuronennetzwerk bewirken (Chabbert, 2016). Eine Therapie mit antihistaminischen Antivertiginosa wie Dimenhydrinat (kompetitive Wirkung am H₁-R) oder Benzodiazepinen (Wirkung am GABA-R) sollten nur kurzfristig angewendet werden, da diese die Schwindelsymptomatik und Übelkeit unterdrücken, jedoch die zentrale Reorganisation verzögern können (Dutia, 2010).

Trotz vermuteter viraler Genese zeigte Aciclovir, welches bei Infektionen mit Herpes-Viren eingesetzt wird, weder in Mono- noch in Kombinationstherapie mit Methylprednisolon, einen signifikanten Vorteil in der Behandlung der VN (Strupp et al., 2004). Der Grund hierfür wurde in der fehlenden anti-inflammatorischen Wirkung von Aciclovir und daraus resultierenden Wirkungslosigkeit auf mechanische Irritation gesehen (Grogan and Gronseth, 2001; Strupp et al., 2004). Valaciclovir zeigte ebenfalls keine signifikante Wirkung auf den Krankheitsverlauf der idiopathischen Fazialisparese (Engström et al., 2008).

Der Einsatz von Glukokortikoiden kann den Verlauf der Akutphase im Hinblick auf die klinische Symptomatik und diagnostischen Parameter, beispielsweise die verminderte Erregbarkeit des betroffenen Vestibularorgans in der kalorischen Testung, positiv moderieren (Shupak et al., 2008; Karlberg and Magnusson, 2011; Batuecas-Caletrio et al., 2015). Der Schaden der Vestibularorgane korreliert nicht mit dem Ausmaß des Funktionsverlustes und für die Glukokortikoid-Therapie konnte kein Vorteil in der Langzeit-Prognose von 6-12 Monaten nachgewiesen werden, weshalb keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Glukokortikoiden existiert (Fishman et al., 2011; Goudakos et al., 2014; Yoo et al., 2017; Leong et al., 2021). Konträr hierzu zeigte ein Tiermodell, dass die Verabreichung von Glukokortikoiden nach akuter Vestibulopathie zu einer verzögerten neuronalen Adaption auf zellulärer Ebene und erhöhten Stressparametern führte (El Mahmoudi et al., 2021). Ein weiteres Tiermodell impliziert hingegen einen positiven Effekt von L-Thyroxin auf die vestibuläre Kompensation (Rastoldo et al., 2022).

Die Rezidiv-Rate der VN wurde mit 1,9% - 10,7% angegeben (Huppert et al., 2006; Kim et al., 2011). Im Gegensatz zur idiopathischen Fazialisparese oder zum plötzlichem Hörsturz bleibt die zuvor betroffene Seite meist unbeeinträchtigt (Huppert et al., 2006). Seltene Fälle einer konsekutiven, bilateralen VN wurden beschrieben (Young et al., 2016). Circa 15% der Patient*innen entwickeln im Verlauf einen BPPV im betroffenen Ohr (Kim et al., 2011), welcher als post-infektiöse Reaktion gedeutet werden kann da zusätzlich zum Nerv auch das Labyrinth von der entstandenen Entzündung betroffen sein kann (Arbusow et al., 2001; Strupp et al., 2013).

Im Langzeitverlauf zeigte sich, dass 30-40% der erkrankten Individuen an persistierendem Schwindel (Godemann et al., 2004) und/oder sekundärer Verunsicherung leiden (Godemann et al., 2005). Ebenfalls zeigte sich bei circa einem Drittel der Patient*innen eine permanent vergrößerte visuelle Abhängigkeit (Cousins et al., 2014). Nach überstandener akuter Phase der VN wurden residuale Defizite im Video-HIT oder der kalorischen Testung beschrieben, jedoch korrelierten psychologische Faktoren stärker mit dem Beschwerdebild nach Erkrankung (Bronstein and Dieterich, 2019).

Neben der Erholung der peripheren vestibulären Funktion, kann Physiotherapie die multimodale zentrale Kompensation fördern und so die Symptome der AUPP entscheidend verbessern (Goudakos et al., 2014). Die Leitlinie der *Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association* empfiehlt bei einer VN die Durchführung von Gleichgewichtsübungen, die angeleitet erlernt und auch selbstständig zu Hause durchgeführt werden können (Hall et al., 2022).

Ein Therapieeffekt lässt sich, bei einer Frequenz von einer Behandlung pro Woche mit Anleitung zum selbständigen dreimaligen Üben pro Tag erreichen. Das Training von horizontalen oder vertikalen Kopfbewegungen ist besonders relevant (Lacour et al., 2023). Isolierte Augenbewegungen, zum Beispiel langsame Blickfolge oder Willkür-Sakkaden in statischer Kopfhaltung zeigten bei peripheren vestibulären Erkrankungen dagegen keine Wirksamkeit (Hall et al., 2022). Es existieren Rehabilitationsmodelle in Form von Gleichgewichtsübungen und visueller Fixation, die unter anderem auf einem Stabilometer oder mit Computer- bzw. *Device*-gestützten Übungen im häuslichen Umfeld durchgeführt werden können, und die visuelle Abhängigkeit sowie das erlebte Handicap reduzieren (Teggi et al., 2009; Crane and Schubert, 2018). Darüber hinaus existieren zahlreiche Applikationen für Smartphones und Video-Tutorials die Erkrankte zum selbstständigen Gleichgewichtstraining anleiten können. Eine Metaanalyse konnte die Überlegenheit von Steroiden und Physiotherapie gegenüber der alleinigen Steroid-Therapie aufzeigen (Huang et al., 2024).

2.5. Genetische Befunde

Eine genetische Prädisposition zur Entwicklung einer VN lässt sich vermuten, da bereits genetische Assoziation für andere Schwindelerkrankungen gezeigt werden konnten: Für die Empfindlichkeit, Kinetosen (Reisekrankheit, *motion sickness*) zu entwickeln, welche mit einer gestörten Körper- bzw. Raumwahrnehmung und Übelkeit einhergehen, wurden genetische Faktoren vermutet (Reavley et al., 2006). Eine GWAS mit 80.494 Teilnehmer*innen europäischer Herkunft beschrieb einen Trend zur Symptomentwicklung von Kinetosen und Schwindel (Hromatka et al., 2015). Es wurden 35 SNPs in Genen beschrieben, welche in Verbindung mit der Reifung des Innenohrs, des Schädels und der Augen, der Glucose-Homöostase, der neuronalen Signaltransduktion und zudem der Anfälligkeit für Kinetosen stehen könnten (Hromatka et al., 2015).

Eine GWAS über Schwindel-Erkrankung mit 48.072 europäischen, isländischen, US-amerikanischen und finnischen Patient*innen zeigte, dass genetische Dispositionen für periphere Schwindelerkrankungen bestehen. In die Studie eingeschlossen wurden Patient*innen mit VN, MD, BPPV und unspezifischem Schwindel und es konnte eine Assoziation mit Variationen in den Genen *ZNF91*, *OTOG*, *OTOGL*, *OTOP1*, *TECTA* und *ARMC9* hergestellt werden (Skuladottir et al., 2021). Von diesen 6 allgemein mit Schwindel assoziierten Variationen, zeigte der SNP in dem Gen *ZNF91* die höchste Signifikanz in der Subgruppe der Patient*innen mit VN ($p = 0,0065$) (Skuladottir et al., 2021). *ZNF91* kodiert für ein Zink-Finger-Protein, welches Retrotransposons unterdrückt und im Laufe der Evolution eine positive Selektion zeigt (Jacobs et al., 2014).

MD ist eine periphere Schwindelerkrankung, welche mit einem Hörverlust und Drehschwindelattacken einhergeht. Für einen Teil der MD-Patient*innen wird eine autoimmun-vermittelte Entzündung des Innenohres angenommen, welche mit erhöhten Interferon- und Interleukin-Spiegeln einhergeht (Frejo et al., 2018; Frejo and Lopez-Escamez, 2022), einer Entzündungsreaktion, welche Parallelen zur VN aufweisen könnte. Weiterhin existieren familiäre Fälle von MD, welche u. A. mit Varianten der Gene *FAM136A*, *DTNA*, *PRKCB*, *COCH*, *DPT*, *SEMA3D*, *STRC*, *HMX2*, *TMEM55B*, *OTOG*, *LSAMP* (Escalera-Balsera et al., 2020) und in mehreren Familien *OTOG* (Roman-Naranjo et al., 2020) beschrieben wurden, weshalb eine genetische Disposition für einen Teil der MD-Patient*innen als gesichert gilt. Ein weiterer Hinweis auf eine genetische Grundlage für Schwindelerkrankungen sind höhere Inzidenzraten für das Auftreten von MD in der Gruppe der kaukasischen Ethnizität im Vergleich zu anderen Ethnizitäten (Ohmen et al., 2013).

Für den sensorineuralen Hörverlust (SNHL) welcher mit einer variablen Schädigung des gesamten 8. Hirnnervens und variablen Schwindelsymptomen einhergeht, wurden genetische Subtypen nachgewiesen welche unter anderem mit Mutationen in den Genen *COCH*, *MYO7*, *POU4F3* assoziiert sind (Frejo et al., 2016).

2.6. Interferon Lambda 4

Neben familienbasierten Studien und genomweiten Assoziationsstudien können hypothesengeleitete Kandidatengen-Studien für die Überprüfung genetischer Komponenten in Hinblick auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit durchgeführt werden. Diese können bei entsprechender Auswahl des Gens und bestätigter Assoziation Hinweise auf einen funktionellen Kontext geben. Ausgehend von einer entzündlichen Genese in Zusammenhang mit HSV-1 als Ätiologie der VN, ist die Betrachtung des Interferon lambda-Gens (*IFNL*) von besonderer Bedeutung.

Auf Chromosom 19 liegen die Gene für die *INFL*-Familie, welche sich aus 4 Entitäten zusammensetzen und zu den Typ III-Interferonen gezählt werden (Kotenko et al., 2003; Sheppard et al., 2003). Interferon Lambda-Proteine (IFN λ) werden unter anderem von Makrophagen und dendritischen Zellen produziert (Ank et al., 2008) und modellieren eine komplexe systematische Immuninteraktion bei Infektionen mit pathogenen Erregern wie Bakterien, Viren und Parasiten (Syedbasha and Egli, 2017). Generell zeigten IFN λ

eine antivirale Wirkung auf eine Vielzahl humanpathogener Viren, so auf Hepatitis C-Viren (HCV) (Marcello et al., 2006), Hepatitis B-Viren (HBV) (Robek et al., 2005), Zytomegalieviren (CMV) (Brand et al., 2005), humane Immundefizienz-Viren Typ 1 (HIV-1) (HIV-1) (Hou et al., 2009), Herpes simplex Viren Typ 2 (HSV-2) (Ank et al., 2006) und HSV-1 (Lopušná et al., 2014). Es wurden gewebeabhängige Expressionsmuster mit einer Vorherrschaftsstellung in Epithelialzellen beschrieben, was zu der Vermutung führte, dass Proteine der IFN λ -Familie das Eindringen viraler Erreger durch Mukosa und Hautgewebe verhindern könnten (Sommereyns et al., 2008).

In diesem Zusammenhang sind IFN λ 4 und die SNPs rs12979860 (C/G) und rs368234815 (G/T) im Gen-Locus von *IFNL3* bzw. *INFL4* von speziellem Interesse. IFN λ 4 weist lediglich eine 40 prozentige Übereinstimmung der Aminosäuresequenz mit IFN λ 3 auf und unterscheidet sich damit stärker von der IFN λ -Familie als IFN λ 1-3 (Miknis et al., 2010). Prokunina-Olsson et al. (Prokunina-Olsson et al., 2013) konnten demonstrieren, dass die vollständige Translation von IFN λ 4 nur in Träger*innen des SNP rs368234815 Δ G stattfindet, bei TT-Träger*innen kommt es dagegen zum vorzeitigen Stopp und damit nicht zur Produktion des Proteins. In der europäischen Bevölkerung lag rs368234815 Δ G in starkem Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*, LD) mit der homozygoten TT-Variante des SNP rs12979860 (Prokunina-Olsson et al., 2013), sodass angenommen werden konnte, dass die zwei erwähnten Varianten nicht unabhängig miteinander vererbt werden. Griffiths et al. (Griffiths et al., 2013) konnten zeigen, dass die Expression von IFN λ durch eine Interaktion des Mediator Komplexes 23 (MED23) und dem Transkriptionsfaktor IRF7 (*interferon-responsive transcription factor*) induziert und gesteigert werden kann. Die Konsequenz dieser Interaktion ist eine spezifische Inhibierung der HSV-1-Replikation (Griffiths et al., 2013). In Individuen mit der homozygoten TT-Variante des SNP rs12979860 wurden reduzierte Plasmaspiegel von IFN λ gemessen (Langhans et al., 2011). Niedrige IFN λ -Plasmaspiegel korrelierten mit einer schwereren Manifestation des Herpes labialis (Pica et al., 2010). Durch Genotypisierung von Patienten mit wiederkehrendem Herpes labialis konnte gezeigt werden, dass die homozygote TT-Genotyp-Variante von rs12979860 direkt mit schwereren und häufigeren Manifestationen von Herpes labialis assoziiert war (Griffiths et al., 2013).

Der Einfluss des Polymorphismus rs12979860 wurde bereits in seiner Auswirkung auf HCV-Interaktionen beschrieben und wurde dort teilweise als prognostischer Marker in der Behandlung einer HCV-Hepatitis genutzt (Zaki et al., 2022). Die rs12979860-TT-Variante wurden im Vergleich zu C-Träger*innen hinsichtlich eines schlechteren Ansprechens auf die HCV-Therapie (Ge et al., 2009; Tanaka et al., 2009; Olmedo et al., 2015), erhöhtem Risiko für HCV-assoziierte Hepatozelluläre Karzinome (HCC) (Zhang et al., 2016) und geringerer HCV-Spontanheilung beschrieben (Tillmann et al., 2010; Duggal et al., 2013). C-Träger*innen des benannten Polymorphismus zeigten weiterhin erhöhte Konzentrationen von IFN λ 3 im Blut (Langhans et al., 2011); wohingegen T-Träger*innen erniedrigte Konzentrationen (Rallón et al., 2012) aufwiesen. Die Studiendaten einiger Veröffentlichungen wiesen zum Teil gegensätzliche Ergebnisse auf (Agúndez et al.,

2012; O'Brien et al., 2014; Eslam et al., 2015). Individuen, welche an einer chronischen HCV-Infektion litten und TT oder CT-Genotypen trugen, zeigten außerdem häufiger eine Insulinresistenz (Stattermayer et al., 2012). Diese Beobachtungen legten eine Assoziation des SNPs rs12979860 mit dem Verlauf von Virus-Erkrankungen und einer Störung der Glukosehomöostase nahe, weshalb ein Bezug dieser Genlokalisierung im Hinblick auf die virale Hypothese der VN plausibel erschien.

3. Forschungsvorhaben

Gemeinsames übergeordnetes Ziel der genetischen Fall-Kontroll-Assoziationsstudien, auf welchem die Publikationen 1 und 2 basierten, war es, Polymorphismen im menschlichen Genom zu identifizieren bzw. zu überprüfen, welche Rückschlüsse auf möglicherweise beteiligte Gene in der Krankheitsentstehung der VN zulassen, und genetische Risikokonstellationen aufzuzeigen, welche Individuen vulnerabler für die Entwicklung einer VN machen könnten.

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst zwei komplementäre Ansätze zur Analyse genetischer Risikofaktoren der Neuritis vestibularis. Basierend auf dem einleitend dargestellten Forschungsstand ergaben sich hinsichtlich einer genetischen Beteiligung an der Entwicklung bzw. Anfälligkeit für eine VN zwar Hinweise, jedoch keine nachgewiesenen Assoziationen zwischen genetischen Variationen und der Erkrankung. So wurde einerseits eine hereditäre Beteiligung in Sinne von Allel-Varianten an der Krankheitsentstehung verschiedener peripherer Schwindelerkrankungen beschrieben, nicht jedoch für VN. Andererseits ergaben sich deutliche Hinweise auf eine derartige Beteiligung: Der Hypothese folgend, dass eine HSV-1-basierte Inflammation des Nervus vestibularis ursächlich an der Krankheitsentstehung der VN beteiligt ist, und Beobachtungen einer experimentellen Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem in der INFL-Region lokalisiertem SNP rs12979860 und dem Schweregrad von Herpes Labialis-Reaktivierungen nachwies (Griffiths et al., 2013), ließen vermuten, dass die entsprechende Risikovariante ebenfalls einen Einfluss auf den Schweregrad und/oder das Erkrankungsrisiko für VN aufweisen könnte. Auf Grundlage dieser Überlegungen wurde die Genotypfrequenz dieses im ersten Intron des *IFNL4*-Gens lokalisierten Kandidaten-SNPs in einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie durchgeführt.

Zusätzlich wurde die Durchführung einer GWAS gewählt, um weitgehend hypothesenfrei in einem ersten Schritt eine genetische Beteiligung an der Suszeptibilität für VN nachzuweisen (Studie 1). Dabei konnten mehr als 8 Mio. Varianten untersucht werden, mit dem Ziel, eine möglichst hohe Anzahl beteiligter Gen-Loci im gesamten Genom aufzudecken, welche bis dato nicht mit der Erkrankung beschrieben waren, sowie mögliche genetische Risikoprofile zu erstellen. Im Unterschied zu Studie 2 kann das GWAS-Verfahren möglicherweise Gene abseits der vermuteten Inflammation durch HSV-1 Interaktionen detektieren und so genetische Indizien für einen neuartigen Pathomechanismus liefern oder eine bereits diskutierte Theorie bestätigen.

Die Patient*innen-Stichproben wurden in Zusammenarbeit mit der Ambulanz des Schwindelzentrums unter Beteiligung des Autors rekrutiert. Die Patient*innen wurden zwischen 2012 und 2016 rekrutiert und das gewonnene genetische Material wurde für beide Studien benutzt.

Die Fallgruppe bestand in beiden Studien aus kaukasischen Patient*innen des DSGZ mit einer sicheren VN-Diagnose (Diagnosekriterien nach Strupp et al., 2022): Akuter oder subakuter Drehschwindel, Oszillopsien, Gang- Standunsicherheit mit Fallneigung zum erkrankten Vestibularapparat, Übelkeit/Erbrechen, ein auffälliger HIT zur erkrankten Seite und eine Dauer der genannten Symptome von mindestens 72 Stunden. Es wurden nur Patient*innen mit erstmaliger VN einbezogen. In unklaren Fällen wurde eine vHIT und kalorische Testung durchgeführt. Erkrankte mit Hinweisen oder Symptomen anderer peripherer oder zentraler Schwindelerkrankungen wurden ausgeschlossen. Für beide Studien wurde ein Interview durchgeführt und krankheitsrelevante Daten, Begleiterkrankungen und eine Medikamentenanamnese in anonymisierter Form gespeichert.

Die Kontrollproben stammten in beiden Studien aus einer zufälligen Auswahl von circa 3000 psychisch und neurologisch gesunden, freiwilligen Einwohner*innen der Münchner Großraumregion mit deutscher Abstammung, welche als Teil der PAGES (*Phenomics and Genomics Sample*)-Stichprobe zwischen 1997 und 2012 rekrutiert worden waren. Neurologische Erkrankungen wurden mittels entsprechender körperlicher Untersuchung ausgeschlossen.

Nach entsprechender Einwilligung in die Studie durch die Proband*innen, wurde eine Blutentnahme durchgeführt und die oben beschriebenen Interviews durchgeführt. Das genetische Material wurde aus Vollblut gewonnen und die DNA wurde mit dem Qiagen Kit extrahiert. Eine DNA-Konzentrationsbestimmung wurde mit dem Picogreen-Fluoreszenz-Assay durchgeführt. Eine PCR und Elektrophorese des Amelogenin-Gens wurden zur Geschlechtsbestimmung durchgeführt.

Anschließend wurden die DNAs ausgewählter Proband*innen zum einen dem SNP-Array Verfahren (Studie I) zum anderen dem MALDI-TOF-Verfahren (Studie II) zugeführt. In beiden Verfahren werden die SNP-spezifischen Allele durch eine Einzelbasenverlängerung bestimmt.

