

Aus dem Bereich medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Die genetische Prädisposition bei atopischer Dermatitis anhand von Polymorphismen**

## **-Eine Metaanalyse-**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von Nura Kilic  
geboren am 09.02.1992  
in Saarbrücken

## Zusammenfassung

Atopische Dermatitis ist aktuell die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung in den Industriestaaten. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist multifaktoriell und noch nicht vollständig geklärt. Die erbliche Prädisposition spielt neben Umweltfaktoren in pathogenetischen Konzepten die zentrale Rolle. [4]

Von besonderem Interesse sind hierbei die Polymorphismen der Genabschnitte, die das epidermale Strukturprotein Filaggrin kodieren sowie rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 und einige Polymorphismen der Gene, die Zytokine kodieren. Letztere kommen aufgrund erhöhter Zytokin-Plasmalevel, die einige Arbeitsgruppen feststellten, als Prädiktoren in Betracht. [15] [16] [17] Neben der Variante rs7927894 auf Chromosom 11q13.5, die im Rahmen einer europäischen genomweiten Assoziationsstudie als Risikolokus für atopische Dermatitis ausgemacht werden konnte [13], scheint vor allem der Mangel an Filaggrin-Proteinen aufgrund von Nullmutationen für den Barrieredefekt der Epidermis verantwortlich und somit ein wichtiger Faktor für die Entstehung der Krankheit zu sein. [10] Die Ergebnisse zahlreicher Studien, die den Einfluss dieser Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko für atopische Dermatitis untersuchten, sind allerdings sehr unterschiedlich und teilweise widersprüchlich.

Ziel dieser Dissertation war daher eine Metaanalyse aller bislang veröffentlichten Studien zu den Filaggrin-Polymorphismen R501X und 2282del4, deren Kombination sowie den Polymorphismen rs7927894 auf Chromosom 11q13.5, IL-10 -1082 A/G, IL-4 -590 C/T, TNF- $\alpha$  -308 G/A, IL-6 -174 G/C und IL-1 $\beta$  -511 C/T zu erstellen und diese auf einen Zusammenhang mit atopischer Dermatitis zu prüfen. Insgesamt wurden 60 Fall-Kontroll-Studien mit 21154 Patienten und 45814 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Als Online-Suchportal diente die Literatur-Datenbank PubMed. In den Analysen wurden jeweils Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet sowie das Vorliegen einer Publication Bias geprüft.

Die Analysen der Filaggrin-Polymorphismen R501X und 2282del4 sowie des kombinierten Genotyps zeigen, dass Träger des mutierten Allels (a) für AA vs. Aa+aa ein etwa dreifach erhöhtes Risiko haben, an atopischer Dermatitis zu erkranken. Daneben stellt die Variante rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 eine weitere genetische Prädisposition für atopische Dermatitis dar (OR=1,38; 95%-CI=1,27-1,49 für CC vs. CT+TT und OR=1,35; 95%-CI=1,22-1,5 für CC+CT vs. TT). Alle weiteren Untersuchungen wiesen kein statistisch signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko nach.

## Summary

Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory skin disease nowadays. Its pathophysiology is multifactorial and has not been completely resolved yet. Besides environmental factors, hereditary predisposition plays a central role in pathogenetic concepts. [4]

Given this fact, polymorphisms of gene regions encoding the epidermal structural protein filaggrin as well as rs7927894 on chromosome 11q13.5 and several polymorphisms encoding cytokines are of particular interest. As working groups determined, the latter qualify for being a predictor because of increased cytokine plasma levels. [15] [16] [17] Apart from the variant rs7927894 on chromosome 11q13.5, which has been identified as a susceptibility locus for atopic dermatitis in a European genome-wide association study [13], especially the lack of filaggrin proteins due to nonsense mutations seems to be responsible for the epidermal barrier failure and it is therefore an important factor in pathogenesis. [10] However, the results of many studies which investigated the influence of these polymorphism on the risk of disease differ distinctly and are partially contradictory.

Hence, the aim of this dissertation was to create a metaanalysis of all studies which have been published so far on filaggrin polymorphisms R501X, 2282del4 and their combination as well as the polymorphisms rs7927894 on chromosome 11q13.5, IL-10 -1082 A/G, IL-4 -590 C/T, TNF- $\alpha$  - 308 G/A, IL-6 -174 G/C, IL-1 $\beta$  -511 C/T. Another aim was to assess a possible correlation with atopic dermatitis. In total, 60 case-control studies and a number of 21154 patients and 45814 control subjects were included. PubMed database served as online search engine. Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (95%-CI) were calculated for every analysis. Additionally, the existence of publication bias was tested.

The analyses of filaggrin polymorphisms (R501X, 2282del4 and the combined genotype) show, that carriers of the mutated allele (a) for AA vs. Aa+aa approximately have a three times higher risk of getting affected by atopic dermatitis. The variant rs7927894 on chromosome 11q13.5 represents another genetic predisposition for this disease (OR=1,38; 95%-CI=1,27-1,49 for CC vs. CT+TT and OR=1,35; 95%-CI=1,22-1,5 for CC+CT vs. TT). No other investigation could reveal a statistically significantly higher risk of disease.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>I</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Aktueller Kenntnisstand zu atopischer Dermatitis</b> .....	<b>6</b>
1.1 Definitionen.....	6
1.2 Pathophysiologie des atopischen Ekzems.....	6
1.3 Klinik .....	8
1.4 Diagnostik .....	8
1.5 Therapie.....	9
1.6 Filaggrin, Chromosom 11q13.5 und Zytokine .....	10
1.6.1 Filaggrin .....	10
1.6.2 rs7927894 auf Chromosom 11q13.5.....	11
1.6.3 Zytokine .....	12
<b>2 Metaanalyse: Material und Methodik</b> .....	<b>14</b>
2.1 Arbeitshypothese und Fragestellung.....	14
2.2 Datensuche und -extraktion .....	14
2.3 Statistische Auswertung.....	17
<b>3 Metaanalyse: Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1 R501X Filaggrin-Polymorphismus.....	19
3.2 2282del4 Filaggrin-Polymorphismus.....	27
3.3 Kombiniertes Genotyp der Filaggrin-Polymorphismen .....	33
3.4 rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 .....	41
3.5 IL-10 -1082 A/G Polymorphismus.....	48
3.6 IL-4 -590 C/T Polymorphismus .....	54
3.7 TNF- $\alpha$ -308 G/A Polymorphismus.....	59
3.8 IL-6 -174 G/C Polymorphismus.....	64
3.9 IL-1 $\beta$ -511 C/T Polymorphismus .....	70
3.10 Ergänzende Untersuchungsergebnisse .....	75
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>77</b>

---

<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>93</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>115</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

AD	atopische Dermatitis
C11orf30	chromosome 11 open reading frame 30
CD14	monocyte differentiating antigen CD14
CI	Konfidenzintervall
EDC	epidermal differentiation complex
FcεR1α	alpha polypeptide of the high affinity receptor I for the Fc fragment of IgE
FLG	Filaggrin
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LRRC32	leucine rich repeat containing 32
MAF	minor allele frequency
OR	Odds Ratio
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TH1-Lymphozyten	T-Helferzellen vom Typ 1
TH2-Lymphozyten	T-Helferzellen vom Typ 2
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
UV	ultraviolett

# 1 Aktueller Kenntnisstand zu atopischer Dermatitis

Die atopische Dermatitis gehört zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Dermatologie. Die Prävalenz hat sich in den letzten 50 Jahren in den Industriestaaten um das vier- bis sechsfache erhöht, auch in den einkommensschwächeren Ländern ist ein Anstieg der Prävalenz erkennbar. [1] 10-15% aller europäischen Kinder leiden ab dem Zeitpunkt ihrer Geburt bis zum Einschulungsalter zumindest temporär an atopischer Dermatitis. Im Erwachsenenalter ist die Erkrankung seltener, die Prävalenz liegt bei 1,5-3%. [2] Flohr et al. beschrieben 2013 ebenfalls eine Lebenszeitprävalenz von 15% (zitiert nach Rodriguez et al, 2014 [3]), sodass man die atopische Dermatitis als „Volkskrankheit“ bezeichnen kann.

## 1.1 Definitionen

Die atopische Dermatitis ist eine nicht-kontagiöse, entzündliche Erkrankung der Haut („Dermatitis“), die chronisch oder chronisch-rezidivierend und mit pathognomonischen Hauterscheinungen (altersabhängig) an bestimmten Lokalisationen der Haut auftritt. Unter dem Begriff „Atopie“ versteht man die Bereitschaft, allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis zu entwickeln, wobei diese Bereitschaft polygen vererbt wird. Zusammen bilden die Erkrankungen den atopischen Formenkreis. Außerdem ist die Atopie meist mit einer erhöhten IgE-Antikörperkonzentration im Serum verbunden, die Reaktivität kann aber auch unspezifisch sein. Synonym für den Begriff atopische Dermatitis werden auch die Bezeichnungen Neurodermitis, endogenes Ekzem und atopisches Ekzem verwendet. [2] Aufgrund der Tatsache, dass die „World Allergy Organization“ es in einem Bericht von 2003 als sinnvoll erachtet, vorzugsweise den Begriff „Ekzem“ gegenüber den Bezeichnungen „atopische Dermatitis“ oder „atopisches Ekzem“ zu verwenden, viele Studien aber bereits vor dieser Empfehlung aufgestellt wurden (zitiert nach Rodriguez et al, 2009 [4]), wird im Folgenden „Ekzem“ ebenfalls synonym verwendet.

## 1.2 Pathophysiologie des atopischen Ekzems

Die multifaktorielle Genese der atopischen Dermatitis ist noch nicht bis ins Detail geklärt. Sicher ist, dass es zu einem komplexen Zusammenspiel von genetischer

Disposition (es wird von einer Gesamtheritabilität von 60-80% ausgegangen [5]), einem immunologischen Defekt und einer Barrierefunktionsstörung der Haut kommt. Außerdem scheint der Umwelteinfluss (wie zum Beispiel das Klima) oder auch psychischer Stress eine wichtige Rolle in der Entstehung und Ausprägung von Neurodermitis zu spielen, da sie auch bei genetischer Disposition ausbleiben oder durch Prävention abgeschwächt und sogar verhindert werden kann. [2]

Die epidermale Barriestörung führt zu einem hohen transepidermalen Wasserverlust und somit zur typischen trockenen Haut (Xerosis cutis), was zu einem starken Juckreiz und einer verminderten Juckreizschwelle führt. Außerdem sind die Oberflächenlipide vermindert und die Ceramide sowie die interzelluläre Lipiddoppelschicht verändert. Durch die gleichzeitig erhöhte Permeabilität können Allergene, Pathogene und Irritantien aus der Umwelt leichter eindringen. [2] [3]

Immunologisch liegt eine inadäquate T-Zell-vermittelte Immunantwort vor. Die T-Helferzellen vom Typ 2 (TH2-Lymphozyten) dominieren und bewirken über eine erhöhte Zytokinausschüttung (vor allem Interleukin 4 und 13) eine vermehrte Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen, die ihrerseits IgE-Antikörper sezernieren, was sich in einem erhöhten IgE-Plasmalevel widerspiegelt. Dieser ist allerdings bei 20% der Patienten nicht gegeben, was der intrinsischen atopischen Dermatitis entspricht. Die IgE-Antikörper sind bei Erwachsenen unter anderem spezifisch gegen Gräserpollen und Hausstaubmilben gerichtet, bei Säuglingen gegen Kuhmilch und Hühnerei. Hier ist der Aspekt der Autoreaktivität der IgE-Antikörper nicht zu vernachlässigen. [6] Sie binden bei schwerer Form des Ekzems unter anderem ein epidermales Protein. Desweiteren lässt die Schwäche der T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1-Lymphozyten) eine erhöhte Infektanfälligkeit durch Bakterien und Viren zu. IgE-Rezeptoren auf epidermalen Langerhanszellen können diese Antigene binden und an T-Lymphozyten präsentieren, wodurch weitere Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. [2]

Die Disposition für atopische Erkrankungen wird über verschiedene Gene bestimmter Chromosomen vererbt. Burton et al. erklärten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2005, dass bei polygen vererbten, komplexen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis erst eine Vielzahl von Genvarianten zusammen kommen muss, um einen krankheitsrelevanten Effekt auszuüben beziehungsweise äußere Umweltreize zusätzlich einwirken müssen, da ein einzelnes Gen nur ein geringes Erkrankungsrisiko mit sich bringt (zitiert nach Rodriguez et al, 2011 [5]). Ein weiterer deutlicher Hinweis für die Bedeutung genetischer Faktoren sind die Ergebnisse von Zwillingsstudien. So

liegt die Konkordanz von homozygoten Zwillingen bei 75% gegenüber 23% bei heterozygoten Zwillingen. [2] Welche konkreten Genabschnitte dafür möglicherweise eine Rolle spielen, wird in Kapitel 3 analysiert.

### 1.3 Klinik

Das polymorphe Bild des Ekzems wechselt im Laufe des Lebens von anfangs vorwiegend nässend und exsudativ zu einem sehr trockenen Bild. Ein starker Juckreiz ist ständiger Begleiter. Typische Lokalisationen der Ekzeme sind im Säuglingsalter an den Streckseiten der Extremitäten und der Milchschorf im Kopfbereich. In der Kindheit „wandern“ die eher trockenen Ekzeme in die Beugeseiten und bei Jugendlichen beziehungsweise Erwachsenen wird eine Lichenifikation (Vergröberung der Hautfalten) deutlich. Meist verläuft die Erkrankung rezidivierend, aber auch eine Spontanheilung ist möglich. 30% der Kinder haben im Erwachsenenalter noch Ekzeme, allerdings klingt die atopische Dermatitis meist in der Pubertät ab. Ein weiteres Drittel der Patienten erkrankt bis zum 10. Lebensjahr außerdem an Asthma bronchiale oder allergischer Rhinokonjunktivitis („atopic march“ [7]). Aufgrund der Eintrittspforten in der Epidermis und der geschwächten Immunsituation kann es zu Superinfektionen mit Bakterien und Viren kommen (darunter Staphylokokken, Streptokokken, Herpesviren und weitere). [2] [8]

### 1.4 Diagnostik

In der Regel wird die Diagnose anhand des klinischen Bildes gestellt. Zur Abklärung von spezifischen Provokationsfaktoren, die Schübe des Ekzems triggern, wie beispielsweise Nahrungsmittel (Zitrusfrüchte) oder aerogene Allergene, kann zusätzlich ein Allergietest durchgeführt werden. Für wissenschaftliche Studien, wie sie in diese Metaanalyse einbezogen wurden, stehen verschiedene Kriterien-Kataloge zur Diagnosesicherung bereit. [2]

Die ersten und anerkanntesten Kriterien sind die nach Hanifin und Rajka aus dem Jahr 1980. In klinischen Studien werden diese oft verwendet, sind allerdings für die klinische Praxis aufgrund der Vielzahl von Kriterien (drei von vier Major-Kriterien müssen erfüllt sein sowie drei von 23 Minor-Kriterien) mühsam zu handhaben. Insbesondere die „United Kingdom (UK) Working Party“, aber auch weitere internationale

Arbeitsgruppen, kürzten diese Kriterien nach Hanifin und Rajka so, dass sie weiterhin für epidemiologische Studien geeignet, aber auch für Nicht-Dermatologen verwendbar sind. Sie bestehen aus einem zwingenden Kriterium und fünf Major-Kriterien, ohne Labortests. 2003 schlug eine US-amerikanische Konferenz, die „American Academy of Dermatology“ optimierte Kriterien vor, die auch an das breite Altersspektrum der Patienten angepasst sind („US consensus conference criteria“). Allerdings wurden diese Kriterien noch nicht in dafür vorgesehenen Studien validiert. Differentialdiagnostisch abgegrenzt werden sollte bei Säuglingen das seborrhoische Ekzem, Skabies bei Kindern sowie das allergische Kontaktekzem und weitere Ekzemformen bei Erwachsenen. [2] [9]

## 1.5 Therapie

Die Therapie wird individuell und an das Alter des Patienten, den Hautzustand und die Akuität angepasst. Als Basistherapie werden rückfettende Cremes eingesetzt, um den Wasserverlust der Haut zu verhindern oder auch hydrophile Cremes, die zusätzlich Wasser binden (Emollientien). Grundsätzlich sind Triggerfaktoren wie bekannte Allergene, Irritanzen wie Wolle oder ein Wärmestau zu vermeiden.

In einem akuten Entzündungsschub werden lokal Glukokortikoide aufgetragen. Dabei wird die Stärke des Glukokortikoids an die Ausprägung des Ekzems und die Lokalisation angepasst und nach Abklingen der Symptome langsam ausgeschlichen, um ein Rezidiv (möglichst lange) zu vermeiden. Seit einigen Jahren kommen neben Glukokortikoiden topische Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus und Pimecrolimus) zum Einsatz. Vor allem wegen des Ausbleibens der Hautatrophie, was eine bekannte und ernst zu nehmende Nebenwirkung von Glukokortikoiden ist, wird die Anwendung der Calcineurin-Inhibitoren geschätzt. Sie können im subakuten Stadium und zusätzlich zu Glukokortikoiden im akuten Schub sowie bei Kontraindikation für Glukokortikoide verwendet werden.

Adjuvant werden UV-Lichtbehandlungen mit UV-B, UV-A oder deren Kombination eingesetzt. Desweiteren kann mit lokalen Antiseptika die mikrobielle Besiedlung und damit das Komplikationsrisiko reduziert werden. Die juckreizstillende Wirkung von oralen Antihistaminika ist vom Ekzem zu Ekzem sehr unterschiedlich, kann jedoch auch nachts sedierend eingesetzt werden, wenn ein Antihistaminikum einer ältere Generation verwendet wird.

Bei persistierendem Ekzem oder einer schweren Ausprägung sollte zu obigen Maßnahmen auch die systemische immunmodulierende bzw. immunsuppressive Therapie hinzugezogen werden. Diese beinhaltet entweder eine kurzfristige systemische Glukokortikoid-Stoßtherapie oder langfristig eine immunsuppressive Therapie mit beispielsweise Cyclosporin A, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil.

Präventiv wird für genetisch prädisponierte Kinder das Stillen empfohlen, was den Ausbruch der Erkrankung nicht verhindern, aber hinauszögern kann sowie das Minimieren der Rauchexposition und eine staubarme, trockene Wohnung. [2]

## **1.6 Filaggrin, Chromosom 11q13.5 und Zytokine**

Auch wenn das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis von trockener Haut und ständigem Juckreiz geprägt ist, so scheint es sich über dieses äußere Erscheinungsbild hinaus um eine systemische Erkrankung mit Beteiligung des Immunsystems zu handeln.

Wenn davon auszugehen ist, dass der Barrieredefekt der Epidermis einer der Hauptverursacher der Hauttrockenheit und somit des atopischen Ekzems ist, so muss auf die Funktion des Filaggrin-Proteins eingegangen werden. Außerdem scheinen die Variante rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 und Zytokine eine Schlüsselrolle im Rahmen der inadäquaten Immunantwort in der Pathogenese des atopischen Ekzems zu spielen. [6]

### **1.6.1 Filaggrin**

Im Rahmen des epidermalen Differenzierungsvorgang spielt das Filaggrin-Protein neben weiteren Proteinen, die für die Keratinisierung (Verhornung) notwendig sind, eine entscheidende Rolle. „Profilaggrin“ wird als inaktive Vorstufe von Filaggrin (FLG) in Keratohyalin granula im Zytoplasma der Keratozyten (Hornzellen) gespeichert. Erst spät im Laufe der Differenzierung wandeln verschiedene Proteasen das Profilaggrin in die funktionsfähige aktive Form, dem Filaggrin, um. Sobald es sich im Interzellularraum zwischen den Keratozyten befindet, aggregiert es zusammen mit Keratinfilamenten, Lipiden, Spaltprodukten des Filaggrins (kleine Proteine und Aminosäuren) sowie Tight Junctions (interzelluläre Verbindungen) und bildet zusammen mit der Plasmamembran

eine stabile, wasserdichte und für pathogene Mikroorganismen verschlossene Barriere, die „Cornified Envelope“. [2] [10]

Einige der Gene, welche die Schlüsselproteine kodieren, die neben Filaggrin die „Cornified Envelope“ bilden und somit die differenzierte Verhornung ermöglichen, liegen im Bereich des epidermalen Differenzierungskomplexes (EDC) auf Chromosom 1q21. Diese mittels positioneller Klonierung identifizierte Risikoloci sind Nullmutationen und sind bei etwa 8% der allgemeinen Bevölkerung und bei 20% der Patienten mit atopischem Ekzem vorhanden. Sie sorgen für einen vorzeitigen Translations-Stopp des Filaggrin-Proteins und führen somit zu einem Filaggrin-Mangel. Mittlerweile sind 20 Filaggrin-Mutationen in der europäischen Bevölkerung bekannt. Zu den sechs bekanntesten gehören die „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) R501X und 2282del4. In der asiatischen Bevölkerung sind 17 weitere Mutationen bekannt. [3] [10] [11]

Aufgrund der Rolle des Filaggrins im Rahmen der epidermalen Keratinisierung und weiterer oben genannten Gründe liegt es nahe, den Zusammenhang zwischen den Filaggrin-Polymorphismen R501X sowie 2282del4 und dem atopischen Ekzem zu prüfen. Außerdem ist es sinnvoll, diesen Zusammenhang mit dem kombinierten Genotyp dieser zwei Polymorphismen und anderen weniger verbreiteten FLG-Polymorphismen zu testen, da davon ausgegangen wird, dass sie trans-heterozygot sind und einen gleichwertigen biologischen Effekt haben. [4] [12]

### **1.6.2 rs7927894 auf Chromosom 11q13.5**

In der genomweiten Assoziationsstudie von Esparza-Gordillo et al. [13] aus dem Jahr 2009 wurde neben dem EDC, der die stärksten Assoziationssignale lieferte, ein weiterer Risikolokus für atopische Dermatitis entdeckt. Dieser befindet sich in einer intergenen Region, zwischen LRRC32 und C11orf30, die dafür bekannt sind, dass sie eine Rolle in der epithelialen Immunität und Differenzierung (C11orf30) sowie der Funktionalität regulatorischer T-Lymphozyten (LRRC32) spielen. Die funktionelle Auswirkung des ursächlichen Gens ist bislang nicht bekannt, aber rs7927894 scheint eine wichtige Rolle in chronisch-entzündlichen Erkrankungen zu spielen. So konnten im Jahr 2008 Barrett et al. rs7927894 in einer genomweiten Assoziationsstudie als Risikofaktor bei Morbus Crohn identifizieren (zitiert nach Marenholz et al., 2011 [14]).

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, bei der unter anderem die Darmbarriere gestört ist. [3] [14]

Die Entdeckung der assoziierten Variante auf Chromosom 11q13.5 sollte nicht zuletzt aufgrund der Funktion seiner benachbarten Genregionen sowie seiner potentiellen Rolle in chronisch-entzündlichen Erkrankungen auf den Zusammenhang mit atopischer Dermatitis geprüft werden.

### 1.6.3 Zytokine

Lange Zeit stand der immunologische Aspekt als Ursache für die atopische Dermatitis im Vordergrund und dieser wird auch weiterhin untersucht. Ein Ungleichgewicht zwischen den Zytokinen könnte dabei die Entzündung im Rahmen der atopischen Dermatitis auslösen. [15] Novak et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 (zitiert nach Gharagozlou et al. 2013 [15]) erhöhte Serumwerte einiger Interleukine (IL), unter anderem IL-4, IL-6 und IL-13, nachweisen. Auch Leung et al. stellten 2001 einen erhöhten Plasmalevel von u.a. IL-10 fest (zitiert nach Reich et al. 2003 [16]). Diese sind unter anderem für die Differenzierung der B-Lymphozyten zu Plasmazellen verantwortlich, die dann vermehrt IgE-Antikörper sezernieren. Zytokine, so auch IL-1 $\beta$  und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), werden von Makrophagen, Mastzellen, dendritischen Zellen und vielen weiteren gebildet. Sie haben sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkungen. [8] Außerdem rekrutieren und aktivieren sie T-Zellen (vor allem TH2-Lymphozyten), die ihrerseits ebenfalls Zytokine sezernieren. Diese T-Zell Reaktion stellt eine Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell dar. [2] Polymorphismen in dem für das jeweilige Zytokin kodierenden Genabschnitt könnte deren Proteinsynthesevorgang und somit den Plasmaspiegel beeinflussen (wie beispielsweise der Polymorphismus -174 G/C der Promotorregion von IL-6). [15] Außerdem wurde bereits 1992 in einer Studie von Sumimoto et al. (zitiert nach Rafatpanah et al., 2003 [17]) eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Ausprägung des Ekzems bei Kindern und der Plasmakonzentration von TNF- $\alpha$  beschrieben.

Auch das Chemokin RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), welches u.a. von aktivierten T-Zellen sezerniert wird, scheinen an der Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten und TH2-Zellen in der Nähe einer Hautläsion von Ekzempatienten beteiligt zu sein. [6] [18] Außerdem tragen dendritische

---

Zellen, zu denen auch Langerhans-Zellen gehören, bei atopischer Dermatitis hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεRI) an ihrer Oberfläche, deren Expressionsgrad mit der Höhe des IgE-Serumspiegels korreliert. [6] CD14 hingegen ist ein Rezeptor, der gegen Bestandteile der Bakterienzellwand gerichtet ist und womöglich mit dem IgE-Plasmalevel assoziiert ist. [19] Diese Aspekte werden nicht in die eigentliche Metaanalyse einbezogen, wurden aber dennoch im Sinne einer vollständigen Analyse betrachtet und werden in Kapitel 3.10 noch einmal aufgegriffen.

Aufgrund der Dominanz der T-Lymphozyten vom Typ 2 der Helferzellen (TH2-Lymphozyten), der erhöhten IgE-Antikörper-Konzentration im Serum und der gesteigerten Interleukin-Sekretion ist die Untersuchung auf den Zusammenhang zwischen den Polymorphismen der einzelnen Interleukine (Chemokine sowie Rezeptoren) und dem atopischen Ekzem angebracht, um im Detail einen möglicherweise vorliegenden Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung aufzudecken.

## 2 Metaanalyse: Material und Methodik

### 2.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Der Barrieredefekt der Epidermis aufgrund des Mangels an Filaggrin-Proteinen scheint ein wichtiger Einflussfaktor auf die Pathogenese der atopischen Dermatitis zu sein. Hier sind insbesondere die Polymorphismen R501X und 2282del4 mit großer Wahrscheinlichkeit von Bedeutung. Das entzündliche Geschehen beim atopischen Ekzem könnte im Zusammenhang mit dem rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 liegen. Außerdem sind dabei die Polymorphismen der Zytokine aufgrund deren erhöhter Serumkonzentration möglicherweise relevant. Diese sind IL-10 -1082 A/G, IL-4 -590 C/T, TNF- $\alpha$  -308 G/A, IL-6 -174 G/C und IL-1 $\beta$  -511 C/T.

In diesem Rahmen existiert eine Vielzahl von Studien, die den Zusammenhang zwischen diesen Polymorphismen und dem atopischen Ekzem thematisieren. Diese Studien kamen zu unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Ergebnissen, wofür verschiedene Gründe ursächlich sein können. Zum einen unterscheiden sich die Studien in der Größe der Gesamtfallzahl sowie in der Ethnizität und im mittleren Alter der Probanden, wobei die Altersdiskrepanz einerseits innerhalb einer Studie zwischen Fall- und Kontrollgruppe vorhanden ist und andererseits auch zwischen verschiedenen Studien. Zum anderen treten Unterschiede auf in der Definition der Patientengruppen sowie in deren Kontrollgruppen und teilweise wurden zusätzlich Untergruppen der Patientengruppe analysiert.

Die Komplexität des Analysestandes zum Thema genetische Prädisposition bei atopischer Dermatitis lässt eine zusammenfassende Darstellung notwendig erscheinen, um in der Gesamtheit aller aufzufindenden Studien zu einem Ergebnis zu kommen, welches den Zusammenhang zwischen den einzelnen oben genannten Polymorphismen und Neurodermitis nachweist oder widerlegt. Dies wird in der folgenden Metaanalyse dargelegt. Dabei wird auch auf Besonderheiten im Rahmen der Sensitivitätsanalysen hingewiesen.

### 2.2 Datensuche und -extraktion

Als Datenbank fungierte das Literatur-Online-Portal PubMed. Diese wurde im Rahmen der Literaturrecherche computerbasiert nach Studien durchforstet, die den Einfluss der Filaggrin-Polymorphismen R501X, 2282del4 und die Kombination dieser zwei

gängigsten und unbekannteren FLG-Polymorphismen sowie den der SNPs rs7927894 auf Chromosom 11q13.5, IL-10 -1082 A/G, IL-4 -590 C/T, TNF- $\alpha$  -308 G/A, IL-6 -174 G/C und IL-1 $\beta$  -511 C/T auf die Prädisposition für das Auftreten von Neurodermitis untersuchen. Die Recherche in der online Datenbank Web of Science ergab keine neuen Ergebnisse.

Die SNPs CD14 -159 C/T, für IL-13 neben -1112 C/T auch -1055 C/T, Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  -315 C/T sowie RANTES -403 G/A werden zum Zwecke einer vollständigen Analyse betrachtet, jedoch nicht in die eigentliche Analyse mit einbezogen, da nicht genügend Studien die Einschlusskriterien erfüllten.

Im ersten Schritt wurden die Fachbegriffe „genetic polymorphism atopic dermatitis“ in das Literatur-Online-Portal eingegeben und eine Gesamtsumme von 430 Publikationen angezeigt. Dies diente zunächst der Schaffung eines Überblicks.

Im nächsten Schritten wurde gezielt nach Arbeiten gesucht, die einen bestimmten Polymorphismus und dessen Einfluss auf die Krankheitsentstehung untersuchen, indem Kombinationen aus dem jeweiligen SNP und den Fachbegriffen „polymorphism atopic dermatitis“, „polymorphism atopic eczema“ oder „polymorphism eczema“ verwendet wurden. Da die letzte Aktualisierung im Januar 2016 erfolgte, wurden alle Artikel auf ihre Zulässigkeit zur Analyse geprüft, die von 1998 bis Januar 2016 einschließlich veröffentlicht wurden. Abschließend wurden noch alle in den Artikeln erwähnten Referenzen manuell nach passenden Studien durchforscht.

Bei der ersten Recherche nach Studien, die den Einfluss eines bestimmten SNPs auf die Krankheitsentstehung des atopischen Ekzem untersuchten, ließen sich 127 verschiedene Publikationen identifizieren. Wurden in einer Arbeit mehrere Polymorphismen analysiert, konnten diese Untersuchungen in der vorliegenden Metaanalyse als voneinander unabhängige Studien gewertet werden. Zum Beispiel untersuchten Lesiak et al. 2015 [20] den IL-10 -1082 A/G Polymorphismus sowie die Polymorphismen IL-4 -590 C/T und IL-13 -1055 C/T und publizierten die Ergebnisse in einer Arbeit.

Die 127 Arbeiten wurden vollständig gelesen, kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert, sofern die Studien die Einschlusskriterien erfüllten und deren Daten nachvollziehbar und vollständig im Volltext verfügbar waren. In einigen Fällen, bei denen die Daten nicht direkt ersichtlich waren, konnten durch schriftliche Rücksprache mit den jeweiligen Korrespondenten einige der Ergebnisse vervollständigt werden.

Sofern eindeutig alle Qualitätskriterien erfüllt zu sein schienen, wurden die Ergebnisse deskriptiv aufgelistet und zusammengefasst.

Eingeschlossen wurden alle Studien, bei denen es sich um eine Primärstudie handelte und die im Fall-Kontroll-Design aufgestellt wurde. Die Verteilung der Genotypen musste für beide Gruppen im Volltext verfügbar beziehungsweise durch Rücksprache zu vollständigen sein. Die Diagnose der Fallgruppe musste eindeutig formuliert sein. Die Studien, die in die quantitative Synthese eingeschlossen werden konnten, sind im Ergebnisteil des jeweiligen SNPs aufgelistet (s. Kapitel 3).

Dahingegen ausgeschlossen wurden Arbeiten, die sich thematisch nicht mit der oben genannten Fragestellung auseinandersetzten, die lediglich eine Zusammenfassung oder ein Review darstellten sowie doppelte Veröffentlichungen. Studien, deren Gesamtzahl an Probanden kleiner 100 war, wurden als nicht repräsentativ gewertet. Studien, bei denen nicht zwischen den einzelnen Erkrankungen des atopischen Formenkreises differenziert wurde, konnten ebenfalls nicht einbezogen werden. Dies führte zum Ausschluss von drei weiteren Arbeiten. Waren die Probanden der Fallgruppe einer Studie allerdings sowohl von Neurodermitis als auch von einer anderen atopischen Erkrankung betroffen, konnte diese Studie sekundär in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen werden, um möglicherweise eine signifikante Verschiebung des Meta-Effektschätzers festzustellen. Da alle Arbeiten in Englisch verfasst sein sollten, führte dies zum Ausschluss einer in Polnisch verfassten Studie.

Im Rahmen dieser Qualitätskriterien wurden insgesamt 38 verschiedene Publikationen erfasst, aus denen 60 voneinander unabhängige Studien extrahiert werden konnten. Von diesen 60 Studien bilden insgesamt 23 die Grundlage der Metaanalyse zu den Filaggrin-Polymorphismen R501X und 2282del4 sowie zu deren kombinierten Genotyp. Für die Analysen der Polymorphismen IL-10 -1082 A/G und rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 konnten jeweils acht Studien eingeschlossen werden, sieben bilden die Metaanalyse des IL-4 -590 C/T Polymorphismus sowie jeweils fünf Studien untersuchen den Einfluss des IL-6 -174 G/C und des TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus auf die Entstehung von Neurodermitis. Zuletzt wurden vier Studien einbezogenen, die sich mit der möglichen Krankheitsbegünstigung durch den IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus beschäftigen.

Zur Ermöglichung einer fundierten Analyse wurden folgende Informationen beziehungsweise Charakteristika aus den Studien entnommen: Autoren, Erscheinungsjahr, Studiendesign, Herkunft der Studienteilnehmer, Anzahl der

Probanden jeweils in der Fall- und Kontrollgruppe, „minor allele frequency“ (MAF), das mittlere Alter der Teilnehmer sowie die Diagnosekriterien und die Genotyp-Häufigkeiten für jeweils beide Gruppen. Außerdem wurde die Erfüllung des Hardy-Weinberg-Equilibrium geprüft sowie die Stärke der Ausprägung des atopischen Ekzems notiert.

### 2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Computerprogramm StatsDirect Statistical Software Version 3.0.167 verwendet.

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden in Form von Forest Plots dargestellt. Außerdem werden die Werte für Odds Ratio (OR) und deren zugehörige 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) in den Tabellen zu den Eigenschaften der Studien angegeben. Ergab der Cochran's Q-Test einen p-Wert kleiner als 0,05, wurde das Random Effects Model verwendet. Lag dieser p-Wert über 0,05 wurde auf das Fixed Effects Model zurückgegriffen.

Um eine möglicherweise vorliegende Publication Bias erkennen zu können, wurden Funnel Plots erstellt und der Egger-Test durchgeführt. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 weist dieser auf eine Publication Bias hin. Wenn keine Publication Bias vorliegt, präsentieren sich die Ergebnisse der einzelnen Studien im Funnel Plot symmetrisch verteilt.

Den Studien, die mehrere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis untersuchten, wurden nur die Daten der Ekzempfälle und der Kontrollgruppe entnommen. Wenn die Fallgruppe zusätzlich in Untergruppen wie beispielsweise „childhood-onset atopic dermatitis“ und „adult-onset atopic dermatitis“ unterteilt ist, wurden diese für die Auswertung zu einer Fallgruppe zusammen gefasst.

Jeder Polymorphismus wurde in Form des dominanten und des rezessiven Modells analysiert. Für die Filaggrin-Polymorphismen war dies AA vs. Aa+aa (dominantes Modell), wobei A das Wildtyp-Allel und a das mutierte Allel darstellt, sowie AA+Aa vs. aa (rezessives Modell).

Beim IL-10 -1082 A/G Polymorphismus wurden AA vs. AG+GG als dominantes Modell und AA+AG vs. GG als rezessives Modell analysiert. Die Analyse des Polymorphismus TNF- $\alpha$  -308 G/A betrachtete GG vs. GA+AA (dominantes Modell) und GG+GA vs. AA

---

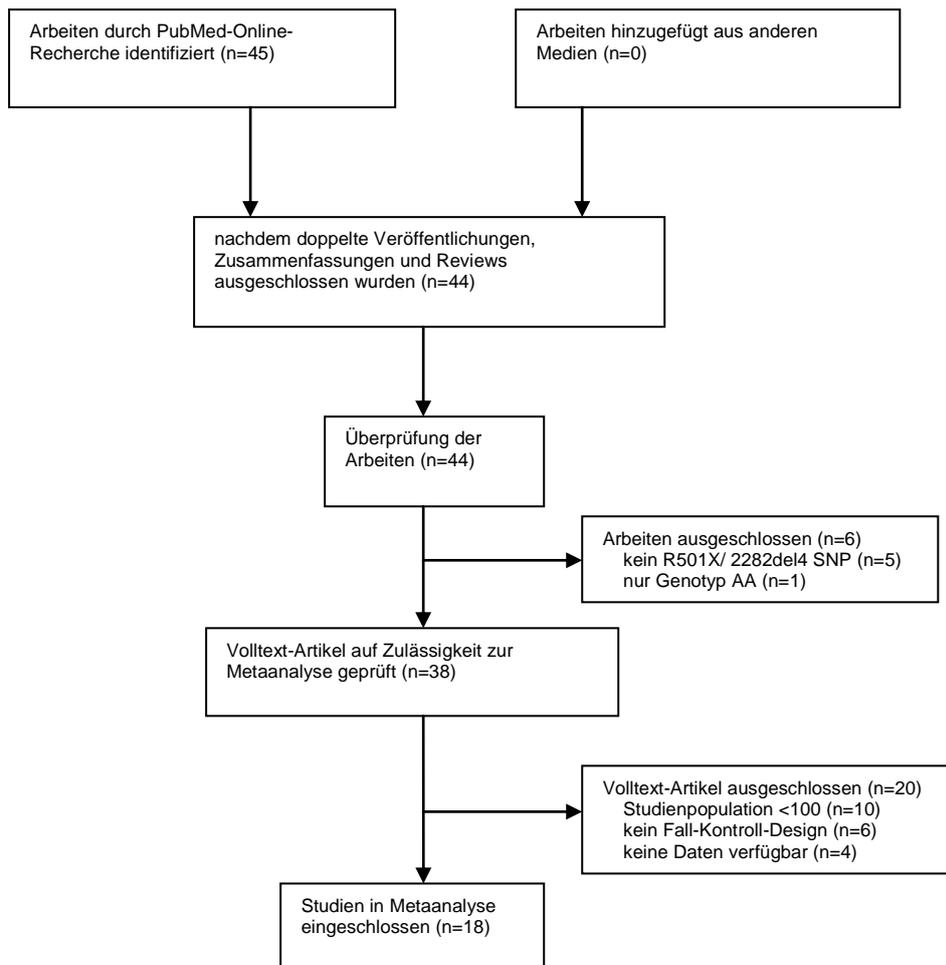
(rezessives Modell) und des SNP IL-6 -174 G/C GG vs. GC+CC (dominantes Modell) und GG+GC vs. CC (rezessives Modell).

Das dominante Modell CC vs. CT+TT sowie das rezessive Modell CC+CT vs. TT wurde jeweils in der Metaanalyse zu den Polymorphismen rs7927894 auf Chromosom 11q13.5, IL-4 -590 C/T und IL-1 $\beta$  -511 C/T betrachtet.

## 3 Metaanalyse: Ergebnisse

### 3.1 R501X Filaggrin-Polymorphismus

Die Grundlage der Analyse des Polymorphismus R501X des Filaggrin-Gens bilden 18 Studien. Von diesen 18 Studien wurden 3 Studien im außereuropäischen Ausland erstellt, eine auf Basis von Probanden in Nordamerika, eine auf Basis von Probanden in den USA. In der zuletzt genannten untersuchten Gao et al. [21] zwei verschiedene Populationen, einmal europäisch-stämmige US-Bürger und daneben afroamerikanische. Aufgrund dessen werden diese zwei Fall-Kontroll-Studien als unabhängig voneinander angenommen, was insgesamt drei außereuropäische Studien ergibt. In dieser Studie von Gao et al. wurden außerdem die zwei Fallgruppen atopische Dermatitis mit und ohne Eczema herpeticatum zu einer Fallgruppe mit atopischer Dermatitis zusammen gefasst. Die Gruppe der europäischen Studien verteilt sich auf die Länder Dänemark, Deutschland, England, Irland, Österreich, Polen und Slowenien, wobei sechs Studien aus Deutschland, drei aus Irland, zwei jeweils aus England und Polen und jeweils eine aus Dänemark und Slowenien stammen. In einer der deutschen Studien wurden auch österreichische Probanden berücksichtigt. Abbildung 1 zeigt den Vorgang der Literaturrecherche.



**Abbildung 1: Flow Chart zum R501X FLG-Polymorphismus**

Die Eigenschaften der 18 Studien sind in Tabelle 1 veranschaulicht. Alle Studien wurden im Fall-Kontroll-Design dargestellt. Die Gesamtzahl aller Fälle entspricht 4562 und die der Kontrollgruppe 10973 Probanden, allerdings konnten 7 Studien nicht in die Analyse des rezessiven Modells mit eingeschlossen werden, da in diesen Studien kein Teilnehmer Träger des aa Genotyps und es somit mit dem Statistikprogramm nicht möglich war, die Effektschätzer zu berechnen. Es konnten nur die Genotypen AA und Aa nachgewiesen werden. Daneben differenzierten drei Studien nicht zwischen den Genotypen Aa und aa, sondern machten allein die Angabe, mindestens ein mutiertes Allel zu tragen. [21][22][23] Die Studie von Ercan et al. [24] untersuchte 2012 ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem R501X Polymorphismus und atopischem Ekzem in einer türkischen Kohorte. Sie konnte jedoch nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden, da weder der Aa noch der aa Genotyp sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe nachweisbar und dies somit für das Statistikprogramm nicht analysierbar war. Da es sich hierbei um eine asiatische Studie handelt, ist eine geografische Ursache für das Fehlen des mutierten Allels (a) nicht auszuschließen.

Die Teilnehmeranzahl variiert zwischen 183 in der kleinsten und 2963 in der umfangreichsten Studie. Sandilands et al. [12] erweiterten die Fallgruppe der irischen Kohorte, die ursprünglich in der Studie von Palmer et al. [25] 2006 auf den Zusammenhang zwischen Filaggrin Polymorphismen und atopischem Ekzem untersucht wurde, um 136 Probanden. Da sich auch die Kontrollzahl der beiden Studien unterscheiden (189 gegenüber 736), wurden diese zwei Studien in der Metaanalyse als unabhängig voneinander gewertet. Da die Fallgruppe der Studie Barker et al. [26] aus dem Jahr 2006 in der Studie von Brown et al. [27] 2007 reanalysiert wurde, wird die erstgenannte Studie nicht mit in diese Metaanalyse einbezogen.

Das mittlere Alter der Ekzemgruppe liegt zwischen 4,17 und 41 Jahren, wobei drei Studien dazu keine Angabe machten. Zwischen 9,0 und 41,7 Jahren bewegte sich das mittlere Alter der Kontrollgruppe. Hier fehlte in neun Studien die Angabe dazu. Die „minor allele frequency“ variierte in der Fallgruppe zwischen 0,01 und 0,136 und in der Kontrollgruppe zwischen kleiner 0,001 und 0,028, wobei 11 Studien dazu keine Aussage für die Fallgruppen und neun keine für die Kontrollgruppen trafen.

Um die Diagnose des atopischen Ekzems stellen zu können, beriefen sich jeweils sechs der 18 Studien auf die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka und der „UK Working Party“, eine Studie verwendete beide dieser zwei genannten. Desweiteren bezog sich eine Studie auf die „US consensus conference criteria“. Zwei Studien hatten mittels Anamnese die Diagnose übernommen, wobei eine letzte Studie ebenfalls per Anamnese die Diagnose formulierte und zusätzlich eine körperliche Untersuchung anstellte.

Abbildung 2 veranschaulicht anhand eines Forest Plots die Metaanalyse des dominanten Modells AA vs. Aa+aa. Das Odds Ratio liegt unter Verwendung des Random Effects Model bei 3,89 (95%-CI, 2,77-5,47). Somit zeigt die Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch das rezessive Modell AA+Aa vs. aa, bei dem das Fixed Effects Model heran gezogen wurde, zeigt mit einem Odds Ratio von 6,89 (95%-CI, 2,9-16,37) ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 3).

