

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

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei atopischer Dermatitis anhand von Polymorphismen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von:

Laura Zeilmann

geb. am: 07.09.1994 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 07.07.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. T. Vogt

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. AKTUELLER KENNTNISSTAND ZU ATOPISCHER DERMATITIS	9
2.1. Definition und Epidemiologie	9
2.2. Pathogenese der atopischen Dermatitis	9
2.3. Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik	11
2.4. Ausprägungsformen und Verlauf	12
2.5. Diagnostik.....	12
2.6. Therapie	13
2.7. Filaggrin, SPINK5/ LEKTI und Interleukine	14
2.7.1 Filaggrin	15
2.7.2 SPINK5/ LEKTI	15
2.7.3 Interleukin-4 und Interleukin-13	16
2.7.4 Interleukin-4-Rezeptor alpha	17
2.7.5 Interleukin-10	17
2.7.6 Interleukin-18	18
2.7.7 Karyogramm zu den behandelten Genen	19
3. METAANALYSE: MATERIAL UND METHODIK	20
3.1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	20
3.2. Datensuche	20
3.3. Statistische Auswertung	23

4. METAANALYSE: ERGEBNISSE	27
4.1. Filaggrin 2282del4 Polymorphismus	27
4.2. Filaggrin R501X bzw. rs61816761 Polymorphismus	36
4.3. Filaggrin R2447X Polymorphismus.....	43
4.4. Filaggrin S3247X Polymorphismus	47
4.5. SPINK5 1103A/G (Asn368Ser) Polymorphismus.....	52
4.6. SPINK5 1258G/A (Glu420Lys) bzw. rs2303067 Polymorphismus	58
4.7. IL-4 -590C/T bzw. rs2243250 Polymorphismus	64
4.8. IL-13 4257G/A (Arg110Gln) bzw. rs20541 Polymorphismus	71
4.9. IL-4R α +1902A/G (R576Q) bzw. rs1801275 Polymorphismus	76
4.10. IL-4R α +4679A/G (Ile50Val) bzw. rs1805010 Polymorphismus	82
4.11. IL-10 -1082A/G bzw. rs1800896 Polymorphismus	88
4.12. IL-10 -592A/C bzw. rs1800872 Polymorphismus	95
4.13. IL-10 -819T/C bzw. rs1800871 Polymorphismus	101
4.14. IL-18 -137G/C bzw. rs187238 Polymorphismus.....	107
4.15. Zusammenfassung der Ergebnisse	113
5. DISKUSSION	118
5.1. Filaggrin.....	118
5.2. SPINK5/ LEKTI.....	122
5.3. Interleukin-4 und Interleukin-13	125
5.4. Interleukin-4-Rezeptor alpha.....	128

5.5. Interleukin-10.....	130
5.6. Interleukin-18.....	135
5.7. Limitationen und Schlusswort	137
6. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	140
6.1. Literaturverzeichnis.....	140
6.2. Quellenverzeichnis	146
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	147
8. ANHANG	148
9. DANKSAGUNG.....	186

1. Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis, welche synonym auch als „atopisches Ekzem“, „endogenes Ekzem“ sowie „Neurodermitis“ bezeichnet wird, zählt zu den häufigsten chronischen Hauterkrankungen im Kindesalter und zeigt auch bei Erwachsenen eine immer weiter steigende Prävalenz. [41] [53] Aus diesem Grund wird die Neurodermitis als Volkskrankheit bezeichnet [62], deren Entstehung auf verschiedenen Faktoren basiert und aufgrund ihrer Komplexität noch nicht vollständig geklärt ist. [41]

Die genetische Komponente spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Es wurden bereits verschiedene Ergebnisse zu Polymorphismen auf unterschiedlichen Genabschnitten im Hinblick auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für atopische Dermatitis publiziert. Einerseits kommt der mechanischen Barrierestörung der Haut, vor allem aufgrund von Nullmutationen im Gen des Proteins Filaggrin [56] beziehungsweise Punktmutationen [42] im Gen des Serinprotease-Inhibitors „Serine protease inhibitor, Kazal-type 5“ (SPINK5), auch „Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor“ (LEKTI) genannt, bei der Genese eine große Bedeutung zu. [62] Andererseits entsteht das atopische Ekzem im Rahmen einer veränderten Immunantwort sowie Entzündungsprozessen, wofür hauptsächlich proinflammatorische Zytokine verantwortlich sind. [41] Hierzu wurden einige Studien zu den Interleukinen 4, 10, 13 und 18 sowie zum Interleukin-4-Rezeptor alpha (IL-4R α) veröffentlicht. Die einzelnen Publikationen zu den beschriebenen Polymorphismen stellen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse dar.

In dieser Dissertation wurden daher alle bis zum 15.03.2019 bei PubMed und Web of Science veröffentlichten Studien zum Filaggrin 2282del4, Filaggrin R501X, Filaggrin R2447X, Filaggrin S3247X, SPINK5 1103A/G, SPINK5 1258G/A, IL-4 -590C/T, IL-13 4257G/A, IL-4R α +1902G/A, IL-4R α +4679A/G, IL-10 -1082A/G, IL-10 -592A/C, IL-10 -819T/C und IL-18 -137G/C Polymorphismus in Form einer Metaanalyse zusammengefasst. Zu allen 14 Polymorphismen erfolgte die Berechnung der Odds Ratio (OR) sowie des 95%-Konfidenzintervalls (95%-CI) des jeweils dominanten und rezessiven Modells. Weiterhin wurde das Vorliegen eines Publication Bias untersucht. Insgesamt umfasst die Metaanalyse 114 Fall-Kontroll-Studien mit 20297 Probanden mit atopischer Dermatitis sowie 42276 Personen in den Kontrollgruppen.

Die Ergebnisse der beiden Filaggrin 2282del4 und R501X Polymorphismen wiesen auf ein erhöhtes Neurodermitisrisiko für Personen mit dem aa-Genotyp und Träger des mutierten a-Allels hin. Auch die Filaggrin R2447X und S3247X Polymorphismen gingen bei einem Vorliegen des a-Allels mit einem erhöhten Risiko an einem atopischen Ekzem zu erkranken ein-

her. Von den Zytokinen zeigten die Ergebnisse des IL-13 4257G/A Polymorphismus, dass das Auftreten des AA-Genotyps bzw. des A-Allels häufiger mit einer Erkrankung an atopischer Dermatitis einhergeht. Beim IL-4R α +1902A/G Polymorphismus zeigte sich bei Personen mit dem Genotyp GG bzw. RR eine genetische Prädisposition für Neurodermitis. Ein protektiver Einfluss im Hinblick auf die Krankheitsentstehung wurde beim IL-18 -137G/C Polymorphismus festgestellt (OR=0,238; 95%-CI, 0,142-0,399 für GG+GC vs. CC). Bei den übrigen Polymorphismen konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an atopischer Dermatitis festgestellt werden.

English Summary

Atopic dermatitis is known as one of the most common chronic diseases during childhood but the prevalence also increases in adults. [41] [53] Because of many different factors its pathogenesis is complex and not finally clarified. [41]

Concerning the genetic predisposition there have already been published several results in studies of polymorphisms on different chromosomes that may increase the risk of atopic dermatitis. The first mutations in genes of the protein filaggrin [56] and the „serine protease inhibitor, kazal-type 5“ (SPINK5), also known as „lymphoepithelial kazal-type-related inhibitor“ (LEKTI) [62], can lead to a functional disorder of the skin barrier. The second atopic eczema appears in the context of dysfunctional immune response and inflammatory processes. [41] Some of the responsible cytokine polymorphisms like the interleukins 4, 10, 13, 18 and the interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) are discussed to increase the risk of neurodermatitis.

Because of contradictory results in particular publications this meta-analysis included all the studies about the filaggrin 2282del4, filaggrin R501X, filaggrin R2447X, filaggrin S3247X, SPINK5 1103A/G, SPINK5 1258G/A, IL-4 -590C/T, IL-13 4257G/A, IL-4R α +1902G/A, IL-4R α +4679A/G, IL-10 -1082A/G, IL-10 -592A/C, IL-10 -819T/C and IL-18 -137G/C polymorphisms that have been published on PubMed and Web of Science until 15.03.2019. For all analyses of the 14 polymorphisms, the Odds Ratio with its 95% confidence interval (95%-CI) was calculated for the dominant and the recessive model. In addition, the presence of Publication Bias was tested. In this thesis including 114 case-control-studies, 20297 neurodermatitis patients and 42276 control subjects were investigated.

The results of the filaggrin 2282del4, R501X, R2447X and S3247X polymorphisms showed a significant correlation between the described polymorphisms and the development of atopic dermatitis in all analyses for both models. The IL-13 4257G/A polymorphism was associated with an increased risk of disease for those with the genotype AA and carriers of the A allele. A significantly higher risk was investigated for the recessive model of the IL-4R α +1902A/G

polymorphism. A protective influence was shown for the IL-18 -137G/C polymorphism on the pathogenesis of atopic dermatitis (OR=0,238; 95%-CI, 0,142-0,399 for GG+GC vs. CC). There was no correlation between the remaining polymorphisms and the genesis of neurodermatitis.

2. Aktueller Kenntnisstand zu atopischer Dermatitis

2.1. Definition und Epidemiologie

Die atopische Dermatitis beschreibt eine chronische bzw. chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, die keine Kontagiosität aufweist und je nach Alter der Betroffenen unterschiedliche Ausprägungsformen an verschiedenen Prädilektionsstellen zeigen kann, welche in Kapitel 2.3. genauer erläutert werden. [62] Sie zählt zu den Krankheiten des sogenannten „atopischen Formenkreises“, zu welchem außerdem das allergische Asthma bronchiale sowie die allergische Rhinitis gezählt werden. Diese unterliegen einer polygenen Vererbung. In den meisten Fällen sind damit erhöhte Serumspiegel an IgE-Antikörpern verbunden, es kann aber auch zu einer unspezifischen reaktiven Antwort des Organismus ohne erhöhte IgE-Werte kommen. [41]

Aufgrund der immer weiter steigenden Prävalenz der atopischen Dermatitis gilt diese in Deutschland und anderen westlichen Industriestaaten als Volkskrankheit. [62] In den letzten fünf Dekaden ist hierbei ein vier- bis sechsfacher Anstieg zu beobachten. [41] Neurodermitis zählt in Europa zu den häufigsten chronischen Krankheiten im Kindesalter. 10-15% sind bis zum Schulkindesalter davon betroffen. [41] [53] Bei Erwachsenen liegt eine Prävalenz von 2-3% pro Jahr vor. [62]

2.2. Pathogenese der atopischen Dermatitis

Bei der Entstehung des atopischen Ekzems spielen multiple Faktoren eine Rolle. Die Komplexität dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. [41] Als Hauptursache wird eine Funktionsstörung der Hautbarriere angenommen. Die Ursachen sind jedoch multifaktoriell und eine Kombination aus genetischer Prädisposition, immunologischen Prozessen, äußeren Triggern wie psychosozialem Stress und physikalischen Umwelteinflüssen.

Veränderungen bestimmter Genloci wirken sich sowohl auf die Barriere der Epidermis als auch auf Funktionen des Immunsystems aus. Als wesentlicher Bestandteil der Hautbarriere gilt das Protein Filaggrin, welches für den Strukturerhalt in der obersten Hornschicht verantwortlich ist. Daneben spielen weitere Gene eine Rolle, die für Abschnitte der DNA codieren, welche einen korrekten Aufbau und Zusammenhalt der epidermalen Hautschichten ermöglichen. Dazu wurden genetische Veränderungen von Proteinen und Enzymen, wie zum Beispiel des Serinprotease-Inhibitors SPINK5 („Serine protease inhibitor, Kazal-type 5“) bzw. LEKTI („Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor“) beschrieben. Aufgrund verschiedener

Mutationen dieser strukturerhaltenden Bestandteile der Epidermis ist eine mechanische Barriere nicht mehr gegeben. Keratinozyten bzw. Hornzellen sowie die sie umgebende schützende Schicht aus Lipiden erleiden Defekte. [62] Hinzu kommt eine verminderte Produktion an Ceramiden, welche normalerweise als Lipide im Stratum corneum der Haut vorkommen und verhindern, dass Flüssigkeit ungehindert aus den epidermalen Schichten austreten kann und die Haut austrocknen lässt. [13] [62] Die verminderte Anzahl dieser Lipide fördert die Hauttrockenheit und den dadurch entstehenden Juckreiz. Das damit einhergehende Kratzen zerstört zunehmend die Hautbarriere. Infolgedessen können pathogene Keime, Allergene sowie Umweltstoffe von außen eindringen. [41] [53] [62]

Zur genetischen Prädisposition kommt als weiterer Einflussfaktor die Immundefizienz hinzu. Sowohl auf unbeschädigter als auch auf beschädigter Epidermis eines Atopikers ist die Differenzierung der Keratinozyten beeinträchtigt. Zusätzlich ist die dermale T-Zellzahl erhöht, was wiederum die Apoptose der Keratinozyten fördert. Dadurch wird die Epidermis permeabler und es entstehen Ödeme. [62] Die vermehrte Bildung von TH2-Zellen und die damit einhergehende gesteigerte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine des spezifischen Immunsystems, wie IL-4 und -13, führen zur einer vermehrten IgE-Antikörper-Freisetzung, indem B-Zellen zunehmend zu Plasmazellen differenzieren. [41] Bei Säuglingen und Kleinkindern findet man vor allem Antikörper gegen Weizen, Milch, Ei, Erdnuss und Soja, bei Erwachsenen vermehrt gegen Hausstaubmilben und Pollen. [62] Diese Trigger können sowohl Immunreaktionen vom Typ-I (Soforttyp) als auch vom Typ-IV (Spättyp) nach Coombs und Gell auslösen. [41]

Im Gegenzug dazu ist die Anzahl an TH1-Lymphozyten erniedrigt. Dies ist der Grund für eine verminderte Immunabwehr sowie einer erhöhten Neigung zu bakteriellen und viralen Infekten. Durch die Bindung antigener Komponenten an IgE-Rezeptoren auf Langerhanszellen der Epidermis sowie deren Präsentation an T-Lymphozyten werden vermehrt Mediatoren, wie zum Beispiel Zytokine, freigesetzt, die eine Entzündungsreaktion hervorrufen. [41]

Bei der Entstehung der atopischen Dermatitis müssen diese verschiedenen Faktoren beachtet werden. Eine wichtige Rolle spielen sowohl Gen-Gen- als auch Gen-Umwelt-Interaktionen. [56] Die Krankheiten des atopischen Formenkreises werden polygen vererbt. [41] Bei der Neurodermitis wird eine Heritabilität von insgesamt 70-80% beschrieben. [56] Zwillingsstudien ergaben bei homozygoten Zwillingen eine Konkordanz von 75%, bei heterozygoten Zwillingen 23%. Bisher wurden einige Gene, welche auf verschiedenen Chromosomenabschnitten lokalisiert sind und Einfluss auf die Ausprägung eines atopischen Ekzems nehmen könnten, gefunden. [41] Auf diesen Aspekt wird in Kapitel 3 eingegangen.

2.3. Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik

Bei der atopischen Dermatitis sind die Prädilektionsstellen und polymorphen Ausprägungsformen abhängig vom Alter der Betroffenen und können im Laufe der Zeit individuellen Veränderungen unterliegen. Ein Leitsymptom der Neurodermitis stellt Juckreiz dar, der als quälend empfunden wird und sowohl den nächtlichen Schlaf als auch die Leistungsfähigkeit der Betroffenen im Alltag beeinträchtigt. Im Säuglingsalter wird die Diagnose der Neurodermitis meist ab dem dritten Lebensmonat gestellt. Vorher werden die Hauterscheinungen als „Eczema infantum“ zusammengefasst, da hier differenzialdiagnostisch weitere Hauterkrankungen, wie zum Beispiel ein seborrhoisches Ekzem, eine Windeldermatitis oder eine Ausprägungsform der Psoriasis in Betracht kommen. Eine genaue Beurteilung erfolgt innerhalb des ersten Lebensjahres. Es überwiegt eine exsudative, nässende Ausprägungsform. Das atopische Ekzem manifestiert sich meist zuerst im Kopf- und Gesichtsbereich an Stirn, Capillitium und Wangen. Die hier typischerweise auftretenden verkrusteten Stellen werden als Milchschorf bzw. „Crusta lactea“ bezeichnet. Eine Ausbreitung erfolgt meist streckseitig entlang der Extremitäten, die Windelregion ist selten betroffen. Ab etwa dem zwölften Lebensmonat verändert sich das Erscheinungsbild von exsudativ zu weitaus trockenen Hautstellen, auch an vorher nicht betroffenen Körperregionen. Prädilektionsstellen sind die Beugen großer Gelenke. Hier kommt die Polymorphie der Neurodermitis zum Ausdruck. Neben einer rötlich-entzündeten Haut sind Papeln, Exkoriationen und eine Lichenifikation (vergrößerte Hautregionen) typische Ausprägungsformen des Ekzems. Letztere bestimmt weiterhin das Hautbild im Jugend- und Erwachsenenalter. Zu den Prädilektionsstellen zählen Beugeseiten der Extremitäten, Gesicht, Kopfhaut, der gesamte Rumpfbereich sowie Hand- und Fußrücken. Verdickte Hautstellen aufgrund von Entzündungen und Infiltraten sind typisch für eine Chronifizierung der Erkrankung. An den Extremitäten bilden sich durch den starken Juckreiz und die damit einhergehenden Exkoriationen Prurigopapeln aus. [53]

Neben den verschiedenen Ausprägungsformen des Ekzems können sich sogenannte atopische Stigmata ausbilden, die das klinische Bild zusätzlich unterstreichen. Dazu zählen beispielsweise Ohrläppchen-Rhagaden, eine doppelte Unterlidfalte (Dennie-Morgan-Falte), seitlich ausgedünnte Augenbrauen (Herthoge-Zeichen), weißer Dermographismus, Hyperlinearität an Händen und Füßen, leicht schuppige Gesichtsstellen mit verminderter Pigmentierung (Pityriasis alba) sowie ekzematöse Erscheinungen an Finger- und Zehenspitzen (Pulpi-tis sicca), Händen, Lippen, Vulva und in der Analregion. [41]

2.4. Ausprägungsformen und Verlauf

Es sind verschiedene Ausprägungs- und Verlaufsformen der Neurodermitis bekannt. Einerseits kann es zu einer spontanen Heilung, andererseits zum Auftreten von Rezidiven kommen. [41] Eine vollständige Rückbildung des Ekzems bis zur Pubertät wird bei etwa einem Drittel der Betroffenen beobachtet. Bei einer Erstmanifestation vor dem zweiten Lebensjahr spricht man von der „early-onset-Form“ der atopischen Dermatitis. Tritt die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auf, handelt es sich um die sogenannte „late-onset-Form“. Hierbei wurde ein Zusammenhang zwischen der extrinsischen Form der atopischen Dermatitis mit erhöhten IgE-Antikörpern im Serum und dem frühen Auftreten einer klinischen Erscheinung festgestellt. Die intrinsische Form, die bei etwa 20% der Betroffenen mit normalen IgE-Spiegeln einhergeht, wird vor allem bei der Erstmanifestation im Erwachsenenalter beobachtet. [6] [41]

Im Verlauf des Krankheitsbildes eines atopischen Ekzems kann es zu weiteren Erkrankungen des atopischen Formenkreises kommen. Die Neurodermitis stellt in den meisten Fällen die Erstmanifestation dar, welche im Laufe der Zeit mit allergischem Asthma bronchiale und zu einem späteren Zeitpunkt mit allergischer Rhinitis einhergehen kann. Letztere entwickelt sich um das 15. bis 30. Lebensjahr und bleibt im Erwachsenenalter weiterhin bestehen. Die drei atopischen Formen können ineinander übergehen, gleichzeitig oder unabhängig voneinander vorliegen. [53]

Aufgrund der gestörten Hautbarriere sowie der geschwächten Immunabwehr können virale Infektionen mit Herpesviren (Eczema herpeticum), humanen Papillomaviren oder Molluscum-contagiosum-Viren auftreten. Eine weitere Komplikation stellt die sogenannte „Impetiginisierung“ mit Bakterien wie Staphylokokken oder Streptokokken dar. [41] [53]

2.5. Diagnostik

Die Diagnosestellung der atopischen Dermatitis erfolgt vor allem klinisch. Dazu gehört eine ausführliche Eigen- sowie Familienanamnese um bereits bestehende Erkrankungen des atopischen Formenkreises sowie mögliche stress-, ernährungs- oder umweltbedingte Trigger zu erfragen. [15] Bei der klinischen Untersuchung zeigen typische morphologische Hautbefunde und Stigmata an altersentsprechenden Prädilektionsstellen das Bild eines atopischen Ekzems. Hinzu kommt eine Allergiediagnostik mittels Pricktest zur Eruiierung von Provokationsfaktoren, die eine Neurodermitis auslösen können. Zusätzlich werden Gesamt-IgE sowie spezifische IgE-Antikörper gegen bestimmte Allergene im Serum ermittelt. Im Rahmen eines Epikutantests (Atopie-Patch-Test) mit bestimmten Protein-Allergenen können die dabei reaktiv auftretenden ekzematösen Hautstellen am besten demonstriert werden. [53] [69]

In wissenschaftlichen Studien, wie auch in dieser Metaanalyse, werden verschiedene Kriterienkataloge zur Beurteilung eines atopischen Ekzems herangezogen. Zu den bedeutendsten zählen die im Jahre 1980 von Hanifin & Rajka aufgestellten 27 Kriterien, von denen drei der vier Major- sowie drei der 23 Minorkriterien zur Diagnosestellung einer atopischen Dermatitis erfüllt sein müssen. [15] [50] [53] [69] Die britische Arbeitsgruppe „United Kingdom (UK) Working Party“ nahm 1994 eine Modifizierung der Kriterien vor um die Anwendung in epidemiologischen bzw. populationsbasierten Studien sowie für Ärzte aller Fachrichtungen zu vereinfachen. Um eine Neurodermitis zu diagnostizieren sind ein Hautausschlag mit Juckreiz sowie mindestens drei weitere Kriterien obligat. [54] Zusätzliche Labortests sind nicht erforderlich. Sowohl die Kriterien von Hanifin & Rajka als auch jene der „UK Working Party“ wurden in Studien validiert und in vielen verschiedenen Populationen angewendet.

Im Jahr 2003 stellte die „American Academy of Dermatology“ in einer Konferenz Diagnosekriterien („US consensus conference criteria“) auf, die sowohl bei (Klein-)Kindern als auch bei Erwachsenen die Beurteilung einer atopischen Dermatitis zulässt. [15]

Weitere Kriterien wurden in der ISAAC-Studie („International Study of Asthma and Allergies in Childhood“) aufgestellt. Diese beinhalten Fragebögen zur Diagnosestellung von atopischer Dermatitis, allergischem Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis. [4]

Differenzialdiagnostisch muss bei Säuglingen insbesondere an das seborrhoische Ekzem und bei Kindern an Skabies oder Psoriasis gedacht werden. Bei Erwachsenen sind andere ekzematöse Erkrankungen, wie beispielsweise ein allergisches Kontaktekzem, aber auch ein kutanes T-Zell-Lymphom im Ekzemstadium auszuschließen. [69]

2.6. Therapie

Die Therapie bei atopischer Dermatitis muss individuell abgestimmt werden. Hierbei spielen Hautzustand, Lokalisation sowie Morphologie des Ekzems, Ausprägungsgrad, Verlauf, Patientenalter und Leidensdruck eine Rolle. [53] [69]

Generell sollten bekannte Allergene und Trigger der Neurodermitis, wie beispielsweise Nahrungsmittel (Zitrusfrüchte, Kaffee, Tomaten, scharfe Gewürze) [41], Kleidung (Wolle) oder aerogene Faktoren vermieden werden. Als dermatologische Basistherapie kommen halbfette bis fette Salben sowie Öl-in-Wasser-Emulsionen zum Einsatz. Diese werden insbesondere in Zeiten angewendet, in denen die Haut frei von ekzematösen Erscheinungen ist um die Wiederherstellung der gestörten Hautbarriere zu fördern. Bei einer stark ausgeprägten Trockenheit der Haut können harnstoffhaltige Präparate während des erscheinungsfreien Intervalls in Betracht gezogen werden.

Zur Behandlung einer akuten Entzündung werden topische Glukokortikoide verwendet. Um Redizive zu vermeiden, sollten diese ausschleichend abgesetzt werden oder im Intervall abwechselnd mit der Basistherapie zur Anwendung kommen. Eine verbesserte Wirkung wird einer fett-feuchten Behandlung zugeschrieben, indem glukokortikoidhaltige Präparate mit feuchten Umschlägen auf den betroffenen Hautstellen kombiniert werden. Die bei diesen Externa häufig auftretende Nebenwirkung einer Hautatrophie kann durch den Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren, wie Pimecrolimus oder Tacrolimus, umgangen werden. [53] Diese Präparate werden als subakute Schubtherapie eingesetzt. [41] Beim Auftreten von Superinfektionen durch Viren oder Bakterien werden topische Antiseptika angewendet. [53]

Adjuvant hat sich eine Phototherapie mittels UV-Licht bewährt. Bei einer Generalisierung des Ekzems kann eine PUVA-Therapie zur Anwendung kommen. Hierbei wird ein „Lichtsensibilisator“, das sogenannte Psoralen topisch oder systemisch eingesetzt, um eine höhere Sensibilisierung der Haut gegenüber den UVA-Strahlen zu erreichen. Eine UV-Therapie bei Kindern unterliegt aufgrund potenzieller Langzeitriskien, wie beispielsweise einer frühzeitigen Hautalterung oder einem erhöhten Hauttumorrisiko, einer strengen Indikationsstellung. [41]

Bei einer schweren atopischen Dermatitis muss eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden. Kurzfristig kommen Glukokortikoide, längerfristig immunsuppressive Präparate, wie Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil oder Azathioprin zur Anwendung. Bei Juckreiz können abends sedierende und tagsüber nicht-sedierende Antihistaminika oral eingenommen werden. Ihre antipruriginöse Wirkung bei ekzematösen Hautbefunden ist noch nicht ausreichend geklärt und bei Atopikern individuell ausgeprägt. [53] Seit 2017 wird der humane monoklonale Antikörper Dupilumab eingesetzt, der modulierend in die Signaltransduktion der beiden Interleukine 4 und 13 eingreift. Dadurch können Entzündungsreaktionen eingedämmt werden. [78]

Das Stillen von Säuglingen wirkt im Hinblick auf eine atopische Dermatitis präventiv, ebenso das Vermeiden externer Triggerfaktoren, wie Staub, Rauch und Tierhaare. [41]

2.7. Filaggrin, SPINK5/ LEKTI und Interleukine

Das klinische Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis wird durch unterschiedliche Mechanismen hervorgerufen. Die typischen Symptome Trockenheit und Juckreiz der Haut mit ekzematösen Veränderungen können einerseits aufgrund einer gestörten Barrierefunktion der Haut entstehen. Dabei spielen Mutationen im Protein Filaggrin und der Serinprotease SPINK5 bzw. LEKTI möglicherweise eine entscheidende Rolle. Andererseits können diese Hauterscheinungen durch fehlregulierte Immunprozesse und damit einhergehenden Entzün-

dungsreaktionen bedingt sein, wobei verschiedenen Interleukinen eine Schlüsselrolle zugeschrieben wird. [41] [62]

2.7.1 Filaggrin

Das Protein Filaggrin stellt einen wesentlichen Faktor bei der Bildung einer stabilen Schicht aus Keratinozyten bzw. Hornzellen im Rahmen der epidermalen Differenzierung dar. Profilaggrin bündelt als inaktive Vorstufe die Keratine im Stratum granulosum der Haut, wodurch die sogenannten Keratohyalin granula entstehen. Dabei wird das Profilaggrin in den Keratinozyten gespeichert, bis eine proteolytische Spaltung in aktive Filaggrin-Moleküle und deren Abbau zu einzelnen Aminosäuren erfolgt. Es folgt deren Freisetzung in den Interzellularraum. Dort formen sie zusammen mit Keratinozyten, Zellverbindungen (Tight Junctions), Lipiden, aus Filaggrin abgespaltenen Aminosäuren und der Plasmamembran eine stabile Hornzellschicht. Diese Barriere wird „Cornified Envelope“ bezeichnet. [20] [41] [52]

Kommt es zu Mutationen im Gen, das für Filaggrin codiert, ist diese Barrierefunktion nicht mehr gegeben. Aufgrund einer Verhornungsstörung des Stratum corneum können pathogene Keime und Allergene besser in die Hautschichten eindringen. Dies fördert die Entstehung von Entzündungsreaktionen und Sensibilisierungen gegenüber Allergenen.

Das Filaggrin-Gen ist auf Chromosom 1q21.3 lokalisiert und Teil des sogenannten epidermalen Differenzierungskomplexes (EDC). Etwa acht Prozent aller Europäer und 25% der Neurodermitis-Patienten in Europa sind von einer der Filaggrin-Mutationen betroffen. Hier wurden ausschließlich Nullmutationen oder Verschiebungen des Leserasters, welche zu einem Abbruch der Proteinsynthese führen, beschrieben. [56] Zu den vier häufigsten Mutationen im Filaggrin-Gen zählen 2282del4, R501X, R2447X sowie S3247X. [20] Zusätzlich existieren bereits über 40 seltenere Genvarianten. Ein vererbter Mangel an Filaggrin führt oftmals zu einer frühen Erkrankung mit schwerer Ausprägung. [56]

Sekundär können Zytokine der TH2-Immunantwort, wie zum Beispiel IL-4 oder IL-13 eine verminderte Filaggrin-Expression ohne Vorliegen einer Mutation induzieren. [72]

Filaggrin scheint ein Schlüsselement im Rahmen des Aufbaus einer funktionstüchtigen Hautbarriere zu sein. Daher wird im Rahmen dieser Metaanalyse untersucht, inwiefern die vier Polymorphismen des Filaggrins 2282del4, R501X, R2447X sowie S3247X Einfluss auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis haben. [20] [56]

2.7.2 SPINK5/ LEKTI

Der Serinprotease-Inhibitor SPINK5 („Serine protease inhibitor, Kazal-type 5“), auch LEKTI („Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor“) genannt, wird in Keratinozyten der Epider-

mis, in der oralen sowie vaginalen Schleimhaut, im Thymus, in Lunge, Niere, Prostata und in Drüsen, wie der Ohrspeicheldrüse exprimiert. Er ist Bestandteil des SPINK5-Gens auf Chromosom 5q31-32.

Der genaue Wirkmechanismus des Serinprotease-Inhibitors ist noch nicht ausreichend geklärt. In der Epidermis reguliert SPINK5 durch moderate Hemmung der Serinproteasen KLK5 und KLK7 („kallikrein related peptidases“) deren Aktivität. Diese tragen durch den Abbau von Strukturproteinen der Keratinfilamente im Stratum corneum zur physiologischen Abschilferung der Hornzellen bei. Dadurch sind eine ausreichende Regeneration und ein Schutz der Hautbarriere gegeben. Tritt im SPINK5-Gen eine Punktmutation auf, wird die Hemmung der beiden Serinproteasen aufgehoben. Dies führt zu einem schweren Defekt der Hautbarriere und zur Ausdünnung des Stratum corneum der Epidermis.

Eine gesteigerte Aktivität von KLK7 kann durch TH2-induzierte Zytokine, wie IL-4 und -13 hervorgerufen werden. Diese verstärken den Wirkmechanismus von KLK7. Die gesteigerte Immunantwort der TH2-Lymphozyten im Rahmen der atopischen Dermatitis trägt somit zusätzlich zum Funktionsverlust der Hautbarriere bei. [14] [42] [80]

Morizane et al., 2018 [42] analysierten 34 Exone des SPINK5-Gens bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Einige Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit Punktmutationen von Polymorphismen in Exon 13 und 14. [42] Dazu gehört der SPINK5 1258G/A Polymorphismus in Exon 14, welcher eine Transition der Nukleinbase Guanin zu Adenin mit daraus resultierendem Austausch der Aminosäuren Glutaminsäure und Lysin (Glu420Lys) beschreibt. SPINK5 1103A/G stellt einen Polymorphismus in Exon 13 dar. Hier wird die Base Adenin durch Guanin ersetzt, wodurch die Aminosäure Serin anstelle der Aminosäure Asparagin (Asn368Ser) in das synthetisierte Protein eingebaut wird. [17] [27]

Auf den Zusammenhang dieser beiden Polymorphismen im Hinblick auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis wird in Kapitel 3 eingegangen.

2.7.3 Interleukin-4 und Interleukin-13

Die Gene des IL-4 sowie IL-13 liegen auf Chromosom 5q31-33. [29] [36] Als proinflammatorisch wirkende Zytokine werden diese von TH2-Zellen, welche in ekzematösen Hautläsionen vermehrt zu finden sind, freigesetzt. Dadurch werden Entzündungsreaktionen gefördert und Mastzellen sowie Eosinophile aktiviert. [62] Des Weiteren kommt es zu einem IL-4-vermittelten Antikörper-Klassenwechsel, bei dem vermehrt IgE-Antikörper aus IgM und IgG-Antikörpern gebildet werden. [41] [62] Zusätzlich hemmt IL-4 die Produktion von Interferon- γ (IFN- γ), welches normalerweise die IgE-Synthese hemmt. [29] Somit findet man erhöhte Werte an IgE-Antikörpern im Serum. Die proinflammatorische Wirkung wird durch die

Serinprotease KLK-7 der Hornzellen verstärkt. Diese wird von IL-4 und IL-13 aktiviert und bedingt durch Abschuppung epidermaler Zellen einen zunehmenden Funktionsverlust der Hautbarriere. Hinzu kommt eine verminderte Wirkung von Filaggrin sowie antimikrobieller Peptide (AMP) in der Epidermis. Dadurch wird die Hautbarriere zunehmend geschädigt und ein Eindringen pathogener Keime erleichtert. [62]

Im Zusammenhang mit Neurodermitis könnten die Polymorphismen IL-4 -590C/T und IL-13 4257G/A ein Risiko für eine Erkrankung darstellen. Der zuletzt genannte Polymorphismus geht durch den Austausch der Basen Adenin und Guanin mit einem Einbau der Aminosäure Glutamin anstelle von Arginin einher (Arg110Gln). [23] [74]

2.7.4 Interleukin-4-Rezeptor alpha

Der Interleukin-4-Rezeptor besteht aus zwei Untereinheiten. Die α -Untereinheit bindet IL-4 und stellt zusätzlich eine Komponente des IL-13-Rezeptors dar. Einerseits verstärkt die Gamma-Untereinheit (γ -Untereinheit) die Wirkung von IL-4 an der α -Untereinheit, womit eine erhöhte Produktion von IgE-Antikörpern einhergeht. Andererseits gilt sie als gemeinsamer Rezeptor verschiedener Interleukine. Das Gen des IL-4R α ist auf Chromosom 16p12.1 lokalisiert. [21] [24] [45] Im Hinblick auf die Genese der atopischen Dermatitis wurden einige Missense-Mutationen, die mit dem Einbau einer anderen Aminosäure in das Protein einhergehen, beschrieben. Dazu soll in dieser Metaanalyse zum einen der IL-4R α -Polymorphismus +1902A/G betrachtet werden. Im Rahmen einer Transition der Base Adenin zu Guanin kommt es bei der Proteinbiosynthese zu einem Aminosäureaustausch von Glutamin zu Arginin (Q576R). Zum anderen scheint der IL-4R α +4679A/G Polymorphismus eine Rolle bei der Entstehung eines atopischen Ekzems zu spielen. Auch hier bedingt der Austausch der Basen Adenin und Guanin bei der Translation einen Einbau der Aminosäure Valin anstelle von Isoleucin (I50V). [23] [45]

2.7.5 Interleukin-10

Interleukin-10 gehört zu den entzündungshemmenden Zytokinen, welches von verschiedenen Zellen, wie T-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen produziert wird. Es beeinflusst sowohl die TH1- als auch die TH2- Immunantwort. IL-10 hat einen hemmenden Effekt auf die Expression antimikrobieller Peptide (AMP), wodurch die Entstehung von Infektionen insbesondere bei Neurodermitikern gefördert wird. In Kombination mit IL-4 kommt es einerseits zu einer gesteigerten B-Zell-Proliferation mit vermehrter Synthese an IgE-Antikörpern, andererseits wird das Wachstum von Mastzellen stimuliert. Die erhöhten IgE-Spiegel sowie Mediatoren aus den Mastzellen können zu einer Erkrankung an atopischer Dermatitis beitragen. [5]

In der Promotorregion des IL-10-Gens auf Chromosom 1q31-32 wurden bereits mehrere Polymorphismen beschrieben. Im Rahmen der Entstehung eines atopischen Ekzems scheinen die Polymorphismen IL-10 -1082A/G, -592A/C und -819T/C eine Rolle zu spielen. [7]

2.7.6 Interleukin-18

Interleukin-18 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das zur IL-1-Superfamilie gehört. Sein dazugehöriges Gen ist auf Chromosom 11q22.2-22.3 lokalisiert. Es wird in vielen verschiedenen Zellen exprimiert. Dazu gehören Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, Epithelzellen der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts, aber auch Nerven- und endokrine Zellen sowie Keratinozyten der Epidermis. Ursprünglich wurde IL-18 als Interferon- γ -induzierender Faktor (IGIF) bezeichnet, da es die Produktion von IFN- γ in T-Zellen, die zytotoxische Aktivität natürlicher Killerzellen und die T-Zellproliferation steigert. Es greift, abhängig von der Interaktion mit anderen Zytokinen, in die TH1- oder die TH2-Immunantwort ein. [44] [71] IL-18 bewirkt in Verbindung mit IL-12 ein Dominieren der TH1-Zellen. Hinzu kommt eine antiallergische Wirkung indem die Synthese von IgE-Antikörpern gehemmt wird. Unabhängig von anderen Zytokinen beeinflusst IL-18 die TH2-Immunantwort. Es erhöht sowohl die Produktion von IL-4 und IL-13 als auch die IgE-Synthese. IL-18 aktiviert in Anwesenheit von IL-3 Basophile und Mastzellen zur Freisetzung ihrer Mediatoren, wie Serotonin, Histamin, IL-4 und IL-13.

Demnach scheint IL-18 durch die Aktivierung von Mast- und T-Zellen eine Rolle in der Entstehung inflammatorischer Prozesse zu spielen. [71] Der Polymorphismus -137G/C in der Promotorregion des IL-18-Gens könnte dabei Einfluss auf die Genese einer atopischen Dermatitis nehmen. [25]

2.7.7 Karyogramm zu den behandelten Genen

Abbildung 1 zeigt das Karyogramm einer gesunden Frau [81], in welches die entsprechenden Genabschnitte eingezeichnet wurden.

Filaggrin-Gen:	1q21.3
SPINK5- /LEKTI-Gen:	5q31-32
Interleukin-4- und Interleukin-13-Gen:	5q31-33
Interleukin-4-Rezeptor alpha-Gen:	16q12.1
Interleukin-10-Gen:	1q31-32
Interleukin-18-Gen:	11q22.2-22.3

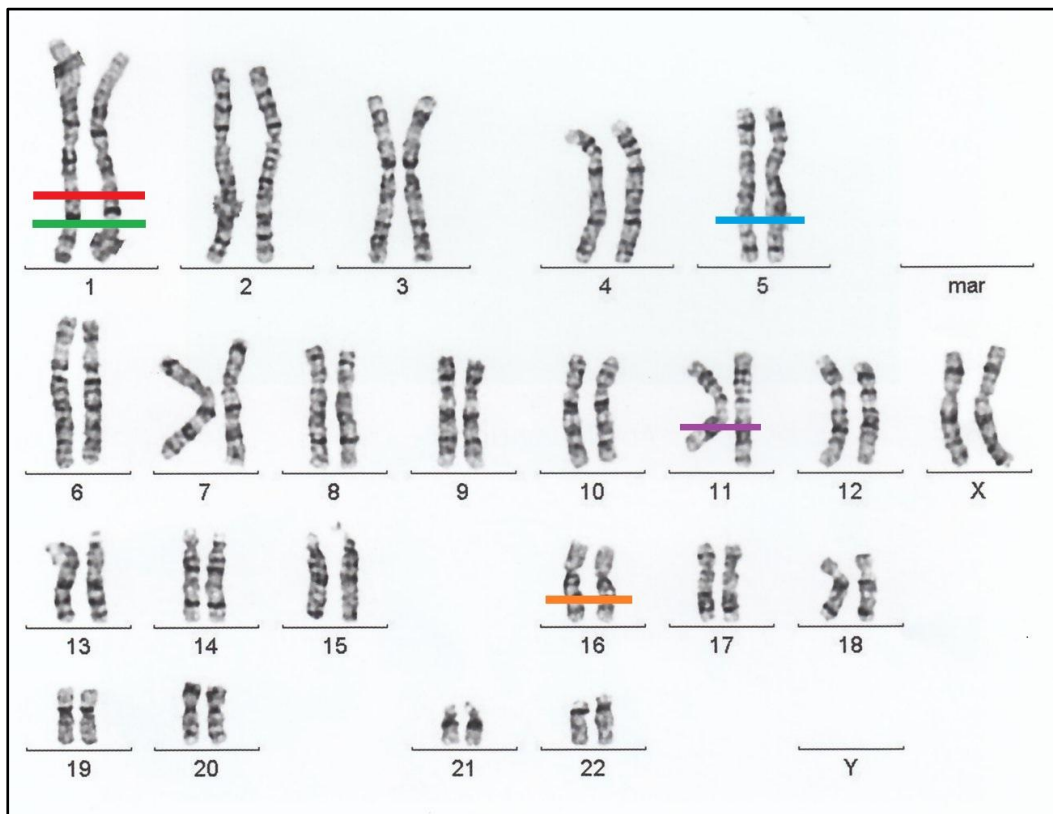


Abbildung 1: Karyogramm zu den behandelten Genen [81]

3. Metaanalyse: Material und Methodik

3.1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Bisher beschäftigten sich einige Autoren in ihren Publikationen mit der genetischen Prädisposition verschiedener Polymorphismen in Bezug auf die Genese einer atopischen Dermatitis. Die Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studien weichen allerdings häufig voneinander ab. Dafür können mehrere Faktoren verantwortlich sein. Zum einen finden sich in den einzelnen Studien unterschiedliche Teilnehmerzahlen in den Fall- und Kontrollgruppen. Des Weiteren werden verschiedene Altersgruppen in die Studien einbezogen, die häufig großen Spannweiten unterliegen. Auch die Herkunft der Studienteilnehmer variiert und schließt Probanden mehrerer Länder und Kontinente mit ein. Hinzu kommt, dass manche Publikationen ihre Teilnehmer in verschiedene Untergruppen einteilen oder diese an weiteren Krankheiten des atopischen Formenkreises sowie anderen dermatologischen Komorbiditäten leiden. Auch ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium spielt eine Rolle im Hinblick auf die Einschätzung der Kontrollgruppe als ideale Darstellung der Gesamtpopulation. Außerdem kommen verschiedene Diagnosekriterien zur Anwendung, die von einer elterlichen Anamnese bis hin zu ausführlichen Kriterienkatalogen reichen.

Um die derzeitige Situation bezüglich der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Polymorphismen und der Erkrankung an atopischer Dermatitis besser demonstrieren zu können, würde sich eine Darstellung aller bisher veröffentlichten Studien in einer Metaanalyse anbieten. Somit könnten auch Besonderheiten einzelner Publikationen hervorgehoben und das Gesamtergebnis besser nachvollzogen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, alle Studien zu den 14 auserwählten Polymorphismen Filaggrin 2282del4, Filaggrin R501X, Filaggrin R2447X, Filaggrin S3247X, SPINK5 1103A/G, SPINK5 1258G/A, IL-4 -590C/T, IL-13 4257G/A, IL-4R α +1902G/A, IL-4R α +4679A/G, IL-10 -1082A/G, IL-10 -592A/C, IL-10 -819T/C und IL-18 -137G/C, die bisher in den beiden Suchmaschinen PubMed und Web of Science veröffentlicht wurden, in einer Metaanalyse zusammenzutragen. Somit sollen diejenigen Polymorphismen, die ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an Neurodermitis darstellen, hervorgehoben werden.

3.2. Datensuche

Die Literaturrecherche wurde computerbasiert mithilfe der beiden medizinischen Literaturdatenbanken PubMed und Web of Science durchgeführt. Im ersten Schritt wurde anhand der

Schlagwörter „polymorphism atopic dermatitis“ sowie „polymorphism atopic eczema“ nach potenziell geeigneten Polymorphismen gesucht, welche die genetische Prädisposition von atopischer Dermatitis darstellen. Die Suche ergab 519 Treffer bei PubMed und 940 bei Web of Science. Aus diesen Studien wurden alle Polymorphismen extrahiert, zu denen es genügend Publikationen gab, um sie in eine Metaanalyse zu integrieren.

Dabei wurden die bereits genannten 14 Polymorphismen ausgewählt, um sie in dieser Arbeit genauer zu betrachten.

In einer erweiterten Recherche wurden diese Polymorphismen explizit untersucht, indem zusätzlich deren synonyme Bezeichnungen sowie weitere Begriffe in die Datenbanken eingegeben wurden. Zur Veranschaulichung sind diese in Tabelle 1 aufgeführt. Des Weiteren sind hier die jeweiligen Studienanzahlen der erweiterten Suche vor und nach Ausschluss ungeeigneter Publikationen sowie Duplikaten zu finden. Es wurden alle bis März 2019 bei PubMed und Web of Science veröffentlichten Studien in die Metaanalyse einbezogen. Die letzte Aktualisierung erfolgte am 15.03.2019. Jede einzelne Studie wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Darstellung der Literaturrecherche mit allen ein- und ausgeschlossenen Publikationen erfolgte für jeden Polymorphismus anhand eines Flussdiagramms.

Von den ursprünglichen 1256 Treffern der beiden Datenbanken waren 114 Studien für eine Metaanalyse geeignet. Diese wurden aus insgesamt 56 Publikationen bezogen, von denen die beiden Studien Luo et al., 2008 sowie Qu et al., 2010 nicht als Primärstudie vorhanden waren und deren Daten somit aus der Metaanalyse Yang et al., 2017 [79] zum Polymorphismus IL-18 -137G/C übernommen wurden. Aus Metaanalysen bezogene Einzelstudien wurden im jeweiligen Flussdiagramm des Polymorphismus als unabhängige Publikationen gezählt, die Metaanalyse selbst wurde in diesen Fällen nicht mehr mit einberechnet.

Als Einschlusskriterien galten ein Fall-Kontroll-Studiendesign sowie die vollständige Angabe der Genotypenverteilung sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe. Eine Fallgruppe setzte sich aus Probanden mit atopischer Dermatitis zusammen. Zur Kontrollgruppe gehörten gesunde Probanden ohne Vorliegen einer atopischen Erkrankung. Aus jeder Publikation wurden die Zahlen der drei Genotypen „Homozygoter Wildtyp-Genotyp“, „Heterozygoter Genotyp“ sowie „Homozygot mutierter Genotyp“ beider Gruppen extrahiert. Konnten diesbezüglich nicht alle Zahlen aus einer Publikation bezogen werden, wurde persönlich bei den Autoren nach einer Vervollständigung der Daten angefragt. So konnten die Genotypen der Filaggrin-Studie von Ponińska et al., 2011 [49] erfragt und für weitere Auswertungen verwendet werden. Die beiden Publikationen von Rupnik et al., 2015 [60] sowie Ruether et al., 2006 [59] konnten aufgrund fehlender Genotypenangaben nicht in die Metaanalyse aufge-

nommen werden. Wurden in einer Publikation mehrere Polymorphismen untersucht, wie zum Beispiel bei Stavric et al., 2012 [65], welche sich mit den fünf Polymorphismen IL-4R α +1902G/A, IL-4 -590C/T, IL-10 -1082A/G, IL-10 -592A/C sowie IL-10 -819T/C beschäftigten, wurden diese als einzelne Studien gewertet. Ähnliches galt für die Veröffentlichung von Gao et al., 2009 [18], welche zwei Gruppen verschiedener Herkunft bezüglich eines Zusammenhangs zwischen den beiden Filaggrin-Polymorphismen 2282del4 sowie R501X und atopischer Dermatitis untersuchte. Auch hier wurden diese als zwei unabhängige Studien betrachtet.

Ausgeschlossen wurden Studien, die keine Fall-Kontroll-Studien oder die Genotypenverteilung nicht oder unvollständig darstellten. Publikationen, die nicht in englischer Sprache verfügbar waren oder Tiere untersuchten, wurden nicht in die Metaanalyse einbezogen. Wurde in einer Studie eine andere Krankheit als die atopische Dermatitis oder ein anderer Polymorphismus behandelt, wurde diese aus der Arbeit ausgeschlossen. Weiterhin war es nicht möglich Studien, deren Volltext nicht über das Netzwerk der Universität des Saarlandes bezogen werden konnte, in der Metaanalyse darzustellen. Konnten bestimmte Studien mit ihren benötigten Daten, welche bereits in einer anderen Metaanalyse ausgewertet wurden, nicht über das Netzwerk der Universität geöffnet werden, wurden die Werte von dort übernommen. Dies erfolgte beispielsweise bei den Studien von Trzeciak et al., 2010 [70] zum IL-18 -137G/C Polymorphismus, sowie Chang et al., 2006 [10] zu IL-4 -590C/T, deren Genotypenverteilung der Metaanalyse von Yang et al., 2017 [79] entnommen wurden. Die Zahlen der Publikation Chang et al., 2006 [10] zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus stammten aus der Metaanalyse von Chen et al., 2013 [11].

Für jede Studie wurden Autor, Erscheinungsjahr, Herkunft der Probanden, Anzahl der Teilnehmer und Genotypenverteilungen sowohl der Fall- als auch der Kontrollgruppe, das mittlere Alter sowie der Anteil des männlichen Geschlechts der Fall- und Kontrollgruppe, die Diagnosekriterien der atopischen Dermatitis, der Schweregrad des Ekzems und der IgE-Typ angegeben. Zusätzlich wurde das aus den Studien extrahierte Hardy-Weinberg-Equilibrium dem mithilfe eines Kalkulators [57] selbst berechneten Hardy-Weinberg-Equilibrium gegenübergestellt.

Tabelle 1: Angaben zur erweiterten Recherche

Polymorphismus	Synonyme und weitere Suchbegriffe	Ursprüngliche Trefferzahl	Geeigete Publikationen
Filaggrin 2282del4	Filaggrin gene, FLG, 2282del4	158	20
Filaggrin R501X	rs61816761, Filaggrin gene, FLG, R501X	158	18
Filaggrin R2447X	Filaggrin gene, FLG, R2447X	151	6
Filaggrin S3247X	Filaggrin gene, FLG, S3247X	151	5
SPINK5 1103A/G	LEKTI, Asn368Ser, SPINK5, 1103A/G	86	4
SPINK5 1258G/A	LEKTI, rs2303067, Glu420Lys, SPINK5, 1258G/A	99	5
IL-4 -590C/T	rs2243250, IL-4, -590C/T	71	10
IL-13 4257G/A	rs20541, Arg110Gln, IL-13, 4257G/A	77	4
IL-4R α +1902A/G	rs1801275, R576Q, IL-4R α , +1902A/G	78	6
IL-4R α +4679A/G	rs1805010, Ile50Val, IL-4R α , +4679A/G	32	5
IL-10 -1082A/G	rs1800896, IL-10, -1082A/G	52	12
IL-10 -592A/C	rs1800872, IL-10, -592A/C	45	6
IL-10 -819T/C	rs1800871, IL-10, -819T/C	45	5
IL-18 -137G/C	rs187238, IL-18, -137G/C	53	8

3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der extrahierten Daten wurde mithilfe des Computerprogramms StatsDirect Statistical Analysis Software Version 3.2.7. vorgenommen.

Studien, deren Probanden neben atopischer Dermatitis an weiteren Krankheiten des atopischen Formenkreises, wie zum Beispiel Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis litten, wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Waren die Zahlen an Probanden mit atopischer Dermatitis eindeutig von anderen Komorbiditäten abzugrenzen, wurde nur die Fallgruppe mit atopischem Ekzem der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Bei der Auswertung wurde nicht zwischen einer early- und late-onset-Form der atopischen Dermatitis sowie Rauchern/ Raucherinnen und Nicht-Rauchern/ Nicht-Raucherinnen unterschieden. Die Ausprägungsformen des Ekzems „mild“, „moderat“ und „schwer“ wurden zu einer Fall- bzw. Kontrollgruppe zusammengefasst. Bei den Filaggrin Polymorphismen 2282del4 und R501X wurden die Probanden aufgrund einer ausreichenden Studienanzahl anhand des Schweregrads der atopischen Dermatitis in drei Gruppen A (mild-moderat), B (moderat-schwer) sowie C (gemischte Ausprägungsform bzw. keine Angabe zur Ausprägung) eingeteilt und weiteren Analysen unterzogen.

Weiterhin wurden die Probanden mit extrinsischer und intrinsischer Form des Ekzems addiert. Erreichten über 50% der Neurodermitiker einer Studie einen erhöhten IgE-Wert oder wurde eine signifikante Assoziation ($p < 0,05$) zwischen dem Polymorphismus und erhöhten IgE-Antikörper-Spiegeln im Serum festgestellt, wurden diese Publikationen bei ausreichender Studienlage in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse betrachtet und das Ergebnis dieser

extrinsischen Form dargestellt. Die altersbezogenen IgE-Antikörper-Normwerte wurden aus Tabelle 2 entnommen.

Tabelle 2: Altersbezogene IgE-Normwerte [82]

Alter	Normwert in IU/ml	Normwert in µg/l
Neugeborene	< 1,5	< 3,57
< 6. Lebensmonat	< 7,2	< 17,14
7.-12. Lebensmonat	< 12,2	< 29,05
1-5 Jahre	< 60	< 142,86
6-9 Jahre	< 90	< 214,29
10-15 Jahre	< 200	< 476,19
> 15 Jahre	< 100	< 238,10

Lag die Teilnehmerzahl einer Fallgruppe unter 50, wurde zur Steigerung der Aussagekraft des jeweiligen Gesamtergebnisses eines Polymorphismus eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie vorgenommen. Auch zum Hardy-Weinberg-Equilibrium erfolgten mehrere Analysen. Zum einen wurden die Studien, welche ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium angaben in einer Auswertung zusammengefasst. Zum anderen wurden diesbezüglich Berechnungen mithilfe eines Kalkulators [57] anhand des Chi-Quadrat-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt um Abweichungen des Hardy-Weinberg-Equilibriums der Publikationen von dem selbst errechneten Hardy-Weinberg-Equilibrium festzustellen. Die Studien mit einem in der Kontrollgruppe als erfüllt berechneten Hardy-Weinberg-Equilibrium wurden in einer weiteren Analyse dargestellt.

Wurde in der Fallgruppe bzw. der Fall- und Kontrollgruppe einer Studie eine geringere Anzahl an Probanden mit homozygotem Wildtyp-Genotyp im Vergleich zur Gruppe des homozygoten Genotyps für das mutierte Allel festgestellt, wurden die Zahlen dieser beiden Genotypengruppen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse in der Fall- und der Kontrollgruppe der Publikation miteinander getauscht. Anschließend wurden die Studien, welche diese Genotypenverteilung aufwiesen, in einer zusätzlichen Auswertung ausgeschlossen.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand der für alle Studien berechneten Odds Ratio (OR) mit ihrem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI). War die Eins nicht im Konfidenzintervall enthalten, lag ein signifikantes Ergebnis mit erhöhtem Erkrankungsrisiko bei einer Odds Ratio und einem Konfidenzintervall von größer als eins bzw. ein risikoreduzierter Einfluss bei einer Odds Ratio und einem Konfidenzintervall von kleiner als eins vor. Zur Veranschaulichung aller Analysen dienten Forest Plots. Zeigte der Cochran's Q-Test einen p-Wert kleiner

als 0,05, wurde die Heterogenität der Studien anhand des Random Effects Models dargestellt. Lag der p-Wert über 0,05 wurde das Fixed Effects Model betrachtet.

Zum Ausschluss eines Publication Bias wurde der Egger-Test für die jeweiligen Studien eines Polymorphismus verwendet und die Ergebnisse in Funnel Plots präsentiert. Bei diesem Test gelten Publication Bias bei einem p-Wert größer als 0,05 als nahezu ausgeschlossen. Hierbei zeigt sich im Funnel Plot eine symmetrische Verteilung. Ergibt der p-Wert eine kleinere Zahl als 0,05 ist mit einem Publication Bias zu rechnen. Dies spiegelt sich im Funnel Plot anhand einer asymmetrischen Verteilung der Studien wieder.

Zu allen 14 Polymorphismen erfolgten Analysen sowohl zum dominanten als auch zum rezessiven Modell. Bei den beiden Filaggrin Polymorphismen R2447X und S3247X konnte aufgrund fehlender Probanden mit homozygot mutiertem Genotyp (aa) in den Fall- und Kontrollgruppen aller Publikationen lediglich das dominante Modell berechnet werden. Einzelne Studien wichen bezüglich ihrer Genotypenbezeichnung von den übrigen Publikationen eines Polymorphismus ab. Dies trat beispielsweise bei der Studie von Esposito et al., 2015 [16] zu den beiden Polymorphismen IL-10 -1082A/G sowie IL-10 -592A/C auf. Auch bei den Veröffentlichungen von Fölster-Holst et al., 2005 [17] zu den beiden Polymorphismen von SPINK5 sowie Hershey et al., 1997 [21] zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus wurden die Genotypen im Vergleich zu den übrigen Studien anders benannt. Ein Überblick zu allen Polymorphismen mit ihren Genotypenbezeichnungen im dominanten und rezessiven Modell ist in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3: Darstellung der dominanten und rezessiven Modelle der Polymorphismen

Polymorphismus	Dominantes Modell	Rezessives Modell
Filaggrin 2282del4	AA vs. Aa+aa	AA+Aa vs. aa
Filaggrin R501X	AA vs. Aa+aa	AA+Aa vs. aa
Filaggrin R2447X	AA vs. Aa+aa	AA+Aa vs. aa
Filaggrin S3247X	AA vs. Aa+aa	AA+Aa vs. aa
SPINK5 1103A/G	AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1	AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1
SPINK5 1258G/A	GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1	GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1
IL-4 -590C/T	CC vs. CT+TT	CC+CT vs. TT
IL-13 4257G/A	GG vs. GA+AA	GG+GA vs. AA
IL-4R α +1902A/G	AA vs. AG+GG bzw. QQ vs. RQ+RR	AA+AG vs. GG bzw. QQ+RQ vs. RR
IL-4R α +4679A/G	AA vs. AG+GG	AA+AG vs. GG
IL-10 -1082A/G	AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC	AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC
IL-10 -592A/C	CC vs. AC+AA bzw. GG vs. TG+TT	CC+AC vs. AA bzw. GG+TG vs. TT
IL-10 -819T/C	CC vs. CT+TT	CC+CT vs. TT
IL-18 -137G/C	GG vs. GC+CC	GG+GC vs. CC

4. Metaanalyse: Ergebnisse

4.1. Filaggrin 2282del4 Polymorphismus

Die Metaanalyse zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus umfasst 20 im Fall-Kontroll-Studiendesign vorliegende Publikationen. Es existieren bereits mehrere Metaanalysen zu den Filaggrin Polymorphismen. Baurecht et al., 2007 [3], Rodríguez et al., 2009 [55], Van den Oord et al., 2009 [75] sowie Kilic, 2016 [31] erstellten Arbeiten zu den Filaggrin 2282del4 und R501X Polymorphismen. Weiterhin beinhalten einige der eingeschlossenen Studien zusätzliche Untersuchungen zu den Filaggrin Polymorphismen R2447X sowie S3247X. Bisher wurden lediglich Metaanalysen zu den beiden Filaggrin Polymorphismen 2282del4 und R501X durchgeführt. Die Eigenschaften der einzelnen Studien wurden in den Tabellen 4 und 5 zusammengefasst. Das Flussdiagramm in Abbildung 2 wurde zur Darstellung des Ablaufs der Literaturrecherche zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus erstellt.

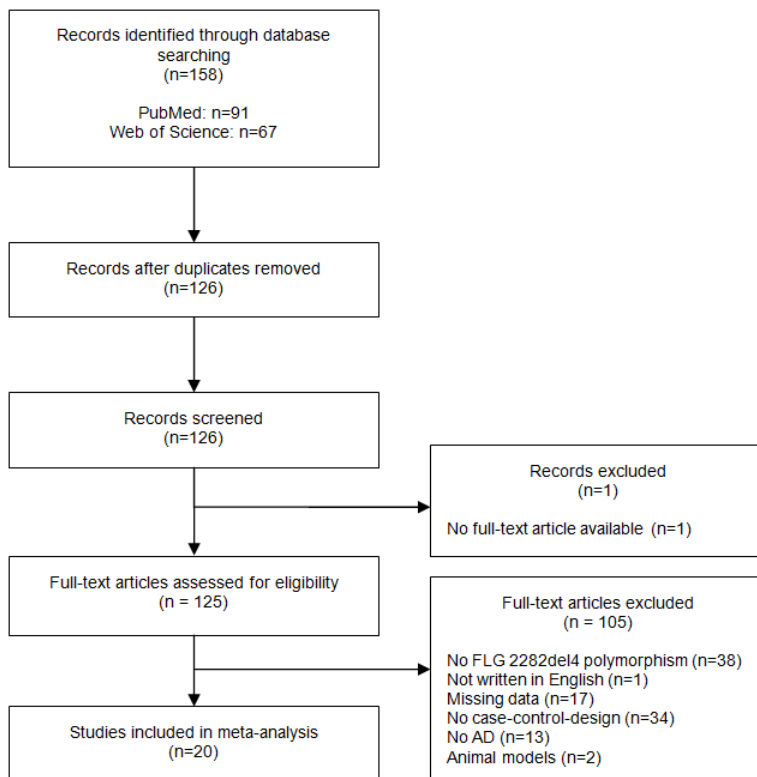


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus

Die Metaanalyse zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus beinhaltet insgesamt 4476 Probanden in den Fallgruppen und 12195 gesunde Kontrollpersonen aus acht verschiedenen Ländern. 16 Studien stammten aus Europa und vier aus Nordamerika bzw. den USA. Die

Teilnehmerzahl variierte zwischen 44 in der kleinsten und 2912 in der größten Veröffentlichung. Howell et al., 2009 [22] untersuchten in ihrer nordamerikanischen Studie Probanden europäischer, afrikanischer sowie hispanischer Abstammung. In der Publikation von Gao et al., 2009 [18] wurden die Teilnehmer ihrer Herkunft nach in eine Gruppe mit US-Bürgern europäischer sowie eine Gruppe mit US-Bürgern afrikanischer Abstammung eingeteilt. Somit konnten dieser Publikation zwei Fall-Kontroll-Studien entnommen werden, die getrennt in die Metaanalyse einfließen. In dieser Veröffentlichung wurden Probanden mit atopischer Dermatitis mit begleitendem Eczema herpeticatum (ADEH+) sowie ohne Auftreten eines Eczema herpeticatum (ADEH-) als eine Fallgruppe ausgewertet. Sechs der 20 Veröffentlichungen konnten nicht in das rezessive Modell der Metaanalyse zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus eingeschlossen werden, da weder die Fall- noch die Kontrollgruppen Träger des homozygot mutierten Genotyps (aa) aufwiesen und eine Analyse mit dem Statistikprogramm StatsDirect somit nicht durchgeführt werden konnte. Gao et al., 2009 [18] fassten die beiden Genotypen „Aa“ und „aa“ der Fälle und Kontrollen in der Gruppe der afrikanischen US-Bürger zusammen, weshalb eine Auswertung im rezessiven Modell sowie die Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums in diesem Fall nicht möglich waren.