Für genomweite Analysen werden SNP-Chips oder Arrays verwendet, auf denen pro Probe mehrere hunderttausend SNP-Loci gleichzeitig bestimmt werden können. Die Verfahren unterschiedlicher Hersteller folgen in der Regel dem gleichen Prinzip der Messung mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierter Basen. Dazu wird die DNA genomweit PCR-unabhängig amplifiziert und enzymatisch fragmentiert. Die Fragmente werden auf einem Chip an SNP-spezifische Sonden hybridisiert. Hier findet eine Einzelbasenverlängerung mit fluoreszenzmarkierten Nukleotiden statt (Chips von Illumina), wenn nicht für jedes Allel eine eigene Sonde auf dem SNP vorhanden ist (Chips von Affymetrix, hier findet die Farbmarkierung

vor der Hybridisierung statt). Die Genotypisierung mittels SNP-Arrays wurde in mehreren Schritten und basierend auf der jeweiligen Verfügbarkeit der Chiptypen im Verlauf der Rekrutierungsphase auf unterschiedlichen Chiptypen durchgeführt. Die Genotypdaten wurden im Anschluss unter Einhaltung stringenter Qualitätskriterien zu einem Gesamtdatensatz zusammengefügt. Dabei wurden jedoch nur Varianten verwendet, die in allen der zeitlich gestaffelt durchgeführten Bestimmungen eine ausreichende Qualität besaßen. Dies war u.a. für den Kandidaten-SNP rs12979860 im *IFNL4*-Gen nicht der Fall, sodass für die Bestimmung dieser Variante eine alternative Methode herangezogen wurde. Dabei handelte es sich um das iPLEX-Verfahren, welches auf der Messung allelspezifischer Produkte mittels MALDI-TOF beruht. Bei diesem Verfahren werden die Allele von bis zu 35 Varianten in einem Ansatz durch Unterschiede in der spezifischen molekularen Masse der Basen und der entsprechend variierenden Flugzeit nach Laserbestrahlung und Ionisierung bestimmt. Hierzu wurde das Ausgangsmaterial SNP-spezifisch mittels PCR vervielfältigt und anschließend die Einzelbasenverlängerung eines lokusspezifischen Primers mit massenmodifizierten Nukleotiden in insgesamt 200 Annealing- und Extensionszyklen durchgeführt.

Die Überprüfung der Qualität der Genotypdaten beider Bestimmungsmethoden folgte prinzipiell den gleichen Prinzipien. Sowohl die probandenspezifischen und die SNP-spezifischen Genotypisierungsraten, sowie die Einhaltung des HWE wurden überprüft und Proben bzw. SNPs bei relevanten Abweichungen ausgeschlossen. In der GWAS kamen aufgrund des komplexeren Datensatzes weitere Kriterien zur Anwendung, unter anderem wurden Proband*innen mit einer Abweichung zwischen anamnestischem und DNA-Geschlecht, potentiell kontaminierte Proben (geschätzt anhand erhöhter Heterozygotieraten über alle SNPs), Verwandte und Duplikate (gemessen als Anteil gemeinsamer, möglicherweise von einem Vorfahren geerbter Allele im Verhältnis zur Anzahl aller Marker), genetisch von der Population abweichende Proband*innen (definiert als Abweichung vom Mittelwert von Hauptkomponenten) ausgeschlossen. Für die SNPs wurden neben Genotypisierungsrate und HWE zusätzlich Unterschiede in der Rate zwischen Patient*innen- und Kontrollgruppen, sowie generell zwischen verschiedenen SNP-Chiptypen, die minore Allelfrequenz, die Heterozygotierate des SNPs und die Qualität der Imputation als Qualitätskriterien herangezogen und SNPs bei relevanten Abweichungen ausgeschlossen.

Die statistische Analyse beider Studien bestand in einer logistischen Regression unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Kovariablen, sowie zusätzlich von PC1 in der GWAS. Neben dem additiven Modell, welches für beide Analysen verwendet wurde, wurden in Studie 2 das dominante und rezessive Modell berechnet. Für das dominante Modell wurde seltenere homozygote Genotyp mit dem heterozygoten Genotyp addiert und dem häufigeren Allel gegenübergestellt. Die Berechnung des rezessiven Modells erfolgte durch die Gegenüberstellung der Träger*innen des homozygoten selteneren Allels gegen den Genotyp-Träger*innen des häufigeren Allels.

4. Ergebnisse und Diskussion

Ziel beider Studien war es, Risikogene für die Entwicklung einer VN zu identifizieren und die Bedeutung einer Inflammation in der Pathogenese zu evaluieren.

Insgesamt wurden 2609 Kontrollproband*innen eingeschlossen, wobei die 1775 Proband*innen der Studie 2 eine 100%-ige Teilstichprobe darstellten. Von den 180 rekrutierten Patient*innen mit VN wurden 29 (16,1%) nur in Studie 1 und 49 (27,2%) nur in Studie 2 eingeschlossen, während die restlichen 102 (56,6%) an beiden Studien teilnahmen. Entsprechend wurden in Studie 1 131 VN-Patient*innen und 2609 gesunde Kontrollpersonen mittels GWAS hinsichtlich ca. 8 Millionen genetischer Marker gegenübergestellt, in Studie 2 wurden 151 VN-Patient*innen und 1775 Kontrollpersonen hinsichtlich ihrer Genotypenverteilung von rs12979860 verglichen.

Mittels der durchgeführten GWAS konnten mit $p < 5 \times 10^{-8}$ genomweite Assoziationen für 4 Index-SNPs identifiziert werden, wobei keine der Varianten in einem genzugehörigen Bereich lag. Die davon abgedeckten Kopplungsungleichgewichts- (*linkage disequilibrium*, LD) Regionen wiesen jedoch auf eine mögliche Beteiligung von 5 Genen hin, darunter 3 Gene, für die bereits eine Interaktion mit der viralen Immunität beschrieben worden war und die demgemäß die Hypothese einer viralen Ätiologie stützen. Zusätzlich ließ sich mit der Kandidaten-SNP-Studie eine weitere Bestätigung für diese Hypothese finden. Bei diesen Genen handelte es sich um *NR3C2* (*nuclear receptor subfamily 3 group C member 2*), *ANKRD30A* (*ankyrin repeat domain 30A gene*), *MED30* (*mediator complex 30*) und der *INFL3/4*-Lokus (Interferon lambda 3/4). *MED30* und *ANKRD30A* wurden in Zusammenhang mit einer Beteiligung an einer Host-Virus-Interaktion beschrieben (Zhou et al., 2008; Ruiz et al., 2014). Ein SNP im *INFL3/4*-Lokus wurde mit der Schwere und Rekurrenzzrate von Herpes labialis beschrieben (Griffiths et al., 2013). *NR3C2* zeigte einen direkten Bezug zur HSV-1-Replikation (Griffiths et al., 2013) und alle Gene konnten erstmals in Assoziation mit VN gebracht werden (Publikation 1).

NR3C2 kodiert für einen Transkriptionsfaktor für einen Liganden-abhängigen Mineralokortikoid-Rezeptor (Zennaro et al., 2001) und konnte als spezifischer viraler Hostfaktor für HSV-1 identifiziert werden. Nach Inaktivierung von *NR3C2* durch siRNA-Interferenz konnte eine hohe Virusreplikationsrate von HSV-1 gemessen werden (Griffiths et al., 2013). Des Weiteren wurde ein antiviraler Effekt über intrazelluläre Signalprozesse (Ong and Young, 2017) bei Interaktionen der Liganden Mineral- und Glukokortikoide (Elftman et al., 2010) mit dem kodierten Rezeptor diskutiert. Weiterhin existieren Hinweise auf die Beteiligung von *NR3C2* in einem Interferon-abhängigen Feedback-loop zur HSV-1-Kontrolle (Haas et al., 2018).

ANKRD30A ist ein gewebespezifischer Transkriptionsfaktor in Mamma- und Testiszellen (Jager et al., 2001) und wurde durch iRNA-Experimente als möglicher Hostfaktor der HIV-1-Replikation identifiziert (Zhou et al., 2008). Dieser Transkriptionsfaktor wurde als Ansatzpunkt für HIV-Therapien vorgeschlagen (Bushman et al., 2009). *ANKRD30A* wird durch Interferonstimulation induziert und zeigt eine positive Selektion hinsichtlich der HIV-Replikation (Meyerson et al., 2014).

MED30 ist eine Untereinheit eines Mediatorkomplexes, welcher an der Transkription durch die RNA-Polymerase II beteiligt ist (Yin and Wang, 2014). Für *MED30* besteht eine Assoziation zur Replikation des HIV-1. Beim Knockdown dieses Gens zeigte sich eine geminderte Replikation des HIV (Ruiz et al., 2014).

Der Genlocus *INFL3/4* und der damit assoziierte Polymorphismus rs12979860 wurden bereits im Zusammenhang mit dem Schweregrad einer Herpes labialis- Erkrankung beschrieben (Griffiths et al., 2013). Erniedrigte INF λ -Plasmaspiegel zeigten sich außerdem bei Patient*innen mit rezidivierendem Herpes labialis (Pica et al., 2010). Um die Rolle von HSV-1 und *IFNL3/4* in der Pathogenese der VN zu evaluieren wurde eine Genotypisierung mittels iPLEX durchgeführt (Studie 2). Die T-Allel-Variante von rs12979860 zeigte sich in der VN-Patient*innen-gruppe mit einer Frequenz von 43,4% häufiger vertreten als in der Kontrollgruppe mit 33,9% (Publikation 2). Im additiven und rezessiven Modell zeigte sich dieser Unterschied in der Genotypfrequenz signifikant.

Wie in der 2013 erschienen Studie über Host-Virus-Interaktion und HSV-1 von Griffiths et al., zeigte sich auch in der Gruppe der VN-Patient*innen ein genetisches Risiko für Träger*innen des TT-Genotypen (Griffiths et al., 2013; Rujescu et al., 2020). Die Aktivität von *IFNL3/4* ist abhängig von der ΔG -Variante von rs368234815, welche zur vollständigen Biosynthese von *IFNL4* notwendig ist und in deutlichem LD in europäischen and asiatischen Populationen ($r^2 = 0.9$ europäisch, $r^2 = 1.0$, asiatisch) steht (Prokunina-Olsson et al., 2013). Weiterhin relevant ist der SNP rs117648444 im *INFL4*-Gen, welches bei Vorliegen des ΔGA -Genotyp zu der Enzymvariante IFN- $\lambda 4$ -S70 mit verminderter biologischer Aktivität führt, die mit höheren Spontanheilungs- und besseren Therapieerfolgswerten von HCV korreliert (Terczynska-Dyla et al., 2014). Rs117648444 steht in einem niedrigen LD mit rs368234815 ($r^2 = 0.22$) und rs12979860 ($r^2 = 0.21$).

Abseits der antiviralen Wirkung von *IFNL3/4* wurde eine autoimmune Hyperinflammation der rs12979860 CC-Variante diskutiert: Im Vergleich zum positiven Krankheits-Effekt auf eine VN und damit vermutlich auf HSV-1, zeigten CC-Tragende im genannten Genlocus ein vermehrtes Auftreten von Leberfibrosen bei chronischen HCV-Infektionen (Eslam et al., 2015), sowie eine vermehrte Neigung zu Lungenfibrosen in Zusammenhang mit erhöhten IFN- $\lambda 3$ -Serum-Spiegeln bei Patient*innen mit systemischer Fibrose (Metwally et al., 2019).

Betreffend eines Diabetes mellitus als häufiger Komorbidität der VN konnten neue Einsichten durch die GWAS gewonnen werden (Publikation 1). Es konnte 2 Gene identifiziert werden, welche am Insulinstoffwechsel beteiligt sind:

LMX1A (*LIM homeobox transcription factor 1 alpha*) codiert für einen Transkriptionsfaktor, welcher Einfluss auf die Insulingenexpression (German et al., 1994) und Differenzierung dopaminerger Neurone in der Embryogenese hat (Deng et al., 2011). *LMX1A* ist darüber hinaus bedeutsam für die Entwicklung des Innenohrs und wird mit hereditärem sowie dem altersbedingtem Hörverlust assoziiert (Lee et al., 2020; Liu et al., 2021; Oziębło et al., 2022).

SLC30A8 (*solute carrier family 30 member 8*), wurde mit Insulinmetabolismus und Insulinresistenz in Verbindung gebracht (J. Xu et al., 2022). Die Inselzellen des Pankreas zeigten eine hohe Expressionsrate für den durch dieses Gen kodierten intrazellulären Zinktransporter, der somit an der Insulinreifung oder Speicherung beteiligt zu sein scheint (Chimienti et al., 2005; Daniels et al., 2020). Funktionslose Mutationsvarianten dieses Gens reduzieren das Risiko an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (Flannick et al., 2014). Die T-Variante von rs13266634 (*SLC30A8*) zeigte einen positiven Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild und Risiko von Diabetes mellitus Typ I und Typ II-Subtypen in einer chinesischen Population (K. Xu et al., 2022).

Entzündungen, vor allem chronisch anhaltende, werden mit einer erhöhten Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II assoziiert (Tsalamandris et al., 2019). Diabetes mellitus wirkt sich über mehrere Effekte negativ auf das kardiovaskuläre Risiko aus, was für die vaskuläre Hypothese der VN bedeutend sein kann. Inwieweit eine gestörte Glukose-Homöostase das Auftreten einer VN begünstigen kann oder ob dieser Effekt eine Koinzidenz ist, bleibt ungeklärt.

Die postinfektiöse Präsenz von antineuronalen Antikörpern gegen AMPA-(Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure, AMPA), Gama-Aminobuttersäure (GABA-), und Dopamin-2-Rezeptoren (D2R) nach Infektionen mit neurotrophen Viren und die Entwicklung von neuropsychiatrischen Symptomen bzw. einer autoimmunen Enzephalitis mit Antikörpern gegen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren nach einer HSV-1-Enzephalitis (Armangue et al., 2014; Prüss, 2017) konnten in einigen Fällen nachgewiesen werden. Zwar sind die HSV-Enzephalitis und die VN in Lokalisation und Mechanismus grundlegend verschieden, jedoch wäre die Entwicklung einer VN als postinfektiöse Komplikation mit bis dato nicht beschriebenen Antigenen und genetischer Prädisposition möglich. Eine RNA-Expressions-Analyse bei 10 koreanischen VN-Erkrankten zeigte eine vermehrte Expression von Genen (*CLEC12A*, *SLC2A3*, *MGAM*, *SLCO4C1*, *CLEC4D*, *SLC11A1*, *IL1R2*, *IL18RAP*, *RGS18*, *IL18R1*, *ACPP*, *CST7*, *ANPEP*, *MMP9*) welche funktionell auf eine Neutrophilen-moderierte Inflammation in der symptomatischen Erkrankungsphase der VN hinweisen (Oh et al., 2020). Da bei einer viralen Infektion überwiegend Lymphozyten-assoziierte

Protein-Interaktionen zu erwarten wären und die beschriebenen Gene bereits in Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (Michou et al., 2012), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Festen et al., 2011) und der Multiplen Sklerose (Da Fernandes et al., 2012) assoziiert worden waren, wurde diesbezüglich eine autoimmune Reaktion als Ursache der VN diskutiert (Oh et al., 2020).

Ob und in wieweit im akuten oder postakuten Stadium der vermuteten Inflammation eine Gefäßschädigung oder -okklusion an der Pathogenese der VN beteiligt sind, bleibt weiterhin ungeklärt. Ein Fall einer Kleingefäß-Vaskulitis nach HSV-Enzephalitis wurde in Hamburg beschrieben (Lübke-Detring et al., 2020). Mehrere VN-Fälle in Assoziation mit einer Infektion mit *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) wurden veröffentlicht (Malayala and Raza; Halalau et al., 2021; Malayala et al., 2021; Mat et al., 2021; Motawea and Monib, 2021), zum Teil sind in den publizierten Fällen die Erfüllung der diagnostischen Kriterien jedoch nicht lückenlos nachvollziehbar. SARS-CoV-2 führt über eine Affektion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine endotheliale Inflammation zu thromboembolischen Komplikationen (Bikdeli et al., 2020; Lumpuy-Castillo et al., 2020).

Ein ähnlicher Mechanismus wäre als Pathogenese einer vaskulären Affektion als Sekundärkomplikation nach Virus-Exposition zu überprüfen. Die CT- und TT-Varianten von rs12979860 zeigte sich in einer COVID-Fall-Kontroll-Studie höherfrequent in den Patienten vertreten (Saponi-Cortes et al., 2021); Patienten mit dem CC-Genotyp zeigten jedoch einen schwereren Verlauf in einer weiteren Studie (Agwa et al., 2021). Das Auftreten einer VN nach Infektionen mit einem nicht-neurotrophen Virus kann in diesem Zusammenhang auf eine opportunistische HSV-1-Reaktivierung hindeuten oder auf eine Neutrophilen-moderierte Inflammation als autoimmune Reaktion. Eine rein arteriosklerotische Genese im Zusammenhang mit der vaskulären Hypothese ist kritisch anzusehen, da die kardiovaskulären Risikofaktoren in 2 Studien mit 90 chinesischen und 118 französischen Erkrankten im Vergleich zu gesunden Personen nicht überproportional häufig vertreten waren (Han et al., 2018; Pâris et al., 2022). Weiterhin korreliert das resultierende Schädigungsmuster nach VN und die Tatsache, dass nach einer VN gehäuft ein BPPV auftreten kann, besser mit der Theorie einer stattgefundenen Entzündung (Arbusow et al., 2001).

Eine Meta-Analyse einer internationalen GWAS über Schwindelerkrankungen konnte in der dort untersuchten Subgruppe isländischer und UK-stämmiger Personen mit 2.193 VN-Fällen und 823.191 Kontrollen die genetischen Assoziationen der vorgelegten Publikation 1 zu Variationen in den Genen *LMX1A*, *ANKRD30A*, *NR3C2*, *SLC30A8* und VN nicht signifikant reproduzieren (Skuladottir et al., 2021). Dieses Ergebnis widerspricht nicht zwangsläufig den Resultaten von Publikation 1, da in der Studie von Skuladottir et al. eher Nordeuropäer aus Inselstaaten betrachtet wurden, die sich teilweise deutlich von den in den Publikationen 1 und 2 eingeschlossenen Mitteleuropäern unterscheiden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass erstmals ein Zusammenhang zwischen VN und Varianten in den Genen *INFL3/4*, *ANKRD30A*, *NR3C2* und *MED30* identifiziert wurde und damit ein weiterer Hinweis auf die Beteiligung einer viralen Inflammation an der Pathogenese der Erkrankung beschrieben werden konnte. Beide hier vorgestellten Studien stärken mit ihren Funden die Theorie einer Entzündungsreaktion und heben HSV-1 als plausibles Pathogen dieser Inflammation hervor. In den VN-Gruppen wurden jeweils Allelvarianten gehäuft beobachtet, welche eine Gen-Beteiligung der HIV-Replikation (*ANKRD30A* und *MED30*) sowie eines ungünstigen Verlaufs einer Inflammation mit HSV-1 (*NR3C2* und *INFL3/4*) aufzeigten. Darüber hinaus konnte Publikation 1 die Gene *LMX1A* und *SLC30A8* als Risikogene für die mögliche Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II zeigen, welcher zu den häufigsten Komorbiditäten der VN zählt.

Die zugrundeliegenden Mechanismen und die komplexen viralen Interaktionen, insbesondere solche mit HSV-1, bleiben weiterhin unzureichend beschrieben. Die Stichprobengröße, vor allem in den Fall-Gruppen, war in beiden Studien sehr gering im Hinblick auf die Aussagekraft genetischer Studien. Replikationen in größeren und unabhängigen Stichproben sind entsprechend notwendig.

Zusammenfassung

Die Neuritis vestibularis (VN) ist die dritthäufigste Ursache peripheren Schwindels im deutschen Raum. Der genaue Pathomechanismus dieser Erkrankung ist bis dato unbekannt, wobei eine Infektion oder Reaktivierung mit dem Herpes simplex Virus Typ-1 (HSV-1) als wahrscheinlichste Ätiologie gilt.

Die klinische Ausprägung beruht auf einem akuten, einseitigen Ausfall der Vestibularfunktion, welche folgende, tage-anhaltende Symptome hervorruft: horizontal-torsioneller Spontannystagmus zur gesunden Seite mit Drehschwindelsymptomatik, Oszillopsien, Fallneigung zur geschädigten Seite und Übelkeit bis hin zu Erbrechen. Eine häufige Komorbidität der VN ist ein Diabetes mellitus Typ II.

Gemeinsames Ziel beider Studien war es relevante Genloci zu identifizieren, um Rückschlüsse auf den Pathomechanismus und die Ätiologie ableiten zu können, und um die Hypothese der HSV-1-Reaktivierung als vermutete Ursache zu evaluieren. Es wurden eine GWAS (131 Patient*innen, 2609 Kontrollen, Studie 1) und eine Kandidaten-SNP-Studie (151 Patient*innen, 1775 Kontrollen, Studie 2) mit überlappenden Teilnehmer*innen durchgeführt. In beiden Studien konnte eine Assoziation mit VN für Varianten in 4 Genen identifiziert bzw. bestätigt werden, für die ein Zusammenhang mit der viralen Immunantwort diskutiert wird.