Tabelle 1: Eigenschaften der Studien zum R501X FLG-Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [AA vs. Aa+aa]	OR (95% CI) [AA+Aa vs. aa]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Marenholz et al. [28]	2006	188	319	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	6,65 (2,32-23,23)	3,72 (0,02-133,9)	Anamnese+ körperl. Untersuchung	1	Deutschland	erfüllt
Palmer et al. [25]	2006	52	189	6	k.A.	k.A.	0,028	9,22 (3,81-22,62)		Hanifin& Rajka+ UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Ruether et al. [29]	2006	272	276	10	k.A.	0,071	0,022	4,01 (2,06-8,3)		Hanifin& Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Weidinger et al. [30]	2007	272	251	35,9±10,8	39,4±16,1	k.A.	k.A.	3,6 (1,38-11)		UK Working Party	1	Deutschland	k.A.
Lerbaek et al. [31]	2007	26	157	41±6,6	k.A.	k.A.	k.A.	2,14 (0,35-9,42)		UK Working Party	3	Dänemark	erfüllt
Rogers et al. [32]	2007	179	447	8,5±2,2	9,0±2,1	k.A.	k.A.	3,1 (1,25-7,8)	4,52 (0,03-197,11)	Anamnese	3	Nordamerika	erfüllt
Sandilands et al. [12]	2007	188	736	4,9	k.A.	0,136	0,013	14,05 (7,83-25,91)		UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Stemmler et al. [33]	2007	374	630	7,25	50,2	0,02	0,016	1,31 (0,6-2,76)	0,93 (0,02-17,84)	Hanifin& Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Brown et al. [27]	2007	186	996	36,4	k.A.	k.A.	k.A.	6,19 (3,92-9,71)	50,59 (6,9-2.219,61)	UK Working Party	2	England	erfüllt
Brown et al. [7]	2008	194	602	k.A.	k.A.	0,046	0,03	1,51 (0,77-2,84)	5,13 (0,04-244,83)	UK Working Party	1	England	erfüllt
Weidinger et al. [11]	2008	536	2427	9,6±0,6	k.A.	k.A.	0,0096	3,66 (2,06-6,43)		Anamnese	1	Deutschland	erfüllt
Greisenegger et al. [34]	2009	462	402	31	44	k.A.	k.A.	2,72 (1,27-6,32)	2,88 (0,16-unendlich)	Hanifin& Rajka	3	Deutschland& Österreich	k.A.
Gao et al. [21]	2009	276	157	22,9±22,1 & 38,4±14,6	36,5±13,2	0,048	0,013	7,06 (2,48-27,54)	7,38 (0,52-unendlich)	US consensus conference criteria	2	USA (europ.)	erfüllt
Gao et al. [21]	2009	186	151	17,9±17,8 & 36,4±11,0	41,1±10,3	0,01	<0,001	12,24 (1,19-unendlich)	k.A.	US consensus conference criteria	2	USA (af.)	erfüllt
O'Regan et al. [35]	2010	496	1000	4,17±3,96	33,34±15,54	0,114	0,022	3,89 (2,77-5,47)	6,89 (2,9-16,37)	UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Lesiak et al. [36]	2011	163	204	11,3	angepasst	k.A.	k.A.	1,58 (0,33-8,1)		Hanifin& Rajka	1	Polen	k.A.
Poninska et al. [22]	2011	271	1865	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2,31 (0,54-7,7)	k.A.	Hanifin& Rajka	3	Polen	erfüllt
Rupnik et al. [23]	2015	241	164	23,5±12,2	41,7±20,2	k.A.	k.A.	1,84 (0,43-10,93)	k.A.	Hanifin& Rajka	3	Slowenien	erfüllt
<b>total</b>		4562	10973					3,17 (1,85-5,42)	6,89 (2,9-16,37)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen

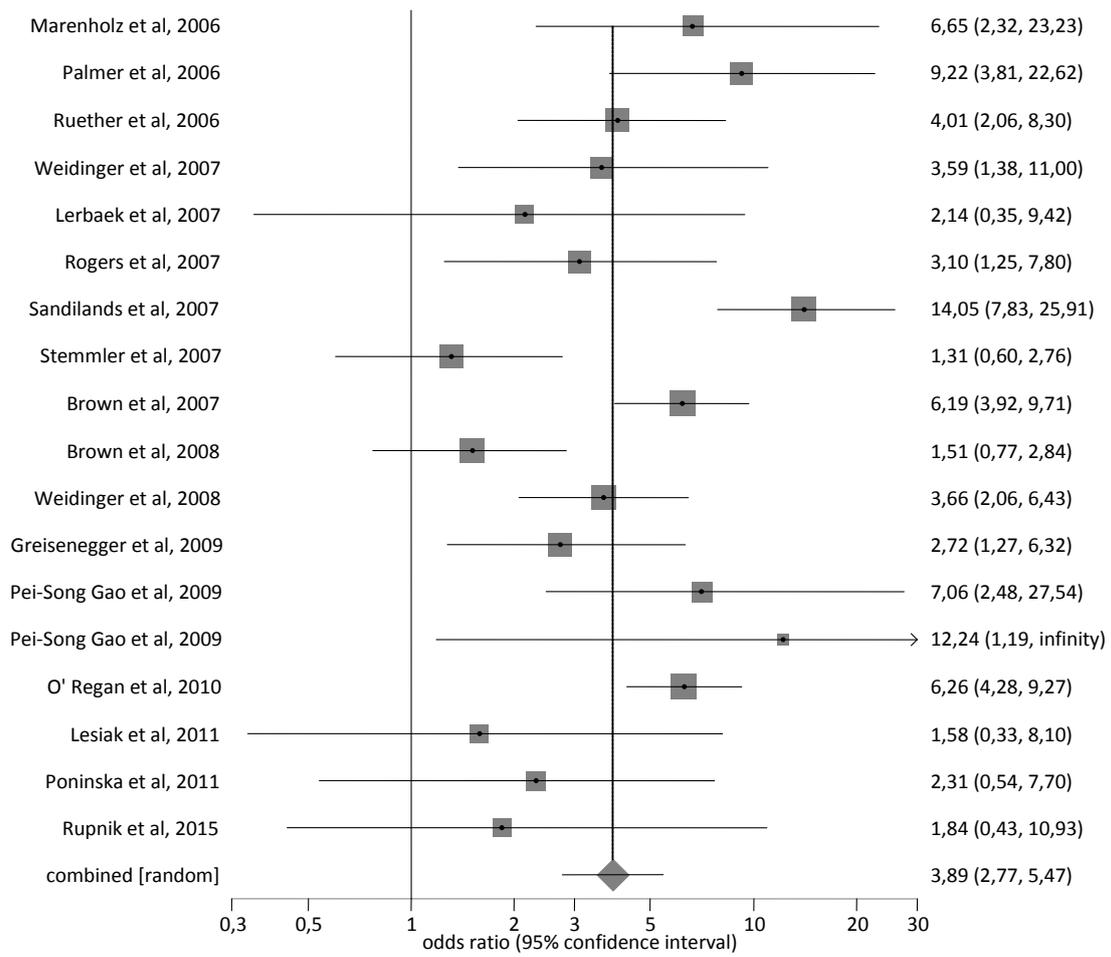


Abbildung 2: Forest Plot zum R501X FLG-Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

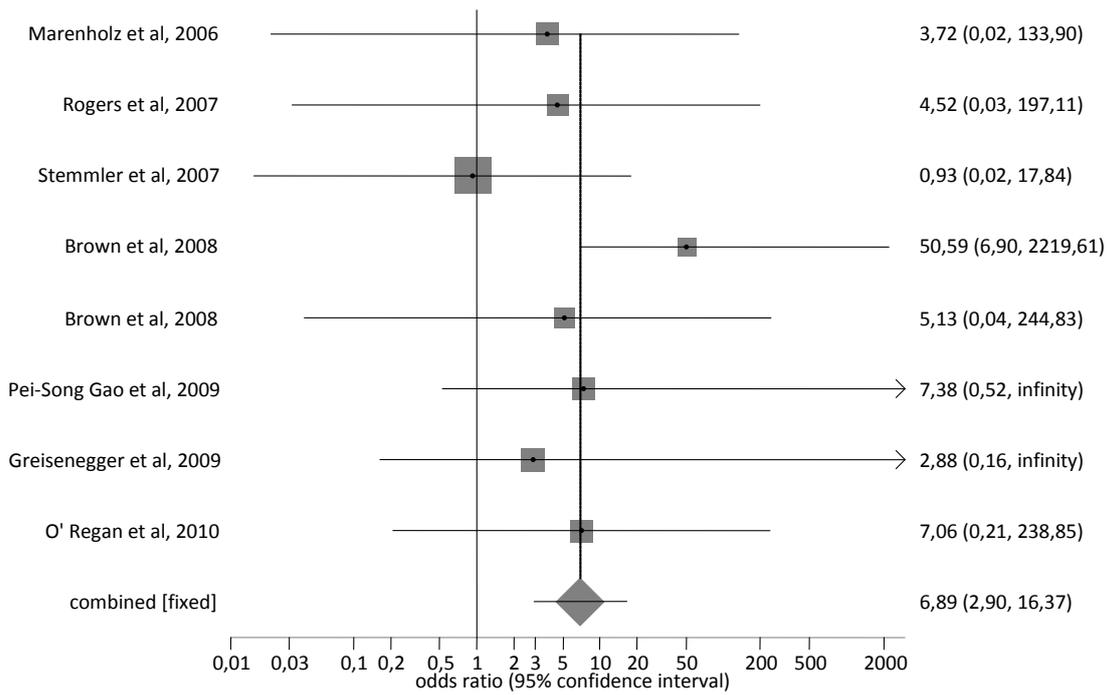


Abbildung 3: Forest Plot zum R501X FLG-Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)

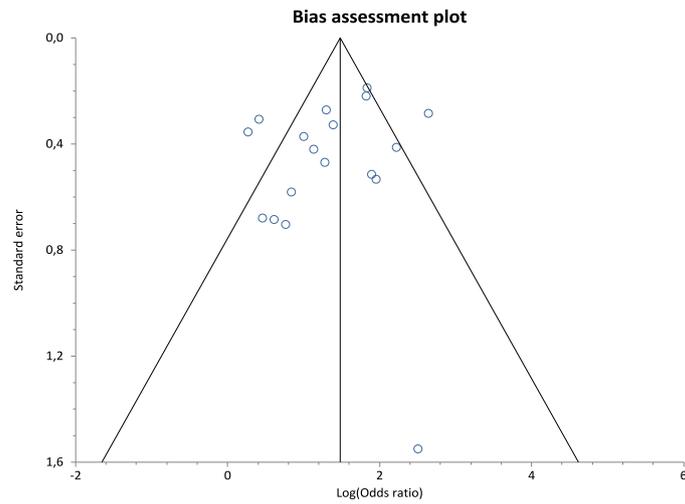
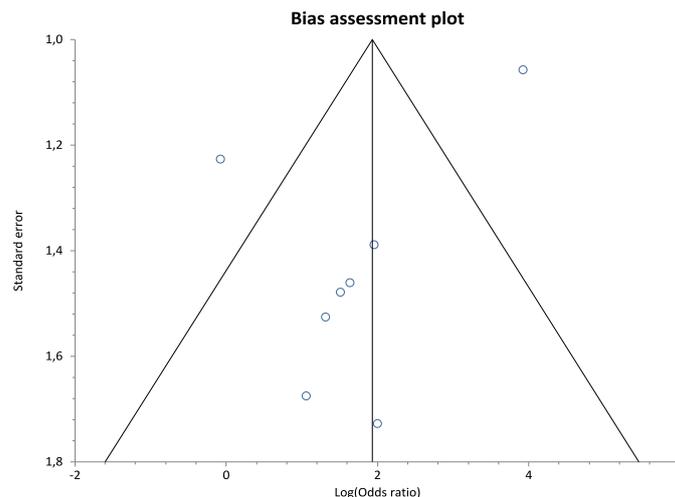


Abbildung 4: Funnel Plot zum R501X FLG-Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)



**Abbildung 5: Funnel Plot zum R501X FLG-Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)**

Um eine möglicherweise vorliegende Publication Bias aufzudecken, wurden für beide Modelle jeweils ein Funnel Plot erstellt (Abbildung 4 und Abbildung 5). Der Funnel Plot des dominanten Modells ist eindeutig symmetrisch verteilt, wohingegen der des rezessiven Modells eine relative Symmetrie aufzeigt. Die Durchführung des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,6$  und für das rezessive Modell einen Wert von  $p=0,26$ . Somit ist das Vorhandensein einer Publication Bias unwahrscheinlich.

Damit ein möglicher Zusammenhang zwischen der Ekzemstärke und der Höhe des Odds Ratio festgestellt werden kann, wurden in einer Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells die Studien der gleichen Stärke der Erkrankung gruppiert (s. Anhang Abbildung 1, 2 und 3). Fünf der 18 Studien gaben die Stärke der Ausprägung des Ekzems als vorwiegend mild bis moderat an (Gruppe 1), sechs Studien beschrieben ihre Fallgruppe als moderat bis schwer erkrankt (Gruppe 2) und weitere sieben Studien untersuchten eine inhomogene Gruppe oder ließen die Angabe über die Ekzemstärke ganz aus (Gruppe 3). Das Odds Ratio für die vorwiegend moderaten bis schweren Ekzempfälle liegt bei 7,47 (95%-CI, 5,89-9,47) gegenüber dem Odds Ratio von 2,85 (95%-CI, 2,06-3,95) für die milden bis moderaten Ekzempfälle und 2,55 (95%-CI, 1,86-3,49) für die inhomogen beschriebenen Fälle beziehungsweise die ohne Angabe. Aufgrund der geringen Anzahl an „a-Allelträgern“ der Filaggrin-Polymorphismen sind die 95%-Konfidenzintervalle der Analysen des rezessiven Modells so breit, dass deren Odds Ratio an Präzision und Aussagekraft verliert. Auf Sensitivitätsanalysen anhand des rezessiven Modells wurde aus diesem Grund hier und im weiteren Verlauf der Analysen der Filaggrin-Polymorphismen verzichtet.

Aufgrund der Tatsache, dass in drei Studien die Patienten sowohl an Neurodermitis als auch an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie zum Beispiel Asthma oder allergische Rhinokonjunktivitis erkrankt sind, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser drei Studien vorgenommen. In dieser Analyse im dominanten Modell liegt das Odds Ratio bei 4,54 (95%- CI, 3,26-6,33) (s. Anhang Abbildung 4). Folglich hat der Umstand, dass die Patienten nicht nur vom atopischen Ekzem betroffen sind, keinen signifikanten Einfluss auf der Ergebnis der Metaanalyse.

Drei der 18 Studien machten keine Angabe zur Erfüllung des Hardy-Weinberg-Equilibrium. 16 Studien gaben an, dieses zu erfüllen. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, in der die drei Studien ausgeschlossen wurden, die keine Angabe dazu machten (s. Anhang Abbildung 5), um einen möglichen Einfluss auf das Ergebnis des Odds Ratio festzustellen. Die Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 4,17 (95%-CI, 2,85-6,11). Damit zeigt sie ein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat die Sensitivitätsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Ruether et al. [29] stellten 2006 parallel zu den Fall-Kontroll-Studien auch eine Familienstudie auf. Aufgrund des familienbasierten Design wurde diese Studie nicht in die Metaanalyse einbezogen. Anhand 338 Familien wurde der Zusammenhang zwischen dem R501X Filaggrin-Polymorphismus und atopischer Dermatitis untersucht. Auch sie stellten einen signifikanten Einfluss des Polymorphismus auf das Auftreten von atopischem Ekzem fest.

### 3.2 2282del4 Filaggrin-Polymorphismus

Die Studien, die der Grundlage der Metaanalyse des R501X Filaggrin-Polymorphismus dienen, bilden auch die Basis der Metaanalyse des 2282del4 Filaggrin-Polymorphismus. Von diesen 18 Studien wurden drei in Nordamerika beziehungsweise den USA aufgestellt und 15 Studien in sieben verschiedenen europäischen Ländern, wie Abschnitt 4.1 genauer zu entnehmen ist. Der Flow Chart in Abbildung 1 veranschaulicht den Vorgang der Suche und Extraktion der Studien. In Tabelle 2 sind die Eigenschaften der Studien in einer aufgelistet. Insgesamt 3991 Fälle und 10983 Kontrollen wurden hier analysiert, wobei die Zahl der Studienteilnehmer, die für den 2282del4 Polymorphismus genotypisiert wurden, zwischen 183 in der kleinsten und 2912 in der größten Studie schwankt. Sechs Studien konnten nicht in die Analyse des rezessive Modell eingeschlossen werden, da in drei Studien der homozygote Genotyp des mutierten Allels (aa) weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe nachweisbar war und die anderen drei Studien die Genotypen Aa und aa zusammenfassten. Die Studien ohne den homozygoten Genotyp des mutierten Alles können im rezessiven Modell von dem Statistikprogramm StatsDirect nicht ausgewertet werden.

In 15 Studien der insgesamt 18, die Angaben zum mittleren Alter machten, schwankt dieses in der Fallgruppe zwischen 4,17 und 41 Jahren. Dahingegen liegt das mittlere Alter in den neun Kontrollgruppen zwischen 9,0 und 41,7. Das mittlere Alter der neun weiteren Kontrollgruppen war den Studien nicht zu entnehmen. Die „minor allele frequency“ liegt in der Ekzemgruppe zwischen 0,019 und 0,107, in der Gruppe der gesunden Probanden zwischen 0,007 und 0,035. 11 bzw. neun Studien machten dazu keine Angabe.

Wie bereits oben beschrieben, wurden allgemein anerkannte Kriterien wie die von Hanifin und Rajka, „UK Working Party“ und die „US consensus conference criteria“ herangezogen, um die Diagnose atopisches Ekzem stellen zu können. Daneben wurde die Diagnose auch nach Anamnese und körperlicher Untersuchung übernommen.

Die Ergebnisse der Metaanalyse für das dominante Modell AA vs. Aa+aa sind in Form eines Forest Plots in Abbildung 6 dargestellt. Das Odds Ratio liegt hier bei 3,91 (95%-CI, 2,95-5,19), wobei das Random Effects Model verwendet wurde. Die Analyse zeigt also ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Auswertung des rezessiven Modells AA+Aa vs. aa in Abbildung 7 ergab unter Einsatz des Fixed Effects Model ein Odds Ratio von 10,44 (95%-CI, 4,69-23,22) und ist somit ebenfalls statistisch signifikant.

Tabelle 2: Eigenschaften der Studien zum 2282del4 FLG-Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [AA vs. Aa+aa]	OR (95% CI) [AA+Aa vs. aa]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Marenholz et al. [28]	2006	187	316	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2,42 (1,01-5,95)	3,71 (0,02-133,35)	Anamnese+ körperl. Untersuchung	1	Deutschland	erfüllt
Palmer et al. [25]	2006	52	186	6	k.A.	k.A.	0,01	16,76 (4,83-72,54)	5,69 (0,05-286,19)	Hanifin& Rajka+ UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Ruether et al. [29]	2006	272	276	10	k.A.	0,11	0,017	8,18 (4,03-18,27)	11,28 (0,57-244,24)	Hanifin& Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Weidinger et al. [30]	2007	270	250	35,9±10,8	39,4±16,1	k.A.	k.A.	5,07 (2,36-12,08)		UK Working Party	1	Deutschland	k.A.
Lerbaek et al. [31]	2007	26	157	41±6,6	k.A.	k.A.	k.A.	2,14 (0,35-9,42)		UK Working Party	3	Dänemark	erfüllt
Rogers et al. [32]	2007	165	449	8,5±2,2	9,0±2,1	k.A.	k.A.	2,04 (0,95-4,27)	12,39 (0,66-436,45)	Anamnese	3	Nordamerika	erfüllt
Sandilands et al. [12]	2007	51	736	4,9	k.A.	0,098	0,013	8,94 (4,83-16,92)	5,95 (0,05-308,93)	UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Stemmler et al. [33]	2007	374	678	7,25	50,2	0,067	0,035	1,93 (1,22-3,03)	7,32 (0,72-360,96)	Hanifin& Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Brown et al. [27]	2007	186	951	36,4	k.A.	k.A.	k.A.	4,15 (2,54-6,71)		UK Working Party	2	England	erfüllt
Brown et al. [7]	2008	194	601	k.A.	k.A.	0,046	0,024	2,02 (1,03-3,86)	26,01 (2,04-1.029,22)	UK Working Party	1	England	erfüllt
Weidinger et al. [11]	2008	531	2381	9,6±0,6	k.A.	k.A.	0,024	2,86 (1,96-4,14)	6,5 (0,06-352,64)	Anamnese	1	Deutschland	erfüllt
Greisenegger et al. [34]	2009	30	462	31	44	k.A.	k.A.	4,78 (2,61-9,35)	10,46 (1,03-unendlich)	Hanifin& Rajka	3	Deutschland& Österreich	k.A.
Gao et al. [21]	2009	284	156	22,9±22,1 & 38,4±14,6	36,5±13,2	0,082	0,016	5,39 (2,07-17,77)	8,9 (0,65-unendlich)	US consensus conference criteria	2	USA (europ.)	erfüllt
Gao et al. [21]	2009	188	152	17,9±17,8 & 36,4±11,0	41,1±10,3	0,019	0,007	2,48 (0,43-25,45)	k.A.	US consensus conference criteria	2	USA (afr.)	erfüllt
O'Regan et al. [35]	2010	506	999	4,17±3,96	33,34±15,54	0,107	0,021	6,48 (4,41-9,64)	19,07 (1,44-551,39)	UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Lesiak et al. [36]	2011	163	204	11,3	angepasst	k.A.	k.A.	5,71 (2,56-13,94)	12,64 (0,71-305,25)	Hanifin& Rajka	1	Polen	k.A.
Poninska et al. [22]	2011	271	1865	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	1,92 (1,02-3,44)	k.A.	Hanifin& Rajka	3	Polen	erfüllt
Rupnik et al. [23]	2015	241	164	23,5±12,2	41,7±20,2	k.A.	k.A.	4,33 (1,23-23,27)	k.A.	Hanifin& Rajka	3	Slowenien	erfüllt
<b>total</b>		3991	10983					3,91 (2,95-5,19)	10,44 (4,69-23,22)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen

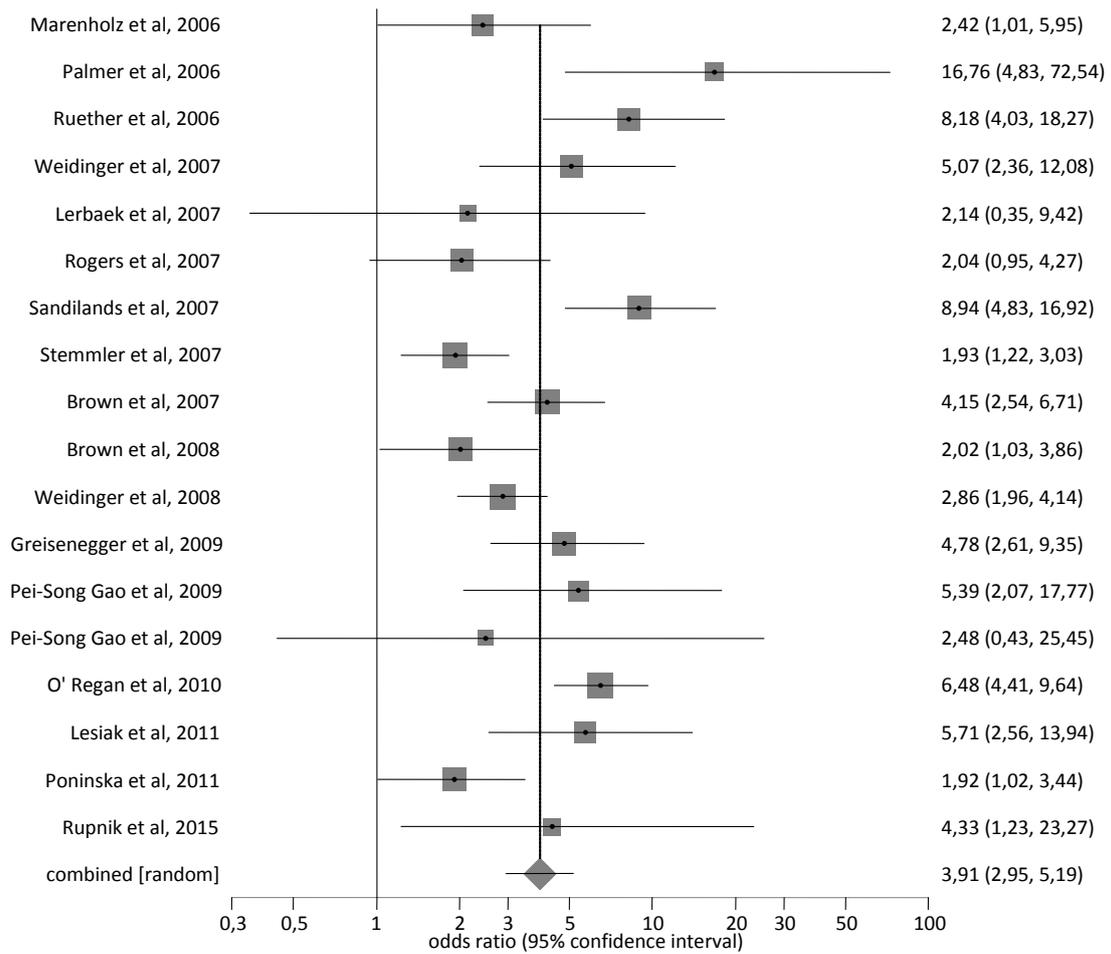


Abbildung 6: Forest Plot zum 2282del4 FLG-Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

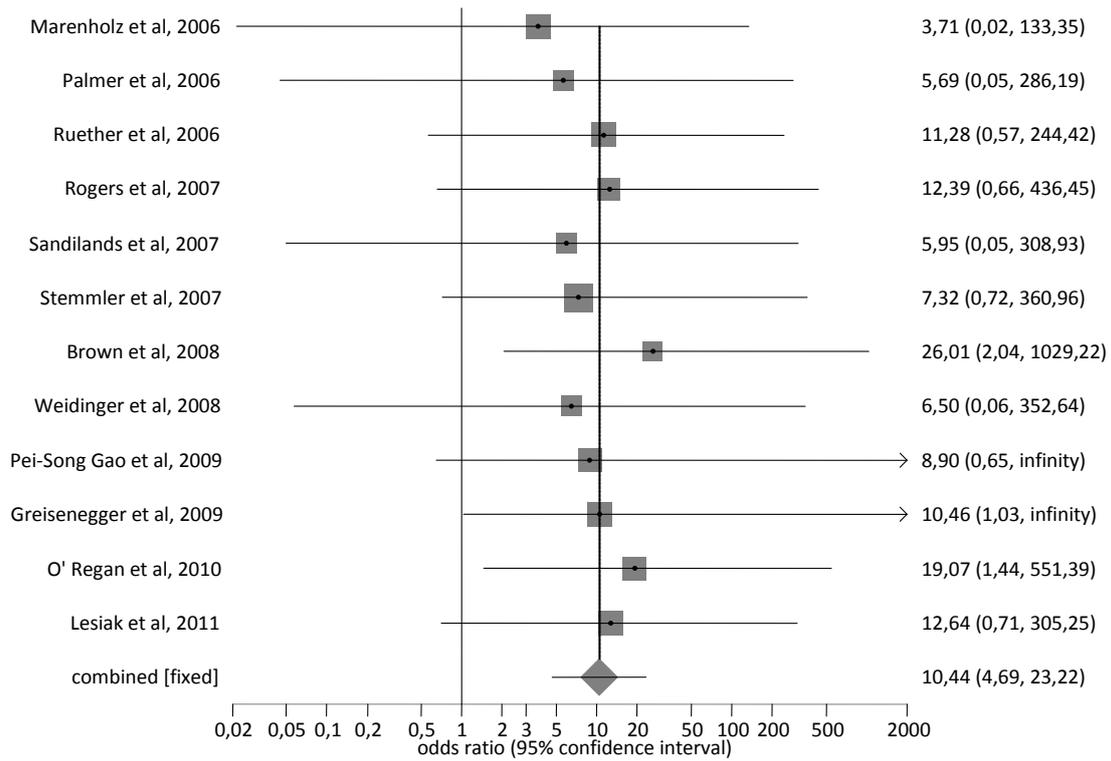


Abbildung 7: Forest Plot zum 2282del4 FLG-Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)

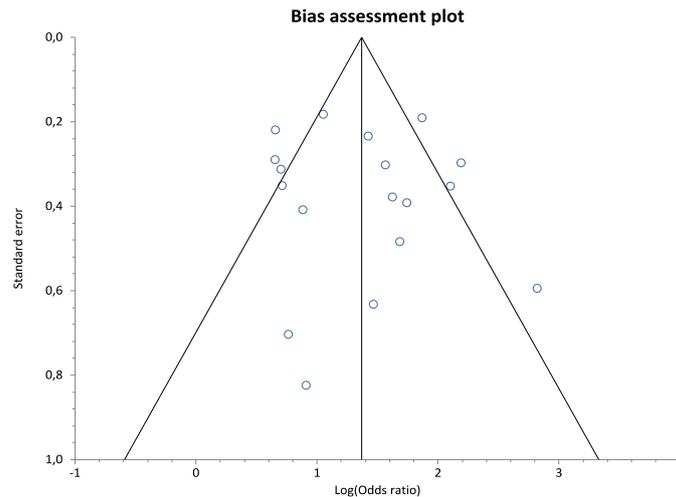
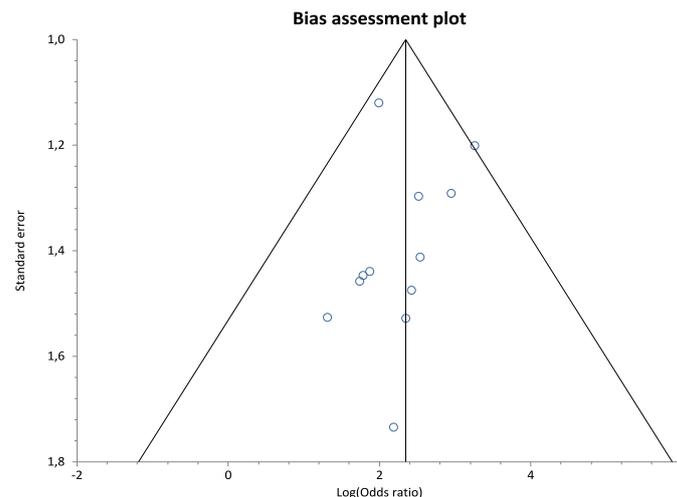


Abbildung 8: Funnel Plot zum 2282del4 FLG-Polyorphismus (AA vs. Aa+aa)



**Abbildung 9: Funnel Plot zum 2282del4 FLG-Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)**

Um ein Publication Bias auszuschließen, wurden sowohl für das dominante als auch für das rezessive Modell jeweils ein Funnel Plot erstellt (s. Abbildung 8 und Abbildung 9). Beide Funnel Plots präsentieren symmetrische Verteilungen. Da die Ergebnisse des Egger-Tests im dominanten Modell einen p-Wert von 0,65 und im rezessiven Modell einen p-Wert von 0,2 ergaben, liegt hier kein Hinweis für Publication Bias vor.

Auch hier wurde der Zusammenhang zwischen Ekzemstärke und der Höhe des Odds Ratio analysiert (s. Anhang Abbildung 6, 7 und 8). Das Odds Ratio der sechs Fallgruppen mit vorwiegend moderatem bis schwerem Ekzem (Gruppe 1) beträgt 6,12 (95%-CI, 4,8-7,82) gegenüber einem Odds Ratio von 3,2 (95%-CI, 2,49-4,1) der fünf Patientengruppen, die vor allem von mildem bis moderatem Ekzem betroffen sind (Gruppe 2) und einem Odds Ratio von 3,05 (95%-CI, 1,91-4,89) der gemischten Ekzemgruppe bzw. der Gruppe von Studien, die dazu keine Angabe machten (Gruppe 3).

Drei der insgesamt 18 Fallgruppen all dieser Studien über den Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und dem 2282del4 Filaggrin-Polymorphismus setzen sich aus Patienten zusammen, die nicht nur an Neurodermitis sondern auch an Asthma oder allergischer Rhinokonjunktivitis erkrankt sind. Aufgrund dessen wurden diese drei Studien in einer Sensitivitätsanalyse von der Metaanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 9). Das Ergebnis der Analyse anhand des dominanten Modells erbrachte ein Odds Ratio von 4,54 (95%-CI, 3,26-6,23). Schließt man die Studien in die Metaanalyse mit ein, ergibt dies ein Odds Ratio von 3,91 (95%-CI, 2,95-5,91). Folglich hat die Tatsache, dass die Patienten nicht nur von Neurodermitis betroffen sind, sondern auch von anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises, keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

---

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde von 15 der 18 Studien erfüllt. Drei Studien machten dazu keine Angaben. Deswegen wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die nur die Studien einbezieht, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllen (s. Anhang Abbildung 10). Diese ergab für das dominante Modell ein Odds Ratio von 4,17 (95%-CI, 2,85-6,11). Da diese Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweist, hat der Ausschluss der drei Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

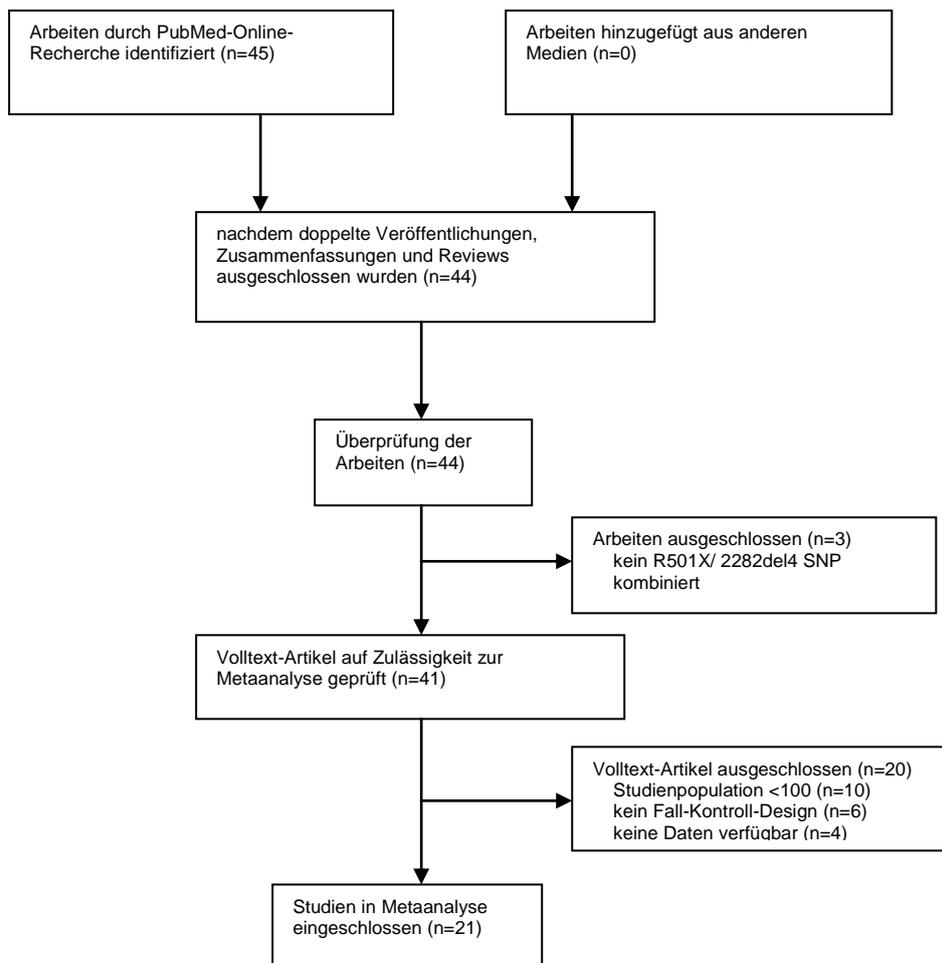
Rogers et al. [32] untersuchten 2007 neben der Fall-Kontroll-Studie, die in der Metaanalyse berücksichtigt wurde, anhand einer familienbasierten Studie unter anderem den Zusammenhang zwischen dem  $\Delta 282$  Filaggrin-Polymorphismus und atopischem Ekzem. Auch sie konnten bestätigen, dass der Polymorphismus eine signifikant höhere Chance mit sich bringt, an atopischem Ekzem zu erkranken.

### 3.3 Kombiniertes Genotyp der Filaggrin-Polymorphismen

Die Metaanalyse der Kombination vor allem der zwei Polymorphismen R501X und 2282del4 umfasst 21 Studien. Wie schon im Kapitel 4.1 erläutert, wurden von 18 Studien drei im außereuropäischen Ausland aufgestellt (Nordamerika und USA) und 15 Studien innerhalb Europas, in Dänemark, Deutschland, England, Irland, Österreich, Polen und Slowenien. Hinzu kamen zwei Studien, eine von Betz et al. [37], die 2007 den Zusammenhang der beiden Filaggrin-Polymorphismen kombiniert und Neurodermitis in Mitteleuropa untersuchte und aus dem Jahr 2010 eine Studie von Gruber et al. [38], die diesen Zusammenhang in der österreichischen Bevölkerung testete. Außerdem überprüften Palmer et al. [25] 2006 dies sowohl in einer irischen als auch in einer dänischen und schottischen Kohorte. Aus diesem Grund wurden die drei Analysen als unabhängige Studien gewertet. Stemmler et al. [39] untersuchten in einer deutschen Kohorte 2009 ausschließlich den kombinierten Genotyp der R501X und 2282del4 SNPs, wobei hier die Zusammenfassung der Fallgruppen „onset of AD in childhood“ und „onset of AD before 2 years“ in der Gruppe „all AD patients“ gegenüber der Kontrollgruppe ausgewertet wurde. Dahingegen wurde die Studie von Ruether et al. [29] nicht in die Metaanalyse des kombinierten Genotyps eingeschlossen, da dieser darin nicht untersucht wurde. Gao et al. [21] ließen in ihrer Studie aus dem Jahr 2009 in der afroamerikanisch-stämmigen US-Kohorte die Genotypisierung der Kombination der zwei Filaggrin-Polymorphismen aus.

Für die Analyse des kombinierten Genotyps gilt, dass die Träger mit einem mutierten und einem Wildtyp-Allel als heterozygot (Aa) kodiert werden. Die heterozygoten Träger von zwei verschiedenen Polymorphismen und die homozygoten Träger von einem Polymorphismus werden als homozygot für den kombinierten Genotyp (aa) bezeichnet. [4]

In Abbildung 10 ist der Ablauf des Auswahlverfahrens der Studien anhand eines Flow Charts veranschaulicht.



**Abbildung 10: Flow Chart zum kombinierten Genotyp der FLG-Polymorphismen**

Die Charakteristika der Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Auch hier sind alle Studien im Fall-Kontroll-Design erstellt. Die Gesamtzahl der Ekzempfälle beträgt 5109 und die der Kontrollen 12337, wobei von den 21 Studien wiederum 16 im rezessiven Modell analysiert werden konnte, da vier der fünf ausgeschlossenen Studien nicht zwischen den Genotypen Aa und aa differenzierten, sondern diese in einer Gruppe zusammenfassten. Lerbaek et al. [31] konnten keinen homozygoter Allelträger des mutierten Allels (Genotyp aa) in der dänischen Bevölkerung nachweisen. Die Zahl der Studienteilnehmer, die für die Kombination der SNPs genotypisiert wurde, variiert und liegt in der kleinsten bei 183 und in der umfangreichsten Studie bei 2864 Teilnehmern. Die Studien von Brown et al. [27][7] untersuchten neben den R501X und 2282del4 Filaggrin-Polymorphismen auch R2447X, S3247X und 3702delG kombiniert. Weidinger et al. [11], Greisenegger et al. [34] und O'Regan et al. [35] prüften anstelle des 3702delG zusätzlich den R2447X Polymorphismus, welcher auch von Gruber et al. [38] neben R501X und 2282del4 kombiniert getestet wurde.

Das mittlere Alter der Fälle schwankt zwischen 3,0 und 38,4 Jahren, dieses wurde jedoch in drei Studien nicht angegeben. In den Kontrollgruppen liegt das mittlere zwischen 9,0 und 41,7 Jahren, hier machten 10 Studien keine Angaben dazu. Die „minor allele frequency“ bewegt sich in den neun der 21 Ekzemgruppe zwischen 0,04 und 0,33, die anderen Studien ließen diese Information aus. Neun der 21 Kontrollgruppen zeigen eine „minor allele frequency“ von 0,025 bis 0,065. Auch hier fehlte die Information in den übrigen 12 Studien.

Die Diagnosen wurden neben Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung auch anhand allgemein anerkannter Kriterien gestellt, wie die von Hanifin und Rajka, der „UK Working Party“ und die „US consensus conference criteria“. Von den fünf zusätzlich hinzugefügten Studien in diesem Abschnitt zum Zusammenhang der kombinierten Filaggrin-Polymorphismen und Neurodermitis stellten drei die Diagnose mithilfe einer Anamneseerhebung und zwei beriefen sich auf die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka.