Die Gruppen der Probanden mit atopischer Dermatitis, deren Anteil an Männern zwischen 25,7% und 62,0% lag, wiesen ein Durchschnittsalter von 4,17 bis 41 Jahren auf. Fünf Studien gaben das mittlere Alter und acht die Geschlechterverteilung nicht an. In den Kontrollgruppen betrug das durchschnittliche Alter 9 bis 50,2 Jahre. In acht Studien fehlten Angaben dazu und Lesiak et al., 2011 [33] beschrieben eine Übereinstimmung des Alters der Kontroll- mit dem der Fallgruppe. Der Anteil männlicher Probanden ergab in den Kontrollgruppen 29,6% bis 59,0%. Acht Publikationen verzichteten auf die Angabe der Geschlechterverteilung in dieser Gruppe.

In sieben Studien wurde die Diagnose einer atopischen Dermatitis anhand der Kriterien von Hanifin und Rajka gestellt, wobei eine Publikation zusätzlich die Kriterien der „UK Working Party“ heranzog. Letztere wurden außerdem von sieben weiteren Veröffentlichungen angewendet. Brown, Relton et al., 2008 [8] beriefen sich sowohl auf die Kriterien der britischen Arbeitsgruppe „UK Working Party“ als auch auf eine zusätzliche körperliche Untersuchung der Probanden. Die „US consensus conference criteria“ wurden in zwei Veröffentlichungen verwendet. Zwei Studien stellten die Diagnose einer Neurodermitis nach einem Anamnese-gespräch mit den Eltern betroffener Kinder. Bei Marenholz et al., 2006 [37] kamen zusätzlich zur Anamnese eine körperliche Untersuchung und die Beurteilung der klinischen Ausprägung des Ekzems zur Anwendung. Howell et al., 2009 [22] gaben die Diagnosekriterien nicht an. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis wurde in sechs Studien als mild bis moderat

(Gruppe A) und in fünf Publikationen als moderat bis schwer (Gruppe B) beschrieben. Die Probanden zweier Studien zeigten eine gemischte Ausprägung mit Vorliegen aller Ausprägungsformen des Ekzems. Sieben Veröffentlichungen machten dazu keine Angaben. Erhöhte Spiegel an IgE-Antikörpern im Serum konnten in zehn Publikationen bei einem Großteil der Neurodermitiker festgestellt werden. Den übrigen zehn Studien konnten keine IgE-Werte entnommen werden.

In den beiden Forest Plots (Abbildungen 3 und 4) wurden die Ergebnisse der Metaanalyse zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus dargestellt. Im dominanten Modell (AA vs. Aa+aa) wurde unter Verwendung des Random Effects Models eine Odds Ratio von 3,64 (95%-CI, 2,77-4,77) und somit ein signifikantes Ergebnis berechnet. Für das rezessive Modell (AA+Aa vs. aa) kam das Fixed Effects Model zur Anwendung. Die Odds Ratio ergab mit 11,11 (95%-CI, 5,96-20,73) ein signifikantes Ergebnis. Die Konfidenzintervalle der einzelnen Studien des rezessiven Modells wiesen aufgrund der niedrigen Anzahl an Trägern des homozygot mutierten Allels („a“) der Filaggrin Polymorphismen eine relativ große Spannbreite auf, was die Genauigkeit sowie Aussagekraft der jeweiligen Odds Ratio mit dem zugehörigen Konfidenzintervall herabsetzte. Aufgrund dessen wurden bei keinem der Filaggrin Polymorphismen Auswertungen der rezessiven Modelle in den Sensitivitätsanalysen vorgenommen.

13 Studien gaben ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium an. In sieben Publikationen wurde dies nicht erläutert. Infolgedessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser sieben Veröffentlichungen durchgeführt (s. Anhang Abbildung 68). Die Odds Ratio betrug im dominanten Modell 3,92 (95%-CI, 2,79-5,51). Somit war die Auswertung signifikant. Mithilfe eines Kalkulators [57] wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium für jede Publikation errechnet um mögliche Differenzen zu den Angaben aus den Studien zu eruieren. Es konnte bei 18 Veröffentlichungen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium festgestellt werden. Lediglich bei Ponińska et al., 2011 [49] war dieses nicht erfüllt. Aufgrund der Zusammenfassung der beiden Genotypengruppen „Aa“ und „aa“ bei Gao et al., 2009 [18] war eine Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums nicht möglich. In einer zusätzlichen Analyse wurden die 18 Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium eingeschlossen (s. Anhang Abbildung 69). Dieser wurde im dominanten Modell eine Odds Ratio von 3,82 (95%-CI, 2,88-5,07) und somit ein signifikantes Ergebnis entnommen.

In acht der 20 Publikationen wurden Komorbiditäten des atopischen Formenkreises, wie Asthma bronchiale, allergische Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis bei einem Teil der Neurodermitiker beobachtet. Folglich blieben diese in einer weiteren Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt (s. Anhang Abbildung 70). Die Odds Ratio lag im dominanten Modell bei

4,17 (95%-CI, 2,75-6,32). Das Ergebnis war somit auch nach der Auswertung der Studien, die ausschließlich Probanden mit atopischer Dermatitis beinhalteten, signifikant.

Erhöhte Serumspiegel an IgE-Antikörpern wurden in zehn Studien bei einem Großteil der Personen mit atopischem Ekzem vernommen. Diese wurden in einer Sensitivitätsanalyse zusammengefasst und in Form eines Forest Plots (s. Anhang Abb. 71) dargestellt. Im dominanten Modell ergab die Odds Ratio 3,59 (95%-CI, 2,40-5,36). Die Auswertung der Publikationen, die Personen mit hauptsächlich extrinsischer Neurodermitis untersuchten, zeigte weiterhin ein signifikantes Ergebnis.

Um die Auswirkung des Schweregrads der atopischen Dermatitis auf die Odds Ratio und das Konfidenzintervall veranschaulichen zu können, wurden hierzu weitere Sensitivitätsanalysen zu den dominanten Modellen erstellt (s. Anhang Abbildungen 72, 73 und 74). In der Gruppe der Probanden mit hauptsächlich mildem bis moderatem Ekzem (Gruppe A) wies die Odds Ratio einen Wert von 3,25 (95%-CI, 2,51-4,19) auf. Im Vergleich dazu betrug die Odds Ratio bei den Personen mit überwiegend moderater bis schwerer Ausprägungsform (Gruppe B) 5,56 (95%-CI, 4,32-7,15). In der Gruppe mit gemischter Ausprägung aller Formen der Neurodermitis bzw. die keine Angabe dazu machte (Gruppe C), erreichte die Odds Ratio einen Wert von 3,17 (95%-CI, 2,00-5,04). Somit lag in allen drei Auswertungen zum Schweregrad der atopischen Dermatitis ein signifikantes Ergebnis vor.

Aufgrund der Tatsache, dass Howell et al., 2009 [22] die Diagnosekriterien in ihrer Studie nicht angaben, wurde diese in einer zusätzlichen Analyse ausgeschlossen. Im dominanten Modell wurde eine Odds Ratio von 3,66 (95%-CI, 2,78-4,82) und folglich ein signifikantes Ergebnis berechnet. Auf die Erstellung eines Forest Plots wurde verzichtet, da lediglich eine Publikation in der Auswertung unberücksichtigt blieb.

Neben der Studie von Howell et al., 2009 [22] ging auch die Publikation von Lerbaek et al., 2007 [32] in eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse nicht mit ein. (s. Anhang Abbildung 75). Beide untersuchten in den Fallgruppen mit einer Anzahl von 17 bzw. 26 Probanden weniger als 50 Personen. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell mit einem Wert von 3,71 (95%-CI, 2,80-4,92) weiterhin ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 4: Studieneigenschaften zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Marenholz et al. [37]	2006	Deutschland	187	316	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Anamnese (Eltern), körperliche Untersuchung, klinische Ausprägung	C (k.A.)	k.A.	+	+
Palmer et al. [48]	2006	Irland	52	186	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka + UK Working Party	C (k.A.)	k.A.	+	+
Sandilands et al. [61]	2007	Irland	188	736	4,9 [75]	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Weidinger et al. [76]	2007	Deutschland	270	250	35,9±10,8	38,80%	39,4±16,1	38,50%	UK Working Party	A	E	k.A.	+
Barker et al. [2]	2007	England	163	146 3	36,4	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	C (k.A.)	E	+	+
Stemmler et al. [66]	2007	Deutschland	374	678	7,25	40,50%	50,2	51,60%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+
Lerbaek et al. [32]	2007	Dänemark	26	157	41±6,6	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	A	k.A.	+	+
Rogers et al. [58]	2007	Nordamerika	180	449	8,5±2,2	62,00%	9,0±2,1	59,00%	Anamnese (Eltern)	C (k.A.)	E	+	+
Brown, Relton et al. [8]	2008	England	194	601	k.A.	51,00%	k.A.	51,00%	UK Working Party + körperliche Untersuchung	A	k.A.	+	+
Brown, Sandilands et al. [9]	2008	England	186	951	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Weidinger et al. [77]	2008	Deutschland	531	238 1	9,6±0,6	50,40%	9,6±0,6	50,40%	Anamnese (Eltern)	A	k.A.	+	+
Greisenegger et al. [20]	2009	Österreich und Deutschland	462	402	31	37,00%	44	58,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+
Gao et al. [18]	2009	USA (Europäisch)	273	156	22,9±22,1 (ADEH+) & 38,4±14,6 (ADEH-)	38,50%	36,5±13,2	40,10%	US consensus conference criteria	B	E	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

Tabelle 5: Studieneigenschaften zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Gao et al. [18]	2009	USA (Afrikanisch)	186	151	17,9±17,8 (ADEH+) & 36,4±11,0 (ADEH-)	25,70%	41,1±10,3	50,70%	US consensus conference criteria	B	E	k.A.	Nicht mögl.
Howell et al. [22]	2009	Nordamerika (Europäisch, Afrikanisch, Hispanisch)	17	27	36,2±1,8	k.A.	36,8±2,1	k.A.	k.A.	A	k.A.	+	+
O'Regan et al. [46]	2010	Irland	506	999	4,17±3,96	61,60%	33,34±15,54	29,60%	UK Working Party	B	E	+	+
Ponińska et al. [49]	2011	Polen	271	1865	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	-
Lesiak et al. [33]	2011	Polen	163	204	11,3	40,50%	Ü	45,10%	Hanifin & Rajka	A	k.A.	+	+
Trzeciak, Glén et al. [72]*	2016	Polen	147	123	23,2±11,57	44,70%	24,9±8,02	44,70%	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	E	k.A.	+
Trzeciak, Wesslering et al. [73]*	2016	Polen	100	100	24,4±12,1	42,80%	26,3±9,9	38,50%	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	E	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, Ü=Übereinstimmung mit Fällen, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt, *=bisher in keiner der genannten Metaanalysen erschienen

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

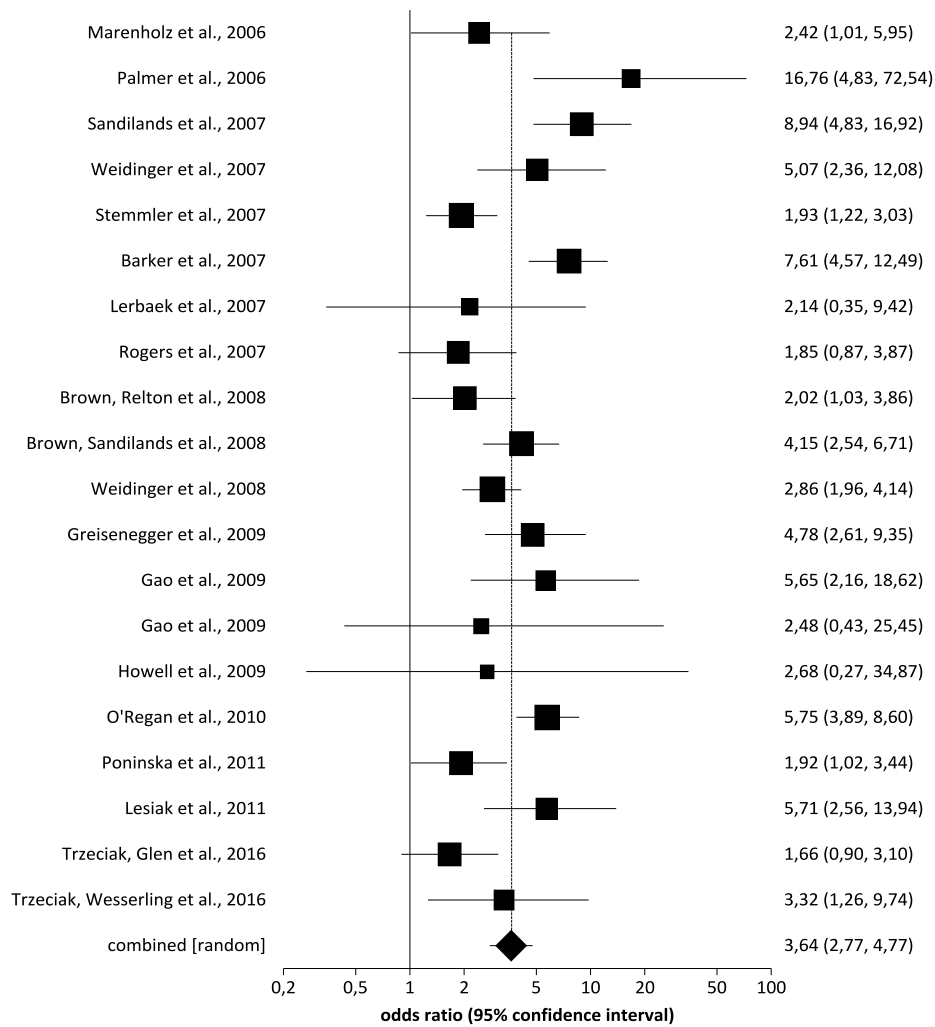


Abbildung 3: Forest Plot zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

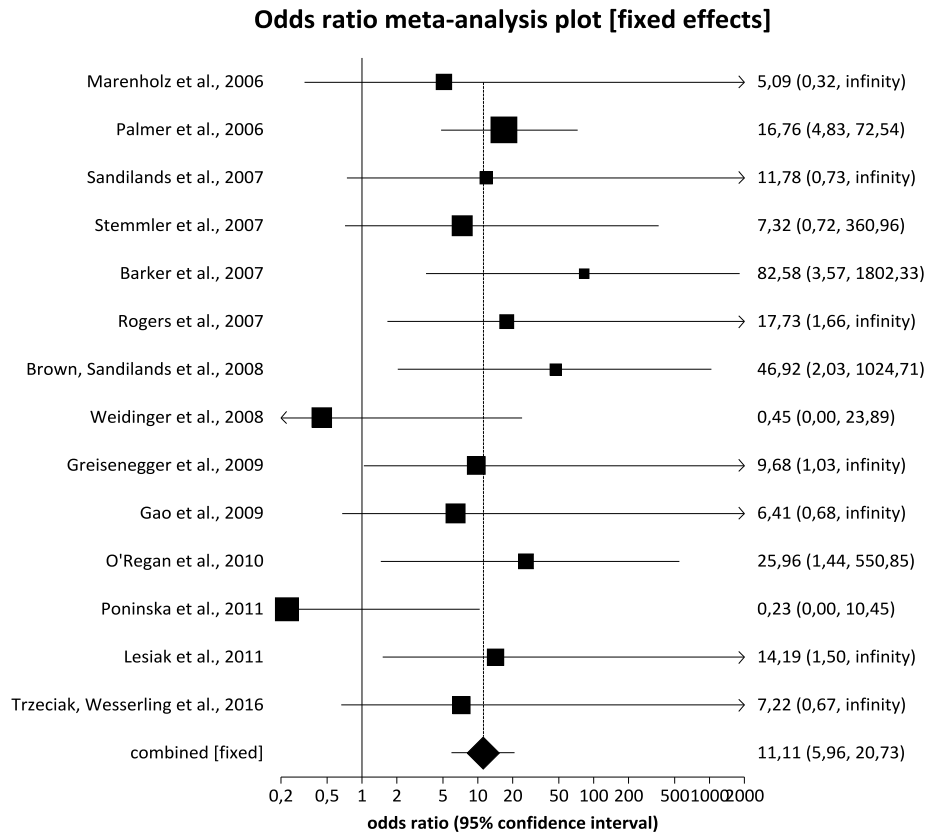


Abbildung 4: Forest Plot zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)

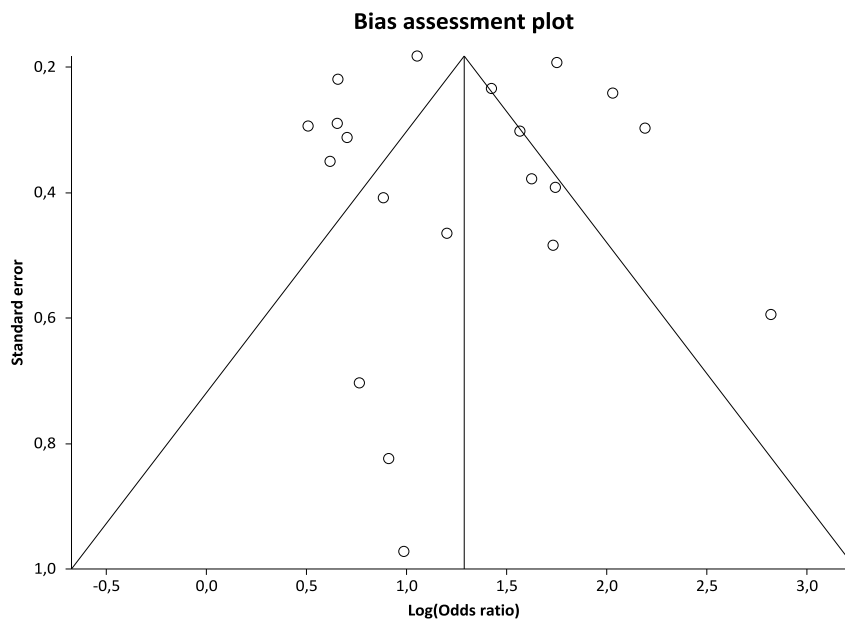


Abbildung 5: Funnel Plot zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

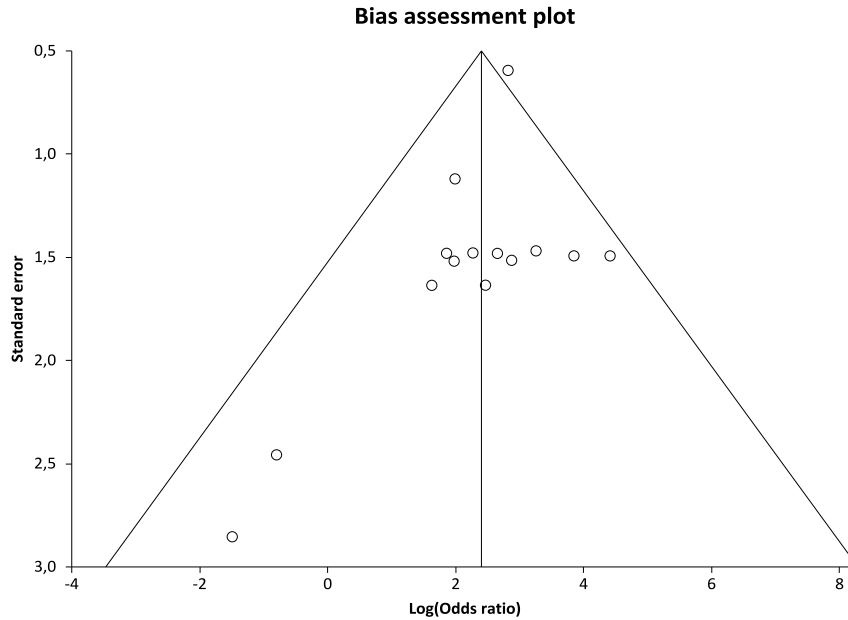


Abbildung 6: Funnel Plot zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)

Abbildungen 5 und 6 zeigen die Funnel Plots beider Modelle. Um einen möglichen Publication Bias aufzudecken wurde der Egger-Test durchgeführt. Der p-Wert ergab im dominanten Modell 0,95 und im rezessiven Modell 0,12. Somit lag kein Hinweis auf einen Publication Bias vor.

Marenholz et al., 2006 [37] führten neben ihrer Fall-Kontroll-Studie zu atopischer Dermatitis eine familienbasierte Untersuchung zu den beiden Filaggrin Polymorphismen 2282del4 sowie R501X durch. Diese umfasste 903 Kinder mit moderater bis schwerer Neurodermitis aus 490 europäischen Familien. Auch hier wurde eine Assoziation zwischen dem Vorliegen sowohl des Filaggrin 2282del4 als auch des R501X Polymorphismus und dem Auftreten eines atopischen Ekzems beschrieben.

4.2. Filaggrin R501X bzw. rs61816761 Polymorphismus

Die Metaanalyse zum Filaggrin R501X bzw. rs61816761 Polymorphismus setzt sich aus 18 Fall-Kontroll-Studien zusammen, deren Eigenschaften bereits in Kapitel 4.1. im Rahmen des Filaggrin 2282del4 Polymorphismus dargestellt wurden. Die Daten von Howell et al., 2009 [22] konnten vom Statistikprogramm StatsDirect nicht ausgewertet werden, da sowohl in der Fall- als auch der Kontrollgruppe lediglich Träger des homozygoten Wildtyp-Genotyps (AA) beobachtet wurden. Diese Besonderheit war auch bei Nomura et al., 2009 [43] zu finden, weshalb diese Veröffentlichung nicht in die Analyse einbezogen werden konnte. Trzeciak, Wesserling et al., 2016 [73] führten keine Untersuchungen zum Filaggrin R501X Polymorphismus durch. Die Einzelheiten aller verwendeten Publikationen wurden in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst. Die Literaturrecherche wurde anhand des Flussdiagramms in Abbildung 7 veranschaulicht.

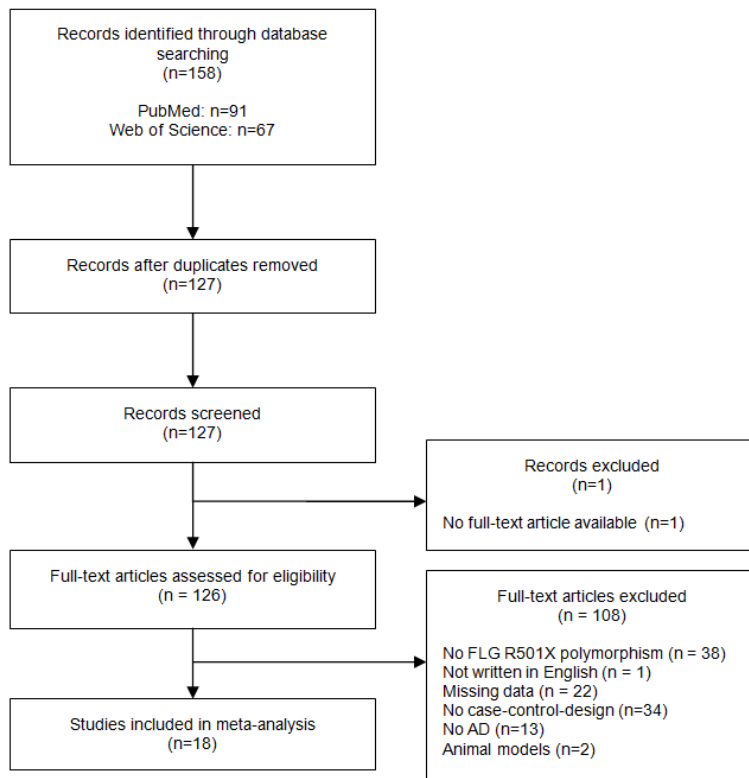


Abbildung 7: Flussdiagramm zum Filaggrin R501X Polymorphismus

Die Metaanalyse zum Filaggrin R501X Polymorphismus umfasst 4501 Probanden mit atopischer Dermatitis und 12059 Personen in den Kontrollgruppen aus acht verschiedenen Ländern. Davon kamen 15 Studien aus Europa und drei aus den USA bzw. Nordamerika. Die kleinste Publikation bestand aus 183, die größte aus 2963 Teilnehmern. Von den 18 Publika-

tionen konnte bei neun das rezessive Modell vom Statistikprogramm nicht berechnet werden, da weder in den Fall- noch in den Kontrollgruppen Probanden vom homozygot mutierten Genotyp (aa) vorhanden waren bzw. Gao et al., 2009 [18] die beiden Genotypen Aa und aa in einer Gruppe zusammenfassten. Das mittlere Alter betrug in den Fallgruppen 4,17 bis 41 Jahre. Fünf Veröffentlichungen enthielten dazu keine Angaben. Der Anteil männlicher Probanden lag in den Fallgruppen zwischen 25,7% und 62,0%. In sieben Studien wurde dieser nicht dargestellt. Die Kontrollpersonen wiesen ein Durchschnittsalter von 9 bis 50,2 Jahren mit einem männlichen Anteil von 29,6% bis 59,0% auf. In acht Studien wurde das Alter nicht beschrieben. Bei Lesiak et al., 2011 [33] wurde diesbezüglich eine Übereinstimmung der Kontroll- mit der Fallgruppe vernommen. In sieben Studien fehlte die Beschreibung der Geschlechterverteilung.

Wie bereits beim Filaggrin 2282del4 Polymorphismus erläutert wurden auch beim R501X Polymorphismus die Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka, die Kriterien der „UK Working Party“ sowie der „US consensus conference criteria“ angewendet. Einige Studien beriefen sich auf die elterliche Anamnese, die körperliche Untersuchung der Probanden und die klinische Ausprägung des Ekzems. Vier Publikationen untersuchten Neurodermitiker mit hauptsächlich milder bis moderater Ausprägung der Erkrankung. Fünf Veröffentlichungen inkludierten Probanden mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis. Bei Trzeciak, Glén et al., 2016 [72] konnten milde, moderate und schwere Formen des Ekzems beobachtet werden. Acht Publikationen machten dazu keine Angaben. Neun Studien beschrieben bei einem Großteil der Teilnehmer mit Neurodermitis eine extrinsische Form des Ekzems mit erhöhten IgE-Antikörper-Werten im Serum. Neun Publikationen stellten diese nicht dar.

Die Auswertungen beider Modelle zum Filaggrin R501X Polymorphismus wurden in Form von Forest Plots in den Abbildungen 8 und 9 veranschaulicht. Beim dominanten Modell (AA vs. Aa+aa) wurde das Random Effects Model betrachtet. Es zeigte sich mit einer Odds Ratio von 3,56 (95%-CI, 2,44-5,19) ein signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell (AA+Aa vs. aa) lag die Odds Ratio unter Verwendung des Fixed Effects Models bei 10,08 (95%-CI, 4,68-21,70) und somit ebenfalls im signifikanten Bereich.

In zwölf der 18 Studien wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium beschrieben. Sechs Publikationen machten dazu keine Angaben und wurden in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildung 76). Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell 3,95 (95%-CI, 2,53-6,16) und somit ein signifikantes Ergebnis. Mithilfe eines Kalkulators [57] wurden Berechnungen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium in allen Publikationen vorgenommen um mögliche Abweichungen von den Angaben in den Studien feststellen zu kön-

nen. Dabei zeigten 16 Veröffentlichungen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Lediglich Stemmler et al., 2007 [66] erfüllten dieses nicht. Bei Gao et al., 2009 [18] war aufgrund der Zusammenfassung der beiden Genotypengruppen Aa und aa bei den Fällen und Kontrollen keine Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums in der Gruppe der afrikanischen US-Bürger möglich. Folglich wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die beiden zuletzt genannten Studien durchgeführt (s. Anhang Abbildung 77). Im dominanten Modell betrug die Odds Ratio 3,76 (95%-CI, 2,58-5,49). Somit lag auch in dieser Analyse ein signifikantes Ergebnis vor.

In sechs Publikationen wurden Probanden mit atopischer Dermatitis untersucht, die zusätzlich an weiteren Komorbiditäten des atopischen Formenkreises erkrankt waren. Unter Ausschluss dieser Studien wurde eine weitere Auswertung des dominanten Modells vorgenommen (s. Anhang Abbildung 78). Die Odds Ratio zeigte mit einem Wert von 3,93 (95%-CI, 2,29-6,73) ein signifikantes Ergebnis. Folglich hatte das simultane Auftreten dieser Erkrankungen keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse.

Die neun Studien mit Vorliegen einer extrinsischen Form der atopischen Dermatitis bei einem Großteil der Neurodermitiker wurden einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse unterzogen (s. Anhang Abbildung 79). Im dominanten Modell ergab die Odds Ratio 3,55 (95%-CI, 2,31-5,48) und somit im Vergleich zur ursprünglichen Auswertung dieses Modells mit einer Odds Ratio von 3,56 (95%-CI, 2,44-5,19) ein kaum verändertes signifikantes Ergebnis.

Die Darstellung des Schweregrads der atopischen Dermatitis erfolgte für die dominanten Modelle in eigenen Analysen (s. Anhang Abbildungen 80, 81 und 82). In der Gruppe der Probanden mit überwiegend milder bis moderater Ausprägungsform (Gruppe A) lag die Odds Ratio bei 2,29 (95%-CI, 1,59-3,30). Im Vergleich dazu wurde in den Studien, deren Probanden größtenteils moderate bis schwere Ekzeme aufwiesen (Gruppe B) eine Odds Ratio von 7,34 (95%-CI, 5,73-9,40) und in der Gruppe mit gemischt auftretenden Formen bzw. die keine Angabe dazu machte, eine Odds Ratio von 2,82 (95%-CI, 1,58-5,05) ermittelt. Folglich waren alle drei Ergebnisse signifikant.

Lerbaek et al., 2007 [32] untersuchten in ihrer Fallgruppe mit 26 Probanden eine kleinere Anzahl als 50 Teilnehmer. Infolgedessen wurde diese Studie in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Im dominanten Modell wurde mit einer Odds Ratio von 3,63 (95%-CI, 2,47-5,35) ein Ergebnis im signifikanten Bereich berechnet. Von einer Darstellung des Forest Plots wurde abgesehen, da lediglich eine Publikation in der Auswertung unberücksichtigt blieb.

Tabelle 6: Studieneigenschaften zum Filaggrin R501X Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Marenholz et al. [37]	2006	Deutschland	319	188	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Anamnese (Eltern), körperliche Untersuchung, klinische Ausprägung	C (k.A.)	k.A.	+	+
Palmer et al. [48]	2006	Irland	52	189	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka + UK Working Party	C (k.A.)	k.A.	+	+
Sandilands et al. [61]	2007	Irland	188	736	4,9 [75]	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Weidinger et al. [76]	2007	Deutschland	272	251	35,9±10,8	38,80%	39,4±16,1	38,50%	UK Working Party	C (k.A.)	E	k.A.	+
Barker et al. [2]	2007	England	163	1463	36,4	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	C (k.A.)	E	+	+
Stemmler et al. [66]	2007	Deutschland	378	700	7,25	40,50%	50,2	51,60%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	-
Lerbaek et al. [32]	2007	Dänemark	26	157	41±6,6	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	A	k.A.	+	+
Rogers et al. [58]	2007	Nordamerika	179	447	8,5±2,2	62,00%	9,0±2,1	59,00%	Anamnese (Eltern)	C (k.A.)	E	+	+
Brown, Relton et al. [8]	2008	England	194	602	k.A.	51,00%	k.A.	51,00%	UK Working Party + körperliche Untersuchung	A	k.A.	+	+
Brown, Sandilands et al. [9]	2008	England	186	996	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Weidinger et al. [77]	2008	Deutschland	536	2427	9,6±0,6	50,40%	9,6±0,6	50,40%	Anamnese (Eltern)	A	k.A.	+	+
Greisenegger et al. [20]	2009	Österreich und Deutschland	462	402	31	37,00%	44	58,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+
Gao et al. [18]	2009	USA (Europäisch)	276	157	22,9±22,1 (ADEH+) & 38,4±14,6 (ADEH-)	38,50%	36,5±13,2	40,10%	US consensus conference criteria	B	E	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt

Tabelle 7: Studieneigenschaften zum Filaggrin R501X Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Gao et al. [18]	2009	USA (Afrikanisch)	188	152	17,9±17,8 (ADEH+) & 36,4±11,0 (ADEH-)	25,70%	41,1±10,3	50,70%	US consensus conference criteria	B	E	k.A.	Nicht mögl.
O'Regan et al. [46]	2010	Irland	496	1000	4,17±3,96	61,60%	33,34±15,54	29,60%	UK Working Party	B	E	+	+
Ponińska et al. [49]	2011	Polen	271	1865	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Lesiak et al. [33]	2011	Polen	163	204	11,3	40,50%	Ü	45,10%	Hanifin & Rajka	A	k.A.	+	+
Trzeciak, Glén et al. [72]*	2016	Polen	152	123	23,2±11,57	44,70%	24,9±8,02	44,70%	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	E	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, Ü=Übereinstimmung mit Fällen, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, *=bisher in keiner der genannten Metaanalysen erschienen

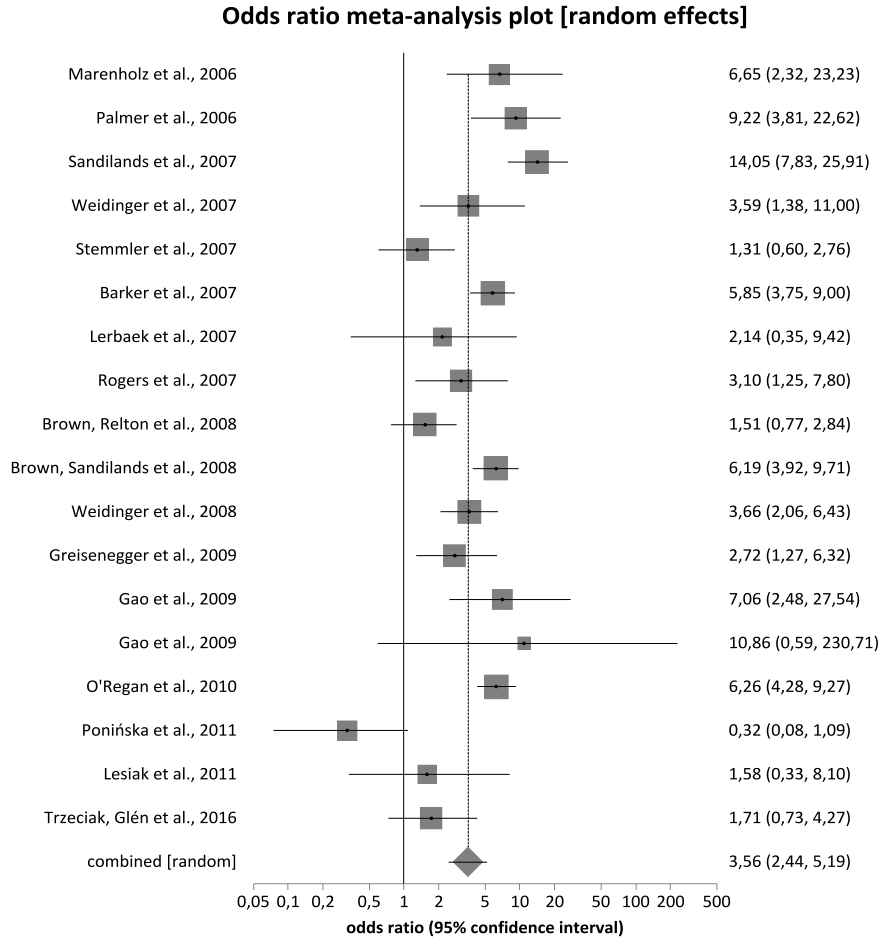


Abbildung 8: Forest Plot zum Filaggrin R501X Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

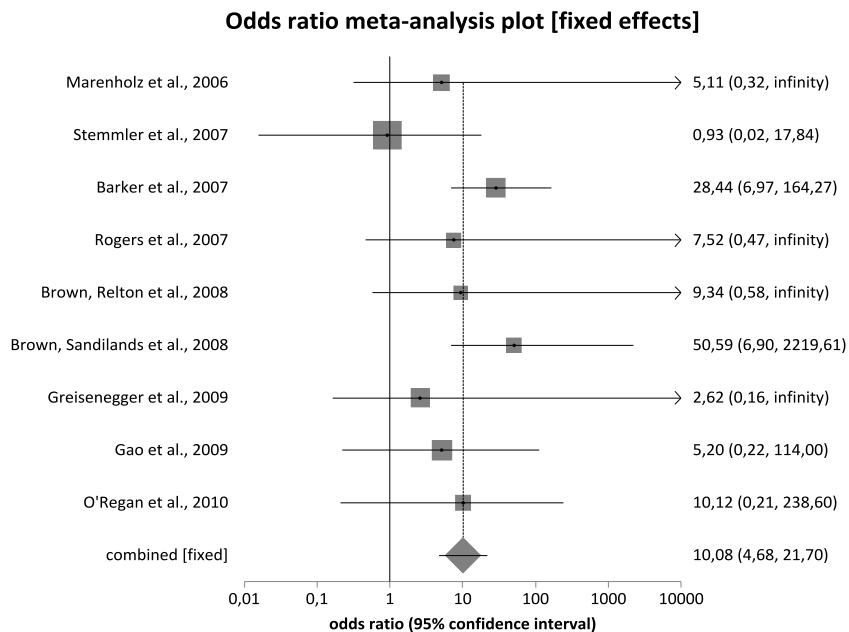


Abbildung 9: Forest Plot zum Filaggrin R501X Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)

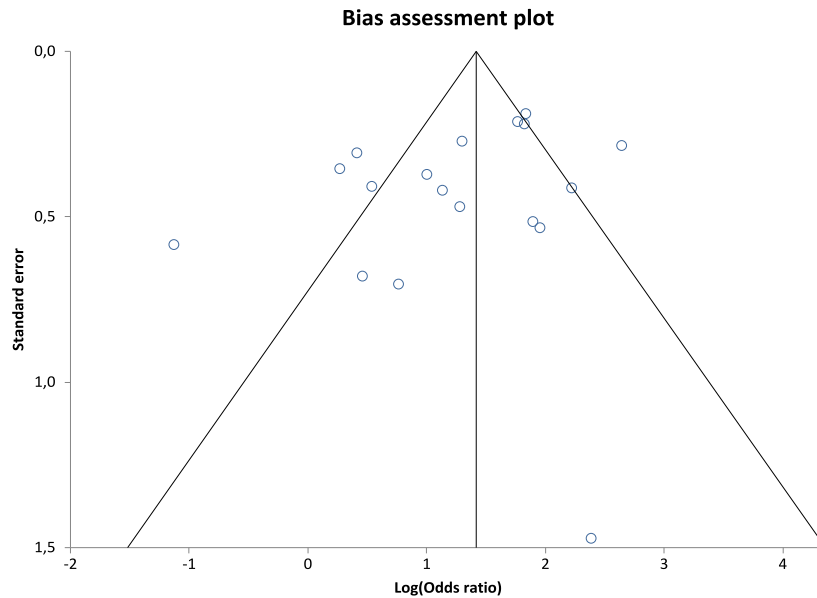


Abbildung 10: Funnel Plot zum Filaggrin R501X Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

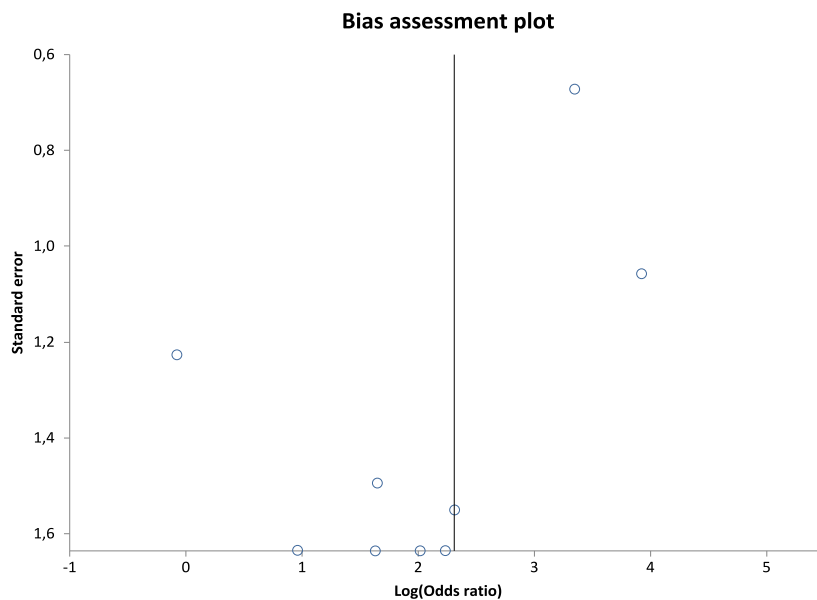


Abbildung 11: Funnel Plot zum Filaggrin R501X Polymorphismus (AA+Aa vs. aa)

Zur Veranschaulichung eines möglichen Publication Bias wurden die Funnel Plots beider Modelle erstellt (Abbildungen 10 und 11) und der Egger-Test angewendet. Der p-Wert des dominanten Modells lag bei 0,11 und im rezessiven Modell bei 0,08. Diesen Werten nach konnte ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.3. Filaggrin R2447X Polymorphismus

Die Literaturrecherche zum Filaggrin R2447X Polymorphismus erbrachte sechs Fall-Kontroll-Studien, die in die Metaanalyse einbezogen werden konnten. Der Ablauf dazu wurde in Abbildung 12 demonstriert. Eine Veranschaulichung der Charakteristiken aller Publikationen erfolgte in Tabelle 8.

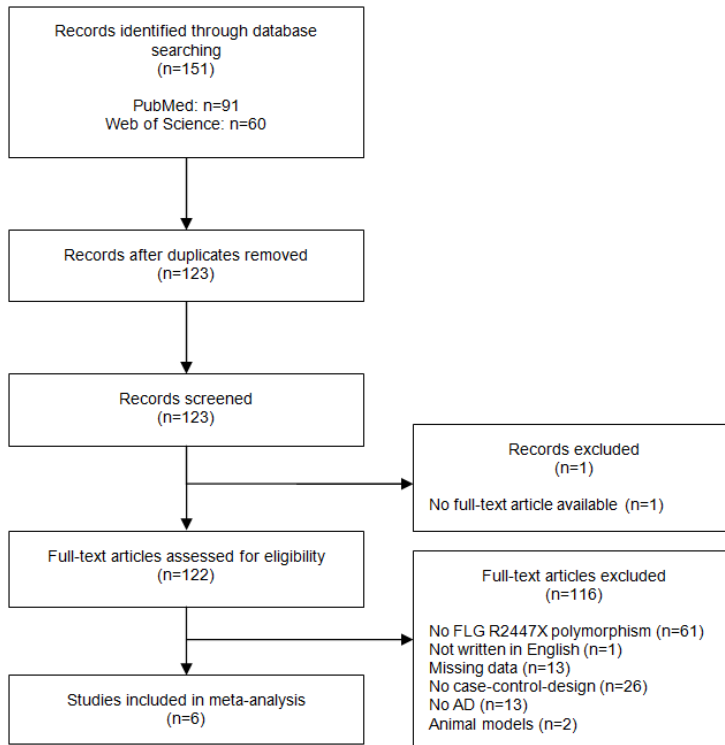


Abbildung 12: Flussdiagramm zum Filaggrin R2447X Polymorphismus

Die Metaanalyse umfasst insgesamt 2052 Probanden mit atopischer Dermatitis und 6156 Personen in den Kontrollgruppen aus vier verschiedenen Ländern. Alle Publikationen stammten aus Europa. Die Teilnehmerzahl reichte von 792 Probanden in den Fallgruppen bis 2925 in den Kontrollgruppen. Brown, Sandilands et al., 2008 [9] machten weder Angaben zum mittleren Alter noch zum Anteil männlicher Personen in der Fall- und der Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter der Neurodermitiker lag zwischen 4,17 und 31 Jahren, wovon 37,0% bis 61,6% männlich waren. Zwei Studien gaben das Alter bzw. die Geschlechterverteilung nicht an. Bei den Kontrollprobanden wurde ein mittleres Alter von 9,6 bis 44 Jahren beschrieben. In drei Publikationen fehlte dieses. Der Anteil an Männern variierte in dieser Gruppe zwischen 29,6% und 58,0%, wobei zwei Studien diesen nicht darstellten. Keine der sechs Studien zum Filaggrin R2447X Polymorphismus wies Probanden vom homozygot mutierten Genotyp (aa) in den Fall- und Kontrollgruppen auf. Aus diesem Grund konnte das rezessive Modell vom Statistikprogramm StatsDirect nicht ausgewertet werden.

Die Diagnosestellung einer atopischen Dermatitis erfolgte in vier Veröffentlichungen anhand der Kriterien der „UK Working Party“, wovon eine Studie zusätzlich eine körperliche Untersuchung der Teilnehmer integrierte. Eine Publikation berief sich auf die Kriterien von Hanifin und Rajka. Weidinger et al., 2008 [77] führten eine Anamnese mit den Eltern der an Neurodermitis erkrankten Kindern ihrer Studie durch. In zwei Studien wurden Probanden mit hauptsächlich mildem bis moderatem und in drei Studien mit moderatem bis schwerem atopischem Ekzem untersucht. Eine Veröffentlichung gab den Ausprägungsgrad der Erkrankung nicht an. Greisenegger et al., 2009 [20] sowie O'Regan et al., 2010 [46] beschrieben bei einem Großteil der Neurodermitiker eine extrinsische Form des atopischen Ekzems mit erhöhten IgE-Antikörper-Werten im Serum. In vier Studien fehlten Angaben dazu.

Das dominante Modell (AA vs. Aa+aa) wurde in Form eines Forest Plots in Abbildung 13 dargestellt. Die Odds Ratio lag unter Verwendung des Fixed Effects Models mit 3,98 (95%-CI, 2,64-5,99) im signifikanten Bereich.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in fünf von sechs Veröffentlichungen als erfüllt angegeben. Greisenegger et al., 2009 [20] machten keine Angaben dazu. Infolgedessen wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die zuletzt genannte Publikation durchgeführt. Das dominante Modell (s. Anhang Abbildung 83) erbrachte mit einer Odds Ratio von 4,75 (95%-CI, 3,05-7,39) weiterhin ein signifikantes Ergebnis. Folglich hatte der Ausschluss dieser Studie keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse des Filaggrin R2447X Polymorphismus. Die eigene Berechnung ergab in allen Publikationen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium.

In vier der sechs Studien wurden bei einem Teil der Probanden mit atopischer Dermatitis zusätzliche Komorbiditäten des atopischen Formenkreises, wie Asthma bronchiale, allergische Rhinitis sowie allergische Rhinokonjunktivitis beschrieben. Aufgrund der geringen Anzahl an Publikationen zum Filaggrin R2447X Polymorphismus wurde zu diesem Merkmal keine weitere Sensitivitätsanalyse erstellt.

Aufgrund der Tatsache, dass die Veröffentlichung von Sandilands et al., 2007 [61] im Vergleich zu den anderen Studien ein relativ breites Konfidenzintervall im dominanten Modell aufwies, wurde diese in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Odds Ratio betrug 3,60 (95%-CI, 2,35-5,52). Somit zeigte sich weiterhin ein signifikantes Ergebnis. Auf die Darstellung des Forest Plots wurde verzichtet, da der Analyse lediglich eine Studie entzogen wurde.

Tabelle 8: Studieneigenschaften zum Filaggrin R2447X Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Sandilands et al. [61]	2007	Irland	188	736	4,9 [75]	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Brown, Relton et al. [8]	2008	England	192	600	k.A.	51,00%	k.A.	51,00%	UK Working Party	A	k.A.	+	+
Brown, Sandilands et al. [9]	2008	England	184	1022	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party + körperliche Untersuchung	B	k.A.	+	+
Weidinger et al. [77]	2008	Deutschland	529	2396	9,6±0,6	50,40%	9,6±0,6	50,40%	Anamnese (Eltern)	A	k.A.	+	+
Greisenegger et al. [20]	2009	Österreich und Deutschland	462	402	31	37,00%	44	58,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+
O'Regan et al. [46]	2010	Irland	497	1000	4,17±3,96	61,60%	33,34±15,54	29,60%	UK Working Party	B	E	+	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

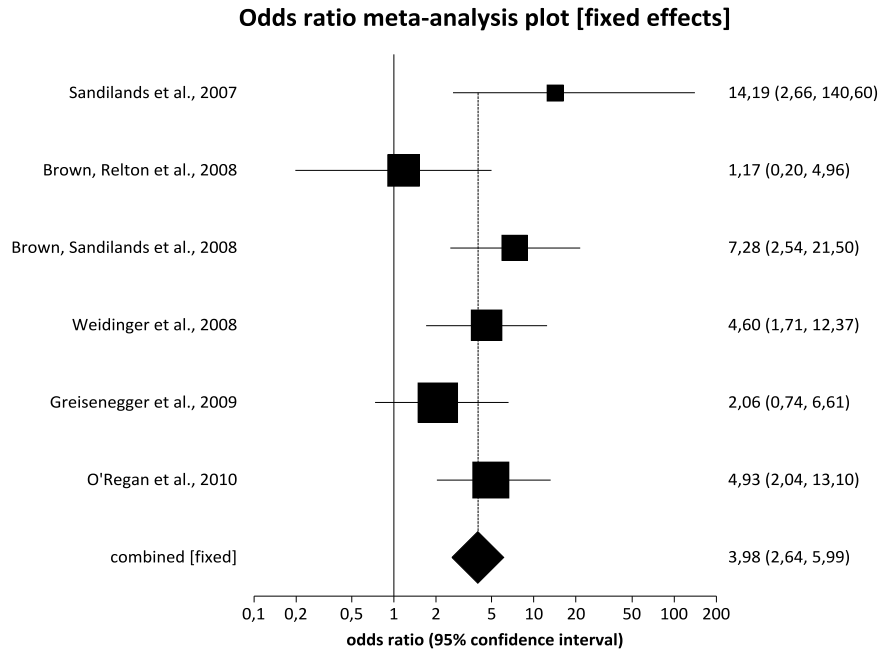


Abbildung 13: Forest Plot zum Filaggrin R2447X Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

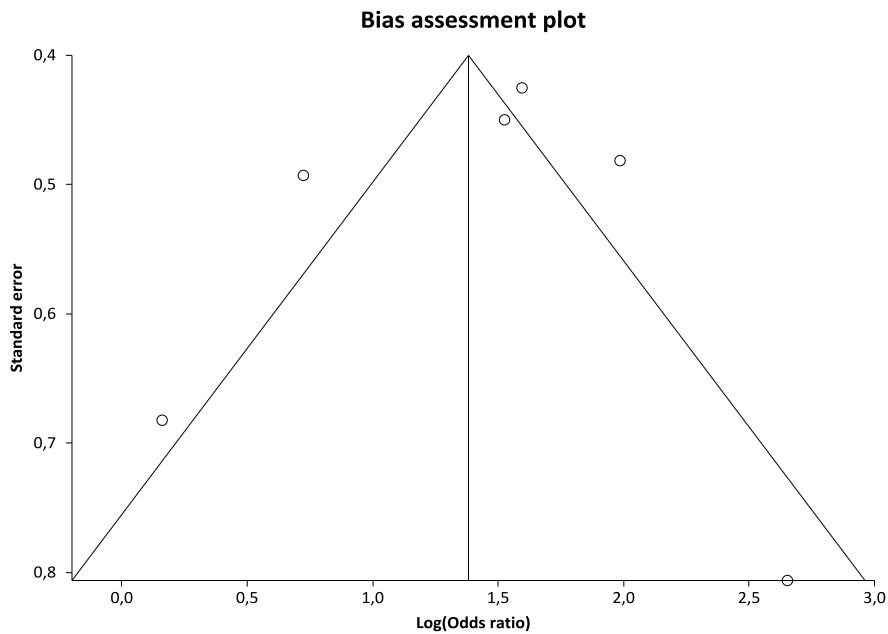


Abbildung 14: Funnel Plot zum Filaggrin R2447X Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

Zum Ausschluss eines Publication Bias wurde das dominante Modell anhand eines Funnel Plots dargestellt (Abbildung 14) und der p-Wert mithilfe des Egger-Tests berechnet. Dieser lag bei 0,96. Demnach galt das Vorliegen eines Publication Bias als unwahrscheinlich.

4.4. Filaggrin S3247X Polymorphismus

Die Metaanalyse zum Filaggrin S3247X Polymorphismus beinhaltet dieselben sechs Fall-Kontroll-Studien wie die des R2447X Polymorphismus. Die Einzelheiten der Publikationen wurden in Tabelle 9 zusammengefasst. Zur Beschreibung der Literaturrecherche wurde ein Flussdiagramm erstellt (Abbildung 15).

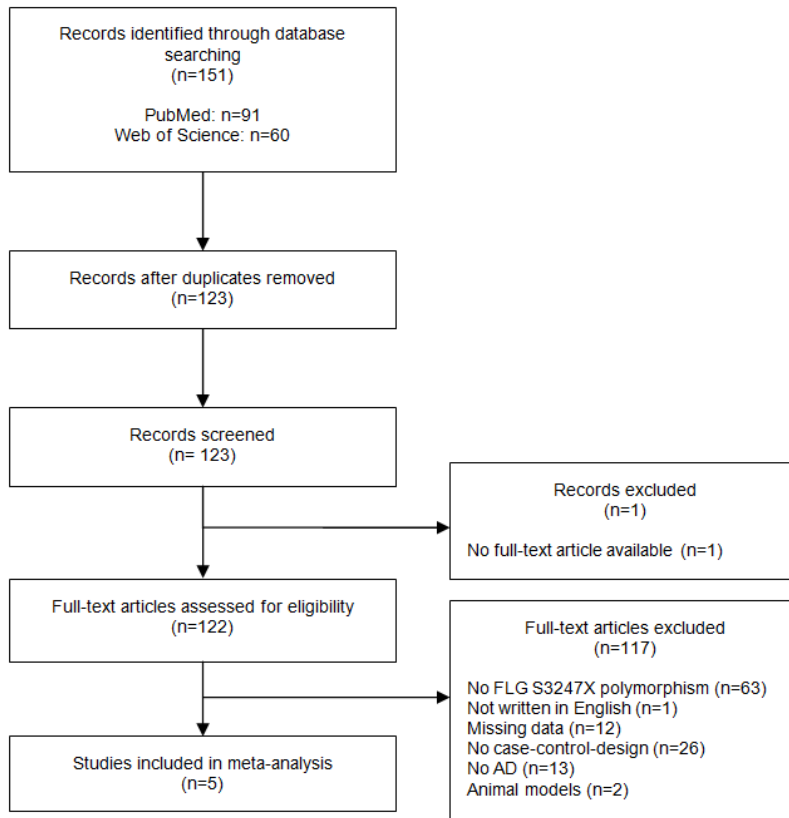


Abbildung 15: Flussdiagramm zum Filaggrin S3247X Polymorphismus

Insgesamt wurden 2053 Fall- und 5902 Kontrollpersonen aus vier verschiedenen Ländern in die Metaanalyse eingeschlossen. Alle Studien waren europäischer Herkunft. Die kleinste Publikation umfasste 797, die größte 2893 Teilnehmer. Das mittlere Alter der Probanden der Fallgruppen, von denen 37,0% bis 61,6% den Anteil an Männern darstellten, wurde auf 4,17 bis 31 Jahre festgelegt. Zwei Veröffentlichungen gaben diese beiden Informationen nicht an. In den Kontrollgruppen wurden Personen mit einem Durchschnittsalter von 9,6 bis 44 Jahren untersucht. Der Anteil männlicher Teilnehmer lag zwischen 29,6% und 58,0%. Drei Studien verzichteten auf die Beschreibung des Alters und zwei auf die Darstellung der Geschlechterverteilung in den Kontrollgruppen. Das rezessive Modell des Filaggrin S3247X Polymorphismus konnte nicht erstellt werden, da außer O'Regan et al., 2010 [46], keine der sechs Publi-

kationen in den Fall- bzw. Kontrollgruppen Träger des homozygoten Genotyps des mutierten Allels (aa) beinhalteten. Bei Weidinger et al., 2008 [77] konnten in der Fallgruppe lediglich Probanden mit Vorliegen des AA-Genotyps beobachtet werden.

In vier Studien wurden die Diagnosekriterien der „UK Working Party“ verwendet, wovon in einer Publikation zusätzlich eine körperliche Untersuchung der Teilnehmer vorgenommen wurde. Greisenegger et al., 2009 [20] stellten die Diagnose einer Neurodermitis anhand der Kriterien von Hanifin und Rajka. Weidinger et al., 2008 [77] bezogen sich auf die elterliche Anamnese ihrer Probanden. In zwei Veröffentlichungen wurden milde bis moderate und in drei Studien moderate bis schwere Ausprägungsformen des atopischen Ekzems angegeben. Bei Greisenegger et al., 2009 [20] fehlte eine Beschreibung des Schweregrads der Erkrankung. Zwei Publikationen konnte ein erhöhter Spiegel an IgE-Antikörpern im Serum der Probanden entnommen werden. Vier Studien stellten diese Werte nicht dar.

Das Ergebnis des dominanten Modells (AA vs. Aa+aa) der Metaanalyse zum Filaggrin S3247X Polymorphismus wurde anhand eines Forest Plots (Abbildung 16) demonstriert. Es wurde das Fixed Effects Model ausgewählt und mit einer Odds Ratio von 3,04 (95%-CI, 1,98-4,66) ein signifikantes Ergebnis berechnet.

Fünf der sechs Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium. Greisenegger et al., 2009 [20] gaben dieses nicht an. Folglich blieb die zuletzt genannte Publikation in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Im dominanten Modell (s. Anhang Abbildung 84) ergab die Odds Ratio 2,83 (95%-CI, 1,82-4,40) und wies somit weiterhin ein Ergebnis im signifikanten Bereich auf. Mithilfe eines Kalkulators [57] wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium für alle Publikationen berechnet um Abweichungen von den Angaben der Studien feststellen zu können. In fünf Veröffentlichungen wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium errechnet. Bei O'Regan et al., 2010 [46] konnte dies nicht bestätigt werden. Infolgedessen wurde eine Analyse mit Ausschluss der zuletzt genannten Publikation durchgeführt. Die Odds Ratio des dominanten Modells (s. Anhang Abbildung 85) lag bei 2,37 (95%-CI, 1,33-4,23). Das Ergebnis war somit signifikant.

Vier Studien beschrieben bei einem Teil der Neurodermitiker ein gleichzeitiges Auftreten von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und/oder allergischer Rhinokonjunktivitis. Auf die Darstellung des dominanten Modells in einer Sensitivitätsanalyse ohne diese vier Publikationen wurde aufgrund des geringen Studenumfangs zum Filaggrin S3247X Polymorphismus verzichtet.

Weidinger et al., 2008 [77] und Greisenegger et al., 2009 [20] zeigten in der Auswertung des dominanten Modells im Vergleich zu den anderen Publikationen in ihren Konfidenzintervallen auffällige Grenzwerte. Sie wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Im dominanten Modell (s. Anhang Abbildung 86) betrug die Odds Ratio 3,20 (95%-CI, 2,02-5,05). Somit konnte auch in dieser Analyse ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

Tabelle 9: Studieneigenschaften zum Filaggrin S3247X Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Sandilands et al. [61]	2007	Irland	188	736	4,9 [75]	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Brown, Relton et al. [8]	2008	England	195	602	k.A.	51,00%	k.A.	51,00%	UK Working Party + körperliche Untersuchung	A	k.A.	+	+
Brown, Sandilands et al. [9]	2008	England	184	795	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	UK Working Party	B	k.A.	+	+
Weidinger et al. [77]	2008	Deutschland	525	2368	9,6±0,6	50,40%	9,6±0,6	50,40%	Anamnese (Eltern)	A	k.A.	+	+
Greisenegger et al. [20]	2009	Österreich und Deutschland	462	402	31	37,00%	44	58,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+
O'Regan et al. [46]	2010	Irland	499	999	4,17±3,96	61,60%	33,34±15,54	29,60%	UK Working Party	B	E	+	-

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt

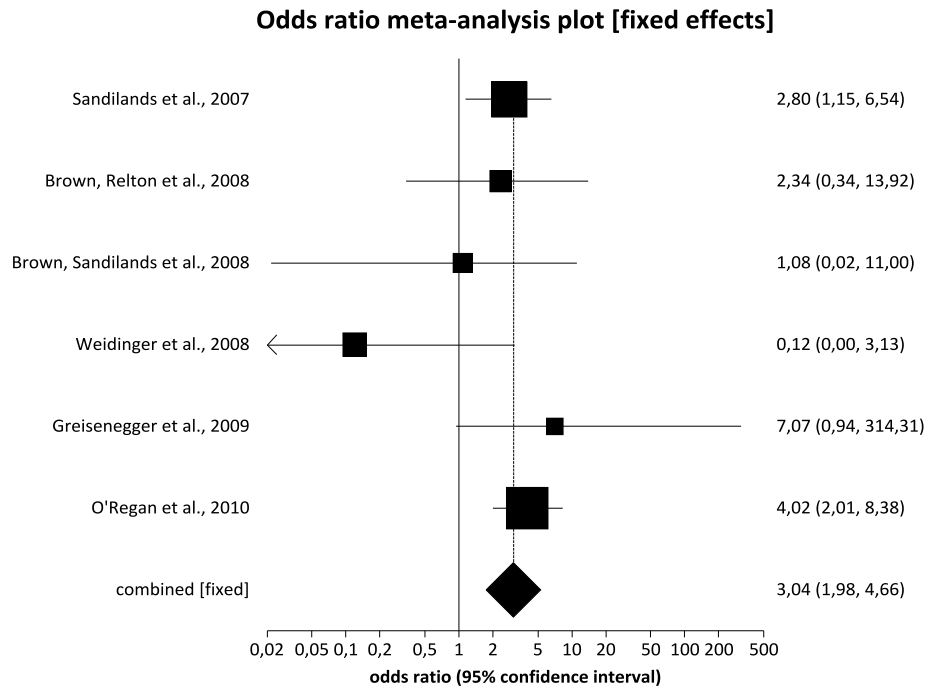


Abbildung 16: Forest Plot zum Filaggrin S3247X Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

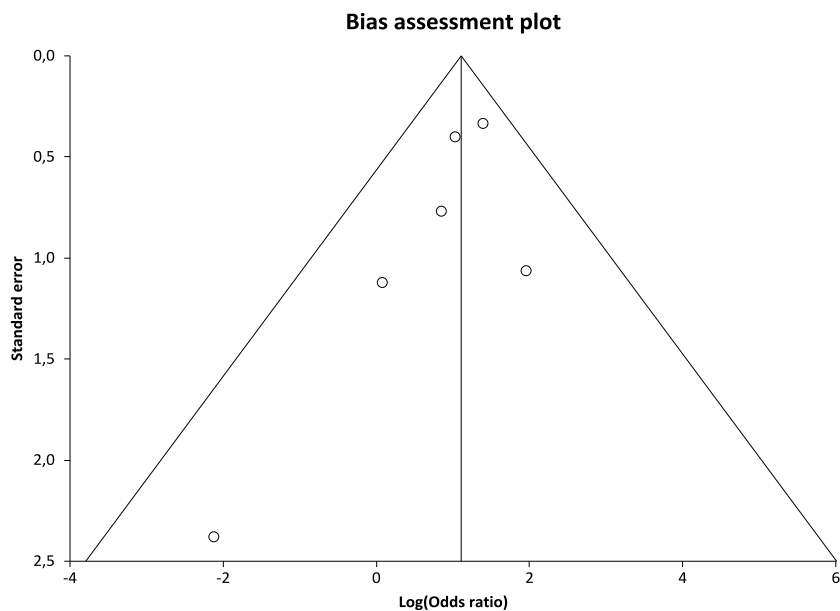


Abbildung 17: Funnel Plot zum Filaggrin S3247X Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

Zur Veranschaulichung eines möglichen Publication Bias wurde der Funnel Plot des dominanten Modells (Abbildung 17) erstellt. Im Egger-Test wurde ein p-Wert von 0,18 ermittelt. Anhand dieses Ergebnisses konnte ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.5. SPINK5 1103A/G (Asn368Ser) Polymorphismus

Die Metaanalyse zum SPINK5 1103A/G (Asn368Ser) Polymorphismus besteht aus vier Publikationen, die alle in Form von Fall-Kontroll-Studien verfasst wurden. Die Charakteristiken der einzelnen Publikationen wurden in Tabelle 10 veranschaulicht. Anhand des Flussdiagramms in Abbildung 18 erfolgte die Darstellung der Literatursuche und –auswahl.