Für rs12979860 im Interferon Lambda 3/4- Genlocus (*IFNL3/4*) war bereits eine Korrelation mit der Schwere der Ausprägung von Herpes labialis mit der Anzahl der T-Allele nachgewiesen worden. Träger*innen dieses Risikoallels zeigten in weiteren Studien ein vermindertes Ansprechen in der Hepatitis C-Virus (HCV)-Therapie und eine erhöhte HCV-Persistenz. In der vorliegenden Kandidaten-SNP-Studie (Studie 2) konnte das T-Allel auch als Risikoallel für das Auftreten einer VN bestätigt werden und unterstützte damit die Hypothese einer Reaktivierung von HSV-1 als Genese der VN.

Durch eine GWAS (Studie 1) konnten 3 weitere immunmodulatorische Gene erstmals mit der Entstehung einer VN in Verbindung gebracht werden.

Varianten in den Genregionen von *NR3C2* (nuclear receptor subfamily 3 group C member 2), welches als spezifischer viraler Hostfaktor für die Replikation von HSV-1 identifiziert worden war, *MED30* (mediator complex 30) und *ANKRD30A* (ankyrin repeat domain 30A), die in früheren Studien als Hostfaktoren für die Replikation des humanen Immundefizienzvirus (HIV)-1 beschrieben worden waren, zeigten einen genomweit signifikanten Zusammenhang zur VN. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine VN durch eine virale Infektion ausgelöst werden könnte und dass HSV-1 diesbezüglich ein plausibles Pathogen darstellt.

Zusammenfassung

Weiterhin konnten durch die GWAS Varianten in den Genloci *LMX1A* (LIM homeobox transcription factor 1 alpha) und *SLC30A8* (solute carrier family 30 member 8) identifiziert werden, welche mit einer diabetischen Stoffwechsellage in Verbindung stehen und möglicherweise zu dem gehäuften Auftreten von Diabetes mellitus Typ II bei VN-Patient*innen beitragen.

Zusammenfassend zeigen beide Studien Risikovarianten für virale Host-Interaktionen in der Patient*innen-gruppe, was auf eine virale Infektion als Ursache einer VN und eine genetische Suszeptibilität für deren Auftreten schließen lässt.

Für Varianten der Gene *INFL3/4* und *NR3C2* wurde bereits ein Zusammenhang zur klinischen Ausprägung von Herpes labialis beschrieben, weshalb HSV-1 als wahrscheinlichster Erreger dieser Infektion angenommen werden kann.

Da die Stichprobengröße in beiden Studien gering und der Einfluss der assoziierten Varianten auf die Regulation der beschriebenen Gene sowie deren Rolle in der Host-Virus-Interaktion noch unzureichend verstanden sind, bedarf es weiterer Forschung und einer Reproduktion der Studienergebnisse.

Abstract

Vestibular neuritis (VN) is the third most common cause of peripheral vertigo in Germany. The exact pathomechanism of this disease is still unknown, although an infection or reactivation with the herpes simplex virus type-1 (HSV-1), is considered the most likely etiology.

The clinical manifestation of VN is based on an acute unilateral loss of vestibular function, resulting in the following, days-lasting symptoms: spontaneous horizontal-torsional nystagmus to the unaffected side with symptoms of sustained spinning vertigo, oscillopsia, postural imbalance with risk of falling to the affected side and nausea or vomiting. A common comorbidity of VN is diabetes type II.

Common aim of both studies was the identification of relevant gene loci in order to gain insight on the pathomechanisms and etiology, and to evaluate the hypothesis of a reactivation of HSV-1 as the suspected origin.

A GWAS (131 patients, 2609 controls, study 1) and a candidate-SNP study (151 patients, 1775 controls, study 2) with overlapping participants was conducted. In both studies, an association with VN was confirmed for variants in 4 genes for which an association with viral immune response is discussed.

For rs12979860, localized in the region of interferon lambda (*IFNL*) 3/4 gene locus, a correlation between the severity of herpes labialis and the amount of T-alleles was identified. In further studies, carriers of this risk allele showed a reduced response to hepatitis C virus (HCV) therapy and an elevated persistence of HCV. In the candidate SNP-study (study 2), the T-allele was also confirmed as a risk allele for the occurrence of VN and thus supports the hypothesis of a HSV-1 reactivation as the genesis of VN.

Using a GWAS (study 1), 3 additional immune-modulatory genes were linked to the development of VN for the first time.

Variants in the gene regions of *NR3C2* (nuclear receptor subfamily 3 group C member 2), which had been identified as specific host factor for the replication of HSV-1, *MED30* (mediator complex 30) and *ANKRD30A* (ankyrin repeat domain 30A), which had been described as host factors for the replication of human immunodeficiency virus (HIV)-1 in previous studies, had shown a genome-wide significant connection to VN. Regarding this association, it can be concluded that VN could be triggered by a viral inflammation and that HSV-1 could be a plausible pathogen in this respect.

Abstract

Furthermore, using a GWAS variants in the gene loci *LMX1A* (LIM homeobox transcription factor 1 alpha) and *SLC30A8* (solute carrier family 30 member 8) were identified, which are associated with a diabetic metabolic state and possibly contribute to the increased incidence of diabetes mellitus type II in VN patients.

In summary, both studies show risk variants for viral host-interactions in the patient group, which implies a viral infection as a cause of VN and a genetic susceptibility for its occurrence.

For variants of the *INFL3/4* and *NR3C2* genes, a connection to the clinical manifestation of herpes labialis has already been described, which suggests HSV-1 to be the most plausible causative pathogen of this infection.

The sample-size in both studies is critical low for a genetic study but especially low for a GWAS. The impact of this variants and their role in host-virus-interactions, especially HSV-1, are unclear and further studies and reproduction of the study-results are necessary.

Publikation 1



Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication

Dan Rujescu^{1,2*}, Annette M. Hartmann², Ina Giegling^{1,2}, Bettina Konte², Marko Herrling¹, Susanne Himmelein^{1,2} and Michael Strupp^{1,2}

¹ German Center for Vertigo and Balance Disorders, University Hospital Munich, Munich, Germany, ² Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany, ³ Department of Neurology, University Hospital Munich, Munich, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Jose Antonio Lopez-Escamez,
Junta de Andalucía de Genómica e
Investigación Oncológica (GENYO),
Spain

Reviewed by:

Manuel Martínez-Buena,
Junta de Andalucía de Genómica e
Investigación Oncológica (GENYO),
Spain
Ming Li,
Kunming Institute of Zoology, China

Shelley S. Verma,
The Pennsylvania State University,
United States

*Correspondence:

Dan Rujescu
dan.rujescu@uk-halle.de

Specialty section:

This article was submitted to
Neuro-Otology,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 21 February 2018

Accepted: 02 July 2018

Published: 20 July 2018

Citation:

Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I,
Konte B, Herrling M, Himmelein S and
Strupp M (2018) Genome-Wide
Association Study in Vestibular
Neuritis: Involvement of the Host
Factor for HSV-1 Replication.
Front. Neurol. 9:591.
doi: 10.3389/fneur.2018.00591

Objective: In order to identify genetic variants associated with vestibular neuritis, a common cause of peripheral vertigo with a potential causative link to the reactivation of herpes simplex type 1 (HSV-1), we conducted a genome-wide association study.

Methods: Association was assessed using approximately 8 million variants. 131 patients with vestibular neuritis and 2,609 controls of European ancestry were included.

Results: Genome-wide associations with vestibular neuritis were detected in 4 regions containing protein coding genes assignable to two functional groups: virus hypothesis and insulin metabolism. Genes of set 1 are related to viral processes: nuclear receptor subfamily 3 group C member 2 (NR3C2) is a receptor for mineralocorticoids and glucocorticoids and was shown to be a host factor for HSV-1 replication. Ankyrin repeat domain 30A (ANKRD30A) encodes a host factor for human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. It shows rapid evolution and is induced by interferon stimulation. Mediator complex 30 (MED30), an important member of the mediator complex, has been shown to be involved in replication of HIV-1, a knockdown leading to impaired viral replication. The second set of genes LIM homeobox transcription factor 1 alpha (LMX1A), solute carrier family 30 member 8 (SLC30A8) is associated with insulin metabolism and resistance, a feature of some patients in whom type 2 diabetes is an accompanying comorbidity of vestibular neuritis.

Conclusions: Using a GWAS approach to evaluate the etiology of vestibular neuritis these findings provide another piece of evidence that it may be caused by a viral inflammation.

Keywords: vestibular neuritis, Herpes simplex virus type 1, genome-wide association study, virus infection, insulin metabolism

INTRODUCTION

Evidence for a genetic background of episodic or progressive vestibular disorders is beginning to emerge [reviewed in (1, 2)]. Common variants are revealed through genome-wide association studies [e.g., motion sickness, (3)], and rare variants through linkage analyses followed by whole exome sequencing (e.g., familial Meniere's disease) (4, 5). For vestibular neuritis (VN), the third most common cause of peripheral vestibular vertigo, evidence for heritability is very low and linkage studies have not been published yet.

The key symptoms of VN, also known as acute unilateral vestibulopathy, are acute onset of sustained spinning vertigo, oscillopsia, postural imbalance and nausea and vomiting lasting for many days or a few weeks (6). An annual incidence of 15.5 per 100,000 persons was described (7, 8). Age of onset is typically between 30 and 60 years (7), with an accumulation between 40 and 50 years (7, 8). Reported recurrence rates vary between 1.9% (9) and 10.7% (10).

The most popular hypothesis of viral etiology is based on several supporting observations, including (1) a profound similarity of the vestibular nerve histopathology between cases of VN and singular cases of herpes zoster oticus, (2) the deployment of herpes simplex type 1 (HSV-1) to establish an animal model of VN by inoculation of the virus into the auricle of mice, (3) detection of the latency associated transcript of HSV-1 in about 2/3 of autopsied human vestibular ganglia by PCR (11). These findings indicate that HSV-1 resides in a latent state in the vestibular ganglia. Reactivation of HSV-1 caused by inter-current factors then leads to sudden replication and induction of inflammation, edema and secondary cell damage of the vestibular ganglion cells and axons in the bony canals [reviewed in (6)].

One of the main comorbidities in patients with VN is type 2 diabetes mellitus (T2DM) (7), which is characterized by insulin resistance and an imbalance in glucose homeostasis. It has been suggested that the load of viral infection associated with chronic low-grade inflammation might result in insulin resistance (12).

In the current approach we used a genome-wide association study to identify genes which might be related to the disease in order to further evaluate the etiology of VN.

SUBJECTS/MATERIALS AND METHODS

We performed a GWAS with patients with VN of European ancestry, collected by the German Center for Vertigo and Balance disorders (Munich, Germany), and healthy volunteers of German descent, randomly selected from the general population of Munich.

Patients

Patients of Caucasian descent were recruited in the German Center for Vertigo and Balance Disorders in Munich, Germany from 2012 to 2016. Detailed medical histories of the participants and their first-degree relatives were assessed using a structured interview.

Inclusion Criteria

All patients to be included had to fulfill the diagnostic criteria for unilateral VN (6). The diagnosis was defined by the patient history, the clinical examination and, in ambiguous cases, laboratory examinations. Patients with recurrent VN were not present. The inclusion criteria for this study were as follows:

Key symptoms

History of an acute/subacute onset of sustained spinning vertigo; apparent movement of the visual surroundings (oscillopsia), gait and postural imbalance with a tendency to fall toward the side of

the affected ear; nausea or vomiting. All symptoms had to last for at least 72 h.

Key signs

Horizontal-rotatory peripheral vestibular spontaneous nystagmus toward the non-affected ear, pathological head-impulse test (HIT) toward the affected side, postural imbalance with Romberg fall toward the affected ear.

Laboratory examinations

Caloric testing showed a hypo- or unresponsiveness of the tested and affected horizontal canal with an >25% asymmetry between the two sides; if the bedside head impulse was not clearly pathological the video-HIT had to be performed with a gain of the vestibulo-ocular reflex <0.7 on the affected side).

Exclusion Criteria

(1) Any evidence for other vestibular disorders, such as Menière's disease, vestibular paroxysmia, bilateral vestibulopathy, vestibular migraine or brainstem/cerebellar infarction. (2) History of acute hearing loss or brainstem or cerebellar symptoms associated with these symptoms. (3) Clinical evidence for a central lesion, i.e., skew-deviation, saccadic smooth pursuit, gaze-evoked nystagmus, normal head-impulse test or other central signs.

Healthy Volunteers (PAGES)

As part of the PAGES (Phenomics and Genomics Sample) sample approximately 3,000 inhabitants from the greater Munich area were randomly selected. Healthy unrelated volunteers of German ancestry were included. A semi-structured interview was used to assess a detailed medical, neurological and psychiatric history of the participants, including information on their first-degree relatives, and was followed by a comprehensive interview including the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I and SCID II) (13, 14), and the Family History Assessment Module (15). CNS impairment was ruled out using an orienting neurological examination. Subjects with a self-reported history of VN were excluded. Finally, individuals suffering from neurological or psychiatric diseases were excluded.

Participant Consent

Informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the ethics committee of the Ludwig-Maximilians-University Munich and carried out in accordance with the Declarations of Helsinki.

DNA Extraction

Genomic DNA was extracted from whole blood using the QIAamp DNA Maxi Kit (Qiagen), according to the manufacturer's instructions and dissolved in nuclease free water. The concentration of genomic DNA was measured using picogreen (Molecular Probes) and adjusted to 50 ng/μl.

Genome-Wide Association Analysis

Overview

Samples were genotyped on different platforms, imputed in seven batches and combined into one large dataset. Quality control and

imputation of batch 1 [Human610-Quad (16), Human660W-Quad (17)], batch 2 [HumanHap 300 (18)] and 3 [Affymetrix 6.0 (19)] were performed in the framework of a schizophrenia meta-analysis conducted by the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) (20). Batches 4 [HumanHap 300 (21)], 5 [Illumina Human OmniExpress 12 (22)], 6 [Illumina Omni1-Quad (23)], and 7 [HumanOmniExpress-24] were processed following quality control and imputation protocols used by the PGC. Datasets were combined to get a sufficient number of controls. Patients in batch 7 were recruited for studying vertigo and balance disorders, whereas patients of batches 1–6 were recruited for studying psychiatric diseases, mainly schizophrenia, and thus not included in the conducted genome-wide analysis (see Table 1). Appropriate cases and controls were selected after global quality control.

Quality Control of Chip Data

PLINK 1.9 (24) was used for quality control of the genotype data. A pre-QC filtered SNV set (missingness < 0.05) was used to exclude subjects with mismatches between reported and estimated gender and samples with call rates below a chip specific threshold. Sample call rate thresholds differed slightly between chips to account for smaller sample sizes (96–99%). After subject removal, SNV quality was assessed and variations were excluded based on the following criteria: SNV call rate $< 99\%$, deviations from Hardy-Weinberg equilibrium in controls ($p \leq 10^{-6}$) or cases ($p \leq 10^{-10}$) and SNVs with call rate differences ≥ 0.02 between cases and controls. Also, x-chromosomal markers with a haploid heterozygosity rate $> 2\%$, missingness ≥ 0.05 or HWE $p \leq 10^{-6}$ in females were removed. A more stringent quality controlled (MAF ≥ 0.05 , HWE $p \geq 0.05$, callrate ≥ 0.99) and LD-pruned autosomal marker set was used for cryptic relatedness, heterozygosity deviation and population stratification analyses. The marker set was pruned with PLINK's indep pairwise command using $r^2 = 0.2$, a window size of 1,500 and shifting the window 150 SNVs at each step. Additionally, several high LD regions like the extended MHC region were excluded. One subject of each pair with $\hat{r} > 0.1875$ was removed, cases were generally preferred over controls. As sample contamination results in an increase of heterozygote calls and thereby an overestimation of cryptic

relatedness, individuals showing a heterozygosity deviation with $|F_{het}| \geq 0.2$ were excluded. In addition, the quantity of $\hat{r} > 0.05$ per individual and the distribution of $\hat{r}$ means were used to check for outliers and possible sample contamination. Population stratification analysis was done with EIGENSTRAT (25). SNV loadings were checked for normality and the derived principal components were used to identify and remove outlying samples.

Known duplicates on different chips were checked for concordance, keeping the sample of higher quality (i.e., sample call rate and overall chip quality). Both subjects were excluded if the concordance rate was lower than 99%.

Pre-phasing and Imputation

Each batch was pre-phased with SHAPEIT (26) and imputed separately on the 1,000 Genomes reference panel phase 1 version 3 macGT1 (https://mathgen.stats.ox.ac.uk/impute/data_download_1000G_phase1_integrated.html) in chunks of 3 Mb using IMPUTE2 (27). Chr. X imputation was performed separately for males and females. After imputation, the seven batches were combined by retaining markers with INFO ≥ 0.6 in every batch and the combined set. Additionally, all markers with allele frequency differences > 0.1 between any of the batches were excluded. Checks for cryptic relatedness, heterozygosity deviation, and population stratification on the combined set were performed, as described before, using the same exclusion criteria on a stringent thresholded marker set (INFO > 0.8 , missingness $< 1\%$, MAF > 0.05) for calling best guess genotypes with uncertainty ≤ 0.1 .

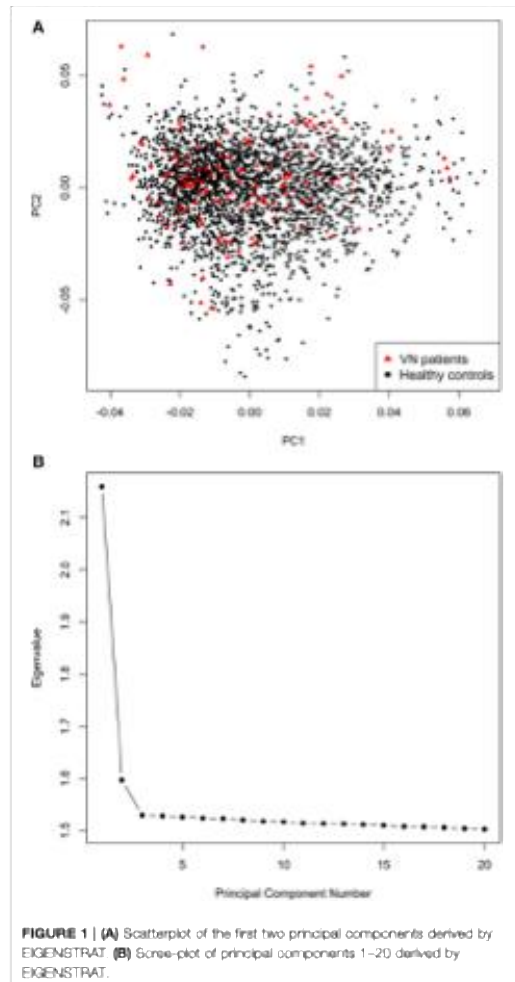
GWAS Analysis

The final mega-dataset was comprised of 4,575 individuals, including 134 VN patients and 2,618 healthy controls appropriate for association analysis spread across 6 batches (Table 1). Principal components for genome-wide association analysis were derived by EIGENSTRAT (25); 3 outlying cases and 9 controls were removed. Tracy-Widom statistics and the scree-plot of eigenvalues identified PC1 and PC2 as relevant (Figure 1). PC1 and PC2 were not associated with batch [Likelihood Ratio Test $p = 0.15$ (PC1), $p = 0.07$ (PC2)]. As VN cases were typed on one platform, controls of the six batches were used for batch effect detection. Any marker showing deviations between any of the batches was excluded (logistic regression corrected for PC1 and PC2, $p < 0.001$). After exclusion of 116,878 variants, the final dataset was comprised of 7,813,927 markers.

GWAS association testing of approximately 8 million variants (INFO ≥ 0.6 , MAF ≥ 0.01 in cases and controls) using 131 patients with VN and 2,609 healthy subjects was conducted in PLINK 1.9 (24) applying an additive logistic regression model corrected for age, sex, PC1 and PC2. Quantile-quantile and Manhattan plots are shown (Figures 2, 3). The genomic inflation factor was 1, thus showing no sign of global inflation due to batch effects or population stratification. Results were clumped with

TABLE 1 | Batch distribution of cases and controls.

Batch	Post-imputation	GWAS	
	N	N controls	N cases
1	319	0	0
2	709	262	0
3	954	925	0
4	287	99	0
5	607	678	0
6	362	267	0
7	1,347	478	131



PLINK to derive LD independent index SNVs (3,000 kb, $p_1 = 5 \times 10^{-8}$, $p_2 = 1 \times 10^{-4}$, $r^2 < 0.1$).

RESULTS

One-hundred and thirty-one patients with VN (64 females, 51%) and 2609 healthy subjects (1402 females, 54%) were examined. The mean age ($\pm$ SD) of the patients was 58.02 ± 13.6 years, mean age of controls was 47.41 ± 16.6 years. Among approximately 8 million variants tested for association we identified 9 genome-wide associated SNVs ($p < 5 \times 10^{-8}$) mapping to four independent loci. Hits on chromosomes 1 and

10 showed isolated signals and should therefore be interpreted with caution. The most promising association signal was found in the chromosome 4 region (leading SNV rs186544372) (Figures 2, 3, Table 2).