In Abbildung 11 und Abbildung 12 sind die Ergebnisse der Metaanalyse in Form von Forest Plots dargestellt. Das Odds Ratio für das dominante Modell (AA vs. Aa+aa) beträgt 3,61 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 2,75 bis 4,76. Diese Auswertung zeigt folglich ein signifikantes Ergebnis. Es wurde das Random Effects Model herangezogen. Auch das rezessive Modell (AA+Aa vs. aa), bei dem das Fixed Effects Model angewandt wurde, zeigt mit einem Odds Ratio von 22,78 (95%-CI, 13,86-37,45) ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 3: Eigenschaften der Studien zum kombinierten Genotyp der FLG-Polymorphismen

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [AA vs. Aa+aa]	OR (95% CI) [AA+Aa vs. aa]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Marenholz et al. [28]	2006	186	314	k.A.	k.A.	k.A.	0,025	3,73 (1,9-7,51)	12,01 (0,67-339,8)	Anamnese+ körperl. Untersuchung	1	Deutschland	erfüllt
Palmer et al. [25]	2006	20	189	6	k.A.	0,33	0,042	13,4 (5,94-30,42)	31,62 (2,72-1090,74)	Hanifin & Rajka+ UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Palmer et al. [25]	2006	279	1008	9,96	k.A.	k.A.	k.A.	7,49 (5,18-10,86)	5,16 (1,4-20,76)	Anamnese	3	Schottland	erfüllt
Palmer et al. [25]	2006	142	190	3	k.A.	k.A.	k.A.	2,49 (1,2-5,3)	2,7 (0,14-160,12)	Hanifin & Rajka	3	Dänemark	erfüllt
Weidinger et al. [30]	2007	270	249	35,9±10,8	39,4±16,1	k.A.	k.A.	4,17 (2,25-8,17)	14,84 (1,6-unendlich)	UK Working Party	1	Deutschland	k.A.
Betz et al. [37]	2007	145	449	52,5	angepasst	0,083	0,04	2,05 (1,1-3,73)	9,32 (0,322-370,44)	Anamnese	3	Mitteleuropa	erfüllt
Lerbaek et al. [31]	2007	26	157	41±6,6	k.A.	k.A.	k.A.	2,32 (0,67-7,04)		UK Working Party	3	Dänemark	erfüllt
Rogers et al. [32]	2007	174	437	8,5±2,2	9,0±2,1	k.A.	k.A.	2,2 (1,2-3,98)	26,65 (2,31-825,36)	Anamnese	3	Nordamerika	erfüllt
Sandilands et al. [12]	2007	188	736	4,9	k.A.	0,287	0,039	10,02 (6,61-15,18)	102,45 (16,31-4.225,82)	UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Stemmler et al. [33]	2007	374	630	7,25	50,2	0,087	0,051	4,18 (2,55-7,0)	10,26 (1,23-472,45)	Hanifin & Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Brown et al.* [27]	2007	184	747	36,4	k.A.	k.A.	k.A.	6,46 (4,39-9,46)	61,3 (15-535,19)	UK Working Party	2	England	erfüllt
Brown et al.* [7]	2008	190	599	k.A.	k.A.	0,11	0,065	1,53 (0,96-2,41)	26,29 (3,5-1.168,22)	UK Working Party	1	England	erfüllt
Weidinger et al.** [11]	2008	522	2342	9,6±0,6	k.A.	k.A.	k.A.	3,16 (2,33-4,25)	4,5 (0,33-62,17)	Anamnese	1	Deutschland	erfüllt
Greisenegger et al.** [34]	2009	462	402	31	44	k.A.	k.A.	3,56 (2,3-5,64)	40,14 (4,7-unendlich)	Hanifin & Rajka	3	Deutschland & Österreich	k.A.
Gao et al. [21]	2009	273	156	22,9±22,1 & 38,4±14,6	36,5±13,2	k.A.	k.A.	6,42 (3,07-14,99)	15,66 (1,31-unendlich)	US consensus conference criteria	2	USA (europ.)	erfüllt
Stemmler et al. [39]	2009	401	324	18±17	62±11	0,086	0,049	1,73 (1,07-2,83)	5,74 (4,7-unendlich)	Hanifin & Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Gruber et al.*** [38]	2010	121	177	9,4±0,66	9,3±0,68	0,04	k.A.	0,8 (0,21-2,76)	k.A.	Anamnese	1	Österreich	k.A.
O'Regan et al.** [35]	2010	477	998	4,17±3,96	33,34±15,54	0,264	0,055	6,66 (4,52-9,94)	5,74 (0,73-259,42)	UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Lesiak et al. [36]	2011	163	204	11,3	angepasst	0,191	0,064	3,45 (1,67-7,44)	k.A.	Hanifin & Rajka	1	Polen	k.A.
Poninska et al. [22]	2011	271	1865	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2,01 (1,14-3,41)	k.A.	Hanifin & Rajka	3	Polen	erfüllt
Rupnik et al. [23]	2015	241	164	23,5±12,2	41,7±20,2	k.A.	k.A.	3,18 (1,24-9,67)	k.A.	Hanifin & Rajka	3	Slowenien	erfüllt
<b>total</b>		5109	12337					3,61 (2,75-4,76)	22,78 (13,86-37,45)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen; \*kombinierter Genotyp der SNPs R501X, 2282del4, R2447X, S3247X und 3702delG; \*\*kombinierter Genotyp der SNPs R501X, 2282del4, R2447X und S3247X; \*\*\* kombinierter Genotyp der SNPs R501X, 2282del4 und R2447X

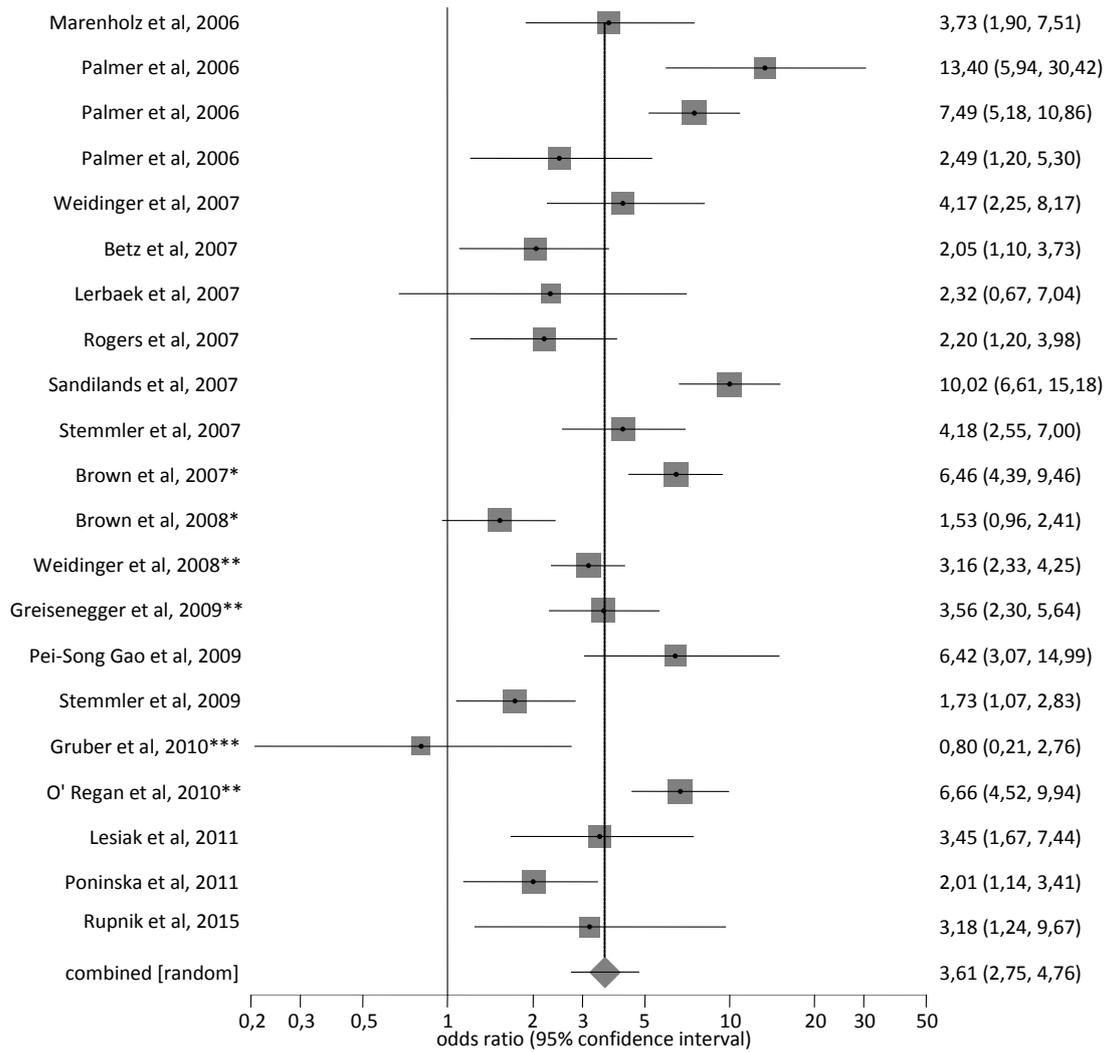


Abbildung 11: Forest Plot zum kombinierten Genotyp (AA vs. Aa+aa)

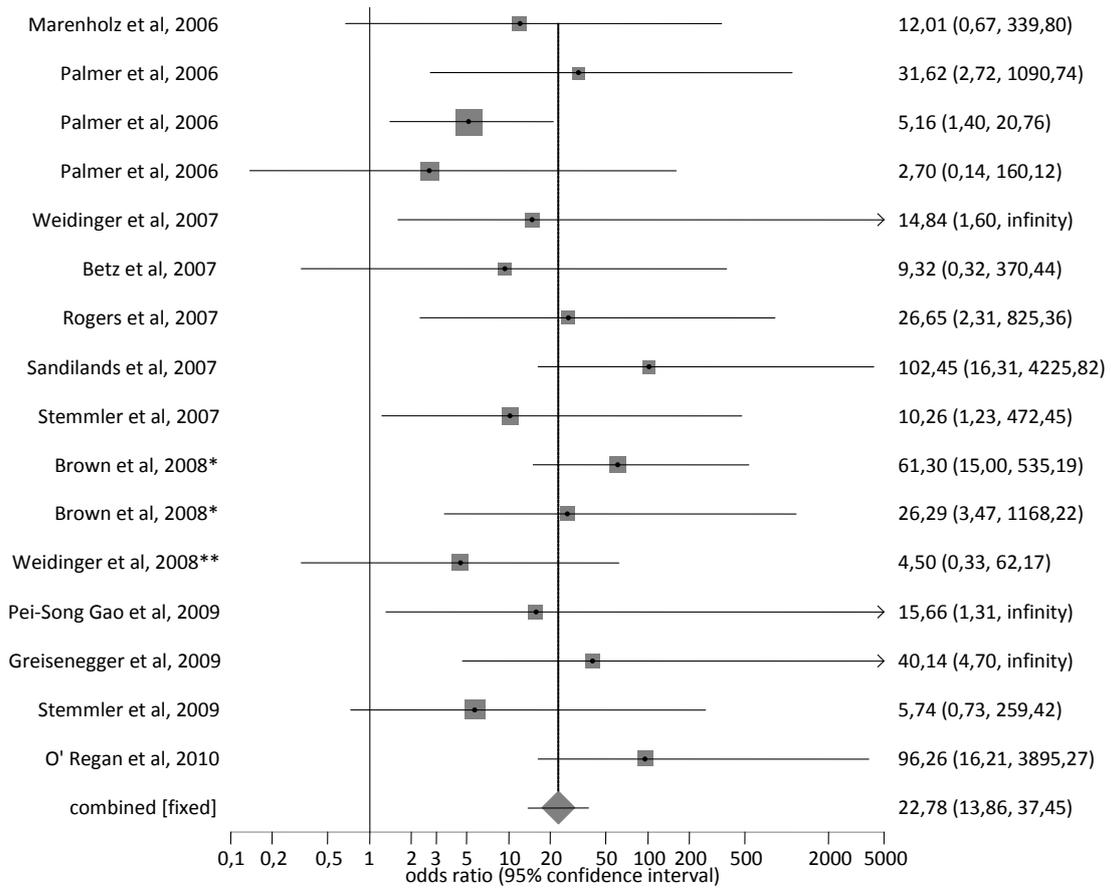


Abbildung 12: Forest Plot zum kombinierten Genotyp (AA+Aa vs. aa)

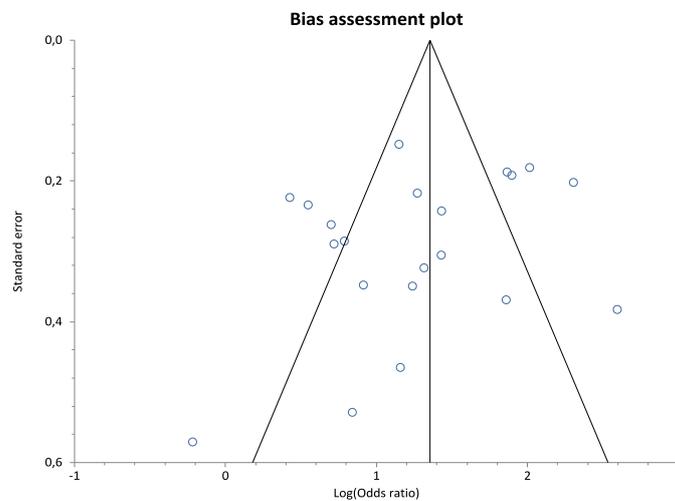
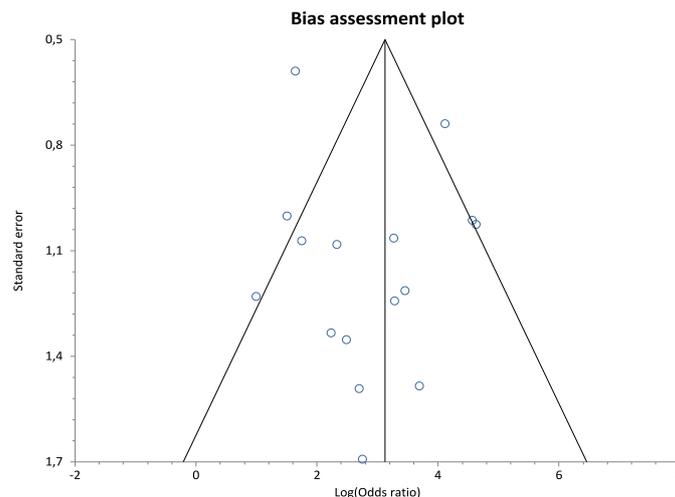


Abbildung 13: Funnel Plot zum kombinierten Genotyp (AA vs. Aa+aa)



**Abbildung 14: Funnel Plot zum kombinierten Genotyp (AA+Aa vs. aa)**

Um eine eventuell vorliegende Publication Bias ausschließen zu können, wurden Funnel Plots für das dominante und rezessive Modell erstellt. Sie zeigen beide in Abbildung 13 bzw. Abbildung 14 eine symmetrische Verteilung. Der Egger-Test ergab einen Wert von  $p=0,4$  im dominanten Modell und im rezessiven Modell lag der Wert bei  $p=0,13$ . Somit kann davon ausgegangen werden, dass keine Publication Bias vorliegt.

Für die Untersuchung auf den Zusammenhang der Ekzemstärke und der Höhe des Odds Ratio wurden auch hier für das dominante Modell die Ekzempfälle entsprechend der Stärke der Ausprägung ihrer Erkrankung in Gruppen unterteilt und das Odds Ratio bei einem 95%-Konfidenzintervall berechnet (s. Anhang Abbildung 11, 12 und 13). In der Gruppe der vorwiegend moderaten bis schweren Ekzempfälle (Gruppe 1) ergab diese Analyse ein Odds Ratio von 7,56 (95%-CI, 6,16-9,29) gegenüber dem Odds Ratio der milden bis moderaten Ekzempfälle (Gruppe 2) von 2,64 (95%-CI, 1,78-3,93) und einem Odds Ratio von 2,41 (95%-CI, 1,31-4,42) in der Gruppe der Patienten, in der mehr als eine Ausprägung vertreten war bzw. in welcher die Studien keine Aussage darüber trafen, wie stark die Ausprägung des Ekzems vorwiegend ist (Gruppe 3).

In fünf der 21 Studien sind die Patienten neben atopischer Dermatitis auch an Asthma oder allergischer Rhinokonjunktivitis erkrankt. Erstellt man eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser fünf Studien, ergibt dies ein Odds Ratio von 3,33 (95%-CI, 2,16-5,13) für das dominante Modell (s. Anhang Abbildung 14). Somit zeigt die Metaanalyse auch ohne diese Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis. Folglich hat der Ausschluss der Studien und die Gegebenheit, dass die Patienten neben Neurodermitis auch von anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises betroffen sind, keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

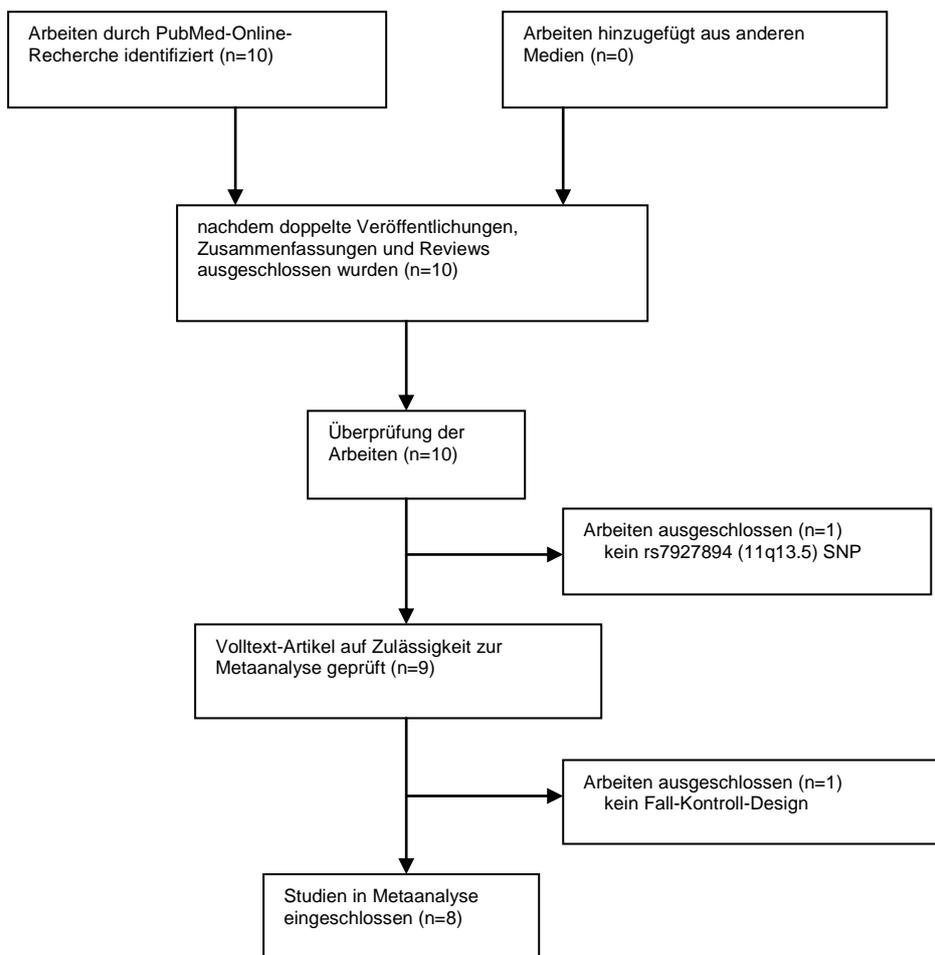
---

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde von 17 Studien erfüllt. Vier Studien machten keine Angabe dazu. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die diese vier Studien ausschließt (s. Anhang Abbildung 15). Das Ergebnis dieser Analyse ergab für das dominante Modell einen Wert von  $OR=3,43$  bei einem 95%-Konfidenzintervall von 2,25 bis 5,24. Folglich hat der Ausschluss der vier Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse, da beide Sensitivitätsanalysen ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen.

2006 stellten Marenholz et al. [28] eine familienbasierte Studie auf, die neben der Fall-Kontroll-Studie anhand von 490 Familien den Einfluss des gemeinsamen Auftretens des R501X und des 2282del4 Filaggrin-Polymorphismus auf das Erkrankungsrisiko prüfte. Sie stellten ebenfalls ein signifikantes Ergebnis fest.

### 3.4 rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5

Für die Metaanalyse des Polymorphismus rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 wurden acht Studien aus zwei Kontinenten und sechs verschiedenen Ländern analysiert. Insgesamt konnten dabei 4360 Fälle und 7419 Kontrollen erfasst werden. Abbildung 15 verdeutlicht anhand eines Flow Charts die Datensuche und deren Extraktion.



**Abbildung 15: Flow Chart zum rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5**

Eine der acht Studien wurde in Deutschland aufgestellt, eine weitere bezog Probanden sowohl aus Deutschland als auch aus Polen und Tschechien (Mittel- und Osteuropa) ein. Desweiteren kam jeweils eine Studie aus Irland und Österreich sowie drei weitere aus dem Vereinigten Königreich hinzu. Eine asiatische Studie wurde in Japan erstellt. Alle Studien sind im Fall-Kontroll-Design erstellt. Die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien variiert und beträgt in der kleinsten Studie 307 und in der umfangreichsten Studie 4085 Teilnehmer.

Die Studie von Esparza-Gordillo et al. [13] testete 2009 im Anschluss an eine deutsche genomweite Assoziationsstudie, in der sie den Risiko erhöhenden Locus für atopische Dermatitis auf Chromosom 11q13.5 ausmachen konnte, diesen Zusammenhang auch in einer deutschen familienbasierten Studie und in zwei unabhängigen Fall-Kontroll-Studien. Eine dieser zwei Fall-Kontroll-Studien wurde in Deutschland erstellt und eine als deutsch-polnisch-tschechische (mittel-und osteuropäische) Fall-Kontroll-Studie. Aufgrund dieser Gegebenheiten wurden die zwei Fall-Kontroll-Studien als unabhängig voneinander gewertet und in die Metaanalyse mit einbezogen. Marenholz et al. [14] untersuchten ebenfalls diesen Zusammenhang im Jahr 2011 und teilten ihre Probanden, alle aus dem Vereinigten Königreich, wiederum in Untergruppen. Diese Untergruppen teilen sich in Patienten mit ausschließlich atopischem Ekzem und in solche, die außerdem von Asthma und Heuschnupfen betroffen sind. Da sich sowohl die Fall- als auch die Kontrollzahlen unterscheiden und damit auch die Teilnehmerzahlen insgesamt (z.B.: 518 gegenüber 1838 Teilnehmern), wurden diese Studien unabhängig voneinander analysiert und einzeln in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Eigenschaften all dieser Studien sind in Tabelle 4 veranschaulicht.

Das mittlere Alter der Probanden wurde in zwei Studien angegeben und liegt dementsprechend in der Fallgruppe bei 4,71 und 28 Jahren. Dahingegen liegt das mittlere Alter der Kontrollgruppe bei 33,34 und 41 Jahren. Sechs Studien machten keine Angaben zum mittleren Alter ihrer Probanden, weder zu dem der Fall- noch der Kontrollgruppe. Die „minor allele frequency“ wurde in allen acht Studien angegeben. Sie schwankt in der Patientengruppe zwischen 0,129 und 0,489. In der Kontrollgruppe liegt sie zwischen 0,115 und 0,397.

Die Diagnose atopisches Ekzem wurde von vier der acht Studien basierend auf den allgemein anerkannten Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka gestellt, wobei Nomura et al. [40] auch die Diagnose durch Anamnese übernahmen. O'Regan et al. [35] beriefen sich 2010 auf die Kriterien der „UK Working Party“ und Marenholz et al. [14] stellten die Diagnose im Anschluss an einer körperlichen Untersuchung. Die Ausprägung des Ekzems wurde allein in der Studie von O'Regan et al. [35] als moderat bis schwer benannt, alle weiteren Studien trafen keine Aussage dazu oder legten sich nicht auf vorwiegend eine Ekzemausprägung bei der Patientenrekrutierung fest.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in den Abbildungen 15 und 16 in Form von Forest Plots dargestellt. Für das dominante Modell CC vs. CT+TT wurde das Fixed Effects Model herangezogen. Dies ergab ein Odds Ratio von 1,38 (95%-CI, 1,27-1,49). Es zeigt also ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für das rezessive Modell CC+CT

---

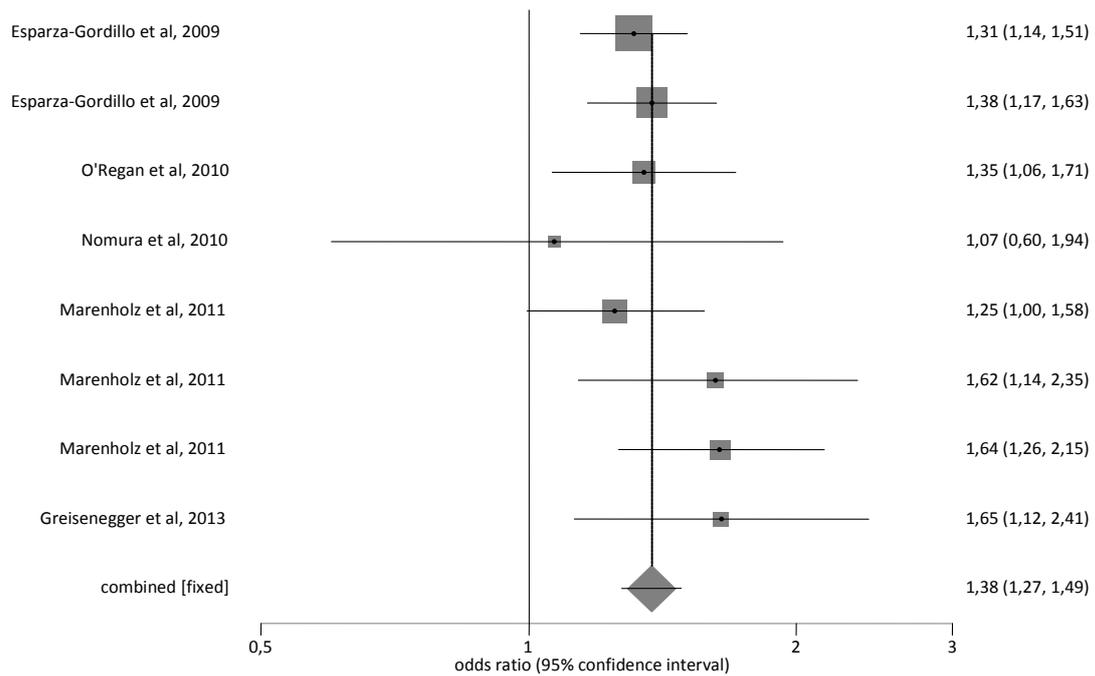
vs. TT wurde ebenfalls das Fixed Effects Model verwendet. Hier lag das Odds Ratio bei 1,35 (95%-CI, 1,22-1,5). Folglich zeigt auch diese Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Zum Ausschluss einer möglicherweise vorhandenen Publication Bias wurden für beide Modelle, dominant und rezessiv, jeweils ein Funnel Plots erstellt. Diese sind in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt. Beide Funnel Plots zeigen eine symmetrische Verteilung. Der Egger-Test ergab einen Wert von  $p=0,46$  für das dominante Modell und  $p=0,35$  für das rezessive Modell. Somit weisen weder die Funnel Plots noch der Test nach Egger auf eine Publication Bias hin und diese kann als nicht vorhanden angenommen werden.

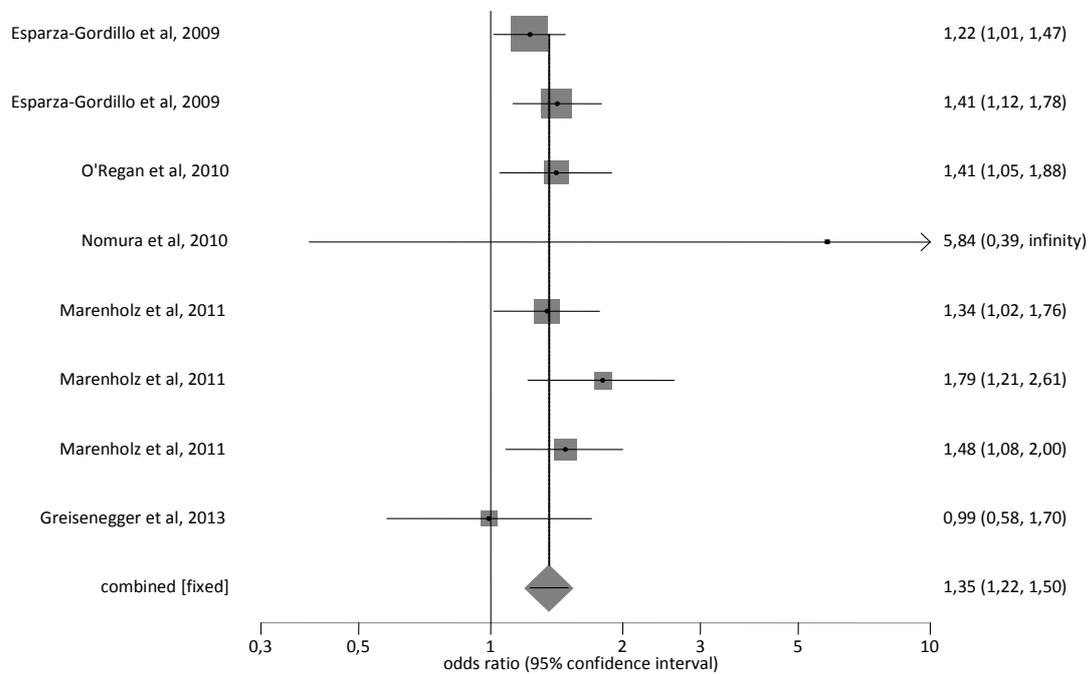
Tabelle 4: Eigenschaften der Studien zum rs7927894 Polymorphismus auf Chromosm 11q13.5

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [CC vs. CT+TT]	OR (95% CI) [CC+CT vs. TT]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Esparza-Gordillo et al. [13]	2009	1356	2729	k.A.	k.A.	0,407	0,363	1,31 (1,14-1,51)	1,22 (1,01-1,47)	Hanifin & Rajka	3	Deutschland	erfüllt
Esparza-Gordillo et al. [13]	2009	1266	1211	k.A.	k.A.	0,415	0,357	1,38 (1,17-1,63)	1,41 (1,12-1,78)	Hanifin & Rajka	3	Mittel- & Osteuropa	erfüllt
O'Regan et al. [35]	2010	510	995	4,17±3,96	33,34±15,54	0,453	0,397	1,35 (1,06-1,71)	1,41 (1,05-1,88)	UK Working Party	2	Irland	erfüllt
Nomura et al. [40]	2010	194	113	k.A.	k.A.	0,129	0,115	1,07 (0,6-1,94)	5,84 (0,39-unendlich)	Hanifin & Rajka+ Anamnese	3	Japan	erfüllt
Marenholz et al. [14]	2011	275	243	k.A.	k.A.	0,437	0,39	1,25 (1,0-1,58)	1,34 (1,02-1,76)	körperliche Untersuchung	3	Vereinigtes Königreich	erfüllt
Marenholz et al. [14]	2011	174	1664	k.A.	k.A.	0,489	0,388	1,62 (1,14-2,35)	1,79 (1,21-2,61)	körperliche Untersuchung	3	Vereinigtes Königreich	erfüllt
Marenholz et al. [14]	2011	310	221	k.A.	k.A.	0,458	0,375	1,64 (1,26-2,15)	1,48 (1,08-2,0)	körperliche Untersuchung	3	Vereinigtes Königreich	erfüllt
Greisenegger et al. [41]	2013	275	243	28	41	0,42	0,37	1,65 (1,12-2,41)	0,99 (0,58-1,7)	Hanifin & Rajka	3	Österreich	k.A.
<b>total</b>		4360	7419					1,38 (1,27-1,49)	1,35 (1,22-1,5)				

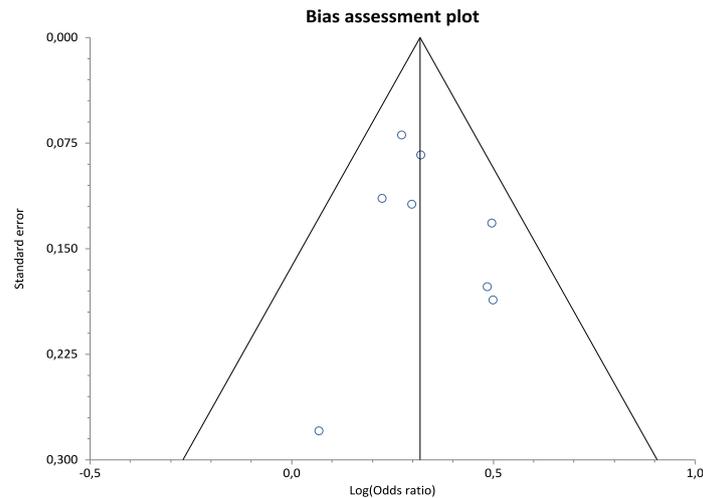
F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen



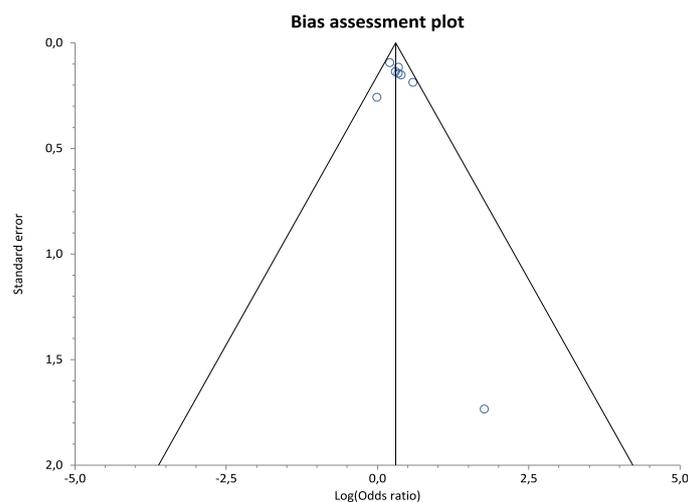
**Abbildung 15: Forest Plot zum rs7927894 Polymorphismus auf Chromosm 11q13.5 (CC vs. CT+TT)**



**Abbildung 16: Forest Plot zum rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 (CC+CT vs. TT)**



**Abbildung 17: Funnel Plot zum rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 (CC vs.CT+TT)**



**Abbildung 18: Funnel Plot zum rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 (CC+CT vs. TT)**

Drei der acht Studien testeten auch den Zusammenhang zwischen dem Filaggrin-Polymorphismus und rs7927894 des Chromosoms 11q13.5 auf einen möglicherweise vorliegenden synergistischen Effekt, da diese beiden die (bisher) bekanntesten Risikofaktoren für das Auftreten von Neurodermitis sind. Marenholz et al. [14] kamen zu dem Ergebnis, dass das gleichzeitige Vorhandensein des kombinierten Genotyps des Filaggrin-Polymorphismus und des Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 einen synergistischen Effekt für das Auftreten des atopischen Ekzems haben. Die Kohorte, in der sie diesen Zusammenhang testeten, entsprach der, in der sie 2006 in Deutschland den Einfluss des FLG-Polymorphismus untersuchten. Dahingegen konnten O'Regan et al. [35] und Nomura et al. [40] diesen Effekt nicht bestätigen.

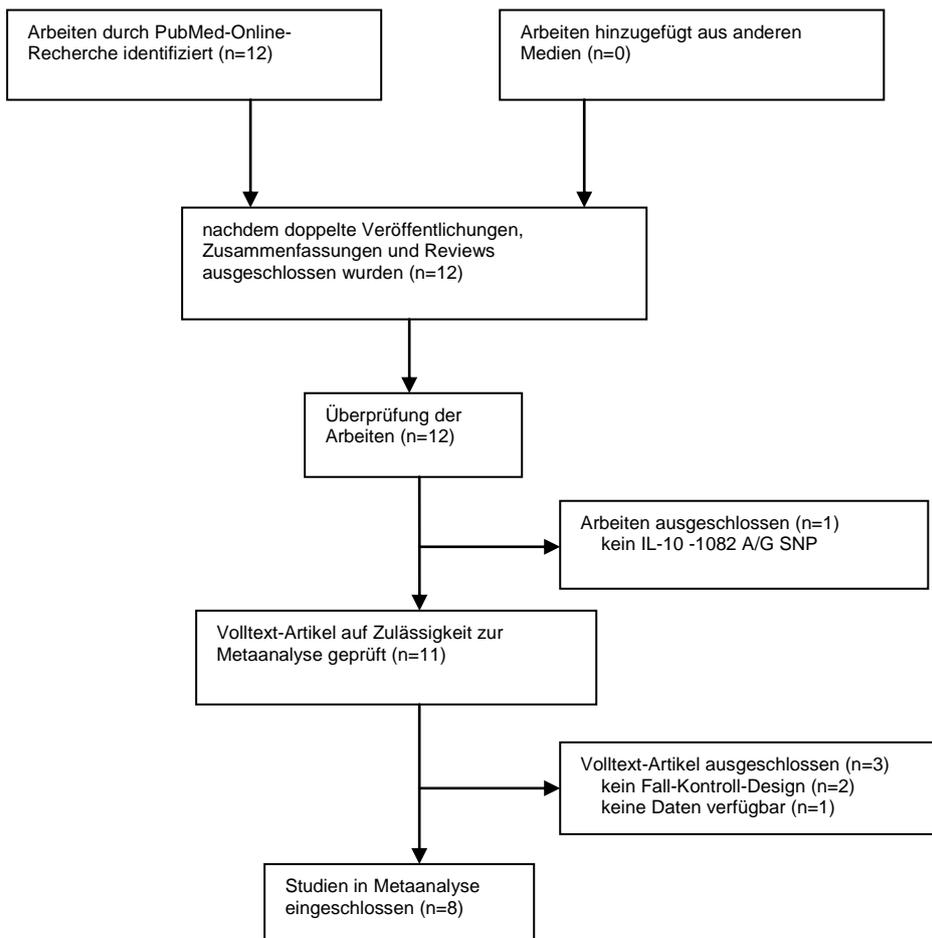
Die Patienten in drei der acht Studien sind neben Neurodermitis auch an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises erkrankt. Aufgrund dieses Umstandes wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, in der diese drei Studien ausgeschlossen wurden. Für das dominante Modell ergab dies ein Odds Ratio von 1,33 (95%-CI, 1,22-1,46) (s. Anhang Abbildung 16). Das Ergebnis ist somit statistisch signifikant. Die Analyse für das rezessive Modell ergab ein Odds Ratio von 1,29 (95%-CI, 1,14-1,46) (s. Anhang Abbildung 17). Da auch dieses Ergebnis statistisch signifikant ist, hat der Umstand, dass die Patienten in drei Studien neben Neurodermitis auch von anderen atopischen Erkrankungen betroffen sind, keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Sieben der acht Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Greisenegger et al. [41] machten keine Angaben dazu. Aufgrund dessen wurde eine Sensitivitätsanalyse für das dominante und rezessive Modell erstellt, in der die Studie ausgeschlossen wurde (s. Anhang Abbildung 18 und Abbildung 19). Das dominante Modell ergab ohne diese Studie ein Odds Ratio von 1,36 (95%-CI, 1,26-1,48) und zeigt somit ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für das rezessive Modell ergab die Sensitivitätsanalyse ein Odds Ratio von 1,37 (95%-CI, 1,24-1,52). Da dieses Ergebnis ebenfalls statistisch signifikant ist, hat der Ausschluss der Studie von Greisenegger et al. keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Esparza-Gordillo et al. [13] untersuchten 2009 den Zusammenhang zwischen dem rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 und Neurodermitis unter anderem in einer unabhängigen familienbasierten Studie, in der 270 deutsche Familien getestet wurden. Auch in dieser Studie wurde der Zusammenhang als signifikant bestätigt.

### 3.5 IL-10 -1082 A/G Polymorphismus

Die Metaanalyse des IL-10 -1082 A/G Polymorphismus umfasst acht Studien aus zwei Kontinenten und sieben verschiedenen Ländern. Zwei Studien stammen aus Asien, die anderen sechs Studien stammen aus Europa. Abbildung 19 veranschaulicht anhand eines Flow Charts den Vorgang der Studiensuche und deren Extraktion.



**Abbildung 19: Flow Chart zum IL-10 -1082 A/G Polymorphismus**

Alle Studien sind im Fall-Kontroll-Design aufgestellt, wobei insgesamt 1019 Fälle und 1441 Kontrollen ausgewertet werden konnten. Die zwei asiatischen Studien stammen aus Korea und Taiwan. Eine der acht Studien aus Europa wurde in Deutschland aufgestellt, eine weitere in Mazedonien, zwei Studien in Polen sowie jeweils eine in Tschechien und im Vereinigten Königreich. Die Eigenschaften dieser acht Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Zahl der Studienteilnehmer variiert zwischen 118 in der kleinsten und 560 in der größten Studie. Das mittlere Alter der Patienten liegt zwischen 3,12 Monaten und 27,3 Jahren, wohingegen das mittlere Alter der Kontrollen bei 10,4

und 36,9 Jahren liegt. Allerdings machten zwei Studien in der Patientengruppe und vier Studien in der Kontrollgruppe keine Angabe dazu. Die „minor allele frequency“ variiert in den Ekzemgruppen zwischen 0,06 und 0,462. Fünf Studien ließen diese Information sowohl in der Ekzemgruppe als auch in der Gruppe der gesunden Probanden aus. In den Studien, in denen diese Information verfügbar war, liegt die „minor allele frequency“ in den Kontrollgruppen zwischen 0,06 und 0,48.

Die Diagnose atopische Dermatitis wurde in fünf der acht Studien nach allgemein anerkannten Kriterien von Hanifin und Rajka gestellt. Reich et al. [16] bezogen sich auf die Kriterien nach „UK Working Party“ und zwei weitere Studien gaben an, die Diagnose basierend auf einer körperlichen Untersuchung gestellt zu haben. Zwei Studien beschrieben die Ausprägung des Ekzems in den Fallgruppen als vorwiegend mild bis moderat. Dahingegen bezogen drei Studien Ekzempatienten mit vorwiegend moderatem bis schweren Ekzem ein. Die Studien aus Korea, Mazedonien und Taiwan machten hierzu keine Aussage.

Chang et al. [42] untersuchten neben dem Zusammenhang zwischen dem IL-10 -1082 A/G Polymorphismus und den Ekzempatienten allgemein auch diesen mit der Untergruppe „infant/ childhood-onset atopic dermatitis“. In dieser Metaanalyse wurde aber nur die Ekzemgruppe der gesamten Patienten und deren Kontrollen ausgewertet, um ein doppeltes Einfließen der Probanden in die Metaanalyse zu vermeiden.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in den Abbildungen 20 und 21 in Form von Forest Plots dargestellt. Für das dominante Modell AA vs. AG+GG ergab sie ein Odds Ratio von 1,09 (95%-CI, 0,87-1,37). Es wurde das Fixed Effects Model verwendet, sowohl für das dominante als auch für das rezessive Modell AA+AG vs. GG. Bei letzterer lag das Odds Ratio bei 1,0 (95%-CI, 0,75-1,33). Folglich zeigt keines der beiden Analysen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Chang et al. [42] differenzierten nicht zwischen den Genotypen AG und GG, sondern fassten sie in einer Gruppe zusammen. Aus diesem Grund konnte diese Studie nicht in das rezessive Modell eingeschlossen werden.

Um eine möglicherweise vorliegende Publication Bias aufzudecken, wurden zwei Funnel Plots erstellt, einen für das dominante und einen für das rezessive Modell. Abbildung 22 und 23 zeigen eine relativ symmetrische Verteilung dieser Funnel Plots. Die Durchführung des Egger-Tests ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,52$ . Für das rezessive Modell ergab der Test den Wert  $p=0,79$ . Folglich gibt es keine Hinweise dafür, dass eine Publication Bias vorliegt.