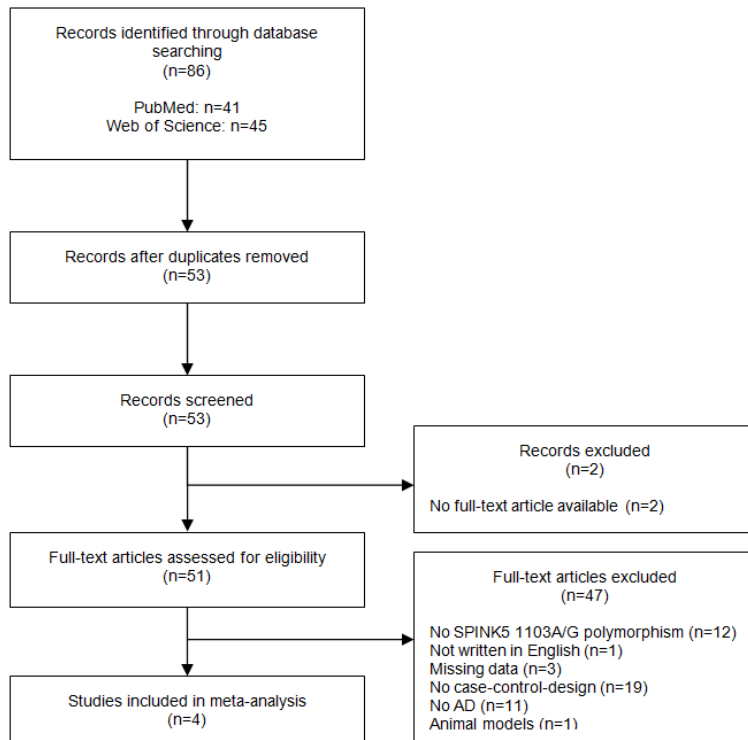


Abbildung 18: Flussdiagramm zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus

Insgesamt wurden 458 Probanden mit atopischem Ekzem und 719 gesunde Personen in den Kontrollgruppen aus drei verschiedenen Ländern in die Metaanalyse eingeschlossen. Drei Studien stammten aus Asien und eine Publikation kam aus Europa. Die Anzahl der Probanden reichte von 107 Teilnehmern in der kleinsten bis 568 in der umfangreichsten Studie. Das mittlere Alter der Fallgruppen lag bei 15 bis 37,1 Jahren. Dieses wurde in drei Veröffentlichungen angegeben. Fölster-Holst et al., 2005 [17] stellten weder Informationen zum Durchschnittsalter noch zur Geschlechterverteilung in den Fall- und Kontrollgruppen bereit. Der Anteil männlicher Probanden der Fall- und Kontrollgruppen wurde lediglich von Zhao et al., 2012 [80] mit 50,5% bei den Neurodermitikern und 56,0% bei den Kontrollpersonen angegeben. Das mittlere Alter der Kontrollgruppen betrug 27 bis 35,5 Jahre. In einer Publikation fehlten die entsprechenden Angaben.

In drei der vier Studien wurden die Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka angewendet. Zhao et al., 2012 [80] beriefen sich sowohl auf diesen Katalog als auch auf Fragebögen der ISAAC-Studie („International Study of Asthma and Allergies in Childhood“). Fölster-Holst et al., 2005 [17] verzichteten auf die Darstellung der Diagnosekriterien in ihrer Veröffentlichung. Keine der vier Publikationen gaben den Schweregrad der atopischen Dermatitis in der Fallgruppe an. Die Höhe des IgE-Antikörper-Spiegels wurde lediglich bei Zhao et al., 2012 [80] beschrieben. Diese stellten sowohl eine intrinsische Form mit normalen IgE-Werten als auch eine extrinsische Form mit erhöhten Serumspiegeln an IgE-Antikörpern bei den Probanden mit atopischer Dermatitis fest.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Metaanalyse zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus dienten Forest Plots (Abbildungen 19 und 20). Sowohl im dominanten Modell (AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1) als auch im rezessiven Modell (AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1) wurde das Fixed Effects Model betrachtet. Die Odds Ratio des dominanten Modells ergab 1,28 (95%-CI, 0,97-1,71), die des rezessiven Modells 0,99 (95%-CI, 0,75-1,29). Somit war keines der beiden Ergebnisse signifikant.

Zwei der vier Studien zeigten ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium und zwei Publikationen gaben dieses nicht an. Hierzu wurde aufgrund der geringen Studienzahl keine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde zur Überprüfung der Angaben in den Studien mithilfe eines Kalkulators [57] für jede Veröffentlichung berechnet. Dabei konnte dieses in drei Studien als erfüllt angesehen werden. Lediglich bei Zhao et al., 2012 [80] wurde eine Abweichung des in der Studie als erfüllt angesehenen Hardy-Weinberg-Equilibriums festgestellt. Dieses wurde bei der Berechnung als nicht erfüllt dargestellt. Infolgedessen wurde eine Sensitivitätsanalyse zu den drei Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium erstellt und in Form von Forest Plots präsentiert (s. Anhang Abbildungen 87 und 88). Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 1,15 (95%-CI, 0,83-1,60), im rezessiven Modell bei 0,96 (95%-CI, 0,71-1,31). Beide Ergebnisse waren somit nicht signifikant.

Zhao et al., 2012 [80] beschrieben bei etwa 20% der Neurodermitiker eine zusätzliche Erkrankung an Asthma bronchiale. Aus diesem Grund wurde diese Publikation in einer weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse der beiden Modelle entsprachen denen der Sensitivitätsanalyse zum berechneten Hardy-Weinberg-Equilibrium (s. Anhang Abbildungen 87 und 88) und wurden somit nicht mehr aufgeführt.

Bei Fölster-Holst et al., 2005 [17] fehlten Angaben zur Diagnosestellung der Probanden mit atopischer Dermatitis. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie durchgeführt.

Im dominanten Modell konnte mit einer Odds Ratio von 1,95 (95%-CI, 1,27-2,99) ein signifikantes Ergebnis aufgezeigt werden. Der Ausschluss dieser Studie nahm somit Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus. Das rezessive Modell ergab mit einer Odds Ratio von 1,16 (95%-CI, 0,82-1,65) kein signifikantes Ergebnis. Die Forest Plots wurden nicht dargestellt, da lediglich eine Studie ausgeschlossen wurde.

In den drei Studien aus Japan bzw. China wurden in den Fallgruppen aller drei und den Kontrollgruppen zweier Publikationen mehr Probanden vom homozygot mutierten Genotyp (GG) als vom homozygoten Wildtyp-Genotyp (AA) gezählt. Infolgedessen wurden die Zahlen des GG-sowie des AA-Genotyps jeweils beider Gruppen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse miteinander getauscht und erneut ausgewertet (s. Anhang Abbildungen 89 und 90). Das dominante Modell zeigte mit einer Odds Ratio von 0,87 (95%-CI, 0,67-1,13) kein signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell konnte mit einer Odds Ratio von 0,64 (95%-CI, 0,47-0,86) ein signifikantes Ergebnis vernommen werden. Somit nahm die veränderte Genotypenverteilung Einfluss auf das Gesamtergebnis des rezessiven Modells der Metaanalyse zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus. Aufgrund der geringen Studienlage erfolgte keine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser drei Studien.

Fölster-Holst et al., 2005 [17] führten zusätzlich zu ihrer Fall-Kontroll-Studie eine familienbasierte Studie durch, welche nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurde. Insgesamt wurden 308 Familien-Trios untersucht. Hierbei konnte im Transmissions-Disequilibrium-Test (TDT) keine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines SPINK5 1103A/G (Asn368Ser) Polymorphismus und einer atopischen Dermatitis festgestellt werden.

Tabelle 10: Studieneigenschaften zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Kato et al. [27]	2003	Japan	117	103	28,7	k.A.	35	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+
Fölster-Holst et al. [17]	2005	Deutschland	201	367	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	C (k.A.)	k.A.	+	+
Zhao et al. [80]	2012	China	83	199	15	50,50%	27±8	56,00%	Hanifin & Rajka + ISAAC	C (k.A.)	I + E	+	-
Morizane et al. [42]	2018	Japan	57	50	37,1±10,6	k.A.	35,5±11,1	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, I=Intrinsische atopische Dermatitis, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt

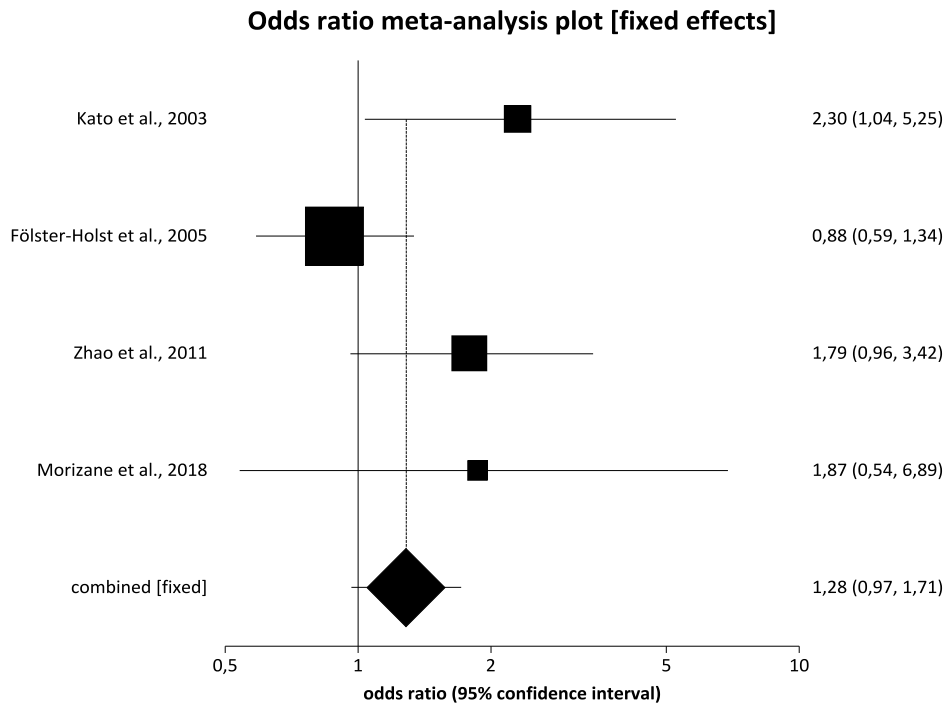


Abbildung 19: Forest Plot zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1)

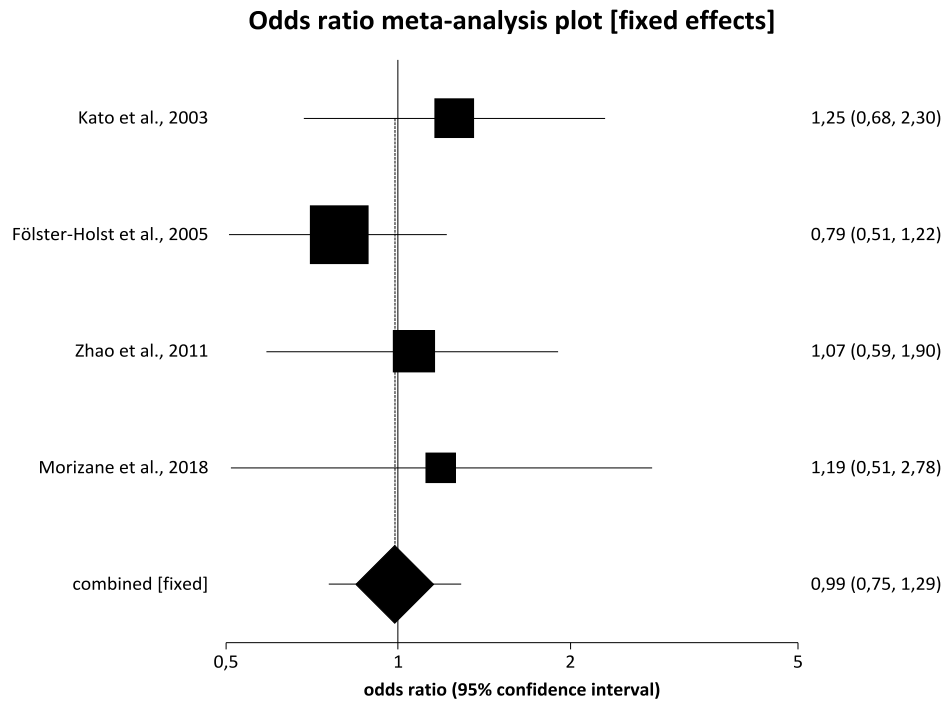


Abbildung 20: Forest Plot zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1)

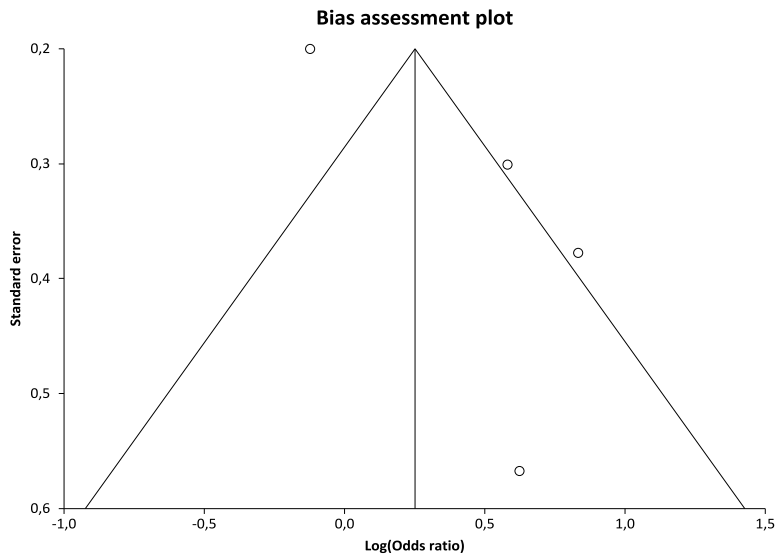


Abbildung 21: Funnel Plot zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1)

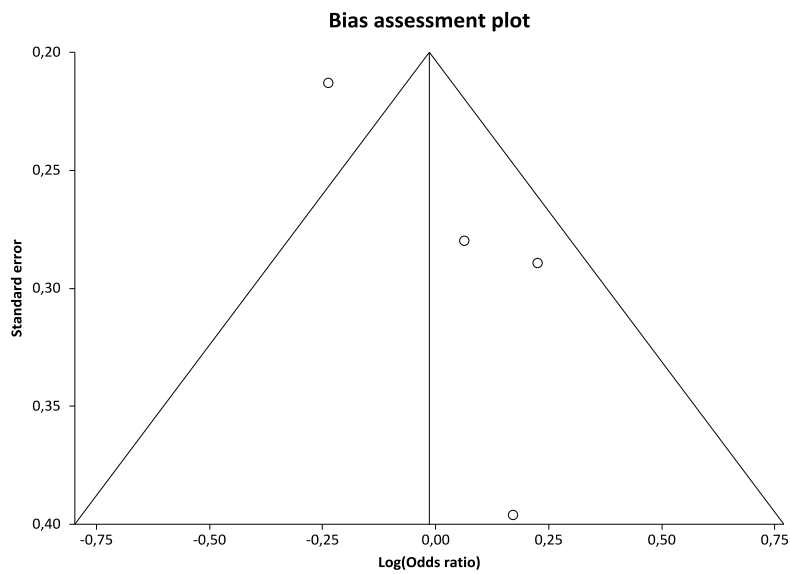


Abbildung 22: Funnel Plot zum SPINK5 1103A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1)

Zum Ausschluss eines Publication Bias wurden Funnel Plots (Abbildungen 21 und 22) erstellt und der Egger-Test durchgeführt. Dieser zeigte sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell einen p-Wert von 0,19. Somit lag kein Hinweis auf einen Publication Bias vor.

4.6. SPINK5 1258G/A (Glu420Lys) bzw. rs2303067 Polymorphismus

In die Metaanalyse zum SPINK5 1258G/A (Glu420Lys) bzw. rs2303067 Polymorphismus wurden fünf Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Die Einzelheiten zu den Publikationen wurden in Tabelle 11 beschrieben. Der Ablauf der Literaturrecherche wurde anhand des Flussdiagramms in Abbildung 23 dargestellt.

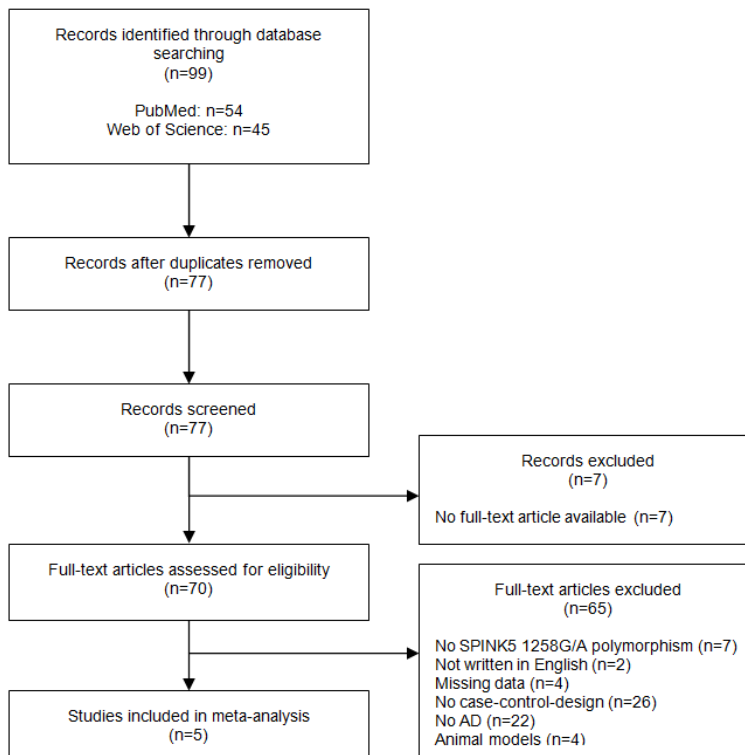


Abbildung 23: Flussdiagramm zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus

Die Anzahl der Studienteilnehmer lag in den Fallgruppen bei 701 und in den Kontrollgruppen bei 941 Probanden aus insgesamt vier verschiedenen Ländern. Zwei Publikationen stammten aus Europa und drei aus Asien. Die kleinste Veröffentlichung wies 107 und die größte 566 Teilnehmer auf. Bei den Personen der Neurodermitis-Gruppen wurde ein Durchschnittsalter von 15 bis 37,1 Jahren vernommen. Dieses wurde in insgesamt vier Studien beschrieben. Fölster-Holst et al., 2005 [17] gaben weder das mittlere Alter noch die Verteilung der Geschlechter in der Fall- und Kontrollgruppe an. Der Anteil männlicher Probanden lag in der Fallgruppe bei 31,1% bis 50,5%. In drei Publikationen fehlten Informationen dazu. Das Durchschnittsalter der Kontrollpersonen wurde in vier Studien angegeben und betrug 27 bis 41,7 Jahre. Der Anteil an Männern in der Kontrollgruppe war lediglich zwei Publikationen zu entnehmen und ergab 56,0% bis 62,8%.

Vier Studien stellten die Diagnose einer atopischen Dermatitis anhand der Kriterien von Hanifin und Rajka, wobei sich eine Publikation zusätzlich auf die Kriterien der ISAAC-Studie („International Study of Asthma and Allergies in Childhood“) berief. Fölster-Holst et al., 2005 [17] gaben die Diagnoskriterien nicht an. Dežman et al., 2017 [14] untersuchten Probanden mit moderater bis schwerer Neurodermitis. Vier Veröffentlichungen äußerten sich nicht zum Ausprägungsgrad des Ekzems. Zhao et al., 2012 [80] beschrieben sowohl erhöhte als auch normale Spiegel an IgE-Antikörpern im Serum der Probanden mit atopischer Dermatitis. In vier Studien fehlten Angaben dazu.

Die Ergebnisse der Metaanalyse zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus wurden in den Abbildungen 24 und 25 dargestellt. Im dominanten Modell (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1) ergab die Odds Ratio unter Anwendung des Random Effects Models 1,54 (95%-CI, 0,99-2,38). Das rezessive Modell (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1) erbrachte im Fixed Effects Model einen Wert von 0,87 (95%-CI, 0,69-1,11). In keinem der beiden Modelle konnten signifikante Ergebnisse festgestellt werden.

In drei der fünf Studien wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium vernommen. Zwei Publikationen stellten dieses nicht dar. Folglich wurden in einer Sensitivitätsanalyse die drei Veröffentlichungen mit der Angabe eines erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums zusammengefasst (s. Anhang Abbildungen 91 und 92). Die Odds Ratio lag im dominanten Modell bei 1,33 (95%-CI, 0,78-2,28) und im rezessiven Modell bei 0,73 (95%-CI, 0,39-1,36). Somit wiesen beide Modelle nicht signifikante Werte auf. Die Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums mithilfe eines Kalkulators [57] präsentierte in allen fünf Publikationen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Zum Ausschluss von Komorbiditäten wurde eine Analyse ohne die beiden Publikationen von Zhao et al., 2012 [80] sowie Dežman et al., 2017 [14] durchgeführt. Diese beschrieben ein gleichzeitiges Auftreten von atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale bei einem Teil der Probanden. Die Forest Plots (s. Anhang Abbildungen 93 und 94) zeigten weder im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,46 (95%-CI, 0,66-3,21) noch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,69-1,26) signifikante Ergebnisse. Somit wirkte sich das Vorliegen eines Bronchialasthmas bei Neurodermitikern in diesen beiden Publikationen nicht auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse aus.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Veröffentlichung von Fölster-Holst et al., 2005 [17] aufgrund der fehlenden Angabe der Diagnosekriterien ausgeschlossen. Das dominante Modell ergab mit einer Odds Ratio von 1,87 (95%-CI, 1,35-2,60) nun ein signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell erbrachte die Odds Ratio von 0,85 (95%-CI, 0,50-1,46) wei-

terhin kein signifikantes Ergebnis. Von der Darstellung der Forest Plots wurde abgesehen, da lediglich eine Studie in der Analyse unberücksichtigt blieb.

In den Veröffentlichungen von Kato et al., 2003 [27], Dežman et al., 2017 [14] und Morizane et al., 2018 [42] wurde in den Fallgruppen aller drei sowie den Kontrollgruppen zweier Studien eine geringere Anzahl der Genotypenträger des homozygoten Wildtyps (GG) im Vergleich zu den Probanden mit homozygot mutiertem Genotyp (AA) vernommen. Aufgrund dessen wurde ein Tausch der Zahlen des GG-Genotyps mit denen des AA-Genotyps in den Fall- und Kontrollgruppen vorgenommen und einer weiteren Analyse unterzogen (s. Anhang Abbildungen 95 und 96). Das dominante Modell stellte mit einer Odds Ratio von 0,84 (95%-CI, 0,56-1,27) ein Ergebnis außerhalb des signifikanten Bereichs dar. Im rezessiven Modell konnte mit einer Odds Ratio von 0,49 (95%-CI, 0,31-0,78) ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Somit zeigte ein Tausch der Zahlen der Genotypengruppen AA und GG in den Fall- und Kontrollgruppen der drei beschriebenen Studien eine Veränderung des Gesamtergebnisses im rezessiven Modell der Metaanalyse des SPINK1258G/A Polymorphismus. Der Ausschluss dieser drei Publikationen in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wurde aufgrund der geringen Anzahl an Gesamtstudien nicht vorgenommen.

Tabelle 11: Studieneigenschaften zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Kato et al. [27]	2003	Japan	121	110	28,7	k.A.	35	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+
Fölster-Holst et al. [17]	2005	Deutschland	199	367	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	C (k.A.)	k.A.	+	+
Zhao et al. [80]	2012	China	83	250	15	50,50%	27±8	56,00%	Hanifin & Rajka + ISAAC	C (k.A.)	I + E	+	+
Dežman et al. [14]	2017	Slowenien	241	164	23,5±12,2	31,10%	41,7±20,2	62,80%	Hanifin & Rajka	B	k.A.	+	+
Morizane et al. [42]	2018	Japan	57	50	37,1±10,6	k.A.	35,5±11,1	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, I=Intrinsische atopische Dermatitis, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

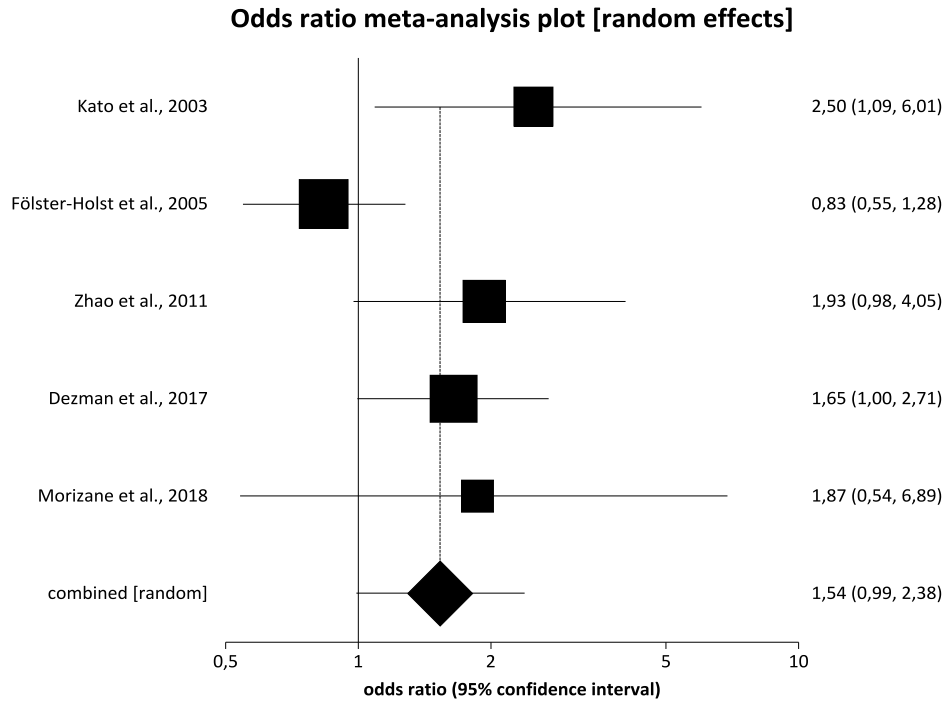


Abbildung 24: Forest Plot zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1)

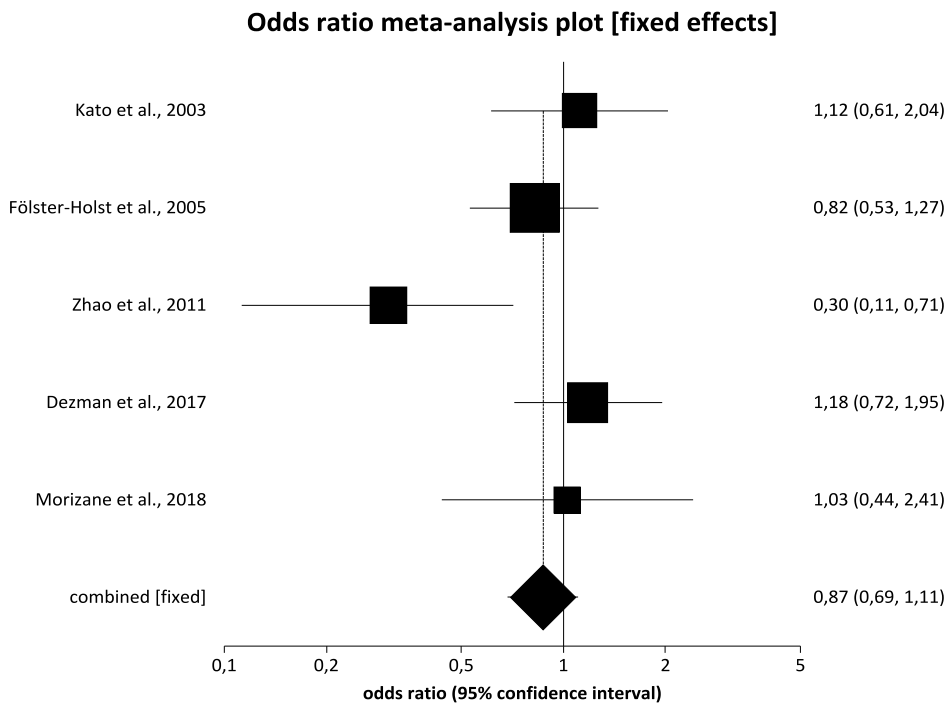


Abbildung 25: Forest Plot zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1)

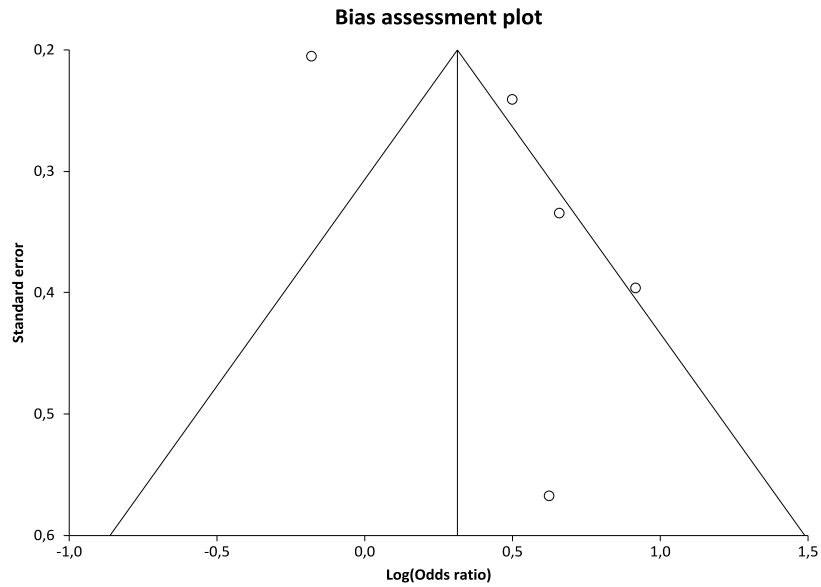


Abbildung 26: Funnel Plot zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1)

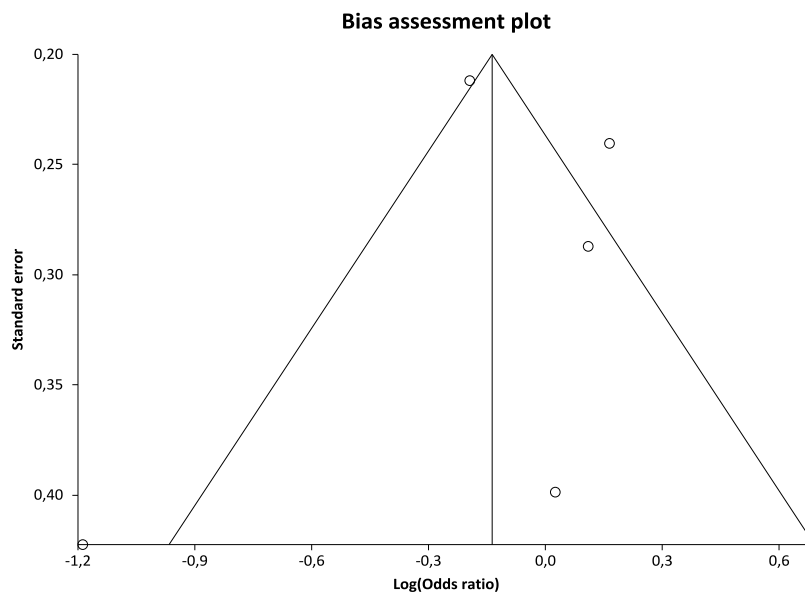


Abbildung 27: Funnel Plot zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1)

Die Abbildungen 26 und 27 zeigen die Funnel Plots der beiden Modelle. Zusammen mit dem Egger-Test sollten diese einen möglichen Publication Bias aufdecken. Es wurde für das dominante Modell ein p-Wert von 0,18 und für das rezessive Modell ein p-Wert von 0,42 berechnet. Diesen Ergebnissen zufolge wurde ein Publication Bias als unwahrscheinlich angenommen.

4.7. IL-4 -590C/T bzw. rs2243250 Polymorphismus

In die Metaanalyse des IL-4 -590C/T Polymorphismus wurden zehn Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Kilic, 2016 [31], Liang et al., 2017 [35] und Yang et al., 2017 [79] erstellten bereits Metaanalysen zum IL-4 -590C/T Polymorphismus. Der zuletzt genannten Arbeit [79] wurden die Anzahlen der Probanden aller drei Genotypen der Fall- und Kontrollgruppe aufgrund fehlender Angaben in der Primärstudie Chang et al., 2006 [10] entnommen. Die Charakteristiken der einzelnen Studien wurden in Tabelle 12 dargestellt. Zum Ablauf der Literaturrecherche wurde ein Flussdiagramm erstellt (Abbildung 28).

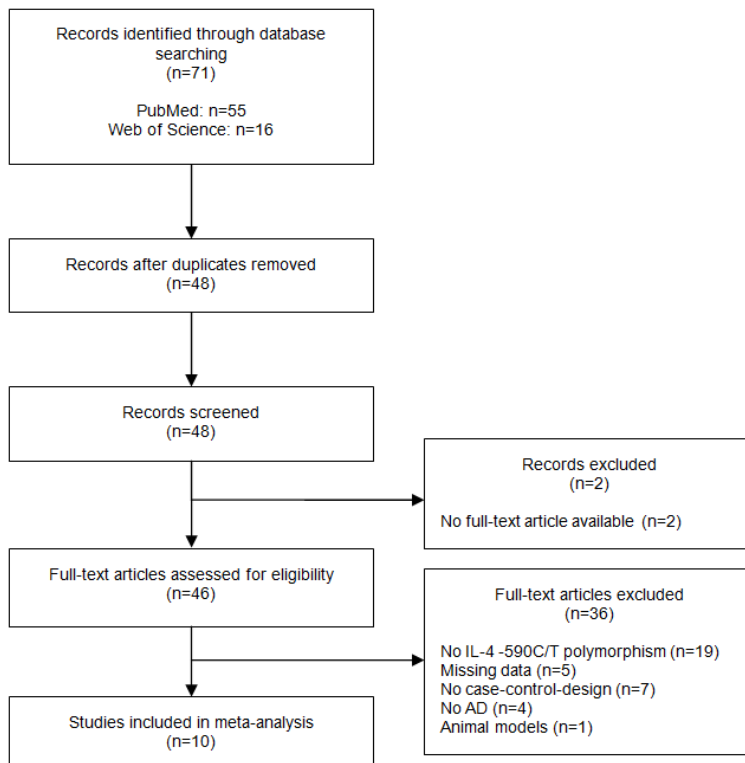


Abbildung 28: Flussdiagramm zum IL-4 -590C/T Polymorphismus

Insgesamt gingen 1030 Probanden aus den Fallgruppen und 1354 Kontrollpersonen aus neun verschiedenen Ländern in die Metaanalyse ein. Drei Studien stammten aus Europa, sechs aus Asien und eine Publikation aus Afrika. Die Anzahl der Teilnehmer variierte zwischen 82 Probanden in der kleinsten und 425 in der größten Studie.

In den Fallgruppen wurde ein mittleres Alter von 3,12 Monaten und 26,9 Jahren beschrieben. Zwei Studien gaben dieses nicht an. Stavric et al., 2012 [65] erläuterten weder das Durchschnittsalter noch den Anteil männlicher Probanden in den Fall- und Kontrollgruppen. Hussein et al., 2016 [24] integrierten sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe aus-

schließlich männliche Personen. Somit lag der Anteil an Männern in der Fallgruppe bei 39,5% bis 100%. In einer Studie fehlten Angaben zur Geschlechterverteilung. Die Kontrollgruppen zeigten ein Durchschnittsalter von 5,67 bis 26 Jahren. In fünf der zehn Studien wurden dazu keine Angaben gemacht und in einer Studie stimmte das mittlere Alter der Kontrollgruppe mit dem der Fallgruppe überein. Der Anteil männlicher Teilnehmer ergab in den Kontrollgruppen Werte zwischen 47,5% und 100%, wobei drei Studien diesen nicht darstellten und in zwei Studien eine Übereinstimmung des Anteils an Männern mit dem der Fallgruppen beschrieben wurde.

Die Diagnosestellung einer Neurodermitis erfolgte in acht Publikationen nach den Kriterien von Hanifin und Rajka. Shang et al., 2016 [63] beriefen sich auf die Kriterien der „UK Working Party“ und Kayserova et al., 2012 [30] auf die körperliche Untersuchung sowie die klinische Ausprägung des Ekzems. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis wurde in einer Studie als mild bis moderat angegeben, in zwei Publikationen als moderat bis schwer. Eine Publikation beschrieb ein Auftreten aller Ausprägungsformen und sechs Publikationen machten dazu keine Angaben. In sechs Studien wurden bei einem Großteil der Probanden mit atopischem Ekzem erhöhte Spiegel an IgE-Antikörpern im Serum beobachtet. In vier Publikationen fehlten diese Werte.

Der Forest Plot des dominanten Modells (CC vs. CT+TT) zur Metaanalyse des IL-4 -590C/T Polymorphismus wurde in Abbildung 29 dargestellt. Die Odds Ratio lag unter Anwendung des Random Effects Models bei 0,93 (95%-CI, 0,40-2,15). Eine Veranschaulichung des rezessiven Modells (CC+CT vs. TT), in welchem das Fixed Effects Model betrachtet wurde, erfolgte anhand des Forest Plots in Abbildung 30. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 1,22 (95%-CI, 0,99-1,51). Keines der beiden Modelle wies ein signifikantes Ergebnis auf.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse zu den sieben Studien durchgeführt, die ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium darstellten. Drei Publikationen machten dazu keine Angaben. Für beide Modelle wurden Forest Plots erstellt (s. Anhang Abbildungen 97 und 98). Die Odds Ratio betrug im dominanten Modell 1,41 (95%-CI, 1,03-1,94). Somit konnte dieser Analyse ein signifikantes Ergebnis entnommen werden. Im rezessiven Modell wurde mit einer Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 0,98-1,50) ein nicht signifikantes Ergebnis beobachtet. Zusätzlich wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium mithilfe eines Kalkulators [57] für alle Publikationen errechnet, um Differenzen zwischen einem erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Angaben in den Studien und nach eigener Berechnung zu veranschaulichen. Hierbei wurde in sechs Studien ein erfülltes und in vier Studien ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium festgestellt. Abweichungen konnten somit bei Chang et al., 2006 [10] sowie Kayserova et al.,

2012 [30] dargestellt werden. In diesen beiden Publikationen war das Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Kalkulator nicht erfüllt. Infolgedessen wurde eine Analyse zu den sechs Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium erstellt (s. Anhang Abbildungen 99 und 100). Für die Odds Ratio wurde im dominanten Modell ein Wert von 1,32 (95%-CI, 0,94-1,86) errechnet. Das Ergebnis war nicht signifikant. Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio 1,27 (95%-CI, 1,00-1,62) und wies somit ein signifikantes Ergebnis auf.

Chang et al., 2006 [10] und Kayserova et al., 2012 [30] beschrieben bei einem Teil der Probanden mit atopischem Ekzem eine begleitende allergische Rhinitis und/oder ein Asthma bronchiale. Aus diesem Grund wurden diese beiden Studien in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Im dominanten Modell (s. Anhang Abbildung 101) lag die Odds Ratio mit 0,79 (95%-CI, 0,29-2,13) außerhalb des signifikanten Bereichs. Im Forest Plot des rezessiven Modells (s. Anhang Abbildung 102) wurde die Odds Ratio des rezessiven Modells mit einem Wert von 1,29 (95%-CI, 1,02-1,64) veranschaulicht. Das nun signifikante Ergebnis demonstrierte den Einfluss gleichzeitig vorliegender Komorbiditäten des atopischen Formenkreises auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse des IL-4 -590C/T Polymorphismus.

In sechs der zehn Publikationen wurde bei einem Großteil der Neurodermitiker eine extrinsische Form mit erhöhten Werten an IgE-Antikörpern festgestellt. Diese wurden einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse unterzogen und die Ergebnisse beider Modelle anhand von Forest Plots (s. Anhang Abbildungen 103 und 104) dargestellt. Die Odds Ratio betrug im dominanten Modell 0,79 (95%-CI, 0,21-2,98). Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio 1,03 (95%-CI, 0,75-1,40). Somit zeigte keines der beiden Modelle in der Auswertung der Studien mit extrinsischer atopischer Dermatitis ein signifikantes Ergebnis.

In einer weiteren Analyse blieb die Veröffentlichung von Gharagozlou et al., 2015 [19] unberücksichtigt, da diese im dominanten Modell im Hinblick auf die Odds Ratio und das Konfidenzintervall sowie im rezessiven Modell bezüglich der oberen Grenze des Konfidenzintervalls im Vergleich zu den anderen Publikationen auffällige Werte zeigte. Die Odds Ratio erbrachte im dominanten Modell einen Wert von 1,34 (95%-CI, 1,01-1,77). Somit führte der Ausschluss dieser Studie zu einem signifikanten Ergebnis. Im rezessiven Modell konnte mit einer Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 0,98-1,50) kein signifikantes Ergebnis aufgezeigt werden. Es wurde von einer Darstellung der Forest Plots der beiden Modelle abgesehen, da lediglich eine Studie aus der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurde.

In fünf der zehn Studien wurden sowohl in den Fall- als auch in den Kontrollgruppen mehr Träger vom homozygot mutierten Genotyp (TT) als Probanden mit homozygotem Wildtyp-Genotyp (CC) gezählt. Aus diesem Grund wurden die Zahlen der Probanden dieser beiden

Genotypengruppen in einer Sensitivitätsanalyse miteinander getauscht und erneut ausgewertet. Der Forest Plot zum dominanten Modell (s. Anhang Abbildung 105) zeigte eine Odds Ratio von 0,72 (95%-CI, 0,41-1,27). Im rezessiven Modell (s. Anhang Abbildung 106) ergab die Odds Ratio 0,924 (95%-CI, 0,622-1,372). Somit lagen in beiden Modellen nicht signifikante Ergebnisse vor. In einer weiteren Analyse wurden diese fünf Studien ausgeschlossen (s. Anhang Abbildungen 107 und 108). Auch bei dieser Auswertung wurden mit einer Odds Ratio von 0,64 (95%-CI, 0,15-2,65) im dominanten Modell und einer Odds Ratio von 1,29 (95%-CI, 0,63-2,65) im rezessiven Modell nicht signifikante Ergebnisse beobachtet. Das Vorliegen dieser ungewöhnlichen Genotypenverteilung in den fünf Publikationen hatte keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse.

Tabelle 12: Studieneigenschaften zum IL-4 -590C/T Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden [79]	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Kawashima et al. [29]	1998	Japan (Asiatisch)	210	215	10	46,30%	11	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Tanaka et al. [67]	2001	Japan	190	116	24	56,60%	26	47,50%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Chang et al. [10] [79]	2006	Taiwan (Asiatisch)	94	186	26,9	55,30%	k.A.	Ü	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	-
Stavric et al. [65]	2012	Mazedonien (Kaukasisch)	27	286	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	-
Kayserova et al. [30]	2012	Tschechien (Kaukasisch)	88	102	3,12 Monate	66,00%	k.A.	50,00%	Körperliche Untersuchung, Klinische Ausprägung	B	E	+	-
Lesiak et al. [34]	2014	Polen (Kaukasisch)	76	60	11,4	39,50%	Ü	Ü	Hanifin & Rajka	A	k.A.	+	+
Hussein et al. [23]	2014	Ägypten (Afrikanisch)	106	100	8,1±4,3	51,90%	8,9±3,4	53,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Gharagozlou et al. [19]*	2015	Iran	89	139	2,2±1,2	58,40%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	E	k.A.	-
Hussein et al. [24]	2016	Saudi Arabien	50	50	k.A.	100%	k.A.	100%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+
Shang et al. [63]	2016	China	82	100	5,09±3,21	68,30%	5,67±3,38	73,00%	UK Working Party	C (gemischt)	k.A.	+	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, Ü=Übereinstimmung mit Fällen, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere AD, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt, *=bisher in keiner der genannten Metaanalysen erschienen

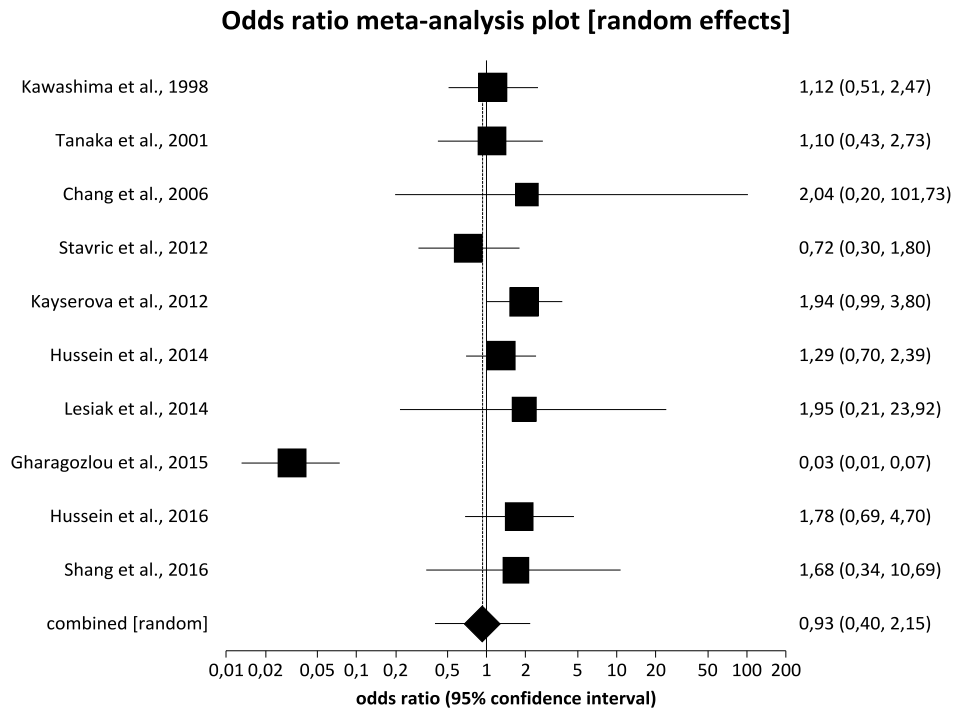


Abbildung 29: Forest Plot zum IL-4 -590CT Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

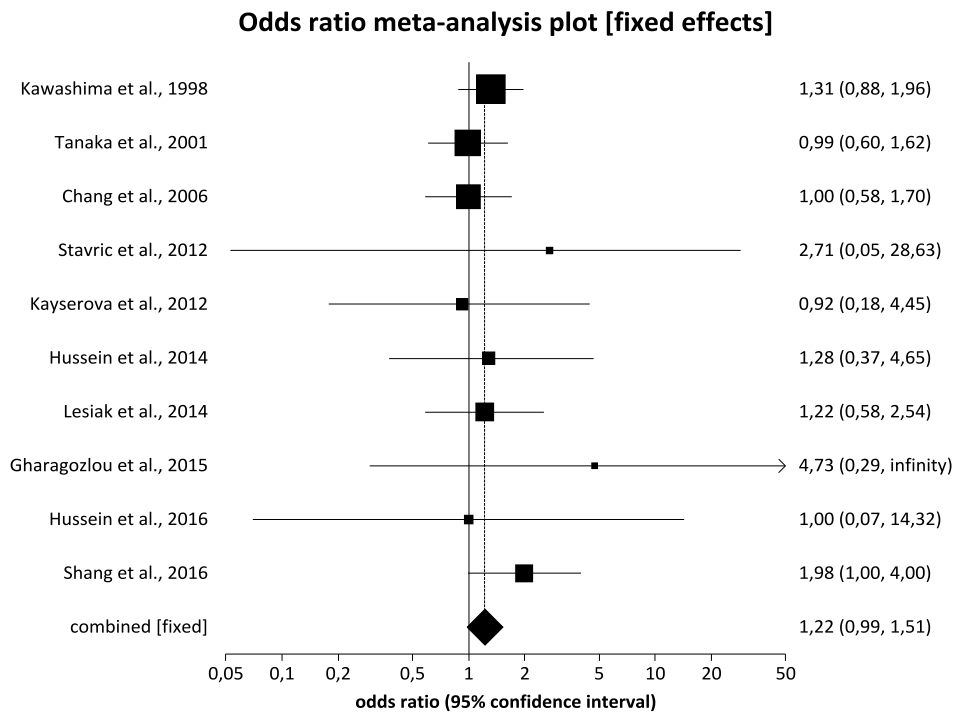


Abbildung 30: Forest Plot zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

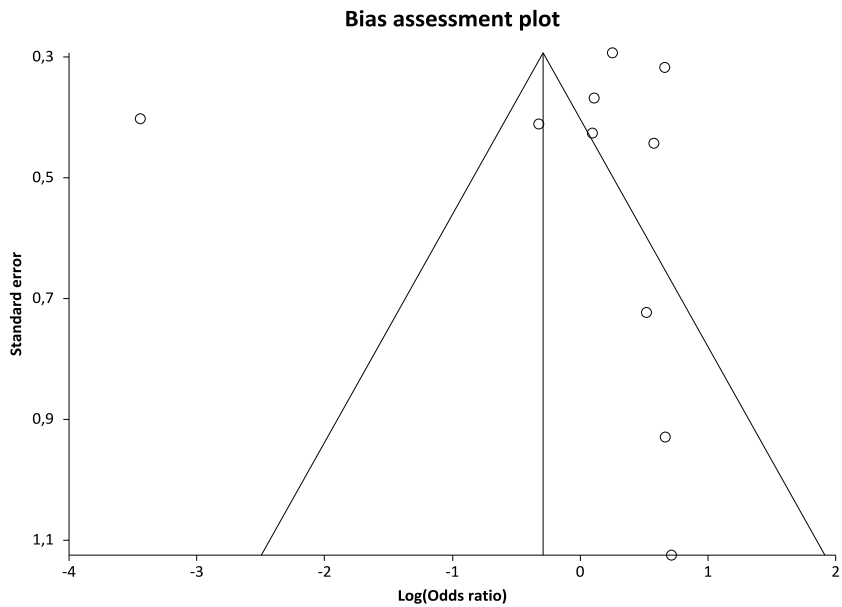


Abbildung 31: Funnel Plot zum IL-4 -590CT Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

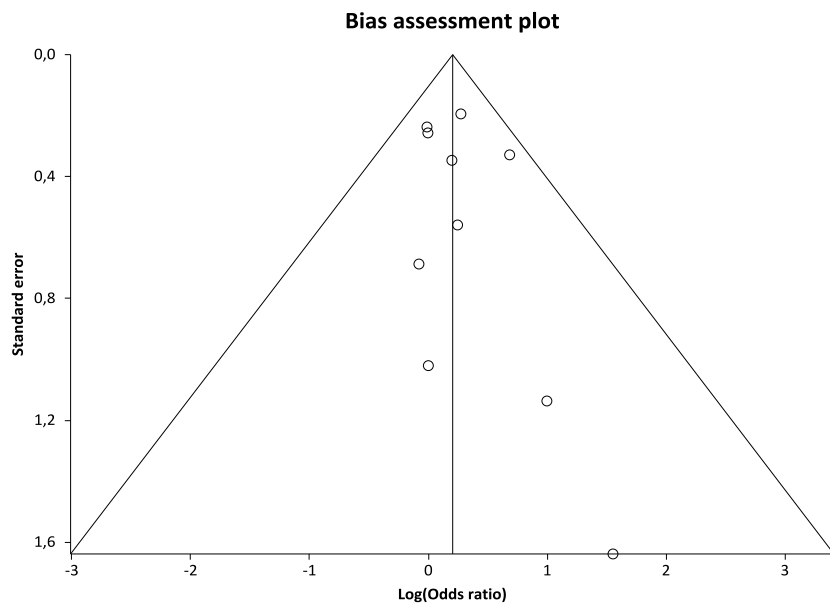


Abbildung 32: Funnel Plot zum IL-4 -590C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

Die Darstellung der Funnel Plots zu beiden Modellen erfolgte in den Abbildungen 31 und 32. Um Hinweise auf einen möglichen Publication Bias zu erhalten wurde der Egger-Test angewendet. Dieser zeigte im dominanten Modell einen p-Wert von 0,93 und im rezessiven Modell von 0,38. Diesen Ergebnissen zufolge konnte ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.8. IL-13 4257G/A (Arg110Gln) bzw. rs20541 Polymorphismus

In die Metaanalyse wurden vier Studien im Fall-Kontroll-Studiendesign zum IL-13 4257G/A (Arg110Gln) bzw. rs20541 Polymorphismus einbezogen. Die Eigenschaften der einzelnen Studien wurden in Tabelle 13 veranschaulicht. Anhand von Abbildung 33 wurde der Vorgang der Literaturrecherche in Form eines Flussdiagramms dargestellt.

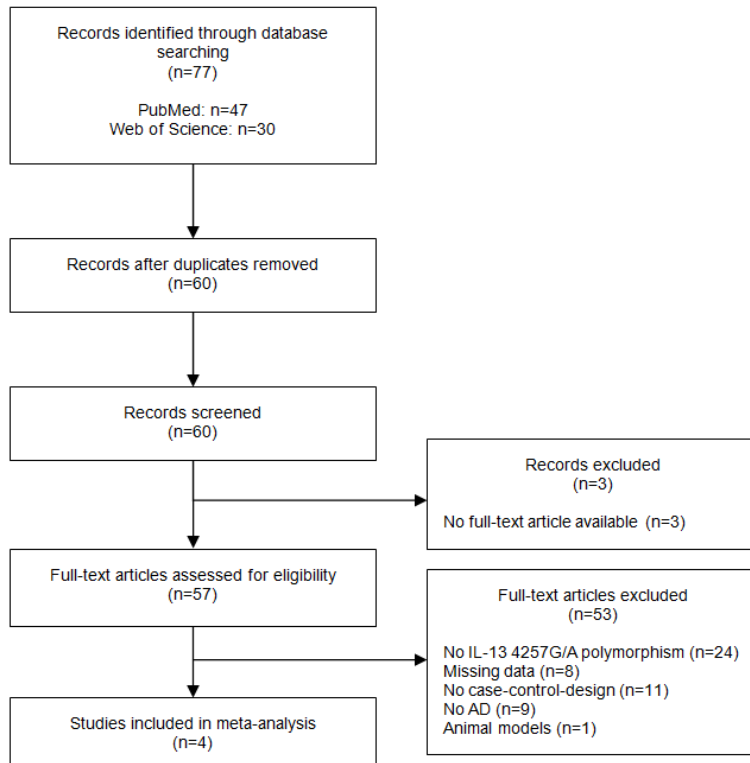


Abbildung 33: Flussdiagramm zum IL-13 4257G/A Polymorphismus

Insgesamt wurden 769 Probanden mit atopischer Dermatitis und 1730 gesunde Kontrollpersonen aus zwei verschiedenen Ländern in die Analyse eingeschlossen. Eine der vier Studien stammte aus Europa und drei Publikationen kamen aus Asien. Die Teilnehmerzahlen reichten von 285 Probanden in der kleinsten bis 1269 in der größten Studie.

Das mittlere Alter der Fallgruppen betrug drei bis 30,7 Jahre, wobei eine Studie keine Angabe dazu machte. Der Anteil der männlichen Teilnehmer ergab 0% bis 70,3%. Miyake, Tanaka et al., 2011 [38] untersuchten ausschließlich Frauen mit atopischer Dermatitis. In einer Studie fehlten die entsprechenden Daten. In den Kontrollgruppen gaben zwei der vier Studien Auskunft über das mittlere Alter, welches zwischen drei und 31,6 Jahren lag, sowie den männlichen Anteil der Studienteilnehmer, welcher von 0% bis 52,6% reichte.

Eine Studie bezog sich zur Diagnosestellung auf die Kriterien von Hanifin und Rajka, in zwei weiteren Studien wurden die Kriterien der „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ (ISAAC-Studie) verwendet. In einer Publikation wurde die Diagnose einer atopischen Dermatitis anhand einer Anamnese mit körperlicher Untersuchung gestellt. Drei der vier Studien machten keine Angaben zum Schweregrad der atopischen Dermatitis. Bei Tsunemi et al., 2002 [74] wiesen die Probanden sowohl milde bis moderate als auch moderate bis schwere Ausprägungsformen des Ekzems auf. Erhöhte Werte an IgE-Antikörpern im Serum wurden in zwei Publikationen beschrieben, in zwei Studien fehlten diese Daten.

Die Darstellung des Forest Plots zum dominanten Modell (GG vs. GA+AA) erfolgte in Abbildung 34, die zum rezessiven Modell (GG+GA vs. AA) in Abbildung 35. In beiden Modellen wurde das Fixed Effects Model verwendet. Die Odds Ratio des dominanten Modells betrug 1,42 (95%-CI, 1,17-1,42), die des rezessiven Modells 1,49 (95%-CI, 1,09-2,03). Somit wiesen beide Analysen ein signifikantes Ergebnis auf.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium war nach eigener Berechnung mithilfe des Kalkulators [57] in allen vier Studien erfüllt. Dies wurde in drei Publikationen bestätigt. Tsunemi et al., 2002 [74] machten dazu keine Angabe. Daher wurde diese Studie in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Forest Plots zum jeweiligen dominanten sowie rezessiven Modell wurden im Anhang dargestellt (Abbildungen 109 und 110). Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell einen Wert von 1,36 (95%-CI, 1,11-1,67) und im rezessiven Modell einen Wert von 1,44 (95%CI, 1,03-2,01). Somit zeigte sich in beiden Modellen nach Ausschluss dieser Studie weiterhin ein signifikantes Ergebnis.

Drei Publikationen untersuchten Probanden aus Japan. Diese wurden in einer weiteren Analyse zusammengefasst. Auf die Darstellung der Forest Plots wurde aufgrund der geringen Anzahl an Studien verzichtet. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 1,37 (95%-CI, 1,12-1,68), die des rezessiven Modells bei 1,58 (95%-CI, 1,14-2,18). Beide Modelle ergaben somit ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 13: Studieneigenschaften zum IL-13 4257G/A Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Liu et al. [36]	2000	Deutschland	187	98	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Anamnese, körperliche Untersuchung	C (k.A.)	E	+	+
Tsunemi et al. [74]	2002	Japan	185	102	27,6±7,9	70,30%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	E	k.A.	+
Miyake, Kiyohara et al. [39]	2011	Japan	209	449	3	60,80%	3	52,60%	ISAAC	C (k.A.)	k.A.	+	+
Miyake, Tanaka et al. [38]	2011	Japan	188	1081	30,7±4,6	0%	31,6±4,2	0%	ISAAC	C (k.A.)	k.A.	+	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

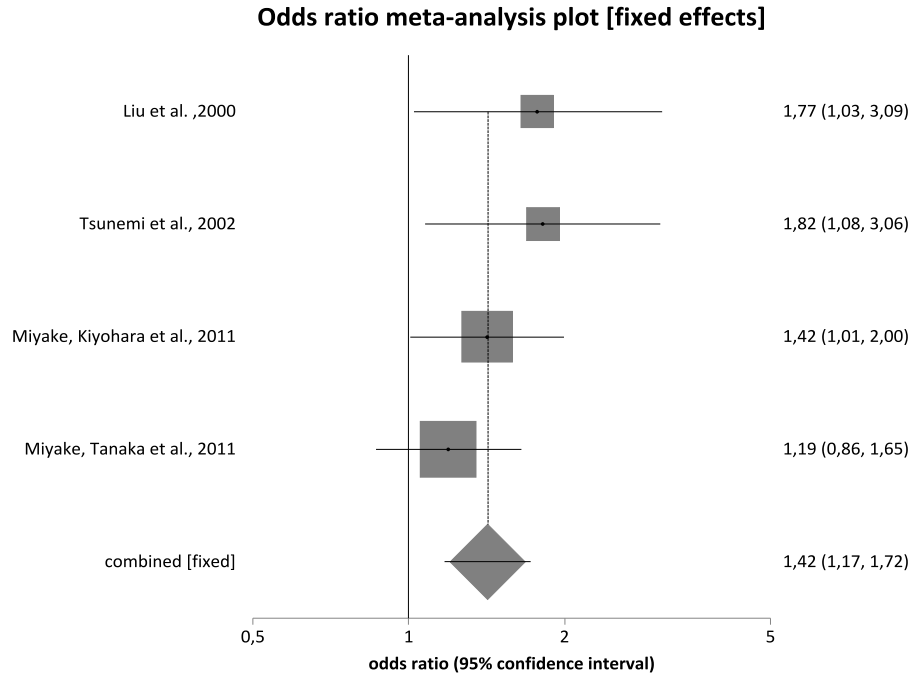


Abbildung 34: Forest Plot zum IL-13 4257G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

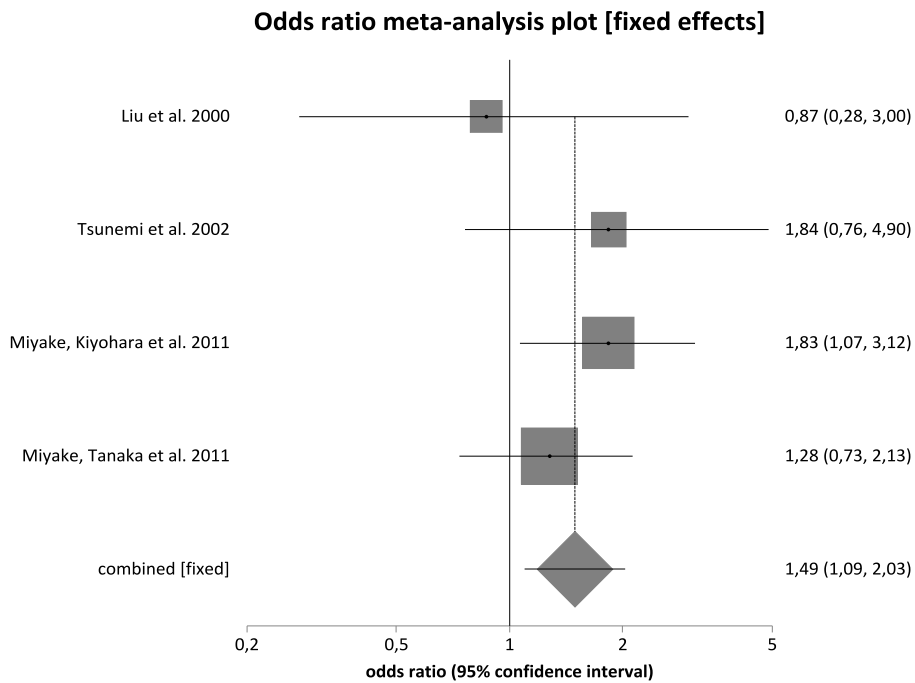


Abbildung 35: Forest Plot zum IL-13 4257G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

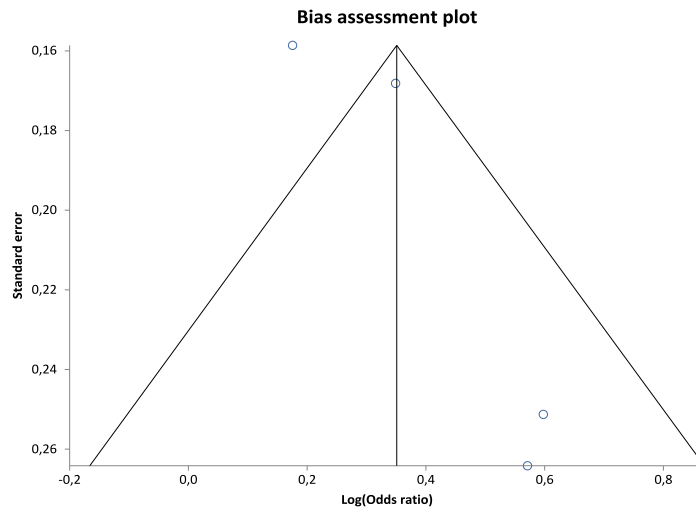


Abbildung 36: Funnel Plot zum IL-13 4257G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

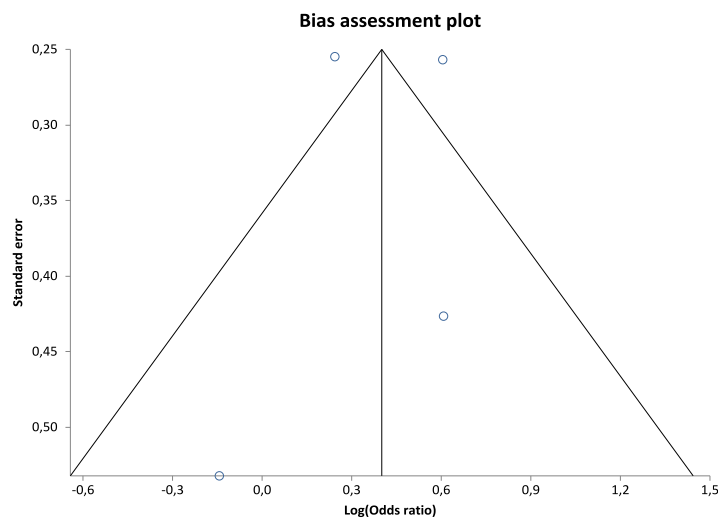


Abbildung 37: Funnel Plot zum IL-13 4257G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

Zum Ausschluss eines Publication Bias wurde für beide Modelle der Egger-Test angewendet und das Ergebnis anhand von Funnel Plots (Abbildungen 36 und 37) dargestellt. Hierbei lag der p-Wert des dominanten Modells bei 0,07, im rezessiven Modell wurde ein p-Wert von 0,63 berechnet. Diesen Ergebnissen nach lag kein Hinweis auf einen Publication Bias vor.