The most significant SNV rs74835610 ($p = 5.54 \times 10^{-11}$) in this study was localized on chromosome 1q23.3 app. 30 kb downstream to LIM homeobox transcription factor 1 alpha (LMX1A), a gene coding for a transcription factor, involved in the regulation of insulin gene transcription (28) as well as in the development of dopamine producing neurons during embryogenesis (29) (Figure 4A).

Next in line was rs188172955 ($p = 1.46 \times 10^{-9}$) on chromosome 10p11.21 which is localized 78 kb distant to the ankyrin repeat domain 30A gene (ANKRD30A, NY-BR-1), a DNA-binding transcription factor primarily expressed in mammary epithelium and testis (30) (Figure 4B). The region on chromosome 4q31.23, represented by the index SNV rs186544372 ($p = 1.54 \times 10^{-9}$) contains 7 additional genome-wide associated SNVs, with 5 localized in the predicted long non-coding RNA (ncRNA) LOC107986195, spanning app. 500 kb (rs138007517, $p = 8.14 \times 10^{-9}$; rs139369934, $p = 8.23 \times 10^{-9}$; rs115679368, $p = 1.10 \times 10^{-8}$; rs186151434, $p = 1.18 \times 10^{-8}$; rs140247570, $p = 2.34 \times 10^{-8}$) and an additional 2 localized in the long intergenic non-protein coding RNA 2355 (rs182341058, $p = 4.65 \times 10^{-8}$; rs187446780, $p = 4.73 \times 10^{-8}$). The next coding gene, nuclear receptor subfamily 3 group C member 2 (NR3C2), is app. 400 kb distant and codes for the mineralocorticoid receptor (MC-R), which is activated by mineralocorticoids such as aldosterone, thereby influencing the salt and water balance within a variety of target cells (31) (Figure 4C).

The region on chromosome 8q24.11 with the index SNV rs1499428 ($p = 3.72 \times 10^{-8}$) is localized in an intronic region of 2 overlapping ncRNAs (LOC105375717, LOC105375716), 111 kb downstream of solute carrier family 30 member 8 (SLC30A8) and also 232 kb upstream of mediator complex 30 (MED30) (Figure 4D). SLC30A8 encodes the zinc efflux transporter ZnT8 which is involved in the accumulation of zinc in intracellular vesicles, MED30 is part of the mediator complex, a multiprotein complex required for gene transcription by RNA polymerase II (32).

None of the significant associated variants could be directly assigned to a protein coding gene. The minimal distance to the nearest gene was app. 30 kb (LMX1A, rs74835610), maximum distance app. 400 kb (NR3C2, rs186544372).

DISCUSSION

In this study a genome-wide association with VN was found for four regions. The next protein coding genes in those regions can be divided into two functionally different groups: virus hypothesis and insulin metabolism.

The first group contains three hits on chromosomes 4q31.23 (NR3C2), 8q24.11 (MED30), and 10p11.21 (ANKRD30A) that show a connection to the virus hypothesis. Two hits are localized in predicted ncRNAs, linking the adjacent genes NR3C2 (host

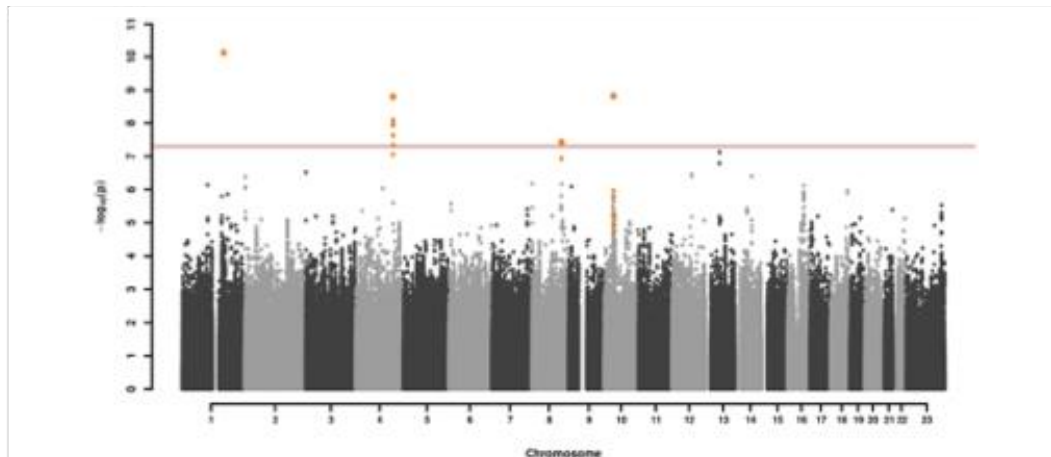


FIGURE 2 | Manhattan plot of the genome-wide association analysis of 131 cases and 2,609 controls. The x-axis shows the chromosomal position, the y-axis the significance of association ($-\log_{10}(p)$). The red line shows the genome-wide significance level (5×10^{-8}). Genomic variations in orange are in LD ($r^2 > 0.6$, $p = 0.0001$) with the index SNVs (diamonds) which represent independent genome-wide significant associations ($r^2 < 0.1$).

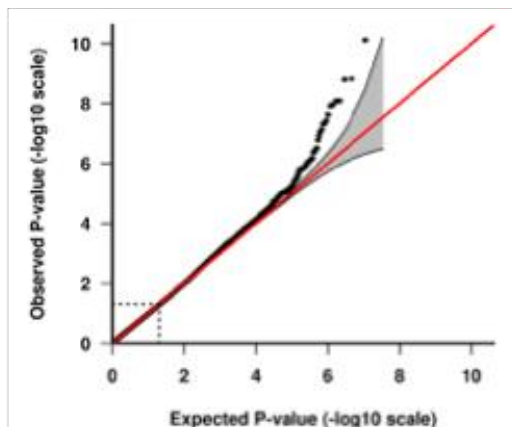


FIGURE 3 | Quantile-quantile plot of GWAS analysis. The area shaded in gray indicates the 95% confidence interval under the null.

factor for HSV-1) and MED30 (HIV-1 replication) to VN, the third hit is localized near ANKRD30A (host factor for HIV-1).

The second group consists of LMX1A (1q23.3) and SLC30A8 (8q24.11), which are involved in insulin metabolism.

Group 1: Virus Hypothesis

The predicted long ncRNA (LOC107986195) on chromosome 4q31.23 provides a physical link to NR3C2, encoding the

mineralocorticoid receptor (MC-R) which together with mineralocorticoids regulates ion-homeostasis mainly in epithelial cells. In addition to acting as a ligand-dependent transcription factor which by binding to mineralocorticoid response elements leads to a late response following the transactivation of specific target genes, MC-R seems to directly transactivate unrelated receptors, thereby influencing intracellular signaling pathways more rapidly (33).

Also, NR3C2 was shown to be a host factor for HSV-1 replication. After knock down via siRNA depletion, NR3C2 specifically enhanced HSV-1 replication (34). Furthermore, using a murine model of HSV-1 infection a role of the MC-R in the neuroendocrine-mediated modulation of antiviral immunity has been discussed (35). For stress-induced glucocorticoids a strong suppression of CD8⁺ T cell immune responses could be demonstrated, leading to diminished antiviral immunity (36). This together with the implication of an intricate interdependence of glucocorticoid receptors (GC-R) and MC-R functions points toward a participation of both in antiviral immune response.

Apart from mineralocorticoids, the human MC-R has a high affinity for glucocorticoids which, in the form of synthetic glucocorticoids like methylprednisolone, are used in the therapy of vestibular neuritis as well as other vertigo diseases (37, 38). The therapeutic effect of glucocorticoid application seems to be dependent not only on tissue type and local concentration but also on a concerted action of GC-R and MC-R on transcriptionally and non-transcriptionally mediated signaling pathways (39).

Another hit is localized on chromosome 8q24.11 in the intronic regions of two overlapping ncRNAs (LOC105375717,

TABLE 2 | Genome-wide association of 4 regions with vestibular neuritis.

Chr. (region)	SNV	A1	Info	Freq _{control}	Freq _{case}	OR (95% CI)	P-value	Gene (dist.)
chr. 01 (165140414)	rs74835610	T	0.799	0.985	0.931	0.134 (0.073–0.245)	7.54E ^{−11}	LMX1A (30690)
chr. 10 (37286040–37406937)	rs188172955	A	0.900	0.017	0.077	5.887 (3.242–10.013)	1.46E ^{−9}	ANKRD30A (78196)
chr. 04 (149770763– 150153801)	rs186544372	A	0.863	0.015	0.068	6.356 (3.488–11.583)	1.54E ^{−9}	NR3C2 (404324–578878)
	rs138007517	A	0.899	0.984	0.992	0.178 (0.069–0.320)	8.14E ^{−9}	
	rs139369934	T	0.898	0.018	0.068	5.805 (3.119–10.070)	8.23E ^{−9}	
	rs115579368	A	0.910	0.984	0.932	0.183 (0.102–0.327)	1.10E ^{−8}	
	rs186151434	C	0.912	0.984	0.932	0.184 (0.103–0.329)	1.18E ^{−8}	
	rs140247570	C	0.906	0.016	0.068	5.239 (2.930–9.370)	2.34E ^{−8}	
	rs182341058	T	0.888	0.014	0.061	5.843 (3.034–10.498)	4.66E ^{−8}	
	rs187446780	T	0.888	0.986	0.940	0.177 (0.095–0.330)	4.73E ^{−8}	
chr. 08 (118300175– 118301384)	rs1499428	C	0.845	0.862	0.749	0.402 (0.290–0.556)	3.72E ^{−6}	SLC30A8 (111222) MED30 (232790)

SNV associations are sorted by P-value. Chromosome and position denote the associated region surrounding the index SNV (in bold) containing 1 or more variation in LD ($r^2 > 0.6$) with the index SNV. A1, reference allele; Freq, allele frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval; gene, next protein coding gene; dist., distance to index SNV in bp.

LOC105375716), thereby providing a link to the neighboring genes SLC30A8 and MED30.

MED30 is part of the tail of the mediator complex, a multiprotein complex required for gene transcription by RNA polymerase II, thereby controlling the expression of genes through subunit specific interaction, epigenetic regulation, elongation and termination of transcription, processing of mRNA, activation of noncoding RNA as well as formation of super enhancers (32). MED30 has been shown to be involved in replication of HIV-1, a knockdown leading to impaired viral replication (40). Although not directly linked to HSV-1 itself, several other genes of the mediator complex have been shown to be host factors for HSV-1 infection. For example, MED23 has been shown to conduct a HSV-1 specific anti-viral effect. Interaction of the transcription factor IRF7 with MED23 induced an upregulated expression of the interferon lambda family. Interferon lambda, on the other hand, has been suggested to play a crucial role in HSV-1 immune control (34). Also, Tat-mediated transcription was impaired after RNAi knockdown (41). Functional roles of MED30 are poorly understood. It was found to play a fundamental role in the regulation of function and integrity of mitochondria in mice homozygous for a missense mutation (42).

The variants attributed to MED30 and NR3C2 are localized in predicted ncRNAs with unknown function, but involvement in antiviral host response has recently been shown for this type of

RNA (43). Therefore, it could be hypothesized that the associated ncRNAs exert a potentially regulatory influence on the adjacent genes.

Another link to virus response is provided by a hit on chromosome 10p11.21, next to the ANKRD30A/NY-BR-1 gene. Though mostly known as an antigen associated with breast cancer progression (30), this gene was also determined to be an HIV-1 host susceptibility factor using whole-genome RNA interference screens (41), and shows a strong signature of positive virus-driven selection in an evolutionary analysis (44). Further work is necessary to characterize the role of ANKRD30A regarding its involvement in HIV-1 biology, especially as ANKRD30A has been shown to be one of very few candidates with potential as a drug target (45).

Group 2: Insulin Metabolism

The most significant SNV rs74835610 is localized 30 kb from the transcription factor LMX1A. LMX1A and LMX1B play an essential role during the development of dopaminergic progenitors in the midbrain. In a mouse model *Lmx1a* was shown to be essential for the conversion of non-neuronal floor-plate cells into neuronal dopamine progenitors (29). *Lmx1a*-deficiency in mice reduced *Tph1* expression, the rate-limiting enzyme for serotonin biosynthesis (46). In addition to its role in the development of dopamine producing neurons during embryogenesis (29) and

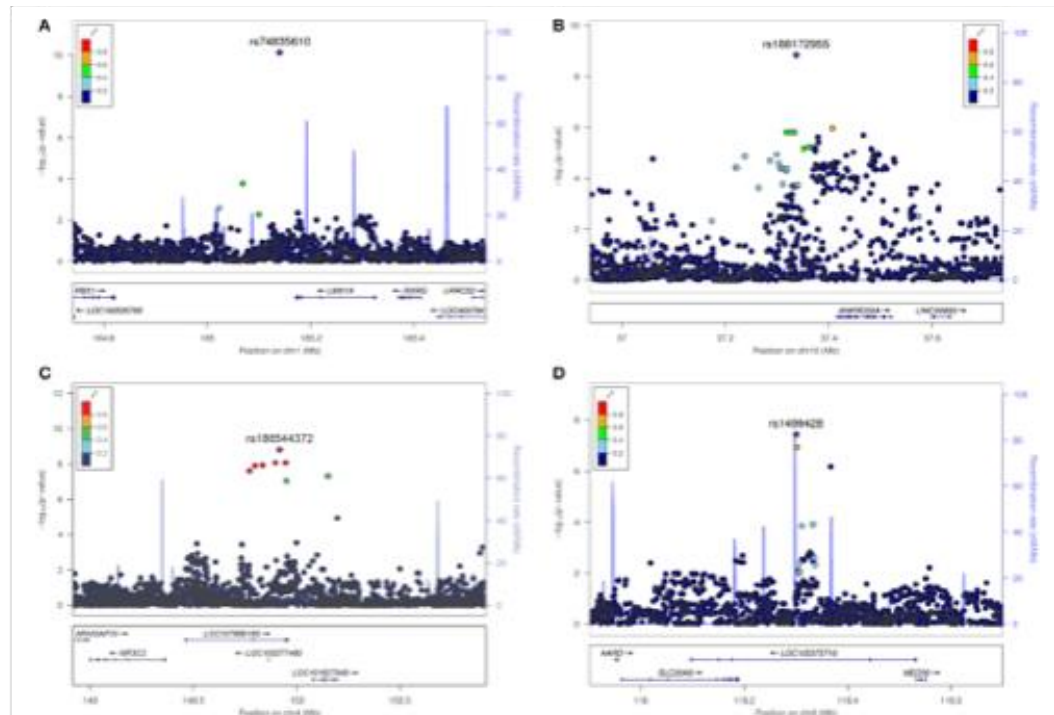


FIGURE 4 | Regional association plots for the four novel vestibular neuritis loci. In order to highlight the statistical strength of the association in the context of the surrounding markers, gene annotations and estimated recombination rates (NCBI build 37) of the SNVs in the specific regions are plotted against their corresponding P -values (as $-\log_{10}$ values, left-hand y-axis). A purple diamond represents the SNV with the highest association signal in each locus. All other variations are represented as single dots, where dot colors indicate the LD with the associated SNV. Color coding represents the r^2 value and respective categories are shown on the upper left hand side. Estimated recombination rates (cM/Mb) are plotted to reflect the local LD structure surrounding the associated SNV and are shown as vertical light blue lines, marked on the right hand y-axis. Genes in the region are displayed below. Orientation of the genes is indicated by arrows. **(A)** LMX1A. Regional association plot of rs74835610 on chromosome 1q23.3. This genome-wide associated SNV (purple diamond) is localized 30 kb from LIM homeobox transcription factor 1 alpha (LMX1A). No additional variations in high LD or with low P -values are present in this region. **(B)** ANKRD30A. Regional association plot of rs188172955 on chromosome 10p11.21. This genome-wide associated SNV (purple diamond) is localized 78 kb from ankyrin repeat domain 30A (ANKRD30A). Additional variations in LD (r^2 between 0.2 and 0.8) surround this SNV but fail to reach genome-wide significance. **(C)** NR3C2. Regional association plot of rs188544372 on chromosome 4q31.23. The most significant SNV in this region as well as five other genome-wide associated SNVs in high LD ($r^2 > 0.8$, red dots) are localized on a predicted long ncRNA (LOC107986196). The next coding gene, nuclear receptor subfamily 3 group C member 2 gene (NR3C2) is localized in 100 kb distance. **(D)** SLC30A8/MED30. Regional association plot of rs1499428 on chromosome 8q24.11. This genome-wide associated SNV (purple diamond) is localized in the intronic regions of two overlapping ncRNAs (LOC105375717, LOC105375716). The next coding genes are solute carrier family 30 member 8 (SLC30A8) and mediator complex 30 (MED30).

serotonin biosynthesis (46), Lmx1a also seems to have a role in the positive regulation of insulin gene transcription (28).

The associated variation localized on 8q24.11 could be attributed to MED30 as well as to SLC30A8. The human SLC30 gene family of solute carriers seems to be involved in the maintenance of zinc homeostasis and in facilitation of zinc transport from the cytoplasm into specialized intracellular compartments or the extracellular space (47). SLC30A8 encodes the zinc efflux transporter ZnT8 which affects the accumulation of zinc in intracellular vesicles and shows high expression levels

in the islets of Langerhans cells of the pancreas. Zinc is required for zinc-insulin crystallization in the immature granules of these cells. By stimulating these cells with glucose, large amounts of the mature granules are secreted to the extracellular space, thereby delivering zinc together with insulin. It has been suggested that zinc plays a role in the paracrine and/or autocrine signaling mechanisms in islet cells (48). Loss-of-function mutations in SLC30A8 seems to be strongly protective against type 2 diabetes (49).

In summary, we identified four regions attributable to five genes, three of which (NR3C2, ANKRD30A, MED30) are

involved in viral processes: NR3C2 was shown to be a host factor for HSV-1 replication, ANKRD30A is a host factor for HIV-1 infection and MED30 has been shown to be involved in replication of HIV-1.

The second set of genes comprising LMX1A and SLC30A8 is involved in insulin metabolism and might be relevant for the frequently occurring metabolic comorbidities like T2DM, supporting the hypothesis of susceptibility to insulin resistance as a consequence of an increased exposure to pathogens leading to chronic low-grade inflammation.

Though the number of VN cases is very small for a GWAS analysis, and the isolated association signals on chromosomes 1 and 10 should be considered with caution, these findings—in addition to other studies using different methods—provide preliminary support for the view that viral inflammation is a causative factor in the etiology of VN.

LIMITATIONS

The study is limited by the small sample size and the fact that individuals were genotyped on several platforms. Minor allele

frequencies of genome-wide significant markers are in general low and larger sample sizes and independent replications are required to explore the causative factors of VN.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DR, MS, and IG were involved in the conception and design of study. MH and AH participated in the acquisition and analysis of the data. BK was responsible for the statistical analysis. All authors contributed substantially to the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF), grant 01EO0901 to the German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Katie Ogston for copyediting this manuscript.