Tabelle 5: Eigenschaften der Studien zum IL-10 -1082 A/G Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [AA vs. AG+GG]	OR (95% CI) [AA+AG vs. GG]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Arkwright et al. [43]	2001	68	50	8±5	10±4	0,46	0,48	1,14 (0,45-2,88)	0,88 (0,35-2,24)	körperliche Untersuchung	2	Vereinigtes Königreich	erfüllt
Reich et al. [16]	2003	94	214	27,3±9,5	36,9±13,4	k.A.	k.A.	1,25 (0,66-2,44)	1,15 (0,62-2,1)	UK Working Party	2	Deutschland	erfüllt
Chang et al. [42]	2006	188	372	26,9	k.A.	k.A.	k.A.	0,99 (0,47-2,0)	k.A.	Hanifin & Rajka	3	Taiwan	erfüllt
M. H. Sohn et al. [44]	2006	276	140	k.A.	k.A.	0,06	0,06	1,13 (0,58-2,27)	0,25 (0,01-39,96)	Hanifin & Rajka	3	Korea	erfüllt
Lesiak et al. [36]	2011	163	204	11,3	angepasst	k.A.	k.A.	1,17 (0,69-1,99)	0,86 (0,5-1,45)	Hanifin & Rajka	1	Polen	erfüllt
Kayserova et al. [45]	2012	88	102	3,12 Monate	k.A.	k.A.	k.A.	0,5 (0,24-1,01)	1,84 (0,75-4,66)	körperliche Untersuchung	2	Tschechien	nicht erfüllt
Stavric et al. [46]	2012	66	299	k.A.	k.A.	0,462	0,411	2,22 (0,99-5,63)	0,79 (0,14-2,85)	Hanifin & Rajka	3	Mazedonien	erfüllt
Lesiak et al. [20]	2015	76	60	11,4	angepasst	k.A.	k.A.	1,02 (0,47-2,22)	0,88 (0,36-2,16)	Hanifin & Rajka	1	Polen	erfüllt
<b>total</b>		1019	1441					1,09 (0,87-1,37)	1,0 (0,75-1,33)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen

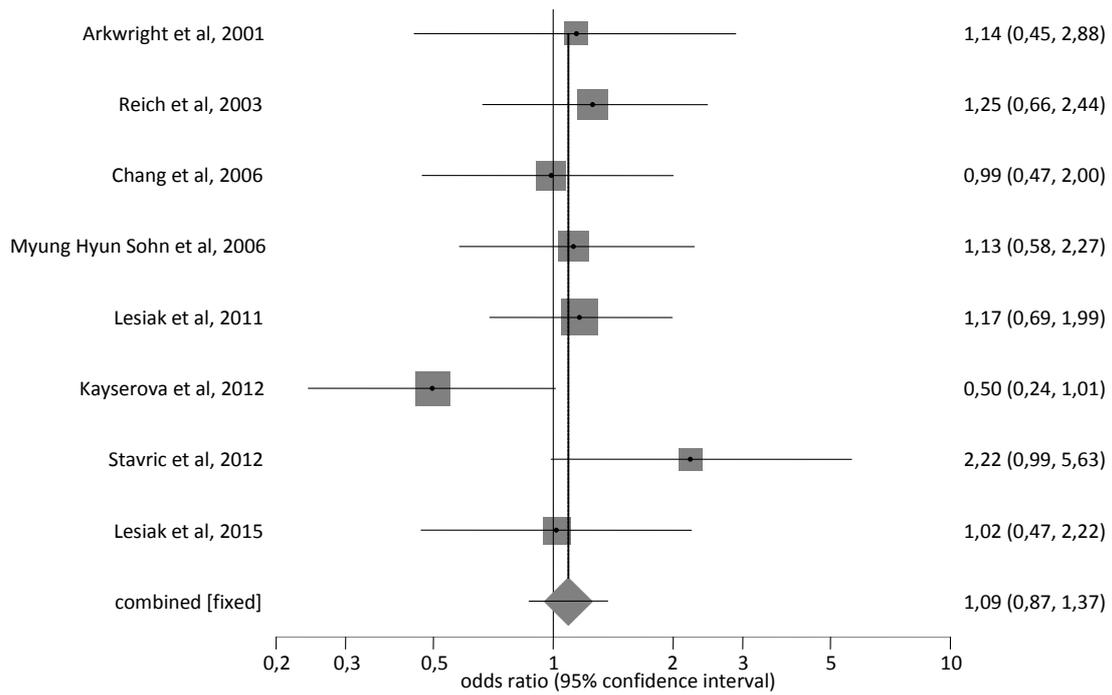


Abbildung 20: Forest Plot zum IL-10 -1082 A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

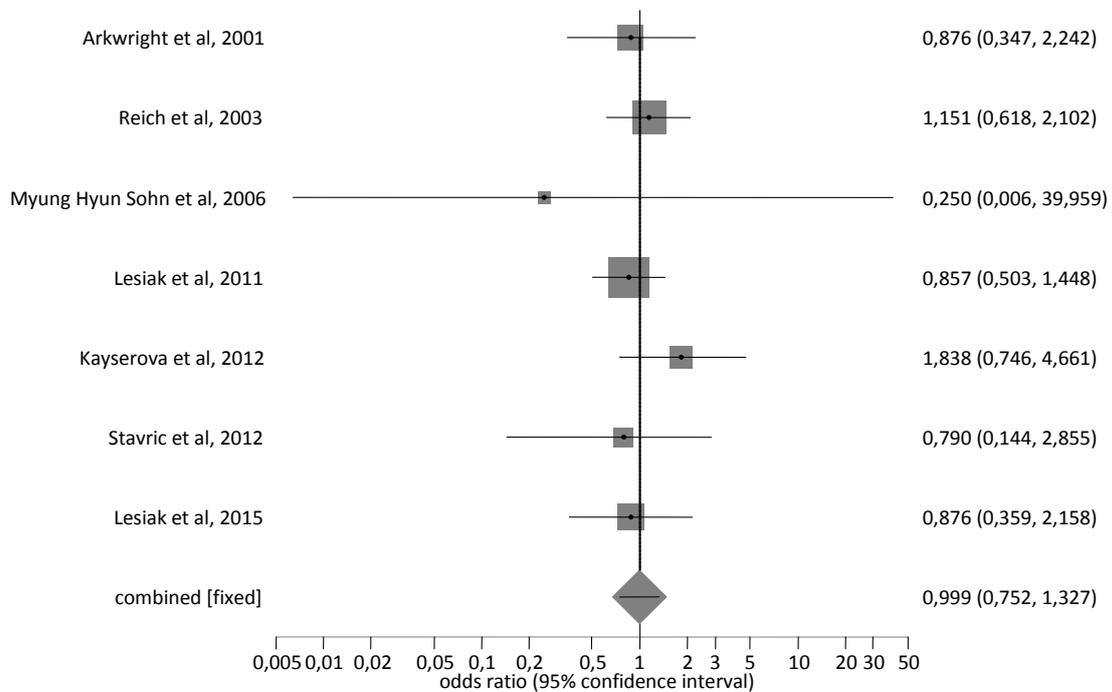


Abbildung 21: Forest Plot zum IL-10 -1082 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

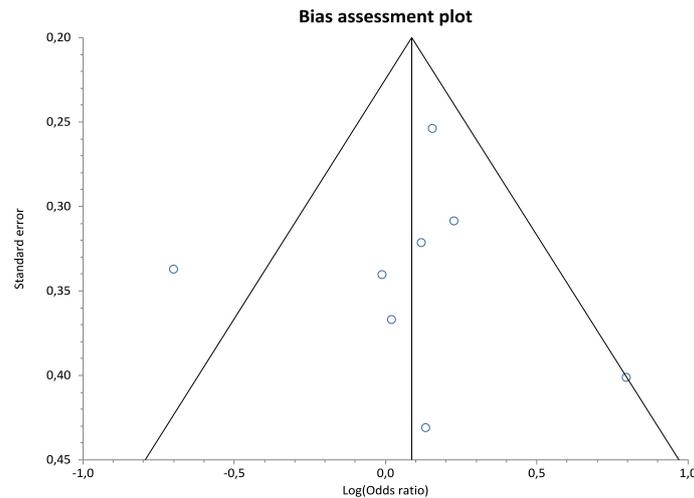


Abbildung 22: Funnel Plot zum IL-10 -1082 A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

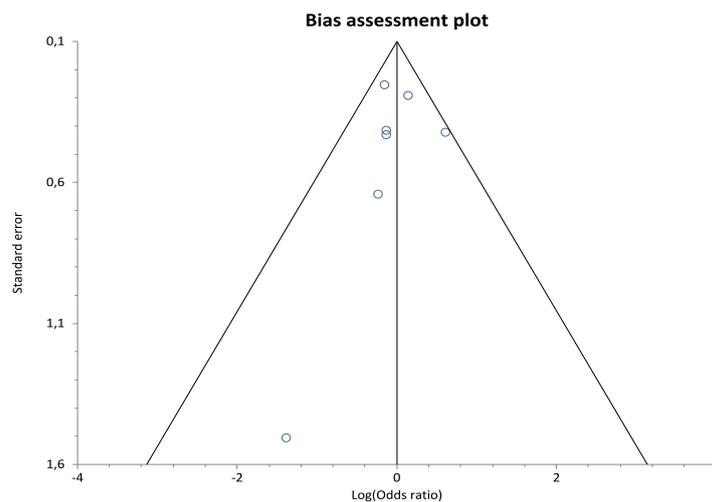


Abbildung 23: Funnel Plot zum IL-10 -1082 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

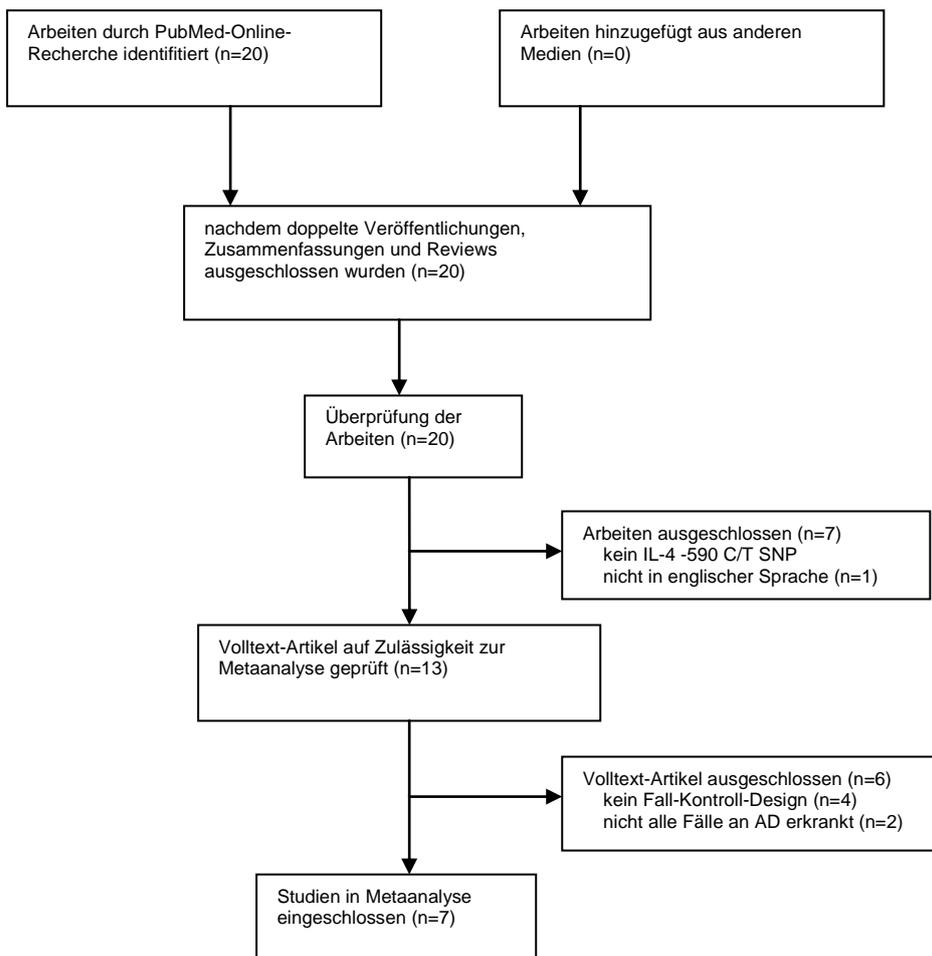
Aufgrund der Gegebenheit, dass in drei Studien die Patienten mit atopischem Ekzem zusätzlich an allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma leiden, wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt. Dabei wurden diese drei Studien von der Metaanalyse ausgeschlossen. Für das dominante Modell ergibt diese ein Odds Ratio von 1,02 (95%-CI, 0,76-1,38) (s. Anhang Abbildung 20). Das rezessive Modell erbrachte ein Odds Ratio von 0,99 (95%-CI, 0,67-1,47) (s. Anhang Abbildung 21). Beide Ergebnisse sind folglich nicht statistisch signifikant. Somit hat der Umstand, dass die Patienten auch von einer anderen Erkrankung des atopischen Formenkreises betroffen sind, keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

---

Sieben der acht Studien erfüllt das Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE). Kayserova et al. [45] gaben an, eine signifikante Abweichung des HWE für den IL-10 -1082 A/G Polymorphismus bei einem p-Wert von 0,0015 analysiert zu haben. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse erstellt, die diese Studie von der Metaanalyse ausschließt (s. Anhang Abbildung 22 und Abbildung 23). Diese Analyse ergab ein Odds Ratio von 1,22 (95%-CI, 0,95-1,55) im dominanten Modell und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 0,92 (95%-CI, 0,68-1,25). Somit ergeben beide Auswertungen kein statistisch signifikantes Ergebnis und der Ausschluss der Studie von Kayserova et al. keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

### 3.6 IL-4 -590 C/T Polymorphismus

Die Grundlage der Metaanalyse des IL-4 -590 C/T Polymorphismus bilden sieben Studien aus drei Kontinenten und sechs verschiedenen Ländern. Von den drei aus Asien stammenden Studien wurden zwei in Japan und eine in Taiwan erstellt. Daneben kommen drei Studien aus Europa, genauer aus Mazedonien, Polen und Tschechien. Eine weitere Studie wurde in Ägypten erstellt. Insgesamt wurden 885 Fälle und 1251 Kontrollen ausgewertet. Der Flow Chart in Abbildung 24 veranschaulicht den Vorgang der Literaturrecherche.



**Abbildung 24: Flow Chart zum IL-4 -590 C/T Polymorphismus**

Die Teilnehmerzahl der einzelnen Studien variierte, wobei 136 Probanden in der kleinsten Studie auf den Zusammenhang des IL-4 -590 C/T SNP und atopischem Ekzem getestet wurden und 560 Probanden in der umfangreichsten Studie. Die Eigenschaften dieser Studien sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Alle Studien sind im Fall-Kontroll-Design aufgestellt und erfüllen das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die Studie von Chang et al. [42] konnte nicht in das rezessive Modell eingeschlossen

werden, da die Angaben zu der Frequenz des homozygoten Genotyps TT fehlten. Diese waren mit dem heterozygoten Genotyp CT in einer Gruppe zusammen gefasst. Auch hier wurde die Gruppe der gesamten Ekzempfälle als Fallgruppe in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Studien aus den Jahren 2009 und 2015 von Guia et al. [47] [48] konnten nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden, da die Patienten der beiden Fallgruppen nicht alle an atopischer Dermatitis erkrankt sind. Eine weitere Studie konnte nicht in die Metaanalyse aufgenommen werden, da sie nicht in englischer, sondern in polnischer Sprache verfasst war. Diese drei Studien werden in folgender Analyse nicht weiter berücksichtigt.

Das mittlere Alter der Ekzemgruppe liegt zwischen 3,12 Monaten und 26,9 Jahren, wobei Stavric et al. [46] weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe eine Angabe dazu machten. In den anderen vier Kontrollgruppen, zu denen diese Angabe in den Studien verfügbar war, liegt das mittlere Alter zwischen 8,9 und 26 Jahren. Die „minor allele frequency“ wurde in drei der sieben Studien sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe angegeben. In der Patientengruppe variiert diese zwischen 0,226 und 0,315. In der Gruppe der gesunden Probanden wurden Werte von 0,19 bis 0,341 berechnet.

Die Diagnose atopische Dermatitis wurde von sechs der sieben Studien auf Basis der allgemein gültigen Kriterien nach Hanifin und Rajka gestellt. Kayserova et al. [45] stellten die Diagnose im Anschluss an die körperliche Untersuchung. Sie bezogen Patienten mit vorwiegend moderater bis schwerer Ekzemausprägung in die Fallgruppe ein. Dahingegen untersuchten Lesiak et al. [20] vorallem Patienten mit mildem bis moderatem Ekzem. Die anderen fünf Studien machten inhomogene Angaben oder ließen diese ganz aus.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abbildung 25 und 26 in Form von Forest Plots dargestellt. Das dominante Modell CC vs. CT+TT ergab unter Verwendung des Fixed Effects Model ein Odds Ratio von 1,16 (95%-CI, 0,91-1,48). Ebenfalls unter Verwendung des Fixed Effects Model ergab das rezessive Modell CC+CT vs. TT ein Odds Ratio von 1,18 (95%-CI, 0,92-1,53). Somit zeigen beide Modelle statistisch nicht signifikante Resultate. Die zugehörigen Funnel Plots zur Überprüfung der Publication Bias sind in Abbildung 27 und 28 gezeigt. Beide Ergebnisse zeigen eine symmetrische und gleichmäßige Verteilung. Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,66$  und für das rezessive Modell ergab dieser einen Wert von  $p=0,68$ . Das Vorhandensein einer Publication Bias ist somit sehr unwahrscheinlich.

Tabelle 6: Eigenschaften der Studien zum IL-4 -590 C/T Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [CC vs. CT+TT]	OR (95% CI) [CC+CT vs. TT]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Kawashima et al. [49]	1998	210	215	10	11	0,26	0,3	1,12 (0,51-2,47)	1,31 (0,88-1,96)	Hanifin & Rajka	3	Japan	erfüllt
Tanaka et al. [50]	2001	190	116	24	26	k.A.	k.A.	1,1 (0,43-2,73)	0,99 (0,6-1,62)	Hanifin & Rajka	3	Japan	erfüllt
Chang et al. [42]	2006	188	372	26,9	k.A.	k.A.	k.A.	0,97 (0,62-1,52)	k.A.	Hanifin & Rajka	3	Taiwan	erfüllt
Kayserova et al. [51]	2012	88	102	3,12 Monate	k.A.	k.A.	k.A.	1,94 (0,99-3,8)	0,92 (0,18-4,45)	körperliche Untersuchung	2	Tschechien	erfüllt
Stavric et al. [46]	2012	27	286	k.A.	k.A.	0,315	0,341	0,72 (0,3-1,8)	2,71 (0,05-28,63)	Hanifin & Rajka	3	Mazedonien	erfüllt
Hussein et al. [52]	2014	106	100	8,1 ± 4,3	8,9 ± 3,4	0,226	0,19	1,29 (0,7-2,39)	1,28 (0,37-4,65)	Hanifin & Rajka	3	Ägypten	erfüllt
Lesiak et al. [20]	2015	76	60	11,4	angepasst	k.A.	k.A.	1,95 (0,21-23,92)	1,22 (0,58-2,54)	Hanifin & Rajka	1	Polen	erfüllt
<b>total</b>		885	1251					1,16 (0,91-1,48)	1,18 (0,92-1,53)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen

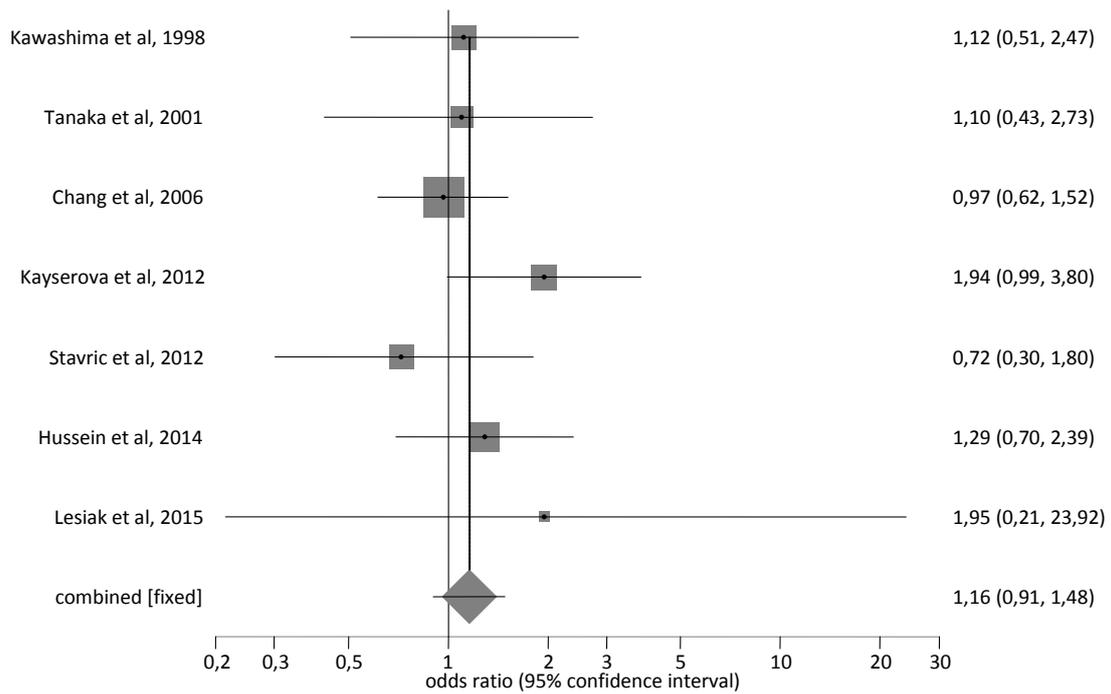


Abbildung 25: Forest Plot zum IL-4 -590 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

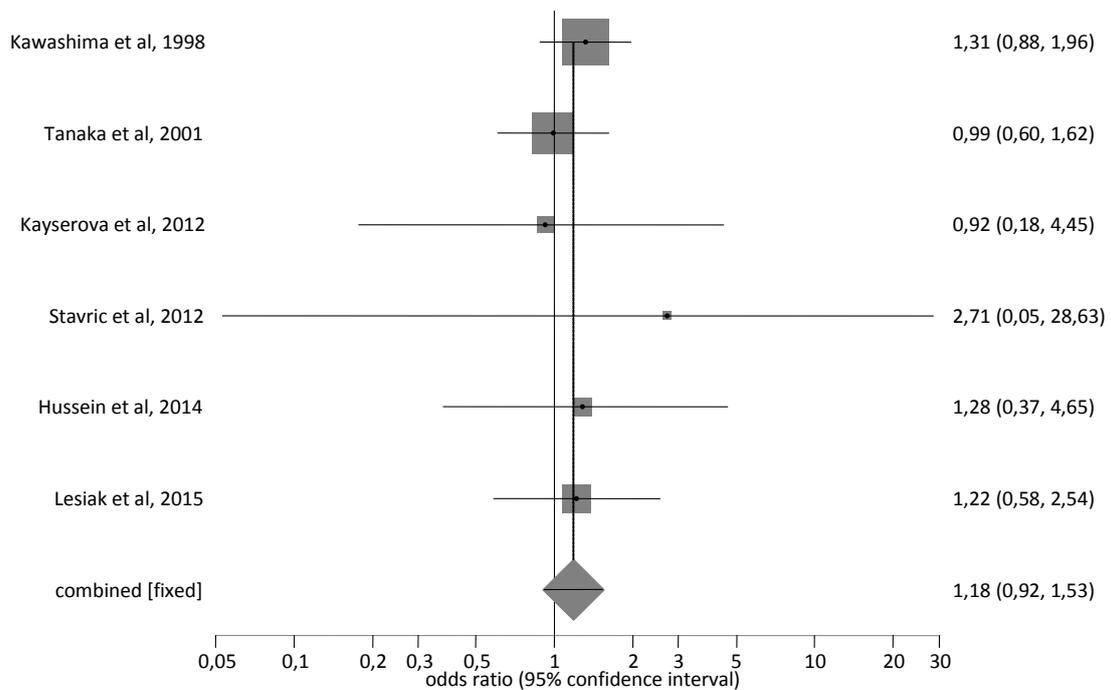


Abbildung 26: Forest Plot zum IL-4 -590 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

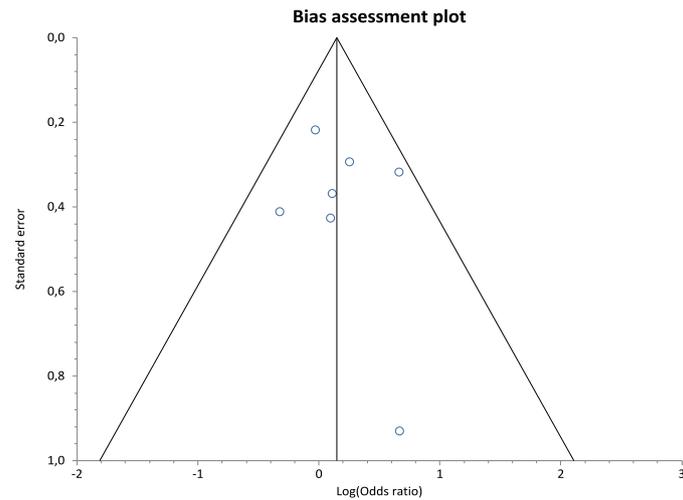


Abbildung 27: Funnel Plot zum IL-4 -590 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

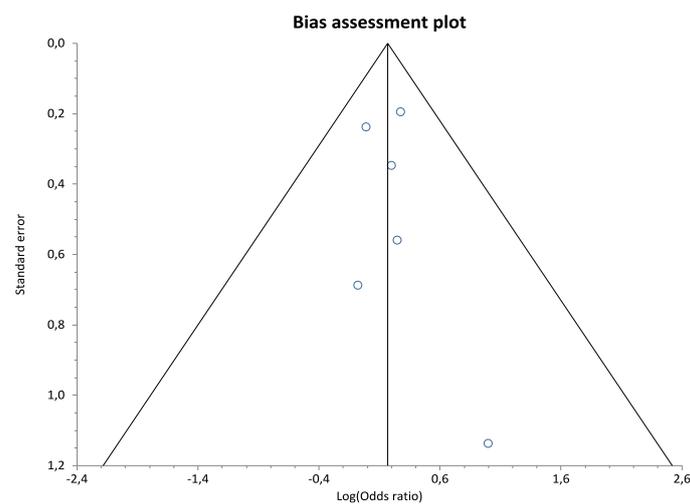
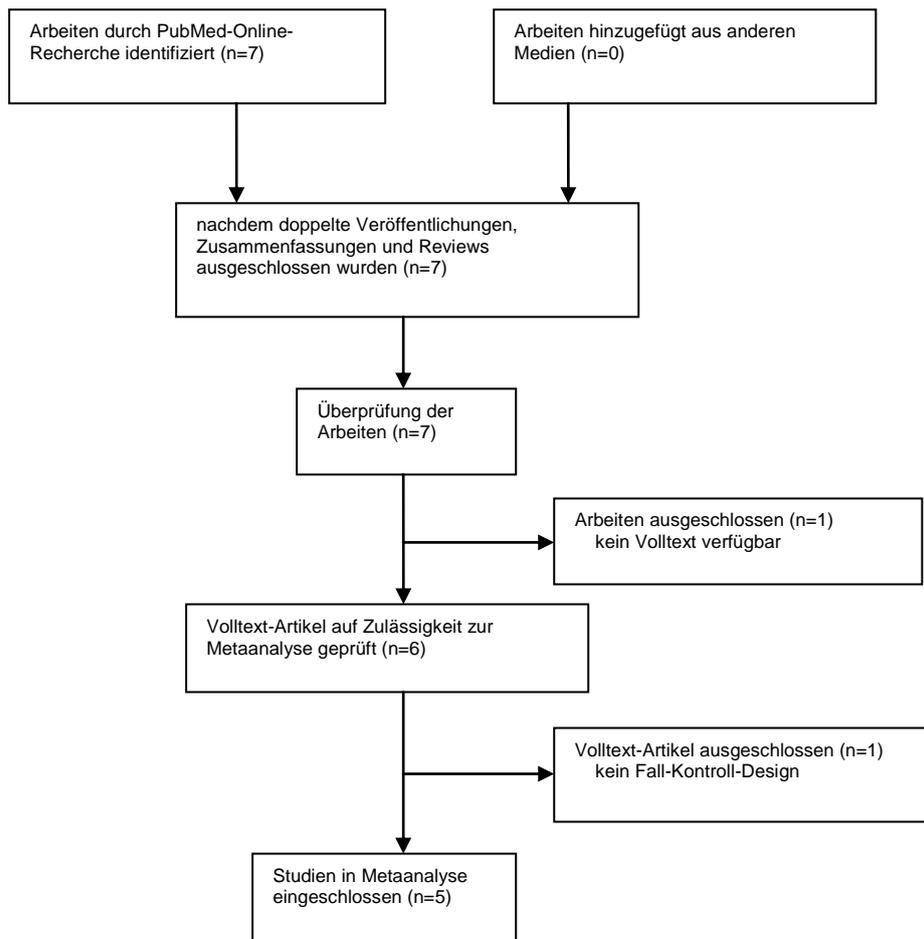


Abbildung 28: Funnel Plot zum IL-4 -590 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

Elliott et al. [53] untersuchten 2001 den Zusammenhang zwischen dem IL-4 -590 C/T Polymorphismus und atopischem Ekzem in 101 australischen Familien. Auch sie konnten keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Söderhäll et al. [54], die 2002 in einer familienbasierten Studie Gleiches in 406 schwedischen Familien testeten. Aufgrund des familienbasierten Designs wurden diese zwei Studien nicht in die Metaanalyse eingeschlossen.

### 3.7 TNF- $\alpha$ -308 G/A Polymorphismus

Die Grundlage der Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Neurodermitis und dem TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus bilden fünf Studien aus zwei Kontinenten und fünf verschiedenen Ländern. Insgesamt wurden 529 Neurodermitispatienten und 1094 gesunde Kontrollen analysiert. Der Flow Chart, der in Abbildung 29 dargestellt ist, veranschaulicht den Vorgang der Literaturrecherche.



**Abbildung 29: Flow Chart zum TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus**

Zwei Studie stammen aus Asien (Iran und Taiwan), die drei europäischen Studien wurden in Deutschland, Mazedonien und dem Vereinigten Königreich erstellt. In Tabelle 7 sind die Charakteristika der einzelnen Studien dargestellt. Alle Studien sind im Fall-Kontroll-Design aufgestellt. Die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien variiert und liegt in der kleinsten Studie bei 163 und in der umfangreichsten Studie bei 560 Teilnehmern. Allerdings konnte die Studie von Behniafard et al. [55] nicht in die Analyse des rezessiven Modells eingeschlossen werden, da sie weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe den homozygoten Genotyp für das mutierte Allel (AA) ausfindig

machen konnten. Dies ist für das Statistikprogramm nicht auswertbar. Chang et al. [42] fassten die Genotypen GA und AA in einer Gruppe zusammen, sodass diese Studie ebenfalls nicht im rezessiven Modell berücksichtigt wurde. Aus der Studie von Rafatpanah et al. [17] wurde die Kohorte „Caucasians only“ in die Metaanalyse eingeschlossen, da sie sich in Fall- und Kontrollzahl kaum von der Kohorte „total population“ unterscheidet und die ethnische Zuordnung somit gegeben war.

Das mittlere Alter der Patientengruppe liegt zwischen 4 und 27,3 Jahren, wurde jedoch in zwei Studien nicht angegeben. Das mittlere Alter der gesunden Probanden wurde allein in zwei Studien angegeben und liegt bei 11 und 36,9 Jahren. Die drei weiteren Studien machten keine Angabe dazu. Die „minor allele frequency“ wurde für beide Gruppen in drei Studien angegeben und schwankt in der Patientengruppe zwischen 0,051 und 0,16. In der Kontrollgruppe liegt diese zwischen 0,123 und 0,23.

Die Diagnose atopische Dermatitis basierte in drei Studien auf den allgemein anerkannten Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka, die zwei anderen Studien beriefen sich auf die Kriterien der „UK Working Party“. Die Ausprägung des Ekzems wurde in zwei Studien als moderat bis schwer angegeben, wohingegen drei Studien keine Angaben dazu machten oder sich in der Patientenrekrutierung nicht auf vorwiegend einen Ausprägungsgrad beschränkten.

Das Ergebnis der Metaanalyse des dominanten Modells GG vs. GA+AA ist in Abbildung 30 in Form eines Forest Plots dargestellt. Unter Verwendung des Random Effects Model ergab diese Analyse ein Odds Ratio von 0,76 (95%-CI, 0,47-1,22). Somit ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Für das rezessive Modell GG+GA vs. AA, für welches das Fixed Effects Model verwendet wurde, lag das Odds Ratio bei 1,47 (95%-CI, 0,43-5,09). Abbildung 31 zeigt den Forest Plot des rezessiven Modells. Auch das Ergebnis dieser Analyse weist keine statistische Signifikanz auf. Abbildung 32 zeigt den zum dominanten Modell zugehörigen Funnel Plot. Hier zeigt sich eine relativ symmetrische Verteilung. Der Egger-Test gibt mit einem Wert für  $p=0,06$  ebenfalls keinen Hinweis für eine Publication Bias. Diese kann somit als nicht vorhanden angenommen werden. Für das rezessive Modell entfällt diese Untersuchung auf Publication Bias aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien. Das Statistikprogramm berechnet den Funnel Plot und den Egger-Test bei einer Anzahl von weniger als vier Studien nicht mehr.

Tabelle 7: Eigenschaften der Studien zum TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [GG vs. GA+AA]	OR (95% CI) [GG+GA vs. AA]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Rafatpanah et al. [17]	2003	93	70	4	11	0,16	0,23	0,49 (0,24-1,0)	1,33 (0,13-13,9)	UK Working Party	3	Vereinigtes Königreich	erfüllt
Reich et al. [16]	2003	94	214	27,3 $\pm$ 9,5	36,9 $\pm$ 13,4	k.A.	k.A.	1,08 (0,6-1,92)	4,32 (0,03-180,6)	UK Working Party	2	Deutschland	nicht erfüllt
Chang et al. [42]	2006	188	372	26,9	k.A.	k.A.	k.A.	1,24 (0,67-2,24)	k.A.	Hanifin & Rajka	3	Taiwan	erfüllt
Stavric et al. [46]	2012	65	301	k.A.	k.A.	0,123	0,123	0,99 (0,49-1,93)	1,16 (0,02-11,98)	Hanifin & Rajka	3	Mazedonien	erfüllt
Behniafard et al. [55]	2013	89	137	k.A.	k.A.	0,051	0,142	0,32 (0,13-0,7)		Hanifin & Rajka	2	Iran	k.A.
<b>total</b>		529	1094					0,76 (0,47-1,22)	1,47 (0,43-5,09)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen

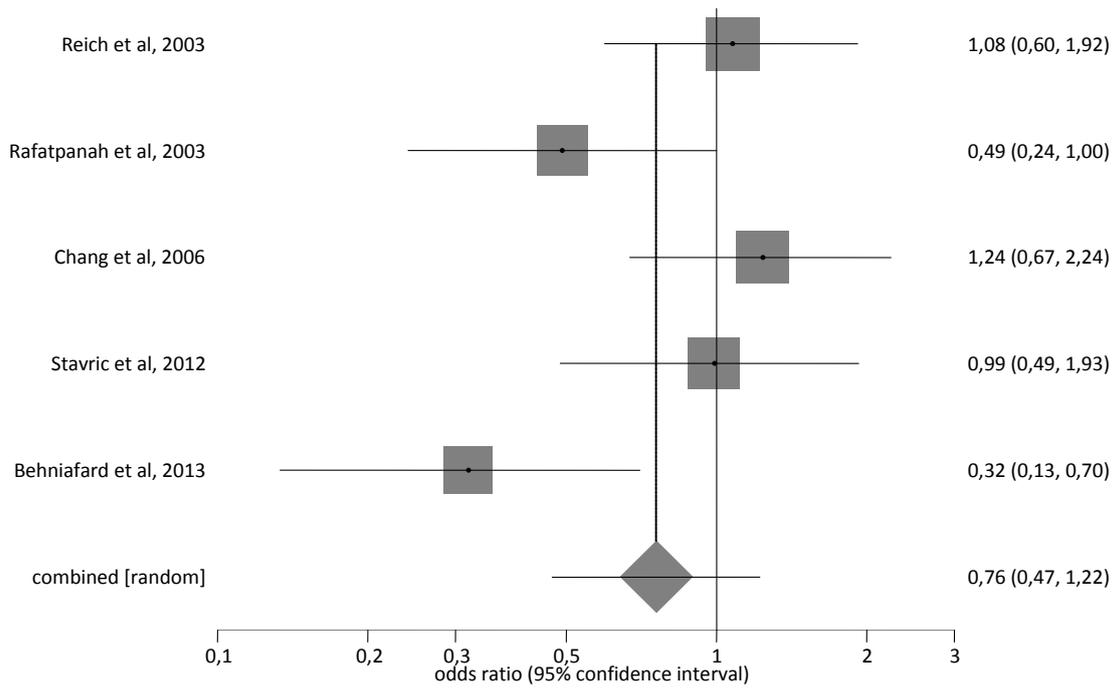


Abbildung 30: Forest Plot zum TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

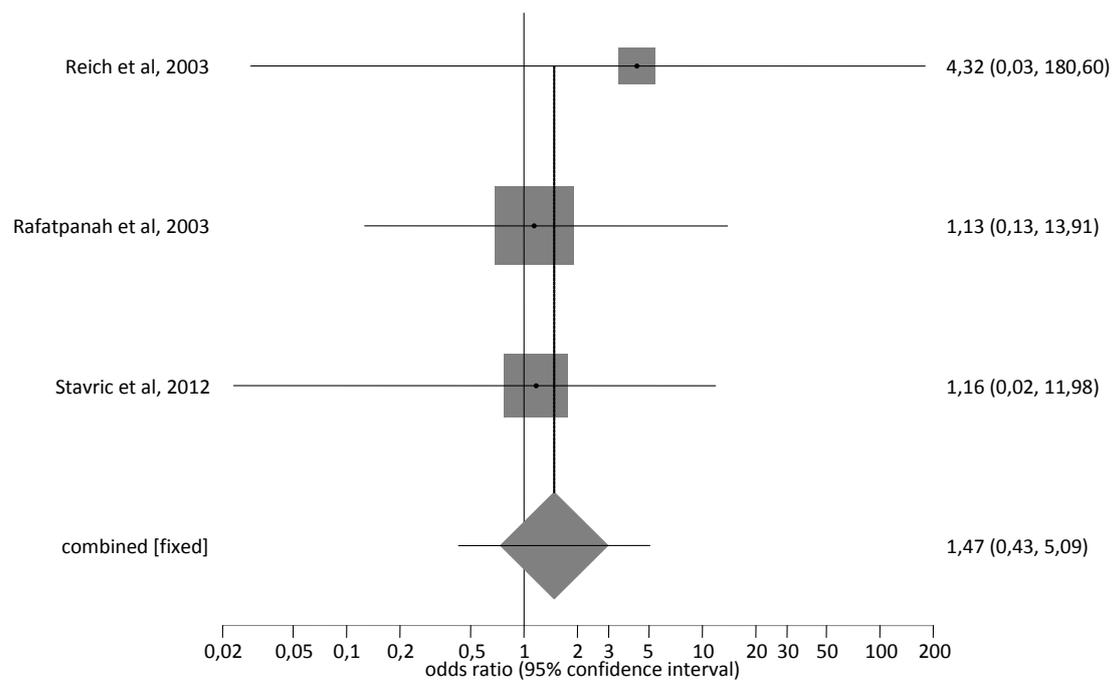
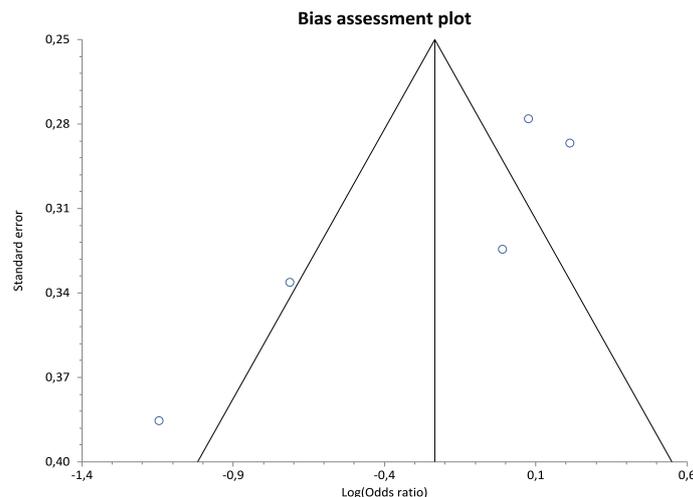


Abbildung 31: Forest Plot zum TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)



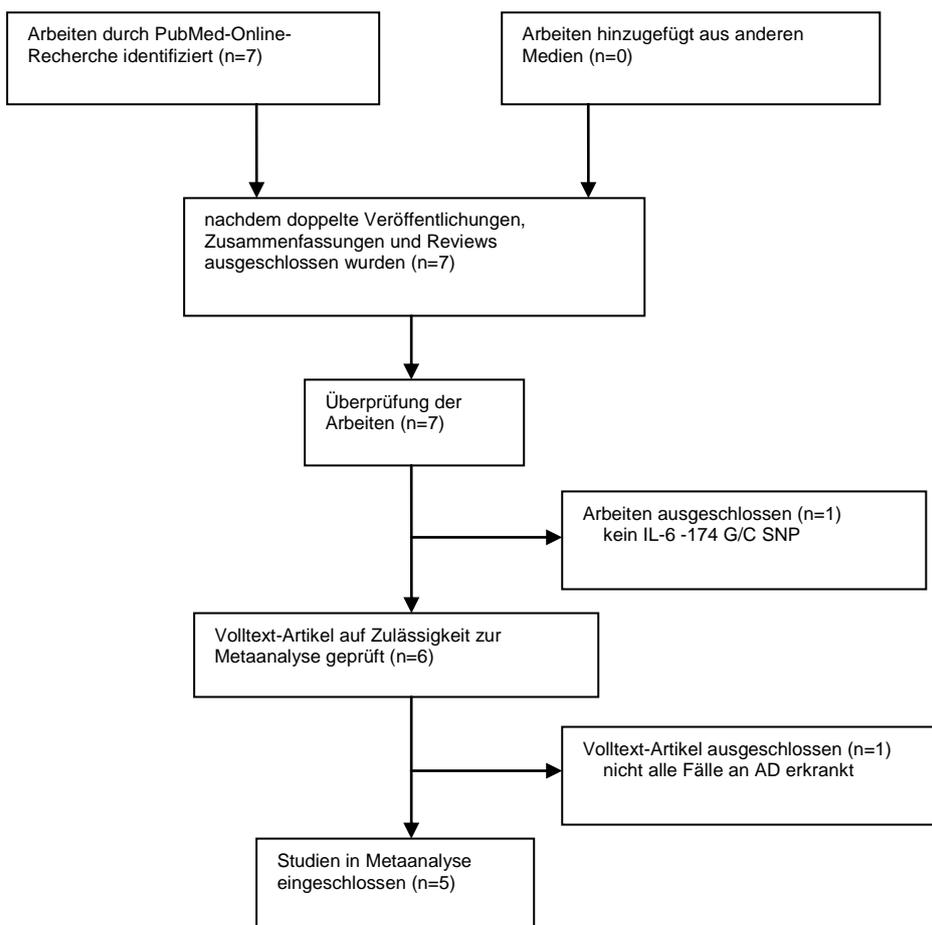
**Abbildung 32: Funnel Plot zum TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)**

Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten teilweise in den Studien von Rafatpanah et al. und Reich et al. neben Neurodermitis auch von Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis betroffen sind, wurden diese zwei Studien in einer Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 24). Die Analyse ergab ein Odds Ratio von 0,76 (95%-CI, 0,35-1,63), somit ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant und der Umstand, dass die Patienten dieser zwei Studien nicht nur an Neurodermitis erkrankt sind, hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse. Von dieser Sensitivitätsanalyse für das rezessive Modell wurde aufgrund der unzureichenden Zahl an Studien, die eingeschlossen werden könnten, abgesehen.

Drei der fünf Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Reich et al. [16] berechneten eine signifikante Abweichung des HWE in der Kontrollgruppe für den TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus. Behniafard et al. [55] machten allein die Aussage, das HWE auf Abweichung in der Kontrollgruppe getestet zu haben, gaben aber das Ergebnis in ihrer Studie nicht an. Aufgrund dessen wurden diese beiden Studien in einer Sensitivitätsanalyse von der Metaanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 25 und 26). Für das dominante Modell ergab diese Analyse ein Odds Ratio von 0,88 (95%-CI, 0,62-1,26), für das rezessive Modell 1,14 (95%-CI, 0,28-4,66). Beide Analysen zeigen somit keine statistische Signifikanz. Folglich hat der Ausschluss dieser beiden Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

### 3.8 IL-6 -174 G/C Polymorphismus

Die Metaanalyse des IL-6 -174 G/C erfasst fünf Studien aus drei verschiedenen Kontinenten. Insgesamt wurden 360 Neurodermitispatienten und 855 gesunde Kontrollen analysiert. Drei Studien wurden in Europa erstellt, in Deutschland, Mazedonien und Tschechien. Daneben stammt jeweils eine Studie aus dem Iran (asiatischer Kontinent) und Ägypten (Afrika). Der Flow Chart in Abbildung 33 veranschaulicht den Vorgang der Datensuche und deren Extraktion.



**Abbildung 33: Flow Chart zum IL-6 -174 G/C Polymorphismus**

Alle Studien wurden im Fall-Kontroll-Design aufgestellt. Die Zahl der Studienteilnehmer schwankt zwischen 117 in der kleinsten und 366 Teilnehmern in der umfangreichsten Studie. Die Eigenschaften aller Studien, die den Zusammenhang zwischen dem IL-6 -174 G/C Polymorphismus und atopischer Dermatitis untersuchen, sind in der Tabelle 8 zusammengefasst. Die Studie von Imboden et al. [56] aus dem Jahr 2006 untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem IL-6 -174 G/C Polymorphismus und unter anderem atopischer Dermatitis, allerdings sind nur circa die Hälfte aller Patienten von

atopischer Dermatitis betroffen, weswegen diese Studie nicht weiter in der Metaanalyse berücksichtigt wird. Das mittlere Alter der Ekzempatienten liegt zwischen 3,12 Monaten und 27,3 Jahren, allerdings machten zwei Studien keine Angabe dazu. Für die Fallgruppe machten allein Reich et al. [16] eine Aussage zum mittleren Alter ihrer Probanden und errechneten dieses auf 36,9 Jahren. Alle weiteren vier Studien gaben nicht das mittlere Alter ihrer Probanden an. In drei Studien wurde sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe die „minor allele frequency“ erwähnt. Diese liegt in der Patientengruppe zwischen 0,169 und 0,5 sowie in der Gruppe der gesunden Kontrollen bei 0,302 und 0,5.

Die Diagnose atopische Dermatitis wurde in zwei Studien anhand der umfassenden Kriterien nach Hanifin und Rajka gestellt. Reich et al. beriefen sich auf die Kriterien der „UK Working Party“ und Settin et al. [57] machten keine Angabe dazu. Drei der fünf Studien rekrutierten Patienten mit moderater bis schwerer Ausprägung des Ekzems, wohingegen zwei Studien keine Aussage zum Ausprägungsgrad des Ekzems ihrer Patienten trafen.