4.9. IL-4R α +1902A/G (R576Q) bzw. rs1801275 Polymorphismus

Die Metaanalyse zum IL-4R α +1902A/G (R576Q) bzw. rs1801275 Polymorphismus umfasst insgesamt sechs Fall-Kontroll-Studien. Die Studiendetails wurden in Tabelle 14 veranschaulicht. Der Vorgang der Literaturrecherche wurde anhand des Flussdiagramms in Abbildung 38 demonstriert.

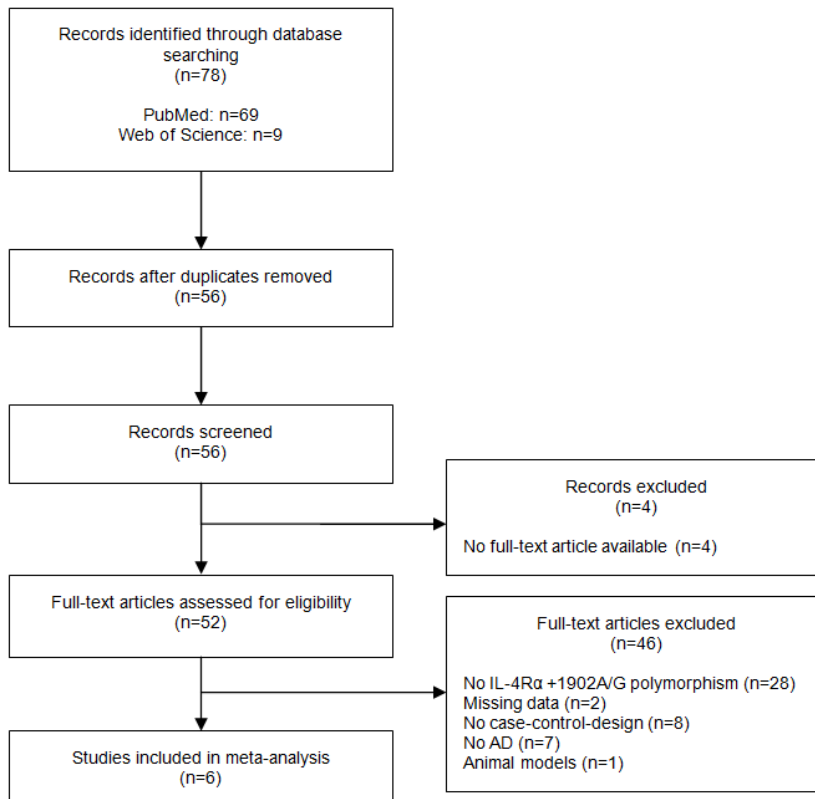


Abbildung 38: Flussdiagramm zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus

Es wurden insgesamt 505 Probanden mit atopischer Dermatitis und 1311 gesunde Kontrollpersonen aus sechs verschiedenen Ländern in die Metaanalyse einbezogen. Zwei der sechs Publikationen stammten aus Europa, zwei aus Asien, eine aus Amerika und eine aus Afrika. Die Anzahl der Teilnehmer lag zwischen 57 Personen in der kleinsten und 823 in der größten Studie.

Das Durchschnittsalter der Fallgruppen betrug 3,12 Monate bis 30,7 Jahre, wobei zwei Publikationen keine Angaben dazu machten. Miyake et al., 2013 [40] untersuchten sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe ausschließlich Frauen. Der Anteil männlicher Probanden lag in der Gruppe der Neurodermitiker somit zwischen 0% und 66,0%. In zwei Studien fehlten Informationen zum Alter. In den Kontrollgruppen wurde ein mittleres Alter von 8,9 bis

31,4 Jahren angegeben, welches lediglich in zwei der vier Publikationen berücksichtigt wurde. Die Geschlechterverteilung der Kontrollgruppen konnte drei Veröffentlichungen entnommen werden. Drei der sechs Studien verzichteten auf die Angabe dieser Daten. Der Anteil an Männern reichte in der Gruppe der Kontrollpersonen von 0% bis 53,0%.

Die Diagnosestellung einer atopischen Dermatitis erfolgte in vier Studien anhand der Kriterien von Hanifin und Rajka und in einer Publikation nach der körperlichen Untersuchung sowie klinischen Ausprägung des Ekzems. Miyake et al., 2013 [40] beriefen sich auf die Kriterien der ISAAC-Studie („International Study of Asthma and Allergies in Childhood“). In drei der sechs Veröffentlichungen litten die Probanden der Fallgruppe an moderater bis schwerer Neurodermitis. Drei Publikationen gaben die Ausprägungsformen des Ekzems nicht an. Eine extrinsische Form der atopischen Dermatitis mit erhöhten Werten an IgE-Antikörpern im Serum lag bei Teilnehmern aus drei Studien vor. Drei Veröffentlichungen führten diese Daten nicht auf.

Die Ergebnisse beider Modelle wurden anhand von Forest Plots in den Abbildungen 39 und 40 dargestellt. Die Odds Ratio des dominanten Modells (AA vs. AG+GG bzw. QQ vs. RQ+RR) ergab unter Anwendung des Random Effects Models einen Wert von 1,28 (95%-CI, 0,79-2,07) und somit ein nicht signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell (AA+AG vs. GG bzw. QQ+RQ vs. RR) wurde das Fixed Effects Model zur Auswertung herangezogen und mit einer Odds Ratio von 1,929 (95%-CI, 1,148-3,240) ein signifikantes Ergebnis beobachtet.

Drei Studien gaben ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium an, in drei Publikationen fehlten die Angaben dazu. Infolgedessen wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den jeweiligen Forest Plots (s. Anhang Abbildungen 111 und 112) zu den drei Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium erstellt. Die Odds Ratio lag im dominanten Modell bei 1,09 (95%-CI, 0,57-2,08), im rezessiven Modell bei 1,372 (0,242-7,789). Somit zeigte die Analyse beider Modelle nun nicht signifikante Ergebnisse. Mithilfe eines Kalkulators [57] erfolgte eine Überprüfung des Hardy-Weinberg-Equilibriums. In allen sechs Studien wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium berechnet.

Kayserova et al., 2012 [30] beschrieben bei etwa 20% der Probanden mit Neurodermitis ein gleichzeitiges Auftreten einer allergischen Rhinitis und/ oder eines Bronchialasthmas. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie durchgeführt. Dabei betrug die Odds Ratio des dominanten Modells 1,43 (95%-CI, 0,81-2,54), die des rezessiven Modells 2,097 (95%-CI, 1,201-3,659). Das Ergebnis der beiden Modelle führte nach Ausschluss dieser Studie zu keiner Veränderung. Das dominante Modell ergab nicht signifikante Werte, das Ergebnis des rezessiven Modells war signifikant. Auf eine Abbildung der Forest Plots dieser

Analyse im Anhang der Metaanalyse wurde verzichtet, da nur eine Publikation unberücksichtigt blieb.

Bei Hershey et al., 1997 [21] bestand die Fallgruppe aus weniger als 50 Probanden. Es erfolgte eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie. Im dominanten Modell war das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,23 (95%-CI, 0,74-2,03) nicht signifikant. Das rezessive Modell ergab eine Odds Ratio von 1,883 (95%-CI, 1,110-3,196). Das Ergebnis lag wie die ursprüngliche Auswertung zu diesem Polymorphismus im signifikanten Bereich. Die Forest Plots beider Modelle wurden nicht im Anhang dargestellt, da lediglich eine Studie in der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurde.

Tabelle 14: Studieneigenschaften zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Hershey et al. [21]	1997	USA	7	50	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	k.A.	k.A.	+
Kayserova et al. [30]	2012	Tschechien (Kaukasisch)	88	102	3,12 Monate	66,00%	k.A.	50,00%	Körperliche Untersuchung, Klinische Ausprägung	B	E	+	+
Stavric et al. [65]	2012	Mazedonien	27	286	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+
Miyake et al. [40]	2013	Japan	188	635	30,7 \pm 4,6	0%	31,4 \pm 4,2	0%	ISAAC	C (k.A.)	k.A.	+	+
Hussein et al. [23]	2014	Ägypten	106	100	8,1 \pm 4,3	51,90%	8,9 \pm 3,4	53,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Gharagozlou et al. [19]	2015	Iran	89	138	2,2 \pm 1,2	58,40%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	E	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

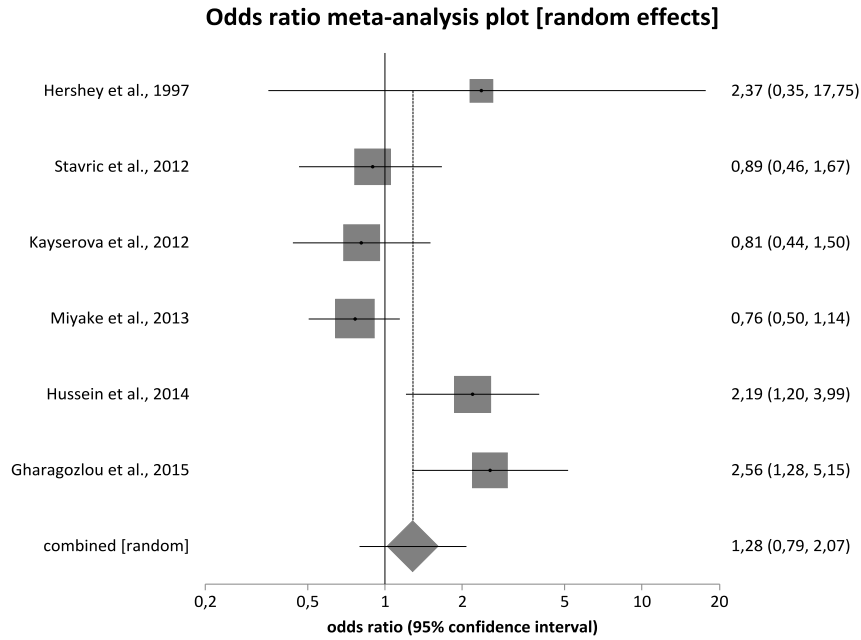


Abbildung 39: Forest Plot zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG bzw. QQ vs. RQ+RR)

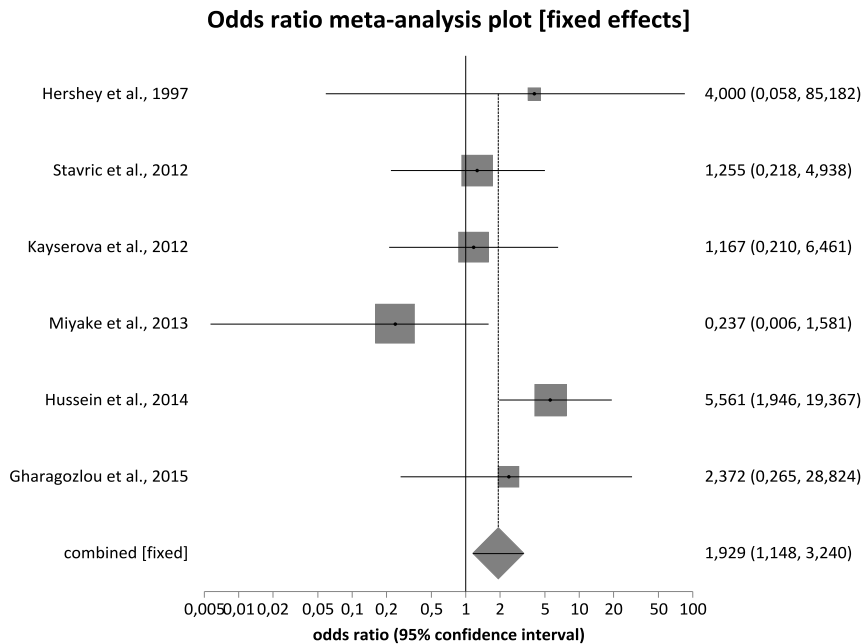


Abbildung 40: Forest Plot zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG bzw. QQ+RQ vs. RR)

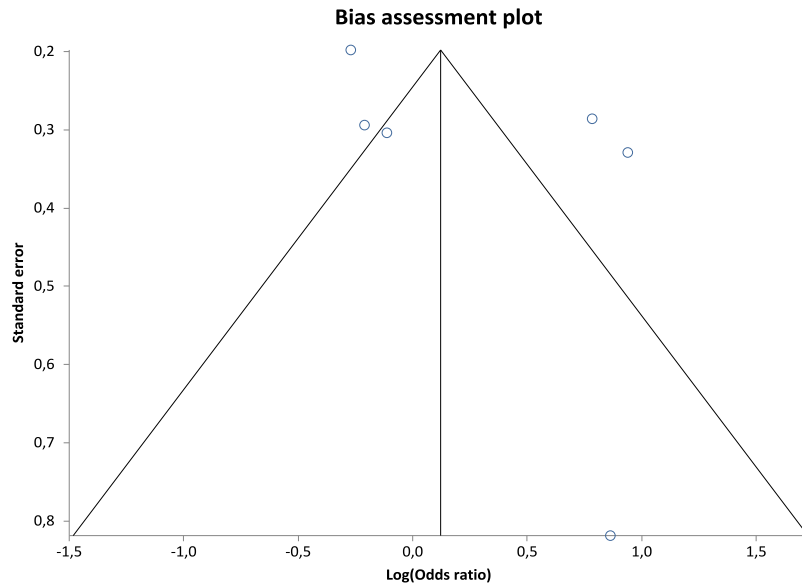


Abbildung 41: Funnel Plot zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG bzw. QQ vs. RQ+RR)

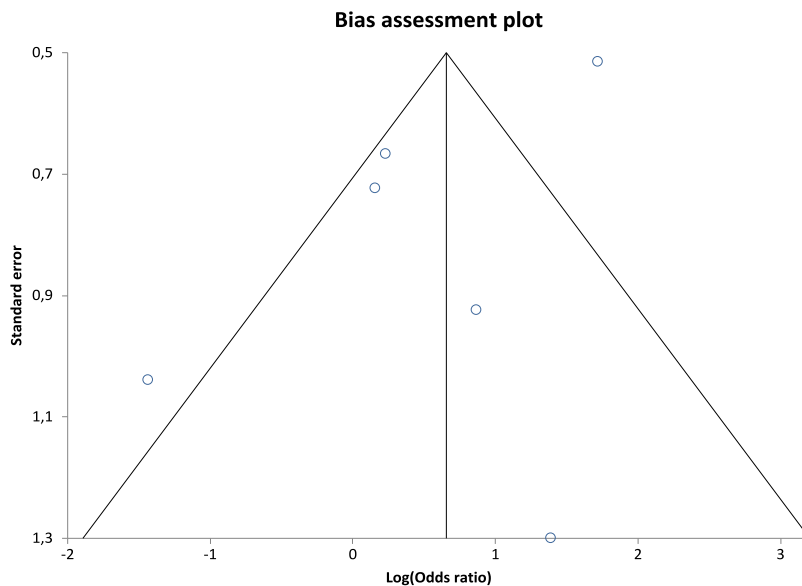


Abbildung 42: Funnel Plot zum IL-4R α +1902A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG bzw. QQ+RQ vs. RR)

Die Funnel Plots beider Modelle (Abbildungen 41 und 42) zum IL4R α +1902A/G Polymorphismus wurden zum Hinweis auf einen Publication Bias erstellt. Im dominanten Modell lag der p-Wert des Egger-Tests bei 0,30, im rezessiven Modell bei 0,31. Diesen Ergebnissen nach war das Vorliegen eines Publication Bias unwahrscheinlich.

4.10. IL-4R α +4679A/G (Ile50Val) bzw. rs1805010 Polymorphismus

In der Metaanalyse des IL-4R α +4679A/G (Ile50Val) bzw. rs1805010 Polymorphismus wurden fünf Publikationen mit Fall-Kontroll-Studiendesign berücksichtigt. Die Eigenschaften der einzelnen Studien wurden in Tabelle 15 dargestellt. Der Ablauf der Literaturrecherche wurde anhand des Flussdiagramms in Abbildung 43 veranschaulicht.

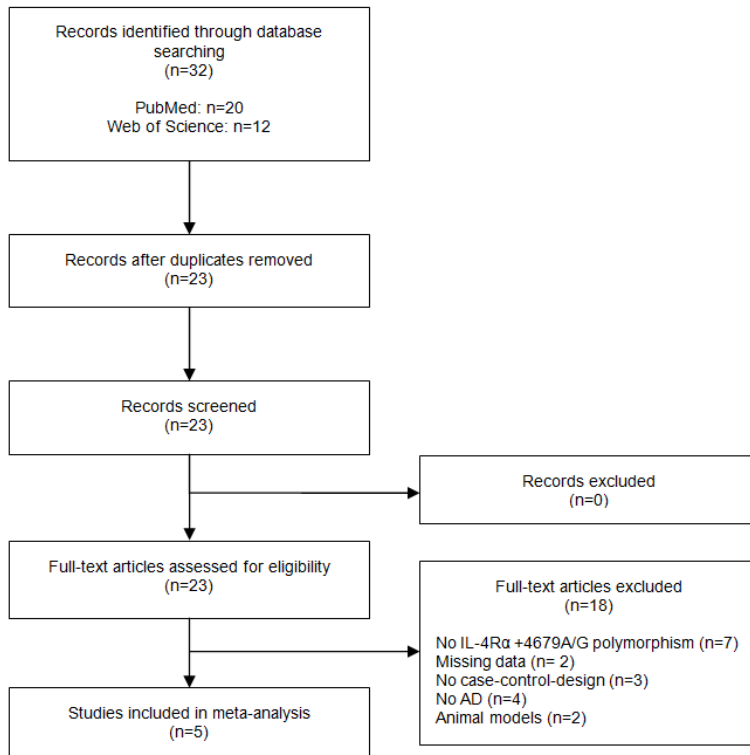


Abbildung 43: Flussdiagramm zum IL-4R α +4679A/G Polymorphismus

Insgesamt wurden 459 Probanden mit atopischer Dermatitis und 421 gesunde Kontrollpersonen in den Genanalysen aller Publikationen aus drei verschiedenen Ländern untersucht. Von den fünf Studien stammten vier aus Asien und eine aus Afrika. Die Anzahl an Studienteilnehmern reichte von 54 Personen in der kleinsten bis 350 in der größten Publikation. In der Studie von Tanaka et al., 2012 [68] wurde neben einer Analyse zur Neurodermitis auch eine zur allergischen Rhinitis durchgeführt, welche jedoch eine eigene Gruppe darstellte. Daher wurden ausschließlich Probanden mit atopischer Dermatitis in die Metaanalyse eingeschlossen.

In den Fallgruppen lag das durchschnittliche Alter bei 8,1 bis 28,6 Jahren. In einer Studie fehlten die Angaben dazu. Hussein et al., 2016 [24] integrierten sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe ausschließlich männliche Probanden. Der Anteil an Männern lag in den Fallgruppen somit zwischen 51,9% und 100%. Zwei Publikationen gaben diesen nicht an. In

den Kontrollgruppen wurde ein mittleres Alter von 8,9 bis 30,4 Jahren festgelegt. In einer Studie wurde dieses nicht dargestellt. Der Anteil männlicher Probanden der Kontrollpersonen wurde in drei Publikationen beschrieben und ergab 47,5% bis 100%. Zwei Studien verzichteten auf die Angabe dieser Daten.

Alle fünf Studien stellten die Diagnose eines atopischen Ekzems nach den Kriterien von Hanifin und Rajka. Vier Publikationen machten keine Aussage über den Schweregrad der Neurodermitis. Lediglich Oiso et al., 2000 [45] beobachteten bei den Probanden mit atopischer Dermatitis alle drei Ausprägungsformen des Ekzems. Erhöhte Serumspiegel an IgE-Antikörpern wurden in vier der fünf Studien beschrieben, in einer Publikation fehlten Angaben dazu.

Die Ergebnisse der beiden Modelle des IL-4R α +4679A/G Polymorphismus wurden in den Abbildungen 44 und 45 in Form von Forest Plots veranschaulicht. Im dominanten Modell (AA vs. AG+GG) lag die Odds Ratio unter Verwendung des Random Effects Models bei 1,38 (95%-CI, 0,55-3,46). Im rezessiven Modell (AA+AG vs. GG) wurde das Fixed Effects Model betrachtet und ergab eine Odds Ratio von 1,47 (95%-CI, 0,96-2,27). Keines der beiden Modelle wies signifikante Ergebnisse auf.

Drei Publikationen beschrieben ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium, zwei machten diesbezüglich keine Angaben. Infolgedessen wurden in einer Sensitivitätsanalyse die drei Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium eingeschlossen und das Ergebnis beider Modelle anhand von Forest Plots präsentiert (s. Anhang Abbildungen 113 und 114). Im dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 0,93 (95%-CI, 0,30-2,90) und somit ein nicht signifikantes Ergebnis. Auch im rezessiven Modell lag das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,38 (95%-CI, 0,84-2,27) nicht im signifikanten Bereich. Zur Überprüfung des Hardy-Weinberg-Equilibriums wurde dieses zusätzlich mit einem Kalkulator [57] für jede Studie berechnet. Hierbei wiesen alle fünf Publikationen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium auf.

Bis auf Oiso et al., 2000 [45] beschrieben alle Studien eine extrinsische Form der atopischen Dermatitis mit erhöhten Werten an IgE-Antikörpern im Serum. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den Forest Plots beider Modelle zu den vier Studien mit extrinsischer Neurodermitis erstellt (s. Anhang Abbildungen 115 und 116). Im dominanten Modell betrug die Odds Ratio 1,36 (95%-CI, 0,46-4,00) und im rezessiven Modell 1,53 (95%-CI, 0,96-2,45). Keines der beiden Modelle zeigte somit ein signifikantes Ergebnis.

Die beiden Publikationen Oiso et al., 2000 [45] und Tanaka et al., 2012 [68] wiesen in den Fallgruppen eine kleinere Anzahl als 50 Probanden auf, weshalb diese beiden Studien in einer weiteren Sensitivitätsanalyse nicht mit ausgewertet wurden. Die Odds Ratio lag bei 2,17 (95%-CI, 0,71-6,66). Das Ergebnis war somit nicht signifikant. Im rezessiven Modell wurde eine Odds Ratio von 2,00 (95%-CI, 1,15-3,51) berechnet und war nun signifikant. Die Ergebnisse wurden in Form von Forest Plots im Anhang (Abbildungen 117 und 118) veranschaulicht.

Tanaka et al., 2012 [68] integrierten neben ihrer Fall-Kontroll-Studie eine Familien-Trio-Studie in ihrer Publikation. Diese wurde nicht in die Metaanalyse eingeschlossen. Es wurden insgesamt 75 Kinder und deren 150 Eltern untersucht. 15 Kinder wiesen eine atopische Dermatitis, 30 eine allergische Rhinitis und 30 beide Erkrankungen des atopischen Formenspektrums auf. Im Hinblick auf die atopische Dermatitis konnte keine Assoziation zwischen dem IL-4R α +4679A/G Polymorphismus und der Erkrankung festgestellt werden.

Tabelle 15: Studieneigenschaften zum IL-4R α +4679A/G Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Oiso et al. [45]	2000	Japan	27	27	28,6	k.A.	30,4	k.A.	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	k.A.	k.A.	+
Tanaka et al. [67]	2001	Japan	231	119	24	56,60%	26	47,50%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Tanaka et al. [68]	2012	Japan	45	125	10,2 \pm 1,80	k.A.	10,1 \pm 2,54	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Hussein et al. [23]	2014	Ägypten	106	100	8,1 \pm 4,3	51,90%	8,9 \pm 3,4	53,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Hussein et al. [24]	2016	Saudi Arabien	50	50	k.A.	100%	k.A.	100%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

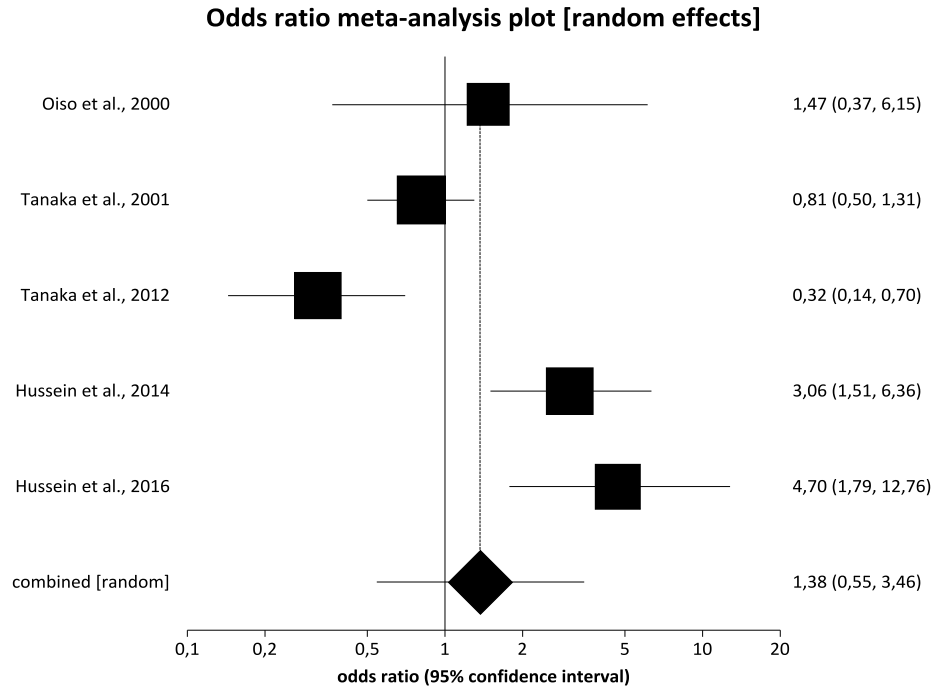


Abbildung 44: Forest Plot zum IL-4R α +4679A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

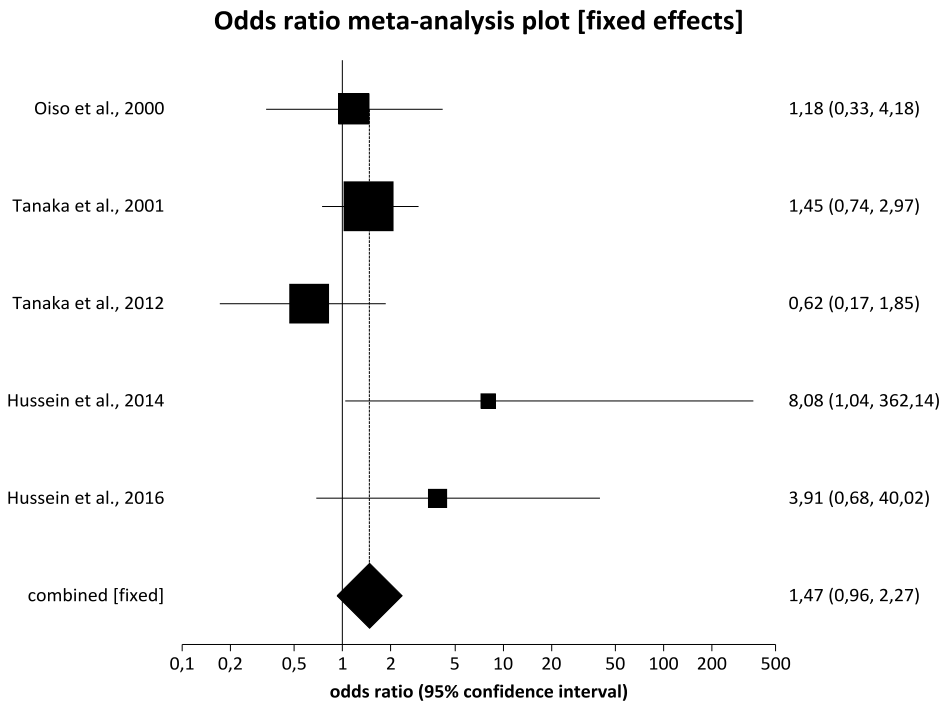


Abbildung 45: Forest Plot zum IL-4R α +4679A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

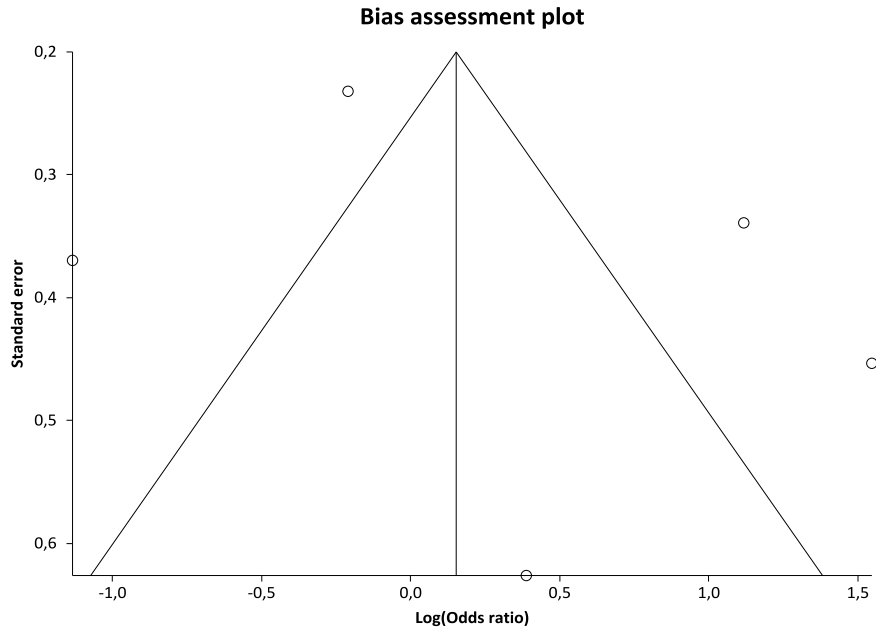


Abbildung 46: Funnel Plot zum IL-4R α +4679A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG)

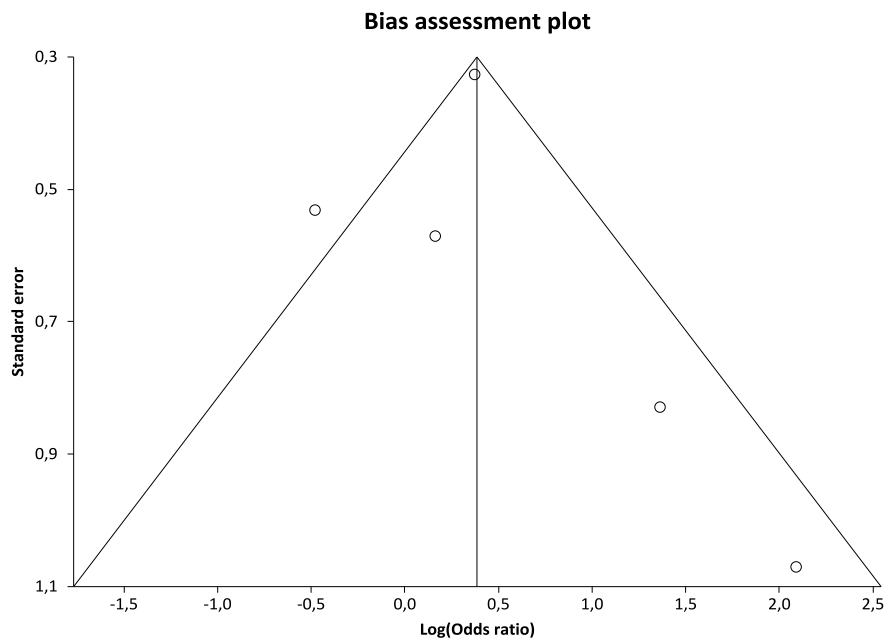


Abbildung 47: Funnel Plot zum IL-4R α +4679A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

Mithilfe des Egger-Tests wurden die Funnel Plots (Abbildungen 46 und 47) beider Modelle erstellt um Hinweise auf einen möglichen Publication Bias zu erhalten. Der p-Wert betrug im dominanten Modell 0,57 und im rezessiven Modell 0,36. Somit konnte ein Publication Bias ausgeschlossen werden.

4.11. IL-10 -1082A/G bzw. rs1800896 Polymorphismus

Die Metaanalyse des IL-10 -1082A/G bzw. rs1800896 Polymorphismus beinhaltet zwölf Studien, die alle ein Fall-Kontroll-Studiendesign aufweisen. Chen et al., 2013 [11] sowie Kilic, 2016 [31] verfassten bereits Metaanalysen zu diesem IL-10 Polymorphismus. Aufgrund fehlender Angaben zu den Genotypen der Fall- bzw. Kontrollgruppe in der Primärstudie von Chang et al., 2006 [10] wurden die jeweiligen Zahlen aus der Metaanalyse von Chen et al., 2013 [11] entnommen. Die Eigenschaften der Publikationen wurden in Tabelle 16 und der Ablauf der Literaturrecherche anhand eines Flussdiagramms in Abbildung 48 dargestellt.

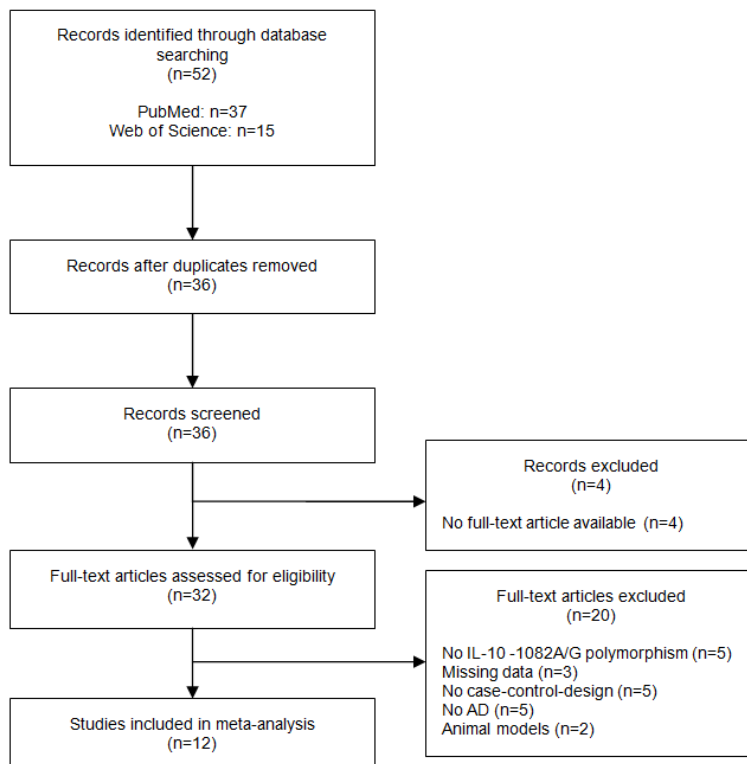


Abbildung 48: Flussdiagramm zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus

Insgesamt wurden 1257 Teilnehmer mit atopischer Dermatitis und 1871 gesunde Kontrollpersonen aus elf verschiedenen Ländern in die Metaanalyse eingeschlossen. Sieben Studien davon stammten aus Europa und fünf aus Asien. Die Anzahl der Studienteilnehmer lag zwischen 76 Probanden in der kleinsten und 416 in der größten Studie. Die Publikation von Jain et al., 2017 [26] konnte nicht im rezessiven Modell berücksichtigt werden, da weder die Fall- noch die Kontrollgruppe Probanden mit homozygot mutiertem Genotyp (GG) aufwiesen.

Das mittlere Alter der Personen mit Neurodermitis betrug 3,12 Monate bis 27,3 Jahre. In vier Studien war das Alter nicht angegeben. Der Anteil der männlichen Probanden lag in den Fallgruppen zwischen 39,5% und 66,0%. Zwei Publikationen verzichteten auf eine Angabe.

In den Kontrollgruppen betrug das Durchschnittsalter 4,8 bis 36,9 Jahre, wobei in sieben Studien die Daten dazu fehlten. In zwei Publikationen wurde eine Übereinstimmung des Alters der Kontroll- mit den Fallgruppen beschrieben. Der Anteil an Männern in den Kontrollgruppen lag bei 45,1% bis 58,8%. Fünf Studien gaben darüber keine Auskunft und in einer Studie wurde der Anteil an Männern dem der Fallgruppe angepasst.

In sieben Studien wurde die Diagnose einer Neurodermitis nach den Kriterien von Hanifin und Rajka, in einer Studie nach den Kriterien der „UK Working Party“ und in einer Veröffentlichung nach den „US consensus conference criteria“ gestellt. Zwei Publikationen beriefen sich auf die körperliche Untersuchung sowie die klinische Ausprägung des Ekzems. Eine Studie gab die Diagnosekriterien nicht an. In zwei Publikationen wurde eine milde bis moderate, in sechs Publikationen eine moderate bis schwere Ausprägung des Ekzems beschrieben. In drei Studien wiesen die Probanden alle Formen der Neurodermitis auf und eine Studie machte keine Angabe zum Schweregrad des Ekzems. Erhöhte Spiegel an IgE-Antikörpern im Serum konnten in vier Studien festgestellt werden, in acht Studien wurden die Werte nicht beschrieben.

Die Darstellung der Forest Plots beider Modelle erfolgte in den Abbildungen 49 und 50. Sowohl für das dominante Modell (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC) als auch für das rezessive Modell (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC) kam das Random Effects Model zur Anwendung. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 0,76 (95%-CI, 0,56-1,04), die des rezessiven Modells bei 0,873 (95%-CI, 0,516-1,480). Somit wies keines der beiden Modelle ein signifikantes Ergebnis auf.

In acht Studien wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium beschrieben, in einer ein nicht erfülltes und drei Publikationen verzichteten auf eine Angabe. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse zu den Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium durchgeführt und in Form von Forest Plots dargestellt (s. Anhang Abbildungen 119 und 120). Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell einen Wert von 0,73 (95%-CI, 0,50-1,07) und im rezessiven Modell einen Wert von 1,067 (95%-CI, 0,653-1,743). Somit ergab auch diese Analyse in beiden Modellen Ergebnisse außerhalb des signifikanten Bereichs. Zusätzlich wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium für jede Studie mithilfe eines Kalkulators [57] berechnet um Abweichungen von den Angaben der Publikationen zu überprüfen. In sieben der zwölf Studien konnte ein erfülltes, in fünf Publikationen ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium festgestellt werden. Differenzen zwischen der Angabe eines erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums in den Studien und der Berechnung eines nicht erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums mit dem Kalkulator [57] wurden bei Jain et al., 2017 [26] sowie Bin Huraib et al.,

2018 [7] beobachtet. Die sieben Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium wurden in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse zusammengefasst und anhand von Forest Plots (s. Anhang Abbildungen 121 und 122) präsentiert. Im dominanten Modell betrug die Odds Ratio 0,92 (95%-CI, 0,73-1,15) und im rezessiven Modell 0,869 (95%-CI, 0,650-1,162). Das Ergebnis war auch nach Ausschluss der fünf Studien mit nicht erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium in beiden Modellen nicht signifikant.

In vier der zwölf Studien wies ein Teil der Probanden mit atopischer Dermatitis zusätzliche Erkrankungen des atopischen Formenkreises auf, weshalb diese Publikationen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurden (s. Anhang Abbildungen 123 und 124). Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 0,86 (95%-CI, 0,61-1,21), die des rezessiven Modells bei 0,764 (95%-CI, 0,399-1,461). Somit zeigten die Ergebnisse auch nach Ausschluss der Studien, die Komorbiditäten angaben, kein signifikantes Ergebnis.

Vier Studien gaben erhöhte Serumspiegel an IgE-Antikörpern in der Fallgruppe an. Diese Publikationen wurden einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse unterzogen. Die Forest Plots der Ergebnisse beider Modelle wurden im Anhang dargestellt (Abbildungen 125 und 126). Die Odds Ratio zeigte im dominanten Modell einen Wert von 0,737 (95%-CI, 0,543-1,001) und somit ein nicht signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell wurde eine Odds Ratio von 0,81 (95%-CI, 0,23-2,88) berechnet. Auch hier war das Ergebnis nicht signifikant.

In einer weiteren Auswertung des rezessiven Modells blieben die beiden Publikationen von Sohn et al., 2006 [64] sowie Chang et al., 2006 [10] [11] aufgrund ihrer im Vergleich zu den übrigen Studien breiten Konfidenzintervalle unberücksichtigt. Das Ergebnis war mit einer Odds Ratio von 0,88 (95%-CI, 0,51-1,53) weiterhin nicht signifikant, weshalb auf die Darstellung des Forest Plots im Anhang verzichtet wurde.

Die Studie Jain et al., 2017 [26] gab als einzige keine Kriterien zur Diagnosestellung einer atopischen Dermatitis an. Ein weiteres Merkmal war eine Teilnehmerzahl von weniger als 50 Probanden sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe. Aufgrund dieser beiden Eigenschaften wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie vorgenommen. Im dominanten Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 0,83 (95%-CI, 0,63-1,09). Das Ergebnis war nicht signifikant. Eine Darstellung dieser Publikation war im rezessiven Modell aufgrund fehlender Träger des homozygot mutierten Genotyps (GG) nicht möglich. Der Forest Plot des dominanten Modells dieser Analyse wurde aufgrund des Ausschlusses nur einer Studie dem Anhang nicht beigefügt.

In der Publikation von Reich et al., 2003 [51] wiesen die Probanden vom homozygoten Wildtyp-Genotyp (AA) in der Fallgruppe eine kleinere Anzahl auf als die Gruppe der Träger des homozygot mutierten Genotyps (GG). Daher wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse die Zahlen dieser beiden Genotypen miteinander getauscht. Die Auswertung zeigte im dominanten Modell eine Odds Ratio von 0,740 (95%-CI, 0,549; 0,997) und im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,837 (95%-CI, 0,496-1,412). Das Ergebnis des rezessiven Modells war somit nicht signifikant. Im dominanten Modell lag das Ergebnis im signifikanten Bereich. In einer weiteren Analyse wurde die Studie von Reich et al., 2003 [51] aufgrund der Genotypenverteilung ausgeschlossen. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 0,73 (95%-CI, 0,52-1,01), die des rezessiven Modells bei 0,842 (95%-CI, 0,460-1,541). Beide Modelle zeigten somit nicht signifikante Werte. Da nur eine Studie des IL-10 -1082A/G Polymorphismus diese Genotypenverteilung in der Fallgruppe aufwies wurde auf eine Darstellung dieser beiden Sensitivitätsanalysen in Form von Forest Plots verzichtet.

Tabelle 16: Studieneigenschaften zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Arkwright et al. [1]	2001	Vereinigtes Königreich	68	50	8±5	54,00%	10±4	54,00%	Körperliche Untersuchung, Klinische Ausprägung	B	k.A.	+	+
Reich et al. [51]	2003	Deutschland (Kaukasisch)	94	214	27,3±9,5	47,00%	36,9±13,4	58,00%	UK Working Party	B	E	+	+
Sohn et al. [64]	2006	Korea	276	140	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Chang et al. [10] [11]	2006	Taiwan (Chinesisch)	94	186	26,9	55,30%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Lesiak et al. [33]	2011	Polen	163	204	11,3	40,50%	Ü	45,10%	Hanifin & Rajka	A	k.A.	+	+
Stavric et al. [65]	2012	Mazedonien	66	299	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	-
Kayserova et al. [30]	2012	Tschechien (Kaukasisch)	88	102	3,12 Monate	66,00%	k.A.	50,00%	Körperliche Untersuchung, Klinische Ausprägung	B	E	-	-
Lesiak et al. [34]	2014	Polen	76	60	11,4	39,50%	Ü	Ü	Hanifin & Rajka	A	k.A.	k.A.	+
Esposito et al. [16]*	2015	Italien (Kaukasisch)	101	118	5,8±3,3	59,60%	4,8±3,0	58,80%	US consensus conference criteria	C (gemischt)	k.A.	+	+
Jain et al. [26]*	2017	Indien	38	38	k.A.	65,80%	k.A.	55,30%	k.A.	B	k.A.	+	-
Behniafard et al. [5]*	2018	Iran	89	249	k.A.	58,40%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	E	k.A.	-
Bin Huraib et al. [7]*	2018	Saudi Arabien	104	211	21±18,5	52,90%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	k.A.	+	-

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, Ü=Übereinstimmung mit Fällen, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt, *=bisher in keiner der genannten Metaanalysen erschienen

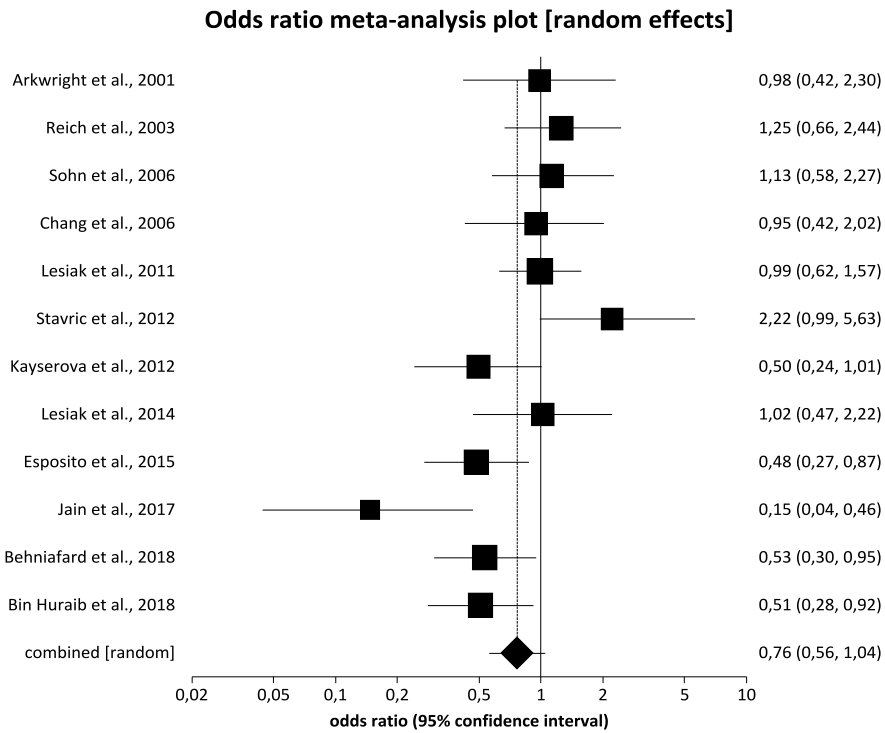


Abbildung 49: Forest Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC)

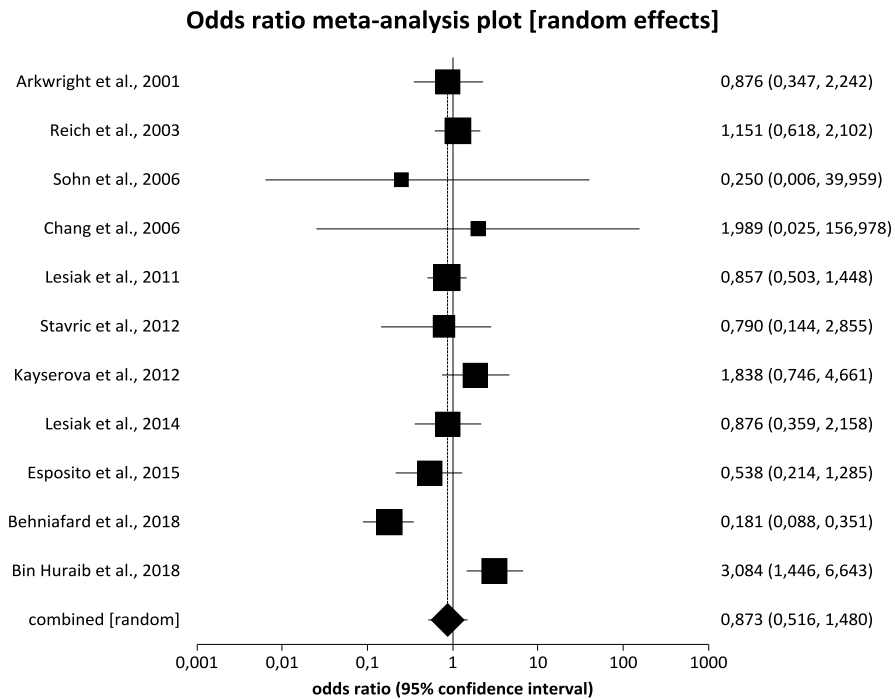


Abbildung 50: Forest Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC)

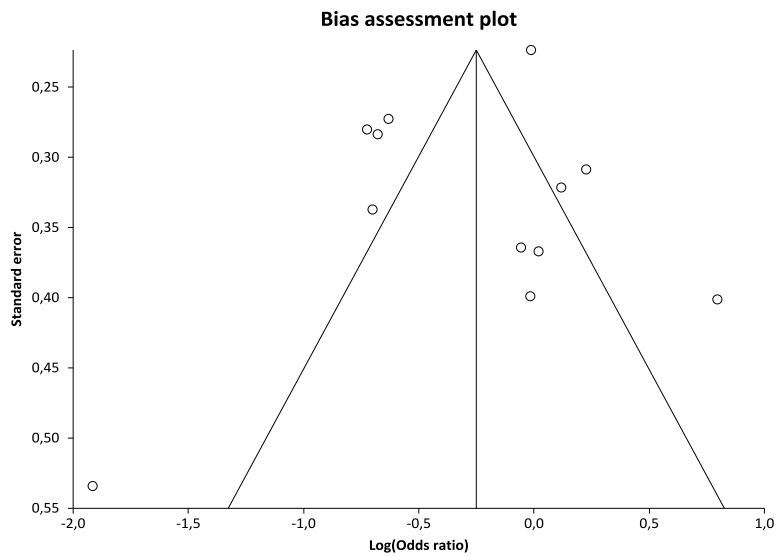


Abbildung 51: Funnel Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC)

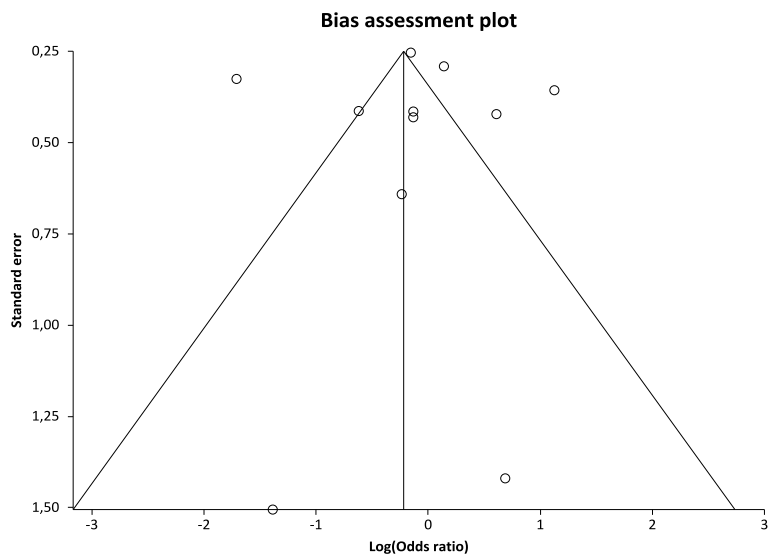


Abbildung 52: Funnel Plot zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC)

Die beiden Abbildungen 51 und 52 zeigen die Funnel Plots der beiden Modelle zum Ausschluss eines möglichen Publication Bias. Der Egger-Test ergab im dominanten Modell einen p-Wert von 0,78 und im rezessiven Modell von 0,96. Somit lag kein Hinweis auf einen Publication Bias vor.

4.12. IL-10 -592A/C bzw. rs1800872 Polymorphismus

In die Metaanalyse des IL-10 -592A/C bzw. rs1800872 Polymorphismus wurden sechs Fall-Kontroll-Studien einbezogen. Die Darstellung der Details zu den jeweiligen Publikationen erfolgte in Tabelle 17. Der Ablauf der Literatursuche zum IL-10 -592A/C Polymorphismus wurde in Abbildung 53 veranschaulicht.

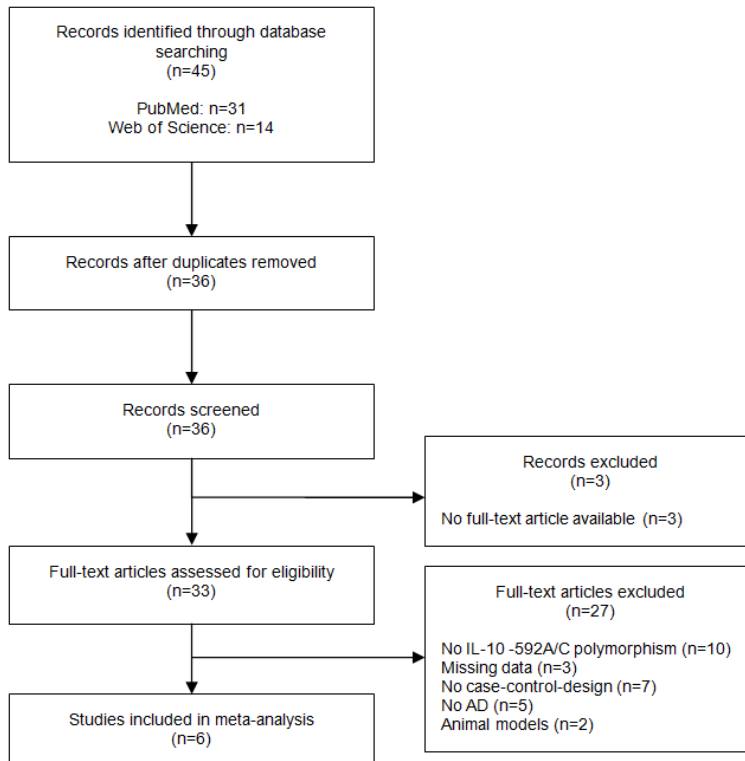


Abbildung 53: Flussdiagramm zum IL-10 -592A/C Polymorphismus

Alle Studien zusammen untersuchten 727 Probanden mit Neurodermitis und 1010 Kontrollpersonen aus sechs verschiedenen Ländern. Davon stammten drei Publikationen aus Europa und drei aus Asien. Die Anzahl der Studienteilnehmer variierte in den jeweiligen Publikationen und lag bei 190 Probanden in der kleinsten sowie 416 in der größten Studie.

Das Durchschnittsalter der Personen der Fallgruppen reichte von 3,12 Monaten bis 21 Jahren. In drei Studien wurden dazu keine Angaben gemacht. Der Anteil männlicher Neurodermitiker betrug 52,9% bis 66,0%. Dieser wurde in zwei Studien nicht berücksichtigt. In den Kontrollgruppen beschrieben lediglich Esposito et al., 2015 [16] das mittlere Alter, welches 4,8 Jahre betrug. Der Anteil an Männern der gesunden Probanden lag zwischen 50,0% und 58,8%. Diese Werte ergaben sich nur in zwei Publikationen. In vier Studien fehlten die Angaben dazu.

Vier der sechs Studien stellten die Diagnose einer atopischen Dermatitis anhand der Kriterien von Hanifin und Rajka, Esposito et al., 2015 [16] beriefen sich auf die „US consensus conference criteria“. In einer Publikation wurden die körperliche Untersuchung sowie die klinische Ausprägung des Ekzems zur Diagnosestellung herangezogen. In drei Studien wurden moderate bis schwere Formen der Neurodermitis beschrieben, eine Publikation gab ein Vorliegen aller Ausprägungsformen an und zwei Veröffentlichungen verzichteten auf die Angabe des Schweregrads. Eine extrinsische Form der atopischen Dermatitis mit erhöhten Werten an IgE-Antikörpern im Serum wurde in zwei Studien angegeben, in vier Studien wurden die Werte nicht ermittelt.

Die Ergebnisse der Metaanalyse zum IL-10 -592A/C Polymorphismus wurden in den Abbildungen 54 und 55 in Form von Forest Plots dargestellt. Im dominanten Modell (CC vs. AC+AA bzw. GG vs. TG+TT) ergab die Odds Ratio unter Verwendung des Random Effects Models 1,040 (95%-CI, 0,615-1,758). Beim rezessiven Modell (CC+AC vs. AA bzw. GG+TG vs. TT) wurde das Fixed Effects Modell angewendet. Die Odds Ratio lag bei 1,19 (95%-CI, 0,89-1,60). Beide Modelle zeigten ein nicht signifikantes Ergebnis.

In vier Studien wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium beschrieben. Stavric et al., 2012 [65] und Behniafard et al., 2018 [5] machten dazu keine Angaben. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die beiden zuletzt genannten Studien durchgeführt (s. Anhang Abbildungen 127 und 128). Das dominante Modell zeigte eine Odds Ratio von 0,950 (95%-CI, 0,376-2,400). Die Analyse zeigte weiterhin kein signifikantes Ergebnis. Die Odds Ratio des rezessiven Modells ergab 1,38 (95%-CI, 1,00-1,90). Hier wurde nach Ausschluss der beiden Studien ein signifikantes Ergebnis festgestellt. Zum Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde zusätzlich für jede Studie die Berechnung mithilfe eines Kalkulators [57] durchgeführt um abweichende Ergebnisse zu den Angaben aus den einzelnen Studien feststellen zu können. Hierbei wiesen alle sechs Publikationen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium auf.

Kayserova et al., 2012 [30] beschrieben bei mehr als 20% der Neurodermitiker ein gleichzeitiges Auftreten einer allergischen Rhinitis und/oder eines Bronchialasthmas. Infolgedessen wurde diese Studie in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell einen Wert von 1,220 (95%-CI, 0,710-2,097) und im rezessiven Modell einen Wert von 1,15 (95%-CI, 0,85-1,56). Somit wiesen beide Modelle nicht signifikante Ergebnisse auf. Da nur eine Studie in der Analyse unberücksichtigt blieb, wurde auf eine Darstellung der Forest Plots im Anhang verzichtet.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde aufgrund der Genotypenverteilung in der Studie von Sohn et al., 2006 [64] durchgeführt. Die Anzahl der Träger des homozygoten Wildtyp-

Genotyps (CC) lag sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe unter derjenigen der Probanden mit homozygotem Genotyp vom mutierten Allel (AA). Daher wurde in einer Analyse in der Fall- und der Kontrollgruppe ein Tausch der Zahlen dieser beiden Genotypen vorgenommen. Die Ergebnisse beider Modelle waren mit einer Odds Ratio von 1,08 (95%-CI, 0,74-1,57) im dominanten und einer Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,88-1,80) im rezessiven Modell weiterhin nicht signifikant. Zusätzlich wurde die Publikation von Sohn et al., 2006 [64] in einer weiteren Sensitivitätsanalyse aufgrund der Genotypenverteilung ausgeschlossen. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 1,14 (95%-CI, 0,72-1,79). Im rezessiven Modell wurde für die Odds Ratio ein Wert von 1,22 (95%-CI, 0,80-1,84) berechnet. Somit waren auch in dieser Analyse bei beiden Modellen die Ergebnisse nicht signifikant. Da nur eine Publikation diese Genotypenverteilung aufwies, wurden die Forest Plots dieser beiden Analysen dem Anhang nicht beigefügt.