REFERENCES

- Roman-Naranjo P, Gallego-Martinez A, Lopez Escamez JA. Genetics of vestibular syndromes. *Curr Opin Neurol*. (2018) 31:105–10. doi: 10.1097/WCO.0000000000000519
- Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. *J Neurol*. 2018. doi: 10.1007/s00415-018-8942-7. [Epub ahead of print].
- Hromádka BS, Tung JY, Kiefer AK, Do CB, Hinds DA, Eriksson N. Genetic variants associated with motion sickness point to roles for inner ear development, neurological processes and glucose homeostasis. *Hum Mol Genet*. (2015) 24:2700–8. doi: 10.1093/hmg/ddv028
- Martin-Sierra C, Gallego-Martinez A, Requena T, Frejo I, Batuecas-Caletrio A, Lopez-Escamez JA. Variable expressivity and genetic heterogeneity involving DPT and SEMA3D genes in autosomal dominant familial Meniere's disease. *Eur J Hum Genet*. (2017) 25:200–7. doi: 10.1038/ejhg.2016.154
- Martin-Sierra C, Requena T, Frejo I, Price SD, Gallego-Martinez A, Batuecas-Caletrio A, et al. A novel missense variant in PRKCB segregates low-frequency hearing loss in an autosomal dominant family with Meniere's disease. *Hum Mol Genet*. (2016) 25:3407–15. doi: 10.1093/hmg/ddw183
- Strupp M, Magnusson M. Acute unilateral vestibulopathy. *Neurol Clin*. (2015) 33:669–85. doi: 10.1016/j.neucl.2015.04.012
- Adamec I, Krbot Skoric M, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci*. (2015) 36:91–5. doi: 10.1007/s10072-014-1912-4
- Sekitani T, Imate Y, Noguchi T, Inokuma T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl*. (1993) 503:9–12. doi: 10.3109/00016489309128061
- Huppert D, Strupp M, Theil D, Glaser M, Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long term follow up. *Neurology*. (2006) 67:1870–1. doi: 10.1212/01.wnl.0000244473.84246.76
- Kim YH, Kim K-S, Kim KJ, Choi H, Choi J-S, Hwang IK. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol*. (2011) 131:1172–7. doi: 10.3109/00016489.2011.593551
- Theil D, Arbusow V, Derfuss T, Strupp M, Pfister M, Mascolo A, et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol*. (2001) 11:408–13. doi: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00408.x
- Fernandez-Real J-M, Lopez-Bermejo A, Vendrell J, Ferri M-J, Recasens M, Ricart W. Burden of infection and insulin resistance in healthy middle-aged men. *Diabetes Care*. (2006) 29:1058–64. doi: 10.2337/dc05-2068
- First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J, Benjamin L. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Personality Disorders (SCID-I/P)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. (1997).
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. (1996).
- Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Reichberg N, et al. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. (1995) 19:1018–23. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb00983.x
- Priebe L, Degenhardt F, Strohmaier J, Breuer R, Herms S, Witt SH, et al. Copy number variants in German patients with schizophrenia. *PLoS ONE*. (2013) 8:e64035. doi: 10.1371/journal.pone.0064035
- Drago A, Giegling I, Schaefer M, Am Hartmann, Korte B, Friedl M, et al. Genome-wide association study supports the role of the immunological system and of the neurodevelopmental processes in response to haloperidol treatment. *Pharm Genom*. (2014) 24:314–9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000052
- Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EI, et al. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet*. (2009) 5:e1000373. doi: 10.1371/journal.pgen.1000373
- Bramon E, Pirinen M, Strange A, Lin K, Freeman C, Bellenguez C, et al. A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. *Biol Psychiatry*. (2014) 75:386–97. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.033
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. (2014) 511:421–7. doi: 10.1038/nature13595
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. (2008) 455:232–6. doi: 10.1038/nature07229
- Lenca T, Knowles R, Davies G, Guha S, Liewald DC, Starr JM, et al. Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics Consortium (COGENT). *Mol Psychiatry*. (2014) 19:168–74. doi: 10.1038/mp.2013.166

23. Galfalvy H, Haghighi E, Hodgkinson C, Goldman D, Oquendo MA, Burke A, et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* (2015) 168:557–63. doi: 10.1002/ajmg.b.32330
24. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience* (2015) 4:7. doi: 10.1186/s13742-015-0047-8
25. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet.* (2006) 38:904–9. doi: 10.1038/ng1847
26. Delaneau O, Marchini J, Zagury J-F. A linear complexity phasing method for thousands of genomes. *Nat Methods* (2011) 9:179–81. doi: 10.1038/nmeth.1785
27. Howie B, Marchini J, Stephens M. Genotype imputation with thousands of genomes. *G3 (Bethesda)* (2011) 1:457–70. doi: 10.1534/g3.111.001198
28. German MS, Wang J, Chadwick RB, Rutter WJ. Synergistic activation of the insulin gene by a LIM-homeo domain protein and a basic helix-loop-helix protein: building a functional insulin minienhancer complex. *Genes Dev.* (1992) 6:2163–76. doi: 10.1101/gad.6.11.2163
29. Deng Q, Andersson E, Hedlund E, Alekseenko Z, Coppola E, Panman I, et al. Specific and integrated roles of *Lmx1a*, *Lmx1b* and *Phox2a* in ventral midbrain development. *Development* (2011) 138:3399–408. doi: 10.1242/dev.065482
30. Jager D, Stockert E, Gure AO, Scanlan MJ, Karbach J, Jager E, et al. Identification of a tissue-specific putative transcription factor in breast tissue by serological screening of a breast cancer library. *Cancer Res.* (2001) 61:2055–61.
31. Zennaro MC, Souque A, Viengchareun S, Poisson E, Lombers M. A new human MR splice variant is a ligand-independent transactivator modulating corticosteroid action. *Mol Endocrinol.* (2001) 15:1586–98. doi: 10.1210/mend.15.9.0689
32. Yin J-w, Wang G. The Mediator complex: a master coordinator of transcription and cell lineage development. *Development* (2014) 141:977–87. doi: 10.1242/dev.098392
33. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol.* (2017) 58:R33–R57. doi: 10.1530/JME-15-0318
34. Griffiths SJ, Koegl M, Boutell C, Zenner HL, Crump CM, Pica F, et al. A systematic analysis of host factors reveals a Med23-interferon-lambda regulatory axis against herpes simplex virus type 1 replication. *PLoS Pathog* (2013) 9:e1003514. doi: 10.1371/journal.ppat.1003514
35. Leo NA, Bonneau RH. Mechanisms underlying chemical sympathectomy-induced suppression of herpes simplex virus-specific cytotoxic T lymphocyte activation and function. *J Neuroimmunol.* (2000) 110:45–56. doi: 10.1016/S0165-5728(00)00336-2
36. Elftman MD, Hunziker JT, Mellinger JC, Bonneau RH, Norbury CC, Truckenmiller ME. Stress-induced glucocorticoids at the earliest stages of herpes simplex virus-1 infection suppress subsequent antiviral immunity, implicating impaired dendritic cell function. *J Immunol.* (2010) 184:1867–75. doi: 10.4049/jimmunol.0902469
37. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, Maag KP, Dieterich M, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* (2004) 351:354–61. doi: 10.1056/NEJMe033280
38. Møller I, Cawson B. Protecting the auditory system with glucocorticoids. *Hear Res* (2011) 281:47–55. doi: 10.1016/j.heares.2011.06.003
39. Kil S-H, Kalinec F. Expression and dexamethasone-induced nuclear translocation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in guinea pig cochlear cells. *Hear Res* (2013) 299:63–78. doi: 10.1016/j.heares.2013.01.020
40. Ruiz A, Pauls E, Badia R, Riveira-Munoz E, Chotet B, Ballana E, et al. Characterization of the influence of mediator complex in HIV-1 transcription. *J Biol Chem.* (2014) 289:27665–76. doi: 10.1074/jbc.M114.570341
41. Zhou H, Xu M, Huang Q, Gates AT, Zhang XD, Castle JC, et al. Genome-scale RNAi screen for host factors required for HIV replication. *Cell Host Microbe* (2008) 4:495–504. doi: 10.1016/j.chom.2008.10.004
42. Krebs E, Fan W, Chen Y-H, Tobita K, Downes MR, Wood MR, et al. Lethal mitochondrial cardiomyopathy in a hypomorphic Med30 mouse mutant is ameliorated by ketogenic diet. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2011) 108:19678–82. doi: 10.1073/pnas.1117835108
43. Nishitsuji H, Ujino S, Yoshio S, Sugiyama M, Mizokami M, Kanto T, et al. Long noncoding RNA #32 contributes to antiviral responses by controlling interferon stimulated gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* (2016) 113:10388–93. doi: 10.1073/pnas.1525622113
44. Meyerson NR, Rowley PA, Swan CH, Le DT, Wilkerson GK, Sawyer SL. Positive selection of primate genes that promote HIV-1 replication. *Virology* (2014) 454–455:291–8. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.029
45. Bushman FD, Malani N, Fernandes J, D'Orso I, Cagney G, Diamond TL, et al. Host cell factors in HIV replication: meta-analysis of genome-wide studies. *PLoS Pathog* (2009) 5:e1000437. doi: 10.1371/journal.ppat.1000437
46. Gross S, Garofalo DC, Balderes DA, Mastracci TL, Dias JM, Perlmann T, et al. The novel enterochromaffin marker *Lmx1a* regulates serotonin biosynthesis in enteroendocrine cell lineages downstream of *Nkx2.2*. *Development* (2016) 143:2616–28. doi: 10.1242/dev.130682
47. Palmer RD, Huang L. Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. *Pharmacol Arch* (2004) 44:744–51. doi: 10.1007/s00424-003-1070-7
48. Chimenti F, Favier A, Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biomaterials* (2005) 18:313–7. doi: 10.1007/s10534-005-3687-9
49. Flannick J, Thorleifsson G, Beer NL, Jacobs SBR, Grarup N, Burt NR, et al. Loss-of-function mutations in *SLC30A8* protect against type 2 diabetes. *Nat Genet.* (2014) 46:357–63. doi: 10.1038/ng.2915

Conflict of Interest Statement: MS is Joint Chief Editor of the Journal of Neurology, Editor in Chief of Frontiers in Neuro-Otology and Section Editor of F1000. He has received speaker's honoraria from Abbott, Actelion, Auris Medical, Biogen, Eisai, GSK, Hemming Pharma, Interacoustics, MSD, Otometrics, Pierre-Fabre, TEVA, UCB. He acts as a consultant for Abbott, Actelion, Heel, IntraBio, and Sensorion.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The reviewer MM-B and handling Editor declared their shared affiliation.

Copyright © 2018 Rujescu, Hartmann, Giegling, Korte, Herrling, Himmelstein and Strupp. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Publikation 2



ORIGINAL RESEARCH
published: 08 October 2020
doi: 10.3389/fneur.2020.570638



High-risk Allele for Herpes Labialis Severity at the IFNL3/4 Locus is Associated With Vestibular Neuritis

Dan Rujescu^{1†}, Marko Herrling^{2†}, Annette M. Hartmann^{1*}, Stephan Maul¹, Ina Giegling¹, Bettina Konte¹ and Michael Strupp^{2,3}

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany; ²German Center for Vertigo and Balance Disorders, University Hospital Munich, Munich, Germany; ³Department of Neurology, University Hospital Munich, Munich, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Jose Antonio Lopez-Escamez,
Andalusian Autonomous Government
of Genomics and Oncological
Research (GENYO), Spain

Reviewed by:

Mark Douglas,
The University of Sydney, Australia
Lucia Fernández Cardo,
Cardiff University, United Kingdom

*Correspondence:

Annette M. Hartmann
annette.hartmann@uk-halle.de

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Neurogenetics,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 08 June 2020

Accepted: 03 September 2020

Published: 08 October 2020

Citation:

Rujescu D, Herrling M, Hartmann AM,
Maul S, Giegling I, Konte B and
Strupp M (2020) High-risk Allele for
Herpes Labialis Severity at the
IFNL3/4 Locus is Associated With
Vestibular Neuritis.
Front. Neurol. 11:570638.
doi: 10.3389/fneur.2020.570638

Objective: Vestibular neuritis (VN) is a peripheral vestibular disorder leading to a sudden loss of unilateral vestibular function. Although the underlying etiological mechanisms for disease development are not yet known, there is evidence that a latent infection with herpes simplex virus type 1 (HSV-1) might be involved. The polymorphism rs12979860 has been associated with the severity of recurrent herpes labialis and hepatitis C virus (HCV) clearance and treatment outcome and is located within the first intron of the IFNL4 gene on chromosome 19.q13.2. This case control study was conducted to evaluate the association of rs12979860 with VN occurrence.

Methods: DNA was extracted from EDTA blood of 151 VN patients and 1,775 healthy controls. Genotyping of rs12979860 was performed using iPLEX and MassARRAY Matrix Assisted Laser Desorption Ionization—Time of Flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. For association analyses, an additive, dominant and recessive logistic regression model was calculated, using age and sex as covariates.

Results: A significant association of rs12979860 with VN was obtained for the additive [OR = 1.51 (1.18–1.92); $p = 9.23 \times 10^{-4}$] and dominant models [OR = 2.15 (1.48–3.13); $p = 5.86 \times 10^{-5}$], with the T allele being more frequent in the VN group.

Conclusion: By detecting a significant association of the rs12979860-T risk allele for herpes labialis severity with susceptibility to VN, this study gives further indirect evidence for an involvement of HSV-1 in VN pathology, thereby strengthening the virus hypothesis.

Keywords: vestibular neuritis, HSV-1, IFNL3, IFNL4, vertigo

INTRODUCTION

Vestibular neuritis (VN) is characterized by an acute onset of sustained spinning vertigo, oscillopsia, postural imbalance, nausea and vomiting due to a sudden loss of unilateral vestibular function. The estimated incidence of VN ranges between 3.5 and 15.5 per 100,000 subjects (1, 2) with a recurrence rate of about 2% (3) to 10.7% (4).

The mechanisms contributing to the development of VN have not yet been identified. According to the leading virus hypothesis, VN is caused by reactivation of a latent herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection, which leads to an accumulation of HSV-1 DNA and latency associated transcript (LAT) in cells hosting the virus (5–8). The virus hypothesis is also supported by a

mouse model in which vestibular dysfunction and vestibular ganglion infection were induced after inoculation of HSV-1 and 2 (9), as well as by the observation of elevated acute phase proteins in the blood and an elevated percentage of CD40-positive peripheral blood mononuclear cells in VN patients (10, 11). The latter is associated with thrombotic events, so that proinflammatory processes and the associated increased expression of CD40 on monocytes and macrophages may lead to microvascular occlusion via aggregation of platelets with these cells (11, 12). In contrast to other complex diseases such as schizophrenia (13), little is known about the genetic factors underlying vestibular disorders. For VN, a genome-wide association study (GWAS) conducted in 151 VN patients and 2,609 healthy controls was recently published, with three genome-wide significantly associated loci with a link to viral replication (14). In addition to the virus hypothesis, immune-mediated processes were assumed to cause VN, since an unbalanced CD4/CD8 quotient was found in VN patients, which is similar to the findings in patients with multiple sclerosis [for review see (15)]. However, there has been no further progress in this area in recent years.

In a study by Griffiths et al. (16) an association of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs12979860 with severity and recurrence rate of herpes labialis was observed, in which a dose-dependent effect of the T allele was determined. This is in line with studies conducted in patients with hepatitis C virus (HCV) infections. In a GWAS on HCV infected individuals, T allele carriers showed a significantly higher rate of chronic persistence of the virus, whereas C allele carriers showed a higher incidence of spontaneous virus clearance (17). In addition, the T allele was associated with non-response to antiviral therapy with pegylated interferon λ (IFN- λ) and ribavirin (18, 19) and also with decreased *IFNL3* mRNA levels (20). Interestingly, a reduced INF- λ response was also observed in patients with recurrent herpes labialis caused by HSV-1 compared to seropositive controls without recurrences (21).

The SNP rs12979860 is localized on chromosome 19q13.2 in a region containing the *IFNL* genes and was initially assigned to the promoter region of *IFNL3*. In fact, it is also located in the first intronic region of the *IFNL4* (pseudo)gene. Transcription of this gene depends on the dinucleotide variant rs368234815 located in the first exon of *IFNL4*. While TT renders *IFNL4* to a pseudogene, the ΔG variant leads to a frameshift that generates an open reading frame and enables protein expression (22). The ΔG allele of rs368234815 and the T allele of rs12979860 are in strong linkage disequilibrium (LD) in European and Asian ancestries ($r^2 = 0.9$, European, $r^2 = 1.0$, Asian) (22), but considerably less in African populations ($r^2 \sim 0.7$) (23).

IFN- λ s (or type III IFNs) mediate antiviral, antibacterial and antifungal effects, with the four previously known INF- λ ligands (IFN- λ 1-4) having different affinities to their receptor (IFNLR), which is a heterodimer consisting of an α - (IL28RA) and a β -subunit (IL10RB) showing a highly variable cell type specific expression pattern [for review see (24)]. Similar to type I IFNs (IFN- α and β), IFN- λ s are able to inhibit replication of several virus types, e.g., HSV-1 (25), HSV-2 (26), and HCV (27). However, IFN- λ 4 differs from the other type III IFNs

in its kinetics, its earlier release during viral infections and its ability to induce the expression of genes that negatively regulate IFN response (28). Interestingly, it has been shown that expression of *IFNL4* mRNA *per se* was associated with a reduced HCV clearance and a poorer response to antiviral therapy. Thus, a possible functional relationship between the described polymorphisms and the associated phenotypes was proposed (20, 22).

Since reactivation of a latent HSV-1 infection is discussed as a cause for VN and severity and recurrence rates of herpes labialis caused by HSV-1 infection are associated with rs12979860, a variation localized in the *IFNL4* gene, an influence of this variation on VN pathology could be hypothesized. Therefore, a case-control study investigating the association of rs12979860 with VN was conducted.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

Participants of European ancestry included in the study were recruited from the Greater Munich area (Germany) and clinical interviews were conducted at the German Center for Vertigo and Balance disorders, the Department of Neurology (patients) and the Institute for Psychiatry (controls), at the Ludwig-Maximilians-University Munich from 1997 to 2016. Detailed medical histories of the participants and their first-degree relatives were assessed using a semi-structured interview.

Patients

The cohort of VN patients has already been described elsewhere (14). In brief, 151 patients who met the diagnostic criteria for unilateral VN (29) were included in the study. The diagnosis was based on the patient's medical history, the clinical examination and, in ambiguous cases, further examinations such as MRI and caloric testing. The key symptoms, all of which had to last for at least 72 h, were a history of acute/subacute onset of sustained spinning vertigo, oscillopsia, gait imbalance and nausea or vomiting. Horizontal-torsional peripheral vestibular spontaneous nystagmus toward the unaffected ear, a pathological head impulse test (HIT) toward the affected side, suppressed by visual fixation, and postural imbalance with Romberg fall toward the affected ear were required in the neurological examination. In addition, caloric testing had to show a hypo- or unresponsiveness of the affected horizontal canal with an $>25\%$ asymmetry between both sides. A video HIT was performed in all patients with a gain of the vestibulo-ocular reflex < 0.7 required on the affected side. Patients with any evidence for other peripheral and central vestibular or ocular motor disorders (see below) were excluded. In addition, a history of acute hearing loss, brainstem or cerebellar symptoms as well as clinical evidence for a central ocular motor lesion, i.e., skew-deviation, saccadic smooth pursuit, gaze-evoked nystagmus, normal head-impulse test led to exclusion from the study (30). Patients with recurrent VN as well as with chronic hepatitis B, C or HIV infection were not included.

Healthy Controls

DNA samples from 1,775 unrelated healthy subjects of European ancestry were taken from the Phenomics and Genomics Sample (PAGES), which is comprised of ~3,000 controls, 1,000 schizophrenia patients and 300 individuals with other diagnoses. The Structured Clinical Interview (SCID I and SCID II) and the Family Assessment Module were performed on all healthy volunteers (31–33). Individuals with a history of VN (self-reported) as well as those, suffering from neurological or psychiatric diseases or with first degree relatives with these disorders were excluded.

Informed Consent

Informed consent was obtained from all participants, and the study was approved by the Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-University Munich and carried out in accordance to the Declarations of Helsinki.

Genotyping

Genomic DNA was extracted from peripheral white blood cells using the QIAamp DNA Maxi Kit (Qiagen, Hilden, Germany), according to the manufacturer's protocol, and dissolved in nuclease free water. Using picogreen (Invitrogen, Karlsruhe, Germany) the DNA concentration was measured and subsequently adjusted to 50 ng/μl.

Genotyping of rs12979860 was performed using the MassARRAY platform (Sequenom, San Diego, CA) as described previously (34) with minor adaptations. PCR primer and extension primer were designed using the Assay Designer 4.0 software (Sequenom, San Diego, CA). 12.5 ng of genomic DNA, 0.5 mM dNTP (ABgene, Hamburg, Germany), 100 nM PCR primer (forward: ACGTTGGATGAGCGCGGAGTGCAA TTCAAC, reverse: ACGTTGGATGTCGTGCCTGTCGTGTAC TGA) (Metabion, Martinsried, Germany), 1.625 mM MgCl₂, and 0.5 U HotStar Taq-polymerase (Qiagen, Hilden, Germany) were used to perform the initial PCR (initial denaturation at 95°C for 5 min; 45 cycles with 20 s at 95°C, 30 s at 56°C, 1 min at 72°C; final elongation 3 min at 72°C). Following a shrimp alkaline phosphatase treatment, the iPLEX reaction mix containing the extension primer (TGCAATTCAACCCTGGTTC) (Metabion, Martinsried, Germany), was added. PCR reaction was carried out with the following parameters: initial denaturation at 95°C for 30 s, 40 cycles with 5 s at 94°C and 5 cycles at 52°C for 5 s, 80°C for 5 s, final elongation at 72°C for 3 min. After desalting the extension products, samples were spotted on SpectroCHIPs GenII (Sequenom, San Diego, CA) and analyzed with the MassARRAY MALDI-TOF mass spectrometer. Allele-specific extension products and resulting genotypes were identified by Typer 3.4 Software (Sequenom, San Diego, CA).