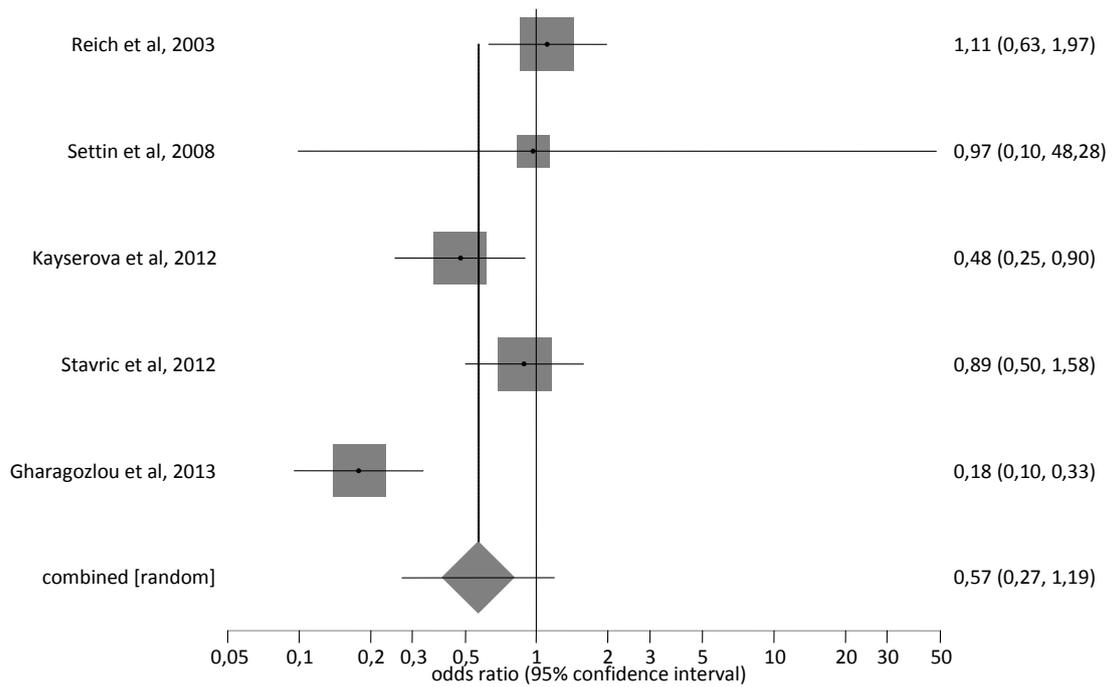
Die Ergebnisse der Metaanalyse des IL-6 -174 G/C Polymorphismus sind in Abbildung 34 und Abbildung 35 in Form von Forest Plots dargestellt. Die Analyse des dominanten Modells GG vs. GC+CC ergab ein Odds Ratio von 0,57 (95%-CI, 0,27-1,19) unter Verwendung des Random Effects Model. Somit ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Das Odds Ratio des rezessiven Modells lag bei 1,13 (95%-CI, 0,77-1,65). Hier wurde das Fixed Effects Model heran gezogen. Auch dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass das dominante Modell unter Verwendung des Fixed Effects Model mit einem Odds Ratio von 0,68 (95%-CI, 0,48-0,98) ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweist. Allerdings würde die Annahme dieses Modells aufgrund der offensichtlich bestehenden Heterogenität (Cochran's Q-Test:  $p = <0,0001$ ) eine falsch-positive Präzision und Signifikanz des Meta-Effektschätzers suggerieren.

Auch für den IL-6 -174 G/C Polymorphismus wurde je ein Funnel Plot sowohl für das dominante als auch für das rezessive Modell erstellt, um eine möglicherweise vorhandene Publication Bias zu entdecken (Abbildung 36 und 37). Beide zeigen eine relativ symmetrische Verteilung. Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,99$  und für das rezessive Modell einen Wert von  $p=0,58$ . Es liegen folglich keine Hinweise für eine Publication Bias vor.

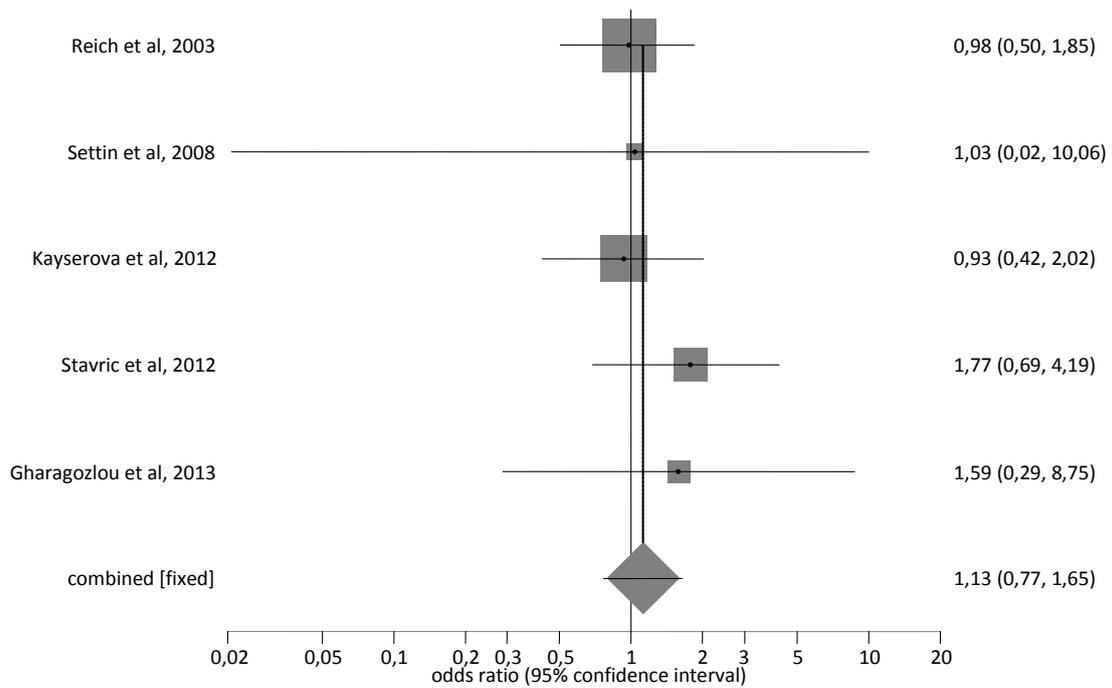
Tabelle 8: Eigenschaften der Studien zum IL-6 -174 G/C Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [GG vs. GC+CC]	OR (95% CI) [GG+GC vs. CC]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Reich et al. [16]	2003	94	214	27,3±9,5	36,9±13,4	k.A.	k.A.	1,11 (0,63-1,97)	0,98 (0,5-1,85)	UK Working Party	2	Deutschland	erfüllt
Settin et al. [57]	2008	19	98	7,5±2,1	k.A.	0,5	0,5	0,97 (0,1-48,28)	1,03 (0,02-10,06)	k.A.	3	Ägypten	k.A.
Kayserova et al. [45]	2012	93	103	3,12 Monate	k.A.	k.A.	k.A.	0,48 (0,25-0,9)	0,93 (0,42-2,02)	körperliche Untersuchung	2	Tschechien	erfüllt
Stavric et al. [46]	2012	65	301	k.A.	k.A.	0,315	0,302	0,89 (0,5-1,58)	1,77 (0,69-4,19)	Hanifin & Rajka	3	Mazedonien	erfüllt
Gharagozlou et al. [15]	2013	89	139	k.A.	k.A.	0,169	0,363	0,18 (0,1-0,33)	1,59 (0,29-8,75)	Hanifin & Rajka	2	Iran	k.A.
<b>total</b>		360	855					0,57 (0,27-1,19)	1,13 (0,77-1,65)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen



**Abbildung 34: Forest Plot zum IL-6 -174 G/C Polymorphismus (GG vs. GC+CC)**



**Abbildung 35: Forest Plot zum IL-6 -174 G/C Polymorphismus (GG+GC vs. CC)**

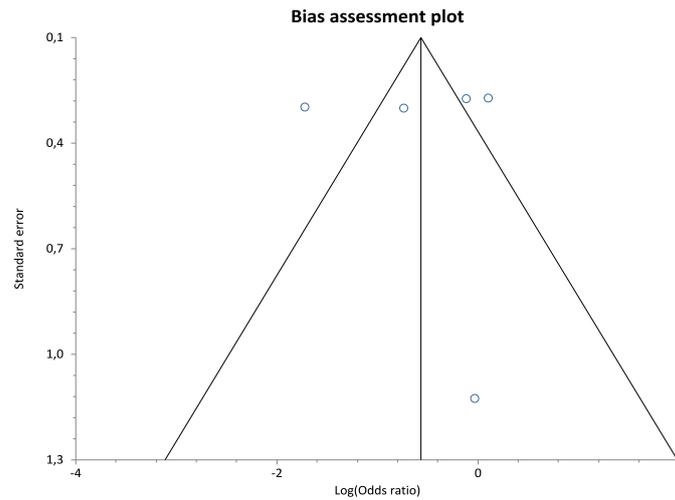


Abbildung 36: Funnel Plot zum IL-6 -174 G/C Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

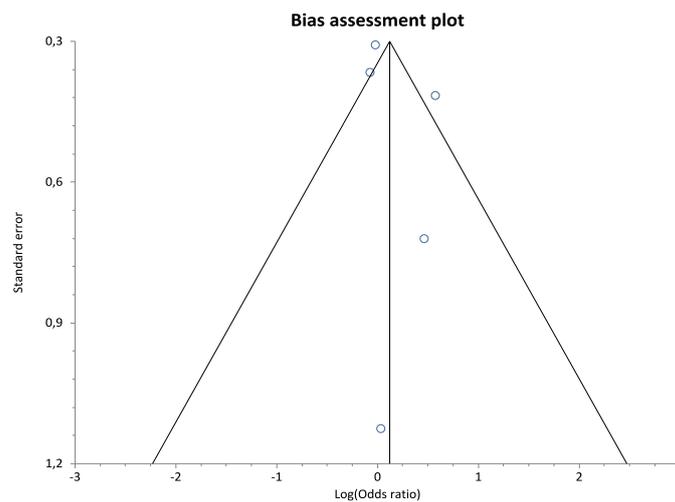


Abbildung 37: Funnel Plot zum IL-6 -174 G/C Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

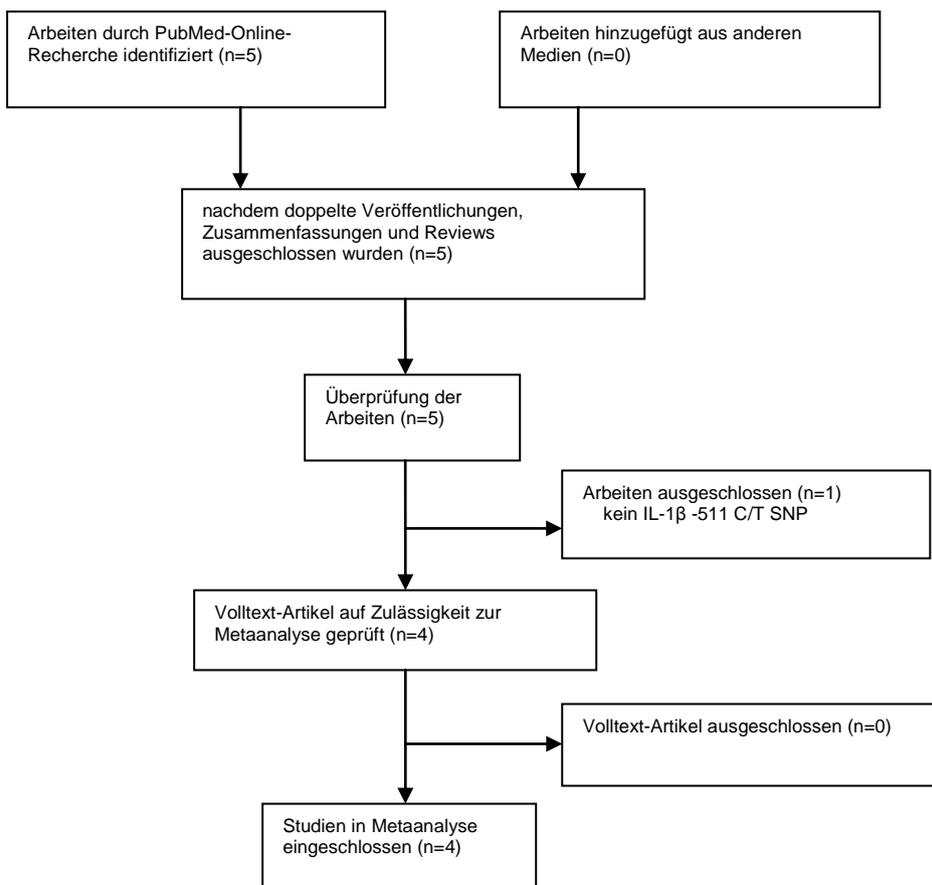
In zwei der fünf Studien sind ein Teil der Patienten, neben Neurodermitis, auch von Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis betroffen. Aus diesem Grund wurden diese zwei Studien in einer Sensitivitätsanalyse von der Metaanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 27 und 28). Diese Analyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 0,43 (95%-CI, 0,17-1,07). Im rezessiven Modell lag das Odds Ratio bei 1,25 (95%-CI, 0,75-2,08). Folglich zeigen beide Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Der Umstand, dass die Patienten nicht nur an Neurodermitis erkrankt sind, hat somit keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

---

Aufgrund der Tatsache, dass Settin et al. und Gharagozlou et al. [15] in ihren Studien keine Information zum Hardy-Weinberg-Equilibrium brachten, wurden diese beiden Studien in einer Sensitivitätsanalyse aus der Metaanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 29 und 30). Dahingegen erfüllen die drei weiteren Studien das HWE. Diese Sensitivitätsanalyse ergab im dominanten Modell ein Odds Ratio von 0,8 (95%-CI, 0,59-1,1) und im rezessiven Modell ein Odds Ratio von 1,1 (95%-CI, 0,73-1,64). Somit zeigen beide Ergebnisse keine statistische Signifikanz auf und der Ausschluss der zwei Studien aus der Metaanalyse hat keinen Einfluss auf das Ergebnis letzterer.

### 3.9 IL-1 $\beta$ -511 C/T Polymorphismus

Die Metaanalyse des IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus umfasst vier Studien mit insgesamt 339 Ekzempatienten und 761 gesunden Kontrollen. Die Studien wurden größtenteils in Europa erstellt, wobei eine Studie aus dem außereuropäischen Ausland stammt. Der Flow Chart in Abbildung 38 zeigt das Vorgehen während der Literaturrecherche.



**Abbildung 38: Flow Chart zum IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus**

Alle Studien sind auch hier im Fall-Kontroll-Design aufgestellt. Die drei europäischen Studien stammen aus Deutschland, Mazedonien und dem Vereinigten Königreich. Eine weitere Studie wurde im Iran erstellt. Die Eigenschaften der Studien über den Zusammenhang zwischen dem IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus und atopischer Dermatitis sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Teilnehmerzahl der Studien variiert und liegt in der kleinsten Studie bei 197 Teilnehmern, wohingegen die umfangreichste Studie 367 Teilnehmer einschließt. Das mittlere Alter der Probanden wurde von zwei Studien angegeben. Somit liegt das mittlere Alter der Patienten bei 4 bzw. 27,3 Jahren und das mittlere Alter der Kontrollen bei 11 bzw. 36,9 Jahren. Die „minor allele frequency“ lag in drei der vier Studien zwischen 0,23 und 0,46 in der Ekzemgruppe

sowie zwischen 0,18 und 0,45 in der Kontrollgruppe. Reich et al. [16] machten keine Angabe dazu.

Die Diagnose atopisches Ekzem wurde von drei der vier Studien basierend auf allgemein anerkannten Diagnosekriterien gestellt, zwei Studie orientierten sich dabei an den Kriterien der „UK Working Party“, eine Studie stellte die Diagnose nach Hanifin und Rajka und Behniafard et al. [58] machten in ihrer Studie von 2012 keine Angabe dazu. Die Ausprägung der atopischen Dermatitis wurde in zwei der vier Studien als moderat bis schwer angegeben, wohingegen die zwei weiteren Studien keine Angabe dazu machten.

Abbildung 39 und 40 zeigen in Form von Forest Plots die Ergebnisse der Metaanalyse zum IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus anhand des dominanten und rezessiven Modells. Für das dominanten Modell CC vs. CT+TT wurde in der Analyse das Fixed Effects Model verwendet, die ein Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,96-1,66) ergab. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant. Für das rezessive Modell CC+CT vs. TT, bei dem ebenfalls das Fixed Effects Model verwendet wurde, ergab die Analyse ein Odds Ratio von 1,32 (95%-CI, 0,88-2,0). Auch dieses Ergebnis zeigt keine statistische Signifikanz.

Um eine Publication Bias ausschließen zu können, wurden für beide Modelle, dominant und rezessiv, Forest Plots erstellt. Diese sind in den Abbildungen 41 und 42 zu sehen. Beide zeigen eine relativ symmetrische Verteilung. Der Egger-Test ergab für das dominante Modell einen Wert von  $p=0,85$  und für das rezessive Modell  $p=0,72$ . Somit kann davon ausgegangen werden, dass keine Publication Bias vorliegt.

Tabelle 9: Eigenschaften der Studien zum IL-1 $\beta$ -511 C/T Polymorphismus

Autor	Jahr	n(F)	n(K)	mittleres Alter & SD(F)	mittleres Alter & SD(K)	MAF(F)	MAF(K)	OR (95% CI) [CC vs. CT+TT]	OR (95% CI) [CC+CT vs. TT]	Diagnose basierend auf:	Ausprägung des Ekzems	Herkunft	HWE
Rafatpanah et al. [17]	2003	90	107	4	11	0,23	0,18	1,19 (0,63-2,24)	3,38 (0,78-20,3)	UK Working Party	3	Vereinigtes Königreich	erfüllt
Reich et al. [16]	2003	94	214	27,3 $\pm$ 9,5	36,9 $\pm$ 13,4	k.A.	k.A.	1,26 (0,75-2,14)	1,3 (0,51-3,11)	UK Working Party	2	Deutschland	erfüllt
Behniafard et al. [58]	2012	89	139	k.A.	k.A.	0,46	0,45	0,76 (0,41-1,43)	1,63 (0,78-3,4)	k.A.	2	Iran	k.A.
Stavric et al. [46]	2012	66	301	k.A.	k.A.	0,394	0,329	2,08 (1,14-3,9)	0,65 (0,22-1,65)	Hanifin & Rajka	3	Mazedonien	erfüllt
<b>total</b>		339	761					1,26 (0,96-1,66)	1,32 (0,88-2,0)				

F=Fälle; K=Kontrollen; k.A.=keine Angabe; SD=Standardabweichung; 1=mild bis moderat; 2=moderat bis schwer; 3=nicht angegeben oder inhomogen

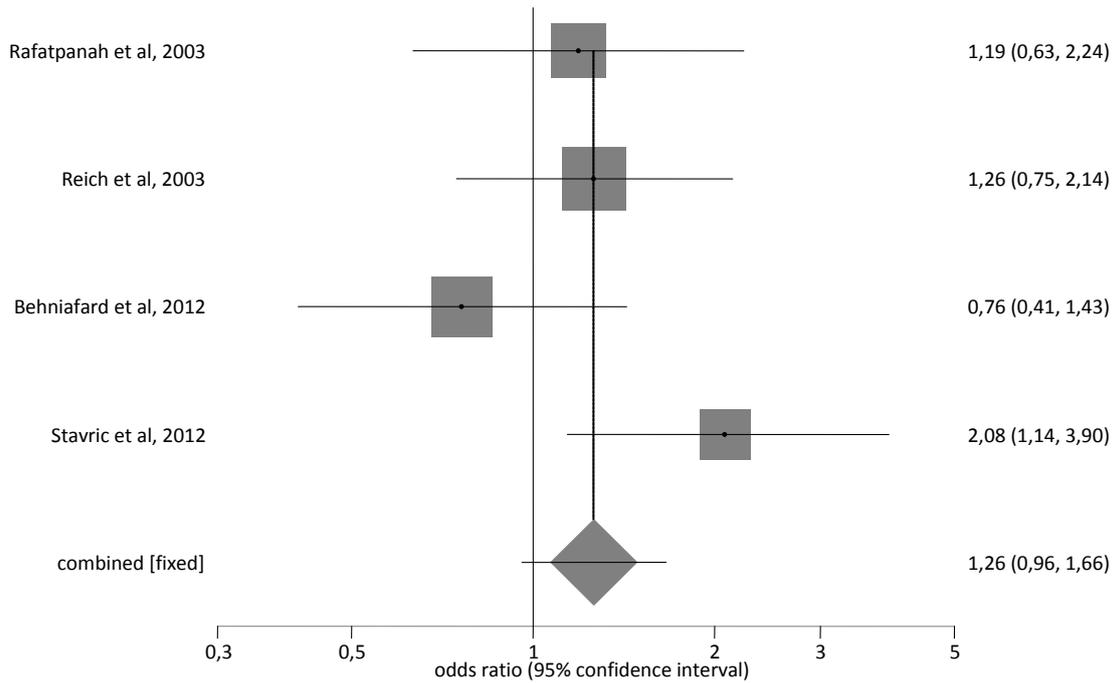


Abbildung 39: Forest Plot zum IL-1β -511 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

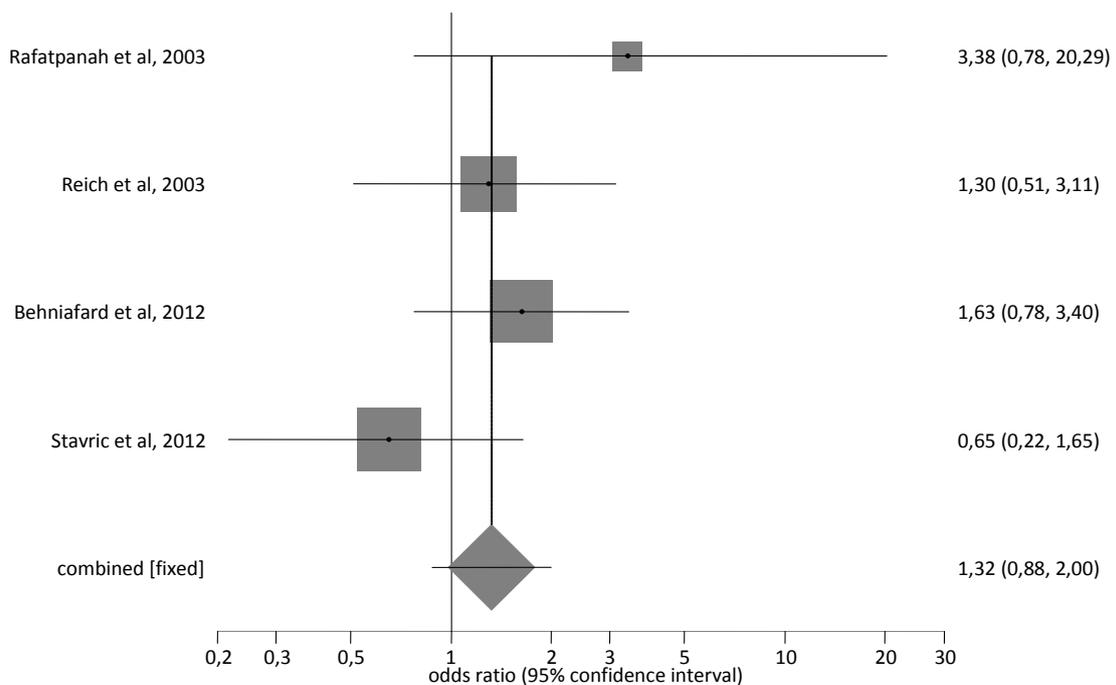
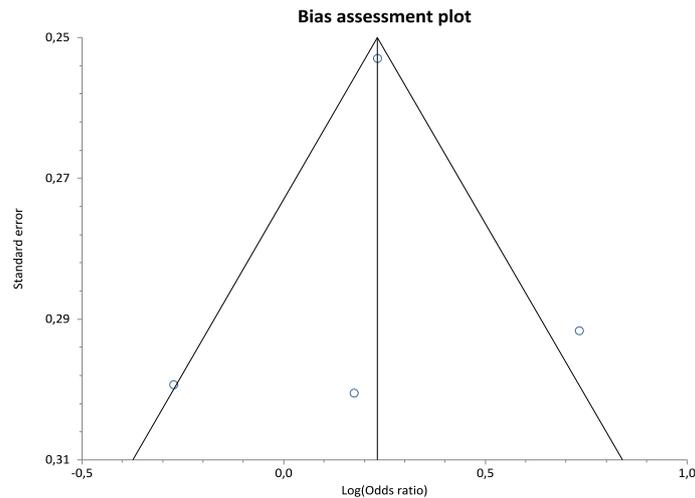
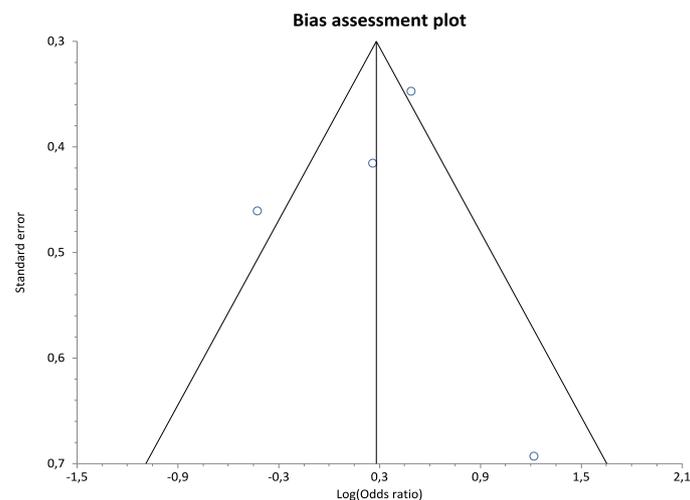


Abbildung 40: Forest Plot zum IL-1β -511 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)



**Abbildung 41: Funnel Plot zum IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)**



**Abbildung 42: Funnel Plot zum IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)**

Aufgrund der Tatsache, dass zwei der vier Patientengruppen auch Patienten einschließen, die neben Neurodermitis auch an anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises erkrankt sind, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser beiden Studien erstellt (s. Anhang Abbildung 31 und 32). Für das dominante Modell ergab diese Analyse ein Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,47-3,38) und für das rezessive Modell ein Odds Ratio von 1,13 (95%-CI, 0,67-1,92). Somit zeigen beide Ergebnisse der Analysen keine statistische Signifikanz und der Ausschluss der Studien hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde von drei der vier Studien erfüllt. Behniafard et al. machten keine Angabe dazu, ob die Testung eine signifikante Abweichung ergab oder nicht. Aus diesem Grund wurde diese Studie in einer Sensitivitätsanalyse von der

Metaanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 33 und 34). Diese Analyse ergab für das dominante Modell ein Odds Ratio von 1,46 (95%-CI, 1,06-1,99) und für das rezessive Modell ein Odds Ratio von 1,17 (95%-CI, 0,69-1,97). Somit zeigt die Analyse des rezessiven Modells bei Ausschluss der Analyse weiterhin kein statistisch signifikantes Ergebnis auf.

Die Analyse des dominanten Modells zeigt nun hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit hat der Ausschluss der Studie von Behniafard et al. keinen Einfluss auf das Ergebnis der Analyse des rezessiven Modells, jedoch zeigt sich ein Einfluss auf das Ergebnis der Analyse des dominanten Modells.

### 3.10 Ergänzende Untersuchungsergebnisse

Zuletzt wurden vier weitere Polymorphismen auf deren Zusammenhang mit atopischem Ekzem betrachtet, die aufgrund der unzureichenden Zahl an Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen, nicht in die eigentliche Metaanalyse mit einbezogen werden konnten. Die Ergebnisse sind im Anhang in Form von Forest Plots dargestellt.

Für den RANTES -403 G/A Polymorphismus ergab die Analyse des dominanten Modells unter Verwendung des Fixed Effects Model ein Odds Ratio von 1,29 (95%-CI, 0,97-1,71) sowie ein Odds Ratio von 0,96 (95%-CI, 0,68-1,34) für das rezessive Modell. Auch hier wurde das Fixed Effects Model verwendet. Beide Analysen zeigen somit kein statistisch signifikantes Ergebnis (s. Anhang Abbildung 35 und 36).

Für IL-13 wurden zwei Polymorphismen betrachtet, einmal -1055 C/T und -1112 C/T. Für beide Polymorphismen wurde für die Analysen der dominanten Modelle das Random Effects Model und für die rezessiven Modelle das Fixed Effects Model verwendet. Die Analyse ergab im dominanten Modell für den IL-13 -1055 C/T Polymorphismus ein Odds Ratio von 1,17 (95%-CI, 0,57-2,4) (s. Anhang Abbildung 37) und für das rezessive Modell lag das Odds Ratio bei 1,34 (95%-CI, 0,48-3,74) (s. Anhang Abbildung 38). Beide Ergebnisse zeigen also keine statistische Signifikanz. Der zweite Polymorphismus -1112 C/T des Genabschnitts, kodierend für IL-13, ergab in der Analyse für den Zusammenhang mit Neurodermitis im dominanten Modell ein Odds Ratio von 2,26 (95%-CI, 0,9-5,65). Folglich ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. Dahingegen ergab die Analyse des rezessiven Modells mit einem Odds Ratio von 2,13 (95%-CI, 1,26-3,6) ein statistisch signifikantes Ergebnis (s. Anhang Abbildung 39 und 40).

Für die Analysen des FcεRIα -315 C/T Polymorphismus wurde sowohl für das dominante als auch für das rezessive Modell das Fixed Effects Modell verwendet. Dabei ergab die Analyse des dominanten Modells ein Odds Ratio von 0,89 (95%-CI, 0,78-1,02) und ein Odds Ratio von 0,97 (95%-CI, 0,82-1,16) für der Analyse des rezessiven Modells (s. Anhang Abbildung 41 und 42). Somit sind die Ergebnisse beider Analysen nicht signifikant.

Die Analyse des Polymorphismus CD14 -159 C/T ergab im dominanten Modell unter Verwendung des Random Effects Model ein Odds Ratio von 1,28 (95%-CI, 0,65-2,49) (s. Anhang Abbildung 43). Das Ergebnis ist also statistisch nicht signifikant. Dahingegen ergab die Analyse des rezessiven Modells unter Verwendung des Fixed Effects Model ein Odds Ratio von 1,43 (95%-CI, 1,01-2,02) (s. Anhang Abbildung 44). Diese Analyse zeigt folglich ein statistisch geringfügig signifikantes Ergebnis.

## 4 Diskussion

Als die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung in den westlichen Industriestaaten [4] und einer Lebenszeitprävalenz von 15% [3] ist das atopische Ekzem eine Volkskrankheit. In den vergangenen 30 Jahren hat die Erkrankung einen enormen Inzidenzanstieg erfahren [59], sodass mittlerweile 10-15% aller europäischen Kinder mindestens einmal in ihrem Leben von Neurodermitis betroffen sind. [2]

Kennzeichen der Erkrankung sind eine trockene Haut aufgrund des Barrieredefekts der Epidermis und starker Juckreiz. Immunologisch fallen ein erhöhter Serumspiegel von IgE-Antikörpern, ein Ungleichgewicht zwischen den T-Lymphozyten, welcher zugunsten der TH2-Zellen ausfällt, und ein erhöhter Zytokin-Plasmalevel auf. Daneben spielt der Umwelteinfluss sowie psychische Faktoren eine Rolle in der Pathogenese. Diese multifaktorielle Genese entsteht nicht zuletzt aufgrund von komplex polygen vererbten genetischen Varianten.

Das stetig sich erweiternde Wissen über genetischen Hintergründe der atopischen Dermatitis ermöglicht ein tieferes Verständnis für krankheitsrelevante biologische Prozesse. [3] Dies ist von Bedeutung, da das Fachwissen zur Entwicklung und Optimierung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten beiträgt. Für die Patienten ist dies von hoher Relevanz, da der Juckreiz, von dem das atopische Ekzem immer begleitet ist, für einen hohen Leidensdruck bei den Patienten sorgt. Nächtliche Juck- und Kratzattacken führen zu Schlafmangel und Unkonzentriertheit. Desweiteren führt Kratzen zu Erosionen in der Haut, die weiteren Irritationen und pathogenen Mikroorganismen eine Eintrittspforte in die Haut ermöglichen. Dies führt zu einem Teufelskreis, der die Symptome aufrecht erhält. Außerdem können kosmetisch störende Ekzeme zu sozialer Ausgrenzung und zu Verlust des Selbstwertgefühls führen.

All dies unterstreicht die Relevanz einer Metaanalyse mit allen verwendbaren Studien zum Einfluss bestimmter genetischer Polymorphismen auf das Risiko für atopische Dermatitis. In dieser Metaanalyse wurden neun Polymorphismen anhand von insgesamt 21154 Fällen und 45814 Kontrollen auf deren Einfluss analysiert. Diese waren der R501X, 2282del4 und die Kombination vor allem dieser zwei Filaggrin-SNPs. Daneben wurde die Variante rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 geprüft sowie für die Zytokine die Polymorphismen IL-10 -1082 A/G, IL-4 -590 C/T, TNF- $\alpha$  -308 G/A, IL-6 -174 G/C und IL-1 $\beta$  -511 C/T. Zusätzlich, jedoch nicht in die Metaanalyse eingeschlossen, wurden die Polymorphismen RANTES -403 G/A, für IL-13 neben -

1112 C/T auch -1055 C/T, FcεRIα -315 C/T sowie CD14 -159 C/T berücksichtigt. Zu jedem dieser Polymorphismen und deren Zusammenhang mit dem atopischem Ekzem wurden bereits einige Studien in verschiedenen Ländern erstellt, deren Ergebnisse es aufgrund von unterschiedlichen, teils widersprüchlichen Resultaten in der Gesamtheit zu beurteilen galt.

### **Filaggrin**

Das Filaggrin-Protein ist ein wichtiger Bestandteil in der differenzierten Epidermis, welches, neben weiteren Proteinen, für eine funktionierende Barriere zwischen der Umwelt und tieferen Hautschichten verantwortlich ist, um einerseits einen Wasserverlust und andererseits das Eindringen von Pathogenen zu verhindern. Im Rahmen der Untersuchung der genetischen Prädisposition der atopischen Dermatitis wurden allein in Europa bereits 20 verschiedene Polymorphismen auf Chromosom 1q21 entdeckt, die den Proteinsynthesevorgang des Filaggrins beeinflussen. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die bekanntesten SNPs R501X und 2282del4 sowie deren Kombination.

In diese Metaanalyse der Filaggrin-Polymorphismen und dem Zusammenhang mit atopischer Dermatitis wurden insgesamt 23 verschiedene Studien eingeschlossen. Für den R501X Polymorphismus ergaben 12 Studien in der Analyse des dominanten Modells AA vs. Aa+aa ein signifikantes Ergebnis. Sechs Studien hingegen konnten diesen nicht nachweisen. Das Ergebnis der Metaanalyse des dominanten Modells insgesamt erbrachte ein Odds Ratio von 3,89 (95%-CI, 2,77-5,47). Die Analyse des rezessiven Modells AA+Aa vs. aa ergab ein Odds Ratio von 6,89 (95%-CI, 2,9-16,37). Beide Analysen zeigen somit ein statistisch signifikantes Ergebnis und das Auftreten des mutierten Allels (a) stellt eine deutliche genetische Prädisposition mit erhöhtem Risiko für atopische Dermatitis dar. Der stärkste Zusammenhang zwischen dem R501X SNP und dem atopischem Ekzem konnte in der Gruppe der moderat bis stark ausgeprägten Ekzemfällen ausgemacht werden. Hier lag das Odds Ratio bei 7,47 (95%-CI, 5,89-9,47).

15 Studien in der Analyse des 2282del4 Polymorphismus zeigten anhand des dominanten Modells AA vs. Aa+aa einen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko für atopisches Ekzem. In drei Studien ergab die Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis. Insgesamt ergab die Metaanalyse des dominanten Modells ein Odds Ratio von 3,91 (95%-CI, 2,95-5,19). Das Odds Ratio der Analyse des rezessiven Modells lag bei 10,44 (95%-CI, 4,69-23,22). Somit zeigen auch diese

beiden Ergebnisse statistische Signifikanz, womit der 2282del4 Polymorphismus zweifellos einen Risikofaktor für die Krankheitsentstehung darstellt. Die Analyse des Zusammenhangs von diesem SNP und der Ekzemstärke zeigte, wie auch die Analyse des Zusammenhangs vom R501X Polymorphismus und der Ekzemstärke, den stärksten in der Gruppe der moderat bis stark ausgeprägten Ekzempfälle. Das Odds Ratio lag mit 6,12 (95%-CI, 4,8-7,82) etwa doppelt so hoch wie u.a. das der weniger stark betroffenen Patienten.

Die Metaanalyse zum Zusammenhang des kombinierten Genotyps und atopischer Dermatitis ergab im dominanten Modell AA vs. Aa+aa ein Odds Ratio von 3,3 (95%-CI, 2,3-4,73), wobei 17 Einzelstudien ein signifikantes Ergebnis zeigten. Vier Studien konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Die Analyse des rezessiven Modells ergab ein Odds Ratio von 22,78 (95%-CI, 13,86-37,45). Beide Analysen ergaben statistisch signifikante Ergebnisse und zeigen auf, dass auch die Kombination der zwei Filaggrin-Polymorphismen R501X und 2282del4 sowie weiterer seltener Filaggrin-SNPs eine eindeutige genetische Prädisposition für atopische Dermatitis darstellen. Auch hier zeigte die Analyse zum Zusammenhang der Ekzemstärke und in diesem Fall des kombinierten Genotyps das höchste Odds Ratio mit 7,56 (95%-CI, 6,16-9,29) in der Gruppe der moderaten bis starken Ekzempfälle sowie das höchste Odds Ratio in allen drei Analysen zum Zusammenhang der FLG-Polymorphismen und des Ausprägungsgrad des Ekzems. Somit lässt sich festhalten, dass vor allem eine starke Ekzemausprägung mit den Filaggrin-Polymorphismen assoziiert ist und hierbei insbesondere mit dem kombinierten Genotyp.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Odds Ratio der Analysen aller Filaggrin-Polymorphismen anhand des rezessiven Modells aufgrund der geringen Allelträgerzahl und dem daraus resultierenden breiten 95%-Konfidenzintervall an Präzision und Aussagekraft verliert. Desweiteren scheint die Aussage, dass die oben genannten Filaggrin-Polymorphismen vor allem eine Rolle in der Risikoerhöhung für atopische Dermatitis in Europa spielen, bestätigt, da die Konfidenzintervalle der beiden US-amerikanischen Studien ebenfalls so breit sind, dass auch hier ein stark unsicherer Effektschätzer vorliegt. Es scheinen dort offensichtlich andere Polymorphismen eine größere Rolle in der Risikoerhöhung für atopische Dermatitis zu spielen. Auch in Asien sind andere relevante FLG-Polymorphismen bekannt. So konnte eine asiatische Studie kein mutiertes Allel des R501X FLG-Polymorphismus in der Fallgruppe nachweisen. Zur Bekräftigung dieser Aussagen bedarf es größerer US-amerikanischer und asiatischer Studienpopulationen, in denen dieser Zusammenhang analysiert werden könnte.

Im Jahr 2007 veröffentlichten Baurecht et al. [60] eine Metaanalyse mit neun Studien über den Zusammenhang der Filaggrin-Polymorphismen R501X, 2282del4 sowie der Kombination dieser zwei SNPs und atopischer Dermatitis. Sie konnten ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen, sowohl in der Metaanalyse der Fall-Kontroll- als auch der familienbasierten Studien. Zwei Jahre später erschien die Metaanalyse mit insgesamt 24 Studien von Rodriguez et al. [4] mit der gleichen Fragestellung im Rahmen dieses Themas. Auch sie konnten den signifikanten Einfluss der Polymorphismen des Filaggrin-Gens auf die Krankheitsentstehung auf Basis von sowohl Fall-Kontroll-Studien als auch Familienstudien feststellen. Zusätzlich untersuchten sie unter anderem den Zusammenhang zwischen dem Grad der Ausprägung des Ekzems und der Höhe des Odds Ratio. Auch sie machten die stärkste Assoziation zwischen dem kombinierten Genotyp und der Fallgruppe der moderat bis schwer Betroffenen aus.

### **rs7927894 auf Chromosom 11q13.5**

Hervorzuheben ist die Bedeutung der Entdeckung einer assoziierten Variante (rs7927894) auf Chromosom 11q13.5, die in einer genomweiten Assoziationsstudie im Jahr 2009 ausgemacht werden konnte, da es eine erhebliche Zahl an Patienten gibt, die vom atopischen Ekzem betroffen sind, bei denen aber keines der bisher bekannten Filaggrin-Polymorphismen aufgetreten ist. [41] Diese sind also weder ausreichend noch unabdingbar für die Krankheitsausbildung. Zwar ist die ursächliche Variante auf Chromosom 11q13.5 sowie deren funktioneller Beitrag an der Pathogenese des atopischen Ekzems (noch) nicht bekannt, jedoch lässt die Betrachtung der Funktionen ihrer Nachbargene eine Rolle in der Pathogenese des atopischen Ekzems plausibel erscheinen. Diese sind für die epitheliale Immunität und Differenzierung sowie für einen Einfluss auf regulatorische T-Zellen bekannt. [3]

Aus diesen Gründen ist es sicher angebracht und sinnvoll, weitere Studien, die diesen Risikolocus untersuchen, aufzustellen, um dessen Funktion aufzuklären und die Rolle in der Pathogenese des Ekzems auszumachen. Denn diese Erkenntnisse können der Risikostratifizierung der Patienten und der Entwicklung neuer zielgerichteter Therapeutika dienen.

Die vorliegende Metaanalyse beinhaltet alle bereits veröffentlichten Studien zum Zusammenhang des rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 und atopischer Dermatitis. Die Analyse des dominanten Modells CC vs. CT+TT ergab ein Odds Ratio von 1,38 (95%-CI, 1,27-1,49), wobei zwei Einzelstudien keinen

Zusammenhang aufzeigen konnte. Die Analyse des rezessiven Modells CC+CT vs. TT erbrachte ein Odds Ratio von 1,35 (95%-CI, 1,22-1,5). Auch hier konnten zwei Studien keinen Zusammenhang feststellen. Beide Gesamtergebnisse sind allerdings statistisch signifikant und der Polymorphismus rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 stellt folglich einen genetischen Prädiktor der atopischen Dermatitis dar. Aufgrund der Tatsache, dass keine der beiden Analysen der japanischen Studie ein signifikantes Ergebnis zeigte, die europäischen Studien hingegen fast alle, lässt dies vermuten, dass der Zusammenhang zwischen dem rs7927894 Polymorphismus und atopischer Dermatitis wohl in Europa, aber nicht in der asiatischen, zumindest nicht in der japanischen Bevölkerung, zu bestehen scheint. [40] Um diese Überlegung zu validieren, bedarf es an weiteren Untersuchungen zu diesem Polymorphismus und dem Zusammenhang mit Neurodermitis in verschiedenen Populationen, unter anderem der asiatischen und europäischen im Vergleich.

### **Zytokine**

Die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der atopischen Dermatitis darf nicht vernachlässigt werden. Erhöhte Serumkonzentrationen von Zytokinen sorgen für eine vermehrte Differenzierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen, die bei 80% der Ekzempatienten zu erhöhter IgE-Antikörper Sekretion führt. Diese sind spezifisch gerichtet und bilden so, im Rahmen der Sensibilisierung, eine nicht nur in der Haut, sondern auch im Systemischen stattfindenden Erkrankung. [2]

#### **IL-10 -1082 A/G**

Hierzu gehörte die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem IL-10 -1082 A/G Polymorphismus und atopischer Dermatitis. 2001 beschrieben Redpath et al. (zitiert nach Shin et al. 2005 [61]) IL-10 als antientzündliches Zytokin, welches TH1- und TH2-Lymphozyten hemmt, weitere Zytokine zu sezernieren und somit vermutlich eine Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis einnimmt. Es konnte jedoch in dieser Metaanalyse keine der acht Einzelstudien einen signifikanten Einfluss des Polymorphismus feststellen, weder im dominanten noch im rezessiven Modell. Das Gesamtergebnis der Analyse des dominanten Modells AA vs. AG+GG ergab ein Odds Ratio von 1,09 (95%-CI, 0,87-1,37). Die Analyse des rezessiven Modells erbrachte ein Odds Ratio von 1,0 (0,75-1,33). Beide Ergebnisse zeigen folglich keine statistische Signifikanz. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der IL-10 -1082 A/G Polymorphismus keine genetische Prädisposition für Neurodermitis darstellt.