Tabelle 17: Studieneigenschaften zum IL-10 -592A/C Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Sohn et al. [64]	2006	Korea	276	140	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Stavric et al. [65]	2012	Mazedonien	66	299	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+
Kayserova et al. [30]	2012	Tschechien (Kaukasisch)	88	102	3,12 Monate	66,00%	k.A.	50,00%	Körperliche Untersuchung, Klinische Ausprägung	B	E	+	+
Esposito et al. [16]	2015	Italien (Kaukasisch)	104	118	5,8±3,3	59,60%	4,8±3,0	58,80%	US consensus conference criteria	C (gemischt)	k.A.	+	+
Behniafard et al. [5]	2018	Iran	89	140	k.A.	58,40%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	E	k.A.	+
Bin Huraib et al. [7]	2018	Saudi Arabien	104	211	21±18,5	52,90%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	k.A.	+	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt

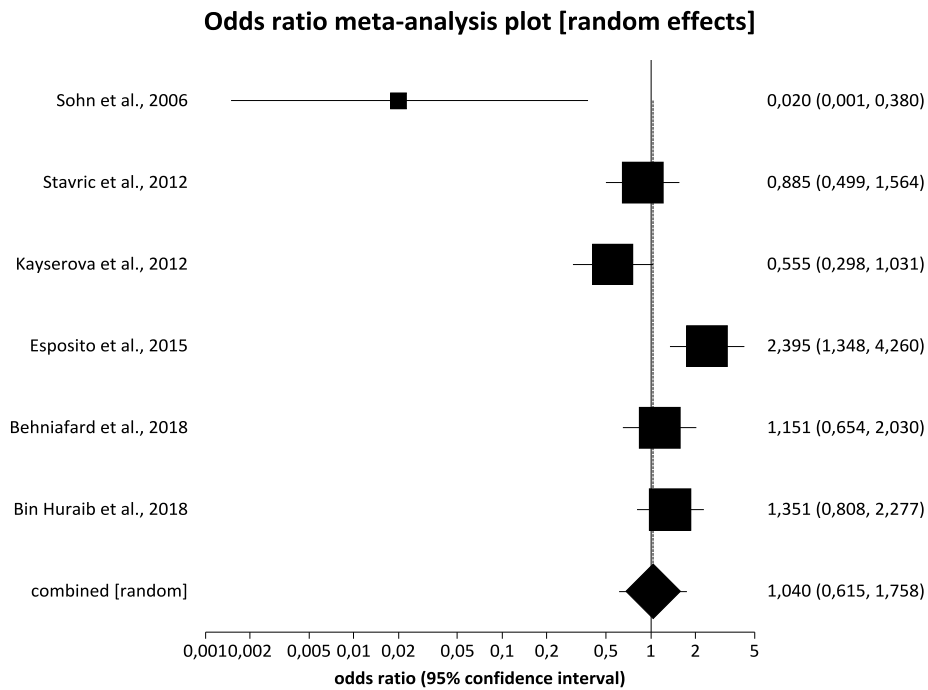


Abbildung 54: Forest Plot zum IL-10 -592A/C Polymorphismus (CC vs. AC+AA bzw. GG vs. TG+TT)

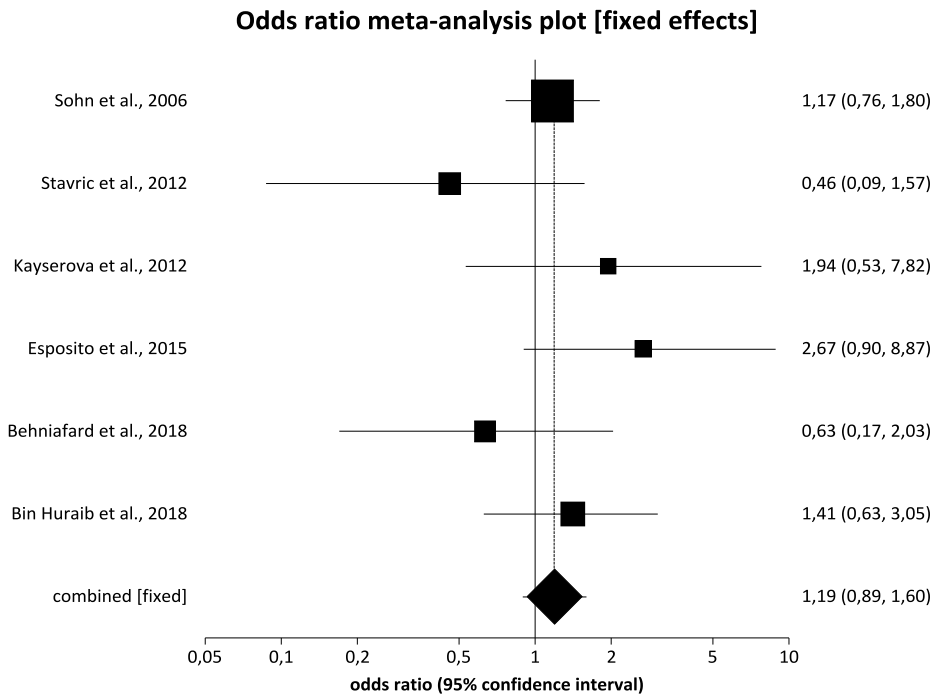


Abbildung 55: Forest Plot zum IL-10 -592A/C Polymorphismus (CC+AC vs. AA bzw. GG+TG vs. TT)



Abbildung 56: Funnel Plot zum IL-10 -592A/C Polymorphismus (CC vs. AC+AA bzw. GG vs. TG+TT)

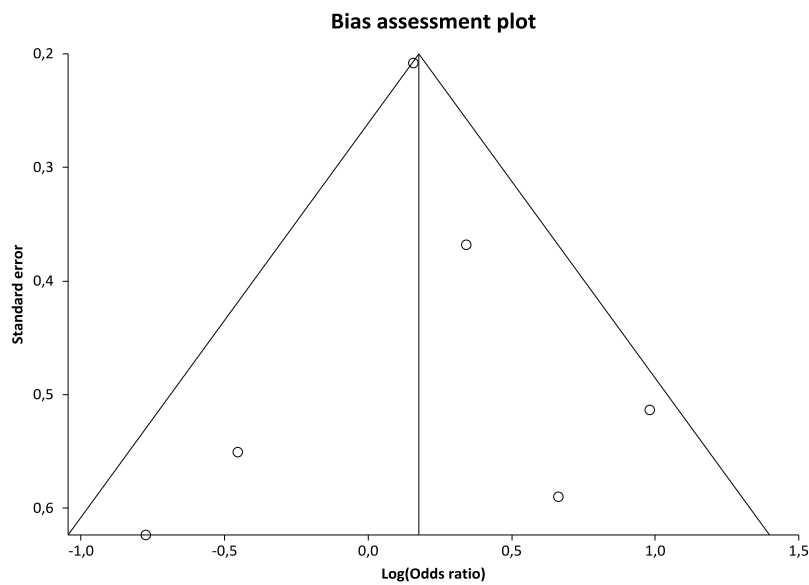


Abbildung 57: Funnel Plot zum IL-10 -592A/C Polymorphismus (CC+AC vs. AA bzw. GG+TG vs. TT)

Zum Ausschluss eines Publication Bias wurden für beide Modelle Funnel Plots erstellt (Abbildungen 56 und 57). Im Egger-Test lag der p-Wert des dominanten Modells bei 0,23, im rezessiven Modell bei 0,91. Die beiden Ergebnisse gaben keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Publication Bias.

4.13. IL-10 -819T/C bzw. rs1800871 Polymorphismus

Die Metaanalyse zum IL-10 -819T/C bzw. rs1800871 Polymorphismus umfasst fünf Studien, die alle ein Fall-Kontroll-Studiendesign aufweisen. Die Eigenschaften der Publikationen wurden in Tabelle 18 dargestellt. Zur Veranschaulichung der Literaturrecherche wurde ein Flussdiagramm erstellt (Abbildung 58).

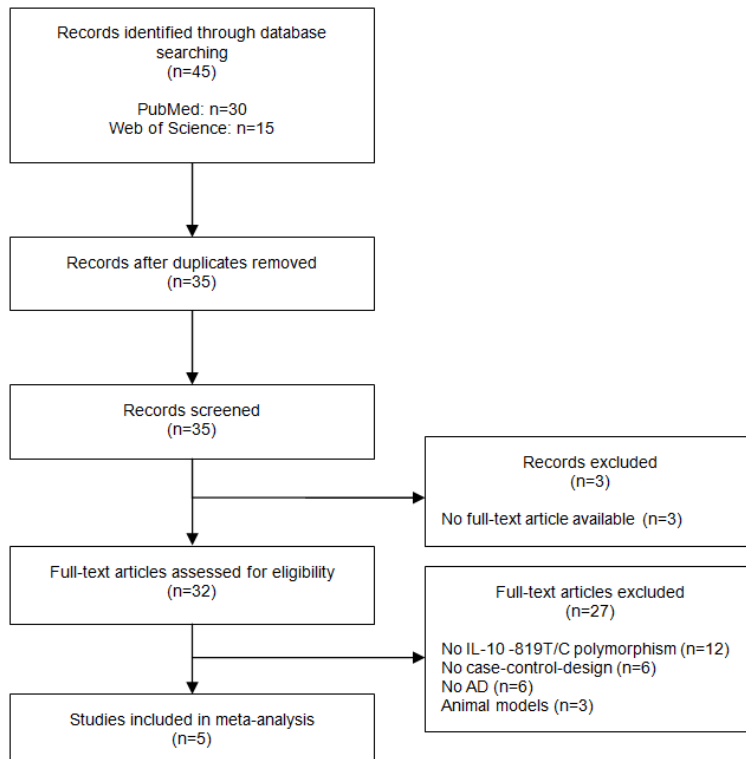


Abbildung 58: Flussdiagramm zum IL-10 -819T/C Polymorphismus

Die Gesamtzahl aller Probanden lag bei 623 in den Fall- und 892 in den Kontrollgruppen. Alle fünf Publikationen stammten aus verschiedenen Ländern, zwei davon aus Europa und drei aus Asien. In der kleinsten Studie wurden insgesamt 190 und in der größten 416 Personen untersucht. In den Fallgruppen wurde ein mittleres Alter von 3,12 Monaten bis 21 Jahren angegeben. In drei Studien gab es dazu keine Auskunft. Der Anteil an Männern lag in den Fallgruppen bei 52,9% bis 66,0%. Zwei Publikationen verzichteten auf die Darstellung dieser Daten. Keine der fünf Studien machte Angaben zum Durchschnittsalter der Kontrollgruppen und nur Kayserova et al., 2012 [30] beschrieben den Anteil an männlichen Kontrollpersonen mit 50%.

Die Diagnose einer Neurodermitis wurde in vier Veröffentlichungen nach den Kriterien von Hanifin und Rajka und in einer Studie basierend auf körperlicher Untersuchung sowie klinischer Ausprägung des Ekzems gestellt. In drei Publikationen wurden moderate bis schwere

Ekzemformen, in zwei eine gemischte Ausprägung aller Formen bzw. keine Angabe zum Schweregrad der atopischen Dermatitis beschrieben. Erhöhte Spiegel an IgE-Antikörpern wurden bei Kayserova et al., 2012 [30] sowie Behniafard et al., 2018 [5] angegeben, in drei Studien fehlten Informationen dazu.

Die Ergebnisse der Metaanalyse zum IL-10 -819T/C Polymorphismus wurden in den Abbildungen 59 und 60 anhand von Forest Plots dargestellt. Im dominanten Modell (CC vs. CT+TT) wurde unter Verwendung des Random Effects Models eine Odds Ratio von 0,82 (95%-CI, 0,54-1,25) berechnet. Im rezessiven Modell (CC+CT vs. TT) wurde das Fixed Effects Model angewendet. Die Odds Ratio ergab 1,14 (95%-CI, 0,83-1,55). Die Ergebnisse der beiden Modelle waren nicht signifikant.

Drei Studien beschrieben ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium, zwei gaben dieses nicht an. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse zu den Publikationen mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium erstellt (s. Anhang Abbildungen 129 und 130). Die Ergebnisse der beiden Modelle waren mit einer Odds Ratio von 0,71 (95%-CI, 0,33-1,50) im dominanten und einer Odds Ratio von 1,33 (95%-CI, 0,94-1,87) im rezessiven Modell nicht signifikant. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in allen Publikationen mithilfe eines Kalkulators [57] überprüft. In drei Studien wurde ein erfülltes, bei Sohn et al., 2006 [64] sowie Kayserova et al., 2012 [30] ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium berechnet. Infolgedessen wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der beiden letztgenannten Publikationen vorgenommen (s. Anhang Abbildungen 131 und 132). Die Ergebnisse beider Modelle waren nicht signifikant. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 1,08 (95%-CI, 0,81-1,46), die des rezessiven Modells bei 0,86 (95%-CI, 0,49-1,49). Somit konnte in keiner der beiden Analysen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium eine Veränderung der Ergebnisse festgestellt werden.

Aufgrund des Nachweises von Komorbiditäten des atopischen Formenkreises, wie allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale bei mehr als 20% der Probanden der Fallgruppe, wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne der Studie von Kayserova et al., 2012 [30] durchgeführt. Die Odds Ratio betrug im dominanten Modell 0,97 (95%-CI, 0,73-1,28), im rezessiven Modell 1,09 (95%-CI, 0,79-1,50). Somit waren die Ergebnisse der beiden Modelle nicht signifikant. Die Forest Plots zu dieser Analyse wurden nicht im Anhang abgebildet, da lediglich eine Studie ausgeschlossen wurde.

Sohn et al., 2006 [64] wiesen sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe eine geringere Anzahl an Probanden des Genotyps vom homozygoten Wildtyp (CC) als Personen mit homozygot mutiertem Genotyp (TT) auf. Daher wurden die Zahlen der beiden Genotypengruppen CC sowie TT in beiden Gruppen miteinander getauscht und die Ergeb-

nisse in einer zusätzlichen Analyse veranschaulicht. Diese waren weder im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,89 (95%-CI, 0,72-1,12) noch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,83-1,92) signifikant. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Publikation von Sohn et al., 2006 [64] ausgeschlossen. Die Ergebnisse beider Modelle waren weiterhin nicht signifikant. Im dominanten Modell wurde eine Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,72-1,22), im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,99 (95%-CI, 0,61-1,63) berechnet. Da die Studie von Sohn et al., 2006 [64] die einzige mit dieser Genotypenverteilung darstellte, wurden die Forest Plots dem Anhang nicht beigefügt.

Tabelle 18: Studieneigenschaften zum IL-10 -819T/C Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Sohn et al. [64]	2006	Korea	276	140	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	-
Stavric et al. [65]	2012	Mazedonien	66	299	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	k.A.	+
Kayserova et al. [30]	2012	Tschechien (Kaukasisch)	88	102	3,12 Monate	66,00%	k.A.	50,00%	Körperliche Untersuchung, Klinische Ausprägung	B	E	+	-
Behniafard et al. [5]	2018	Iran	89	140	k.A.	58,40%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	E	k.A.	+
Bin Huraib et al. [7]	2018	Saudi Arabien	104	211	21±18,5	52,90%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	B	k.A.	+	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische atopische Dermatitis, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt

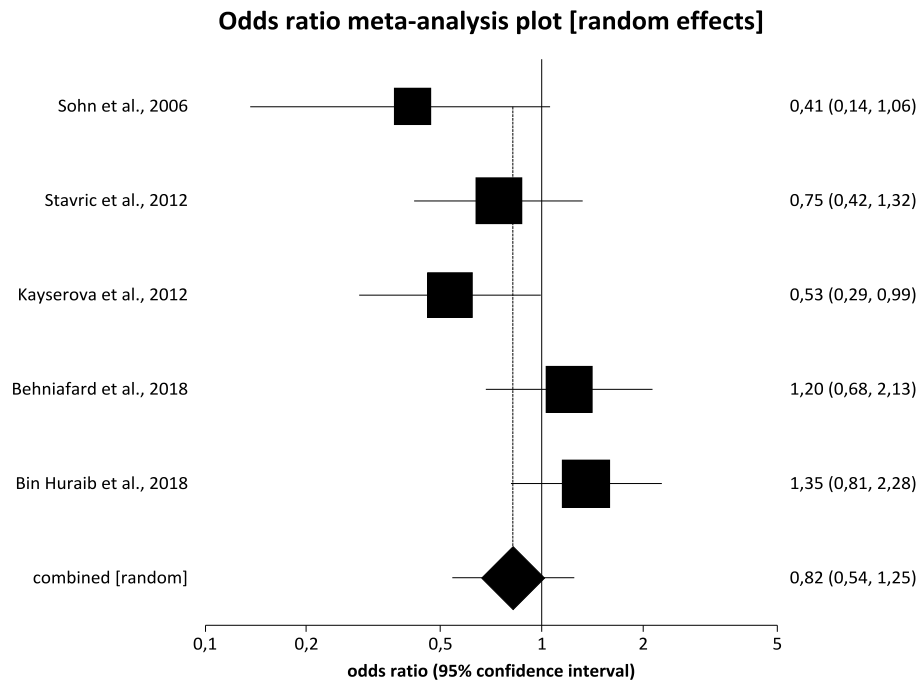


Abbildung 59: Forest Plot zum IL-10 -819T/C Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

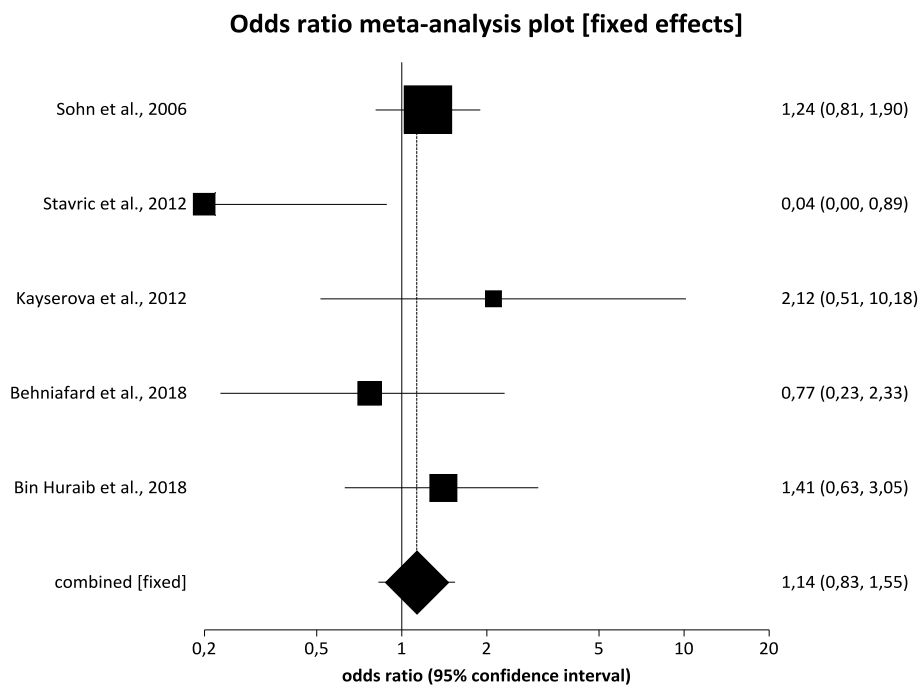


Abbildung 60: Forest Plot zum IL-10 -819T/C Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

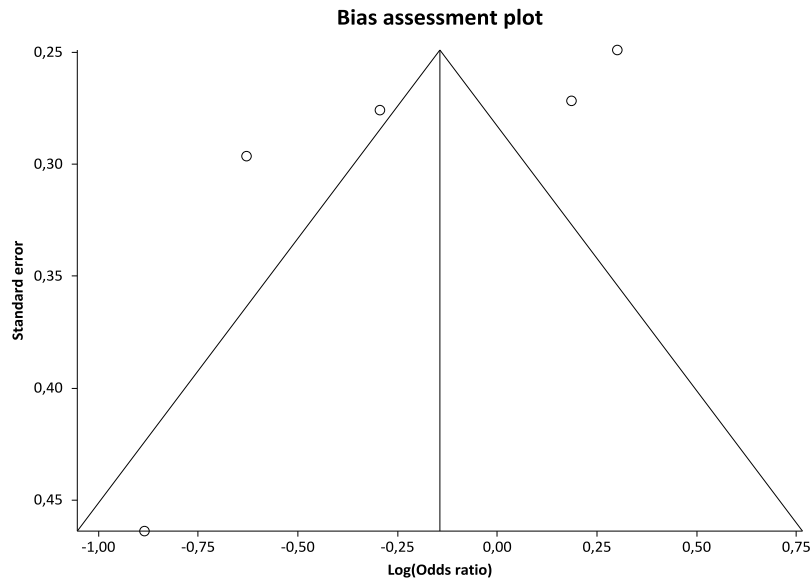


Abbildung 61: Funnel Plot zum IL-10 -819T/C Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

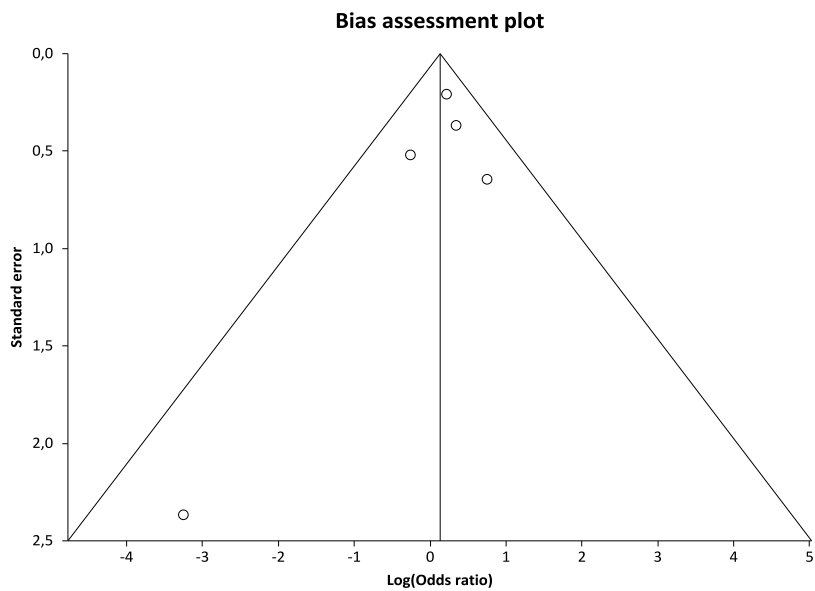


Abbildung 62: Funnel Plot zum IL-10 -819T/C Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

Die Abbildungen 61 und 62 zeigen die Funnel Plots beider Modelle des IL-10 -819T/C Polymorphismus. Mithilfe des Egger-Tests wurde das Vorliegen eines Publication Bias überprüft. Im dominanten Modell ergab der p-Wert 0,16, im rezessiven Modell 0,40. Ein Publication Bias war somit in beiden Modellen auszuschließen.

4.14. IL-18 -137G/C bzw. rs187238 Polymorphismus

Es wurden acht Fall-Kontroll-Studien zum IL-18 -137G/C bzw. rs187238 Polymorphismus ausgewertet. Sowohl Cheng et al., 2014 [12] als auch Yang et al., 2017 [79] veröffentlichten bereits Metaanalysen zu diesem Polymorphismus. Der zuletzt genannten Arbeit [79] wurden die Daten zu den Genotypen und die Eigenschaften der Fall- und Kontrollgruppen der beiden Studien Luo et al., 2008 sowie Qu et al., 2010 entnommen, da es nicht möglich war die Primärquellen zu beschaffen. Eine Darstellung der einzelnen Details zu den Publikationen erfolgte in Tabelle 19. Der Ablauf der Literaturrecherche zum IL-18 -137G/C Polymorphismus wurde in Abbildung 63 mit Hilfe eines Flussdiagramms veranschaulicht.

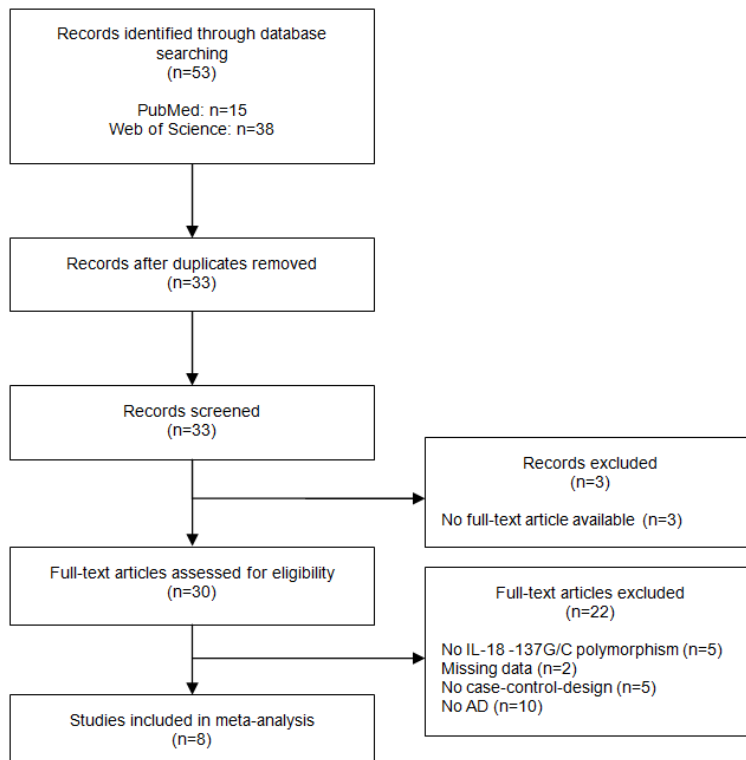


Abbildung 63: Flussdiagramm zum IL-18 -137G/C Polymorphismus

Insgesamt wurden 553 Probanden mit atopischer Dermatitis und 570 gesunde Kontrollpersonen aus vier verschiedenen Ländern angegeben. Zwei Studien stammten aus Europa, fünf aus Asien und eine aus Afrika. Die Zahlen der Teilnehmer in den Fall- und Kontrollgruppen aller Veröffentlichungen lagen zwischen 38 Probanden in der kleinsten und 275 in der größten Studie. Eine Auswertung des rezessiven Modells der Publikation von Ohnishi et al., 2003 [44] konnte nicht durchgeführt werden, da weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe Träger des homozygot mutierten Genotyps (CC) beschrieben wurden. Das Durchschnittsalter der Fallgruppen betrug zwischen 4,82 und 31 Jahren, wobei eine Studie keine Angabe dazu machte. Der Anteil an männlichen Probanden lag in den Fallgruppen zwischen 44,7% und

76,2%. In vier Studien wurden dazu keine Angaben gemacht. In den Kontrollgruppen betrug das mittlere Alter 6,9 bis 32,6 Jahre. In zwei Studien wurde das Alter nicht berücksichtigt. Der Anteil der männlichen Probanden war in diesen Gruppen mit 27,0% bis 52,0% beschrieben. In fünf Publikationen gab es keine Angaben zur Geschlechterverteilung. Trzeciak et al., 2010 [70] verzichteten sowohl auf die Angabe des mittleren Alters als auch die Verteilung der Geschlechter sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe.

Alle acht Studien stellten die Diagnose einer Neurodermitis nach den Kriterien von Hanifin und Rajka. In fünf Publikationen wurden keine Angaben zum Ausprägungsgrad der atopischen Dermatitis gemacht. In drei Studien wiesen die Probanden mit atopischer Dermatitis milde, moderate und schwere Formen des Ekzems auf. Erhöhte Werte an IgE-Antikörpern im Serum konnten in drei Publikationen nachgewiesen werden, vier waren ohne Angabe dieser Werte. Trzeciak et al., 2016 [72] stellten lediglich eine Assoziation des Wildtyp-Genotyps GG mit erhöhten IgE-Werten fest, weitere Angaben wurden dazu nicht gemacht. Ibrahim et al., 2012 [25] beschrieben sowohl ein Vorliegen der intrinsischen Form der atopischen Dermatitis mit normalen IgE-Spiegeln bei 52% als auch der extrinsischen Form mit erhöhten IgE-Werten bei 48% der Neurodermitiker. Von einer Darstellung dieser Publikationen in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wurde abgesehen, da lediglich Probanden von drei der insgesamt acht Studien eindeutig eine extrinsische Form der atopischen Dermatitis aufwiesen.

Die Metaanalysen beider Modelle des IL-18 -137G/C Polymorphismus wurden in den Abbildungen 64 und 65 dargestellt. Beim dominanten Modell (GG vs. GC+CC) kam das Random Effects Model zur Anwendung. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 0,58 (95%-CI, 0,30-1,10). Das Ergebnis war somit nicht signifikant. Im rezessiven Modell (GG+GC vs. CC) betrug die Odds Ratio unter Verwendung des Fixed Effects Models 0,238 (95%-CI, 0,142-0,399). Das Ergebnis war signifikant.

In sechs der acht Studien wurde ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium angegeben. In den beiden Publikationen von Trzeciak et al., 2010 [70] sowie Trzeciak et al., 2016 [72] gab es dazu keine Angaben und diese wurden in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen (s. Anhang Abbildungen 133 und 134). Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 1,00 (95%-CI, 0,71-1,40), die des rezessiven Modells bei 0,442 (95%-CI, 0,174-1,119). Die Ergebnisse beider Modelle waren nach Ausschluss dieser beiden Studien nicht signifikant. Bei der Überprüfung des Hardy-Weinberg-Equilibriums aller Publikationen mithilfe des Kalkulators [57] ergaben sieben Veröffentlichungen ein erfülltes und lediglich die Studie Trzeciak et al., 2010 [70] ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die zuletzt genannte Publikation durchgeführt (s. Anhang Abbildungen

135 und 136). Die Odds Ratio des dominanten Modells ergab 0,69 (95%-CI, 0,36-1,33) und im rezessiven Modell 0,265 (95%-CI, 0,146-0,482). Die Ergebnisse waren im dominanten Modell nicht signifikant und im rezessiven Modell signifikant.

In vier Studien wurden in der Fallgruppe weniger als 50 Probanden mit atopischer Dermatitis untersucht. Um die Aussagekraft des Ergebnisses zu steigern blieben diese Publikationen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Das Ergebnis der Odds Ratio des dominanten Modells (s. Anhang Abbildung 137) war mit einem Wert von 0,57 (95%-CI, 0,20-1,56) nicht signifikant. Das Ergebnis des rezessiven Modells (s. Anhang Abbildung 138) war mit einer Odds Ratio von 0,187 (95%-CI, 0,105-0,335) signifikant.

Ibrahim et al., 2012 [25] beschrieben bei 16% der Probanden zusätzlich zur atopischen Dermatitis das Auftreten einer allergischen Konjunktivitis. Trzeciak et al., 2016 [72] wiesen in ihrer Studie eine Assoziation zwischen dem gleichzeitigen Bestehen einer atopischen Dermatitis und einer allergischen Rhinitis nach. Daher wurden diese beiden Studien in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell einen Wert von 0,60 (95%-CI, 0,27-1,35). Das Ergebnis war weiterhin nicht signifikant. Auch die Ergebnisse des rezessiven Modells waren mit einer Odds Ratio von 0,202 (95%-CI, 0,087-0,465) weiterhin signifikant. Die Forest Plots zu beiden Modellen wurden im Anhang dargestellt (Abbildungen 139 und 140).

Fünf Studien untersuchten Probanden asiatischer Herkunft. [79] Diese wurden in einer Sensitivitätsanalyse zusammen ausgewertet (s. Anhang Abbildungen 141 und 142). Im dominanten Modell betrug die Odds Ratio 0,83 (95%-CI, 0,42-1,64). Das Ergebnis war nicht signifikant. Auch im rezessiven Modell lag das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 0,266 (95%-CI, 0,067-1,064) nicht im signifikanten Bereich.

Tabelle 19: Studieneigenschaften zum IL-18 -137G/C Polymorphismus

Studie	Jahr	Land bzw. Herkunft d. Probanden [79]	n(F)	n(K)	Mittleres Alter & SD (F)	Anteil männlich (F)	Mittleres Alter & SD (K)	Anteil männlich (K)	Diagnosekriterien	Schweregrad AD	IgE	HWE (S)	HWE (B) [57]
Ohnishi et al. [44]	2003	Japan (Asiatisch)	18	20	4,9±4,6	72,20%	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	E	+	+
Osawa et al. [47]	2007	Japan (Asiatisch)	21	100	31±6	76,20%	23±3	27,00%	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	E	+	+
Luo et al. [79]	2008	China (Asiatisch)	82	100	4,82±2,91	k.A.	8,43±3,76	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Kato et al. [28]	2009	Japan (Asiatisch)	160	104	27,1	k.A.	32,6	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Qu et al. [79]	2010	China (Asiatisch)	28	52	28±9	k.A.	26±8	k.A.	Hanifin & Rajka	C (k.A.)	k.A.	+	+
Trzeciak et al. [70]	2010	Polen (Kaukasisch)	67	46	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Hanifin & Rajka [79]	C (k.A.)	k.A.	k.A.	-
Ibrahim et al. [25]	2012	Ägypten (Afrikanisch)	25	25	28,5±8,6	52,00%	6,9±3,5	52,00%	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	I = E	+	+
Trzeciak et al. [72]*	2016	Polen	152	123	23,2±11,57	44,70%	24,9±8,02	44,70%	Hanifin & Rajka	C (gemischt)	k.A.	k.A.	+

F=Fälle, K=Kontrollen, SD=Standardabweichung, k.A.=keine Angabe, A=milde-moderate atopische Dermatitis, B=moderate-schwere atopische Dermatitis, C=keine Angabe bzw. gemischte Ekzemausprägung, E=Extrinsische AD, HWE(S)=Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Studie, HWE(B)=Berechnetes Hardy-Weinberg-Equilibrium, +=erfüllt, -=nicht erfüllt, *= bisher in keiner der genannten Metaanalysen erschienen

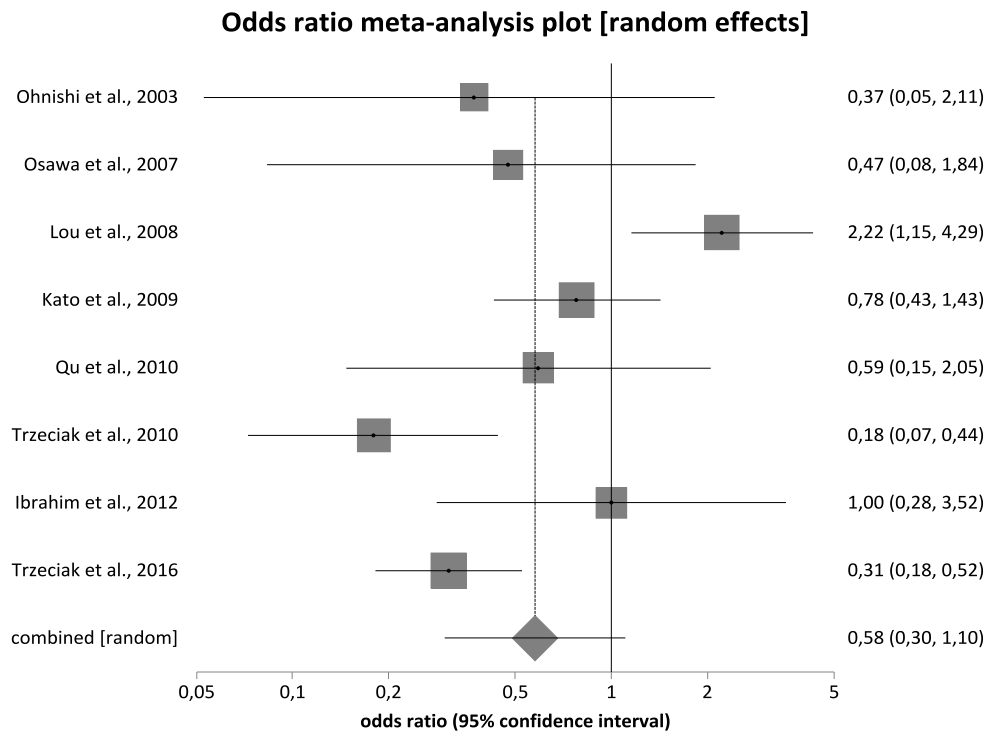


Abbildung 64: Forest Plot zum IL-18 -137G/C Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

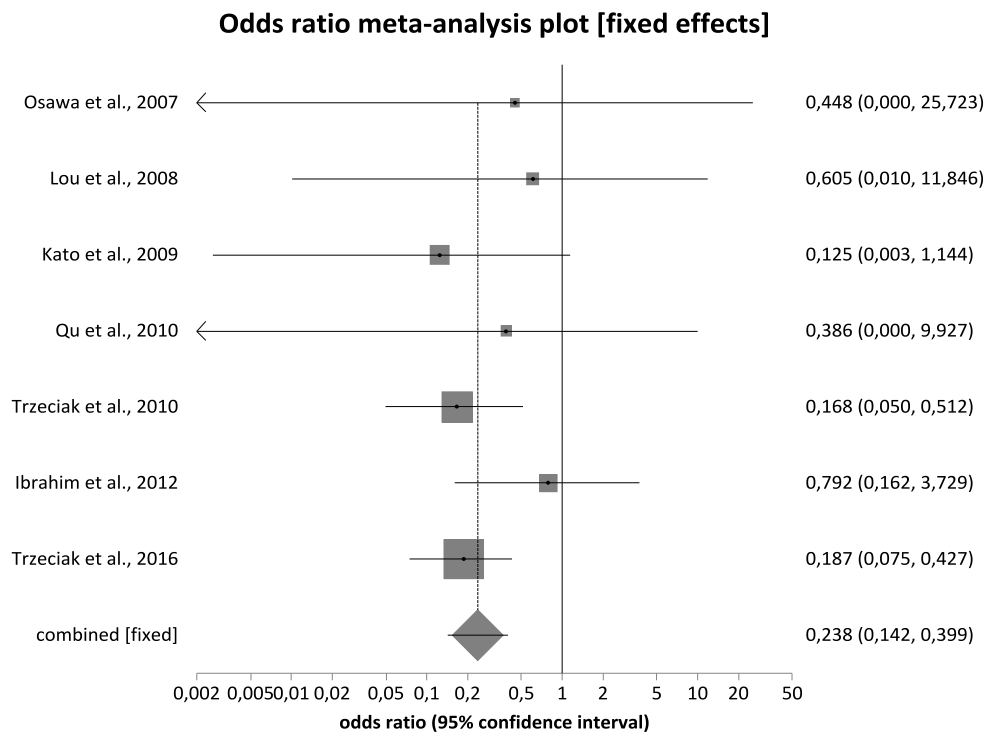


Abbildung 65: Forest Plot zum IL-18 -137G/C Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

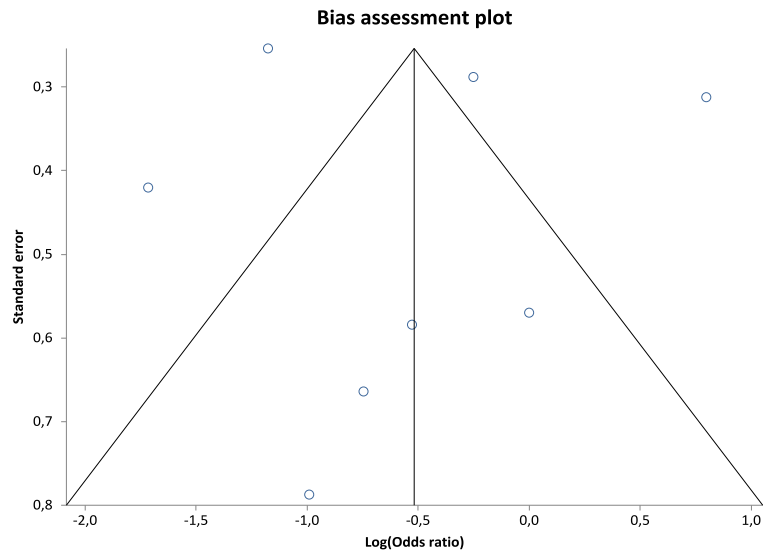


Abbildung 66: Funnel Plot zum IL-18 -137G/C Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

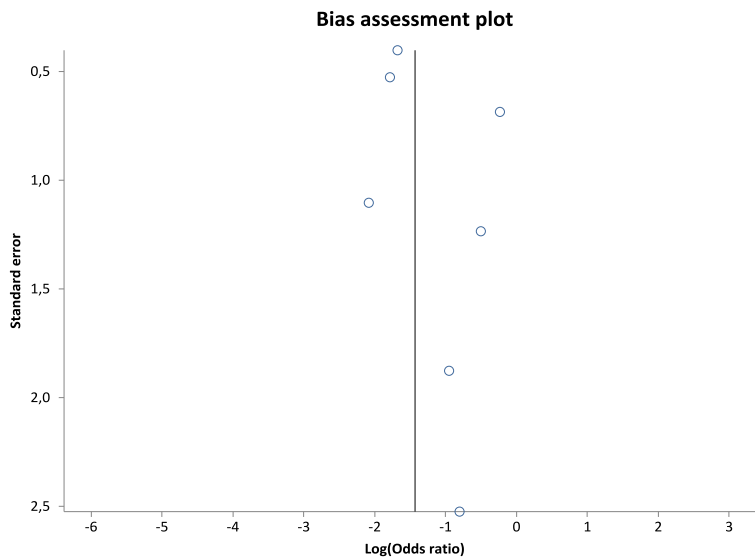


Abbildung 67: Funnel Plot zum IL-18 -137G/C Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

Die Funnel Plots beider Modelle wurden in den Abbildungen 66 und 67 dargestellt. Mithilfe des Egger-Tests wurde jeweils der p-Wert zum Ausschluss eines Publication Bias berechnet. Im dominanten Modell lag dieser bei 0,89 und im rezessiven Modell bei 0,42. Somit lag kein Hinweis auf einen Publication Bias vor.

4.15. Zusammenfassung der Ergebnisse

In den Tabellen 20 bis 24 wurden die Ergebnisse aller Polymorphismen sowie der Sensitivitätsanalysen beider Modelle zusammengefasst. Die hervorgehobenen Werte liegen im signifikanten Bereich.

Tabelle 20: Ergebnisse aller Polymorphismen

Polymorphismus	Ergebnis (OR) dominantes Modell	Ergebnis (OR) rezessives Modell
Filaggrin 2282del4	3,64 (95%-CI, 2,77-4,77)	11,11 (95%-CI, 5,96-20,73)
Filaggrin R501X	3,56 (95%-CI, 2,44-5,19)	10,08 (95%-CI, 4,68-21,70)
Filaggrin R2447X	3,98 (95%-CI, 2,64-5,99)	----
Filaggrin S3247X	3,04 (95%-CI, 1,98-4,66)	----
SPINK5 1103A/G	1,28 (95%-CI, 0,97-1,71)	0,99 (95%-CI, 0,75-1,29)
SPINK5 1258G/A	1,54 (95%-CI, 0,99-2,38)	0,87 (95%-CI, 0,69-1,11)
IL-4 -590C/T	0,93 (95%-CI, 0,40-2,15)	1,22 (95%-CI, 0,99-1,51)
IL-13 4257G/A	1,42 (95%-CI, 1,17-1,42)	1,49 (95%-CI, 1,09-2,03)
IL-4R α +1902A/G	1,28 (95%-CI, 0,79-2,07)	1,929 (95%-CI, 1,148-3,240)
IL-4R α +4679A/G	1,38 (95%-CI, 0,55-3,46)	1,47 (95%-CI, 0,96-2,27)
IL-10 -1082A/G	0,76 (95%-CI, 0,56-1,04)	0,873 (95%-CI, 0,516-1,480)
IL-10 -592A/C	1,040 (95%-CI, 0,615-1,758)	1,19 (95%-CI, 0,89-1,60)
IL-10 -819T/C	0,82 (95%-CI, 0,54-1,25)	1,14 (95%-CI, 0,83-1,55)
IL-18 -137G/C	0,58 (95%-CI, 0,30-1,10)	0,238 (95%-CI, 0,142-0,399)

OR=Odds Ratio

Tabelle 21: Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen

Polymorphismus	Sensitivitätsanalyse zu:	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse rezessives Modell	Forest Plots zu Sensitivitätsanalyse
Filaggrin 2282del4	HWE erfüllt (Studien)	3,92 (95%-CI, 2,79-5,51)	----	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	3,82 (95%-CI, 2,88-5,07)	----	vorhanden
	Komorbiditäten	4,17 (95%-CI, 2,75-6,32)	----	vorhanden
	Extrinsische AD	3,59 (95%-CI, 2,40-5,36)	----	vorhanden
	Schweregrad AD:			
	- Gruppe A	3,25 (95%-CI, 2,51-4,19)	----	vorhanden
	- Gruppe B	5,56 (95%-CI, 4,32-7,15)	----	vorhanden
	- Gruppe C	3,17 (95%-CI, 2,00-5,04)	----	vorhanden
	Diagnosekriterien fehlend	3,66 (95%-CI, 2,78-4,82)	----	nicht vorhanden
	Fallzahl < 50	3,71 (95%-CI, 2,80-4,92)	----	vorhanden

OR=Odds Ratio, HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, AD=Atopische Dermatitis

Tabelle 22: Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen

Polymorphismus	Sensitivitätsanalyse zu:	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse rezessives Modell	Forest Plots zu Sensitivitätsanalyse
Filaggrin R501X	HWE erfüllt (Studien)	3,95 (95%-CI, 2,53-6,16)	----	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	3,76 (95%-CI, 2,58-5,49)	----	vorhanden
	Komorbiditäten	3,93 (95%-CI, 2,29-6,73)	----	vorhanden
	Extrinsische AD	3,55 (95%-CI, 2,31-5,48)	----	vorhanden
	Schweregrad AD:			
	- Gruppe A	2,29 (95%-CI, 1,59-3,30)	----	vorhanden
	- Gruppe B	7,34 (95%-CI, 5,73-9,40)	----	vorhanden
- Gruppe C	2,82 (95%-CI, 1,58-5,05)	----	vorhanden	
Fallzahl < 50	3,63 (95%-CI, 2,47-5,35)	----	nicht vorhanden	
Filaggrin R2447X	HWE erfüllt (Studien)	4,75 (95%-CI, 3,05-7,39)	----	vorhanden
	Ausreißer	3,60 (95%-CI, 2,35-5,52)	----	nicht vorhanden
Filaggrin S3247X	HWE erfüllt (Studien)	2,83 (95%-CI, 1,82-4,40)	----	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	2,37 (95%-CI, 1,33-4,23)	----	vorhanden
	Ausreißer	3,20 (95%-CI, 2,02-5,05)	----	vorhanden
SPINK5 1103A/G	HWE erfüllt (Berechnung)	1,15 (95%-CI, 0,83-1,60)	0,96 (95%-CI, 0,71-1,31)	vorhanden
	Komorbiditäten	1,15 (95%-CI, 0,83-1,60)	0,96 (95%-CI, 0,71-1,31)	entsprechen HWE
	Diagnosekriterien fehlend	1,95 (95%-CI, 1,27-2,99)	1,16 (95%-CI, 0,82-1,65)	nicht vorhanden
	Genotypenverteilung			
	- Tausch Genotypenzahlen	0,87 (95%-CI, 0,67-1,13)	0,64 (95%-CI, 0,47-0,86)	vorhanden
SPINK5 1258G/A	HWE erfüllt (Studien)	1,33 (95%-CI, 0,78-2,28)	0,73 (95%-CI, 0,39-1,36)	vorhanden
	Komorbiditäten	1,46 (95%-CI, 0,66-3,21)	0,93 (95%-CI, 0,69-1,26)	vorhanden
	Diagnosekriterien fehlend	1,87 (95%-CI, 1,35-2,60)	0,85 (95%-CI, 0,50-1,46)	nicht vorhanden
	Genotypenverteilung:			
	- Tausch Genotypenzahlen	0,84 (95%-CI, 0,56-1,27)	0,49 (95%-CI, 0,31-0,78)	vorhanden

OR=Odds Ratio, HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, AD=Atopische Dermatitis

Tabelle 23: Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen

Polymorphismus	Sensitivitätsanalyse zu:	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse rezessives Modell	Forest Plots zu Sensitivitätsanalyse
IL-4 -590C/T	HWE erfüllt (Studien)	1,41 (95%-CI, 1,03-1,94)	1,21 (95%-CI, 0,98-1,50)	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	1,32 (95%-CI, 0,94-1,86)	1,27 (95%-CI, 1,00-1,62)	vorhanden
	Komorbiditäten	0,79 (95%-CI, 0,29-2,13)	1,29 (95%-CI, 1,02-1,64)	vorhanden
	Extrinsische AD	0,79 (95%-CI, 0,21-2,98)	1,03 (95%-CI, 0,75-1,40)	vorhanden
	Ausreißer	1,34 (95%-CI, 1,01-1,77)	1,21 (95%-CI, 0,98-1,50)	nicht vorhanden
	Genotypenverteilung: - Tausch Genotypenzahlen - Ausschluss d. Studien	0,72 (95%-CI, 0,41-1,27) 0,64 (95%-CI, 0,15-2,65)	0,924 (95%-CI, 0,622-1,372) 1,29 (95%-CI, 0,63-2,65)	vorhanden vorhanden
IL-13 4257G/A	HWE erfüllt (Studien)	1,36 (95%-CI, 1,11-1,67)	1,44 (95%-CI, 1,03-2,01)	vorhanden
	Herkunft Japan	1,37 (95%-CI, 1,12-1,68)	1,58 (95%-CI, 1,14-2,18)	nicht vorhanden
IL-4Rα +1902A/G	HWE erfüllt (Studien)	1,09 (95%-CI, 0,57-2,08)	1,372 (95%-CI, 0,242-7,789)	vorhanden
	Komorbiditäten	1,43 (95%-CI, 0,81-2,54)	2,097 (95%-CI, 1,201-3,659)	nicht vorhanden
	Fallzahl < 50	1,23 (95%-CI, 0,74-2,03)	1,883 (95%-CI, 1,110-3,196)	nicht vorhanden
IL-4Rα +4679A/G	HWE erfüllt (Studien)	0,93 (95%-CI, 0,30-2,90)	1,38 (95%-CI, 0,84-2,27)	vorhanden
	Extrinsische AD	1,36 (95%-CI, 0,46-4,00)	1,53 (95%-CI, 0,96-2,45)	vorhanden
	Fallzahl < 50	2,17 (95%-CI, 0,71-6,66)	2,00 (95%-CI, 1,15-3,51)	vorhanden
IL-10 -1082A/G	HWE erfüllt (Studien)	0,73 (95%-CI, 0,50-1,07)	1,067 (95%-CI, 0,653-1,743)	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	0,92 (95%-CI, 0,73-1,15)	0,869 (95%-CI, 0,650-1,162)	vorhanden
	Komorbiditäten	0,86 (95%-CI, 0,61-1,21)	0,764 (95%-CI, 0,399-1,461)	vorhanden
	Extrinsische AD	0,737 (95%-CI, 0,543-1,001)	0,81 (95%-CI, 0,23-2,88)	vorhanden
	Ausreißer	----	0,88 (95%-CI, 0,51-1,53)	nicht vorhanden
	Ausschluss Jain et al.	0,83 (95%-CI, 0,63-1,09)	----	nicht vorhanden
	Genotypenverteilung: - Tausch Genotypenzahlen - Ausschluss Reich et al.	0,740 (95%-CI, 0,549-0,997) 0,73 (95%-CI, 0,52-1,01)	0,837 (95%-CI, 0,496-1,412) 0,842 (95%-CI, 0,460-1,541)	nicht vorhanden nicht vorhanden

OR=Odds Ratio, HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, AD=Atopische Dermatitis

Tabelle 24: Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen

Polymorphismus	Sensitivitätsanalyse zu:	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse dominantes Modell	Ergebnis (OR) Sensitivitätsanalyse rezessives Modell	Forest Plots zu Sensitivitätsanalyse
IL-10 -592A/C	HWE erfüllt (Studien)	0,950 (95%-CI, 0,376-2,400)	1,38 (95%-CI, 1,00-1,90)	vorhanden
	Komorbiditäten	1,220 (95%-CI, 0,710-2,097)	1,15 (95%-CI, 0,85-1,56)	nicht vorhanden
	Genotypenverteilung:			
	- Tausch Genotypenzahlen	1,08 (95%-CI, 0,74-1,57)	1,26 (95%-CI, 0,88-1,80)	nicht vorhanden
IL-10 -819T/C	- Ausschluss Sohn et al.	1,14 (95%-CI, 0,72-1,79)	1,22 (95%-CI, 0,80-1,84)	nicht vorhanden
	HWE erfüllt (Studien)	0,71 (95%-CI, 0,33-1,50)	1,33 (95%-CI, 0,94-1,87)	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	1,08 (95%-CI, 0,81-1,46)	0,86 (95%-CI, 0,49-1,49)	vorhanden
	Komorbiditäten	0,97 (95%-CI, 0,73-1,28)	1,09 (95%-CI, 0,79-1,50)	nicht vorhanden
	Genotypenverteilung:			
	- Tausch Genotypenzahlen	0,89 (95%-CI, 0,72-1,12)	1,26 (95%-CI, 0,83-1,92)	nicht vorhanden
IL-18 -137G/C	- Ausschluss Sohn et al.	0,93 (95%-CI, 0,72-1,22)	0,99 (95%-CI, 0,61-1,63)	nicht vorhanden
	HWE erfüllt (Studien)	1,00 (95%-CI, 0,71-1,40)	0,442 (95%-CI, 0,174-1,119)	vorhanden
	HWE erfüllt (Berechnung)	0,69 (95%-CI, 0,36-1,33)	0,265 (95%-CI, 0,146-0,482)	vorhanden
	Fallzahl < 50	0,57 (95%-CI, 0,20-1,56)	0,187 (95%-CI, 0,105-0,335)	vorhanden
	Komorbiditäten	0,60 (95%-CI, 0,27-1,35)	0,202 (95%-CI, 0,087-0,465)	vorhanden
	Herkunft asiatisch	0,83 (95%-CI, 0,42-1,64)	0,266 (95%-CI, 0,067-1,064)	vorhanden

OR=Odds Ratio, HWE=Hardy-Weinberg-Equilibrium, AD=Atopische Dermatitis

5. Diskussion

Da unterschiedlichen Genen auf verschiedenen Chromosomen eine Bedeutung in der Entstehung der atopischen Dermatitis zukommt, galt es die bisher veröffentlichten Studien zu bestimmten Polymorphismen in einer Metaanalyse zusammenzufassen und den aktuellen Stand der Literatur zu den bereits beschriebenen 14 Polymorphismen zu erfassen.

5.1. Filaggrin

Das Strukturprotein Filaggrin gilt als eines der bedeutendsten Elemente im Hinblick auf den Aufbau der Hautbarriere. Mittlerweile wurden mehr als 40 Mutationen im Filaggrin-Gen beschrieben, welche mit einer Barriestörung der Haut einhergehen können. Die am häufigsten auftretenden Polymorphismen des Filaggrin-Gens stellen R501X sowie 2282del4 dar. Somit wurden in dieser Metaanalyse die bisher veröffentlichten Studien dieser beiden Polymorphismen zusammengefasst. Zusätzlich sollten zwei weitere Filaggrin Polymorphismen - R2447X und S3247X – bezüglich der genetischen Prädisposition für Neurodermitis untersucht werden. [20] Trzeciak, Wessering et al., 2016 [73] beschrieben mit 7,7% die höchste Prävalenz an Filaggrin-Mutationen in der europäischen Bevölkerung.

Filaggrin 2282del4

Insgesamt wurden 20 Studien zum Filaggrin 2282del4 Polymorphismus in die Metaanalyse eingeschlossen. Im dominanten Modell zeigten 15 Publikationen einen signifikant erhöhten und fünf Veröffentlichungen keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Die Odds Ratio des dominanten Modells (AA vs. Aa+aa) wies mit 3,64 (95%-CI, 2,77-4,77) auf ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an atopischer Dermatitis hin. Auch das rezessive Modell (AA+Aa vs. aa) ergab mit einer Odds Ratio von 11,11 (95%-CI, 5,96-20,73) ein signifikant erhöhtes Risiko für die Erkrankung. Allerdings war der Anteil an Trägern des homozygot mutierten „a-Allels“ sowohl beim Filaggrin 2282del4 als auch beim R501X Polymorphismus so gering, dass dies die Aussagekraft der Odds Ratio mit ihrem breiten Konfidenzintervall in einem Großteil der Studien herabsetzte. Somit wurden bei keinem der beiden genannten Filaggrin Polymorphismen Sensitivitätsanalysen zum rezessiven Modell durchgeführt.

Die Analyse zu den 13 Publikationen, welche ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium angaben, erbrachte mit einer Odds Ratio von 3,92 (95%-CI, 2,79-5,51) im dominanten Modell ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko. In den übrigen Studien wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht dargestellt. Die Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums mithilfe des Kalkulators [57] zur Prüfung möglicher Differenzen zu den Angaben der einzelnen Publikationen ergab in 18 Studien ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die Veröffentlichungen

von Ponińska et al., 2011 [49] sowie eine Studie von Gao et al., 2009 [18] wurden aufgrund eines nicht erfüllten bzw. nicht zu errechnenden Hardy-Weinberg-Equilibriums in einer weiteren Auswertung ausgeschlossen. Hierbei war das Ergebnis im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 3,82 (95%-CI, 2,88-5,07) weiterhin signifikant.

Beim Ausschluss der acht Publikationen, deren Probanden zusätzliche Komorbiditäten des atopischen Formenkreises aufwiesen, konnte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 4,17 (95%-CI, 2,75-6,32) im Vergleich zum ursprünglichen Ergebnis dieses Modells nochmals ein Anstieg im Hinblick auf das Erkrankungsrisiko beobachtet werden.

Zehn Publikationen untersuchten Probanden mit erhöhten Serumspiegeln an IgE-Antikörpern. Diese wurden einer weiteren Analyse unterzogen. Dabei konnte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 3,59 (95%-CI, 2,40-5,36) ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko im Hinblick auf die Entstehung der extrinsischen Form der Neurodermitis festgestellt werden.

Bezüglich des Schweregrades der atopischen Dermatitis zeigte sich in der Gruppe der an moderater bis schwerer Neurodermitis erkrankten Probanden mit einer Odds Ratio von 5,56 (95%-CI, 4,32-7,15) ein höheres Erkrankungsrisiko im Vergleich zur Gruppe mit milder bis moderater Ausprägungsform und einer Odds Ratio von 3,25 (95%-CI, 2,51-4,19)

Ein Ausschluss der Publikation von Howell et al., 2009 [22] aufgrund fehlender Diagnosekriterien wirkte sich mit einer Odds Ratio von 3,66 (95%-CI, 2,78-4,82) ebenso wie die Analyse ohne die beiden Studien, welche weniger als 50 Probanden in der Fallgruppe beinhalteten und eine Odds Ratio von 3,71 (95%-CI, 2,80-4,92) aufwiesen, nicht signifikant auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse aus.

Filaggrin R501X bzw. rs61816761

In dieser Metaanalyse wurden 18 Studien zum Filaggrin R501X Polymorphismus zusammengefasst. Im dominanten Modell wurden elf Publikationen mit signifikanten Ergebnissen vernommen. Die Ergebnisse der übrigen sieben Studien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem R501X Polymorphismus und einer Erkrankung an atopischer Dermatitis. Insgesamt ergaben sowohl die Ergebnisse des dominanten Modells (AA vs. Aa+aa) mit einer Odds Ratio von 3,56 (95%-CI, 2,44-5,19) als auch des rezessiven Modells (AA+Aa vs. aa) mit einer Odds Ratio von 10,08 (95%-CI, 4,68-21,70) eine eindeutige genetische Prädisposition mit erhöhtem Risiko an Neurodermitis zu erkranken.

In sechs Publikationen wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht angegeben. Zu den übrigen zwölf Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche mit einer Odds Ratio von 3,95 (95%-CI, 2,53-6,16) im dominanten Modell ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko ergab. Anschließend erfolgte eine Auswer-

tung der 16 Veröffentlichungen, für welche nach eigener Berechnung ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium vorlag. Stemmler et al., 2007 [66] sowie eine Studie von Gao et al., 2009 [18] wurden ausgeschlossen, da ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium errechnet wurde bzw. bei zuletzt genannter Publikation eine Kalkulation nicht möglich war. In der Analyse konnte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 3,76 (95%-CI, 2,58-5,49) weiterhin ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden.

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die sechs Studien, deren Probanden an zusätzlichen Komorbiditäten erkrankt waren, durchgeführt. Dies wirkte sich mit einer Odds Ratio von 3,93 (95%-CI, 2,29-6,73) nicht auf das signifikante Gesamtergebnis der Metaanalyse aus.

Neun Publikationen beschrieben beim Großteil ihrer Probanden eine extrinsische Form der atopischen Dermatitis. Diese Studien wurden in einer zusätzlichen Auswertung zusammengefasst. Die Odds Ratio lag bei 3,55 (95%-CI, 2,31-5,48). Somit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des Filaggrin R501X Polymorphismus und erhöhten Serumspiegeln an IgE-Antikörpern im Rahmen einer Neurodermitis nachgewiesen werden.

Den stärksten Einfluss im Hinblick auf die Krankheitsentstehung hatte der R501X Polymorphismus mit einer Odds Ratio von 7,34 (95%-CI, 5,73-9,40) der Gruppe der Probanden mit moderatem bis schwerem Ekzem. Das Erkrankungsrisiko in dieser Gruppe war somit im Vergleich zur Analyse der Studien mit milder bis moderater Ausprägungsform und einer Odds Ratio von 2,29 (95%-CI, 1,59-3,30) mehr als doppelt so hoch.

Ein Ausschluss der Publikation von Lerbaek et al., 2007 [32] mit einer Fallgruppe von weniger als 50 Probanden, erbrachte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 3,63 (95%-CI, 2,47-5,35) keine Veränderung des ursprünglich signifikant erhöhten Risikos an atopischer Dermatitis zu erkranken. Es wurden bereits mehrere Metaanalysen zu den beiden Filaggrin Polymorphismen 2282del4 und R501X verfasst. Dazu zählen unter anderem die Arbeiten von Baurecht et al., 2007 [3], Rodríguez et al., 2009 [55], Van den Oord et al., 2009 [75] sowie Kilic, 2016 [31]. In den Fall-Kontroll-Studien aller vier Publikationen sowie den Familienstudien der drei zuerst genannten Metaanalysen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen dieser Filaggrin Polymorphismen und einer Erkrankung an atopischer Dermatitis festgestellt.

Filaggrin R2447X

Zu diesem Polymorphismus wurden sechs Publikationen in die Metaanalyse einbezogen. Alle Studienteilnehmer waren europäischer Herkunft. Außerdem enthielten weder die Fall- noch die Kontrollgruppen der untersuchten Studien Probanden mit dem homozygoten Genotyp des mutierten Allels (aa). Aus diesem Grund wurde lediglich das dominante Modell

(AA vs. Aa+aa) analysiert. Vier Veröffentlichungen zeigten signifikante Zusammenhänge und zwei Studien keinen Zusammenhang im Hinblick auf das Erkrankungsrisiko. Insgesamt konnte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 3,98 (95%-CI, 2,64-5,99) ein signifikant erhöhtes Risiko an atopischer Dermatitis zu erkranken festgestellt werden.

Eine weitere Analyse wurde ohne die Veröffentlichung von Greisenegger et al., 2009 [20] aufgrund fehlender Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium durchgeführt. Die übrigen Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium wiesen in dieser Auswertung eine Odds Ratio von 4,75 (95%-CI, 3,05-7,39) auf. Somit konnte ein leichter Anstieg des Erkrankungsrisikos im Vergleich zum Ausgangswert des dominanten Modells beobachtet werden. Mithilfe des Kalkulators [57] wurde das in den Studien angegebene Hardy-Weinberg-Equilibrium überprüft, welches der Berechnung nach in allen sechs Publikationen erfüllt war.

Sandilands et al., 2007 [61] wiesen im Vergleich zu den anderen fünf Publikationen eine relativ hohe Odds Ratio mit einem breitem Konfidenzintervall auf. Das Ergebnis dieser Studie lag bei 14,19 (95%-CI, 2,66-140,60). Infolgedessen wurde diese in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Das Ergebnis war mit einer Odds Ratio von 3,60 (95%-CI, 2,35-5,52) weiterhin signifikant.

Filaggrin S3247X

Die sechs Publikationen des Filaggrin R2447X Polymorphismus bildeten die Basis der Metaanalyse des S3247X Polymorphismus. Es konnte aufgrund des fehlenden homozygot mutierten aa-Genotyps ebenfalls nur das dominante Modell (AA vs. Aa+aa) ausgewertet werden. Die Ergebnisse zweier Studien waren bezogen auf das Erkrankungsrisiko signifikant, die übrigen vier zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Dennoch wies die Odds Ratio in fünf Publikationen erhöhte Werte auf. Insgesamt ergab die Analyse des dominanten Modells mit einer Odds Ratio von 3,04 (95%-CI, 1,98-4,66) eine signifikante Risikoerhöhung im Hinblick auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis.

In der Sensitivitätsanalyse, welche die fünf Studien mit der Angabe eines erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums zusammenfasste, betrug die Odds Ratio im dominanten Modell 2,83 (95%-CI, 1,82-4,40). Wie auch beim Filaggrin R2447X Polymorphismus fehlten bei Greisenegger et al., 2009 [20] die Angaben dazu. Die anschließende Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums mithilfe des Kalkulators [57] zeigte in allen Studien, mit Ausnahme der Publikation von O'Regan et al., 2010 [46], ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Infolgedessen wurde die zuletzt genannte Veröffentlichung in einer weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Odds Ratio lag bei 2,37 (95%-CI, 1,33-4,23). Somit konnte in beiden Auswertungen zum Hardy-Weinberg-Equilibrium weiterhin ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko festgestellt werden.

Weiterhin erfolgte eine Sensitivitätsanalyse ohne die beiden Studien von Weidinger et al., 2008 [77] sowie Greisenegger et al., 2009 [20], für welche im Vergleich zu den anderen vier Publikationen abweichende Grenzwerte des jeweiligen Konfidenzintervalls berechnet wurden. Die Auswertung ergab mit einer Odds Ratio von 3,20 (95%-CI, 2,02-5,05) ein kaum verändertes und folglich signifikantes Gesamtergebnis der Metaanalyse.

5.2. SPINK5/ LEKTI

Die bisher veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zu den bereits beschriebenen SPINK5 Polymorphismen 1103A/G und 1258G/A wurden in dieser Metaanalyse ausgewertet um eine mögliche Assoziation zur Entstehung einer Neurodermitis feststellen zu können. Da es bisher jedoch nur eine geringe Anzahl an Publikationen gibt, ist es notwendig in Zukunft mehr Probanden in verschiedenen Ländern auf das Vorliegen von Mutationen im SPINK5-Gen zu untersuchen.