Quality Control

The following quality criteria were applied to confirm reliable genotypes: compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) per genotyping unit containing 376 samples, in the control and combined sample ($p \geq 0.05$), sample callrate > 80% and SNP callrate > 95%. Deviation from the HWE was accepted for cases, if controls on the same genotyping unit were in

compliance with the HWE. In addition, the allele frequency of the genotyped control group was compared with genetic datasets of populations from Europe, provided by 1,000 Genomes Project Phase 3 on Ensembl (35) and showed a similar distribution (T-allele: 33.9% in the genotyped compared to 30.9% in the European sample).

Statistical Analyses

Group differences in sex and age were calculated using exact Fisher's exact test and Wilcoxon rank sum test. Deviations of the genotype frequency from HWE in the patient, control and combined samples were analyzed using Pearson's chi-squared test. After quality inspection, a logistic regression was calculated using plink 1.7 (36, 37). Additive (additive effect of increasing amounts of the minor allele), dominant (homozygous major allele carriers vs. carriers of the minor allele) and recessive genotype models (homozygous minor allele carriers vs. carriers of the major allele) corrected for age and sex were used to check for an association of rs12979860 genotypes with VN. A posteriori power calculation was performed using the software Quanto (38) with the following parameters: unmatched case-control study (1:11.75), minor allele frequency of 0.35 (total sample), additive and dominant inheritance models, incidence rate of 0.0155% (as no data on prevalence rates are available) and significance level of $p < 0.05$.

RESULTS

In this study 151 patients with unilateral VN and 1,775 healthy controls were included in the analysis. The mean age of patients with VN (64 females, 42%) was 55.4 ± 14.8 years and the mean age of controls (910 females, 51%) was 55.1 ± 13.4 years, sex showing a slight statistical difference between groups (sex: $p = 0.04$, age: $p = 0.91$).

The T allele of rs12979860 located on chromosome 19q13.2 within the first intron of *IFNL4*, depicted the minor allele with a frequency of 43.4% in cases and 33.9% in healthy controls (Table 1). The control group and the combined sample were in Hardy-Weinberg equilibrium (controls: $\chi^2 = 0.05$, $p = 0.82$ and combined sample: $\chi^2 = 0.88$, $p = 0.35$), whereas the case group showed a slight deviation ($\chi^2 = 7.77$, $p = 0.005$).

For association analyses in this case-control study, additive, recessive and dominant logistic regression models corrected for age and sex were calculated. The results are summarized in Table 2. The additive model revealed a significant association of rs12979860 with VN ($p = 9.23 \times 10^{-4}$, OR = 1.51, 95% CI = 1.18–1.92), with the T allele being more prevalent in the VN group compared to the control group. A significant result was also found in the calculation of the dominant model (carriers of the minor allele TT + CT vs. homozygote carriers of the major allele CC). This resulted in an OR of 2.15 (95% CI = 1.48–3.13) for carriers of the T allele and compared to healthy controls, the proportion of T allele carriers was higher in the VN group. Using the recessive model, no significant association was found. Based on the results of our study, a power calculation was performed, which yielded a statistical power of 92.17% for the additive model (OR = 1.51) and 98.60% for the dominant model (OR = 2.15).

TABLE 1 | Allele and genotype frequencies of rs12979860.

Sample	Allele		Genotype		
	C n (%)	T n (%)	CC n (%)	CT n (%)	TT n (%)
VN	171 (56.6)	131 (43.4)	40 (26.4)	91 (60.2)	20 (13.2)
Controls	2,346 (66.3)	1,204 (33.9)	773 (45.5)	800 (45.1)	202 (11.4)
Combined	2,517 (65.3)	1,335 (34.7)	813 (42.2)	891 (46.3)	222 (11.5)

TABLE 2 | Logistic regression analysis.

Model	P-value	OR (95% CI)	SE
Additive	9.23×10^{-4}	1.51 (1.18–1.92)	0.12
Dominant	6.86×10^{-5}	2.15 (1.48–3.13)	0.19
Recessive	5.29×10^{-1}	1.17 (0.72–1.92)	0.25

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; SE, standard error.

DISCUSSION

In this case-control study the genotype frequency of rs12979860 located in the first intron of the *IFNL4* gene on chromosome 19q13.2 and its association with VN were analyzed and a significantly higher frequency of the T-allele was detected in VN patients compared to healthy subjects. Increased ORs (additive model: OR = 1.51, dominant model: OR = 2.15) were obtained in the calculation of both the additive and the dominant models. However, the main limitation of the study is the small size of the case sample, which could lead to the observed deviation from the HWE, though the high MAF of the variation (34.7% in the combined sample) is less prone to be influenced by individual genotype changes than a low MAF variation, thereby arguing in favor of an association effect. The underlying mechanisms leading to the development of VN still need to be uncovered. According to the virus hypothesis, viral pathology induced by neurotropic viruses such as HSV-1 is thought to be the most likely cause of VN (29). This hypothesis is supported by a recent GWAS in VN, in which 3 loci were detected containing genes that are also involved in viral processes (14). Furthermore, the results obtained in this candidate gene study showing an increased risk of VN for carriers of the rs12979860 T allele support the observation that this allele is associated with increased clinical severity and recurrence rates of herpes labialis in a dose dependent manner (16). In the same study, it was shown that the replication of HSV-1 is inhibited by the induction of a type III IFN response. Interestingly, reduced IFN- λ levels were found in patients with recurrent herpes labialis compared to seropositive controls without a history of recurrence in a study by (21).

The unfavorable effect of the rs12979860 T allele has been further demonstrated by an association with virus persistence (17) and a diminished response to antiviral therapy with pegylated IFN- λ and ribavirin in patients with HCV (19, 39). Remarkably, a HCV treatment study conducted by Rallón et al. (40) showed reduced IFN- λ 3 levels in T allele carriers, while rs12979860-C allele carriers were reported to have higher IFN- λ 3 plasma levels (41).

Other studies demonstrated a protective effect of the rs12979860 T allele, thereby representing conflicting results on the allele effect, e.g., in studies on the replication of the cytomegalovirus in patients with solid-organ transplants and allogeneic stem cell transplants. The sample size in these studies, however, was very small (42, 43).

Functional consequences of the specific alleles of rs12979860 are still under exploration. In addition to a potential role in the promoter of the *IFNL3* gene due to its position in the 5' region of the gene, rs12979860 also shows a strong LD to rs368234815, a dinucleotide insertion/deletion variant within the first exon of *IFNL4*. Unlike the TT variant, which is subjected to degradation by mRNA by nonsense mediated decay, the Δ G allele induces a frameshift which enables expression of the *IFNL4* gene (22). The Δ G variant correlates perfectly with the T allele of rs12979860 in Asians ($r^2 = 1.0$) and is well correlated in Europeans ($r^2 > 0.9$), but only moderately in Africans ($r^2 \sim 0.7$). Thus, the ability to express IFN- λ 4, which is restricted to carriers of the Δ G variant, might explain the strong association of rs12979860 with impaired HCV clearance in Europeans, while Africans exhibit a higher association with rs368234815 (22).

Though knowledge regarding the physiological function of IFN- λ 4 is still sparse, significant differences to the other type III IFNs have been described. Compared to IFN- λ 3, IFN- λ 4 seems to act faster during acute antiviral response, but at the same time induces the expression of genes that inhibit IFN response. For example, the expression of *USP18*, which is an inhibitor of antiviral activity of IFN- λ , was elevated in liver biopsies of HCV patients who carried the Δ G allele and were thus capable of producing IFN- λ 4 (28). In addition, IFN- λ 4 was shown to induce the expression of *SOCS1*, an inhibitor of anti-HCV activity of IFNs. These results are supported by the investigation of another SNP in the second exon of the *IFNL4* gene. Rs117648444 causes a substitution of an amino acid, turning IFN- λ 4 into a protein variant with reduced activity, named IFN- λ 4-S70. Compared with the fully active IFN- λ 4-P70 variant, humans encoding the impaired IFN- λ 4-S70 variant display better spontaneous HCV clearance rates and overall

better treatment response rates (44). These findings suggest that the presence, rather than absence of IFN- λ 4 could be the relevant disadvantage in viral defense (45). This is supported by the fact that the Δ G variant seems to be undergoing a negative selection, since 95% of Africans, but only about 54% of Europeans and 13% of Asians, carry at least one Δ G variant (23).

Besides the favorable effects of the CC genotype (rs12979860) on HCV clearance rates, this genotype was also associated with a higher rate of hepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic HCV infection and with a higher frequency of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis, accompanied by increased IFN- λ 3 activity (46, 47). A high IFN- λ 3 activity thus seems to be an advantage for virus elimination, but also to mediate chronic inflammatory processes. The results of this study may therefore suggest that VN is more likely to be caused by a reactivation of HSV-1 than by inflammation in response to the virus.

In summary, the underlying pathological mechanisms for VN are not yet known, but a viral genesis is discussed, with HSV-1 being the most likely candidate (29). In an earlier study, an association of the rs12979860 T allele with the severity of recurrent herpes labialis was demonstrated (16), establishing a link to HSV-1 infection. Since the T allele of rs12979860 and the functional Δ G variant rs368234815 are in strong LD, the expression of IFN- λ 4, which depends on the presence of the Δ G variant, could contribute to the differing antiviral responses between IFN- λ 4 and other type III IFNs. However, in addition to the established impact of IFN- λ 4 on HCV-infection further studies are needed to confirm whether an influence on HSV-1 infections also occurs. This would further strengthen the viral hypothesis of the latent HSV-1 infection for VN. Although the present study comprises a relatively small sample size and

replication is necessary, these results are consistent with previous studies on rs12979860.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The authors acknowledge that the data presented in this study is available upon request.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DR, MS, and IG were involved in the conception and design of study. MH, AH, and SM participated in the acquisition and analysis of the data. BK was responsible for the statistical analysis. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF), Grant No. 01EO0901 to the German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Katie Göttlinger for copyediting the manuscript.

REFERENCES

- Sekitani T, Imate Y, Noguchi T, Inokuma T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1993) 503:9–12. doi: 10.3109/00016489309128061
- Adamcic I, Krbot Skoric M, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci.* (2015) 36:91–5. doi: 10.1007/s10072-014-1912-4
- Huppert D, Strupp M, Theil D, Glaser M, Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology.* (2006) 67:1870–1. doi: 10.1212/01.wnl.0000244473.84246.76
- Kim YH, Kim K-S, Kim KJ, Choi H, Choi J-S, Hwang IK. Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* (2011) 131:1172–7. doi: 10.3109/00016489.2011.593551
- Furuta Y, Takasu T, Fukuda S, Inuyama Y, Sato KC, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human vestibular ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl.* (1993) 503:85–9. doi: 10.3109/00016489309128081
- Arbusow V, Schulz P, Strupp M, Dieterich M, Reinhardtstoettner A von, Rauch E, et al. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol.* (1999) 46:416–9. doi: 10.1002/1531.8249(199909)46:3<416::AID-ANA20>3.0.CO;2-W
- Theil D, Arbusow V, Derfuss T, Strupp M, Pfeiffer M, Mascolo A, et al. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol.* (2001) 11:408–13. doi: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00408.x
- Himmelein S, Lindemann A, Simicina I, Horn AKE, Brandt T, Strupp M, et al. Differential involvement during latent herpes simplex virus 1 infection of the superior and inferior divisions of the vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *J Virol.* (2017) 91:e00331. doi: 10.1128/JVI.00331-17
- Esaki S, Goshima F, Kimura H, Ikeda S, Katsumi S, Kabaya K, et al. Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice. *Acta Otolaryngol.* (2011) 131:684–91. doi: 10.3109/00016489.2010.546808
- Milionis HJ, Mittari V, Exarchakos G, Kalatzidis R, Skevas AT, Elisaf MS. Lipoprotein (a) and acute-phase response in patients with vestibular neuronitis. *Eur J Clin Invest.* (2003) 33:1045–50. doi: 10.1111/j.1365-2362.2003.01275.x
- Kassner SS, Schöthel S, Bonaterra GA, Stern-Stratker J, Hornmann K, Kinscherf R, et al. Proinflammatory activation of peripheral blood mononuclear cells in patients with vestibular neuritis. *Audiol Neurotol.* (2011) 16:242–7. doi: 10.1159/000320839
- Michel NA, Zirikli A, Wolf D. CD40L and its receptors in atherosclerosis: an update. *Front Cardiovasc Med.* (2017) 4:40. doi: 10.3389/fcvm.2017.00040
- Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, et al. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry.* (2017) 18:492–505. doi: 10.1080/15622975.2016.1268715
- Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, Koenig R, Herrling M, Himmelein S, et al. Genome-wide association study in vestibular neuritis: involvement of the host factor for HSV-1 replication. *Front Neurol.* (2018) 9:591. doi: 10.3389/fneur.2018.00591

15. Greco A, Macri GE, Gallo A, Fusconi M, Virgilio A de, Pagliuca G, et al. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J Immunol Res*. (2014) 2014:459048. doi: 10.1155/2014/459048
16. Griffiths SJ, Koegl M, Boutell C, Zinner HL, Crump CM, Pica F, et al. A systematic analysis of host factors reveals a Med23-interferon-lambda regulatory axis against herpes simplex virus type 1 replication. *PLoS Pathog*. (2013) 9:e1003514. doi: 10.1371/journal.ppat.1003514
17. Duggal P, Thio CL, Wojcik GL, Goedert JJ, Mangia A, Latanich R, et al. Genome-wide association study of spontaneous resolution of hepatitis C virus infection: data from multiple cohorts. *Ann Intern Med*. (2013) 158:235–45. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00903
18. Dill MT, Duong FHT, Vogt JE, Bibert S, Bochud P-Y, Terracciano I, et al. Interferon-induced gene expression is a stronger predictor of treatment response than IL28B genotype in patients with hepatitis C. *Gastroenterology*. (2011) 140:1021–31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.039
19. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. (2009) 41:1105–9. doi: 10.1038/ng.449
20. Murakawa M, Asahina Y, Nakagawa M, Sakamoto N, Nitta S, Kusano-Kitazume A, et al. Impaired induction of interleukin 28B and expression of interferon lambda 4 associated with nonresponse to interferon-based therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. (2015) 30:1075–84. doi: 10.1111/jgh.12902
21. Pica F, Volpi A, Gaziano R, Garaci E. Interferon-lambda in immunocompetent individuals with a history of recurrent herpes labialis. *Antivir Ther*. (2010) 15:737–43. doi: 10.3851/1M1610
22. Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet*. (2013) 45:164–71. doi: 10.1038/ng.2521
23. O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP. IFN-lambda: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J Interferon Cytokine Res*. (2014) 34:829–38. doi: 10.1089/jir.2013.0136
24. Syedhasa M, Egli A. Interferon lambda: modulating immunity in infectious diseases. *Front Immunol*. (2017) 8:119. doi: 10.3389/fimmu.2017.00119
25. Lopulcin K, Režuchová I, Kabát P, Kůdelová M. Interferon lambda induces antiviral response to herpes simplex virus 1 infection. *Acta Virol*. (2014) 58:325–32. doi: 10.4149/av.2014.03.325
26. Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol*. (2006) 80:4501–9. doi: 10.1128/JVI.80.9.4501-4509.2006
27. Marcello T, Grakous A, Barba-Spaeth G, Machlin ES, Kotenko SV, MacDonald MR, et al. Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology*. (2006) 131:1687–98. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.052
28. Obojenu AA, Rao N, Dille KA, Vargas JM, Sheikh F, Donnelly RP, et al. IFN- λ 4 attenuates antiviral responses by enhancing negative regulation of IFN signaling. *J Immunol*. (2017) 199:3808–20. doi: 10.4049/jimmunol.1700867
29. Strupp M, Magnusson M. Acute unilateral vestibulopathy. *Neurol Clin*. (2015) 33:669–85. doi: 10.1016/j.neucl.2015.04.012
30. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, Gold DR, Zee DS, Urrutia VC, et al. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo: pitfalls and pearls. *Stroke*. (2018) 49:788–95. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016979
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. (1996).
32. First MB, Gibbon M, Spitzer R, Williams J, Benjamin L. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. (1997).
33. Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Reichberg N, et al. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. (1995) 19:1018–23. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb00983.x
34. Oeth P, del Mistro G, Marnellos G, Shi T, van den Boom D. Qualitative and quantitative genotyping using single base primer extension coupled with matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MassARRAY). *Methods Mol Biol*. (2009) 578:307–43. doi: 10.1007/978-1-60327-411-1_20
35. 1000 Genomes Project Phase 3. Available online at: <http://www.ensembl.org/rs12979860/1000GenomesProjectPhase3allelefrequencies>. (accessed June 5, 2018).
36. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. (2007) 81:559–75. doi: 10.1086/519795
37. Purcell SM, Chang C. *PLINK 1.7*. Available online at: <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/> (accessed February 28, 2018).
38. Gauderman WJ. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction. *Am J Epidemiol*. (2002) 155:478–84. doi: 10.1093/aje/155.5.478
39. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. (2009) 461:399–401. doi: 10.1038/nature08309
40. Rabón NI, Soriano V, Nagle S, Restrepo C, McHutchison J, Vispo E, et al. Impact of IL28B gene polymorphisms on interferon λ 3 plasma levels during pegylated interferon- α /ribavirin therapy for chronic hepatitis C in patients coinfected with HIV. *J Antimicrob Chemother*. (2012) 67:1246–9. doi: 10.1093/jac/dkr598
41. Langhans B, Kupfer B, Braunachweiger I, Arndt S, Schulte W, Nischalke HD, et al. Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. *J Hepatol*. (2011) 54:859–65. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.020
42. Bravo D, Solano C, Giménez E, Remigia MJ, Corrales I, Amat P, et al. Effect of the IL28B rs12979860 C/T polymorphism on the incidence and features of active cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant patients. *J Med Virol*. (2014) 86:838–44. doi: 10.1002/jmv.23865
43. Egli A, Levin A, Sauter DM, Joyce M, O'Shea D, Thomas BS, et al. Immunomodulatory function of Interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis*. (2014) 210:717–27. doi: 10.1093/infdis/jiu144
44. Terczynska-Dyla E, Bibert S, Duong FHT, Krol I, Jorgensen S, Collinet E, et al. Reduced IFNlambda4 activity is associated with improved HCV clearance and reduced expression of interferon-stimulated genes. *Nat Commun*. (2014) 5:5699. doi: 10.1038/ncomms5699
45. Wack A, Terczynska-Dyla E, Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nat Immunol*. (2015) 16:802–9. doi: 10.1038/ni.3212
46. Eslam M, McLeod D, Kelang KS, Mangia A, Berg T, Thabet K, et al. IFN- λ 3, not IFN- λ 4, likely mediates IFNL3-IFNL4 haplotype-dependent hepatic inflammation and fibrosis. *Nat Genet*. (2017) 49:795–800. doi: 10.1038/ng.3836
47. Metwally M, Thabet K, Bayoumi A, Nikpour M, Stevens W, Sahhar J, et al. IFNL3 genotype is associated with pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Sci Rep*. (2019) 9:14834. doi: 10.1038/s41598-019-50709-9

Conflict of Interest: MS is Joint Chief Editor of the Journal of Neurology, Editor in Chief of Frontiers of Neuro-otology and Senior Editor of F1000. He has received speaker's honoraria from Abbott, Actelion, Auris Medical, Biogen, Eisai, GSK, Heel, Henning Pharma, Interacoustics, MSD, Otometrics, Pierre-Fabre, TEVA, UCB. He is a shareholder of IntraBio and acts as a consultant for Abbott, Actelion, Heel, IntraBio, and Sensorion.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Rujescu, Herring, Hartmann, Maul, Gloging, Korte and Strupp. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Literaturverzeichnis

- Adamec, I., Krbot Skoric, M., Handzic, J., and Habek, M. (2015). Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci* 36, 91–95. doi: 10.1007/s10072-014-1912-4
- Agúndez, J. A., García-Martin, E., Maestro, M. L., Cuenca, F., Martínez, C., Ortega, L., et al. (2012). Relation of IL28B gene polymorphism with biochemical and histological features in hepatitis C virus-induced liver disease. *PLoS One* 7, e37998. doi: 10.1371/journal.pone.0037998
- Agwa, S. H. A., Kamel, M. M., Elghazaly, H., Abd Elsamee, A. M., Hafez, H., Girgis, S. A., et al. (2021). Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients. *Genes (Basel)* 12. doi: 10.3390/genes12060830
- Am Bronstein, Golding, J. F., Gresty, M. A., Mandalà, M., Nuti, D., Shetye, A., et al. (2010). The social impact of dizziness in London and Siena. *J Neurol* 257. doi: 10.1007/s00415-009-5287-z
- Ank, N., Iversen, M. B., Bartholdy, C., Staeheli, P., Hartmann, R., Jensen, U. B., et al. (2008). An important role for type III interferon (IFN-lambda/IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol* 180, 2474–2485.
- Ank, N., West, H., Bartholdy, C., Eriksson, K., Thomsen, A. R., and Paludan, S. R. (2006). Lambda interferon (IFN-lambda), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol* 80, 4501–4509. doi: 10.1128/JVI.80.9.4501-4509.2006
- Arbusow, V., Schulz, P., Strupp, M., Dieterich, M., Reinhardstoettner, A. von, Rauch, E., et al. (1999). Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: Implications for vestibular neuritis. *Ann Neurol* 46, 416–419. doi: 10.1002/1531-8249(199909)46:3<416:AID-ANA20>3.0.CO;2-W
- Arbusow, V., Theil, D., Schulz, P., Strupp, M., Dieterich, M., Rauch, E., et al. (2003). Distribution of HSV-1 in Human Geniculate and Vestibular Ganglia: Implications for Vestibular Neuritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1004, 409–413. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb00249.x
- Arbusow, V., Theil, D., Strupp, M., Mascolo, A., and Brandt, T. (2001). HSV-1 not only in human vestibular ganglia but also in the vestibular labyrinth. *Audiol Neurotol* 6, 259–262.
- Armangue, T., Leypoldt, F., Málaga, I., Raspall-Chaure, M., Marti, I., Nichter, C., et al. (2014). Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 75, 317–323. doi: 10.1002/ana.24083
- Batuecas-Caletrio, A., Yanez-Gonzalez, R., Sanchez-Blanco, C., Perez, P. B., Gonzalez-Sanchez, E., Sanchez, L. A. G., et al. (2015). Glucocorticoids improve acute dizziness symptoms following acute unilateral vestibulopathy. *J Neurol* 262, 2578–2582. doi: 10.1007/s00415-015-7918-x
- Bernstorff, M. von, Pudszuhn, A., Obermueller, T., and Hofmann, V. M. (2021). Neuropathia vestibularis – Prävalenz der stationären Fälle in Deutschland. *Laryngorhinootologie* 100, 195–201. doi: 10.1055/a-1289-0442
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., et al. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 75, 2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Brand, S., Beigel, F., Olszak, T., Zitzmann, K., Eichhorst, S. T., Otte, J.-M., et al. (2005). IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289, G960-8. doi: 10.1152/ajpgi.00126.2005
- Brandt, T., Dieterich, M., and Strupp, M. (2013). *Vertigo and dizziness: Common complaints*. London: Springer.