Im Jahr 2013 veröffentlichten Chen et al. [62] eine Metaanalyse mit sieben Studien zum Zusammenhang des IL-10 -1082 A/G Polymorphismus und atopischem Ekzem. Auch sie konnten kein statistisch signifikantes Ergebnis feststellen.

#### IL-4 -590 C/T

IL-4 gehört ebenfalls zu den Zytokinen, von denen ein erhöhter Serummesswert festgestellt wurde. [20] Funktionell sind sie an der IgE-Antikörper-Synthese beteiligt, indem sie unreife T-Helferzellen aktivieren, die in ihrer reifen Form als TH2-Lymphozyten ihrerseits wiederum B-Zellen aktivieren, die dann als Plasmazellen für die IgE-Synthese verantwortlich sind. [53] Der IL-4 -590 C/T Polymorphismus wurde anhand von sieben Studien in dieser Metaanalyse auf einen möglichen Zusammenhang mit atopischer Dermatitis geprüft. Allerdings konnte dabei keine Einzelstudie, weder im dominanten noch im rezessiven Modell, ein statistisch signifikantes Ergebnis aufzeigen. Insgesamt ergab die Analyse des dominanten Modells CC vs. CT+TT ein Odds Ratio von 1,16 (95%-CI, 0,91-1,48). Das rezessive Modell erbrachte in der Analyse ein Odds Ratio von 1,18 (95%-CI, 0,92-1,53). Da beide Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse aufzeigen, ist anzunehmen, dass der IL-4 -590 C/T Polymorphismus nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für atopische Dermatitis assoziiert ist.

#### TNF- $\alpha$ -308 G/A

Der Serumspiegel von Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , ein proinflammatorisches Zytokin, wurde in Korrelation mit dem Schweregrad der Ekzemausprägung bei Kindern gebracht. [17] Der potentielle Einfluss auf das Krankheitsrisiko wurde anhand des TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus analysiert. Mittels fünf Studien konnte diese Metaanalyse erstellt werden. Dabei zeigte eine Studie im dominanten Modell einen signifikanten Zusammenhang auf. Die weiteren vier Studien der Analyse des dominanten Modells beziehungsweise alle fünf Studien in der Analyse des rezessiven Modells konnten diesen jedoch nicht bestätigen. Folglich könnte das Auftreten des A-Allels an der Position -308 zumindest in der westasiatischen Bevölkerung einen protektiven Effekt mit sich bringen. [55] Um dies zu verifizieren, bedarf es allerdings weiterer Untersuchungen in europäischen und asiatischen Studienpopulationen mit hohem Stichprobenumfang. Das dominante Modell GG vs. GA+AA erbrachte in der Analyse insgesamt ein Odds Ratio von 0,76 (95%-CI, 0,47-1,22) und das rezessive Modell GG+GA vs. AA ergab ein Odds Ratio von 1,47 (95%-CI, 0,43-5,09). Somit sind beide Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Es konnte in dieser Metaanalyse also kein

Zusammenhang zwischen dem TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus und atopischer Dermatitis festgestellt werden. Folglich besteht sehr wahrscheinlich kein Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

#### IL-6 -174 G/C

Auch der IL-6 -174 G/C Polymorphismus steht in Verdacht, eine Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis einzunehmen, da möglicherweise aufgrund des erhöhten Plasmalevels von IL-6 das TH1-/TH2-Lymphozyten Gleichgewicht beeinflusst wird. [56] Fünf Studien konnten in dieser Metaanalyse zum Zusammenhang von IL-6 -174 G/C und atopischer Dermatitis analysiert werden. In der Analyse des dominanten Modells zeigten zwei Studien einen signifikanten Zusammenhang. Dieser konnte jedoch nicht in den drei weiteren Studien der Analyse des dominanten Modells bestätigt werden. Möglicherweise hat das Vorhandensein des C-Allels einen protektiven Effekt, vorrangig beschränkt auf die asiatische Bevölkerung, da in dieser Studie der Zusammenhang deutlich erkennbar ist (OR=0,17; 95%-CI, 0,1-0,33). [15] Zur Festigung dieser Aussage müssen jedoch höhere Probandenzahlen auf diesen Zusammenhang untersucht werden. In der Analyse des rezessiven Modells konnte dagegen keine Studie einen signifikanten Zusammenhang feststellen. Insgesamt ergab die Analyse des dominanten Modells GG vs. GC+CC ein Odds Ratio von 0,57 (95%-CI, 0,27-1,19). Das rezessive Modell GG+GC vs. CC erbrachte ein Odds Ratio von 1,13 (95%-CI, 0,77-1,65), somit zeigt keines der beiden Ergebnisse eine statistische Signifikanz. Der IL-6 -174 G/C Polymorphismus erhöht folglich weder im dominanten noch im rezessiven Modell signifikant das Risiko an Neurodermitis zu erkranken.

#### IL-1 $\beta$ -511 C/T

Der IL-1 $\beta$  -511 C/T SNP wurde ebenfalls von einigen Studien als ein „hoch produzierender“ Interleukin-Polymorphismus beschrieben, somit im Zusammenhang mit atopischer Dermatitis zu stehen und eine genetische Prädisposition darzustellen. [17] In der Metaanalyse zu diesem SNP, die aus vier Studien zusammen gesetzt ist, konnte eine Studie in der Analyse des dominanten Modells einen signifikanten Zusammenhang aufdecken. Drei weitere Studien des dominanten sowie die vier Studien der Analyse des rezessiven Modells konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Insgesamt ergab die Analyse des dominanten Modells CC vs. CT+TT ein Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,96-1,66) und die Analyse des rezessiven Modells erbrachte ein Odds Ratio von 1,32 (95%-CI, 0,88-2,0). Keine der beiden Analysen zeigt somit ein statistisch signifikantes Ergebnis. In dieser Metaanalyse konnte somit kein

Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und dem IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus belegt werden.

Da dieses Ergebnis der Analyse im dominanten Modell allerdings annähernd statistische Signifikanz aufzeigt, wären an dieser Stelle in der Zukunft weitere Untersuchungen auf einen potentiellen Zusammenhang dieses Polymorphismus und atopischer Dermatitis anhand größerer, abgrenzbarer Kohorten angebracht und von Interesse. Dies gilt auch für die Polymorphismen CD14 -159 C/T sowie IL-13 -1112 C/T, die im Rahmen der ergänzenden Untersuchungen (s. Kapitel 3.10) zum Zwecke einer vollständigen Metaanalyse betrachtet wurden. Beide Polymorphismen zeigten jeweils in den Analysen der rezessiven Modelle mit einem Odds Ratio von 1,43 (95%-CI, 1,01-2,02) beziehungsweise 2,13 (95%-CI, 1,26-3,6) statistisch signifikante Ergebnisse und stehen somit offensichtlich im Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko des atopischen Ekzems. Dahingegen konnten in diesem Rahmen die Analysen der Polymorphismen RANTES -403 G/A, für IL-13 -1055 C/T sowie Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$  -315 C/T keine signifikanten Ergebnisse aufzeigen, sowohl in den Analysen der dominanten als auch in denen der rezessiven Modelle, womit ein Zusammenhang mit atopischer Dermatitis unwahrscheinlich ist.

#### Schlusswort

Bei der kritischen Betrachtung von Metaanalysen generell, folglich auch bei dieser, sind Grenzen und Einschränkungen zu beachten. Zum einen ist die Subjektivität, mit der „brauchbare“ von „unbrauchbaren“ Studien getrennt werden sowie deren subjektive Interpretation und Analyse ein nicht zu vernachlässigendes Problem. Dies beginnt bereits bei der Suche der Studien, bei der nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Studien möglicherweise übersehen werden. Desweiteren wurden, neben den Untergruppen zum Grad der Ekzemausprägung im Rahmen der Metaanalyse der Filaggrin-Polymorphismen, keine weiteren Untergruppen in den jeweiligen Fall- und Kontrollgruppen gebildet, da keine Daten verfügbar waren, die eine Beurteilung zum Einfluss beispielsweise der sozialen Herkunft oder der psychischen Disposition auf das Ergebnis der Metaanalyse ermöglicht hätten. Außerdem kann man die Auswirkung der Ergebnisse einer polnischen Studie auf das Ergebnis der Metaanalyse nicht abschätzen, da ausschließlich Studien, die in englischer Sprache verfasst wurden, in die Metaanalyse eingeschlossen wurden sowie die Ergebnisse der Studien, deren Daten nicht zu Verfügung gestellt wurden. Eine Publication Bias lässt sich zudem nicht

mit absoluter Sicherheit ausschließen, da Ergebnisse von Studien, die eventuell der Öffentlichkeit vorenthalten wurden, nicht in die Analyse und in deren Ergebnis einfließen. Letztlich sind ausschließlich das dominante sowie das rezessive Modell und keine weiteren Modelle geprüft worden. Für eine noch aussagekräftigere Metaanalyse, die die Qualitätsbeurteilung der einzelnen Studien sowie deren Vergleichbarkeit untereinander verbessern würde, wäre eine detailliertere, einheitliche Vorgabe beziehungsweise Richtlinie sinnvoll, nach der die Arbeitsgruppen ihre Daten analysieren, darstellen und veröffentlichen, wie beispielsweise die Angabe des Alters als mittleres Alter mit Standardabweichung, die notwendige Angabe der Allelfrequenzen sowie eine einheitliche Definition der Fall- und Kontrollgruppe. Darüber hinaus würde dies den Weg zu einem stark evidenzbasiertem Ergebnis der Metaanalyse erleichtern. Dieses ist wichtig ist zu erreichen, um komplexe Krankheiten wie atopische Dermatitis zu verstehen und Konsequenzen daraus zu ziehen. [63] Strengere Richtlinien zur Durchführung und Veröffentlichung von Studien würde allerdings unter Umständen gegen die Freiheit der Wissenschaft, Forschung und Lehre sprechen, die im Grundgesetz als Grundrecht geschützt ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass der 2282del4 Polymorphismus des Filaggrin-Gens mit einem Odds Ratio von 3,91 (95%-CI, 2,95-5,19) die stärkste genetische Prädisposition für atopische Dermatitis in Europa darstellt. Der R501X Polymorphismus sowie der kombinierte Genotyp der Filaggrin-Polymorphismen zeigten im dominanten Modell ein ähnliches Ergebnis, somit ist bei Auftreten dieser SNPs das Erkrankungsrisiko etwa verdreifacht. Der Polymorphismus rs7927894 auf Chromosom 11q13.5 ist ein weiterer genetischer Prädiktor, den es noch weiter zu erforschen gilt.

## Literaturverzeichnis

1. Flohr, C., Mann, J.: New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 69, 3–16 (2013).
2. Moll, I. (ed): *Duale Reihe Dermatologie*. pp. 172–177. Thieme, Stuttgart (2010).
3. Rodríguez, E., Weidinger, S.: Genomassoziierte Studien bei chronisch-entzündlichen Dermatosen. *Der Internist*. 55, 148–155 (2014).
4. Rodriguez, E., Baurecht, H., Herberich, E., Wagenpfeil, S., Brown, S.J., Cordell, H.J., Irvine, A.D., Weidinger, S.: Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 123, 1361–1370.e7 (2009).
5. Rodríguez, E., Eyerich, K., Weidinger, S.: Genetik häufiger chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen. *Der Hautarzt*. 62, 107–118 (2011).
6. Hinz, T., Staudacher, A., Bieber, T.: Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Der Hautarzt*. 57, 567–575 (2006).
7. Brown, S.J., Relton, C.L., Liao, H., Zhao, Y., Sandilands, A., Wilson, I.J., Burn, J., Reynolds, N.J., McLean, W.H.I., Cordell, H.J.: Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 121, 940–946.e3 (2008).
8. Akdis, C.A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., Hamid, Q., Kapp, A., Leung, D.Y.M., Lipozencic, J., Luger, T.A., Muraro, A., Novak, N., Platts-Mills, T.A.E., Rosenwasser, L., Scheynius, A., Simons, F.E.R., Spergel, J., Turjanmaa, K., Wahn, U., Weidinger, S., Werfel, T., Zuberbier, T.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 61, 969–987 (2006).
9. Eichenfield, L.F., Tom, W.L., Chamlin, S.L., Feldman, S.R., Hanifin, J.M., Simpson, E.L., Berger, T.G., Bergman, J.N., Cohen, D.E., Cooper, K.D., Cordoro, K.M., Davis, D.M., Krol, A., Margolis, D.J., Paller, A.S., Schwarzenberger, K., Silverman, R.A., Williams, H.C., Elmets, C.A., Block, J., Harrod, C.G., Begolka, W.S., Sidbury, R.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 70, 338–351 (2013).
10. O'Regan, G.M., Sandilands, A., McLean, W.H.I., Irvine, A.D.: Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 124, R2–R6 (2009).
11. Weidinger, S., O'Sullivan, M., Illig, T., Baurecht, H., Depner, M., Rodriguez, E., Ruether, A., Klopp, N., Vogelberg, C., Weiland, S.K., McLean, W.H.I.,

- Mutius, von, E., Irvine, A.D., Kabesch, M.: Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 121, 1203–1209.e1 (2008).
12. Sandilands, A., Terron-Kwiatkowski, A., Hull, P.R., O'Regan, G.M., Clayton, T.H., Watson, R.M., Carrick, T., Evans, A.T., Liao, H., Zhao, Y., Campbell, L.E., Schmuth, M., Gruber, R., Janecke, A.R., Elias, P.M., van Steensel, M.A.M., Nagtzaam, I., van Geel, M., Steijlen, P.M., Munro, C.S., Bradley, D.G., Palmer, C.N.A., Smith, F.J.D., McLean, W.H.I., Irvine, A.D.: Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nature Genetics.* 39, 650–654 (2007).
13. Esparza-Gordillo, J., Weidinger, S., Fölster-Holst, R., Bauerfeind, A., Rüschemdorf, F., Patone, G., Rohde, K., Marenholz, I., Schulz, F., Kerscher, T., Hubner, N., Wahn, U., Schreiber, S., Franke, A., Vogler, R., Heath, S., Baurecht, H., Novak, N., Rodriguez, E., Illig, T., Lee-Kirsch, M.-A., Ciechanowicz, A., Kurek, M., Piskackova, T., Macek, M., Lee, Y.-A., Ruether, A.: A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nature Genetics.* 41, 596–601 (2009).
14. Marenholz, I., Bauerfeind, A., Esparza-Gordillo, J., Kerscher, T., Granell, R., Nickel, R., Lau, S., Henderson, J., Lee, Y.-A.: The eczema risk variant on chromosome 11q13 (rs7927894) in the population-based ALSPAC cohort: a novel susceptibility factor for asthma and hay fever. *Human Molecular Genetics.* 20, 2443–2449 (2011).
15. Gharagozlou, M., Farhadi, E., Khaledi, M., Behniafard, N., Sotoudeh, S., Salari, R., Darabi, B., Fathi, S.M., Mahmoudi, M., Aghamohammadi, A., Amirzargar, A.A., Rezaei, N.: Association between the interleukin 6 genotype at position -174 and atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 23, 89–93 (2013).
16. Reich, K., Westphal, G., König, I.R., Mössner, R., Schupp, P., Gutgesell, C., Hallier, E., Ziegler, A., Neumann, C.: Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 148, 1237–1241 (2003).
17. Rafatpanah, H., Bennett, E., Pravica, V., McCoy, M.J., David, T.J., Hutchinson, I.V., Arkwright, P.D.: Association between novel GM-CSF gene polymorphisms and the frequency and severity of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 112, 593–598 (2003).
18. Tanaka, K., Roberts, M.H., Yamamoto, N., Sugiura, H., Uehara, M., Hopkin, J.M.: Upregulating promoter polymorphisms of RANTES relate to atopic dermatitis. *International Journal of Immunogenetics.* 33, 423–428 (2006).
19. Sengler, C., Haider, A., Sommerfeld, C., Lau, S., Baldini, M., Martinez, F., Wahn, U., Nickel, R., the German Multicenter Allergy Study Group: Evaluation of the CD14 C-159 T polymorphism in the German Multicenter Allergy Study cohort. 33, 166–169 (2003).
20. Lesiak, A., Zakrzewski, M., Przybyłowska, K., Rogowski-Tylman, M.,

Wozniacka, A., Narbutt, J.: Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. *Arch Med Sci.* 10, 1239–1243 (2015).

21. Gao, P.-S., Rafaels, N.M., Hand, T., Murray, T., Boguniewicz, M., Hata, T., Schneider, L., Hanifin, J.M., Gallo, R.L., Gao, L., Beaty, T.H., Beck, L.A., Barnes, K.C., Leung, D.Y.M.: Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 124, 507–513.e7 (2009).

22. Ponińska, J., Samoliński, B., Tomaszewska, A., Raciborski, F., Samel-Kowalik, P., Walkiewicz, A., Lipiec, A., Piekarska, B., Komorowski, J., Krzych-Fałta, E., Namysłowski, A., Borowicz, J., Kostrzewa, G., Majewski, S., Płoski, R.: Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS ONE.* 6, 1–5.e16933 (2011).

23. Rupnik, H., Rijavec, M., Korošec, P.: Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 172, 455–461 (2015).

24. Ercan, H., Ispir, T., Kirac, D., Baris, S., Ozen, A., Oztezcan, S., Cengizlier, M.R.: Predictors of atopic dermatitis phenotypes and severity: roles of serum immunoglobulins and filaggrin gene mutation R501X. *Allergol Immunopathol (Madr).* 41, 86–93 (2012).

25. Palmer, C.N.A., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S.P., Goudie, D.R., Sandilands, A., Campbell, L.E., Smith, F.J.D., O'Regan, G.M., Watson, R.M., Cecil, J.E., Bale, S.J., Compton, J.G., DiGiovanna, J.J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Sergeant, A., Munro, C.S., Houate, El, B., McElreavey, K., Halkjaer, L.B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S., McLean, W.H.I.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics.* 38, 441–446 (2006).

26. Barker, J.N.W.N., Palmer, C.N.A., Zhao, Y., Liao, H., Hull, P.R., Lee, S.P., Allen, M.H., Meggitt, S.J., Reynolds, N.J., Trembath, R.C., McLean, W.H.I.: Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 127, 564–567 (2006).

27. Brown, S.J., Sandilands, A., Zhao, Y., Liao, H., Relton, C.L., Meggitt, S.J., Trembath, R.C., Barker, J.N.W.N., Reynolds, N.J., Cordell, H.J., McLean, W.H.I.: Prevalent and low-frequency null mutations in the filaggrin gene are associated with early-onset and persistent atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 128, 1591–1594 (2007).

28. Marenholz, I., Nickel, R., Rüschenhoff, F., Schulz, F., Esparza-Gordillo, J., Kerscher, T., Grüber, C., Lau, S., Worm, M., Keil, T., Kurek, M., Zaluga, E., Wahn, U., Lee, Y.-A.: Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 118, 866–871 (2006).

29. Ruether, A., Stoll, M., Schwarz, T., Schreiber, S., Fölster-Holst, R.: Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany. *Br J Dermatol.* 155, 1093–1094 (2006).
30. Weidinger, S., Rodriguez, E., Stahl, C., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Illig, T., Novak, N.: Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 127, 724–726 (2007).
31. Lerbaek, A., Bisgaard, H., Agner, T., Kyvik, K.O., Palmer, C.N.A., Menné, T.: Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *Br J Dermatol.* 157, 1199–1204 (2007).
32. Rogers, A.J., Celedón, J.C., Lasky-Su, J.A., Weiss, S.T., Raby, B.A.: Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 120, 1332–1337 (2007).
33. Stemmler, S., Parwez, Q., Petrasch-Parwez, E., Epplen, J.T., Hoffjan, S.: Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 127, 722–724 (2007).
34. Greisenegger, E., Novak, N., Maintz, L., Bieber, T., Zimprich, F., Haubenberger, D., Gleiss, A., Stingl, G., Kopp, T., Zimprich, A.: Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24, 607–610 (2009).
35. O'Regan, G.M., Campbell, L.E., Cordell, H.J., Irvine, A.D., McLean, W.H.I., Brown, S.J.: Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: an effect supplementary to filaggrin mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 125, 170–174.e2 (2010).
36. Lesiak, A., Kuna, P., Zakrzewski, M., van Geel, M., Bladergroen, R.S., Przybyłowska, K., Stelmach, I., Majak, P., Hawro, T., Sysa-Jedrzejowska, A., Narbutt, J.: Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis. *Experimental Dermatology.* 20, 491–495 (2011).
37. Betz, R.C., Pforr, J., Flaquer, A., Redler, S., Hanneken, S., Eigelshoven, S., Kortüm, A.-K., Tüting, T., Lambert, J., De Weert, J., Hillmer, A.M., Schmael, C., Wienker, T.F., Kruse, R., Lutz, G., Blaumeiser, B., Nöthen, M.M.: Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol.* 127, 2539–2543 (2007).
38. Gruber, R., Janecke, A.R., Grabher, D., Horak, E., Schmuth, M., Lercher, P.: Lower prevalence of common filaggrin mutations in a community sample of atopic eczema: is disease severity important? *Wiener klinische Wochenschrift.* 122, 551–557 (2010).
39. Stemmler, S., Nothnagel, M., Parwez, Q., Petrasch-Parwez, E., Epplen,

- J.T., Hoffjan, S.: Variation in genes of the epidermal differentiation complex in German atopic dermatitis patients. *International Journal of Immunogenetics*. 36, 217–222 (2009).
40. Nomura, Y., Akiyama, M., Nomura, T., Nemoto-Hasebe, I., Abe, R., McLean, W.H.I., Shimizu, H.: Chromosome 11q13.5 variant: No association with atopic eczema in the Japanese population. *J Dermatol Sci*. 59, 210–212 (2010).
41. Greisenegger, E.K., Zimprich, F., Zimprich, A., Gleiss, A., Kopp, T.: Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients. *Eur J Dermatol*. 23, 142–145 (2013).
42. Chang, Y.T., Lee, W.R., Yu, C.W., Liu, H.N., Lin, M.W., Huang, C.H., Chen, C.C., Lee, D.D., Wang, W.J., Hu, C.H., Tsai, S.F.: No association of cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 31, 419–423 (2006).
43. Arkwright, P.D., Chase, J.M., Babbage, S., Pravica, V., David, T.J., Hutchinson, I.V.: Atopic dermatitis is associated with a low-producer transforming growth factor beta(1) cytokine genotype. *J Allergy Clin Immunol*. 108, 281–284 (2001).
44. Sohn, M.H., Song, J.S., Kim, K.W., Kim, E.-S., Kim, K.-E., Lee, J.M.: Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 150, 106–108 (2006).
45. Kayserova, J., Sismova, K., Zentsova-Jaresova, I., Katina, S., Vernerova, E., Polouckova, A., Capkova, S., Malinova, V., Striz, I., Sediva, A.: A prospective study in children with a severe form of atopic dermatitis: clinical outcome in relation to cytokine gene polymorphisms. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 22, 92–101 (2012).
46. Stavric, K., Peova, S., Trajkov, D., Spiroski, M.: Gene polymorphisms of 22 cytokines in Macedonian children with atopic dermatitis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 11, 37–50 (2012).
47. de Guia, R.M., Ramos, J.D.A.: The -590C/TIL4 single-nucleotide polymorphism as a genetic factor of atopic allergy. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 1, 67–73 (2009).
48. de Guia, R.M., Echavez, M.D.J., Gaw, E.L.C., Gomez, M.R.R., Lopez, K.A.J., Mendoza, R.C.M., Rapsing, J.M.C., Retreta, D.P., Tubog, C.M.B., Ventolero, M.H., Yao, C.L., Ramos, J.D.A.: Multifactor-dimensionality reduction reveals interaction of important gene variants involved in allergy. *International Journal of Immunogenetics*. 42, 182–189 (2015).
49. Kawashima, T., Noguchi, E., Arinami, T., Yamakawa-Kobayashi, K., Nakagawa, H., Otsuka, F., Hamaguchi, H.: Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *Journal of Medical Genetics*. 35, 502–504 (1998).

50. Tanaka, K., Sugiura, H., Uehara, M., Hashimoto, Y., Donnelly, C., Montgomery, D.S.: Lack of association between atopic eczema and the genetic variants of interleukin-4 and the interleukin-4 receptor alpha chain gene: heterogeneity of genetic backgrounds on immunoglobulin E production in atopic eczema patients. *31*, 1522–1527 (2001).
51. Kayserova, J., Sismova, K., Zentsova-Jaresova, I., Katina, S., Vernerova, E., Polouckova, A., Capkova, S., Malinova, V., Striz, I., Sediva, A.: A prospective study in children with a severe form of atopic dermatitis: clinical outcome in relation to cytokine gene polymorphisms. *J Investig Allergol Clin Immunol.* *22*, 92–101 (2012).
52. Hussein, Y.M., Shalaby, S.M., Nassar, A., Alzahrani, S.S., Alharbi, A.S., Nouh, M.: Association between genes encoding components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children. *Gene.* *545*, 276–281 (2014).
53. Elliott, K., Fitzpatrick, E., Hill, D., Brown, J., Adams, S., Chee, P., Stewart, G., Fulcher, D., Tang, M., Kemp, A., King, E., Varigos, G., Bahlo, M., Forrest, S.: The -590C/T and -34C/T interleukin-4 promoter polymorphisms are not associated with atopic eczema in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* *108*, 285–287 (2001).
54. Söderhäll, C., Bradley, M., Kockum, I., Luthman, H., Wahlgren, C.F., Nordenskjöld, M.: Analysis of association and linkage for the interleukin-4 and interleukin-4 receptor balpha; regions in Swedish atopic dermatitis families. *32*, 1199–1202 (2002).
55. Behniafard, N., Gharagozlou, M., Farhadi, E., Khaledi, M., Sotoudeh, S., Darabi, B., Fathi, S.M., Moghaddam, Z.G., Mahmoudi, M., Aghamohammadi, A., Amirzargar, A.A., Rezaei, N.: TNF-alpha single nucleotide polymorphisms in atopic dermatitis. *European Cytokine Network.* *23*, 163–165 (2013).
56. Imboden, M., Nieters, A., Bircher, A.J., Brutsche, M., Becker, N., Wjst, M., Ackermann-Liebrich, U., Berger, W., Probst-Hensch, N.M.: Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. (ECRHS-Basel and SAPALDIA). *Clin Mol Allergy.* *4*, 1–9 (2006).
57. Settin, A., Zedan, M., Farag, M., Regal, El, M.E., Osman, E.: Gene polymorphisms of IL-6(-174) G/C and IL-1Ra VNTR in asthmatic children. *Indian J Pediatr.* *75*, 1019–1023 (2008).
58. Behniafard, N., Gharagozlou, M., Sotoudeh, S., Farhadi, E., Khaledi, M., Moghaddam, Z.G., Mahmoudi, M., Fathi, S.M., Darabi, B., Aghamohammadi, A., Amirzargar, A.A., Rezaei, N.: Association of single nucleotide polymorphisms of interleukin-1 family with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* *42*, 212–215 (2012).
59. Novak, N., Bieber, T.: Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Deutsches Ärzteblatt.* *3*, 108–120 (2004).

- 
60. Baurecht, H., Irvine, A.D., Novak, N., Illig, T., Bühler, B., Ring, J., Wagenpfeil, S., Weidinger, S.: Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol.* 120, 1406–1412 (2007).
61. Shin, H.D., Park, B.L., Kim, L.H., Kim, J.S., Kim, J.W.: Interleukin-10 haplotype associated with total serum IgE in atopic dermatitis patients. *Allergy.* 60, 1146–1151 (2005).
62. Chen, S., Zhao, L.: Association between the IL10 -1082A>G (rs1800896) single-nucleotide polymorphism and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatitis.* 24, 161–165 (2013).
63. Salanti, G., Sanderson, S., Higgins, J.P.T.: Obstacles and opportunities in meta-analysis of genetic association studies. *Genet Med.* 7, 13–20 (2005).

Anhang

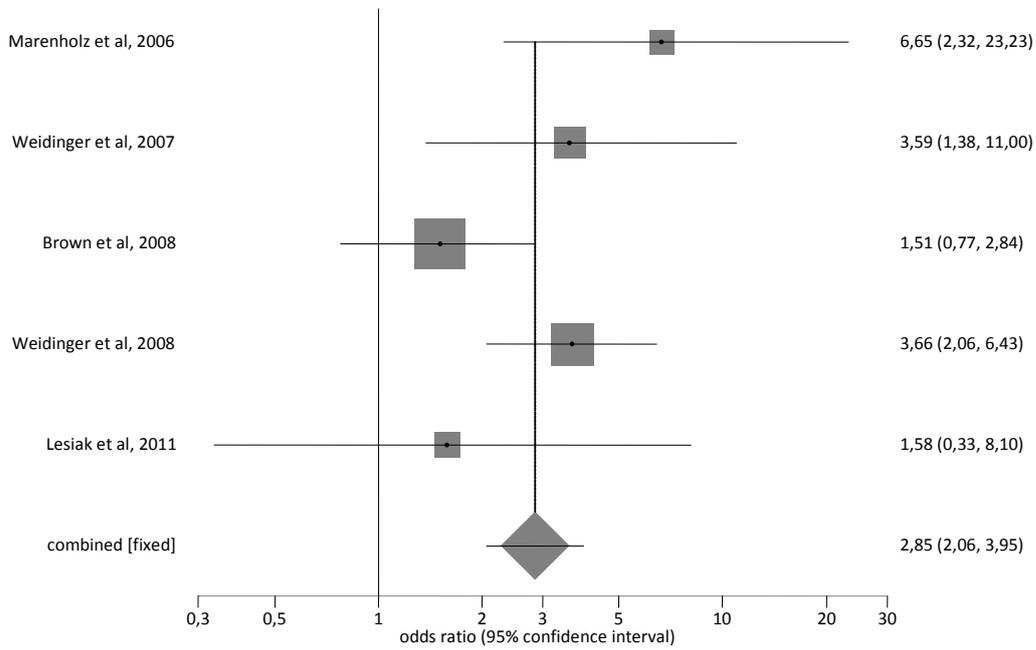


Abbildung 1: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 1, R501X FLG-SNP)

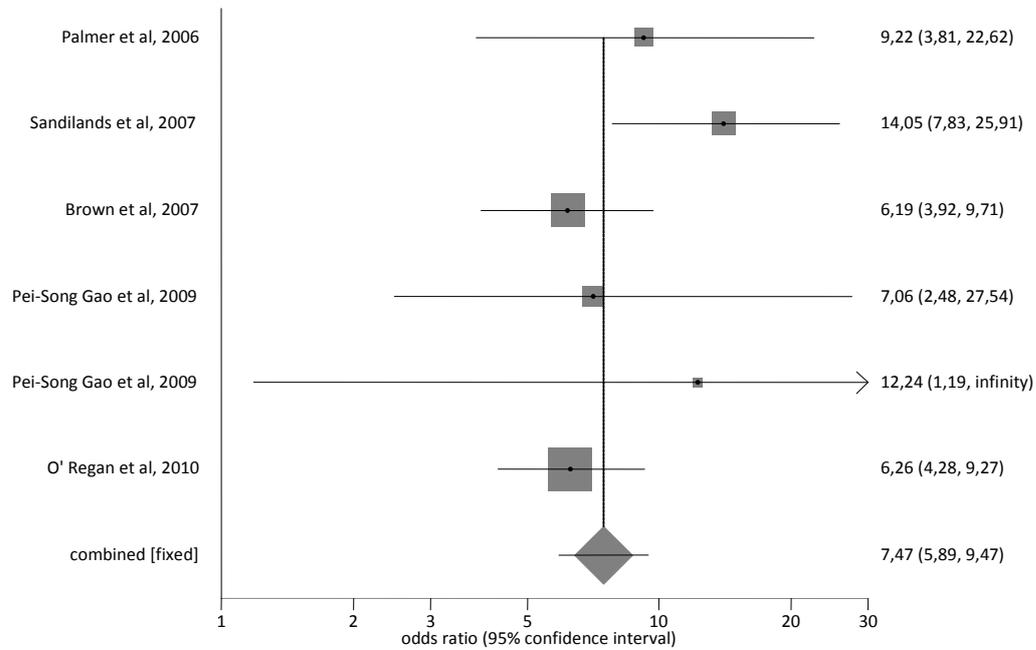


Abbildung 2: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 2, R501X FLG-SNP)

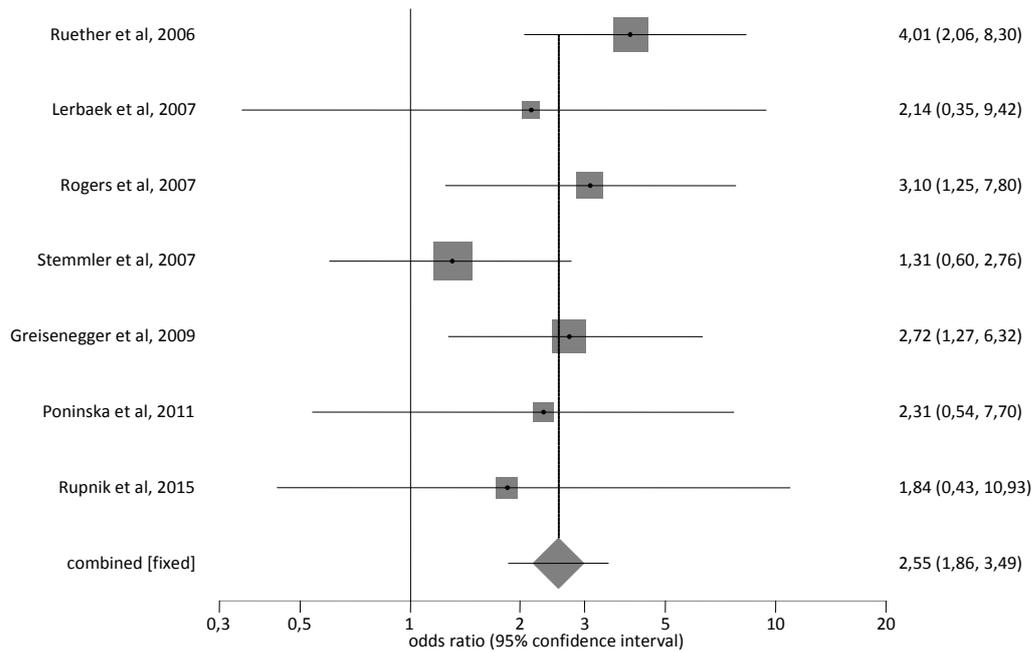


Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 3, R501X FLG-SNP)

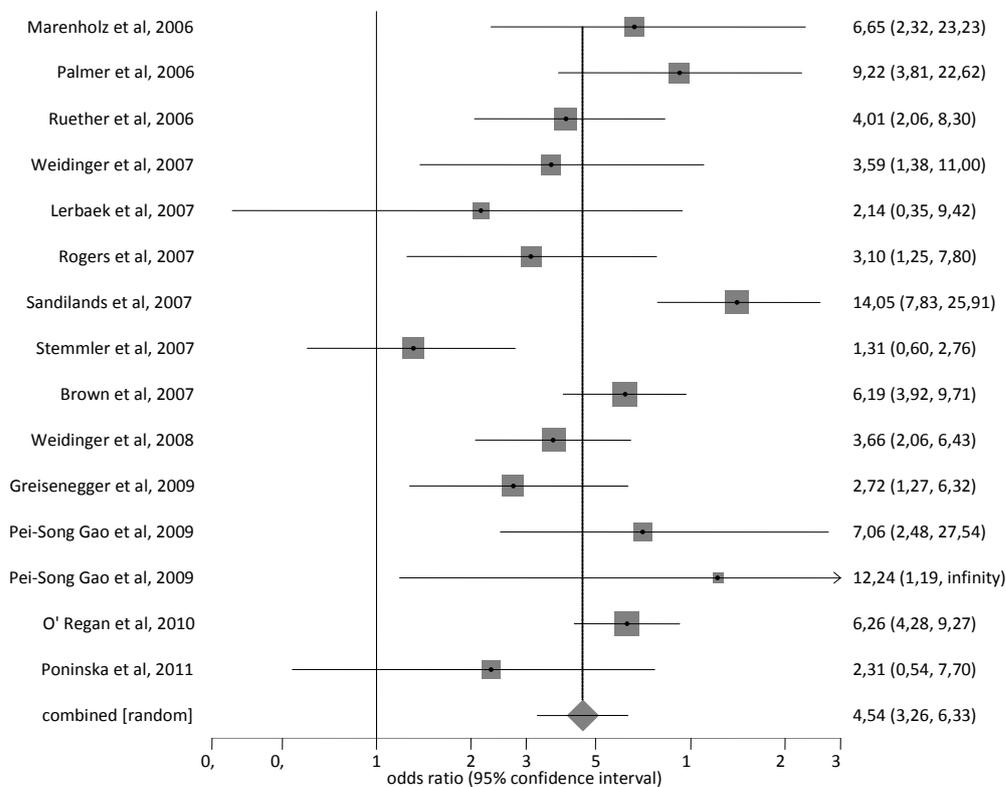


Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (R501X FLG-SNP)

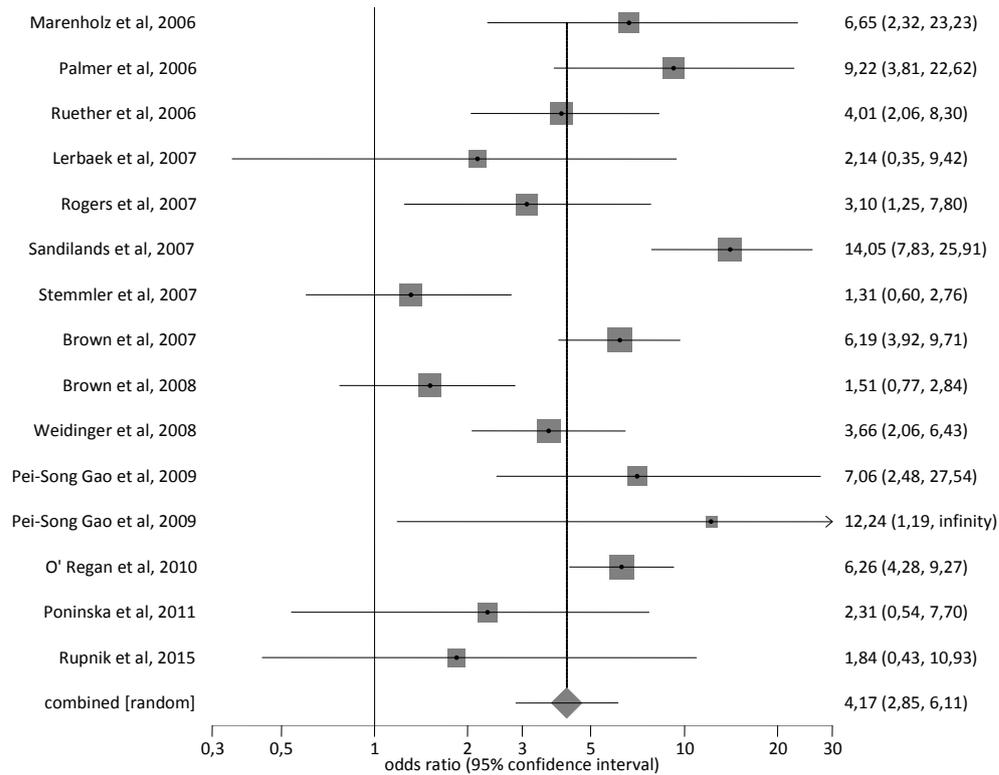


Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (R501X FLG-SNP)

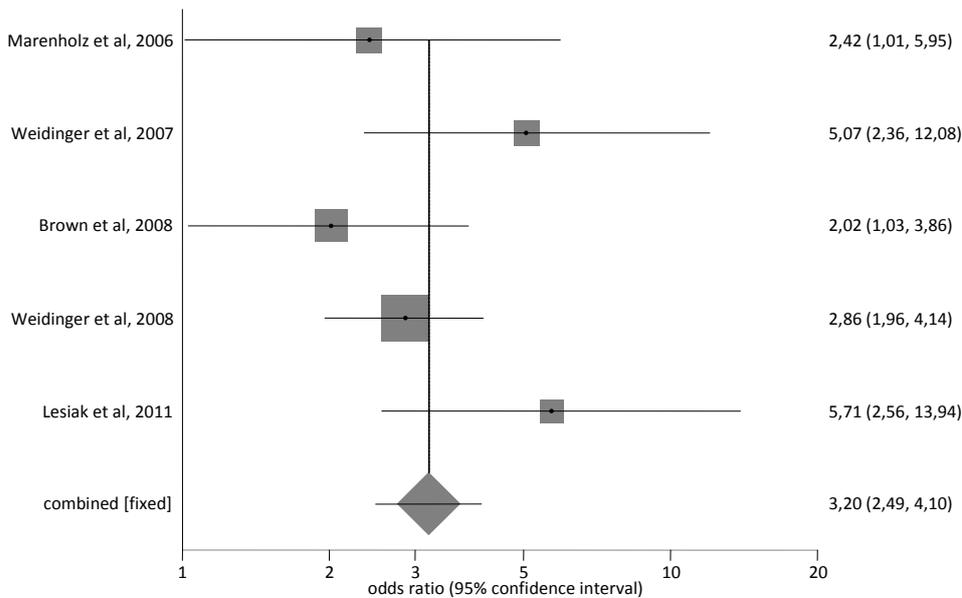


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 1, 2282del4 FLG-SNP)

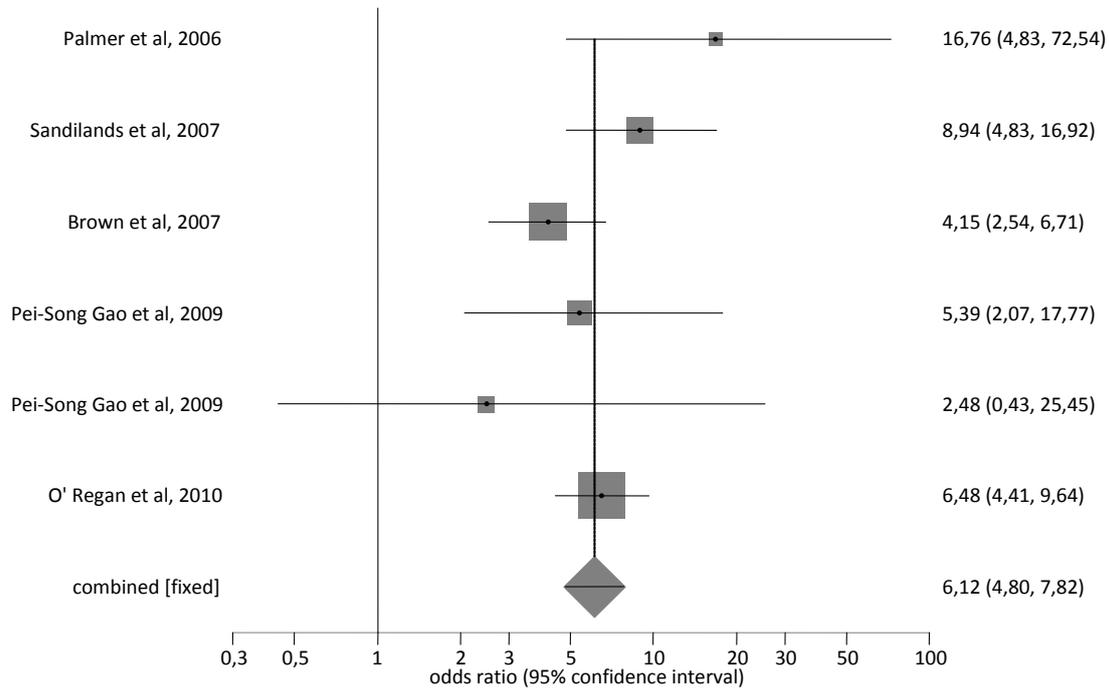


Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 2, 2282del4 FLG-SNP)