SPINK5 1103A/G (Asn368Ser)

In die Analyse dieses Polymorphismus gingen vier Studien ein. Die Studie von Kato et al., 2003 [27] wies als einzige im dominanten und rezessiven Modell ein signifikantes Ergebnis mit erhöhtem Risiko für atopische Dermatitis auf. Insgesamt wurde im dominanten Modell (AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1) mit einer Odds Ratio von 1,28 (95%-CI, 0,97-1,71) ein nicht signifikantes Ergebnis berechnet. Allerdings lag in allen Publikationen, bis auf Fölster-Holst et al., 2005 [17], eine erhöhte Odds Ratio im dominanten Modell vor. Dies begründete die Tendenz zu einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko. Im rezessiven Modell (AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1) war das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 0,99 (0,75-1,29) nicht signifikant. Um zukünftig einen Einfluss des SPINK5 1103A/G Polymorphismus auf die Krankheitsentstehung nachweisen zu können bedarf es weiterer Studien.

Mithilfe des Kalkulators [57] wurde bei Zhao et al., 2011 [80] ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium berechnet. Infolgedessen wurde diese Publikation in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Dabei ergab die Odds Ratio mit einem Wert von 1,15 (95%-CI, 0,83-1,60) im dominanten Modell und einem Wert von 0,96 (95%-CI, 0,71-1,31) im rezessiven Modell keine signifikant veränderten Ergebnisse.

In einer weiteren Analyse wurden Studien, die Komorbiditäten aufwiesen, nicht mit ausgewertet. Da diese lediglich bei Zhao et al., 2011 [80] auftraten und diese Publikation bereits in der Analyse zum Hardy-Weinberg-Equilibrium unberücksichtigt blieb, können die Ergebnisse der zuvor durchgeführten Sensitivitätsanalyse entnommen werden.

Da Fölster-Holst et al., 2005 [17] keine Diagnosekriterien angaben, wurde eine Analyse ohne diese Studie erstellt. Im dominanten Modell betrug die Odds Ratio 1,95 (95%-CI, 1,27-2,99).

Ein Ausschluss dieser Publikation führte somit zu einem signifikanten Ergebnis mit erhöhtem Risiko an einer Neurodermitis zu erkranken. Da die ausgeschlossene Studie die einzige mit europäischer Herkunft war und alle anderen Veröffentlichungen aus Japan bzw. China stammten, könnte möglicherweise auf eine genetische Prädisposition des SPINK5 1103A/G Polymorphismus für atopische Dermatitis in asiatischen Ländern geschlossen werden. Dazu sind jedoch weitere Untersuchungen von Probanden aus dieser Region notwendig. Das rezessive Modell zeigte mit einer Odds Ratio von 1,16 (95%-CI, 0,82-1,65) weiterhin ein nicht signifikantes Ergebnis.

Die drei aus Japan bzw. China stammenden Veröffentlichungen umfassten in den Fallgruppen sowie zwei der Kontrollgruppen weniger Probanden vom homozygoten Wildtyp-Genotyp (AA) als in der Gruppe des homozygot mutierten Genotyps (GG). Aufgrund dieser Genotypenverteilung wurden die Zahlen der AA- und GG-Genotypen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse in den Fall- und Kontrollgruppen dieser drei Publikationen getauscht, um eine mögliche Veränderung des Gesamtergebnisses darzustellen. Das Ergebnis war im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,87 (95%-CI, 0,67-1,13) nicht signifikant. Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio 0,64 (95%-CI, 0,47-0,86). Es zeigte sich in diesem Fall ein signifikant verringertes Neurodermitisrisiko mit protektivem Einfluss. Der Grund dieser besonderen Genotypenanzahlen konnte den einzelnen Studien nicht entnommen werden. Da jedoch alle Probanden aus dem asiatischen Raum stammten, ist auch hier ein Einfluss der Herkunft denkbar. Eine weitere Rolle könnten die Vorgehensweise bei der Genotypisierung und möglicherweise ein Ablesen des komplementären DNA-Strangs bei den Probanden dieser Publikationen im Vergleich zu den anderen Studien spielen. Um diesbezüglich konkrete Aussagen treffen zu können sind weitere Studien zu diesem Polymorphismus erforderlich.

SPINK5 1258G/A (Glu420Lys) bzw. rs2303067

Die Metaanalyse zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus umfasst fünf Publikationen. Im dominanten Modell gab es bei Kato et al., 2003 [27] sowie Dežman et al. [14] signifikante Ergebnisse. Die übrigen drei Studien wiesen nicht signifikante Werte auf. Bei Fölster-Holst et al., 2005 [17] war die Odds Ratio mit einem Wert von 0,83 erniedrigt. In allen anderen Veröffentlichungen ergab diese erhöhte Werte. Die Odds Ratio lag im dominanten Modell (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1) bei 1,54 (95%-CI, 0,99-2,38) und somit außerhalb des signifikanten Bereichs. Dem Ergebnis der Odds Ratio und des Konfidenzintervalls nach konnte jedoch eine Tendenz in Richtung eines erhöhten Erkrankungsrisikos vernommen werden. Um das Risiko für eine atopische Dermatitis bei Vorliegen dieses Polymorphismus endgültig klären zu können sind weitere Studien notwendig. Im rezessiven Modell (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1) zeigte keine der fünf Studien ein signifikantes Ergebnis. Die Odds Ratio lag bei 0,87 (95%-CI, 0,69-1,11).

Kato et al., 2003 [27] sowie Morizane et al., 2018 [42] machten keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium und wurden folglich in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Im dominanten Modell wurde eine Odds Ratio von 1,33 (95%-CI, 0,78-2,28) und im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 0,73 (95%-CI, 0,39-1,36) berechnet. Ein Ausschluss dieser beiden Studien brachte somit Ergebnisse außerhalb des signifikanten Bereichs. Der Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums mithilfe des Kalkulators [57] nach war dieses in allen Publikationen erfüllt.

Wie bereits beim SPINK5 1103A/G Polymorphismus beschrieben gaben Fölster-Holst et al., 2005 [17] keine Kriterien zur Diagnosestellung einer Neurodermitis in ihrer Veröffentlichung an. Infolgedessen wurde eine Analyse ohne diese Studie durchgeführt. Der Ausschluss dieser Publikation ergab im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,87 (95%-CI, 1,35-2,60) ein signifikantes Ergebnis. Grund dafür könnte die in dieser Studie als einzige erniedrigte Odds Ratio mit einem nicht signifikanten Konfidenzintervall im Vergleich zu den anderen Studien mit einer erhöhten Odds Ratio darstellen. Im rezessiven Modell lag die Odds Ratio bei 0,85 (95%-CI, 0,50-1,46) und wies weiterhin ein nicht signifikantes Ergebnis auf.

Drei der fünf Publikationen zeigten dieselbe Besonderheit in Bezug auf die Verteilung der Genotypenzahlen wie der SPINK5 1103A/G Polymorphismus. Die drei Studien enthielten in ihren Fallgruppen sowie in zwei der Kontrollgruppen eine höhere Anzahl an homozygot mutierten Genotypenträgern (AA) als Probanden mit homozygotem Wildtyp-Genotyp (GG). Aus diesem Grund wurden die Zahlen der AA- und GG-Genotypen in einer zusätzlichen Analyse getauscht, um mögliche Auswirkungen auf das Gesamtergebnis der Metanalyse zu verdeutlichen. Dabei war die Odds Ratio im dominanten Modell mit einem Ergebnis von 0,84 (95%-CI, 0,56-1,27) nicht signifikant. Im rezessiven Modell betrug die Odds Ratio nun 0,49 (95%-CI, 0,31-0,78) und führte folglich nach dem Tausch der Gruppen des homozygot mutierten Genotyps mit den Trägern des homozygoten Wildtyp-Genotyps zu einem signifikanten Ergebnis mit protektivem Effekt im Hinblick auf eine Erkrankung an atopischer Dermatitis. Eine Erklärung dieser ungewöhnlichen Genotypenverteilung wurde in den einzelnen Veröffentlichungen nicht angegeben. Möglicherweise spielt auch hier die Methode der Genotypisierung eine Rolle.

Einige Auswertungen zum SPINK5 1258G/A Polymorphismus ergaben signifikante Ergebnisse bzw. Werte mit einer Tendenz zur Signifikanz. Aufgrund der geringen Anzahl an Publikationen konnte noch keine eindeutige Aussage bezüglich eines erhöhten oder erniedrigten Erkrankungsrisikos getroffen werden. Dafür sind weitere Untersuchungen und Veröffentlichungen notwendig.

5.3. Interleukin-4 und Interleukin-13

IL-4 und IL-13 gelten als proinflammatorische Zytokine, die im Rahmen der TH2-Immunantwort freigesetzt werden und Entzündungsreaktionen mit einer vermehrten Produktion von IgE-Antikörpern fördern. Diese Prozesse spielen bei der Genese der atopischen Dermatitis eine bedeutende Rolle. [62] Somit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen jeweils einem Polymorphismus des IL-4- sowie IL-13-Gens, welche sich beide auf Chromosom 5q31-33 befinden [36], im Hinblick auf die Krankheitsentstehung untersucht.

IL-4 -590C/T bzw. rs2243250

Die Metaanalyse zum IL-4 -590C/T Polymorphismus besteht aus zehn Studien. Im dominanten Modell (CC vs. CT+TT) waren die Ergebnisse mit einer Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,40-2,15) nicht signifikant. Es ergab lediglich eine Publikation einen signifikanten Zusammenhang, alle anderen Studien stellten keinen Einfluss auf die Krankheitsentstehung fest. Allerdings konnte in acht Veröffentlichungen eine erhöhte Odds Ratio beobachtet werden. Das Ergebnis des rezessiven Modells (CC+CT vs. TT) war mit einer Odds Ratio von 1,22 (95%-CI, 0,99-1,51) ebenfalls nicht signifikant. Allerdings konnte der Odds Ratio und dem Konfidenzintervall eine Tendenz in Richtung eines signifikant erhöhten Erkrankungsrisikos entnommen werden. Für Shang et al., 2016 [63] wurde als einzige Studie ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko berechnet. Sechs Studien konnte eine erhöhte Odds Ratio entnommen werden. Bei zwei Publikationen lag diese genau bei eins.

Die Ergebnisse der Studie von Gharagozlou et al. [19] wichen sowohl im dominanten Modell mit einer erniedrigten Odds Ratio von 0,03 (95%-CI, 0,01-0,07) als auch im rezessiven Modell bezüglich der oberen unendlichen Grenze des Konfidenzintervalls („infinity“) von den Werten der übrigen Veröffentlichungen ab. In dieser Publikation wurde in der Fallgruppe lediglich ein Proband mit homozygot mutiertem Genotyp (TT) untersucht. Die Kontrollgruppe wies keinen Träger dieses Genotyps auf. Aus diesem Grund blieb diese Studie in einer weiteren Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Dabei konnte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,34 (95%-CI, 1,01-1,77) ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. Das Risiko an einer Neurodermitis zu erkranken war bei Ausschluss dieser Publikation erhöht. Im rezessiven Modell blieben die Werte mit einer Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 0,98-1,50) nahezu unverändert im nicht signifikanten Bereich.

Eine ähnliche Veränderung konnte im dominanten Modell der Sensitivitätsanalyse zum erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Angabe in den Studien vernommen werden. In sieben Publikationen war das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt, drei erwähnten dieses nicht und wurden folglich in einer weiteren Analyse nicht mit ausgewertet. Dabei ergab die Odds Ratio des dominanten Modells mit 1,41 (95%-CI, 1,03-1,94) ein signifikant erhöhtes Erkrankungsri-

siko. Im rezessiven Modell zeigte sich mit einer Odds Ratio von 1,21 (95%-CI, 0,98-1,50) weiterhin ein nicht signifikantes Ergebnis. Die Berechnung mithilfe des Kalkulators [57] erbrachte in sechs Studien ein erfülltes und in vier ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Von den zuletzt genannten konnten bei Chang et al., 2006 [10] [79] sowie Kayserova et al., 2012 [30] Abweichungen von den Angaben in den Veröffentlichungen berechnet werden. Eine Erklärung dafür war den Studien nicht zu entnehmen, da diese lediglich das Ergebnis, nicht jedoch das Signifikanzniveau der Berechnung mitteilten. In einer Sensitivitätsanalyse bestehend aus den sechs Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium betrug die Odds Ratio im dominanten Modell 1,32 (95%-CI, 0,94-1,86). Es konnte somit keine Differenz zum nicht signifikanten Ergebnis der Metaanalyse dieses Modells beobachtet werden. Das rezessive Modell hingegen stellte mit einer Odds Ratio von 1,27 (95%-CI, 1,00-1,62) ein signifikantes Erkrankungsrisiko dar.

Beim Ausschluss der beiden Studien von Chang et al., 2006 [10] und Kayserova et al., 2012 [30], welche zusätzliche Komorbiditäten des atopischen Formenkreises beschrieben, lag die Odds Ratio des dominanten Modells mit 0,79 (95%-CI, 0,29-2,13) nach wie vor im nicht signifikanten Bereich. Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio von 1,29 (95%-CI, 1,02-1,64) ein nahezu identisches Ergebnis wie die Analyse zum berechneten Hardy-Weinberg-Equilibrium. Hierbei konnten signifikant erhöhte Werte festgestellt werden.

In der Analyse der sechs Publikationen mit Probanden, die eine extrinsische Form der atopischen Dermatitis mit erhöhten IgE-Antikörpern im Serum aufwiesen, konnte in keinem der Modelle eine signifikante Beeinflussung des Gesamtergebnisses aufgezeigt werden. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 0,79 (95%-CI, 0,21-2,98) und im rezessiven Modell bei 1,03 (95%-CI, 0,75-1,40).

In fünf Studien konnte in den Fall- und Kontrollgruppen dieselbe Besonderheit in der Genotypenverteilung wahrgenommen werden wie sie bereits bei den beiden SPINK5 Polymorphismen beschrieben wurde. Die Anzahl der Träger des homozygot mutierten Genotyps (TT) war größer als die des homozygoten Wildtyp-Genotyps (CC). Infolgedessen erfolgte auch hier in einer weiteren Auswertung in beiden Gruppen ein Tausch der Zahlen des TT- mit dem CC-Genotyp. Weder im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,72 (95%-CI, 0,41-1,27) noch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,924 (95%-CI, 0,622-1,372) waren die Ergebnisse signifikant. Anschließend wurden diese fünf Publikationen in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Hierbei erbrachten sowohl das dominante Modell mit einer Odds Ratio von 0,64 (95%-CI, 0,15-2,65) als auch das rezessive Modell mit einer Odds Ratio von 1,29 (95%-CI, 0,63-2,65) nicht signifikante Ergebnisse. Es fiel auf, dass vier der fünf genannten Studien mit dieser beschriebenen Genotypenverteilung eine asiatische Her-

kunft aufwiesen. Möglicherweise sind die Träger des homozygot mutierten Allels (T) in dieser Region häufiger zu finden.

Yang et al., 2017 [79] wiesen in ihrer Metaanalyse zum IL-4 -590C/T Polymorphismus mit einer Odds Ratio von 1,36 (95%-CI, 0,95-1,95) im dominanten Modell sowie einer Odds Ratio von 1,10 (95%-CI, 0,77-1,58) im rezessiven Modell keinen signifikanten Einfluss des Polymorphismus auf eine Erkrankung an atopischer Dermatitis nach. Ähnliche nicht signifikante Ergebnisse wurden in der Arbeit von Kilic, 2016 [31] beschrieben. Bei Liang et al., 2017 [35] ergaben sowohl das dominante Modell mit einer Odds Ratio von 1,33 (95%-CI, 1,00-1,76) als auch das rezessive Modell mit einer Odds Ratio von 1,27 (95%-CI, 1,00-1,61) ein signifikantes Erkrankungsrisiko.

Da sich die Ergebnisse dieser Metaanalyse im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,22 (95%-CI, 0,99-1,51) im Grenzbereich eines erhöhten Erkrankungsrisikos befinden, bedarf es zukünftig weiterer Untersuchungen zum IL-4 -590C/T Polymorphismus, um diesbezüglich eine eindeutige Aussage treffen zu können.

IL-13 4257G/A bzw. rs20541

Vier Publikationen zum IL-13 4257G/A Polymorphismus waren für eine Metaanalyse geeignet. Zu beiden Modellen gab es eine relativ homogene Studienlage. Im dominanten Modell (GG vs. GA+AA) konnten bei drei der vier Studien signifikant erhöhte Werte festgestellt werden. Auch das Gesamtergebnis dieses Modells ergab mit einer Odds Ratio von 1,42 (95%-CI, 1,17-1,42) ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko. Ein solcher Zusammenhang zeigte sich ebenfalls im rezessiven Modell (GG+GA vs. AA) mit einer Odds Ratio von 1,49 (95%-CI, 1,09-2,03). Alle Studien dieses Modells ergaben eine erhöhte Odds Ratio.

Drei Studien beschrieben ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Lediglich Tsunemi et al., 2002 [74] machten dazu keine Angabe. Folglich wurde eine Analyse ohne die zuletzt genannte Veröffentlichung durchgeführt. Beiden Modellen konnten mit einer Odds Ratio von 1,36 (95%-CI, 1,11-1,67) im dominanten und einer Odds Ratio von 1,44 (95%-CI, 1,03-2,01) im rezessiven Modell weiterhin signifikante Ergebnisse entnommen werden. In allen Publikationen wurde mithilfe des Kalkulators [57] zur Überprüfung der Angaben in den Publikationen ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium errechnet.

Die drei japanischen Veröffentlichungen wurden einer weiteren Sensitivitätsanalyse unterzogen um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Herkunft und dem Auftreten einer atopischen Dermatitis zu veranschaulichen. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 1,37 (95%-CI, 1,12-1,68) und die des rezessiven Modells bei 1,58 (95%-CI, 1,14-2,18). Somit scheint in Japan das Vorliegen dieses Polymorphismus mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einherzugehen.

Zusammenfassend ergaben alle Auswertungen zum IL-13 4257G/A Polymorphismus in beiden Modellen signifikante Ergebnisse, die ein erhöhtes Risiko für atopische Dermatitis aufzeigten. Aufgrund der geringen Studienanzahl ist es sinnvoll diese Ergebnisse in zukünftigen Publikationen zu bekräftigen und in einer Metaanalyse weiterzuführen.

5.4. Interleukin-4-Rezeptor alpha

Der aus zwei Untereinheiten bestehende IL-4R bindet einerseits IL-4 sowie IL-13 an seine α -Untereinheit. Andererseits wird die Wirkung dieser Zytokine durch die γ -Untereinheit verstärkt und die mit der Neurodermitis einhergehende Produktion an IgE-Antikörpern gesteigert. [21] Im Hinblick auf die Genese einer atopischen Dermatitis infolge von Missense-Mutationen im IL-4R α -Gen auf Chromosom 16p12.1 [45] wurden in dieser Metaanalyse die beiden Polymorphismen des IL-4R α +1902A/G sowie +4679A/G untersucht.

IL-4R α +1902A/G (R576Q) bzw. rs1801275

Die Metaanalyse zum IL-4R α +1902A/G beinhaltet sechs Publikationen. Im dominanten Modell konnten zwei Studien mit signifikantem Einfluss auf das Erkrankungsrisiko vernommen werden. Die restlichen vier Veröffentlichungen lagen außerhalb des signifikanten Bereichs. Insgesamt wurde im dominanten Modell (AA vs. AG+GG bzw. QQ vs. RQ+RR) eine Odds Ratio von 1,28 (95%-CI, 0,79-2,07) und somit ein nicht signifikantes Ergebnis berechnet. Im rezessiven Modell konnte in allen Studien bis auf Miyake et al., 2013 [40] eine deutlich erhöhte Odds Ratio festgestellt werden. Insgesamt ergab das rezessive Modell (AA+AG vs. GG bzw. QQ+RQ vs. RR) eine Odds Ratio von 1,929 (95%-CI, 1,148-3,240) und somit ein Ergebnis im signifikanten Bereich. Das Risiko an einer Neurodermitis zu erkranken ist folglich bei einem Tausch der Aminosäuren Glutamin und Arginin (R576Q) [23] im Rahmen der Proteinbiosynthese erhöht.

In drei Veröffentlichungen fehlten Angaben zum Hardy-Weinberg-Equilibrium, weshalb diese in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurden. Dabei lag die Odds Ratio im dominanten Modell bei 1,09 (95%-CI, 0,57-2,08) und im rezessiven Modell bei 1,372 (95%-CI, 0,242-7,789). Bei der Analyse der Studien mit erfüllttem Hardy-Weinberg-Equilibrium konnten nun in beiden Modellen Werte außerhalb des signifikanten Bereichs beobachtet werden. Nach eigener Berechnung mit dem Kalkulator [57] ergaben die Werte in allen Studien ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium.

In einer zusätzlichen Auswertung blieb die Publikation von Kayserova et al., 2012 [30] unberücksichtigt, da ein Teil der Neurodermitiker zusätzlich an allergischer Rhinitis und/ oder Asthma bronchiale erkrankt war. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 1,43 (95%-CI, 0,81-2,54) und damit nicht im signifikanten Bereich. Im rezessiven Modell konnte wie bei der ursprünglichen Analyse aller sechs Veröffentlichungen mit einer Odds Ratio von 2,097 (95%-

CI, 1,201-3,659) ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko vernommen werden. Somit hatte das Vorliegen von Komorbiditäten in dieser Studie keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse.

Eine weitere Analyse wurde ohne die Veröffentlichung von Hershey et al., 1997 [21] durchgeführt, da in der Fallgruppe weniger als 50 Probanden untersucht wurden. Im dominanten Modell wurde mit einer Odds Ratio von 1,23 (95%-CI, 0,74-2,03) weiterhin kein signifikantes Ergebnis erbracht. Das rezessive Modell zeigte weiterhin mit einer Odds Ratio von 1,883 (95%-CI, 1,110-3,196) ein im signifikanten Bereich liegendes Ergebnis. Folglich wirkte sich die geringe Anzahl an Studienteilnehmer in dieser Publikation nicht auf die Ergebnisse der Metaanalyse aus.

Im rezessiven Modell der Gesamtanalyse des IL-4R α +1902A/G Polymorphismus konnte ein signifikantes Erkrankungsrisiko angenommen werden. Da lediglich sechs Veröffentlichungen in dieser Arbeit berücksichtigt werden konnten, ist eine Erweiterung der Metaanalyse um weitere Studien sinnvoll.

IL-4R α +4679A/G (Ile50Val) bzw. rs1805010

Insgesamt wurden fünf Studien in der Metaanalyse aufgeführt. Im dominanten Modell publizierten zwei Autoren Ergebnisse mit statistischer Relevanz in Bezug auf ein erhöhtes Risiko an atopischer Dermatitis zu erkranken. Eine Studie zeigte signifikante Ergebnisse mit protektivem Einfluss. Die Ergebnisse der anderen beiden Veröffentlichungen lagen außerhalb des signifikanten Bereichs. Im dominanten Modell (AA vs. AG+GG) ergab die Odds Ratio mit 1,38 (95%-CI, 0,55-3,46) kein signifikantes Ergebnis. Auch im rezessiven Modell (AA+AG vs. GG) konnte mit einer Odds Ratio von 1,47 (95%-CI, 0,96-2,27) kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Im zuletzt genannten Modell wiesen lediglich Hussein et al., 2014 [23] signifikante Werte auf. In dieser Studie wurde mit einer Odds Ratio von 8,08 (95%-CI, 1,04-362,14) eine relativ hohe Odds Ratio mit einem breitem Konfidenzintervall berechnet. In allen Publikationen konnte, mit Ausnahme der Studie von Tanaka et al., 2012 [68], eine erhöhte Odds Ratio beobachtet werden. Die Gesamtheit dieser Werte könnte das tendenziell signifikant erhöhte Risiko im rezessiven Modell erklären.

Oiso et al., 2000 [45] sowie Hussein et al., 2016 [24] gaben das Hardy-Weinberg-Equilibrium in ihren Veröffentlichungen nicht an. Aus diesem Grund wurden diese im Rahmen einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Hierbei konnten sowohl im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,30-2,90) als auch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,38 (95%-CI, 0,84-2,27) keine signifikanten Ergebnisse und somit keine Veränderungen der Gesamtauswertungen der Metaanalyse vernommen werden. Die

Berechnungen mithilfe des Kalkulators [57] zeigten in allen Studien ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Vier der fünf Publikationen beschrieben bei einem Großteil ihrer Probanden mit atopischer Dermatitis erhöhte Serumspiegel an IgE-Antikörpern. Um den Zusammenhang zwischen dem IL-4R α +4679A/G Polymorphismus und dem Erkrankungsrisiko an der extrinsischen Form der Neurodermitis zu veranschaulichen wurden diese vier Studien einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Die Odds Ratio ergab im dominanten Modell 1,36 (95%-CI, 0,46-4,00) und im rezessiven Modell 1,53 (95%-CI, 0,96-2,45). Keines der beiden Modelle lag somit im signifikanten Bereich. Das Ergebnis des rezessiven Modells zeigte jedoch tendenziell in Richtung eines signifikant erhöhten Erkrankungsrisikos.

Nach Ausschluss von zwei Studien, die weniger als 50 Probanden in den Fallgruppen beinhalteten, wies das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 2,17 (95%-CI, 0,71-6,66) keinen signifikanten Einfluss auf eine Erkrankung an atopischer Dermatitis nach. Im rezessiven Modell hingegen konnte mit einer Odds Ratio von 2,00 (95%-CI, 1,15-3,51) ein Ergebnis im signifikanten Bereich festgestellt werden. Eine Auswertung ohne diese beiden Publikationen beeinflusste somit das Ergebnis der Gesamtanalyse in Richtung eines erhöhten Erkrankungsrisikos.

Zusammenfassend zeigte das dominante Modell eine relativ heterogene Studienlage. Beide Modelle erbrachten beim Einschluss aller Studien nicht signifikante Ergebnisse. Im rezessiven Modell gingen die Werte der Odds Ratio und des Konfidenzintervalls in Richtung eines erhöhten Erkrankungsrisikos. Um diesbezüglich genauere Aussagen treffen zu können, sind auch zu diesem Polymorphismus in Zukunft weitere Untersuchungen und Veröffentlichungen notwendig.

5.5. Interleukin-10

Als antiinflammatorisches Zytokin kommt IL-10 eine bedeutende Funktion in der Regulierung der TH1- und TH2-Immunantwort zu. [5] In der Promotorregion des IL-10-Gens auf Chromosom 1q31-q32 [7] wurden bereits mehrere Polymorphismen im Hinblick auf die Entstehung inflammatorischer sowie infektiöser Erkrankungen, wie auch der atopischen Dermatitis, identifiziert. [5] Aus diesem Grund wurden drei Polymorphismen dieser Region bezüglich der Prädisposition an Neurodermitis zu erkranken genauer betrachtet.

IL-10 -1082A/G bzw. rs1800896

In die Metaanalyse zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus wurden zwölf Publikationen eingeschlossen. Im dominanten Modell fiel auf, dass keine der Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für atopische Dermatitis aufwies. In vier Veröffentlichungen wurden Werte im

protektiven Bereich festgestellt. In den übrigen acht Studien konnten keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden. Die Auswertung aller Veröffentlichungen ergab im dominanten Modell (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC) mit einer Odds Ratio von 0,76 (95%-CI, 0,56-1,04) ein Ergebnis außerhalb des signifikanten Bereichs. Eine Tendenz dieser Werte in Richtung eines protektiven Einflusses auf die Krankheitsentstehung war jedoch ersichtlich. Im rezessiven Modell konnte bei Bin Huraib et al., 2018 [7] ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko und bei Behniafard et al., 2018 [5] ein signifikant protektiver Einfluss auf die Krankheitsentstehung beobachtet werden. Alle anderen acht Publikationen sowie das Gesamtergebnis des rezessiven Modells (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC) mit einer Odds Ratio von 0,873 (95%-CI, 0,516-1,480) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem vorliegenden Polymorphismus und einer Erkrankung an Neurodermitis.

Weiterhin wurden in einer Sensitivitätsanalyse die Veröffentlichung von Kayserova et al., 2012 [30] aufgrund eines nicht erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums sowie zwei weitere Studien, welche diesbezüglich keine Angaben machten, ausgeschlossen. Diese Auswertung erbrachte sowohl im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,73 (95%-CI, 0,50-1,07) als auch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,067 (95%-CI, 0,653-1,743) keinen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Auch in der Analyse, welche die sieben Studien beinhaltete, die nach eigener Berechnung das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, konnte weder im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,92 (95%-CI, 0,73-1,15) noch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,869 (95%-CI, 0,650-1,162) ein signifikantes Ergebnis vernommen werden. Bei fünf Publikationen wurde ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium errechnet, von denen zwei Studien abweichende Ergebnisse vom erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium laut Angaben in den jeweiligen Publikationen zeigten.

Vier Studien beschrieben bei einem Teil der Neurodermitiker zusätzliche atopische Erkrankungen und wurden in einer weiteren Analyse nicht mit ausgewertet. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 0,86 (95%-CI, 0,61-1,21), die des rezessiven Modells bei 0,764 (95%-CI, 0,399-1,461). Folglich konnten auch hier in beiden Modellen keine Veränderungen der ursprünglichen Ergebnisse und somit kein signifikanter Einfluss auf die Krankheitsentstehung festgestellt werden.

Um eine mögliche Assoziation zwischen erhöhten IgE-Antikörpern im Serum und der Erkrankung an atopischer Dermatitis vernehmen zu können, wurden die vier Studien, deren Probanden eine extrinsische Form der Neurodermitis aufwiesen, einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse unterzogen. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 0,737 (95%-CI, 0,543-1,001), die des rezessiven Modells bei 0,81 (95%-CI, 0,23-2,88). Beide Ergebnisse waren nicht signifikant. Die Werte des dominanten Modells zeigten jedoch tendenziell einen protektiven Einfluss.

Die beiden Publikationen von Sohn et al., 2006 [64] sowie Chang et al., 2006 [10] wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse des rezessiven Modells aufgrund ihrer im Vergleich zu den übrigen Studien breiten Konfidenzintervalle ausgeschlossen. Das Ergebnis der Metaanalyse des rezessiven Modells änderte sich kaum und war mit einer Odds Ratio von 0,88 (95%-CI, 0,51-1,53) weiterhin nicht signifikant.

In einer weiteren Analyse blieb die Publikation von Jain et al., 2017 [26] unberücksichtigt, da diese zum einen weniger als 50 Probanden mit atopischer Dermatitis untersuchte und zum anderen kein Diagnosekriterium angab. Der Ausschluss dieser einen Studie führte im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,83 (95%-CI, 0,63-1,09) zu keinem signifikanten Ergebnis und somit zu keiner Änderung des Gesamtergebnisses der Metaanalyse.

Reich et al., 2003 [51] untersuchten in ihrer Fallgruppe eine kleinere Anzahl an Trägern des homozygoten Wildtyp-Genotyps (AA) als Probanden vom homozygoten Genotyp des mutierten Allels (GG). Folglich wurden jeweils die Genotypenzahlen der AA- mit der GG-Gruppe getauscht und beide Modelle erneut analysiert. Dabei ergab das dominante Modell mit einer Odds Ratio von 0,740 (95%-CI, 0,549-0,997) nun ein signifikantes Ergebnis mit einem protektiven Einfluss im Hinblick auf die Entstehung einer Neurodermitis. Das rezessive Modell wies mit einer Odds Ratio von 0,837 (95%-CI, 0,496-1,412) weiterhin ein Ergebnis außerhalb des signifikanten Bereichs auf. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Publikation von Reich et al., 2003 [51] ausgeschlossen. Hierbei konnte weder im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,73 (95%-CI, 0,52-1,01) noch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,842 (95%-CI, 0,460-1,541) ein signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko vernommen werden.

Chen et al., 2013 [11] verfassten bereits eine Metaanalyse zum IL-10 -1082A/G Polymorphismus. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 1,02 (95%-CI, 0,81-1,29) und im rezessiven Modell bei 1,03 (95%-CI, 0,76-1,39). In der Veröffentlichung von Kilic, 2016 [31] betrug die Odds Ratio im dominanten Modell 1,09 (95%-CI, 0,87-1,37) und im rezessiven Modell 1,0 (95%-CI, 0,75-1,33). Somit wies keine der beiden Publikationen ein signifikantes Ergebnis auf.

Da in dieser Metaanalyse die Werte beider Modelle außerhalb des signifikanten Bereichs lagen, war anzunehmen, dass der IL-10 -1082A/G Polymorphismus nicht mit einem erhöhten Neurodermitisrisiko einhergeht. Im dominanten Modell dieser Metaanalyse wurden jedoch zu allen zwölf Studien mit einer Odds Ratio von 0,76 (95%-CI, 0,56-1,04) sowie in einigen der Sensitivitätsanalysen Werte mit einer Tendenz in Richtung eines protektiven Einflusses berechnet. Anhand weiterer Studien könnte diesbezüglich möglicherweise ein signifikanter Einfluss des Polymorphismus auf das Risiko an atopischer Dermatitis zu erkranken herausgefunden werden.

IL-10 -592A/C bzw. rs1800872

Es waren sechs Veröffentlichungen zum IL-10 -592A/C Polymorphismus geeignet, um sie in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Im dominanten Modell zeigten lediglich Esposito et al., 2015 [16] ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Bei Sohn et al., 2006 [64] konnte ein signifikant protektiver und in den restlichen vier Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des Polymorphismus und der Erkrankung an Neurodermitis beobachtet werden. Insgesamt lag die Odds Ratio des dominanten Modells (CC vs. AC+AA bzw. GG vs. TG+TT) bei 1,040 (95%-CI, 0,615-1,758) und ergab somit kein signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell (CC+AC vs. AA bzw. GG+TG vs. TT) zeigte keine der sechs Publikationen Ergebnisse im signifikanten Bereich. Eine erhöhte Odds Ratio konnte jedoch in vier Studien vernommen werden. Das Gesamtergebnis erbrachte mit einer Odds Ratio von 1,19 (95%-CI, 0,89-1,60) keinen signifikanten Einfluss auf die Genese einer atopischen Dermatitis.

Vier Studien beschrieben ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium. Die beiden Publikationen, in denen Angaben dazu fehlten, blieben in einer weiteren Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Im dominanten Modell konnte mit einer Odds Ratio von 0,950 (95%-CI, 0,376-2,400) weiterhin kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Im rezessiven Modell hingegen ergab die Odds Ratio mit 1,38 (95%-CI, 1,00-1,90) ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an Neurodermitis. Zur Überprüfung des in den Studien angegebenen Hardy-Weinberg-Equilibriums wurde dieses mithilfe eines Kalkulators [57] nachgerechnet. Dabei war das Hardy-Weinberg-Equilibrium in allen sechs Publikationen erfüllt.

In einer zusätzlichen Auswertung wurde die Veröffentlichung von Kayserova et al., 2012 [30] ausgeschlossen, da mehr als 20% der Probanden mit atopischer Dermatitis gleichzeitig an Asthma bronchiale und/oder allergischer Rhinitis erkrankt waren. Dies wirkte sich in keinem der beiden Modelle auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse aus. Sowohl im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 1,220 (95%-CI, 0,710-2,097) als auch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,15 (95%-CI, 0,85-1,56) lagen die Ergebnisse außerhalb des signifikanten Bereichs.

Die Publikation von Sohn et al., 2006 [64] wies zwei Besonderheiten auf. Zum einen beinhalteten die Fall- und Kontrollgruppe mehr Probanden vom homozygot mutierten Genotyp (AA) als Träger des homozygoten Wildtyp-Genotyps (CC). Zum anderen wurde für diese Studie im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,020 (95%-CI, 0,001-0,380) ein Ergebnis berechnet, welches im Vergleich zu den anderen Publikationen dieser Analyse einen protektiven Einfluss zeigte. Somit erfolgte in einer Sensitivitätsanalyse zunächst aufgrund der beschriebenen Genotypenverteilung jeweils ein Tausch der Genotypenzahlen der AA- mit der CC-Gruppe in dieser Studie. Hierbei konnte weder dem dominanten Modell mit einer

Odds Ratio von 1,08 (95%-CI, 0,74-1,57) noch dem rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,88-1,80) ein signifikantes Ergebnis entnommen werden. Anschließend wurde eine weitere Auswertung ohne die Studie von Sohn et al., 2006 [64] durchgeführt. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 1,14 (95%-CI, 0,72-1,79) und im rezessiven Modell bei 1,22 (95%-CI, 0,80-1,84). Folglich zeigte ein Ausschluss dieser Publikation, dass weder das Vorliegen dieser Genotypenverteilung noch die auffällig protektiven Werte dieser Veröffentlichung im dominanten Modell das Gesamtergebnis der Metaanalyse beeinflussten.

Anhand der bisherigen Studienlage zum IL-10 -592A/C Polymorphismus konnte weder im dominanten noch im rezessiven Modell eine Assoziation zu einem erhöhten Neurodermitisrisiko festgestellt werden.

IL-10 -819T/C bzw. rs1800871

In die Metaanalyse des IL-10 -819T/C Polymorphismus wurden fünf Publikationen einbezogen. In beiden Modellen wurde, außer bei den Studien von Kayserova et al., 2012 [30] im dominanten sowie Stavric et al., 2012 [65] im rezessiven Modell mit signifikant protektiven Werten, bei keiner der Veröffentlichungen ein signifikanter Einfluss nachgewiesen. Insgesamt erbrachten sowohl das dominante Modell (CC vs. CT+TT) mit einer Odds Ratio von 0,82 (95%-CI, 0,54-1,25) als auch das rezessive Modell (CC+CT vs. TT) mit einer Odds Ratio von 1,14 (95%-CI, 0,83-1,55) Ergebnisse außerhalb des signifikanten Bereichs.

Zwei Publikationen gaben das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht an. Die drei Studien, welche dieses als erfüllt beschrieben, ergaben in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse mit einer Odds Ratio von 0,71 (95%-CI, 0,33-1,50) im dominanten Modell und einer Odds Ratio von 1,33 (95%-CI, 0,94-1,87) im rezessiven Modell keine signifikante Beeinflussung im Hinblick auf die Entstehung einer Neurodermitis. Mithilfe des Kalkulators [57] wurde in drei Studien ein erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium berechnet. Abweichungen von den Angaben der Studien wurden bei Sohn et al., 2006 [64] und Kayserova et al., 2012 [30] mit einem nicht erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibrium beobachtet. Infolgedessen wurden diese beiden Publikationen in einer weiteren Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Weder das dominante Modell mit einer Odds Ratio von 1,08 (95%-CI, 0,81-1,46) noch das rezessive Modell mit einer Odds Ratio von 0,86 (95%-CI, 0,49-1,49) ergaben signifikante Ergebnisse.

Auch bei diesem IL-10 Polymorphismus führte das Vorliegen zusätzlicher Komorbiditäten in der Studie von Kayserova et al., 2012 [30] in einer weiteren Auswertung zum Ausschluss dieser Publikation. Die Odds Ratio des dominanten Modells lag bei 0,97 (95%-CI, 0,73-1,28), die des rezessiven Modells bei 1,09 (95%-CI, 0,79-1,50). Folglich konnte in keinem der beiden Modelle eine signifikante Auswirkung auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse angenommen werden.

Bei der Studie von Sohn et al., 2006 [64] lag in der Fall- und der Kontrollgruppe dieselbe Genotypenverteilung mit einer erhöhten Anzahl an Trägern des homozygot mutierten Genotyps (TT) im Vergleich zum homozygoten Wildtyp-Genotyp (CC) wie beim IL-10 -592A/C Polymorphismus vor. Aus diesem Grund wurden die Zahlen der TT- und der CC-Gruppen miteinander getauscht und einer weiteren Analyse unterzogen. In keinem der beiden Modelle war das Ergebnis mit einer Odds Ratio von 0,89 (95%-CI, 0,72-1,12) im dominanten sowie einer Odds Ratio von 1,26 (95%-CI, 0,83-1,92) im rezessiven Modell signifikant. Ähnliche Werte folgten in einer weiteren Sensitivitätsanalyse, welche die Publikation von Sohn et al., 2006 [64] ausschloss. Diese erbrachte weder im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,93 (95%-CI, 0,72-1,22) noch im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,99 (95%-CI, 0,61-1,63) Veränderungen des nicht signifikanten Gesamtergebnisses.

Zusammenfassend konnte in der Analyse der bisher publizierten Studien zum IL-10 -819T/C Polymorphismus weder im dominanten noch im rezessiven Modell ein signifikanter Einfluss auf die Genese einer atopischen Dermatitis vermerkt werden.

5.6. Interleukin-18

IL-18 spielt in Abhängigkeit anderer Zytokine sowohl bei der TH1- als auch bei der TH2- Immunantwort eine Rolle. [44] Es fördert inflammatorische Prozesse, indem es Mast- und T-Zellen aktiviert, die ihre Mediatoren freisetzen. Dazu gehören unter anderem IL-4 und IL-13, wodurch einerseits die TH2-Immunantwort als auch die IgE-Synthese gesteigert werden. Das IL-18-Gen auf Chromosom 11q22.2-22.3 wurde somit als begünstigend im Hinblick auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis beschrieben. [71] Demnach erscheint es sinnvoll, alle bisher veröffentlichten Studien zum IL-18 -137G/C Polymorphismus in einer Metaanalyse zusammenzufassen und den Einfluss auf die Genese einer Neurodermitis zu untersuchen.

IL-18 -137G/C bzw. rs187238

In der Metaanalyse wurden acht Studien ausgewertet. Das dominante Modell zeigte eine heterogene Studienlage. Lediglich bei Luo et al., 2008 [79] konnten signifikant erhöhte Werte festgestellt werden. Zwei Publikationen beschrieben einen protektiven Einfluss und fünf ergaben keinen Zusammenhang. Insgesamt erbrachte das dominante Modell (GG vs. GC+CC) mit einer Odds Ratio von 0,58 (95%-CI, 0,30-1,10) ein nicht signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell (GG+GC vs. CC) konnte bei allen Studien eine erniedrigte Odds Ratio beobachtet werden. Die Analyse aller Publikationen dieses Modells wies mit einer Odds Ratio von 0,238 (95%-CI, 0,142-0,399) ein Ergebnis im signifikanten Bereich mit protektivem Einfluss auf.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden zum Hardy-Weinberg-Equilibrium erstellt. Sechs Veröffentlichungen gaben dieses als erfüllt an. In zwei Publikationen fehlten Angaben dazu, weshalb diese in einer Analyse ausgeschlossen wurden. Die Odds Ratio lag im dominanten Modell bei 1,00 (95%-CI, 0,71-1,40) und im rezessiven Modell bei 0,442 (95%-CI, 0,174-1,119). Somit konnte in keinem der beiden Modelle der Auswertung zu den Studien mit Angabe eines erfüllten Hardy-Weinberg-Equilibriums eine signifikante Beeinflussung nachgewiesen werden. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde mithilfe eines Kalkulators [57] in allen Publikationen überprüft. Dabei wurde lediglich bei Trzeciak et al., 2010 [70] ein nicht erfülltes Hardy-Weinberg-Equilibrium berechnet. In allen anderen Studien war dieses erfüllt. Folglich wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse ohne die Veröffentlichung von Trzeciak et al., 2010 [70] durchgeführt. Diese ergab im dominanten Modell mit einer Odds Ratio von 0,69 (95%-CI, 0,36-1,33) kein signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell betrug die Odds Ratio 0,265 (95%-CI, 0,146-0,482). Diese Werte bekräftigten einen signifikant protektiven Einfluss. Somit hatte der Ausschluss der Studie mit nicht erfülltem Hardy-Weinberg-Equilibrium keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse.

Vier Studien umfassten in ihren Fallgruppen weniger als 50 Probanden. Um die Aussagekraft der Odds Ratio des Gesamtergebnisses zu erhöhen, blieben diese in einer Sensitivitätsanalyse unberücksichtigt. Im dominanten Modell wurde mit einer Odds Ratio von 0,57 (95%-CI, 0,20-1,56) weiterhin ein nicht signifikantes Ergebnis und im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,187 (95%-CI, 0,105-0,335) ein signifikant protektives Ergebnis berechnet. Die geringe Anzahl an Teilnehmern mit atopischer Dermatitis in diesen vier Publikationen wirkte sich folglich nicht auf das Gesamtergebnis aus.

In zwei Publikationen wurde bei einem Teil der an Neurodermitis Erkrankten eine Assoziation zu anderen atopischen Erkrankungen beobachtet. Infolgedessen wurden diese in einer weiteren Analyse nicht mit eingeschlossen. Die Ergebnisse der beiden Modelle zeigten keine Veränderungen im Hinblick auf die ursprüngliche Analyse aller Studien. Das dominante Modell erbrachte mit einer Odds Ratio von 0,60 (95%-CI, 0,27-1,35) kein signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell wurde mit einer Odds Ratio von 0,202 (95%-CI, 0,087-0,465) weiterhin ein signifikant protektiver Einfluss festgestellt.

Die fünf Publikationen mit Studienteilnehmern asiatischer Herkunft wurden einer weiteren Auswertung unterzogen. Im dominanten Modell lag die Odds Ratio bei 0,83 (95%-CI, 0,42-1,64) und im rezessiven Modell bei 0,266 (95%-CI, 0,067-1,064). Somit konnte in keinem der beiden Modelle ein Zusammenhang zwischen den asiatischen Probanden und der Erkrankung an atopischer Dermatitis nachgewiesen werden.

Insgesamt konnte im dominanten Modell der Metaanalyse aller Studien des IL-18 -137G/C Polymorphismus keine signifikante Beeinflussung des Erkrankungsrisikos beschrieben wer-

den. Das Ergebnis des rezessiven Modells hingegen zeigte einen protektiven Einfluss im Hinblick auf die Entstehung einer Neurodermitis.

Die jüngste Metaanalyse zum IL-18 -137G/C Polymorphismus wurde von Yang et al., 2017 [79] veröffentlicht. Diese ergab ähnliche Ergebnisse und beschrieb im rezessiven Modell mit einer Odds Ratio von 0,31 (95%-CI, 0,16-0,61) ebenfalls einen signifikant protektiven Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

5.7. Limitationen und Schlusswort

Beim Verfassen dieser Metaanalyse traten Einschränkungen auf, die es zu erläutern gilt. Aufgrund der Tatsache, dass diese Arbeit von einer Einzelperson ohne die Kontrolle anderer Personen durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen, dass bei der Literaturrecherche zu allen Polymorphismen einzelne Publikationen übersehen wurden. Außerdem konnten mögliche Interaktionen zwischen der Wirkung zweier oder mehrerer Polymorphismen im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden. Hinzu kommt, dass lediglich englischsprachige Veröffentlichungen in die Analyse einbezogen wurden. Folglich ist es nicht möglich die Auswirkungen eines Ausschlusses anderssprachiger Studien sowie Publikationen, deren Daten nicht vollständig angegeben waren, zu veranschaulichen. Einzelne Daten, die aufgrund eines fehlenden Zugangs zu einer Primärquelle dieser nicht entnommen werden konnten oder in dieser Studie unvollständig aufgeführt waren, wurden aus bereits bestehenden Metaanalysen bezogen. Dies stellte ebenfalls eine mögliche Fehlerquelle dar.

Die Fall- und Kontrollgruppen konnten im Hinblick auf bestimmte Eigenschaften der Studien bzw. Probanden nicht immer in weitere Untergruppen eingeteilt werden, da einige Publikationen auf die Angabe bestimmter Charakteristiken verzichteten. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, bestimmte Daten der Probanden sowie der Auswertung in jeder Veröffentlichung zu atopischer Dermatitis, wenn möglich bereits im Abstract, aufzulisten. Dazu zählen unter anderem vollständige Darstellungen der Genotypenverteilungen in den Fall- und Kontrollgruppen, des Durchschnittsalters inklusive der Standardabweichung sowie der Geschlechterverteilung der Teilnehmer. Zur Unterscheidung einer early-onset- von einer late-onset-Form der Neurodermitis sollte das Alter der Erstmanifestation der Erkrankung in allen Studien dargestellt werden. Außerdem wären einheitliche Kriterien zur Diagnosestellung einer Neurodermitis wünschenswert, da diesbezüglich große Unterschiede - von einer elterlichen Anamnese mit körperlicher Untersuchung der Probanden bis hin zu wissenschaftlichen Kriterienkatalogen - mit verschiedenen zu erfüllenden Punkten bestehen. Weiterhin wäre bei allen Patienten eine Beschreibung der Ausprägungsform des Ekzems zur Beurteilung des Schweregrads hilfreich. Zur Einteilung der Neurodermitis in die extrinsische bzw. intrinsische Form wäre eine Bestimmung der Serumspiegel an IgE-Antikörpern bei allen Studienteilnehmern von

Vorteil. Der p-Wert des berechneten Hardy-Weinberg-Equilibriums sollte mit dem bei der Kalkulation verwendeten Signifikanzniveau in jeder Publikation vermerkt werden. Die Berücksichtigung all dieser aufgeführten Aspekte könnte eine einheitliche Analyse sämtlicher Studien ermöglichen.

Weiterhin ist die Beurteilung von Publication Bias bei Polymorphismen mit geringer Studienanzahl trotz fehlender Hinweise im Egger-Test und den erstellten Funnel Plots nur bedingt möglich.

Hinzu kommt, dass zu allen Polymorphismen lediglich das dominante sowie rezessive Modell ausgewertet wurden. Die Ergebnisse anderer Modelle sowie deren Auswirkung auf die Genese einer atopischen Dermatitis konnten folglich nicht mitbeurteilt werden.

Die Auswahl der Polymorphismen im Hinblick auf die Metaanalyse zur genetischen Prädisposition einer Neurodermitis erfolgte nach der Anzahl der bisher veröffentlichten Studien zu den einzelnen Polymorphismen. Der Literaturrecherche konnten mithilfe der Suchmaschinen PubMed und Web of Science einige potenzielle Polymorphismen entnommen werden, zu welchen jedoch oftmals lediglich zwei bis drei Studien veröffentlicht wurden. Voraussetzung für die Darstellung eines Polymorphismus in dieser Metaanalyse war die Verfügbarkeit mindestens vier geeigneter Fall-Kontroll-Studien. Um die Präzision und Entwicklung der Ergebnisse von Polymorphismen mit geringer Anzahl an ausgewerteten Publikationen verfolgen zu können, sind künftig weitere Untersuchungen und Veröffentlichungen notwendig.

Letztendlich wurde die stärkste genetische Prädisposition im Hinblick auf die Krankheitsentstehung einer atopischen Dermatitis mit einer Odds Ratio von 3,98 (95%-CI, 2,64-5,99) beim Filaggrin R2447X Polymorphismus festgestellt. Die Ergebnisse der drei Filaggrin Polymorphismen 2282del4, R501X sowie S3247X zeigten ebenfalls einen Anstieg des Erkrankungsrisikos auf mehr als das Dreifache. Von den Zytokinen wiesen die beiden Polymorphismen IL-4R α +1902A/G im rezessiven sowie IL-13 4257G/A in beiden Modellen einen signifikant erhöhten Einfluss auf die Genese einer Neurodermitis auf.

In den Analysen der rezessiven Modelle des IL-4 -590C/T sowie des SPINK5 1258G/A Polymorphismus konnten Werte im Grenzbereich signifikanter Ergebnisse mit einer Tendenz zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für atopische Dermatitis beobachtet werden.

Das rezessive Modell des IL-18 -137G/C Polymorphismus beschrieb als einziges eine protektive Wirkung bezüglich der Entstehung einer Neurodermitis. Das Ergebnis des IL-10 -1082A/G Polymorphismus lag im dominanten Modell zwar außerhalb des signifikanten Bereichs, allerdings zeigte dieses tendenziell in Richtung eines verringerten Erkrankungsrisikos.

Bei allen anderen Polymorphismen konnten keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

6.1. Literaturverzeichnis

1. Arkwright PD, Chase JM, Babbage S, Pravica V, David TJ, Hutchinson IV (2001) Atopic dermatitis is associated with a low-producer transforming growth factor β 1 cytokine genotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108:281–284
2. Barker JNWN, Palmer CNA, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, Allen MH, Meggitt SJ, Reynolds NJ, Trembath RC, McLean WHI (2007) Null Mutations in the Filaggrin Gene (FLG) Determine Major Susceptibility to Early-Onset Atopic Dermatitis that Persists into Adulthood. *Journal of Investigative Dermatology* 127:564–567
3. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, Illig T, Bühler B, Ring J, Wagenpfeil S, Weidinger S (2007) Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120:1406–1412
4. Beasley R (1998) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 351:1225–1232
5. Behniafard N, Amirzargar AA, Gharagozlou M, Delavari F, Hosseinverdi S, Sotoudeh S, Farhadi E, Mahmoudi M, Khaledi M, Moghaddam ZG, Aghamohammadi A, Rezaei N (2018) Single nucleotide polymorphisms of the genes encoding IL-10 and TGF- β 1 in Iranian children with atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia* 46:155–159
6. Bieber T (2007) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006. Springer, Berlin, Heidelberg
7. Bin Huraib G, Al Harthi F, Arfin M, Al-Sugheyr M, Rizvi S, Al-Asmari A (2018) Cytokine Gene Polymorphisms in Saudi Patients With Atopic Dermatitis: A Case-Control Study. *Biomarker Insights* 13:1–7
8. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, Wilson IJ, Burn J, Reynolds NJ, McLean WHI, Cordell HJ (2008) Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121:940–946
9. Brown SJ, Sandilands A, Zhao Y, Liao H, Relton CL, Meggitt SJ, Trembath RC, Barker JNWN, Reynolds NJ, Cordell HJ, McLean WHI (2008) Prevalent and Low-Frequency Null Mutations in the Filaggrin Gene Are Associated with Early-Onset and Persistent Atopic Eczema. *Journal of Investigative Dermatology* 128:1591–1594
10. Chang YT, Lee WR, Yu CW, Liu HN, Lin MW, Huang CH, Chen CC, Lee DD, Wang WJ, Hu CH, Tsai SF (2006) No association of cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 31:419–423
11. Chen S, Zhao L (2013) Association Between the IL10 -1082A>G (rs1800896) Single-Nucleotide Polymorphism and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis* 24:161–165
12. Cheng D, Hao Y, Zhou W, Ma Y (2014) The Relationship between Interleukin-18 Polymorphisms and Allergic Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2014:1-11

13. Coderch L, López O (2003) Ceramides and Skin Function. *Am J Clin Dermatol* 4:107–129
14. Dežman K, Korošec P, Rupnik H, Rijavec M (2017) SPINK5 is associated with early-onset and CHI3L1 with late-onset atopic dermatitis. *International Journal of Immunogenetics* 44:212–218
15. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Sidbury R (2014) GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *J Am Acad Dermatol* 70:338–351
16. Esposito S, Patria MF, Spina S, Codecà C, Tagliabue C, Zampiero A, Lelii M, Montinaro V, Pelucchi C, Principi N (2015) Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 28:286–295
17. Fölster-Holst R, Stoll M, Koch WA, Hampe J, Christophers E, Schreiber S (2005) Lack of association of SPINK5 polymorphisms with nonsyndromic atopic dermatitis in the population of Northern Germany. *British Journal of Dermatology* 152:1365–1367
18. Gao P-S, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider L, Hanifin JM, Gallo RL, Gao L, Beaty TH, Beck LA, Barnes KC, Leung DY (2009) Filaggrin Mutations That Confer Risk of Atopic Dermatitis Confer Greater Risk for Eczema Herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 124:507–513
19. Gharagozlu M, Behniafard N, Amirzargar AA, Hosseinverdi S, Sotoudeh S, Farhadi E, Khaledi M, Ayran Z, Moghaddam ZG, Mahmoudi M, Aghamohammadi A, Rezaei N (2015) Association Between Single Nucleotide Polymorphisms of the Interleukin-4 Gene and Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 23:96–100
20. Greisenegger EK, Novak N, Maintz L, Bieber T, Zimprich F, Haubenberger D, Gleiss A, Stingl G, Kopp T, Zimprich A (2009) Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 24:607–610
21. Hershey GKK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA (1997) The Association of Atopy with a Gain-of-Function Mutation in the α Subunit of the Interleukin-4 Receptor. *N Engl J Med* 337:1720–1725
22. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DYM (2009) Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124:R7–R12
23. Hussein YM, Shalaby SM, Nassar A, Alzahrani SS, Alharbi AS, Nouh M (2014) Association between genes encoding components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children. *Gene* 545:276–281
24. Hussein YM, Alzahrani SS, Alharthi AA, Alhamzi AS, Ghonaim MM, Alghamdy AAN, El Askary A (2016) Gene Polymorphism of Interleukin-4, Interleukin-4 Receptor and STAT6 in Children with Atopic Dermatitis in Taif, Saudi Arabia. *Immunological Investigations* 45:223–234

25. Ibrahim GH, ElTabbakh MT, Gomaa AHA, Mohamed EA (2012) Interleukin-18 gene polymorphisms in Egyptian patients with allergic diseases. *American Journal of Rhinology & Allergy* 26:385–389
26. Jain C, Das S, Ramachandran VG, Saha R, Bhattacharya SN, Dar S (2017) Malassezia Yeast and Cytokine Gene Polymorphism in Atopic Dermatitis. *J Clin Diagn Res* 11:DC01–DC05
27. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M (2003) Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *British Journal of Dermatology* 148:665–669
28. Kato T, Tsunemi Y, Saeki H, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, Kakinuma T, Kagami S, Fujita H, Tada Y, Sugaya M, Tamaki K (2009) Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients. *Journal of Dermatological Science* 53:162–163
29. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, Hamaguchi H (1998) Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 35:502–504
30. Kayserova J, Sismova K, Zentsova-Jaresova I, Katina S, Vernerova E, Polouckova A, Capkova S, Malinova V, Striz I, Sediva A (2012) 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
31. Kilic N (2016) Die genetische Prädisposition bei atopischer Dermatitis anhand von Polymorphismen : Eine Metaanalyse.
32. Lerbaek A, Bisgaard H, Agner T, Kyvik KO, Palmer CNA, Menné T (2007) Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *British Journal of Dermatology* 157:1199–1204
33. Lesiak A, Kuna P, Zakrzewski M, Geel M van, Bladergroen RS, Przybyłowska K, Stelmach I, Majak P, Hawro T, Sysa-Jedrzejowska A, Narbutt J (2011) Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* 20:491–495
34. Lesiak A, Zakrzewski M, Przybyłowska K, Rogowski-Tylman M, Wozniacka A, Narbutt J (2014) 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
35. Liang J, Liu Y, Xue R, Chen L, Chen H, Shao L, Wang J, Zhang X (2017) Interleukin 4 Y590C/T (rs2243250) Polymorphism Is Associated With Increased Risk of Atopic Dermatitis: Meta-Analysis of Case-Control Studies. *American Contact Dermatitis Society* 28:144-151
36. Liu X, Nickel R, Beyer K, Wahn U, Ehrlich E, Freidhoff LR, Björkstén B, Beaty TH, Huang S-K (2000) An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German Multicenter Atopy Study (MAS-90). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 106:167–170
37. Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F, Schulz F, Esparzagordillo J, Kerscher T, Gruber C, Lau S, Worm M, Keil T (2006) Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118:866–871

38. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M (2011) IL13 genetic polymorphisms, smoking, and eczema in women: a case-control study in Japan. *BMC Med Genet* 12:1-7
39. Miyake Y, Kiyohara C, Koyanagi M, Fujimoto T, Shirasawa S, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y (2011) Case-Control Study of Eczema Associated with IL13 Genetic Polymorphisms in Japanese Children. *Int Arch Allergy Immunol* 154:328–335
40. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M (2013) Case–Control Study of Eczema in Relation to IL4R α Genetic Polymorphisms in Japanese Women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Scandinavian Journal of Immunology* 77:413–418
41. Moll I (ed) (2010) *Duale Reihe Dermatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
42. Morizane S, Ouchida M, Sunagawa K, Sugimoto S, Kobashi M, Sugihara S, Nomura H, Tsuji K, Sato A, Miura Y, Hattori H, Tada K, Huh W-K, Seno A, Iwatsuki K (2018) Analysis of All 34 Exons of the SPINK5 Gene in Japanese Atopic Dermatitis Patients. *Acta Med Okayama* 72:275–282
43. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, Palmer CNA, Smith FJD, McLean WHI, Shimizu H (2009) Prevalent and Rare Mutations in the Gene Encoding Filaggrin in Japanese Patients with Ichthyosis Vulgaris and Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 129:1302–1305
44. Ohnishi H, Kato Z, Watanabe M, Fukutomi O, Inoue R, Teramoto T, Kondo N (2003) Interleukin-18 is associated with the severity of atopic dermatitis. *Allergology International* 52:123–130
45. Oiso N, Fukai K, Ishii M (2000) Interleukin 4 receptor α chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. *British Journal of Dermatology* 142:1003–1006
46. O'Regan GM, Campbell LE, Cordell HJ, Irvine AD, McLean WHI, Brown SJ (2010) Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: An effect supplementary to filaggrin mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125:170–174
47. Osawa K, Etoh T, Ariyoshi N, Ishii I, Ohtani M, Kariya S, Kitada M (2007) Relationship between Kaposi's varicelliform eruption in Japanese patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment and genetic polymorphisms in the IL-18 gene promoter region. *The Journal of Dermatology* 34:531–536
48. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJD, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WHI (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38:441–446
49. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A, Raciborski F, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lipiec A, Piekarska B, Komorowski J, Krzych-Falta E, Namysłowski A, Borowicz J, Kostrzewa G, Majewski S, Płoski R (2011) Filaggrin Gene Defects Are Independent Risk Factors for Atopic Asthma in a Polish Population: A Study in ECAP Cohort. *PLoS One* 6:1–5
50. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G (2011) Phänotypen der atopischen Dermatitis: Phänotypen der atopischen Dermatitis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 9:12–20

51. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Schupp P, Gutgesell C, Hallier E, Ziegler A, Neumann C (2003) Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 148:1237–1241
52. Reich K, Blödorn-Schlicht N, Falk T (2013) Genetische Diagnostik bei entzündlichen Dermatosen - vom Einblick in die Pathophysiologie zur Möglichkeit eines individualisierten Managements. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 11:60–68
53. Ring J, Darsow U (2005) *Atopie und atopisches Ekzem*. Springer, Berlin, Heidelberg
54. Ring J (2012) *Neurodermitis - Atopisches Ekzem*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
55. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S (2009) Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123:1361–1370
56. Rodríguez E, Weidinger S (2015) Genetik des atopischen Ekzems. *Hautarzt* 66:84–89
57. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM (2009) Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Epidemiology* 169:505–514
58. Rogers AJ, Celedón JC, Lasky-Su JA, Weiss ST, Raby BA (2007) Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120:1332–1337
59. Ruether A, Stoll M, Schwarz T, Schreiber S, Fölster-Holst R (2006) Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany. *British Journal of Dermatology* 155:1093–1094
60. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P (2015) Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *British Journal of Dermatology* 172:455–461
61. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, Carrick T, Evans AT, Liao H, Zhao Y, Campbell LE, Schmuth M, Gruber R, Janecke AR, Elias PM, van Steensel MAM, Nagtzaam I, van Geel M, Steijlen PM, Munro CS, Bradley DG, Palmer CNA, Smith FJD, McLean WHI, Irvine AD (2007) Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 39:650–654
62. Scheerer C, Eyerich K (2018) Pathogenese des atopischen Ekzems. *Hautarzt* 69:191–196
63. Shang H, Cao X-L, Wan Y-J, Meng J, Guo L-H (2016) IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children. *Dis Markers* 2016:1–6
64. Sohn MH, Song JS, Kim K-W, Kim E-S, Kim K-E, Lee JM (2006) Association of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphism in Children with Atopic Dermatitis. *The Journal of Pediatrics* 150:106–108
65. Stavric K, Peova S, Trajkov D, Spiroski M (2012) Gene Polymorphisms of 22 Cytokines in Macedonian Children with Atopic Dermatitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 11:37–50

66. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S (2007) Two Common Loss-of-Function Mutations within the Filaggrin Gene Predispose for Early Onset of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 127:722–724
67. Tanaka K, Sugiura H, Uehara M, Hashimoto Y, Donnelly C, Montgomery DS (2001) Lack of association between atopic eczema and the genetic variants of interleukin-4 and the interleukin-4 receptor α chain gene: heterogeneity of genetic backgrounds on immunoglobulin E production in atopic eczema patients. *Clinical & Experimental Allergy* 31:1522–1527
68. Tanaka T, Hitomi Y, Kambayashi Y, Hibino Y, Fukutomi Y, Shibata A, Sigimoto N, Hatta K, Eboshida A, Konoshita T, Nakamura H (2012) The Differences in the Involvements of Loci of Promoter Region and Ile50Val in Interleukin-4 Receptor α Chain Gene between Atopic Dermatitis and Japanese Cedar Pollinosis. *Allergology International* 61:57–63
69. Thomas W, Werner A, Frank A, Matthias A, Tilo B, Thomas D, Regina F-H, Uwe G, Annice H, Julia K, Alexander K, Alexander N, Katja N, Hagen O, Bernhard P, Martin R, Martin S, Peter S-G, Jochen S, Thomas S, Doris S, Margitta W (2016) Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 14:e1–e75
70. Trzeciak M, Glén J, Roszkiewicz J, Nedoszytko B (2010) Association of single nucleotide polymorphism of interleukin-18 with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 24:78–79
71. Trzeciak M, Gleń J, Bandurski T, Sokołowska-Wojdyło M, Wilkowska A, Roszkiewicz J (2011) Relationship between serum levels of interleukin-18, IgE and disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 36:728–732
72. Trzeciak M, Gleń J, Rębała K, Bandurski T, Sikorska M, Nowicki R (2016) Coexistence of 2282del4 FLG gene mutation and IL-18 –137G/C gene polymorphism enhances the risk of atopic dermatitis. *pdia* 1:57–62
73. Trzeciak M, Wessering M, Bandurski T, Glen J, Nowicki R, Pawelczyk T (2016) Association of a Single Nucleotide Polymorphism in a Late Cornified Envelope-like Proline-rich 1 Gene (LELP1) with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 96:459–463
74. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Kakinuma T, Fujita H, Asano N, Tanida Y, Wakugawa M, Torii H, Tamaki K (2002) Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *Journal of Dermatological Science* 30:100–107
75. Van den Oord RAHM, Sheikh A (2009) Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339:1–12
76. Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Norman Klopp, Illig T, Novak N (2007) Filaggrin Mutations Strongly Predispose to Early-Onset and Extrinsic Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 127:724–726
77. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, Ruether A, Klopp N, Vogelberg C, Weiland SK, McLean WHI, von Mutius E, Irvine AD, Kabesch M (2008) Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121:1203–1209

78. Werfel T, Wollenberg A, Pumnea T, Heratizadeh A (2018) Neues in der Systemtherapie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 69:217–224
79. Yang Y, Wang Q, Song X, Jiang W, Tang S, Shen F, Xie S (2017) Association between IL-4, IL-6, IL-18 polymorphisms and atopic dermatitis risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 10:7375–7386
80. Zhao LP, Di Z, Zhang L, Wang L, Ma L, Lv Y, Hong Y, Wei H, Chen HD, Gao XH (2012) Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26:572–577

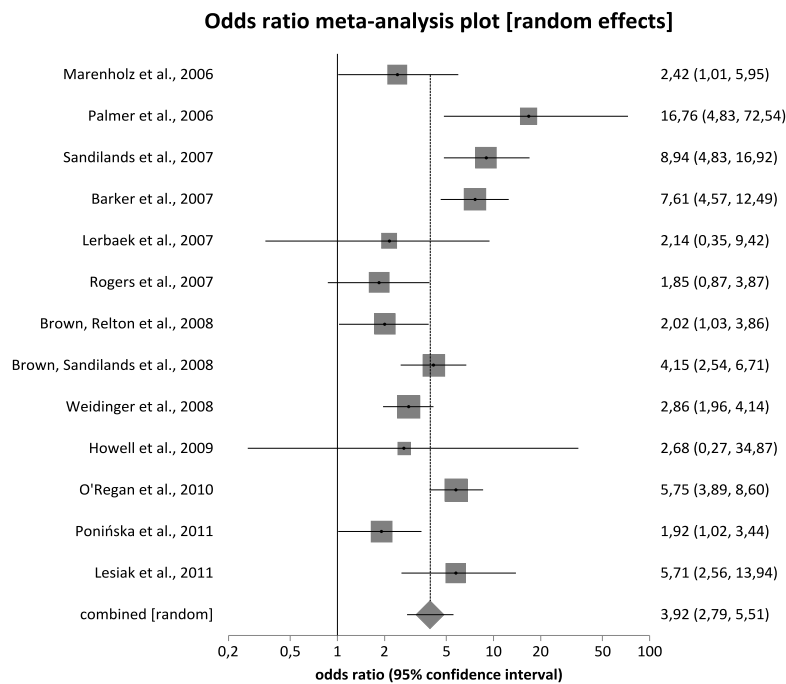
6.2. Quellenverzeichnis

81. Amboss: Karyogramm einer gesunden Frau. URL: <https://www.amboss.com/de/library#xid=RK0ITS&anker=Z9adf1be3e52e77ba8d73823ff66e1111> [Stand: 13.10.2019]
82. DocMedicus Gesundheitslexikon: Immunglobulin E (IgE). URL: <http://www.gesundheitslexikon.com/Labormedizin-Labordiagnostik/Immunglobuline/Immunglobulin-E-IgE-.html> [Stand: 17.09.2019]

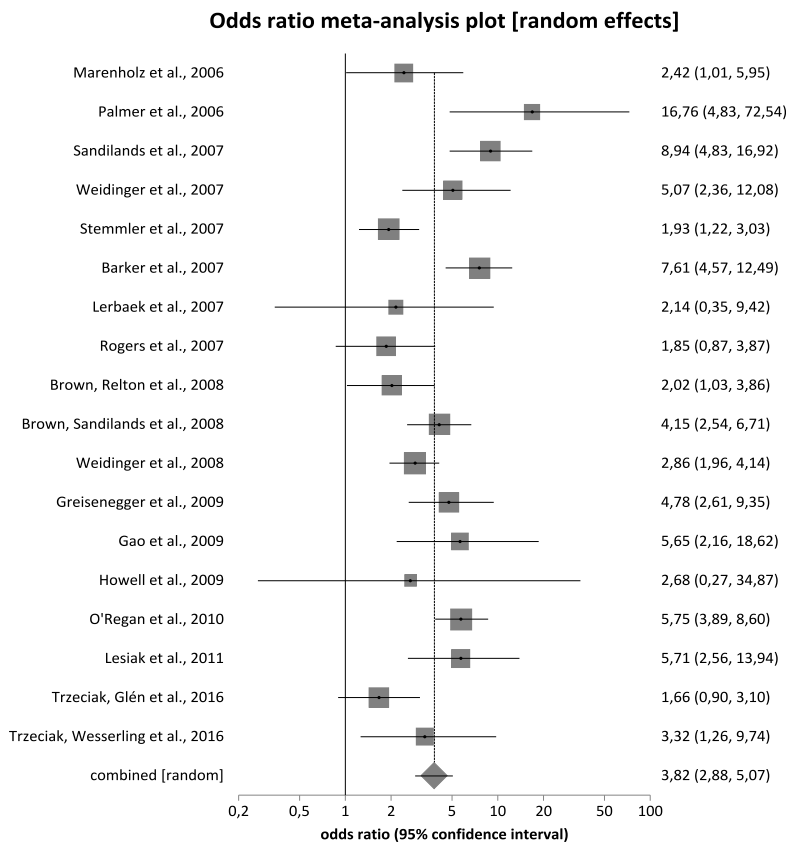
7. Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AMP	Antimikrobielle Peptide
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
CI	Konfidenzintervall
EDC	Epidermaler Differenzierungskomplex
FLG	Filaggrin
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IFN- γ	Interferon-gamma
Ig	Immunglobulin
IGIF	Interferon-gamma-induzierender Faktor
IL	Interleukin
IL-4R α	Interleukin-4-Rezeptor alpha
KLK	kallikrein related peptidase
LEKTI	Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor
OR	Odds Ratio
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A-Strahlung
Ser	Serin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPINK5	Serine protease inhibitor, Kazal-type 5
TH1-Zelle/ -Lymphozyt	Typ-1-T-Helferzelle
TH2-Zelle/ -Lymphozyt	Typ-2-T-Helferzelle
UV	Ultraviolett (-strahlung)
vs.	versus

8. Anhang

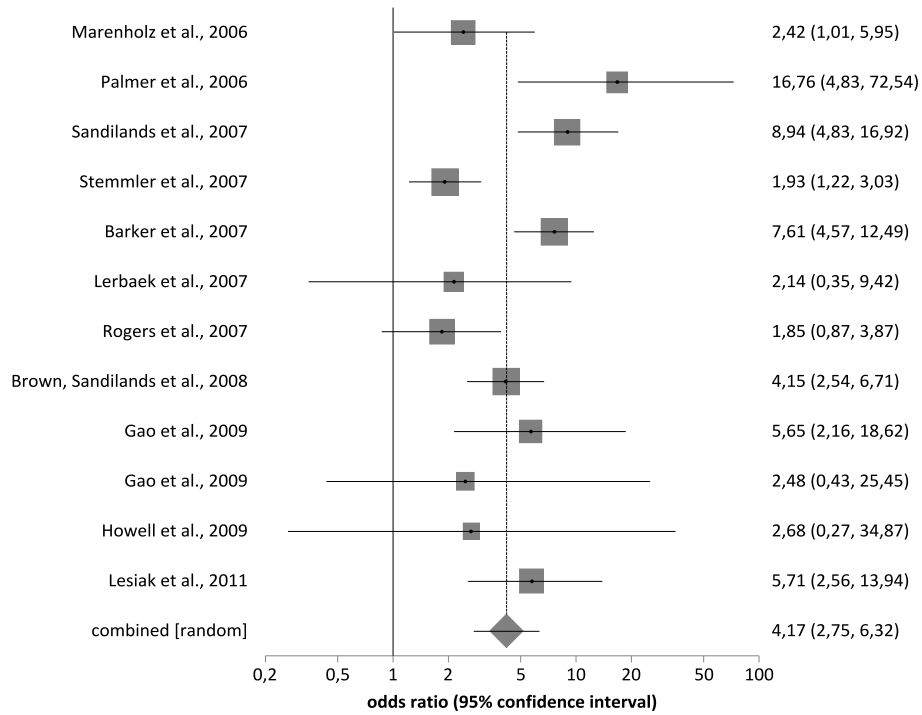


**Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa):
HWE erfüllt (Studien)**



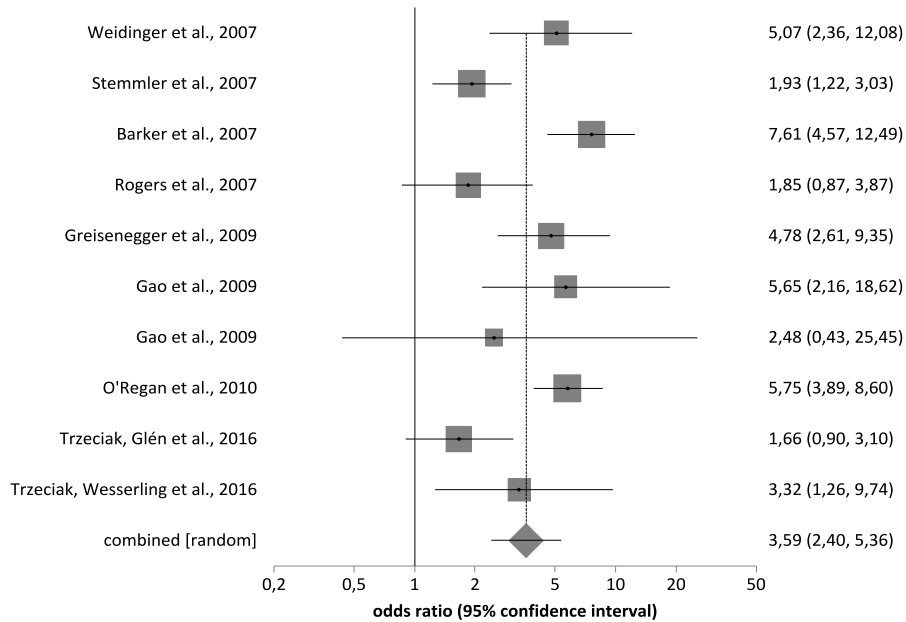
**Abbildung 69: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 70: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa):
Ausschluss von Komorbiditäten**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 71: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa):
Studien mit extrinsischer AD**

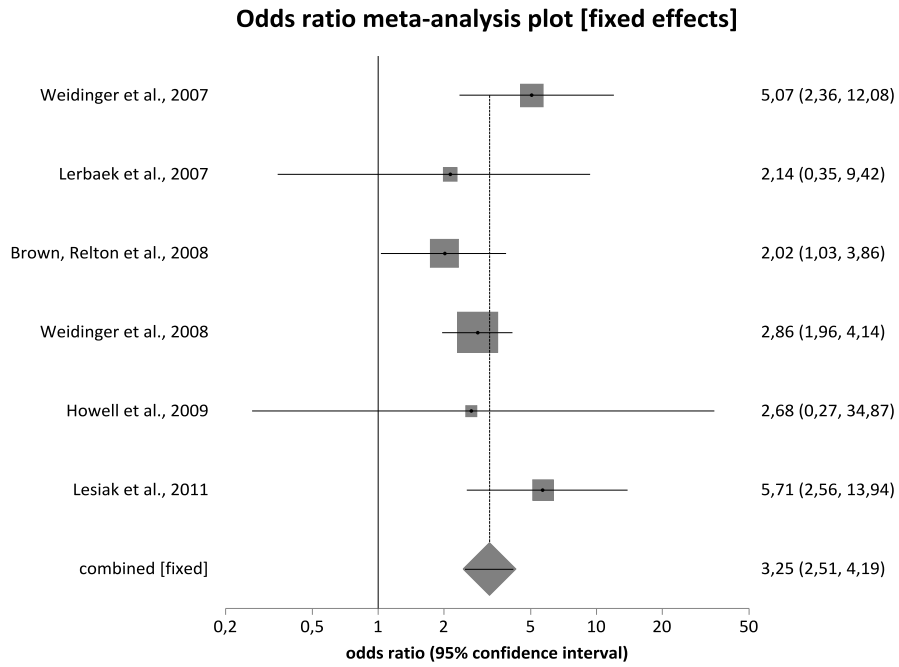


Abbildung 72: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa): Studien mit milder bis moderater AD (Gruppe A)

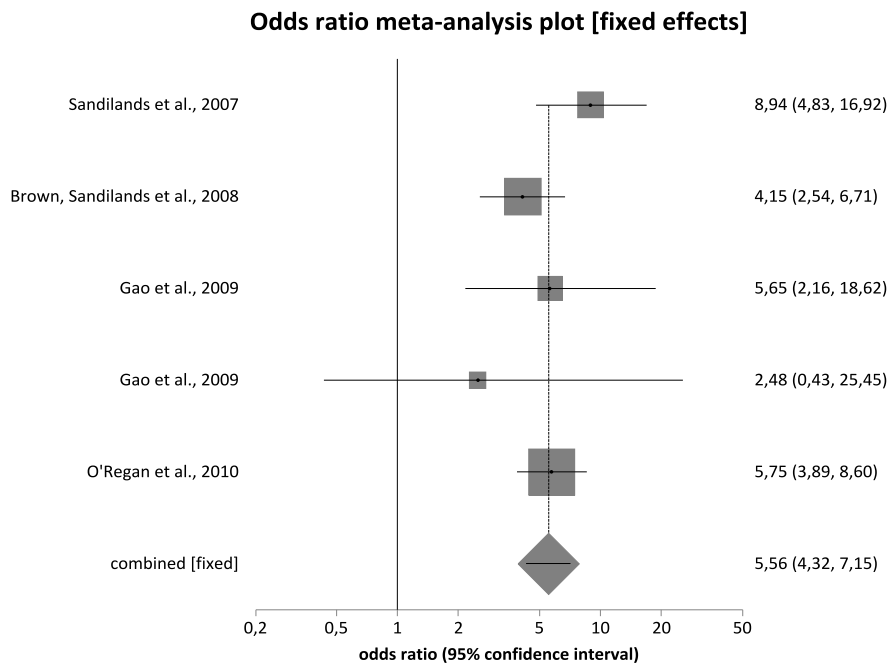


Abbildung 73: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa): Studien mit moderater bis schwerer AD (Gruppe B)

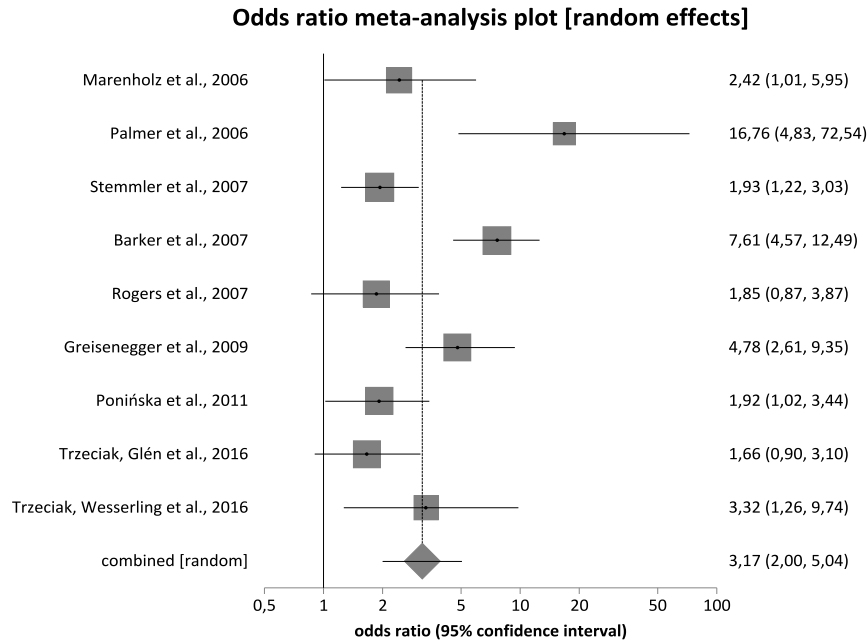


Abbildung 74: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa): Studien mit gemischter Ekzemausprägung oder fehlender Angabe (Gruppe C)

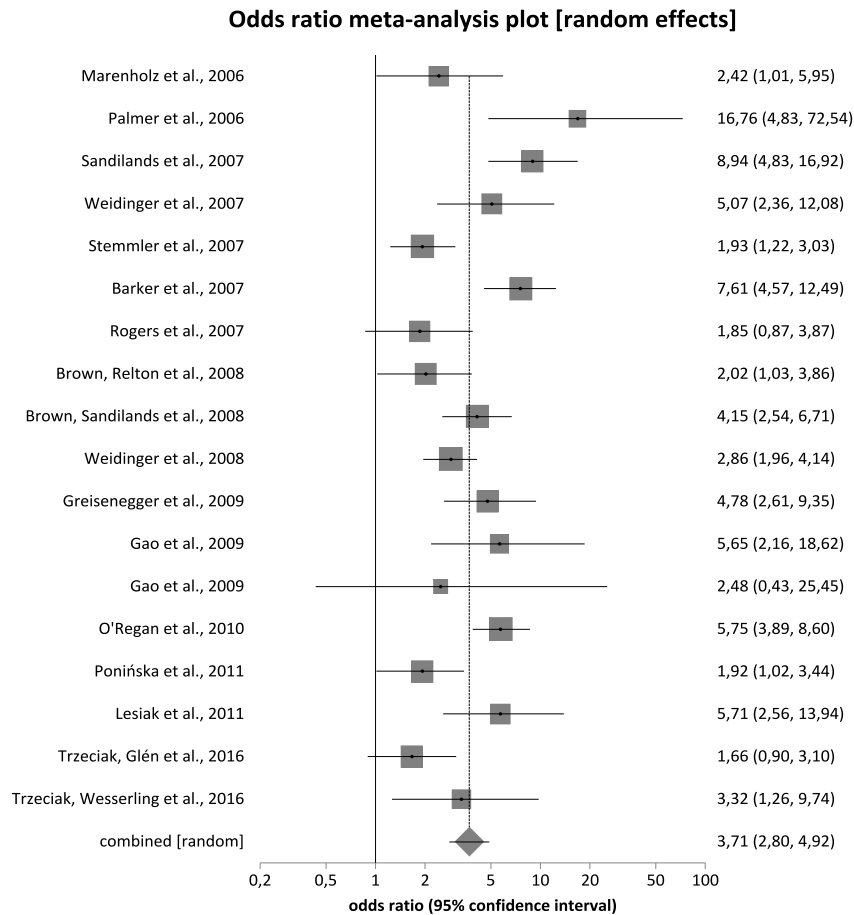
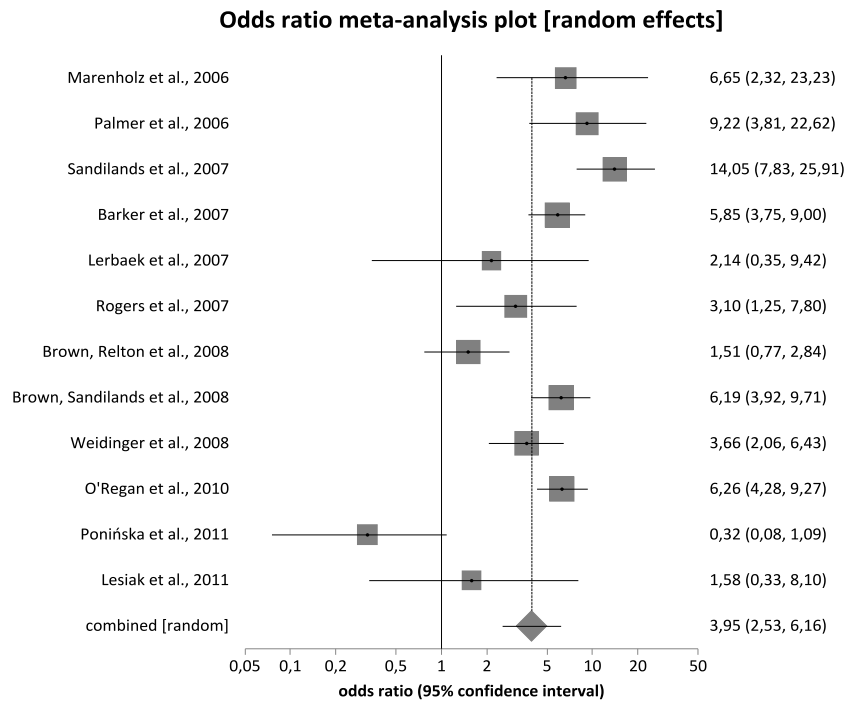
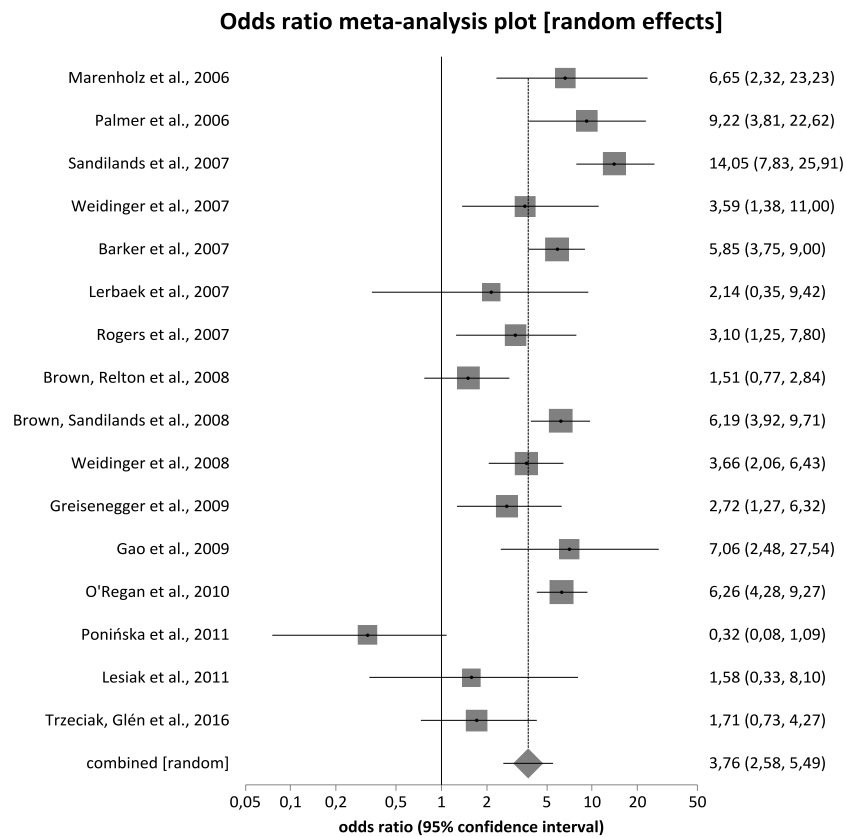


Abbildung 75: Sensitivitätsanalyse zum FLG 2282del4 SNP (AA vs. Aa+aa): Ausschluss von Studien mit n(F) < 50

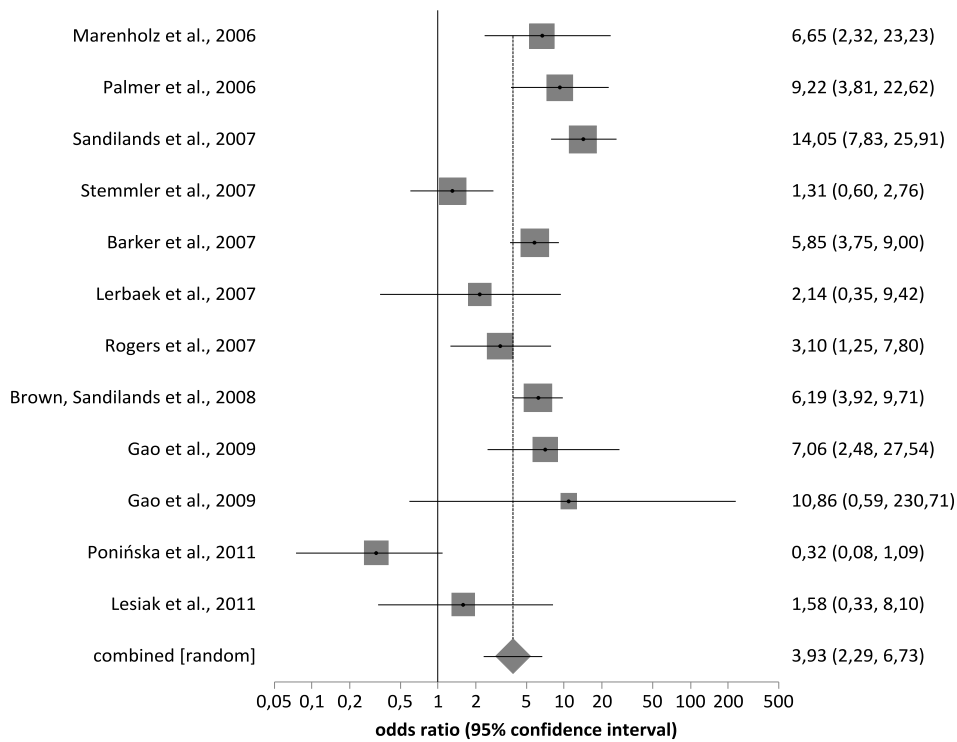


**Abbildung 76: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa):
HWE erfüllt (Studien)**



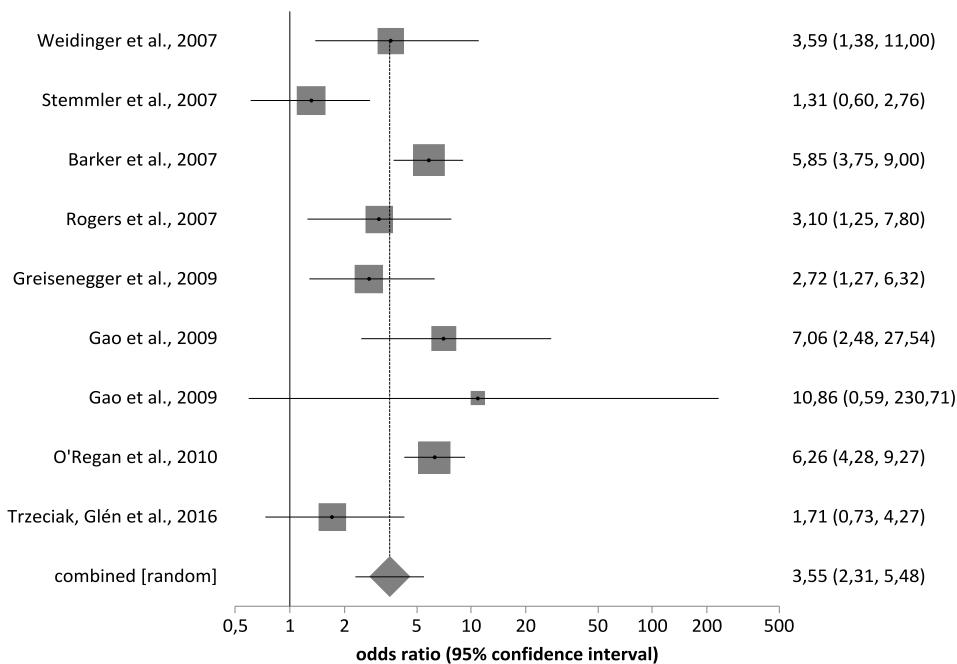
**Abbildung 77: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



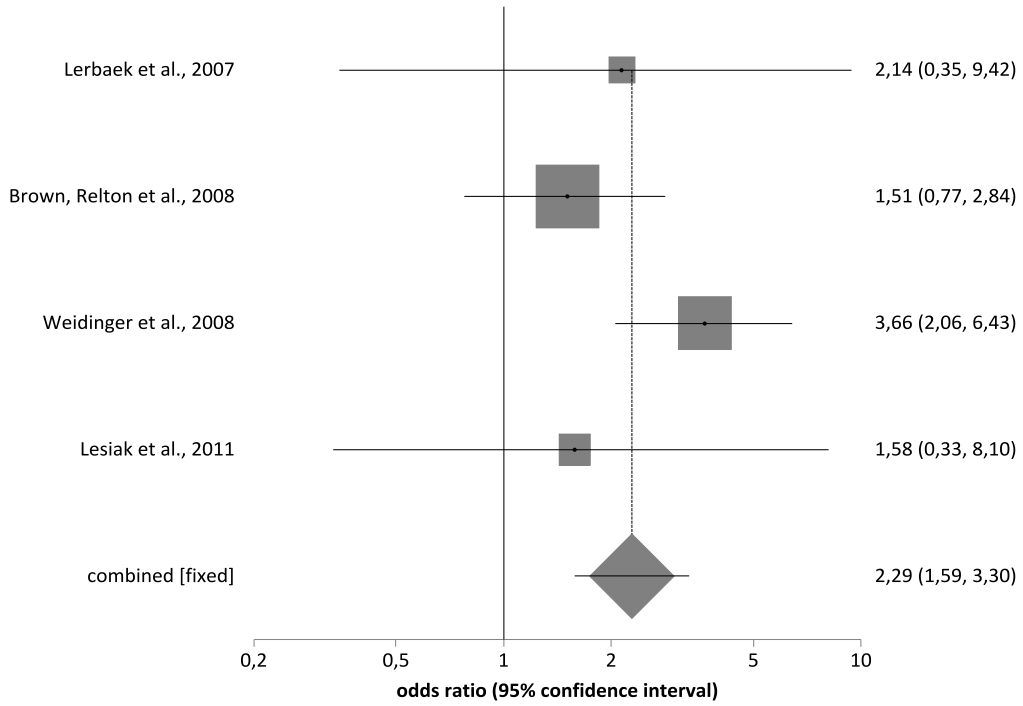
**Abbildung 78: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa):
Ausschluss von Komorbiditäten**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



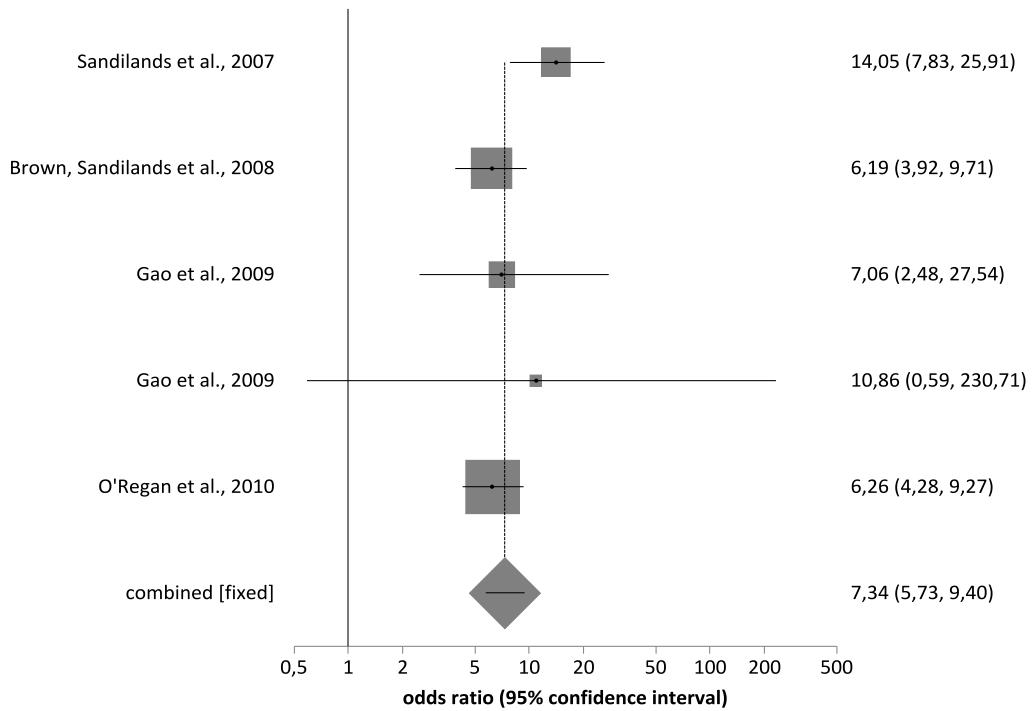
**Abbildung 79: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa):
Studien mit extrinsischer AD**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 80: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa):
Studien mit milder bis moderater AD (Gruppe A)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 81: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa):
Studien mit moderater bis schwerer AD (Gruppe B)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

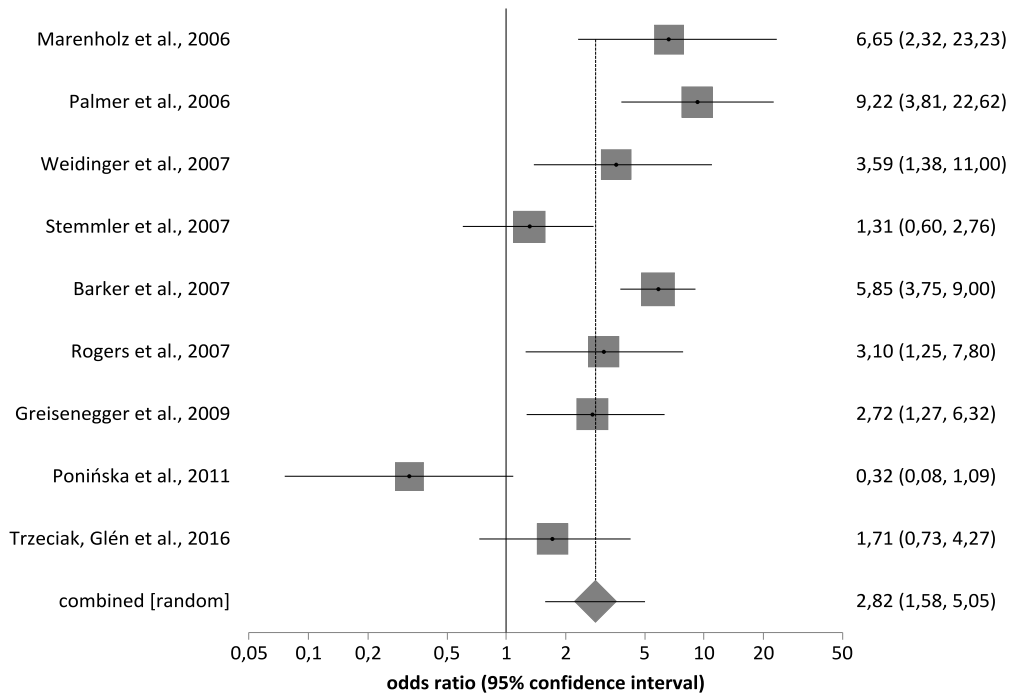


Abbildung 82: Sensitivitätsanalyse zum FLG R501X SNP (AA vs. Aa+aa): Studien mit gemischter Ekzemausprägung oder fehlender Angabe (Gruppe C)

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

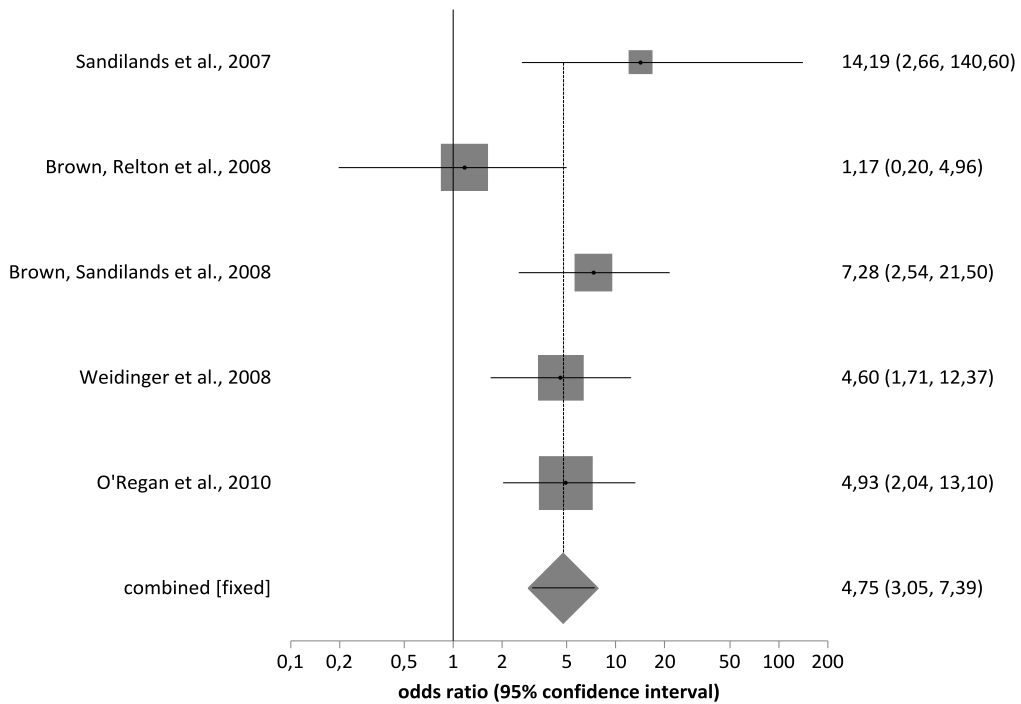
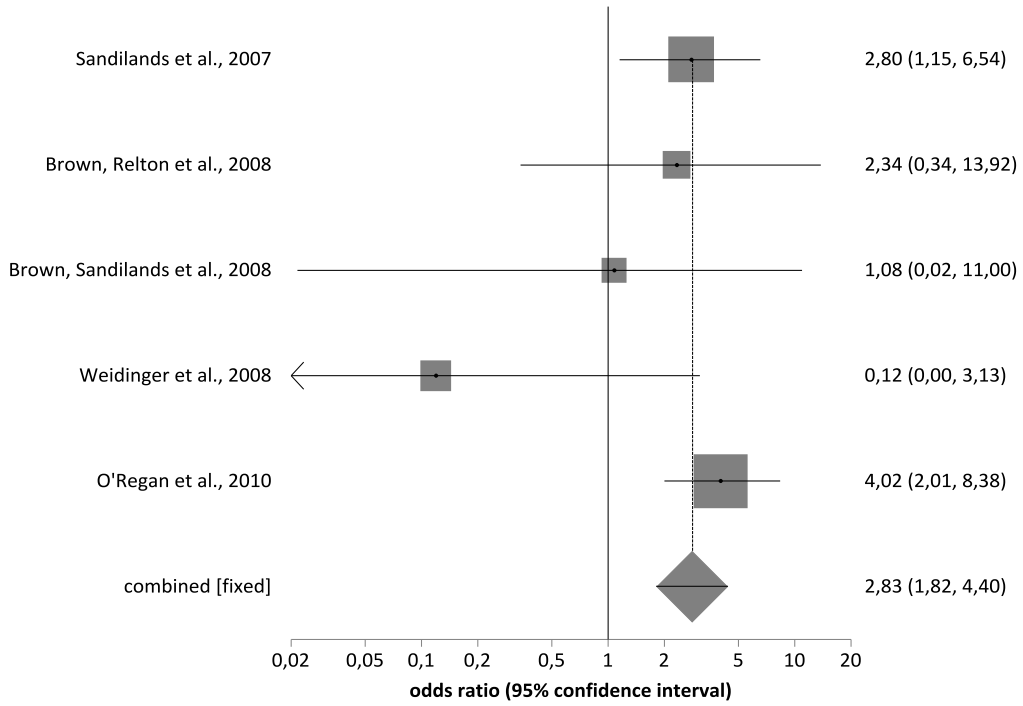


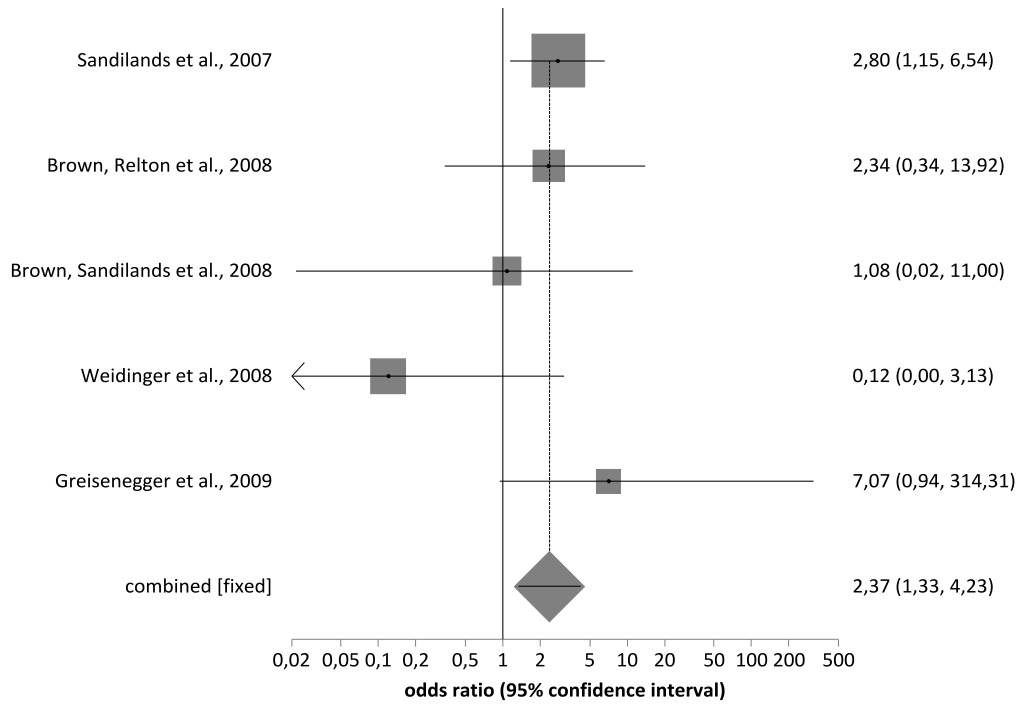
Abbildung 83: Sensitivitätsanalyse zum FLG R2447X SNP (AA vs. Aa+aa): HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



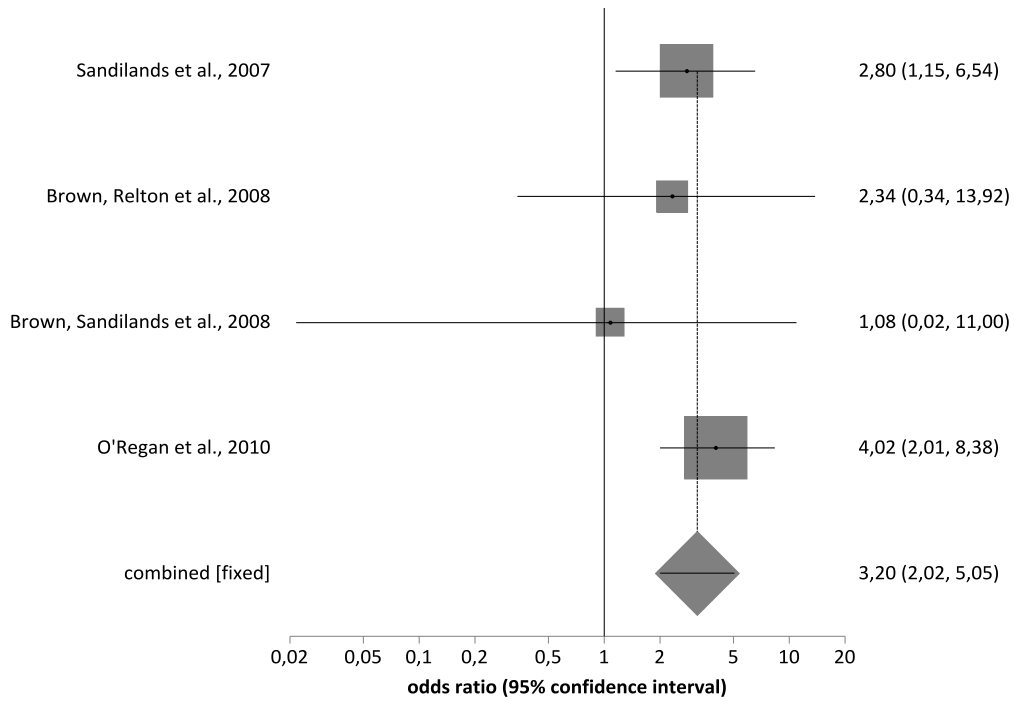
**Abbildung 84: Sensitivitätsanalyse zum FLG S3247X SNP (AA vs. Aa+aa):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



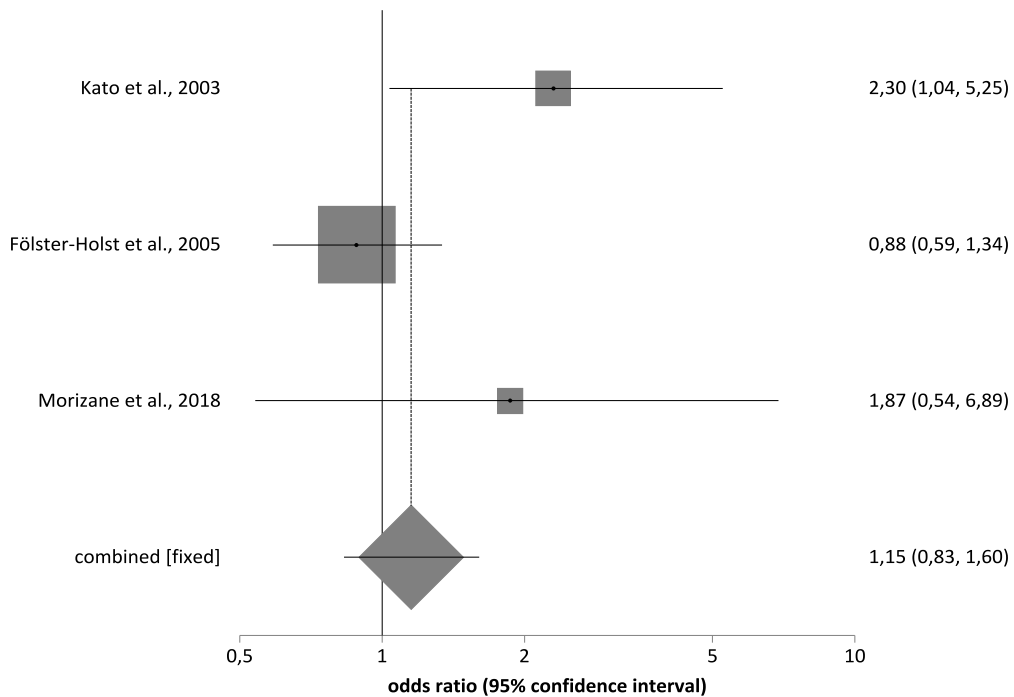
**Abbildung 85: Sensitivitätsanalyse zum FLG S3247X SNP (AA vs. Aa+aa):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 86: Sensitivitätsanalyse zum FLG S3247X SNP (AA vs. Aa+aa):
Ausschluss von Ausreißer-Studien**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 87: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1103A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1):
HWE erfüllt (Berechnung) + Ausschluss Komorbiditäten**

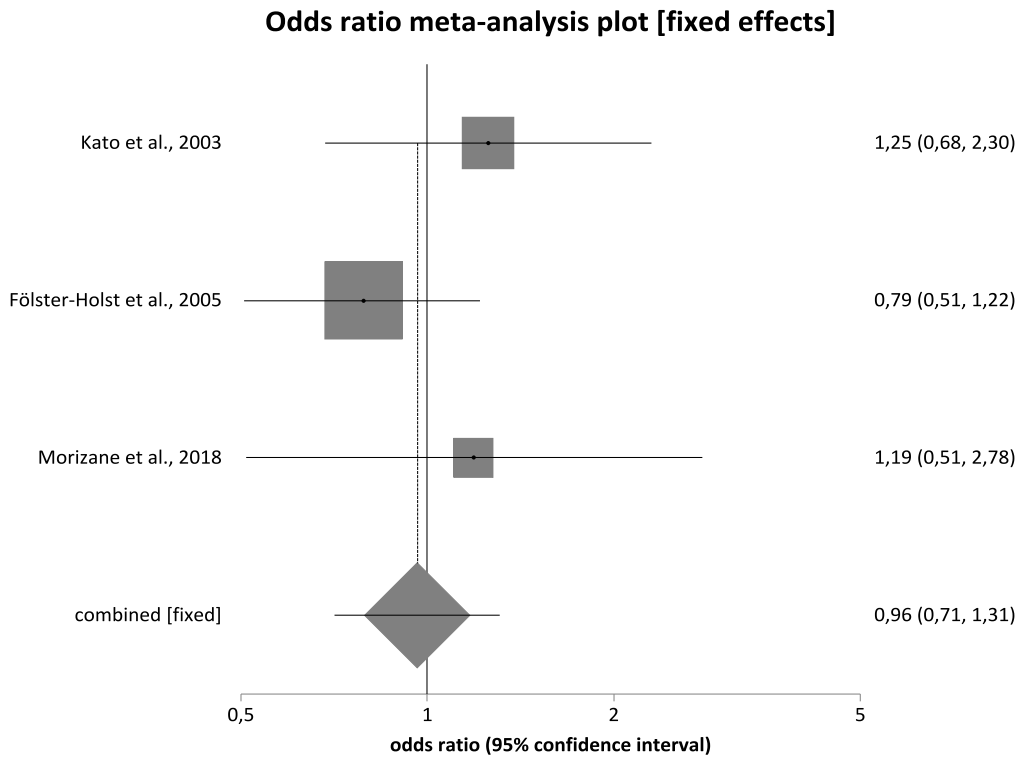


Abbildung 88: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1103A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1): HWE erfüllt (Berechnung) + Ausschluss Komorbiditäten

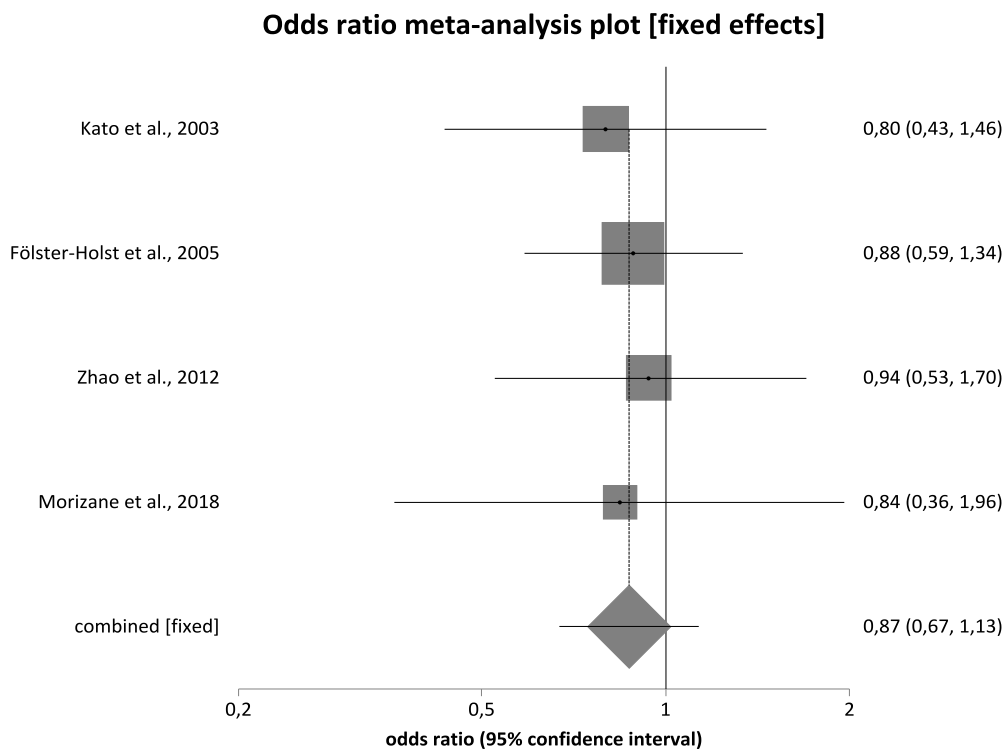
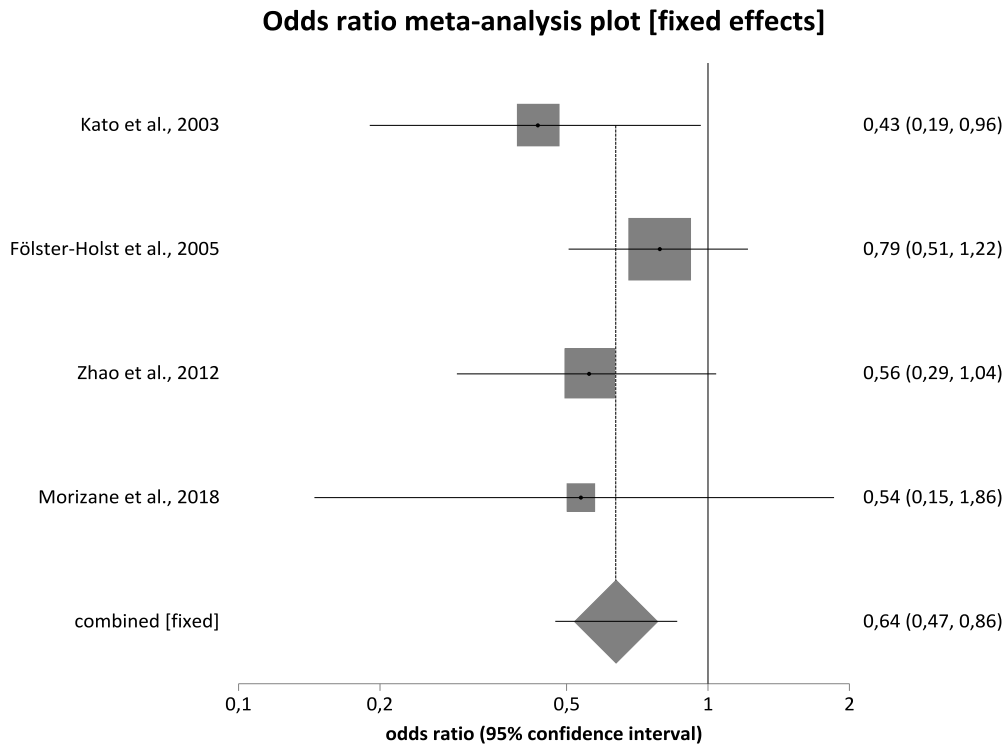
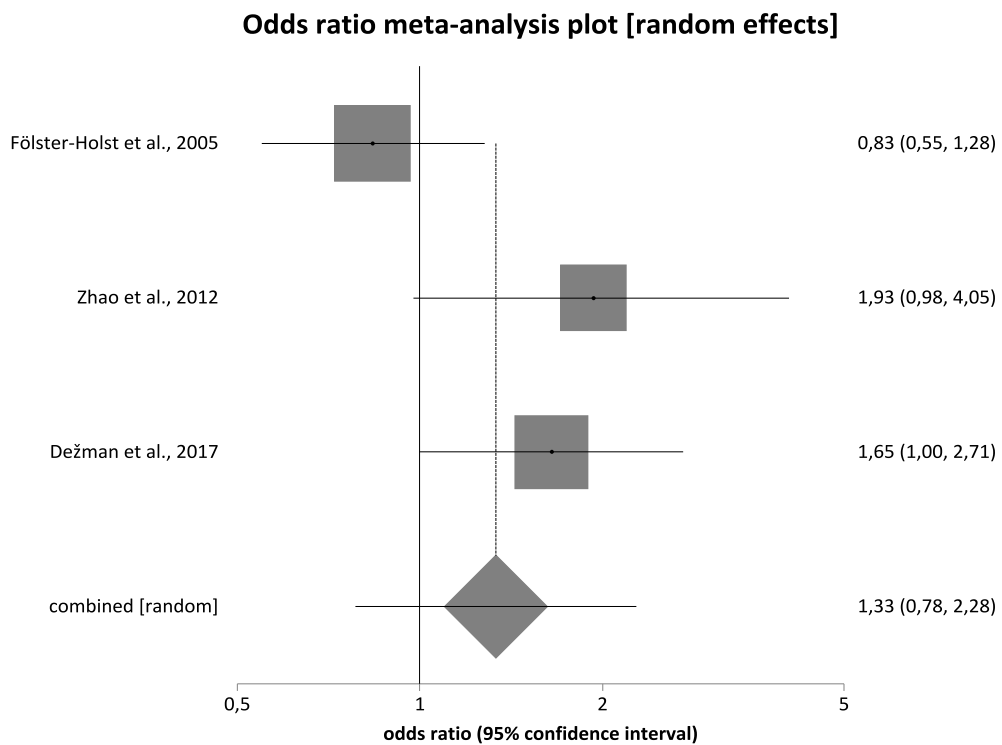


Abbildung 89: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1103A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1): Besondere Genotypenverteilung: Tausch der Genotypenzahlen



**Abbildung 90: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1103A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1):
Besondere Genotypenverteilung: Tausch der Genotypenzahlen**



**Abbildung 91: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1258G/A SNP (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

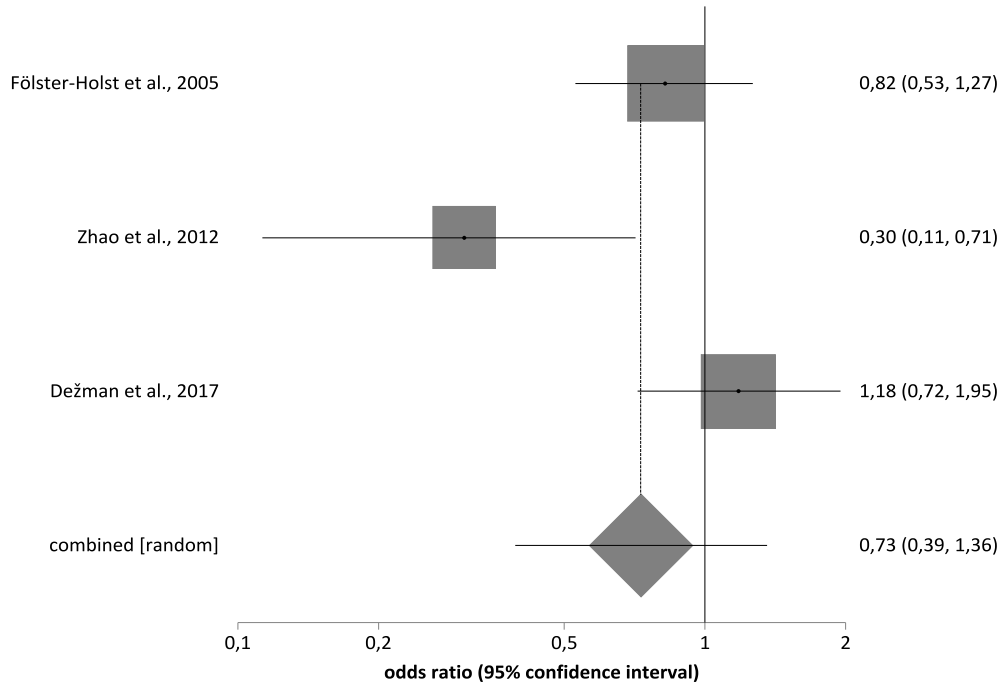


Abbildung 92: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1258G/A SNP (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1) HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

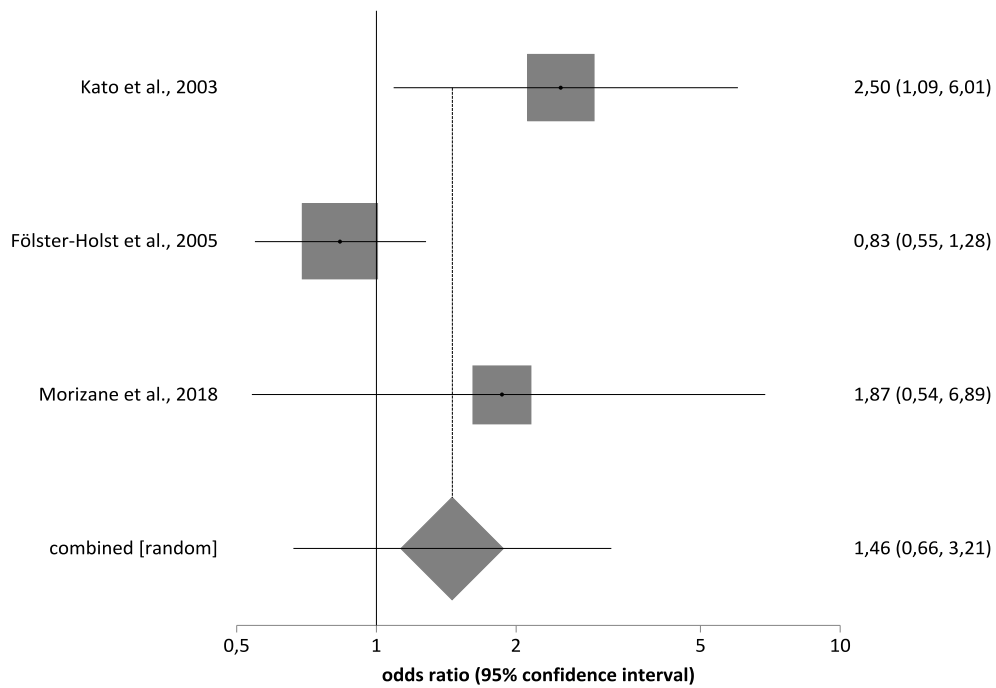
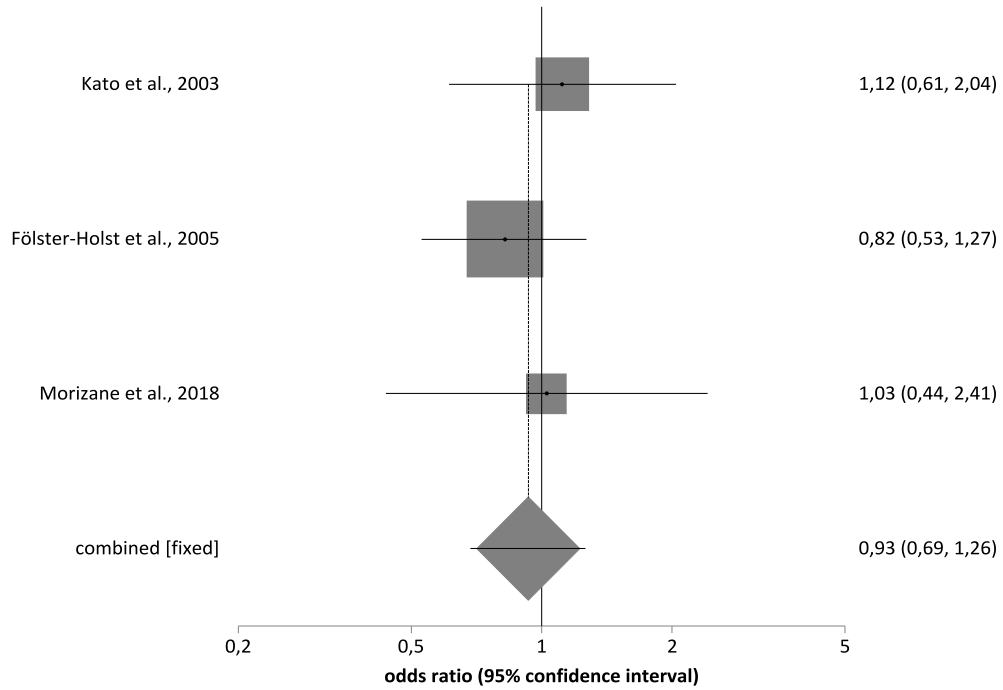