Literaturverzeichnis

- Brandt, T., Huppert, T., Hufner, K., Zingler, V. C., Dieterich, M., and Strupp, M. (2010). Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci* 28, 69–82. doi: 10.3233/RNN-2010-0504
- Bronstein, A. M., and Dieterich, M. (2019). Long-term clinical outcome in vestibular neuritis. *Curr Opin Neurol* 32, 174–180. doi: 10.1097/WCO.0000000000000652
- Bumm, P., and Schlimok, G. (1994). “T-Lymphocyte Subpopulations and HLA-DR Antigens in Patients with Bell’s Palsy, Hearing Loss, Neuronitis Vestibularis, and Ménière’s Disease,” in *The facial nerve: An update on clinical and basic neuroscience research ; [proceedings of the VIIth International Symposium on the Facial Nerve, Cologne, June 9 - 14, 1992]*, ed. E. R. Stennert (Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer), 447–448.
- Bushman, F. D., Malani, N., Fernandes, J., D’Orso, I., Cagney, G., Diamond, T. L., et al. (2009). Host cell factors in HIV replication: meta-analysis of genome-wide studies. *PLoS Pathog* 5, e1000437. doi: 10.1371/journal.ppat.1000437
- Byun, H., Chung, J. H., Jeong, J. H., Ryu, J., and Lee, S. H. (2021). Incidence of peripheral vestibular disorders in individuals with obstructive sleep apnea. *VES*, 1–8. doi: 10.3233/VES-210012
- Byun, H., Chung, J. H., Lee, S. H., Park, C. W., Park, D. W., and Kim, T. Y. (2018). Clinical value of 4-hour delayed gadolinium-Enhanced 3D FLAIR MR Images in Acute Vestibular Neuritis. *Laryngoscope* 128, 1946–1951. doi: 10.1002/lary.27084
- Chabbert, C. (2016). Principles of vestibular pharmacotherapy. *Handb Clin Neurol* 137, 207–218. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00014-5
- Chimienti, F., Favier, A., and Seve, M. (2005). ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biometals* 18, 313–317. doi: 10.1007/s10534-005-3687-9
- Cnyrim, C. D., Newman-Toker, D., Karch, C., Brandt, T., and Strupp, M. (2008). Bedside differentiation of vestibular neuritis from central "vestibular pseudoneuritis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 458–460. doi: 10.1136/jnnp.2007.123596
- Cousins, S., Cutfield, N. J., Kaski, D., Palla, A., Seemungal, B. M., Golding, J. F., et al. (2014). Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PLoS One* 9, e105426. doi: 10.1371/journal.pone.0105426
- Crane, B. T., and Schubert, M. C. (2018). An adaptive vestibular rehabilitation technique. *Laryngoscope* 128, 713–718. doi: 10.1002/lary.26661
- Da Fernandes, K. S. S., Brum, D. G., Palei, A. C., Sandrim, V. C., Guerreiro, C. T., Tanus-Santos, J. E., et al. (2012). Functional MMP-9 polymorphisms modulate plasma MMP-9 levels in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 249, 56–59. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.04.001
- Daniels, M. J., Jagielnicki, M., and Yeager, M. (2020). Structure/Function Analysis of human ZnT8 (SLC30A8): A Diabetes Risk Factor and Zinc Transporter. *Curr Res Struct Biol* 2, 144–155. doi: 10.1016/j.crstbi.2020.06.001
- Deng, Q., Andersson, E., Hedlund, E., Alekseenko, Z., Coppola, E., Panman, L., et al. (2011). Specific and integrated roles of Lmx1a, Lmx1b and Phox2a in ventral midbrain development. *Development* 138, 3399–3408. doi: 10.1242/dev.065482
- Derfuss, T., Segerer, S., Herberger, S., Sinicina, I., Hufner, K., Ebelt, K., et al. (2007). Presence of HSV-1 immediate early genes and clonally expanded T-cells with a memory effector phenotype in human trigeminal ganglia. *Brain Pathol* 17, 389–398. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00088.x

Literaturverzeichnis

- Duggal, P., Thio, C. L., Wojcik, G. L., Goedert, J. J., Mangia, A., Latanich, R., et al. (2013). Genome-wide association study of spontaneous resolution of hepatitis C virus infection: data from multiple cohorts. *Ann Intern Med* 158, 235–245. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00003
- Dutia, M. B. (2010). Mechanisms of vestibular compensation: recent advances. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18, 420–424. doi: 10.1097/MOO.0b013e32833de71f
- El Mahmoudi, N., Rastoldo, G., Marouane, E., Péricat, D., Watabe, I., Tonetto, A., et al. (2021). Breaking a dogma: acute anti-inflammatory treatment alters both post-lesional functional recovery and endogenous adaptive plasticity mechanisms in a rodent model of acute peripheral vestibulopathy. *J Neuroinflammation* 18, 183. doi: 10.1186/s12974-021-02222-y
- Elftman, M. D., Hunzeker, J. T., Mellinger, J. C., Bonneau, R. H., Norbury, C. C., and Truckenmiller, M. E. (2010). Stress-induced glucocorticoids at the earliest stages of herpes simplex virus-1 infection suppress subsequent antiviral immunity, implicating impaired dendritic cell function. *J Immunol* 184, 1867–1875. doi: 10.4049/jimmunol.0902469
- Engström, M., Berg, T., Stjernquist-Desatnik, A., Axelsson, S., Pitkäranta, A., Hultcrantz, M., et al. (2008). Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet. Neurology* 7. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70221-7
- Esaki, S., Goshima, F., Kimura, H., Ikeda, S., Katsumi, S., Kabaya, K., et al. (2011). Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice. *Acta Otolaryngol* 131, 684–691. doi: 10.3109/00016489.2010.546808
- Escalera-Balsera, A., Roman-Naranjo, P., and Lopez-Escamez, J. A. (2020). Systematic Review of Sequencing Studies and Gene Expression Profiling in Familial Meniere Disease. *Genes (Basel)* 11. doi: 10.3390/genes11121414
- Eslam, M., Hashem, A. M., Leung, R., Romero-Gomez, M., Berg, T., Dore, G. J., et al. (2015). Interferon-lambda rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease. *Nat Commun* 6, 6422. doi: 10.1038/ncomms7422
- Fattori, B., Ursino, F., Cristofani, R., Galetta, F., and Nacci, A. (2003). Relevance of plasma D-dimer measurement in patients with acute peripheral vertigo. *J Laryngol Otol* 117, 467–472. doi: 10.1258/002221503321892316
- Festen, E. A. M., Goyette, P., Green, T., Boucher, G., Beauchamp, C., Trynka, G., et al. (2011). A meta-analysis of genome-wide association scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and celiac disease. *PLoS Genet* 7, e1001283. doi: 10.1371/journal.pgen.1001283
- Fetter, M., D. J. (1996). Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain*, 755–763.
- Fishman, J. M., Burgess, C., and Waddell, A. (2011). Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*, CD008607. doi: 10.1002/14651858.CD008607.pub2
- Flannick, J., Thorleifsson, G., Beer, N. L., Jacobs, S. B. R., Grarup, N., Burt, N. P., et al. (2014). Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes. *Nat Genet* 46, 357–363. doi: 10.1038/ng.2915
- Flowerdew, S. E., Wick, D., Himmelein, S., Horn, A. K. E., Sinicina, I., Strupp, M., et al. (2013). Characterization of neuronal populations in the human trigeminal ganglion and their association with latent herpes simplex virus-1 infection. *PLoS One* 8, e83603. doi: 10.1371/journal.pone.0083603
- Frejo, L., Gallego-Martinez, A., Requena, T., Martin-Sanz, E., Amor-Dorado, J. C., Soto-Varela, A., et al. (2018). Proinflammatory cytokines and response to molds in mononuclear cells of patients with Meniere disease. *Scientific reports* 8, 5974. doi: 10.1038/s41598-018-23911-4

Literaturverzeichnis

- Frejo, L., Giegling, I., Teggi, R., Lopez-Escamez, J. A., and Rujescu, D. (2016). Genetics of vestibular disorders: pathophysiological insights. *J Neurol* 263 Suppl 1, S45-53. doi: 10.1007/s00415-015-7988-9
- Frejo, L., and Lopez-Escamez, J. A. (2022). Cytokines and Inflammation in Meniere Disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 15, 49–59. doi: 10.21053/ceo.2021.00920
- Furuta, Y., Takasu, T., Fukuda, S., Inuyama, Y., Sato, K. C., and Nagashima, K. (1993). Latent herpes simplex virus type 1 in human vestibular ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl* 503, 85–89.
- Gacek, R. R., and Gacek (2002). The three faces of vestibular ganglionitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 111. doi: 10.1177/000348940211100201
- Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V., Urban, T. J., et al. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461, 399–401. doi: 10.1038/nature08309
- German, M. S., Wang, J., Fernald, A. A., Espinosa, R. 3., Le Beau, M. M., and Bell, G. I. (1994). Localization of the genes encoding two transcription factors, LMX1 and CDX3, regulating insulin gene expression to human chromosomes 1 and 13. *Genomics* 24, 403–404. doi: 10.1006/geno.1994.1639
- Gianoli, G., Goebel, J., Mowry, S., and Poomipannit, P. (2005). Anatomic differences in the lateral vestibular nerve channels and their implications in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 26, 489–494.
- Godemann, F., Linden, M., Neu, P., Heipp, E., and Dörr, P. (2004). A prospective study on the course of anxiety after vestibular neuronitis. *Journal of Psychosomatic Research* 56, 351–354. doi: 10.1016/S0022-3999(03)00079-5
- Godemann, F., Siefert, K., Hantschke-Bruggemann, M., Neu, P., Seidl, R., and Strohle, A. (2005). What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis - anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res* 39, 529–534. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.12.006
- Goebel, J. A., O'Mara, W., and Gianoli, G. (2001). Anatomic considerations in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 22, 512–518. doi: 10.1097/00129492-200107000-00018
- Goudakos, J. K., Markou, K. D., Psillas, G., Vital, V., and Tsaligopoulos, M. (2014). Corticosteroids and vestibular exercises in vestibular neuritis. Single-blind randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140, 434–440. doi: 10.1001/jamaoto.2014.48
- Greco, A., Macri, G. F., Gallo, A., Fusconi, M., Virgilio, A. de, Pagliuca, G., et al. (2014). Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J Immunol Res* 2014, 459048. doi: 10.1155/2014/459048
- Griffiths, S. J., Koegl, M., Boutell, C., Zenner, H. L., Crump, C. M., Pica, F., et al. (2013). A systematic analysis of host factors reveals a Med23-interferon-lambda regulatory axis against herpes simplex virus type 1 replication. *PLoS Pathog* 9, e1003514. doi: 10.1371/journal.ppat.1003514
- Grogan, P. M., and Gronseth, G. S. (2001). Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56, 830–836. doi: 10.1212/WNL.56.7.830
- Haas, J. G., Weber, J., Gonzalez, O., Zimmer, R., and Griffiths, S. J. (2018). Antiviral activity of the mineralocorticoid receptor NR3C2 against Herpes simplex virus Type 1 (HSV-1) infection. *Scientific reports* 8, 15876. doi: 10.1038/s41598-018-34241-w
- Halalau, A., Halalau, M., Carpenter, C., Abbas, A. E., and Sims, M. (2021). Vestibular neuritis caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection diagnosed by serology: Case report. *SAGE Open Medical Case Reports* 9, 2050313X211013261. doi: 10.1177/2050313X211013261

Literaturverzeichnis

- Hall, C. D., Herdman, S. J., Whitney, S. L., Anson, E. R., Carender, W. J., Hoppes, C. W., et al. (2022). Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Updated Clinical Practice Guideline From the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. *J Neurol Phys Ther* 46, 118–177. doi: 10.1097/NPT.0000000000000382
- Han, W., Wang, D., Wu, Y., Fan, Z., Guo, X., and Guan, Q. (2018). Correlation between vestibular neuritis and cerebrovascular risk factors. *Am J Otolaryngol* 39, 751–753. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.08.006
- Himmelein, S., Lindemann, A., Sinicina, I., Horn, A. K. E., Brandt, T., Strupp, M., et al. (2017). Differential Involvement during Latent Herpes Simplex Virus 1 Infection of the Superior and Inferior Divisions of the Vestibular Ganglia: Implications for Vestibular Neuritis. *J Virol* 91. doi: 10.1128/JVI.00331-17
- Hirata, Y., Gyo, K., and Yanagihara, N. (1995). Herpetic vestibular neuritis: an experimental study. *Acta Otolaryngol Suppl* 519, 93–96.
- Hou, W., Wang, X., Ye, L., Zhou, L., Yang, Z.-Q., Riedel, E., et al. (2009). Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. *J Virol* 83, 3834–3842. doi: 10.1128/JVI.01773-08
- Hromatka, B. S., Tung, J. Y., Kiefer, A. K., Do, C. B., Hinds, D. A., and Eriksson, N. (2015). Genetic variants associated with motion sickness point to roles for inner ear development, neurological processes and glucose homeostasis. *Hum Mol Genet* 24, 2700–2708. doi: 10.1093/hmg/ddv028
- Huang, H.-H., Chen, C.-C., Lee, H.-H., Chen, H.-C., Lee, T.-Y., Tam, K.-W., et al. (2024). Efficacy of Vestibular Rehabilitation in Vestibular Neuritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 103, 38–46. doi: 10.1097/PHM.0000000000002301
- Hufner, K., Derfuss, T., Herberger, S., Sunami, K., Russell, S., Sinicina, I., et al. (2006). Latency of alpha-herpes viruses is accompanied by a chronic inflammation in human trigeminal ganglia but not in dorsal root ganglia. *J Neuropathol Exp Neurol* 65, 1022–1030. doi: 10.1097/01.jnen.0000235852.92963.bf
- Hülse, R., Biesdorf, A., Hörmann, K., Stuck, B., Erhart, M., Hülse, M., et al. (2019). Peripheral Vestibular Disorders: An Epidemiologic Survey in 70 Million Individuals. *Otol Neurotol* 40, 88–95. doi: 10.1097/MAO.0000000000002013
- Huppert, D., Strupp, M., Theil, D., Glaser, M., and Brandt, T. (2006). Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology* 67, 1870–1871. doi: 10.1212/01.wnl.0000244473.84246.76
- Ishiyama, A., Ishiyama, G. P., Lopez, I., Eversole, L. R., Honrubia, V., and Baloh, R. W. (1996). Histopathology of Idiopathic Chronic Recurrent Vertigo. *Laryngoscope* 106, 1340–1346. doi: 10.1097/00005537-199611000-00007
- Iwasaki, S., Kawahara, T., Miyashita, T., Shindo, S., Tsubota, M., Inoue, A., et al. (2024). Estimated incidence and characteristics of vestibular neuritis in Japan: A nationwide survey. *Auris Nasus Larynx* 51, 343–346. doi: 10.1016/j.anl.2023.09.009
- Jacobs, F. M. J., Greenberg, D., Nguyen, N., Haeussler, M., Ewing, A. D., Katzman, S., et al. (2014). An evolutionary arms race between KRAB zinc-finger genes ZNF91/93 and SVA/L1 retrotransposons. *Nature* 516, 242–245. doi: 10.1038/nature13760
- Jager, D., Stockert, E., Gure, A. O., Scanlan, M. J., Karbach, J., Jager, E., et al. (2001). Identification of a tissue-specific putative transcription factor in breast tissue by serological screening of a breast cancer library. *Cancer Res* 61, 2055–2061.
- Jeong, S.-H., Kim, H.-J., and Kim, J.-S. (2013a). Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 33, 185–194. doi: 10.1055/s-0033-1354598

- Jeong, S.-H., Kim, J.-S., Shin, J. W., Kim, S., Lee, H., Lee, A. Y., et al. (2013b). Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 260, 832–838. doi: 10.1007/s00415-012-6712-2
- Karlberg, M. L.-A., and Magnusson, M. (2011). Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otol Neurotol* 32, 1140–1143. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182267e24
- Kassner, S. S., Schöttler, S., Bonaterra, G. A., Stern-Straeter, J., Hormann, K., Kinscherf, R., et al. (2011). Proinflammatory activation of peripheral blood mononuclear cells in patients with vestibular neuritis. *Audiol Neurotol* 16. doi: 10.1159/000320839
- Kim, Y. H., Kim, K.-S., Kim, K. J., Choi, H., Choi, J.-S., and Hwang, I. K. (2011). Recurrence of vertigo in patients with vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol* 131, 1172–1177. doi: 10.3109/00016489.2011.593551
- Kotenko, S. V., Gallagher, G., Baurin, V. V., Lewis-Antes, A., Shen, M., Shah, N. K., et al. (2003). IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 4, 69–77. doi: 10.1038/ni875
- Kuhn, M. A., Nayak, S., Camarena, V., Gardner, J., Wilson, A., Mohr, I., et al. (2012). A cell culture model of facial palsy resulting from reactivation of latent herpes simplex type 1. *Otol Neurotol* 33. doi: 10.1097/MAO.0b013e31823dbb20
- Lacour, M., Lopez, C., Thiry, A., and Tardivet, L. (2023). Vestibular rehabilitation improves spontaneous nystagmus normalization in patients with acute unilateral vestibulopathy. *Front Rehabil Sci* 4, 1122301. doi: 10.3389/fresc.2023.1122301
- Langhans, B., Kupfer, B., Braunschweiger, I., Arndt, S., Schulte, W., Nischalke, H. D., et al. (2011). Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. *J Hepatol* 54, 859–865. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.020
- Lazarini, P. R., Vianna, M. F., Alcantara, M. P. A., Scalia, R. A., and Filho, H. H. C. (2006). Herpes Simplex Virus in the saliva of peripheral Bell's palsy patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 72(1), 7–11. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30026-4
- Lee, S.-Y., Han, J. H., Carandang, M., Kim, M. Y., Kim, B., Yi, N., et al. (2020). Novel genotype-phenotype correlation of functionally characterized LMX1A variants linked to sensorineural hearing loss. *Hum Mutat* 41, 1877–1883. doi: 10.1002/humu.24095
- Leong, K.-J., Lau, T., Stewart, V., and Canetti, E. F. D. (2021). Systematic Review and Meta-analysis: Effectiveness of Corticosteroids in Treating Adults With Acute Vestibular Neuritis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 165, 255–266. doi: 10.1177/0194599820982910
- Liu, W., Johansson, Å., Rask-Andersen, H., and Rask-Andersen, M. (2021). A combined genome-wide association and molecular study of age-related hearing loss in *H. sapiens*. *BMC Med* 19, 302. doi: 10.1186/s12916-021-02169-0
- Lopušná, K., Režuchová, I., Kabát, P., and Kúdelová, M. (2014). Interferon lambda induces antiviral response to herpes simplex virus 1 infection. *Acta Virol* 58, 325–332. doi: 10.4149/av_2014_03_325
- Lübke-Detring, S., Schwabe, J., Friese, M., Mager, A.-K., Franz, J., and Seidel, G. (2020). Parainfektiöse ZNS-Kleingefäß-Vaskulitis und autoimmune Enzephalitis nach Herpes-simplex-Typ-1-Enzephalitis. *Nervenarzt* 91, 530–533. doi: 10.1007/s00115-020-00913-0
- Lumpuy-Castillo, J., Lorenzo-Almorós, A., Pello-Lázaro, A. M., Sánchez-Ferrer, C., Egido, J., Tuñón, J., et al. (2020). Cardiovascular Damage in COVID-19: Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Int J Mol Sci* 21. doi: 10.3390/ijms21186471
- Malayala, S. V., Mohan, G., Vasireddy, D., and Atluri, P. (2021). A case series of vestibular symptoms in positive or suspected COVID-19 patients. *Le Infezioni in Medicina (InfezMed)*, 117–122.
- Malayala, S. V., and Raza, A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus* 12. doi: 10.7759/cureus.8918