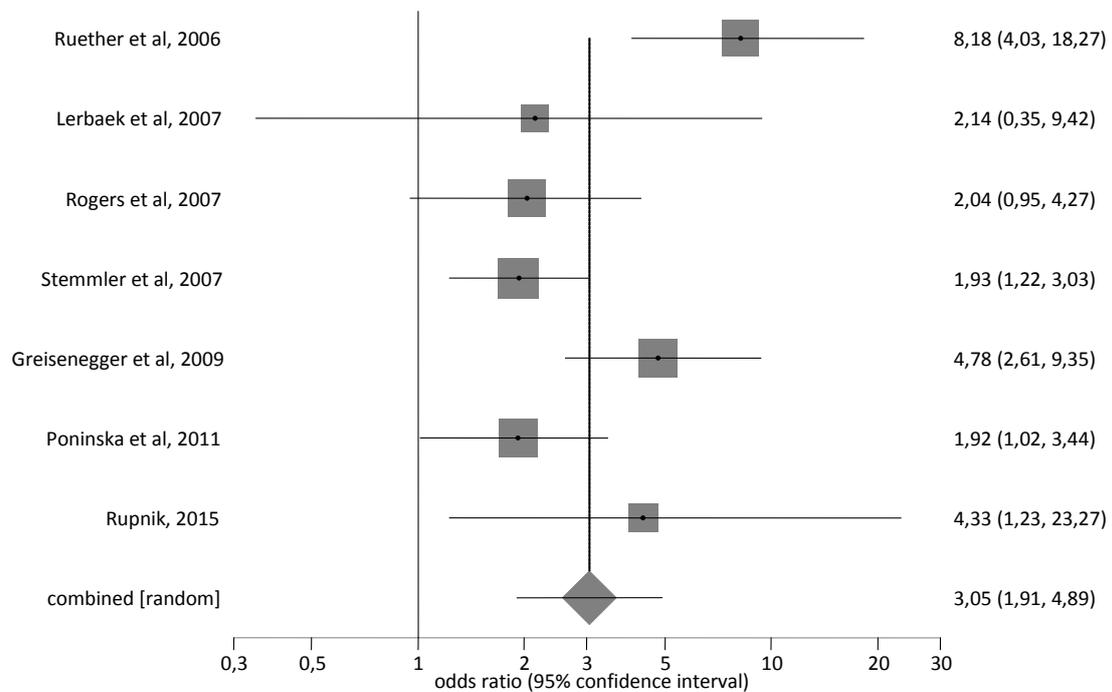


Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 3, 2282del4 FLG-SNP)

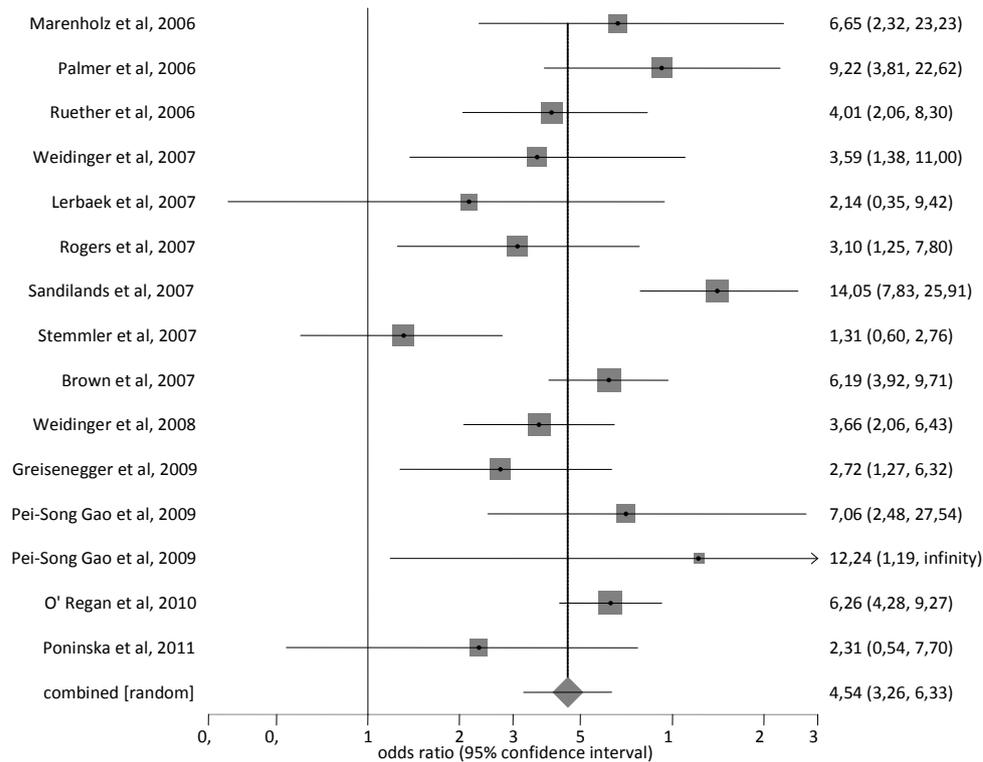


Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (2282del4 FLG-SNP)

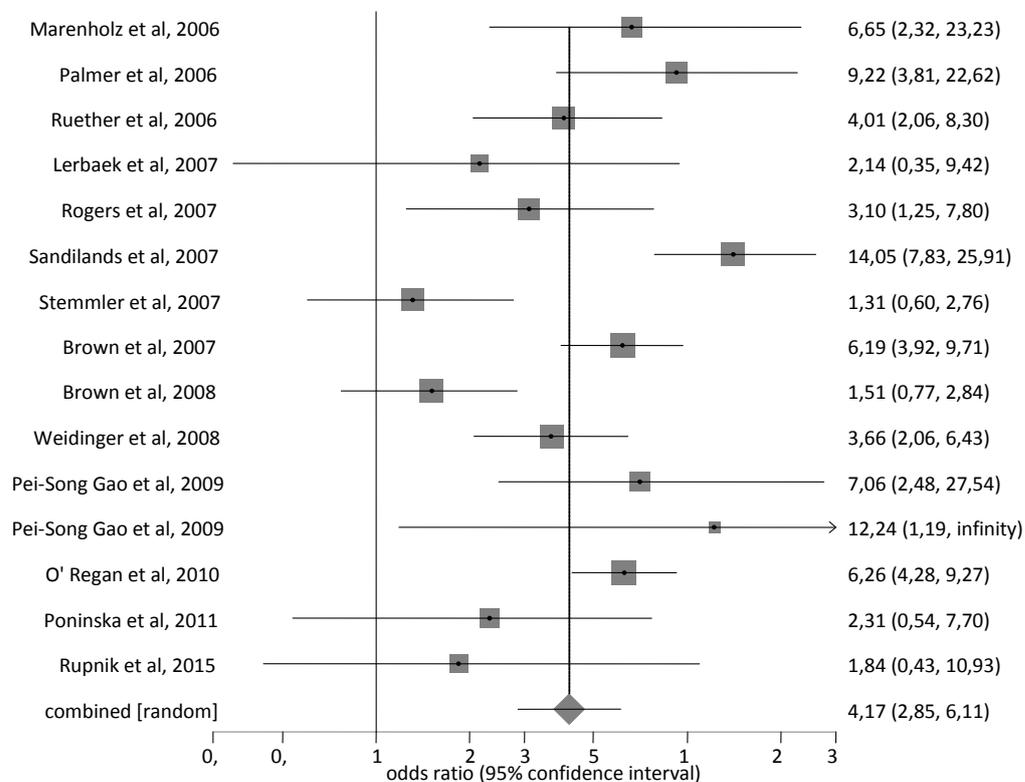


Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (2282del4 FLG-SNP)

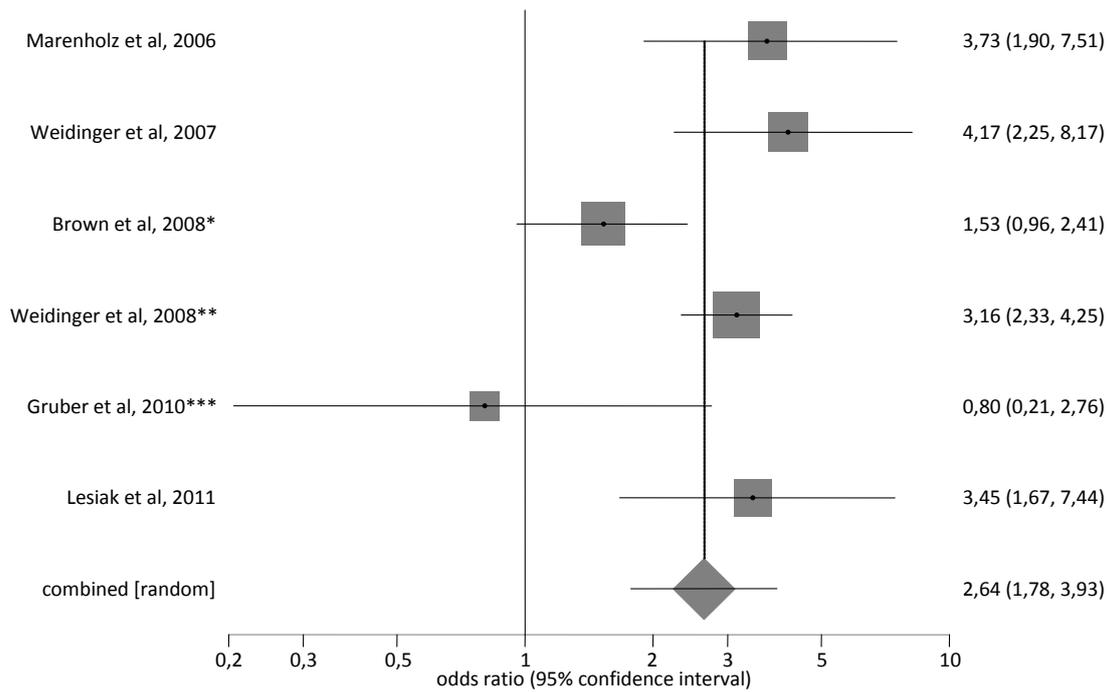


Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 1, kombinierter FLG Genotyp)

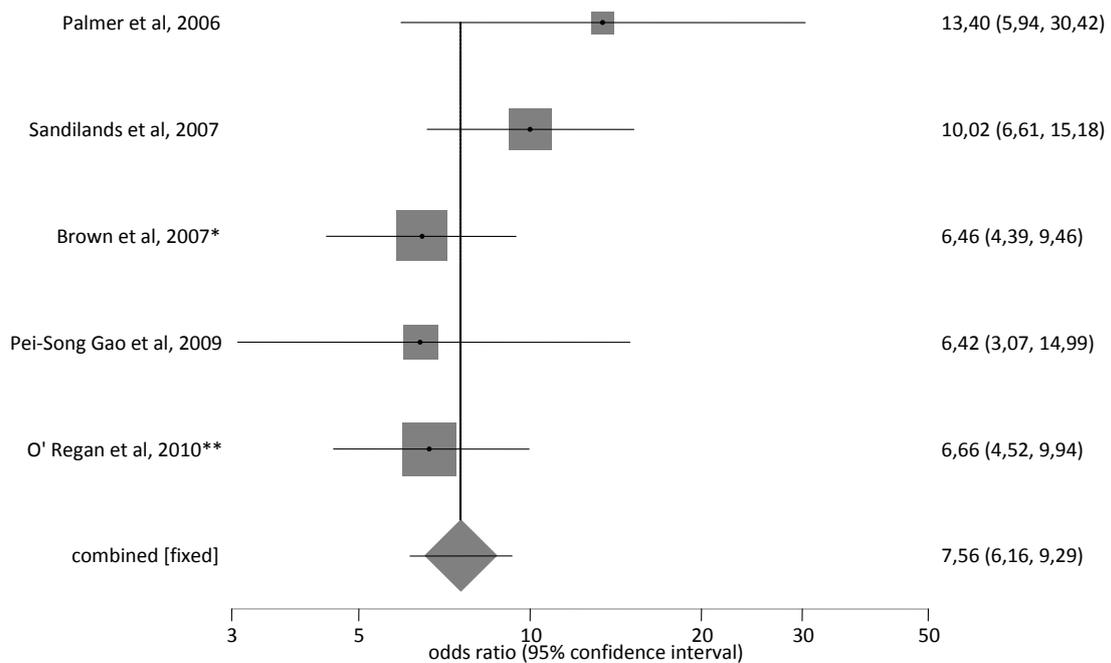


Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 2, kombinierter FLG Genotyp)

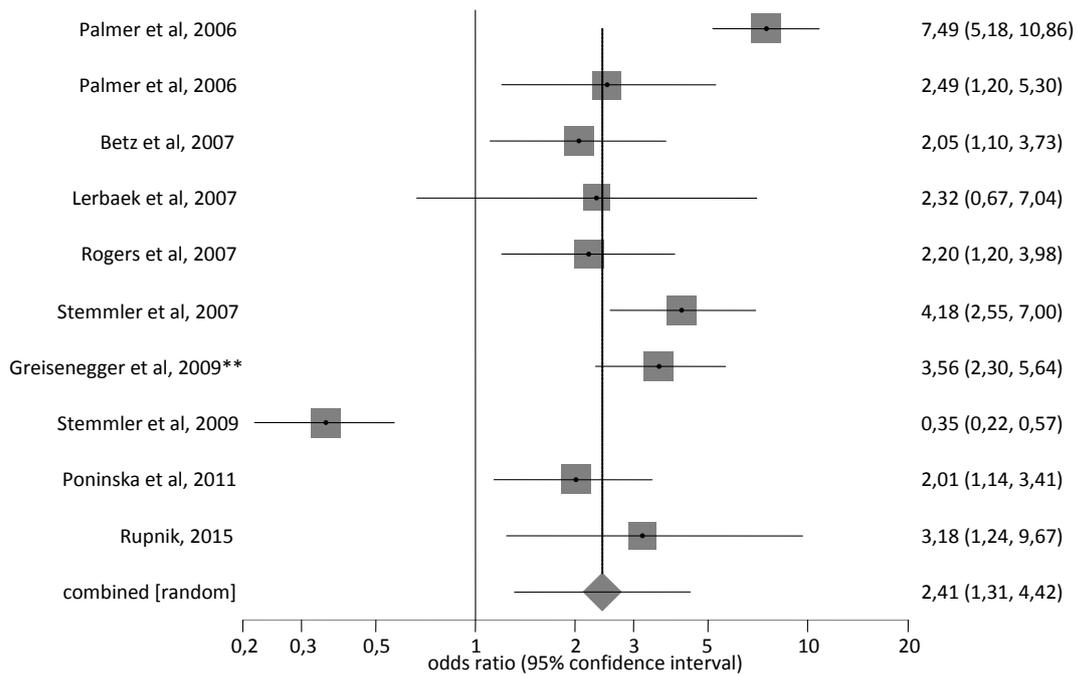


Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse zum Zusammenhang von Ekzemstärke und Höhe des Odds Ratio (Gruppe 3, kombinierter FLG Genotyp)

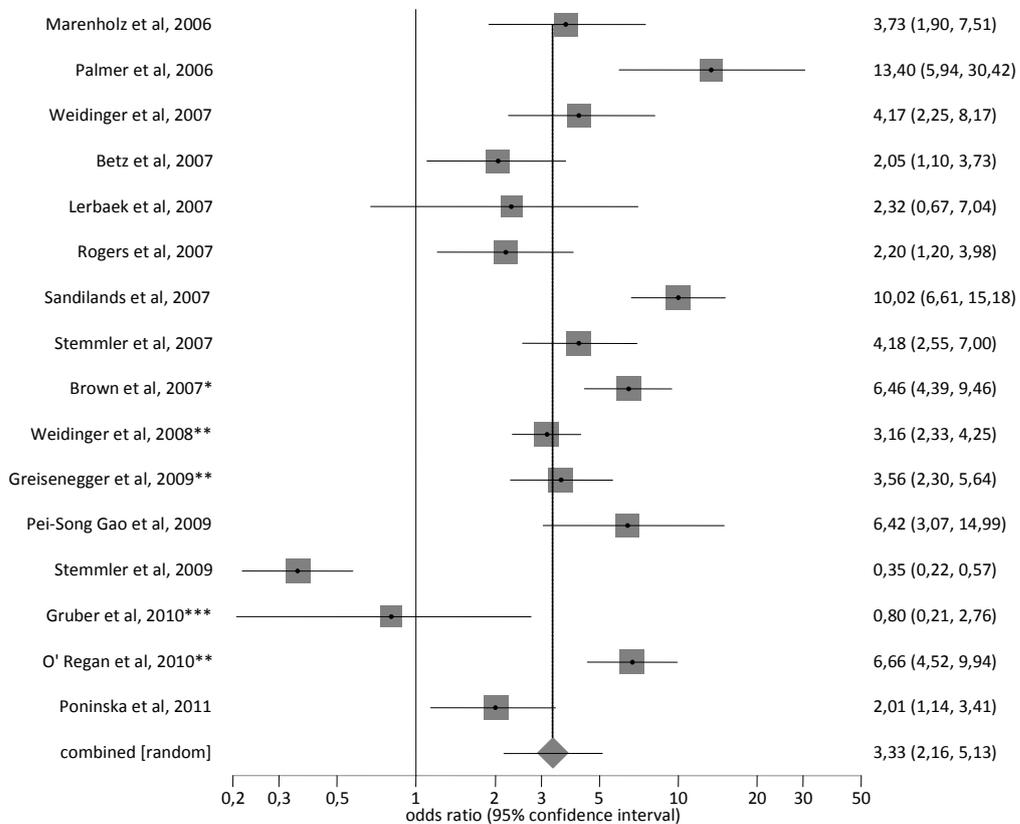


Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (kombinierter FLG Genotyp)

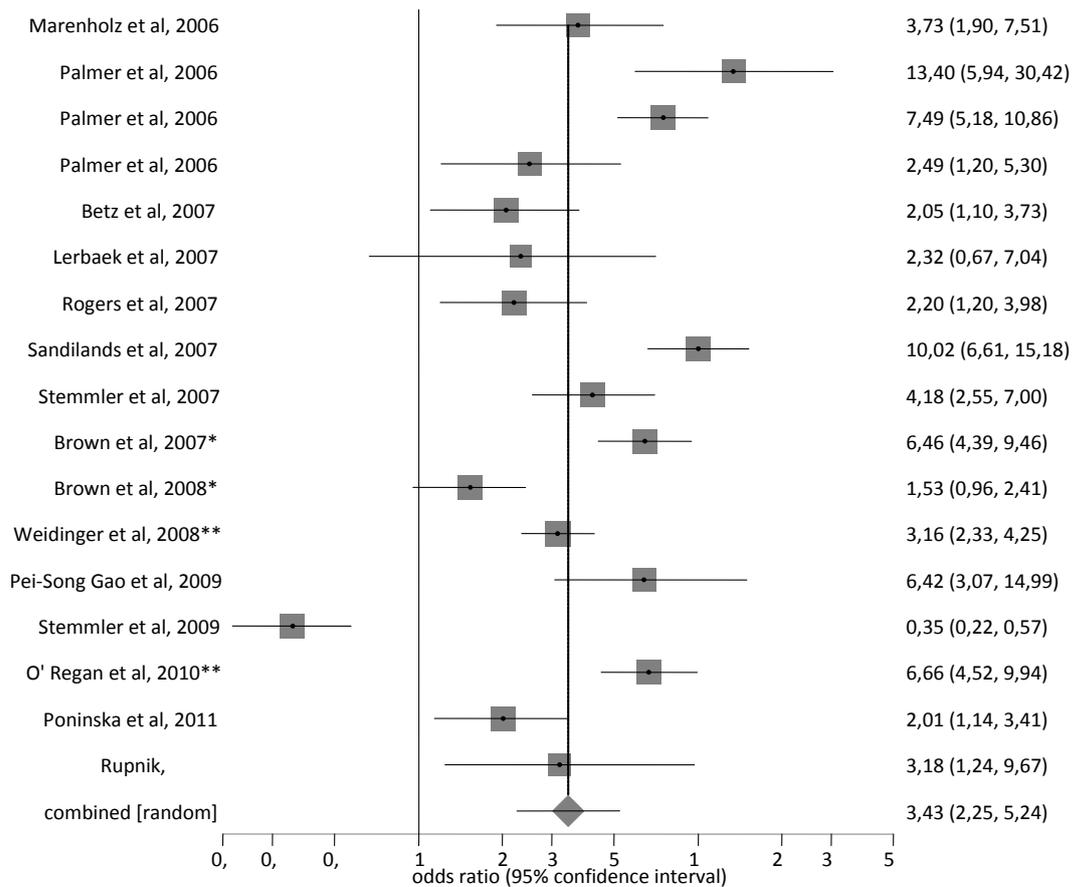


Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (kombinierter FLG Genotyp)

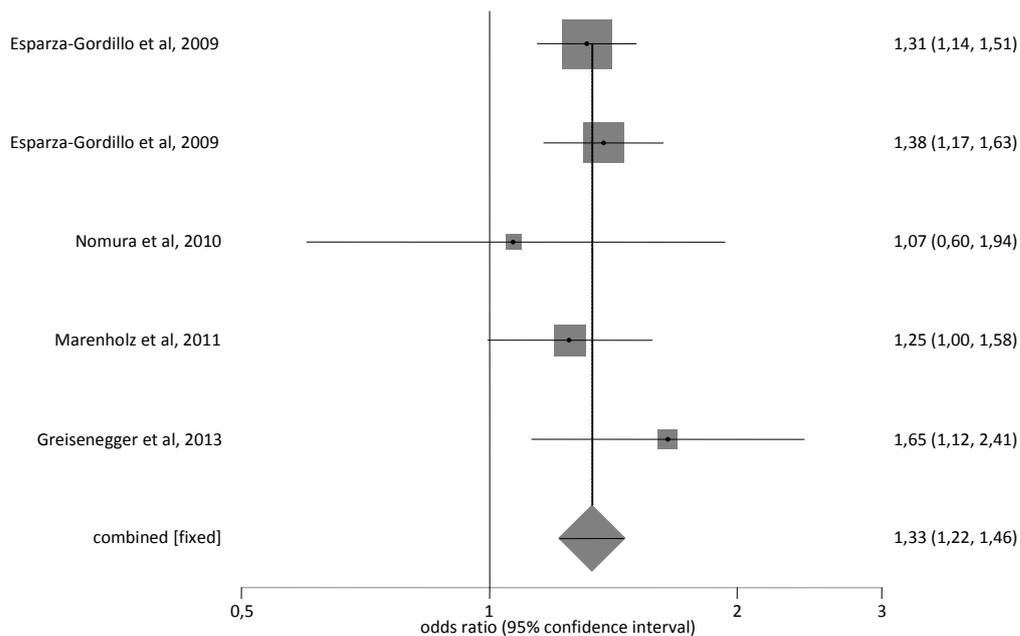


Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5, CC vs. CT+TT)

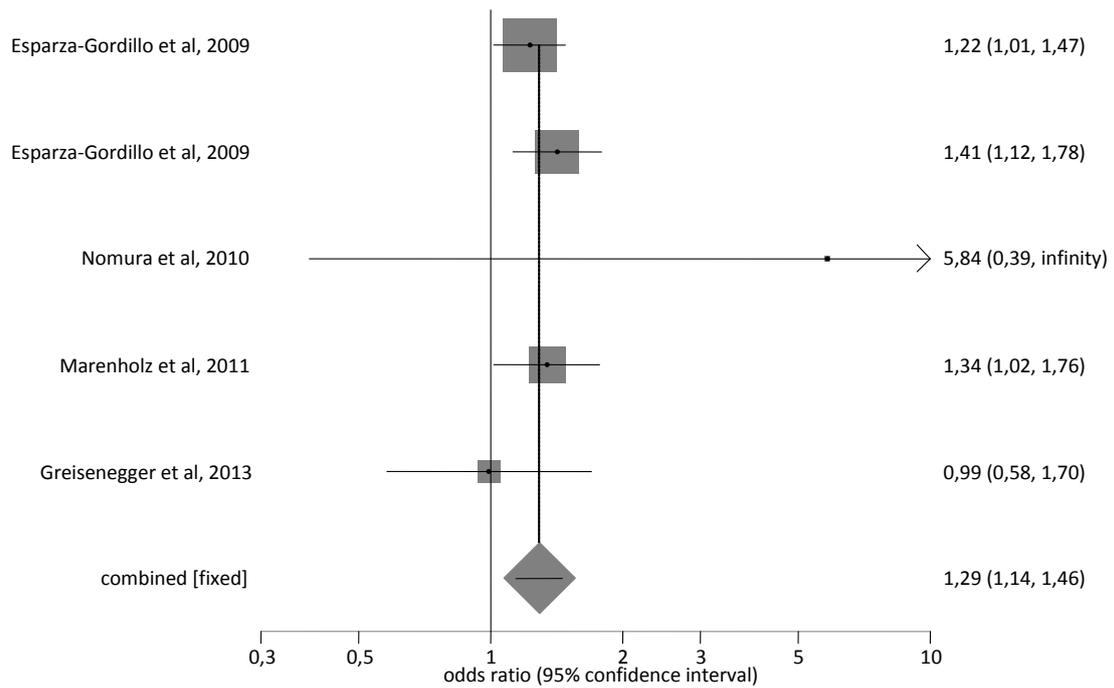


Abbildung 17: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5, CC+CT vs. TT)

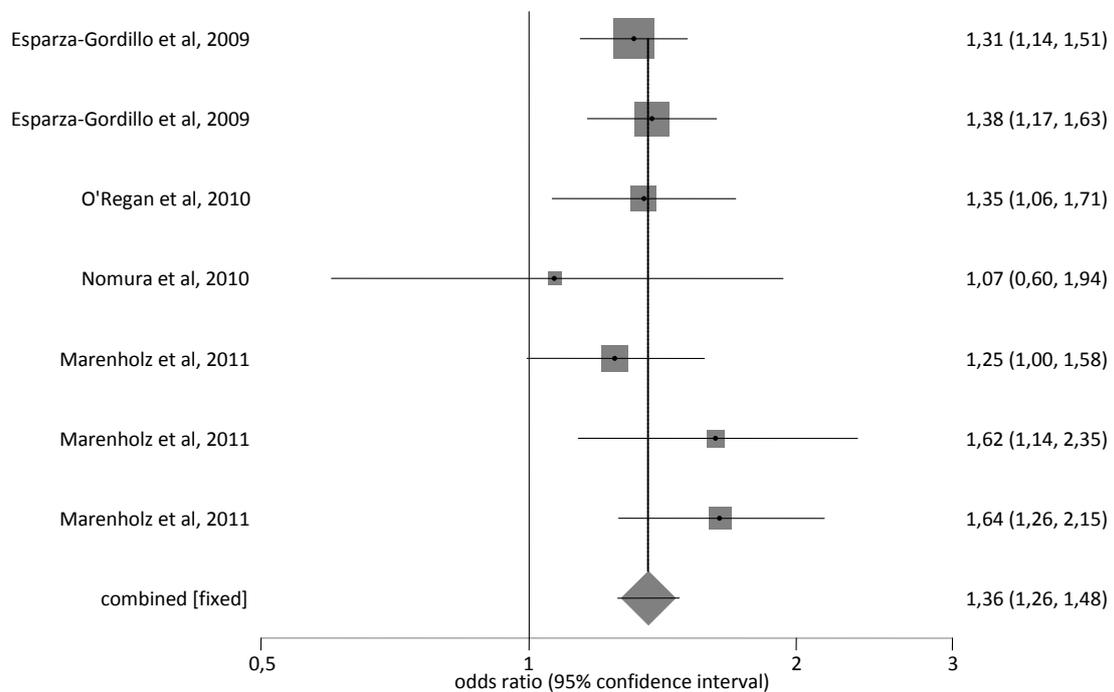


Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5, CC vs. CT+TT)

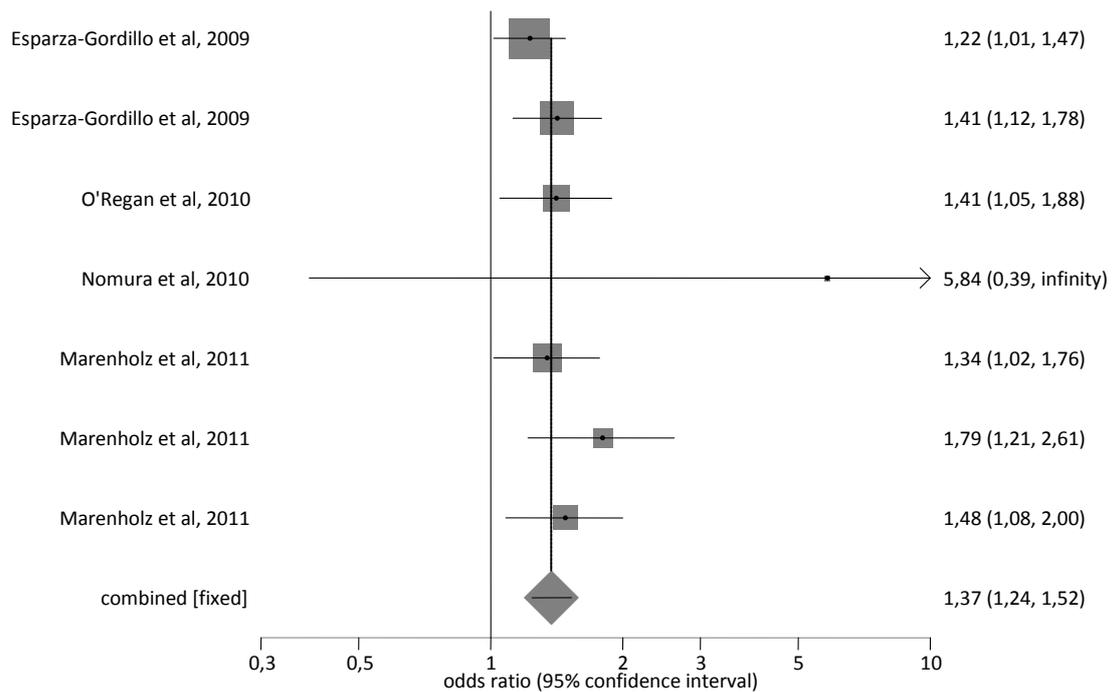


Abbildung 19: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (rs7927894 Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5, CC+CT vs. TT)

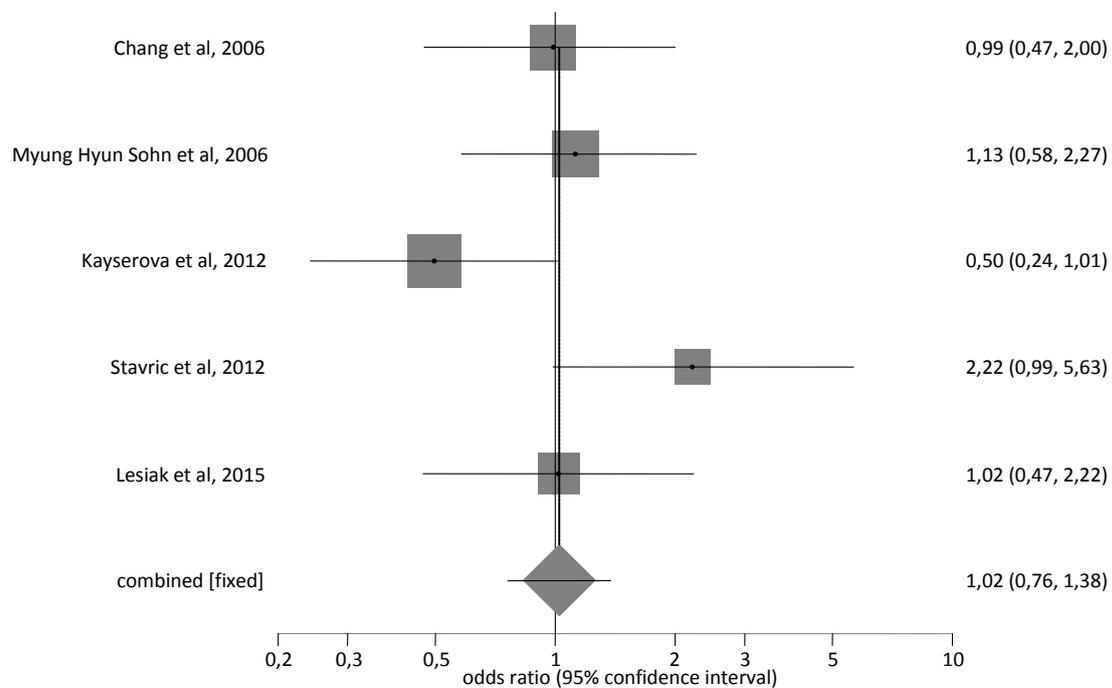


Abbildung 20: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (IL-10 -1082 A/G Polymorphismus, AA vs. AG+GG)

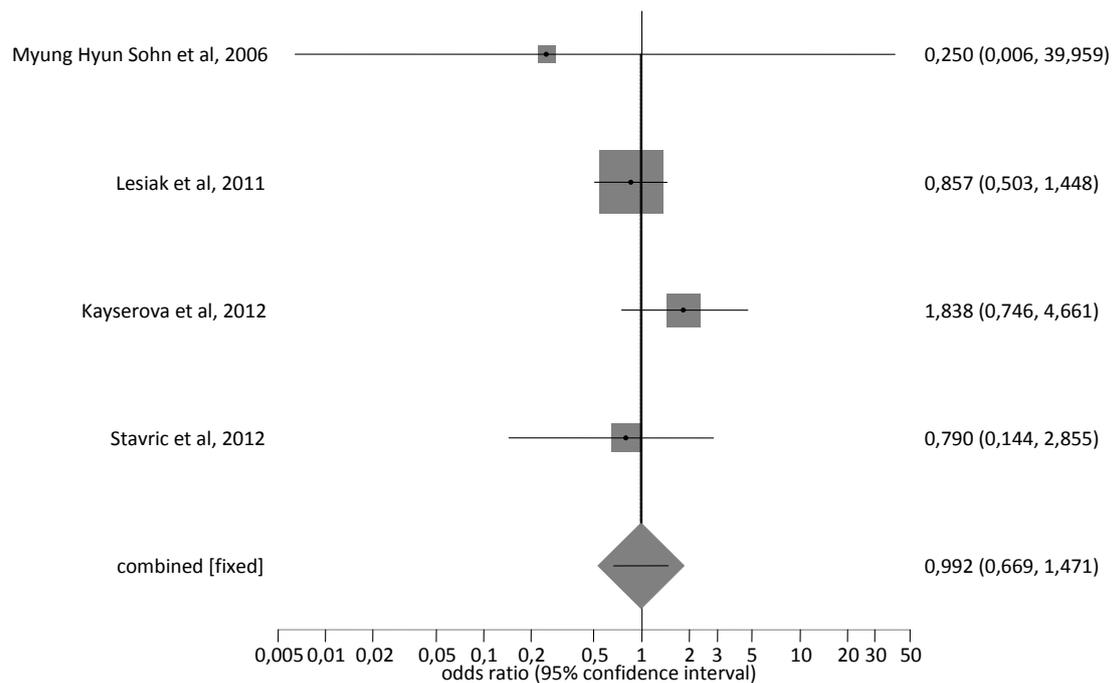


Abbildung 21: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (IL-10 -1082 A/G Polymorphismus, AA+AG vs. GG)

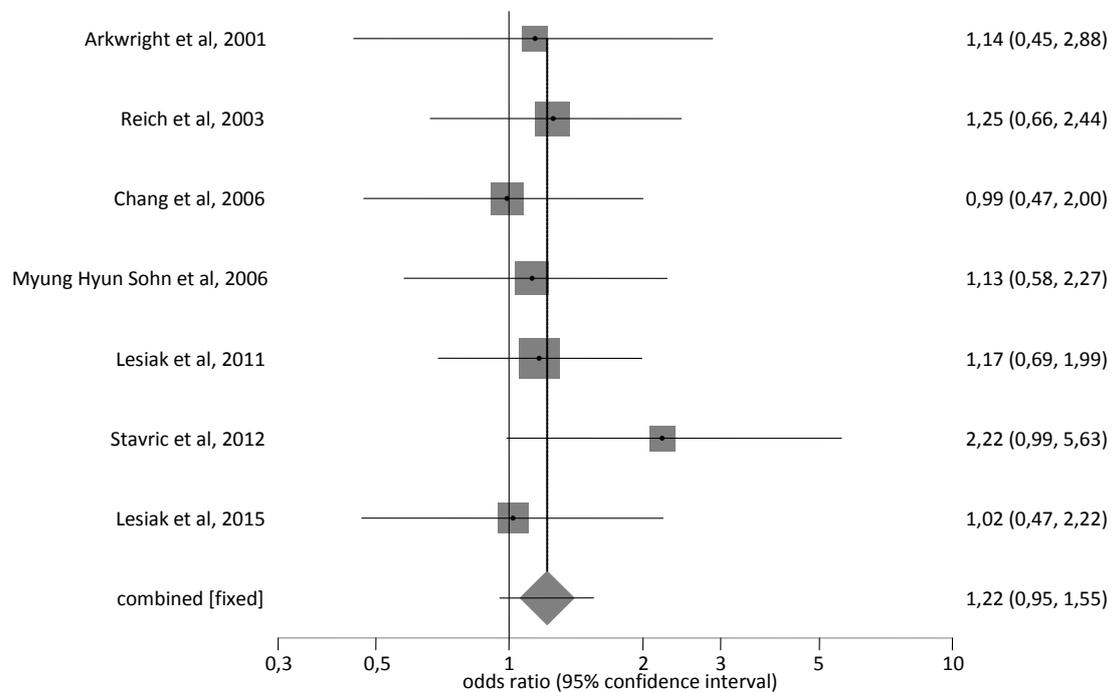


Abbildung 22: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (IL-10 -1082 A/G Polymorphismus, AA vs. AG+GG)

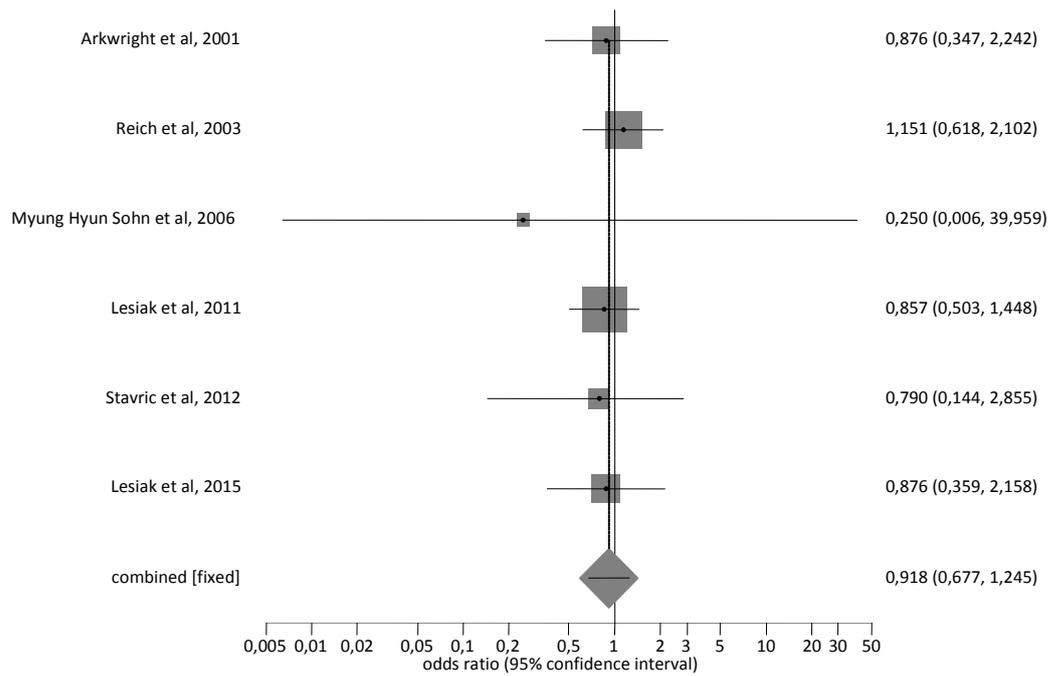


Abbildung 23: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (IL-10 -1082 A/G Polymorphismus, AA+AG vs. GG)

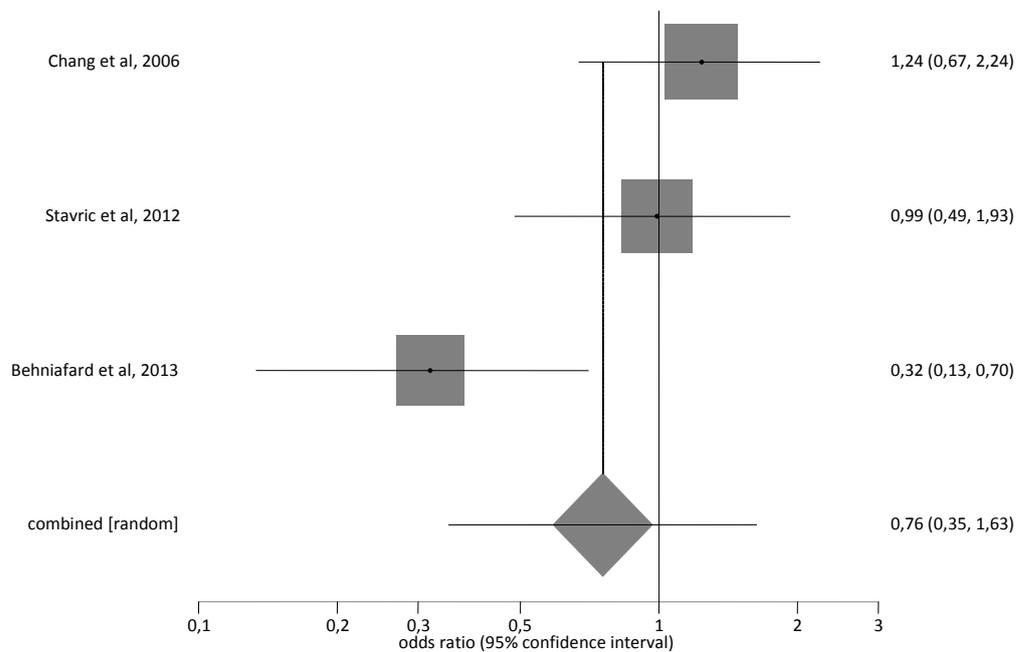


Abbildung 24: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus, GG vs. GA+AA)

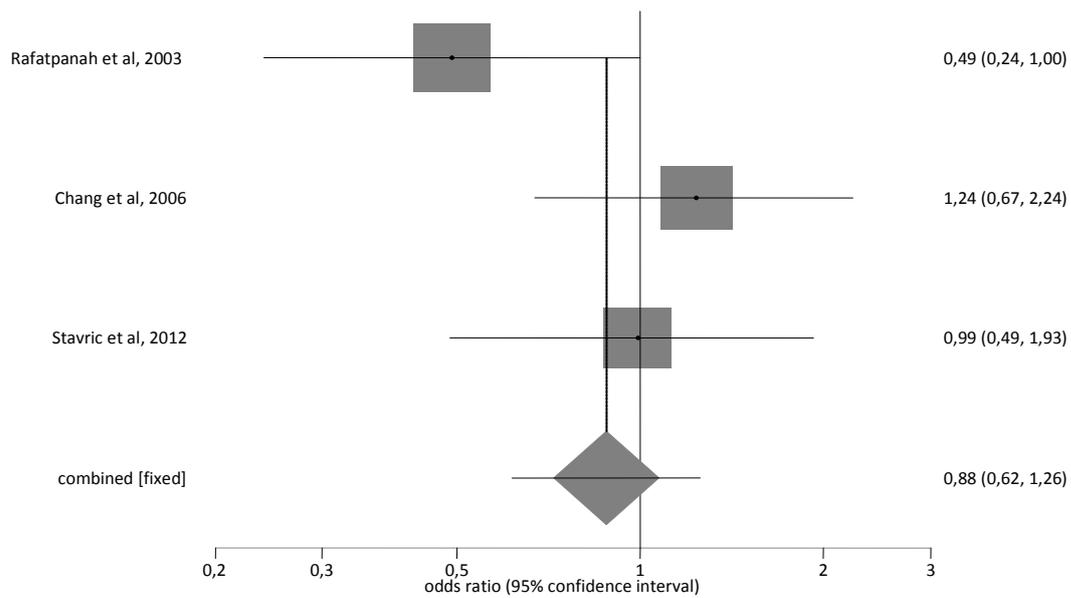


Abbildung 25: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus, GG vs. GA+AA)

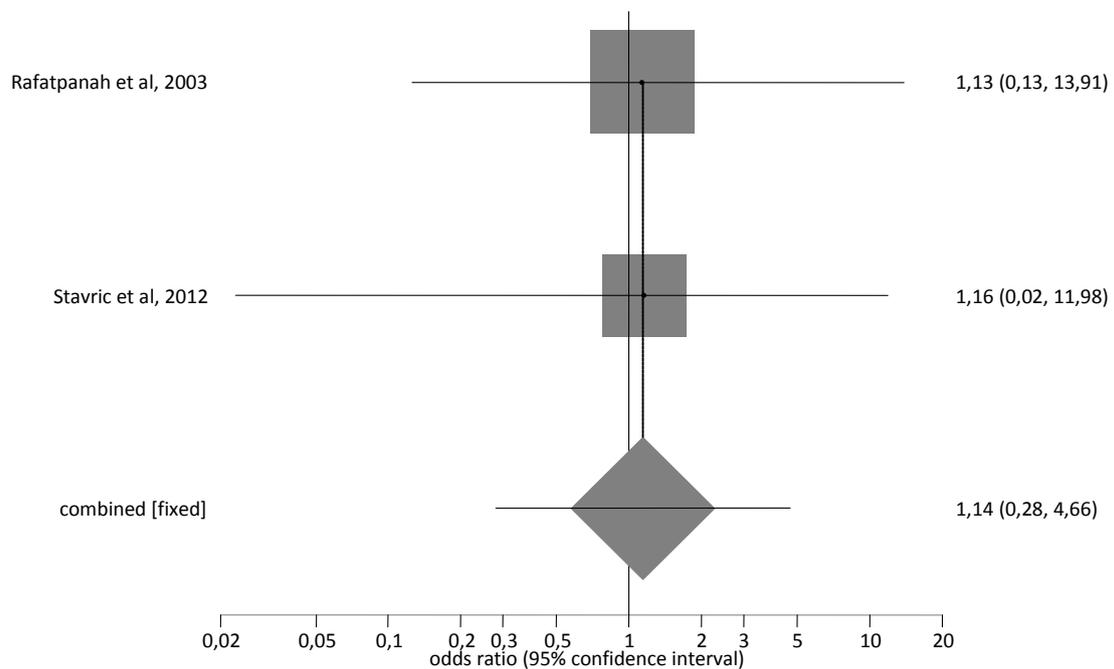


Abbildung 26: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (TNF- $\alpha$  -308 G/A Polymorphismus, GG+GA vs. AA)

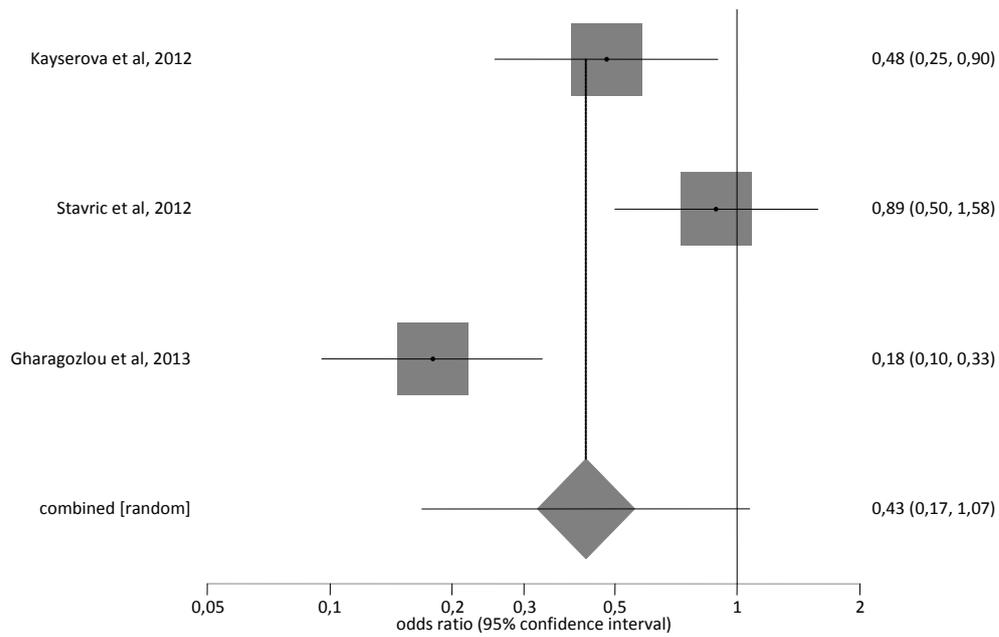


Abbildung 27: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (IL-6 -174 G/C Polymorphismus, GG vs. GC+CC)

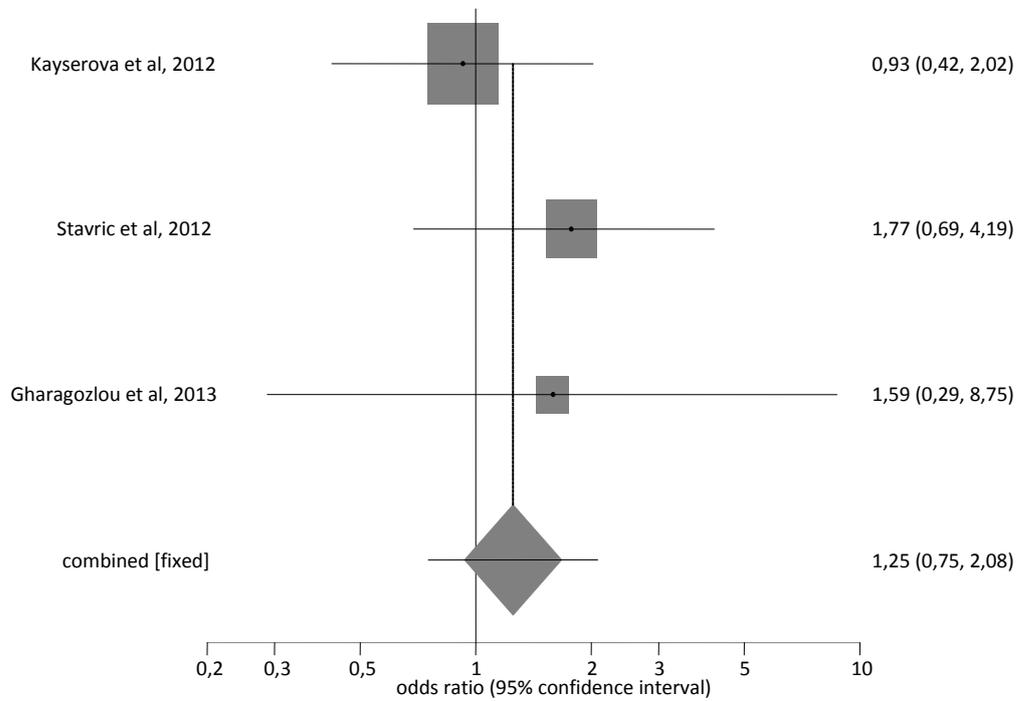


Abbildung 28: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (IL-6 -174 G/C Polymorphismus, GG+GC vs. CC)

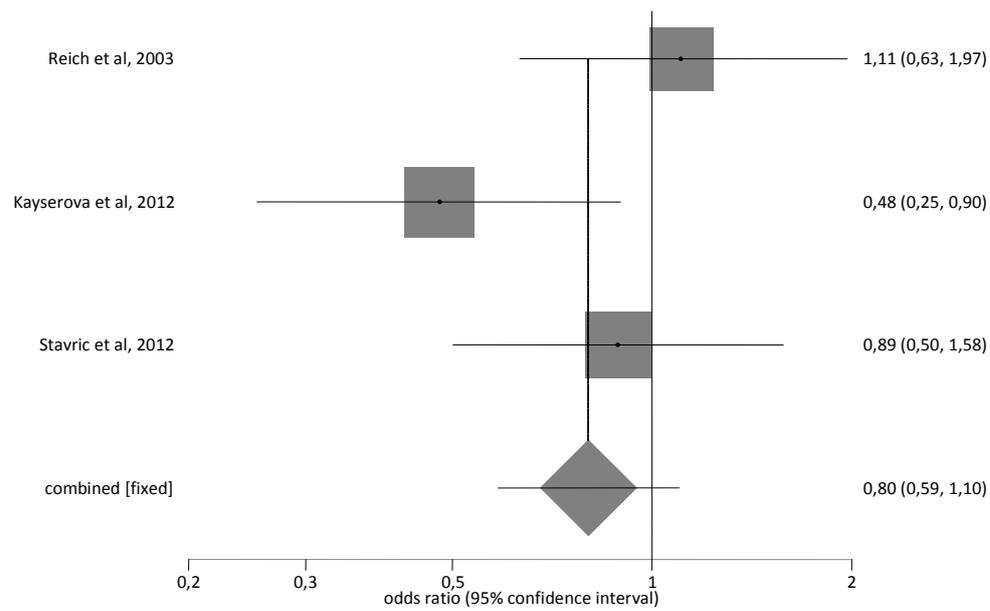


Abbildung 29: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (IL-6 -174 G/C Polymorphismus, GG vs. GC+CC)

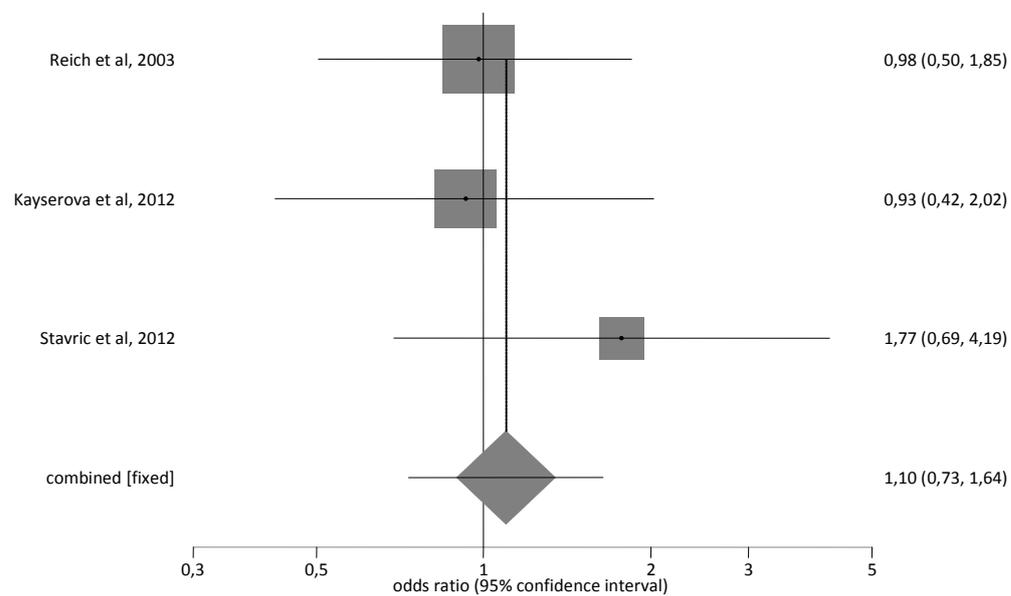


Abbildung 30: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (IL-6 -174 G/C Polymorphismus, GG+GC vs. CC)

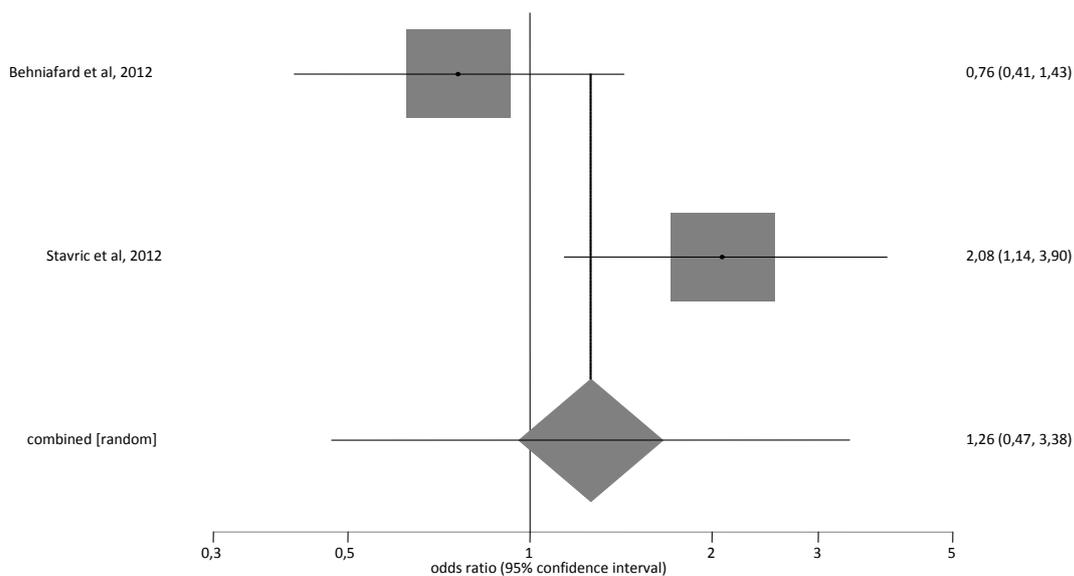


Abbildung 31: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (IL-1β -511 C/T Polymorphismus, CC vs. CT+TT)

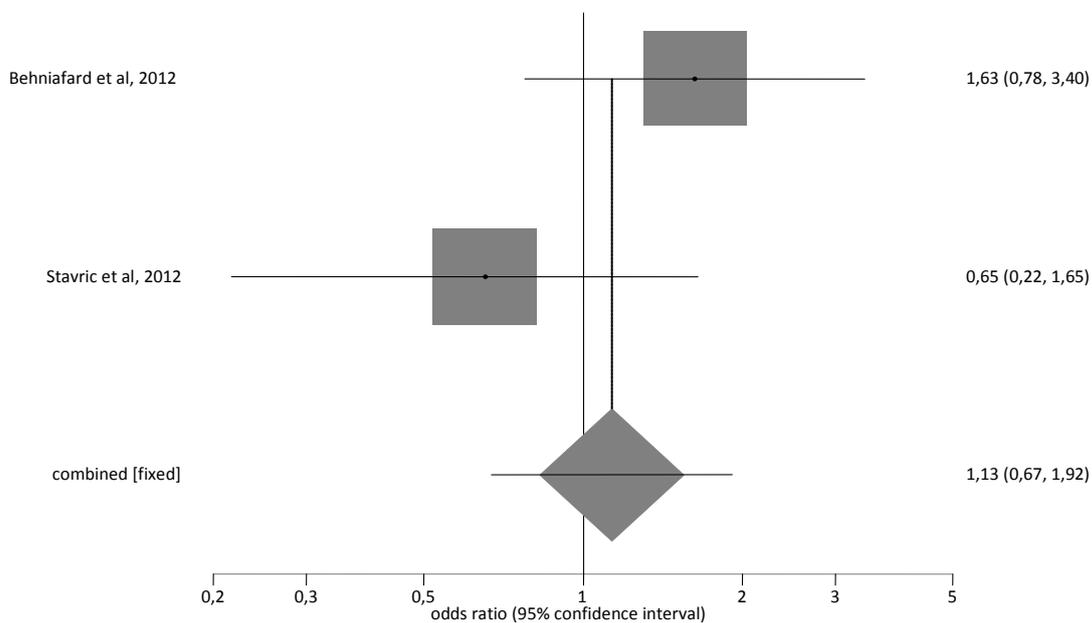


Abbildung 32: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss weiterer Erkrankungen (IL-1β -511 C/T Polymorphismus, CC+CT vs. TT)

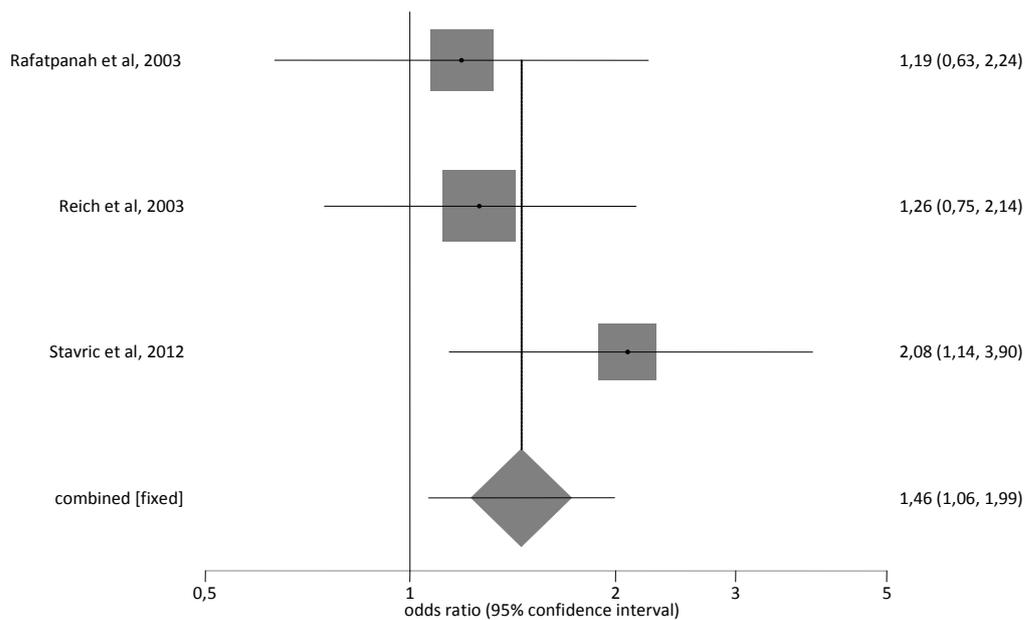


Abbildung 33: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus, CC vs. CT+TT)

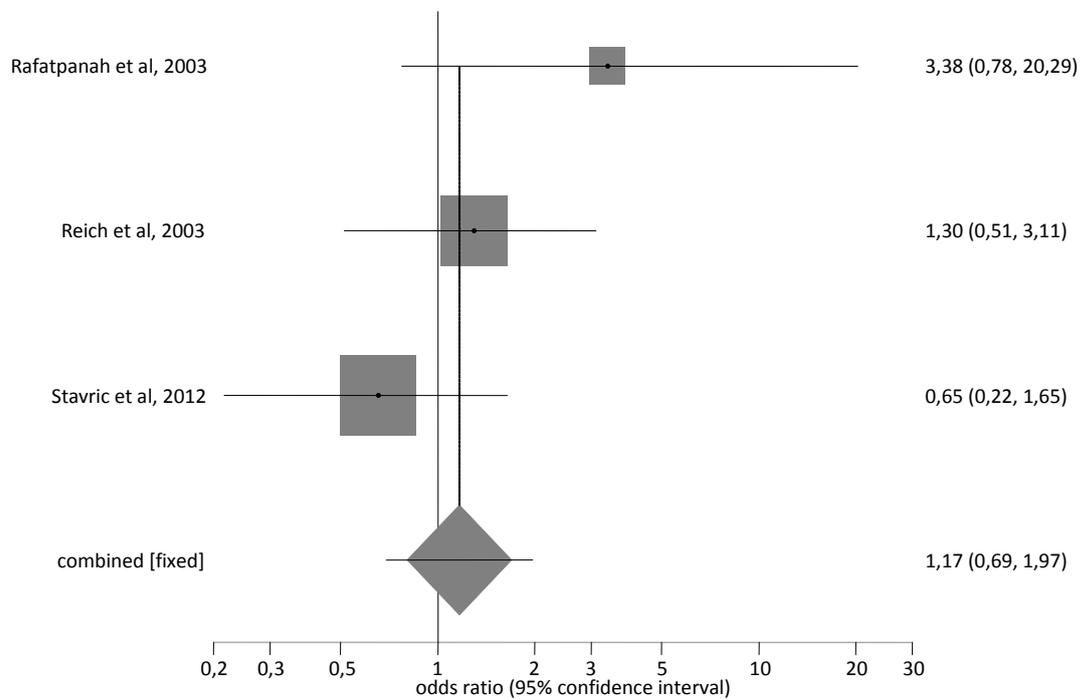


Abbildung 34: Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss der Studien bei Nichterfüllung oder bei fehlender Angabe des HWE (IL-1 $\beta$  -511 C/T Polymorphismus, CC+CT vs. TT)

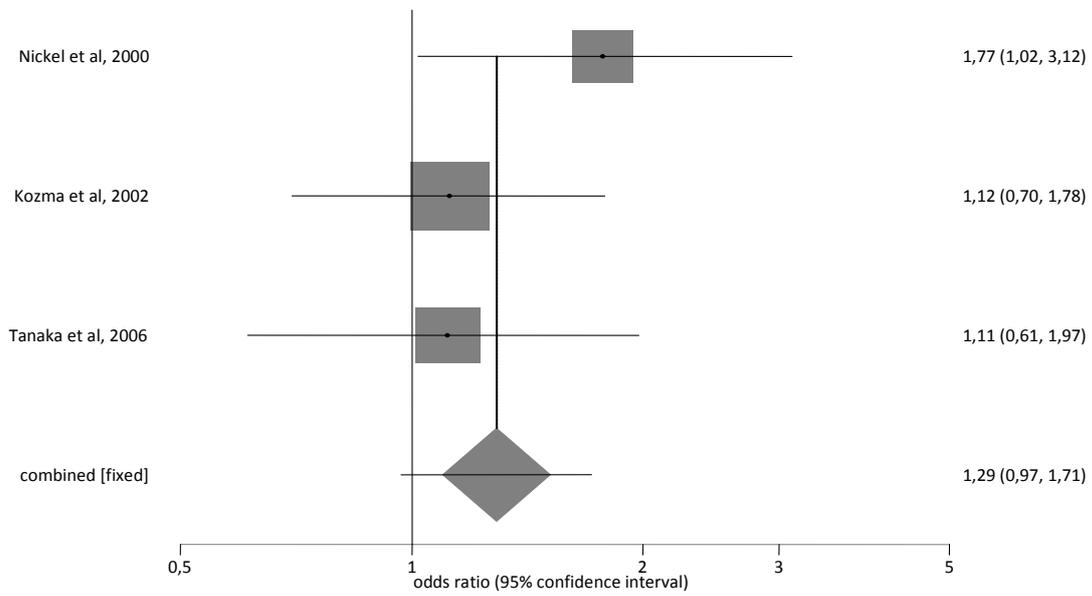


Abbildung 35: Forest Plot zum RANTES -403 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

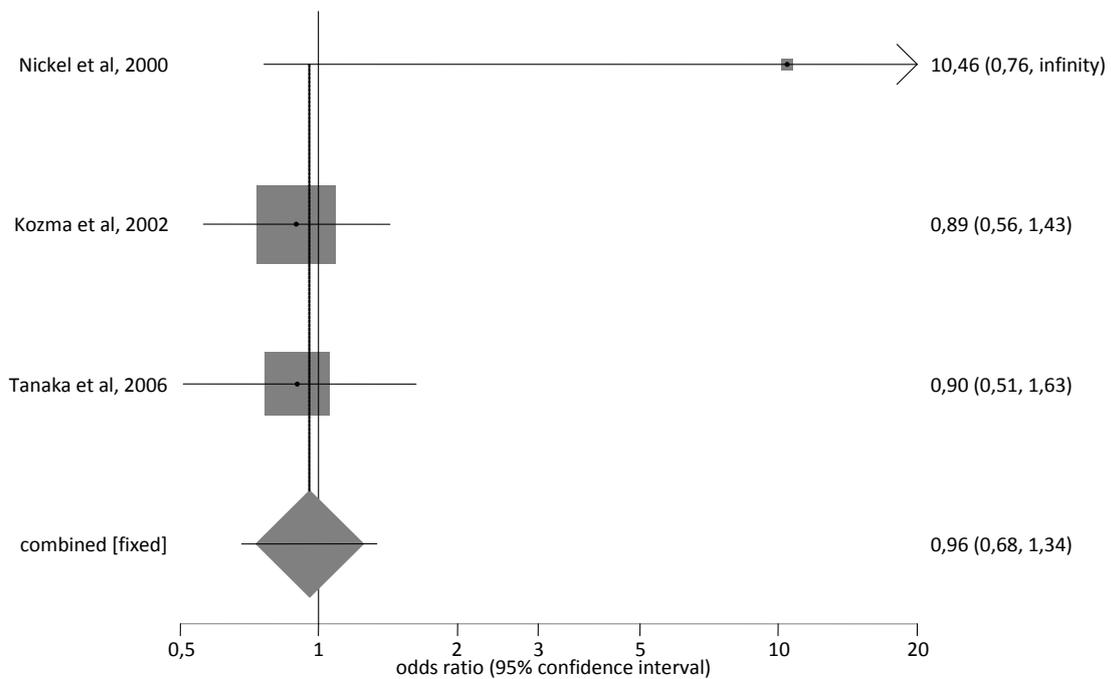


Abbildung 36: Forest Plot zum RANTES -403 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

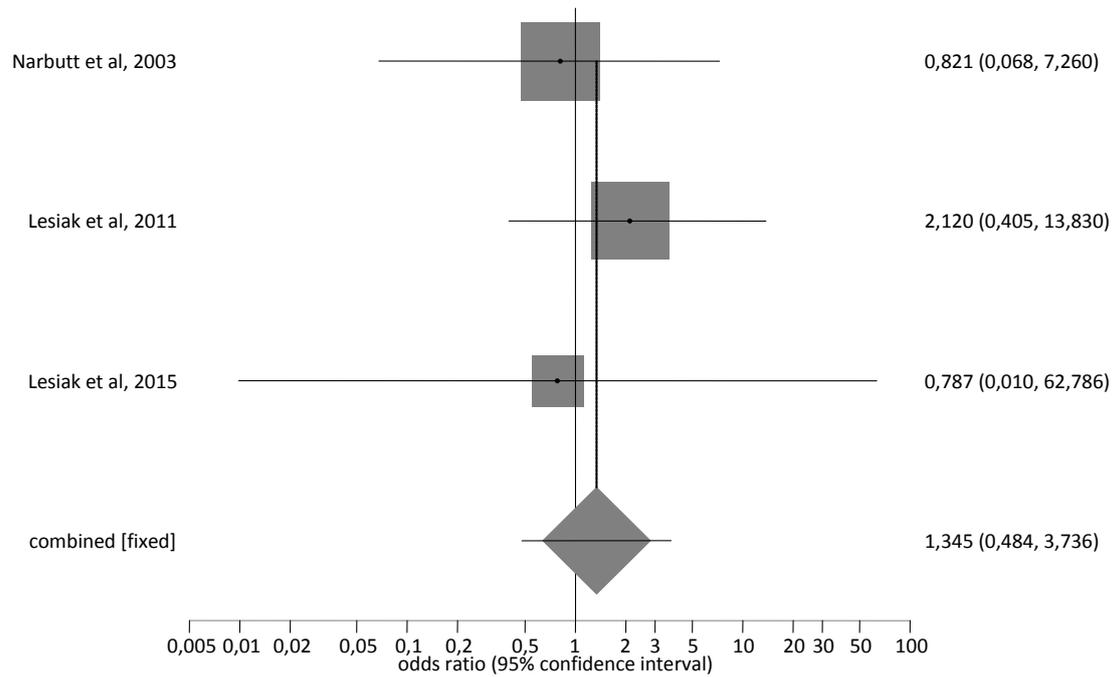


Abbildung 37: Forest Plot zum IL-13 -1055 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

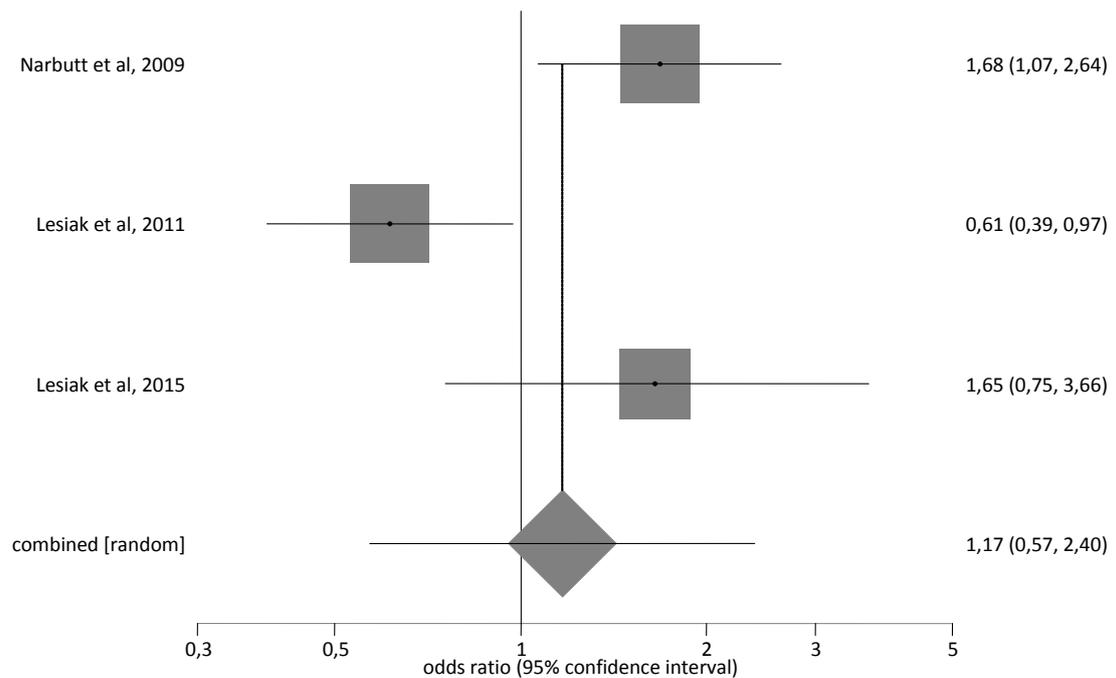


Abbildung 38: Forest Plot zum IL-13 -1055 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

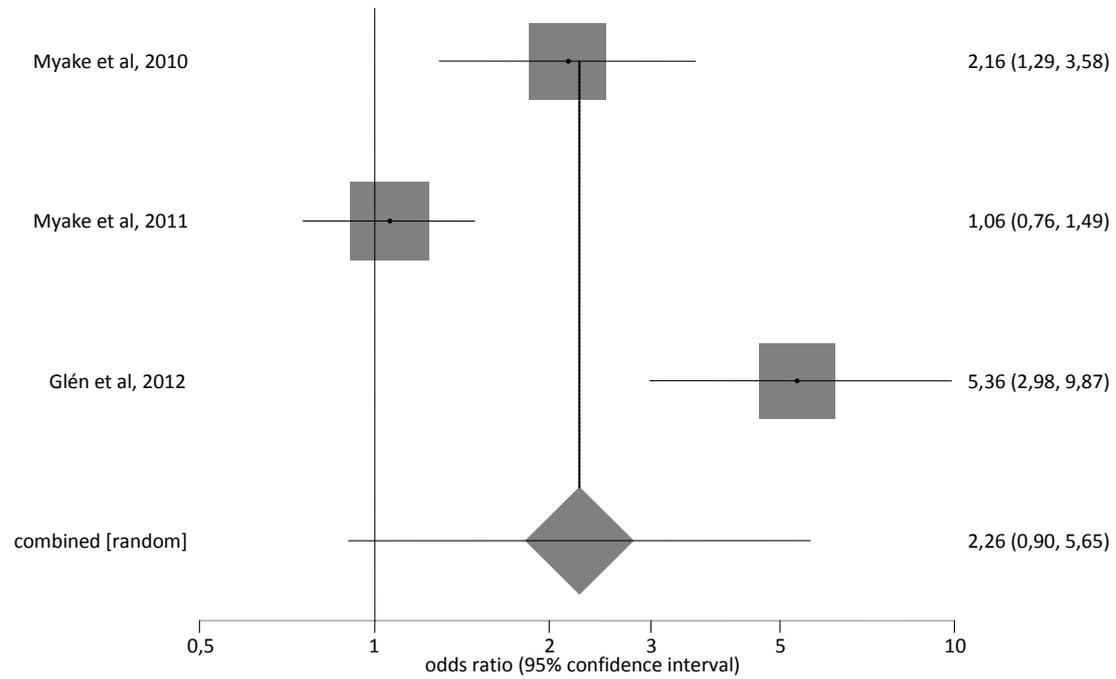


Abbildung 39: Forest Plot zum IL-13 -1112 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

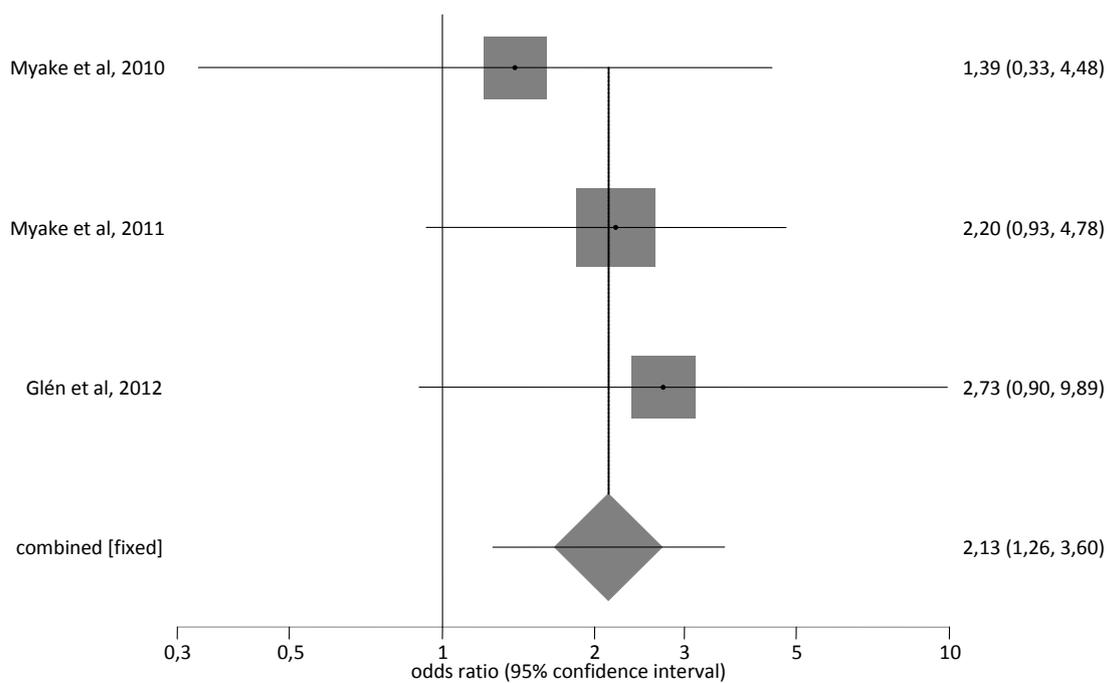


Abbildung 40: Forest Plot zum IL-13 -1112 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

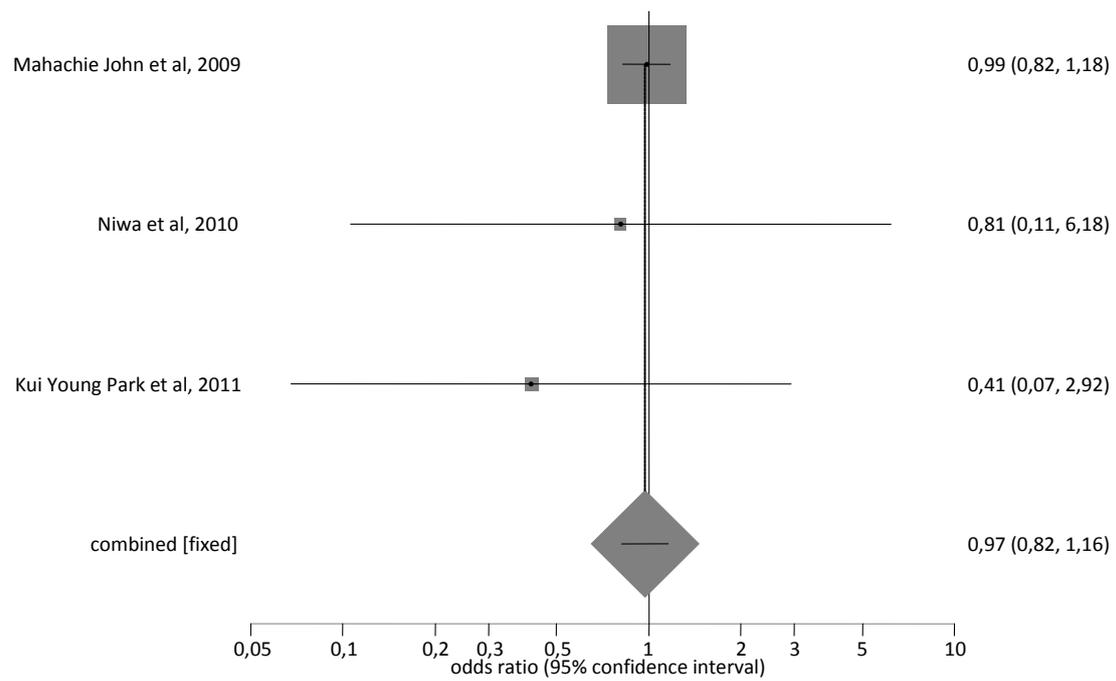


Abbildung 41: Forest Plot zum FcεRIα -315 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

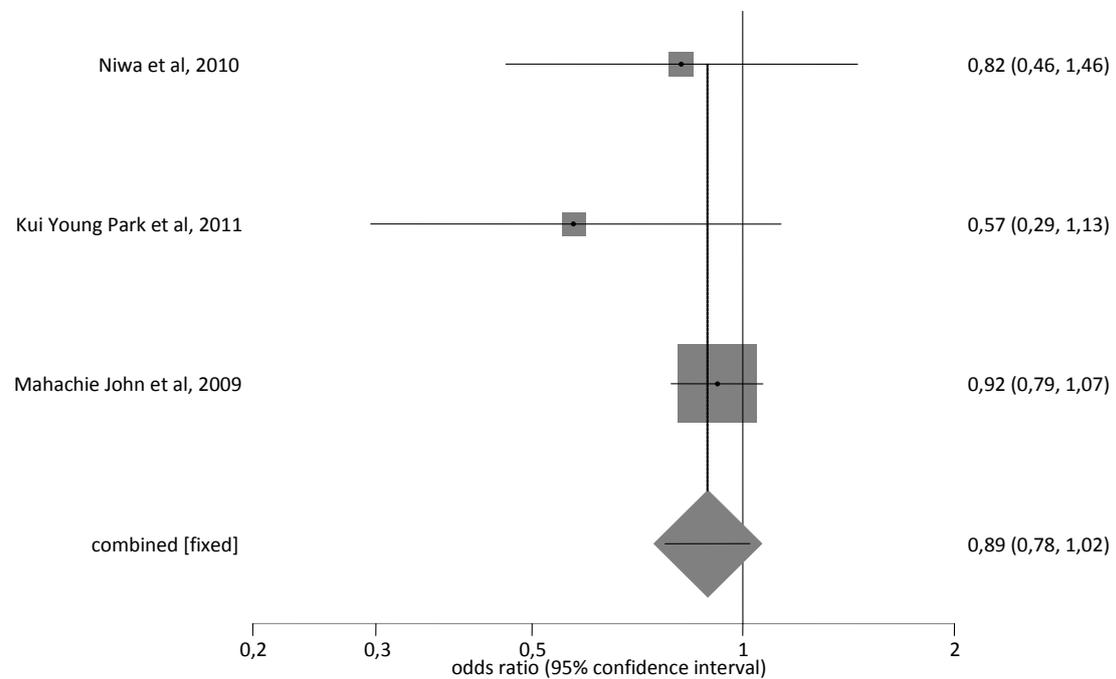


Abbildung 42: Forest Plot zum FcεRIα -315 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

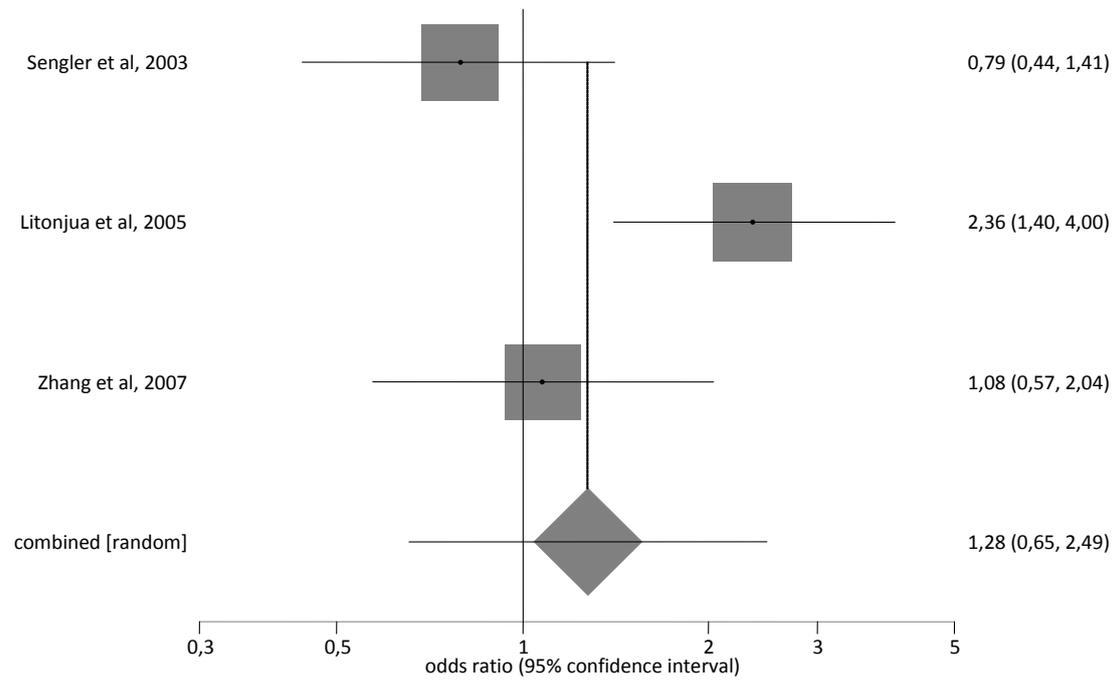


Abbildung 43: Forest Plot zum CD14 -159 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

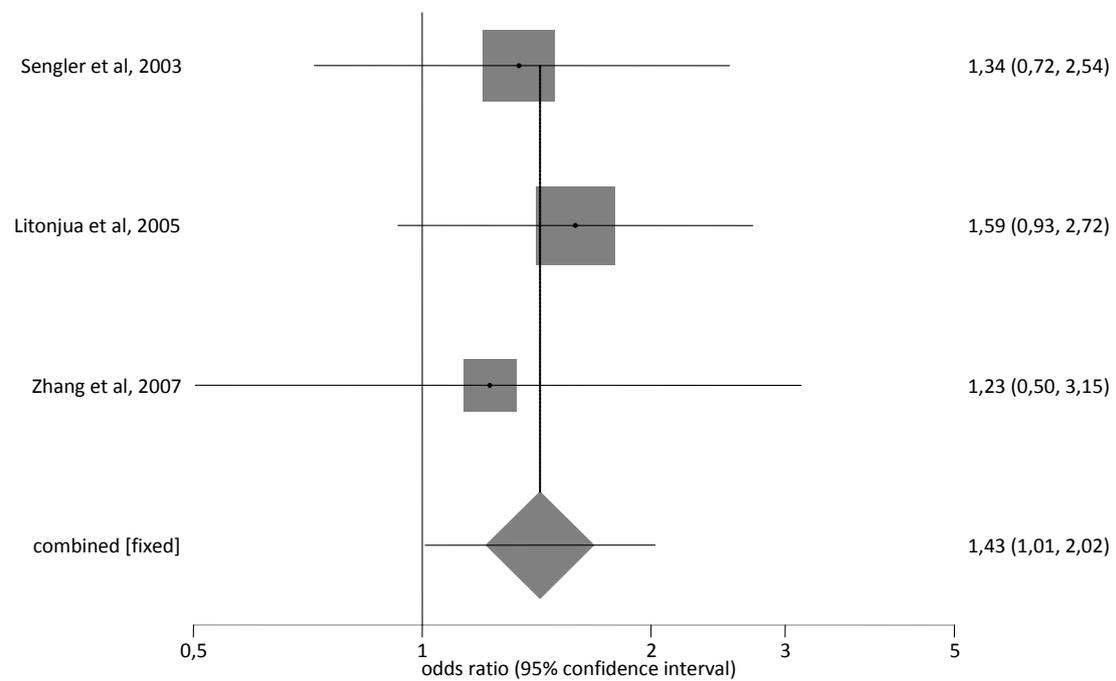


Abbildung 44: Forest Plot zum CD14 -159 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Univ. -Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, für seine ständige Bereitschaft meine Fragen zu beantworten, bei bestehenden Problemen die Arbeit konstruktiv zu fördern und dabei den Freiraum der Selbstgestaltung zu belassen.

Ich danke auch meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, für die bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums und auch während der Abfertigung meiner Dissertation.

Meinem Freund und meinen Freundinnen ein herzliches Dankeschön, nicht nur für die emotionale Unterstützung, sondern auch für viele hilfreiche Ratschläge.