Literaturverzeichnis

- Marcello, T., Grakoui, A., Barba-Spaeth, G., Machlin, E. S., Kotenko, S. V., MacDonald, M. R., et al. (2006). Interferons alpha and lambda inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 131, 1887–1898. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.052
- Mat, Q., Noël, A., Loiselet, L., Tainmont, S., Chiesa-Estomba, C. M., Lechien, J. R., et al. (2021). Vestibular Neuritis as Clinical Presentation of COVID-19. *Ear Nose Throat J*, 145561321995021. doi: 10.1177/0145561321995021
- Meyerson, N. R., Rowley, P. A., Swan, C. H., Le, D. T., Wilkerson, G. K., and Sawyer, S. L. (2014). Positive selection of primate genes that promote HIV-1 replication. *Virology* 454–455, 291–298. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.029
- Michel, N. A., Zirlik, A., and Wolf, D. (2017). CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis-An Update. *Front Cardiovasc Med* 4, 40. doi: 10.3389/fcvm.2017.00040
- Michou, L., Cornélis, F., Levesque, J.-M., Bombardieri, S., Balsa, A., Westhovens, R., et al. (2012). A genetic association study of the CLEC12A gene in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 79, 451–456. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.012
- Miknis, Z. J., Magracheva, E., Li, W., Zdanov, A., Kotenko, S. V., and Wlodawer, A. (2010). Crystal structure of human interferon- λ 1 in complex with its high-affinity receptor interferon- λ R1. *J Mol Biol* 404, 650–664. doi: 10.1016/j.jmb.2010.09.068
- Milionis, H. J., Mittari, V., Exarchakos, G., Kalaitzidis, R., Skevas, A. T., and Elisaf, M. S. (2003). Lipoprotein (a) and acute-phase response in patients with vestibular neuronitis. *Eur J Clin Invest* 33, 1045–1050. doi: 10.1111/j.1365-2362.2003.01275.x
- Mokry, L. E., Ross, S., Ahmad, O. S., Forgetta, V., Smith, G. D., Goltzman, D., et al. (2015). Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 12, e1001866. doi: 10.1371/journal.pmed.1001866
- Motawea, K. R., and Monib, F. A. (2021). New Onset Vertigo After COVID-19 Infection. A Case Report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 1–3. doi: 10.1007/s12070-021-02715-5
- Muelleman, T., Shew, M., Subbarayan, R., Shum, A., Sykes, K., Staecker, H., et al. (2017). Epidemiology of Dizzy Patient Population in a Neurotology Clinic and Predictors of Peripheral Etiology. *Otol Neurotol* 38. doi: 10.1097/MAO.0000000000001429
- Murakami, S., Mizobuchi, M., Nakashiro, Y., Doi, T., Hato, N., and Yanagihara, N. (1996). Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124, 27–30.
- Nadol, J. B. JR (1995). Vestibular neuritis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112, 162–172. doi: 10.1016/S0194-59989570316-0
- Nahmias, A. J., and Roizman, B. (1973). Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2. II. *N Engl J Med* 289, 719–725. doi: 10.1056/NEJM197310042891404
- Neuhauser, H. K. (2016). The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol* 137, 67–82. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4
- Nicoll, M. P., Hann, W., Shivkumar, M., Harman, L. E. R., Connor, V., Coleman, H. M., et al. (2016). The HSV-1 Latency-Associated Transcript Functions to Repress Latent Phase Lytic Gene Expression and Suppress Virus Reactivation from Latently Infected Neurons. *PLoS Pathog* 12, e1005539. doi: 10.1371/journal.ppat.1005539
- O'Brien, T. R., Prokunina-Olsson, L., and Donnelly, R. P. (2014). IFN-lambda4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J Interferon Cytokine Res* 34, 829–838. doi: 10.1089/jir.2013.0136
- Oh, E. H., Rhee, J.-K., Shin, J.-H., Cho, J. W., Kim, D.-S., Park, J.-Y., et al. (2020). Neutrophil-mediated immune response as a possible mechanism of acute unilateral vestibulopathy. *VES* 30, 363–374. doi: 10.3233/VES-200044

- Oh, S.-Y., Kim, J.-S., Yang, T.-H., Shin, B.-S., and Jeong, S.-K. (2013). Cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular neuritis: comparison between air- and bone-conducted stimulation. *J Neurol* 260, 2102–2109. doi: 10.1007/s00415-013-6953-8
- Ohmen, J. D., White, C. H., Li, X., Wang, J., Fisher, L. M., Zhang, H., et al. (2013). Genetic evidence for an ethnic diversity in the susceptibility to Ménière's disease. *Otol Neurotol* 34, 1336–1341. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182868818
- Okinaka, Y., Sekitani, T., Okazaki, H., Miura, M., and Tahara, T. (2009). Progress of Caloric Response of Vestibular Neuronitis. *Acta Otolaryngol* 113, 18–22. doi: 10.3109/00016489309128064
- Olmedo, D. B., Cader, S. A., and Porto, L. C. (2015). IFN- λ gene polymorphisms as predictive factors in chronic hepatitis C treatment-naïve patients without access to protease inhibitors. *J Med Virol* 87, 1702–1715. doi: 10.1002/jmv.24227
- Ong, G. S., and Young, M. J. (2017). Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol* 58, R33–R57. doi: 10.1530/JME-15-0318
- Oron, Y., Shemesh, S., Shushan, S., Cinamon, U., Goldfarb, A., Dabby, R., et al. (2017). Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Vestibular Neuritis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 126, 597–601. doi: 10.1177/0003489417718846
- Oussoren, F. K., Poulsen, L. N. F., Kardux, J. J., Schermer, T. R., Bruintjes, T. D., and van Leeuwen, R. B. (2022). Cerebral Small Vessel Disease in Elderly Patients With Vestibular Neuritis. *Front Neurol* 13, 818533. doi: 10.3389/fneur.2022.818533
- Ozdogmus, O., Sezen, O., Kubilay, U., Saka, E., Duman, U., San, T., et al. (2004). Connections between the facial, vestibular and cochlear nerve bundles within the internal auditory canal. *J Anat* 205, 65–75. doi: 10.1111/j.0021-8782.2004.00313.x
- Oziębło, D., Lee, S.-Y., Leja, M. L., Sarosiak, A., Baldyga, N., Skarżyński, H., et al. (2022). Update on CD164 and LMX1A genes to strengthen their causative role in autosomal dominant hearing loss. *Hum Genet* 141, 445–453. doi: 10.1007/s00439-022-02443-y
- Pàris, P., Charpiot, A., Veillon, F., Severac, F., and Djennaoui, I. (2022). Prevalence of cardiovascular risk factors in superior vestibular neuritis: A cross-sectional study following STROBE guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* doi: 10.1016/j.anorl.2022.01.002
- Pica, F., Volpi, A., Gaziano, R., and Garaci, E. (2010). Interferon-lambda in immunocompetent individuals with a history of recurrent herpes labialis. *Antivir Ther (Lond)* 15, 737–743. doi: 10.3851/IMP1610
- Prokunina-Olsson, L., Muchmore, B., Tang, W., Pfeiffer, R. M., Park, H., Dickensheets, H., et al. (2013). A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet* 45, 164–171. doi: 10.1038/ng.2521
- Prüss, H. (2017). Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol* 30, 327–333. doi: 10.1097/WCO.0000000000000445
- Rallón, N. I., Soriano, V., Naggie, S., Restrepo, C., McHutchison, J., Vispo, E., et al. (2012). Impact of IL28B gene polymorphisms on interferon- λ 3 plasma levels during pegylated interferon- α /ribavirin therapy for chronic hepatitis C in patients coinfecting with HIV. *J Antimicrob Chemother* 67, 1246–1249. doi: 10.1093/jac/dkr598
- Rastoldo, G., Marouane, E., El-Mahmoudi, N., Péricat, D., Watabe, I., Lapotre, A., et al. (2022). L-Thyroxine Improves Vestibular Compensation in a Rat Model of Acute Peripheral Vestibulopathy: Cellular and Behavioral Aspects. *Cells* 11. doi: 10.3390/cells11040684

- Reavley, C. M., Golding, J. F., Cherkas, L. F., Spector, T. D., and MacGregor, A. J. (2006). Genetic influences on motion sickness susceptibility in adult women: a classical twin study. *Aviat Space Environ Med* 77, 1148–1152.
- Richard, C., and Linthicum, F. H. JR (2012). Vestibular neuritis: the vertigo disappears, the histological traces remain. *Otol Neurotol* 33, e59–60. doi: 10.1097/MAO.0b013e31824b7730
- Robek, M. D., Boyd, B. S., and Chisari, F. V. (2005). Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol* 79, 3851–3854. doi: 10.1128/JVI.79.6.3851-3854.2005
- Roman-Naranjo, P., Gallego-Martinez, A., Soto-Varela, A., Aran, I., Del Moleon, M. C., Espinosa-Sanchez, J. M., et al. (2020). Burden of Rare Variants in the OTOG Gene in Familial Meniere's Disease. *Ear Hear* 41, 1598–1605. doi: 10.1097/AUD.0000000000000878
- Ruiz, A., Pauls, E., Badia, R., Riveira-Munoz, E., Clotet, B., Ballana, E., et al. (2014). Characterization of the influence of mediator complex in HIV-1 transcription. *J Biol Chem* 289, 27665–27676. doi: 10.1074/jbc.M114.570341
- Rujescu, D., Herrling, M., Hartmann, A. M., Maul, S., Giegling, I., Konte, B., et al. (2020). High-risk Allele for Herpes Labialis Severity at the IFNL3/4 Locus is Associated With Vestibular Neuritis. *Front. Neurol.* 11. doi: 10.3389/fneur.2020.570638
- Saponi-Cortes, J. M. R., Rivas, M. D., Calle-Alonso, F., Sanchez, J. F., Costo, A., Martin, C., et al. (2021). IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. *Scientific reports* 11, 21185. doi: 10.1038/s41598-021-00747-z
- Sheppard, P., Kindsvogel, W., Xu, W., Henderson, K., Schlutsmeier, S., Whitmore, T. E., et al. (2003). IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 4, 63–68. doi: 10.1038/ni873
- Shupak, A., Issa, A., Golz, A., Margalit, K., and Braverman, I. (2008). Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 29, 368–374. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181692804
- Simões, J., Vlamincx, S., Seica, R., Acke, F., and Miguéis, A. (2021). Vascular mechanisms in acute unilateral peripheral vestibulopathy: a systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 41, 401–409. doi: 10.14639/0392-100X-N1543
- Skuladottir, A. T., Bjornsdottir, G., Nawaz, M. S., Petersen, H., Rognvaldsson, S., Moore, K. H. S., et al. (2021). A genome-wide meta-analysis uncovers six sequence variants conferring risk of vertigo. *Commun Biol* 4, 1148. doi: 10.1038/s42003-021-02673-2
- Sommereyns, C., Paul, S., Staeheli, P., and Michiels, T. (2008). IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog* 4, e1000017. doi: 10.1371/journal.ppat.1000017
- Stattermayer, A. F., Rutter, K., Beinhardt, S., Scherzer, T.-M., Stadlmayr, A., Hofer, H., et al. (2012). Association of the IL28B genotype with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 57, 492–498. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.036
- Strupp, M. (2022). *Vertigo - Leitsymptom Schwindel*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Strupp, M. (2023). *Vertigo and Dizziness: Common Complaints*. Cham: Springer International Publishing AG.
- Strupp, M., Bisdorff, A., Furman, J., Hornibrook, J., Jahn, K., Maire, R., et al. (2022). Acute unilateral vestibulopathy/ vestibular neuritis: Diagnostic criteria. *VES* 32, 389–406. doi: 10.3233/VES-220201
- Strupp, M., Dieterich, M., and Brandt, T. (2013). The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. *Dtsch Arztebl Int* 110, 505–15; quiz 515–6. doi: 10.3238/arztebl.2013.0505
- Strupp, M., Długaiczek, J., Ertl-Wagner, B. B., Rujescu, D., Westhofen, M., and Dieterich, M. (2020). Vestibular Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 117, 300–310. doi: 10.3238/arztebl.2020.0300

Literaturverzeichnis

- Strupp, M., Zingler, V. C., Arbusow, V., Niklas, D., Maag, K. P., Dieterich, M., et al. (2004). Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 351, 354–361. doi: 10.1056/NEJMoa033280
- Syedbasha, M., and Egli, A. (2017). Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. *Front Immunol* 8, 119. doi: 10.3389/fimmu.2017.00119
- Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., Kurosaki, M., Matsuura, K., Sakamoto, N., et al. (2009). Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41, 1105–1109. doi: 10.1038/ng.449
- Taylor, R. L., La McGarvie, Reid, N., Young, A. S., Halmagyi, G. M., and Welgampola, M. S. (2016). Vestibular neuritis affects both superior and inferior vestibular nerves. *Neurology* 87, 1704–1712. doi: 10.1212/WNL.0000000000003223
- Teggi, R., Caldirola, D., Fabiano, B., Recanati, P., and Bussi, M. (2009). Rehabilitation after acute vestibular disorders. *J Laryngol Otol* 123, 397–402. doi: 10.1017/S0022215108002983
- Theil, D., Arbusow, V., Derfuss, T., Strupp, M., Pfeiffer, M., Mascolo, A., et al. (2001). Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 11, 408–413.
- Theil, D., Derfuss, T., Paripovic, I., Herberger, S., Meinel, E., Schueler, O., et al. (2003). Latent herpesvirus infection in human trigeminal ganglia causes chronic immune response. *Am J Pathol* 163, 2179–2184. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63575-4
- Theil, D., Derfuss, T., Strupp, M., Gilden, D. H., Arbusow, V., and Brandt, T. (2002). Cranial nerve palsies: herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency. *Ann Neurol* 51, 273–274.
- Theil, D., Horn, A. K., Derfuss, T., Strupp, M., Arbusow, V., and Brandt, T. (2004). Prevalence and distribution of HSV-1, VZV, and HHV-6 in human cranial nerve nuclei III, IV, VI, VII, and XII. *J Med Virol* 74, 102–106. doi: 10.1002/jmv.20152
- Tillmann, H. L., Thompson, A. J., Patel, K., Wiese, M., Tenckhoff, H., Nischalke, H. D., et al. (2010). A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 139, 1586–92, 1592.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.005
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G.-A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., et al. (2019). The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol* 14, 50–59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1
- Wu, Y., Hu, Z., Cai, M., Fan, Z., Han, W., Guan, Q., et al. (2019). Decreased 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients With Vestibular Neuritis. *Front Neurol* 10, 863. doi: 10.3389/fneur.2019.00863
- Xu, J., Jin, L., Chen, J., Zhang, R., Zhang, H., Li, Y. et al. (2022). Common variants in genes involved in islet amyloid polypeptide (IAPP) processing and the degradation pathway are associated with T2DM risk: A Chinese population study. *Diabetes Res Clin Pract* 185, 109235. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109235
- Xu, K., Lv, H., Zhang, J., Chen, H., He, Y., Shen, M. et al. (2022). The common rs13266634 C T variant in SLC30A8 contributes to the heterogeneity of phenotype and clinical features of both type 1 and type 2 diabetic subtypes. *Acta Diabetol* 59, 545–552. doi: 10.1007/s00592-021-01831-6
- Yang, T.-H., Xirasagar, S., Cheng, Y.-F., Wu, C.-S., Kuo, N.-W., and Lin, H.-C. (2021). Peripheral Vestibular Disorders: Nationwide Evidence From Taiwan. *Laryngoscope* 131, 639–643. doi: 10.1002/lary.28877
- Yin, J. W., and Wang, G. (2014). The Mediator complex: a master coordinator of transcription and cell lineage development. *Development* 141. doi: 10.1242/dev.098392

Literaturverzeichnis

- Yoo, M. H., Yang, C. J., Kim, S. A., Park, M. J., Ahn, J. H., Chung, J. W., et al. (2017). Efficacy of steroid therapy based on symptomatic and functional improvement in patients with vestibular neuritis: a prospective randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. doi: 10.1007/s00405-017-4556-1
- Young, A. S., Taylor, R. L., McGarvie, L. A., Halmagyi, G. M., and Welgampola, M. S. (2016). Bilateral sequential peripheral vestibulopathy. *Neurology* 86, 1454–1456. doi: 10.1212/WNL.0000000000002563
- Zaki, S. M., Ahmed, H. S., Yousif, M. M., and Awad, E. M. (2022). Interleukin 28B Polymorphism as a Predictor of Sustained Virological Response to Sofosbuvir-Based Therapy for Hepatitis C Virus Patients. *Trop Med Infect Dis* 7. doi: 10.3390/tropicalmed7090230
- Zennaro, M. C., Souque, A., Viengchareun, S., Poisson, E., and Lombes, M. (2001). A new human MR splice variant is a ligand-independent transactivator modulating corticosteroid action. *Mol Endocrinol* 15, 1586–1598. doi: 10.1210/mend.15.9.0689
- Zhang, Y., Zhu, S.-L., Chen, J., and Li, L.-Q. (2016). Meta-analysis of associations of interleukin-28B polymorphisms rs8099917 and rs12979860 with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 9, 3249–3257. doi: 10.2147/OTT.S104904
- Zhou, H., Xu, M., Huang, Q., Gates, A. T., Zhang, X. D., Castle, J. C., et al. (2008). Genome-scale RNAi screen for host factors required for HIV replication. *Cell Host Microbe* 4, 495–504. doi: 10.1016/j.chom.2008.10.004

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof. Dr. Marianne Dietrich, der ehemaligen Direktorin der Neurologischen Klinik und Poliklinik und Herrn Prof. Dr. Andreas Zwergal vom Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum der LMU München für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Forschungsarbeit bedanken. Weiterhin möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei Prof. Dr. Günter U. Höglinger, dem aktuellen Leiter der neurologischen Klinik, und dem Klinikvorstand Prof. Dr. Markus M. Lerch und dem Dekan der medizinischen Fakultät, Prof. Dr. Thomas Gudermann bedanken.

Außerdem möchte ich den Studienteilnehmer*innen der Studien Dank aussprechen, die trotz akuter Erkrankung die Säule der wissenschaftlichen Arbeit bilden, und ohne deren uneigennütigen Beitrag ein wissenschaftlicher Fortschritt undenkbar wäre.

Besonderen Dank möchte ich Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die Begleitung und Anleitung im praktischen und theoretischen Teil aussprechen. Durch die geduldige, kompetente und dennoch menschliche Unterstützung von Frau Dr. Hartmann konnten die Projekte Promotion und Publikation erst verwirklicht werden.

Ich möchte meiner Doktormutter Frau PD Dr. Ina Giegling für die Möglichkeit danken, Teil des Studienprojektes zu werden und für die besondere Ehre, publizieren zu dürfen. Ein besonderes Dankeschön gebührt auch den wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen, welche das Fundament der beschriebenen Projekte bildeten.

Meinen Dank möchte ich außerdem an Bettina Konte für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Dr. Stefan Maul für seinen Beitrag zum Manuskript aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp möchte ich für die persönliche Inspiration und Motivation danken.

Ich bedanke mich außerdem bei Frau Dr. rer. nat. Susanne Himmelein und den Mitarbeiter*innen des neurologischen Forschungshauses München.

Zuletzt möchte ich mein herzlichstes Danke an meinen Bruder David, meinen Vater, meiner Mutter, Julia, Elton, Florian, Jakob, Jürgen, Pierre, Kevin, Marcel, Reem, Gesine für den Rückhalt und die Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit aussprechen.

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



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



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

Herrling, Marko

Name, Vorname

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

Der Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Neuritis vestibularis

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

Hildburghausen, 28.07.2025

Ort, Datum

Marko Herrling

Unterschrift Marko Herrling