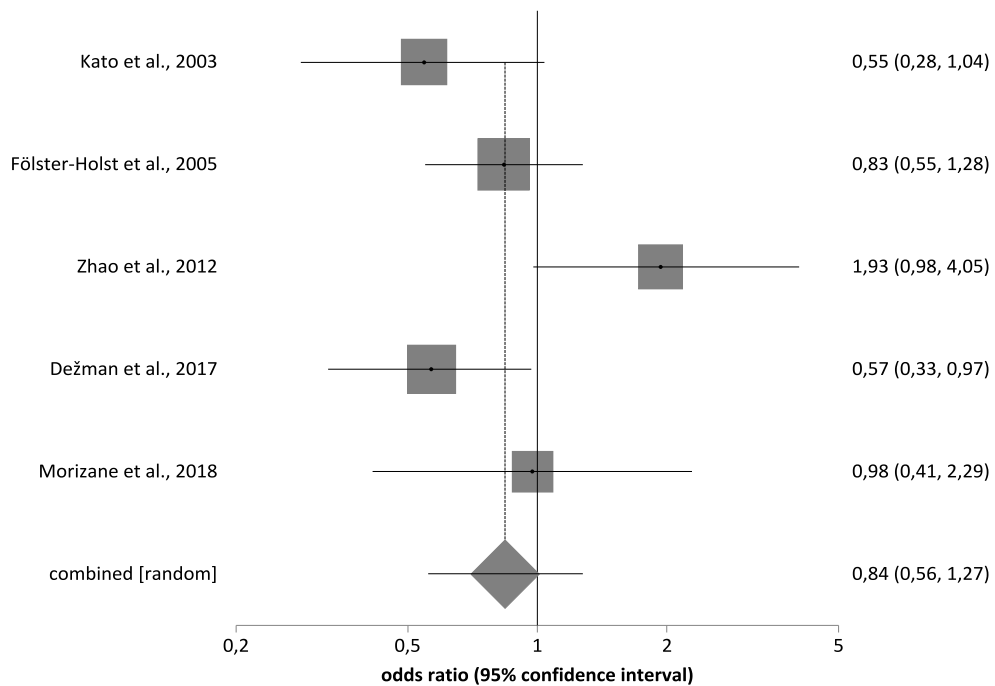
Abbildung 93: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1258G/A SNP (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1): Ausschluss von Komorbiditäten

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

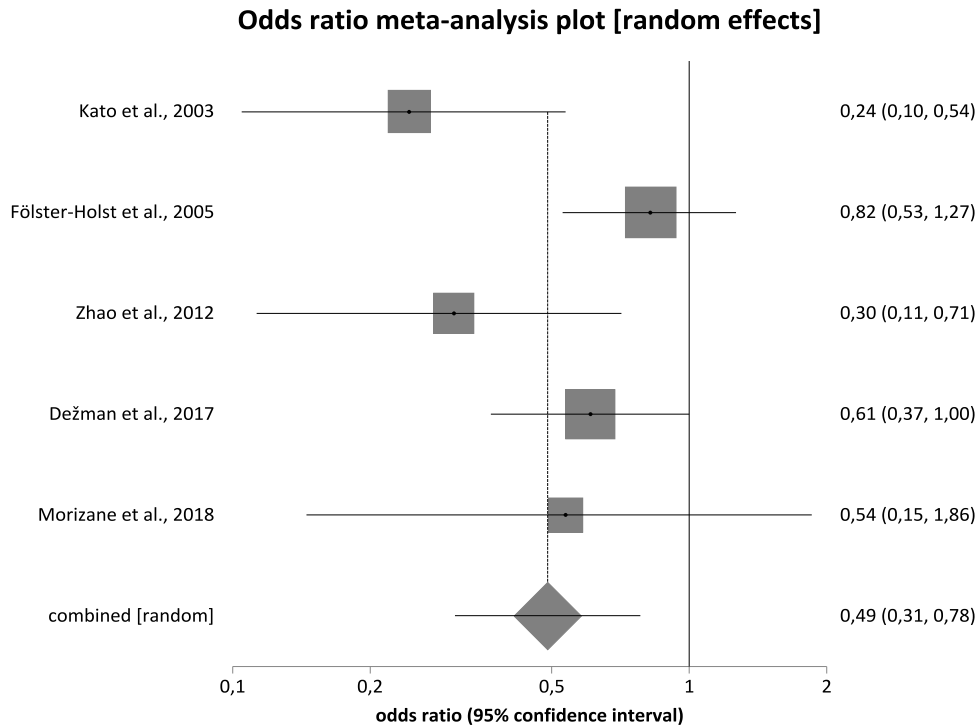


**Abbildung 94: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1258G/A SNP (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1):
Ausschluss von Komorbiditäten**

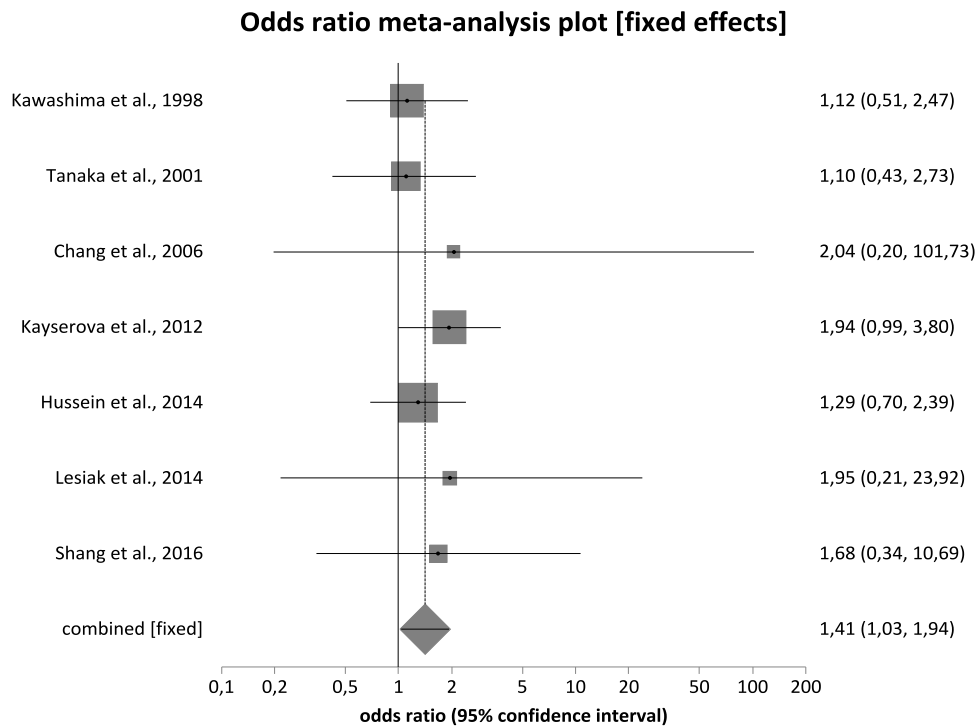
Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 95: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1258G/A SNP (GG vs. GA+AA bzw. 2-2 vs. 1-2+1-1):
Besondere Genotypenverteilung: Tausch der Genotypenzahlen**

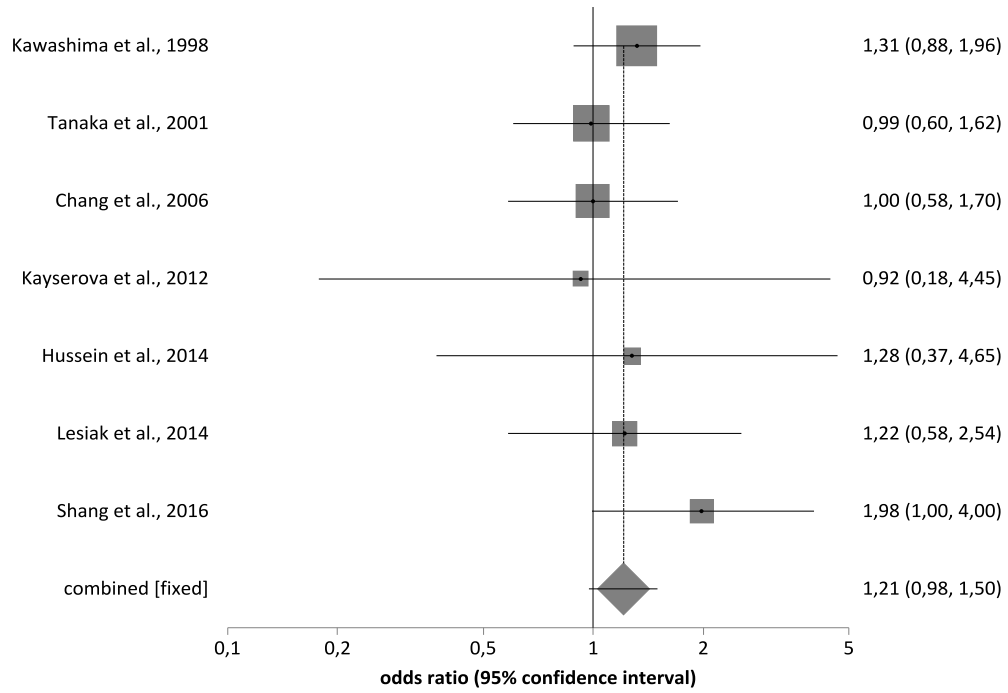


**Abbildung 96: Sensitivitätsanalyse zum SPINK5 1258G/A SNP (GG+GA vs. AA bzw. 2-2+1-2 vs. 1-1):
Besondere Genotypenverteilung: Tausch der Genotypenzahlen**



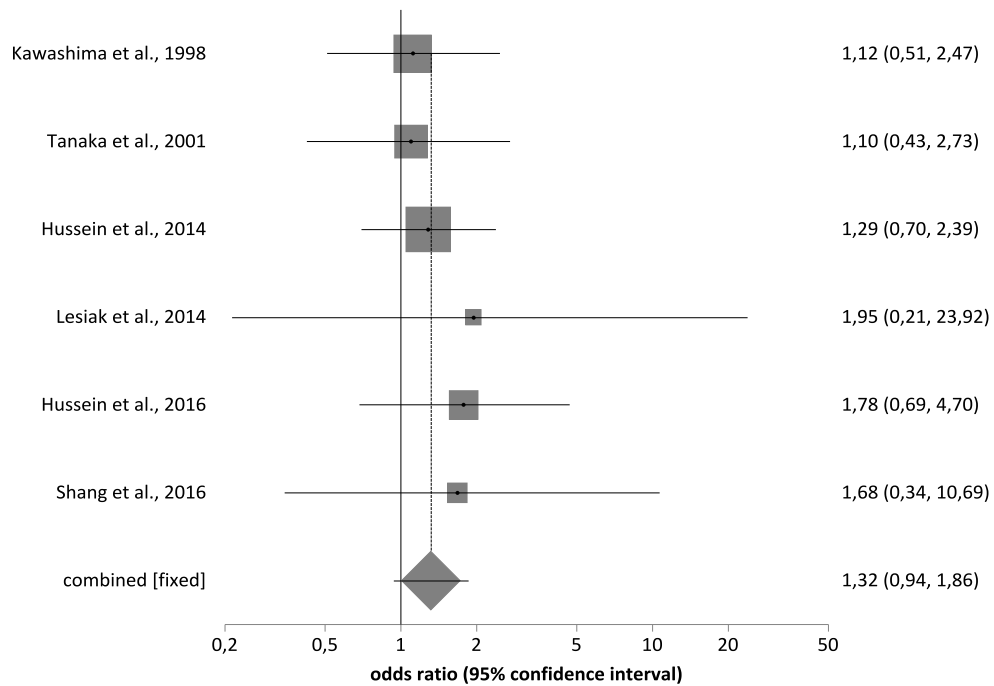
**Abbildung 97: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC vs. CT+TT):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



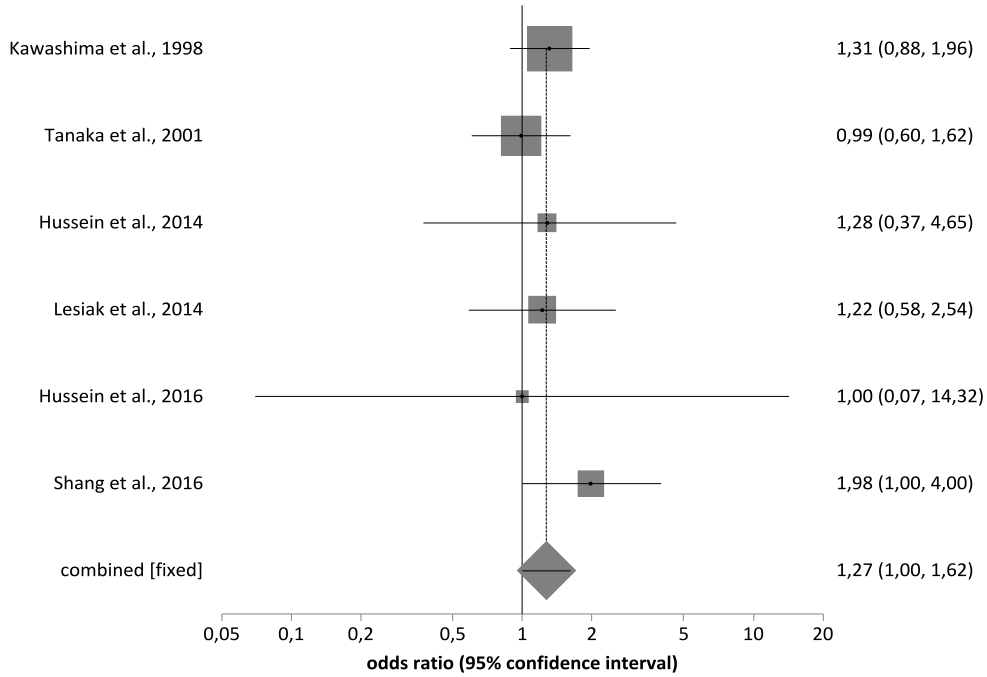
**Abbildung 98: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC+CT vs. TT):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



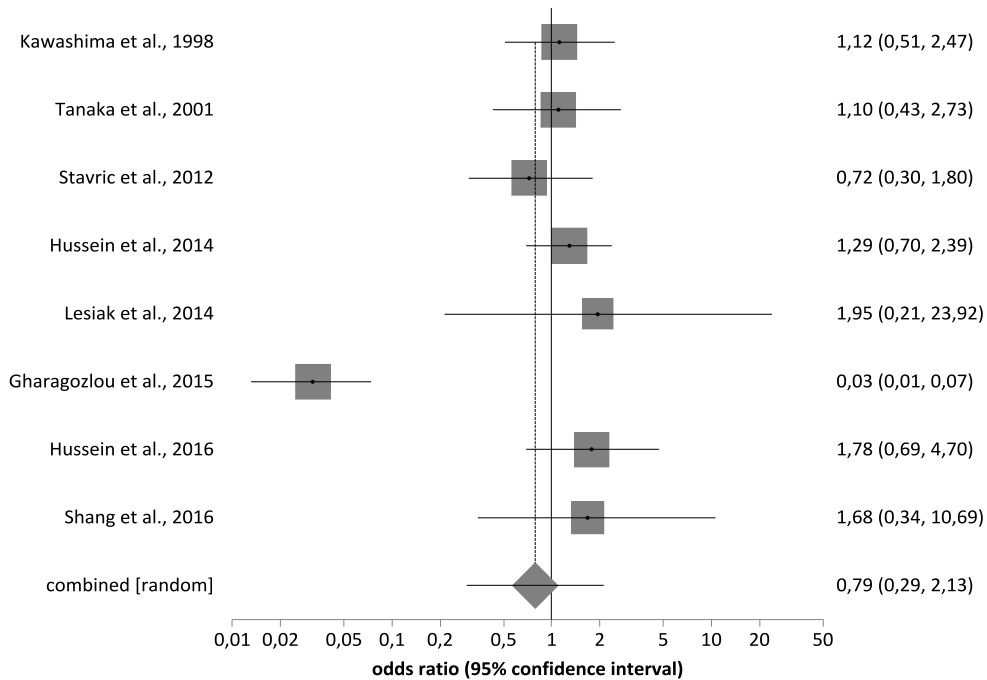
**Abbildung 99: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC vs. CT+TT):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



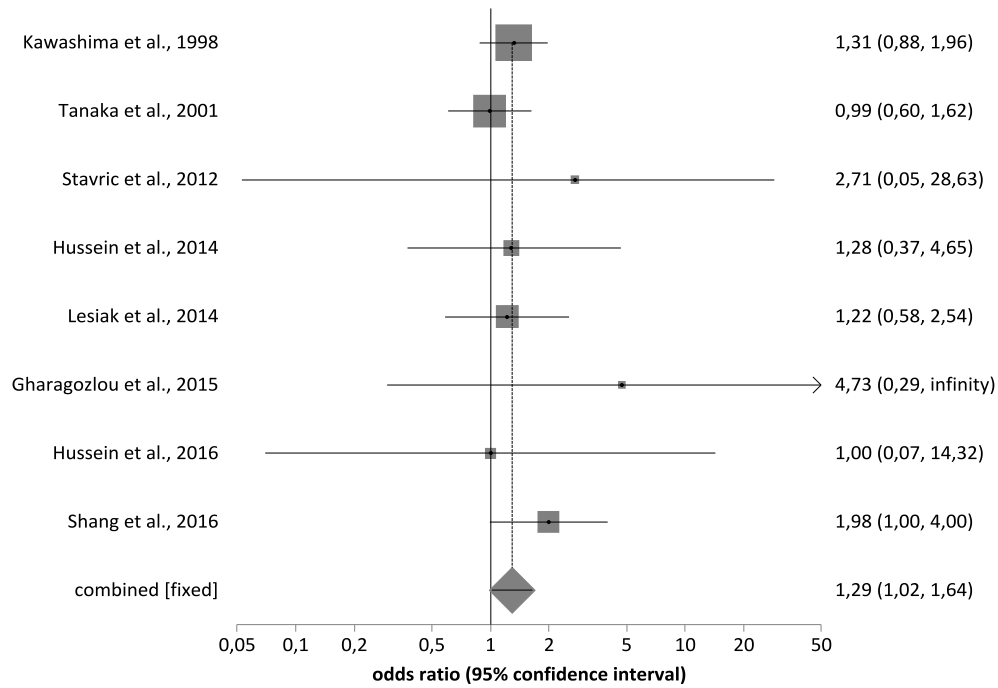
**Abbildung 100: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC+CT vs. TT):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



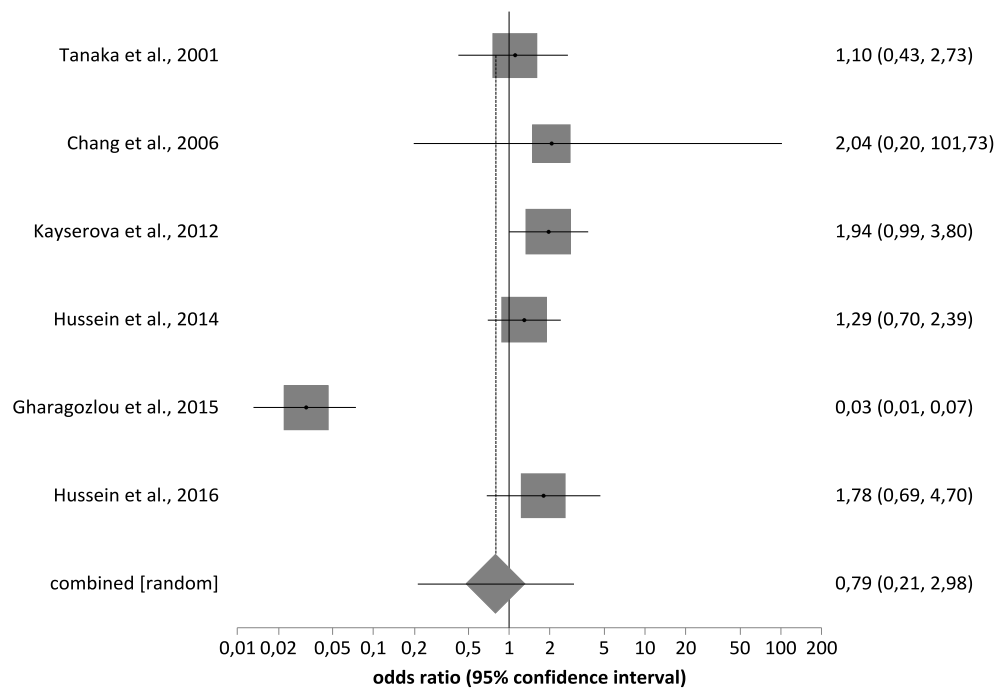
**Abbildung 101: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC vs. CT+TT):
Ausschluss von Komorbiditäten**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 102: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC+CT vs. TT):
Ausschluss von Komorbiditäten**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 103: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC vs. CT+TT):
Studien mit extrinsischer atopischer Dermatitis**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

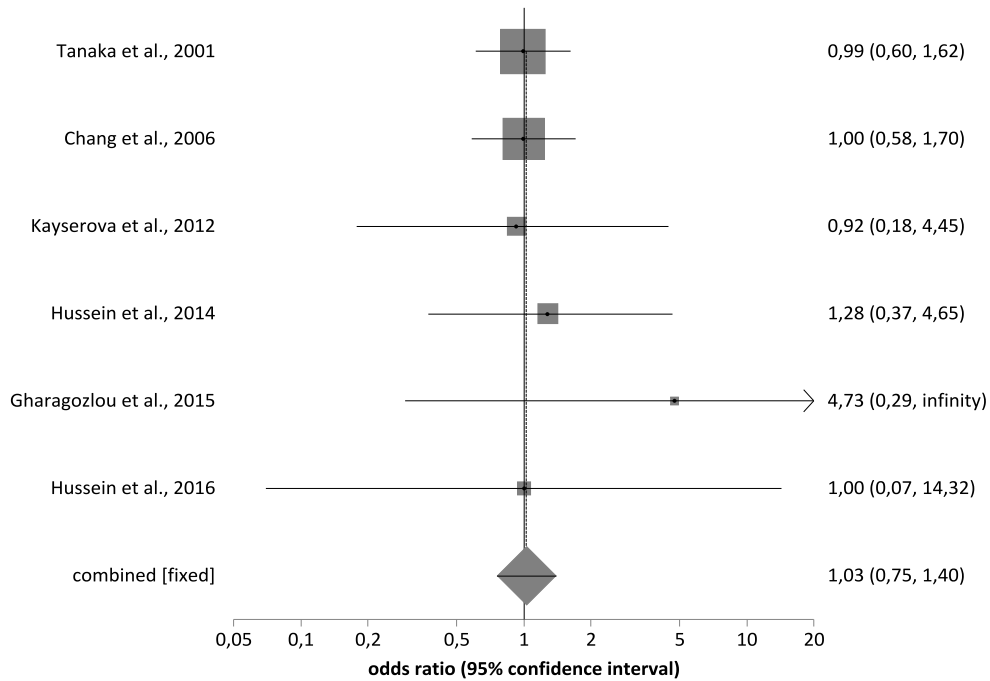


Abbildung 104: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC+CT vs. TT): Studien mit extrinsischer atopischer Dermatitis

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

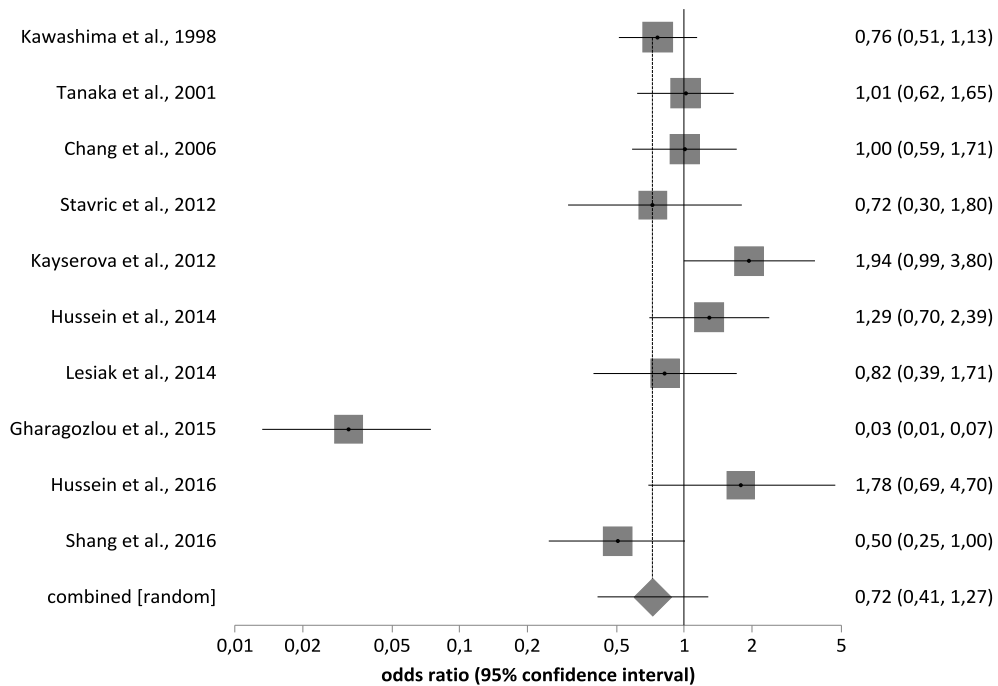
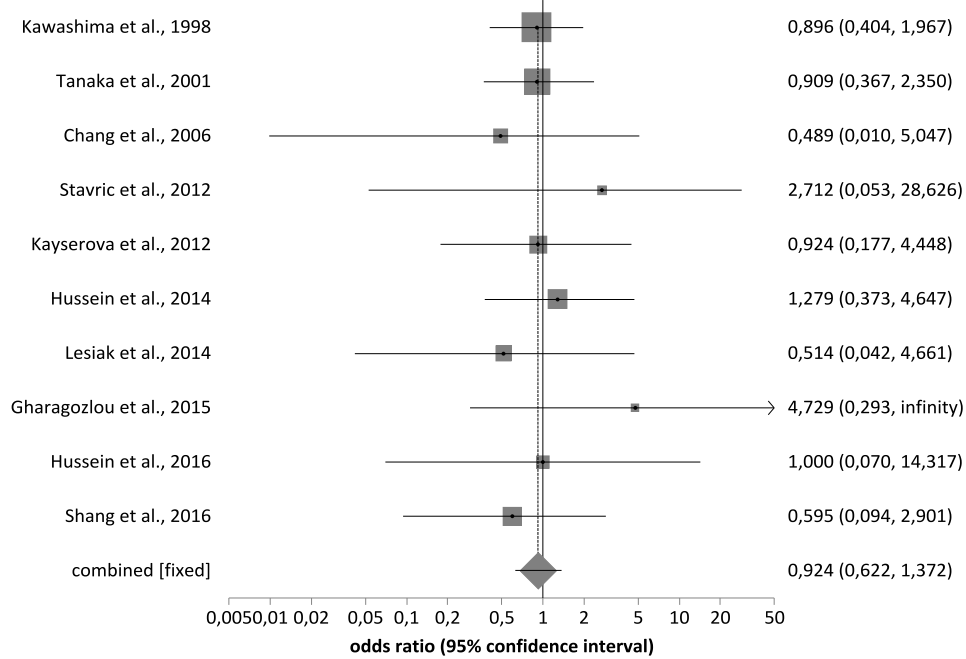


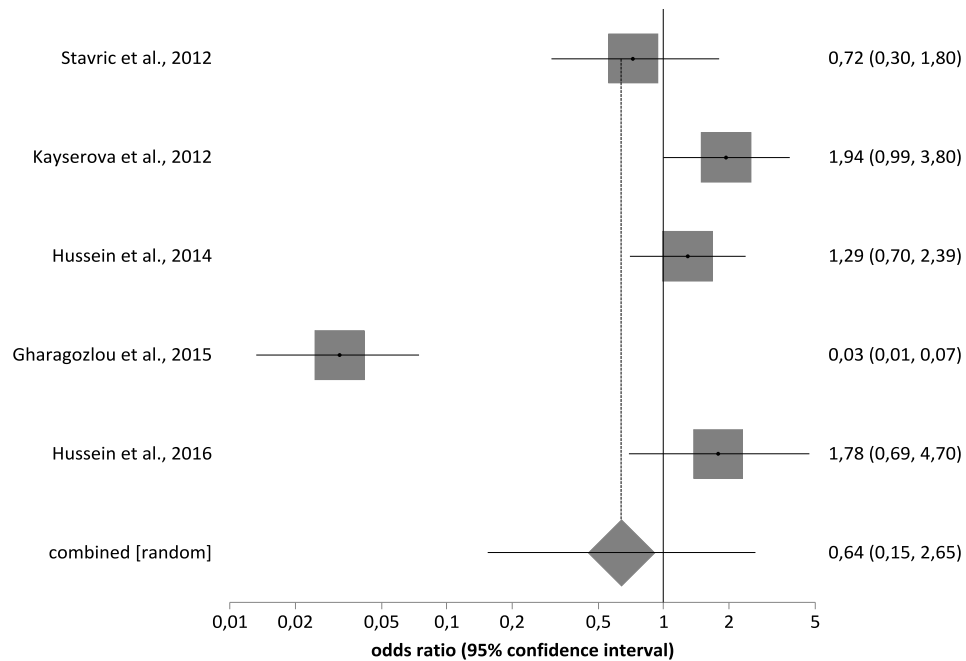
Abbildung 105: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC vs. CT+TT): Besondere Genotypenverteilung: Tausch der Genotypenzahlen

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

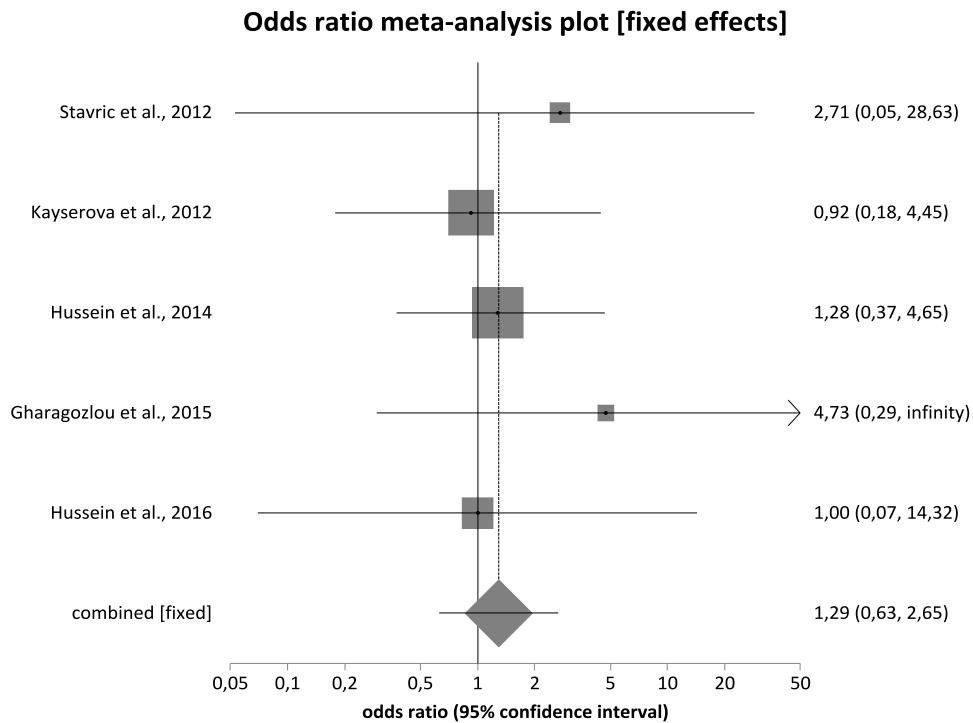


**Abbildung 106: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC+CT vs. TT):
Besondere Genotypenverteilung: Tausch der Genotypenzahlen**

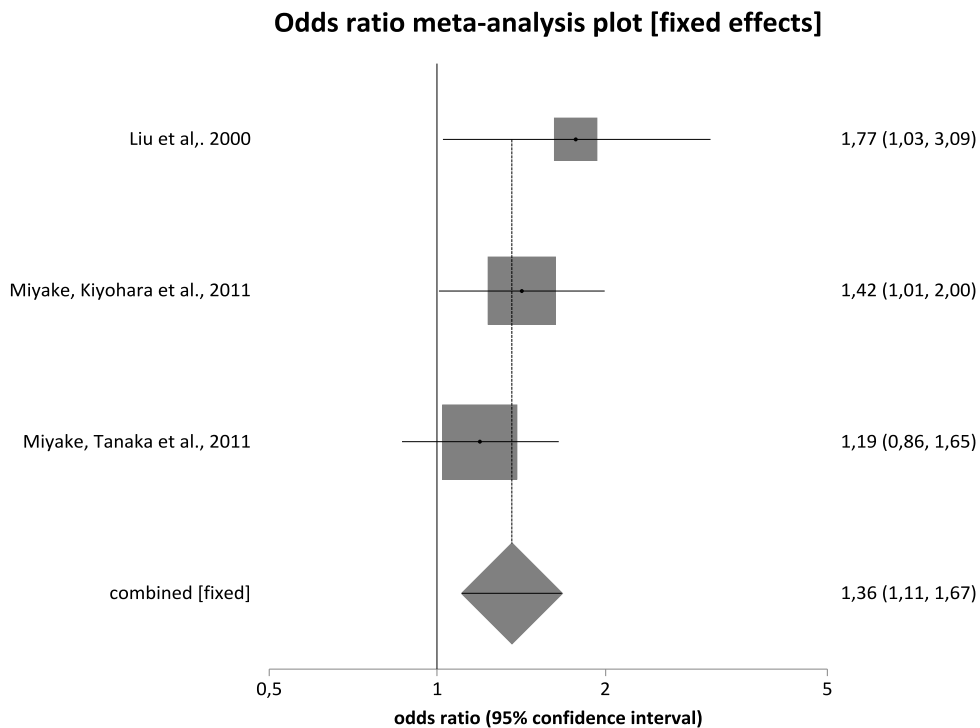
Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 107: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC vs. CT+TT):
Besondere Genotypenverteilung: Ausschluss der betroffenen Studien**

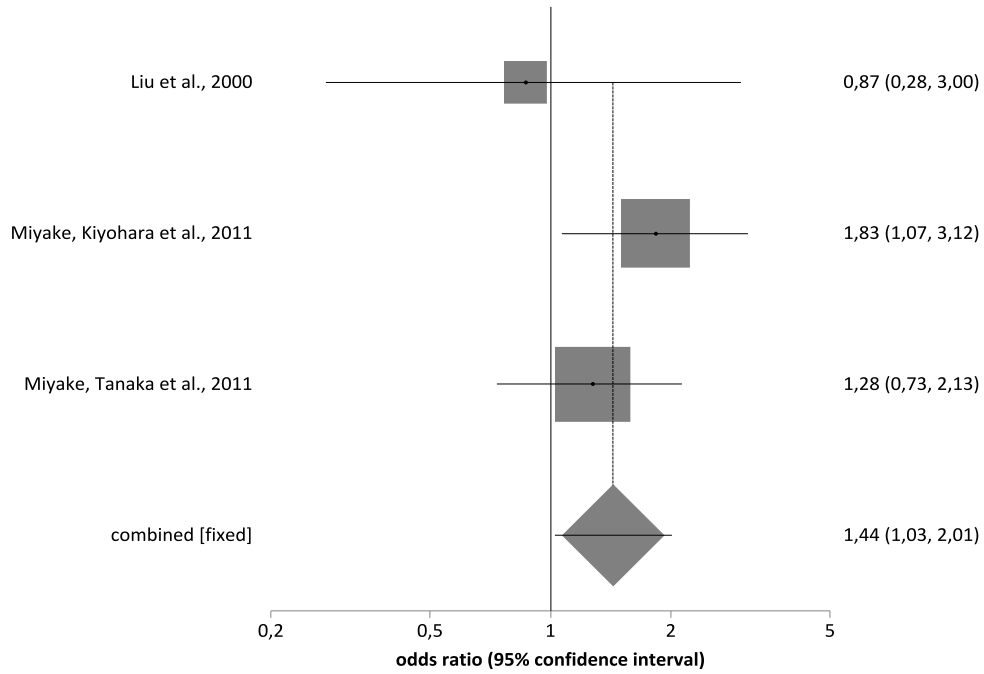


**Abbildung 108: Sensitivitätsanalyse zum IL-4 -590C/T SNP (CC+CT vs. TT):
Besondere Genotypenverteilung: Ausschluss der betroffenen Studien**



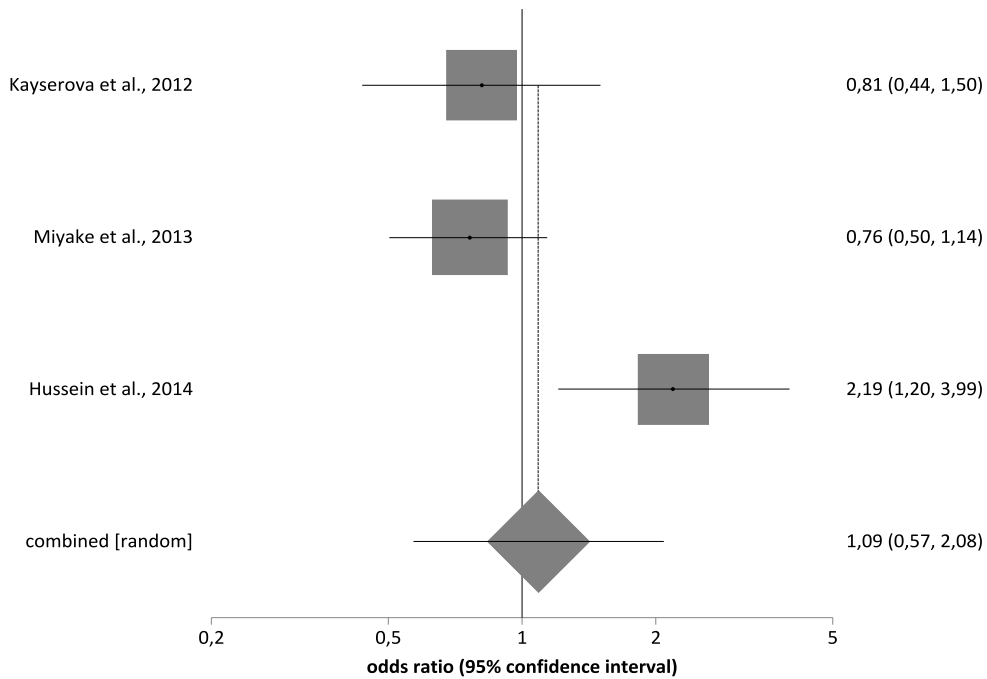
**Abbildung 109: Sensitivitätsanalyse zum IL-13 4257G/A SNP (GG vs. GA+AA):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 110: Sensitivitätsanalyse zum IL-13 4257G/A SNP (GG+GA vs. AA):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 111: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +1902A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. QQ vs. RQ+RR):
HWE erfüllt (Studien)**

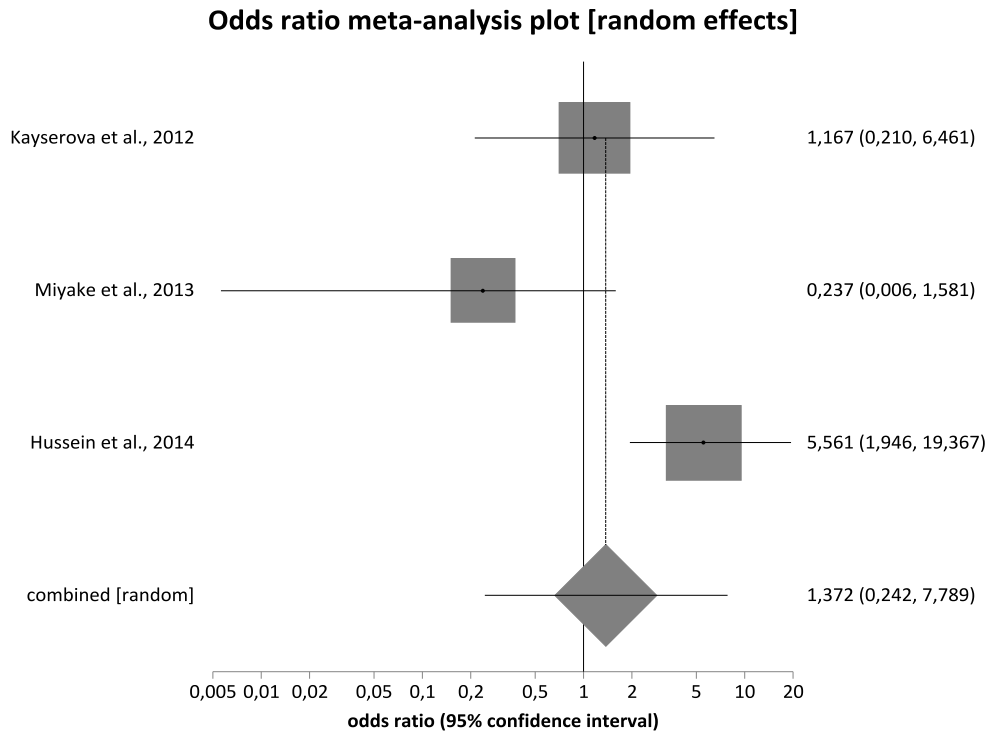


Abbildung 112: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +1902A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. QQ+RQ vs. RR): HWE erfüllt (Studien)

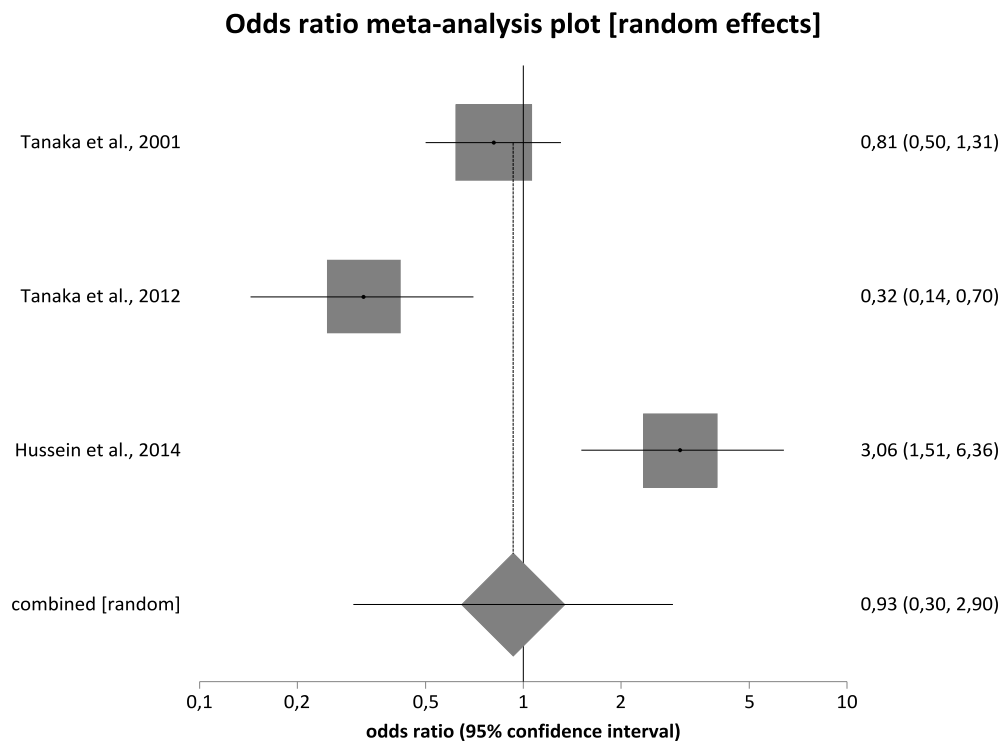


Abbildung 113: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +4679A/G SNP (AA vs. AG+GG): HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

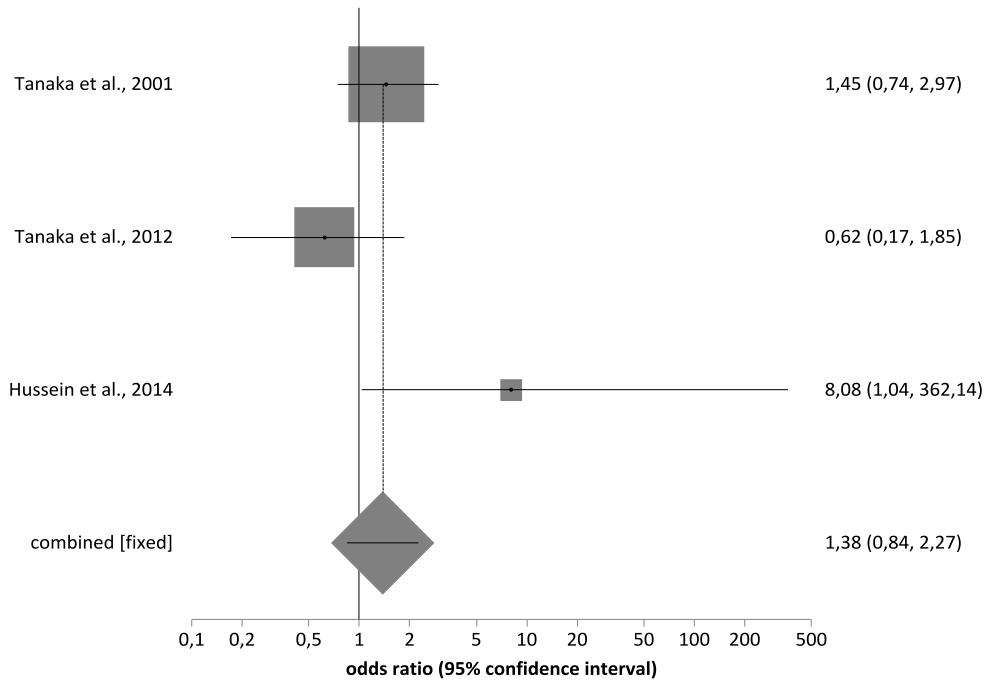


Abbildung 114: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +4679A/G SNP (AA+AG vs. GG): HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

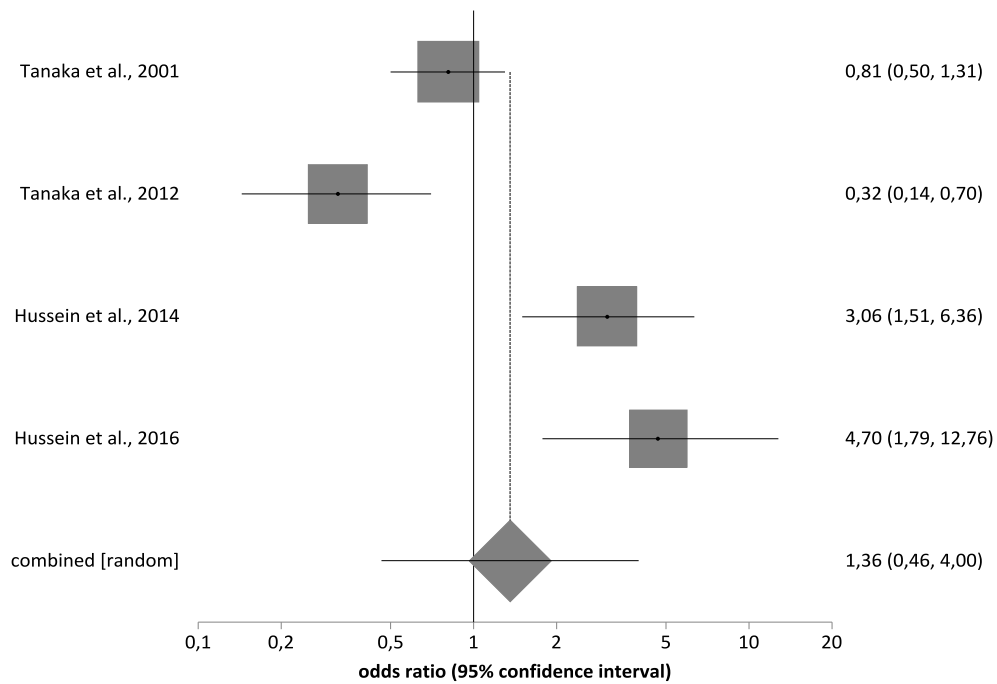


Abbildung 115: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +4679A/G SNP (AA vs. AG+GG): Studien mit extrinsischer AD

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

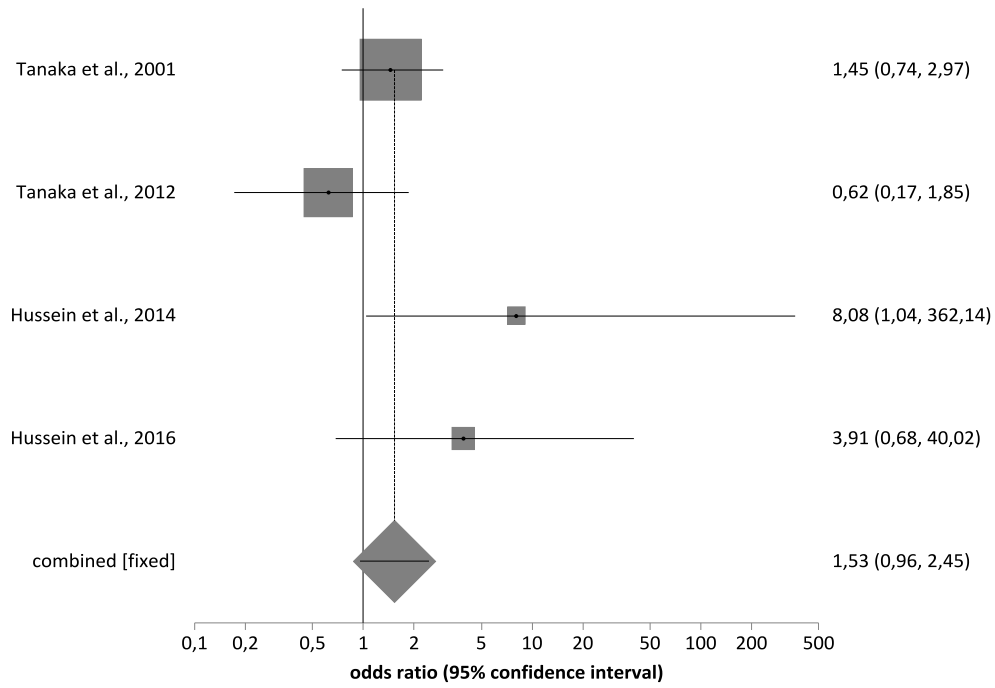


Abbildung 116: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +4679A/G SNP (AA+AG vs. GG): Studien mit extrinsischer AD

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

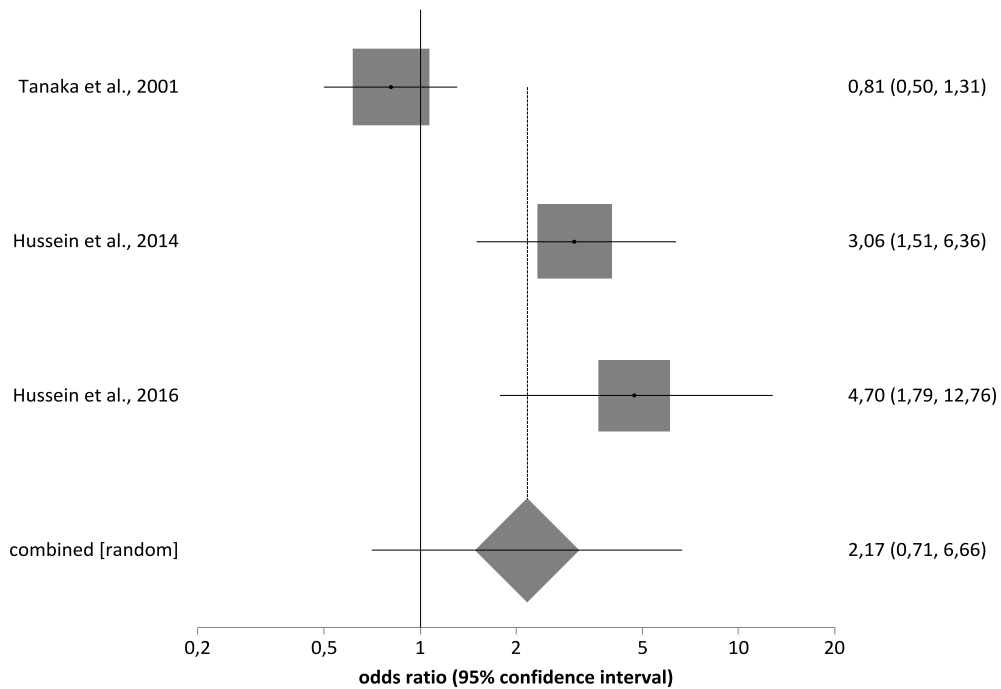
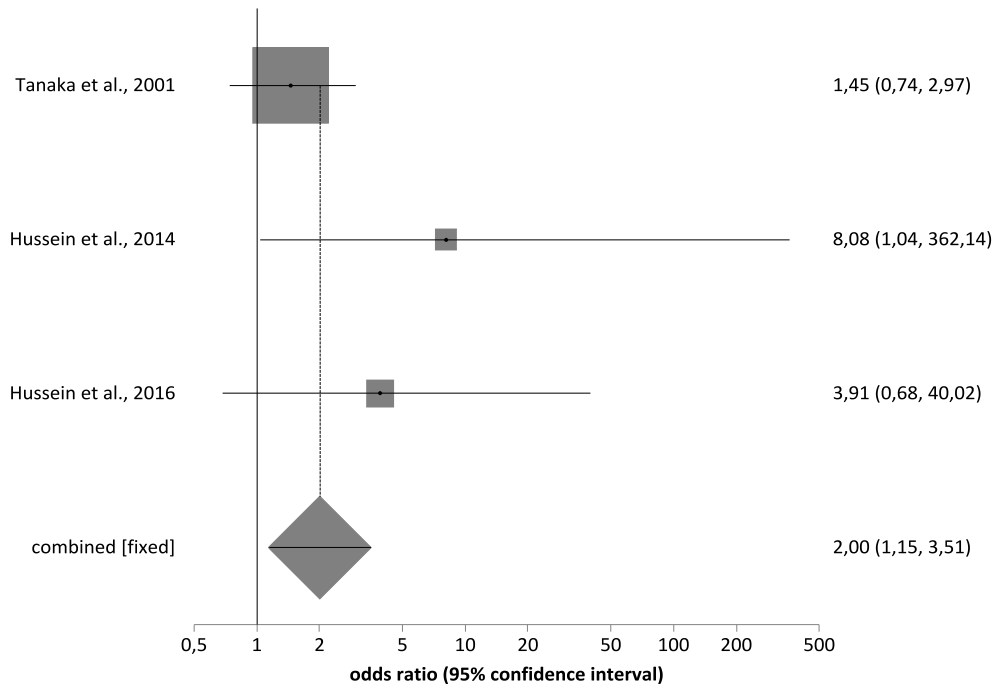


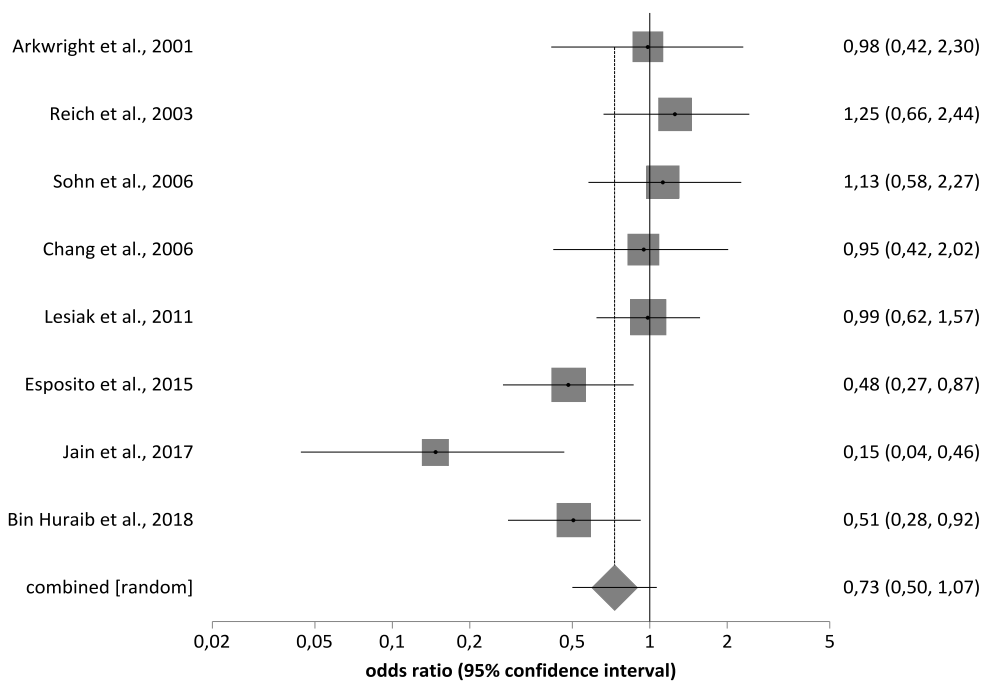
Abbildung 117: Sensitivitätsanalyse zum IL-4Rα +4679A/G SNP (AA vs. AG+GG): Ausschluss von Studien mit n(F) < 50

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



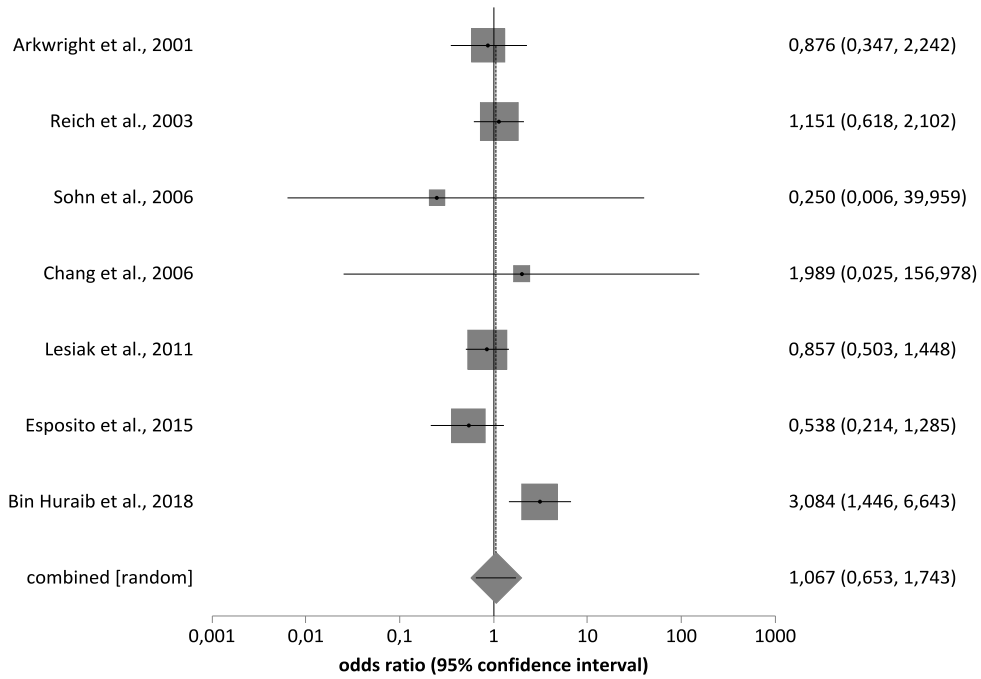
**Abbildung 118: Sensitivitätsanalyse zum IL-4R α +4679A/G SNP (AA+AG vs. GG):
Ausschluss von Studien mit n(F) < 50**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



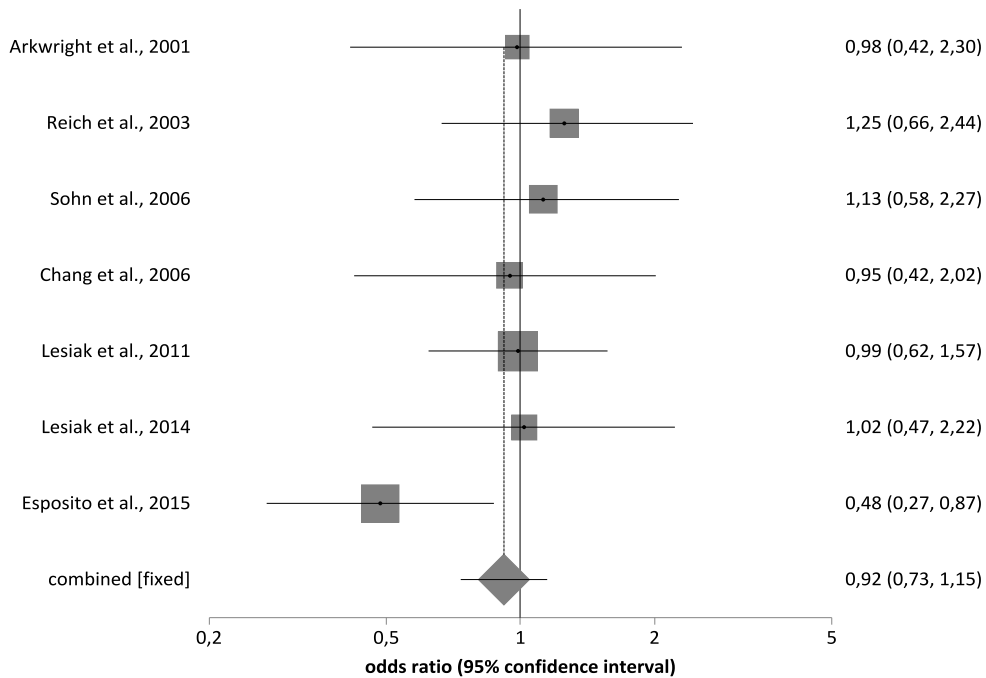
**Abbildung 119: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 120: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC):
HWE erfüllt (Studie)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



**Abbildung 121: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

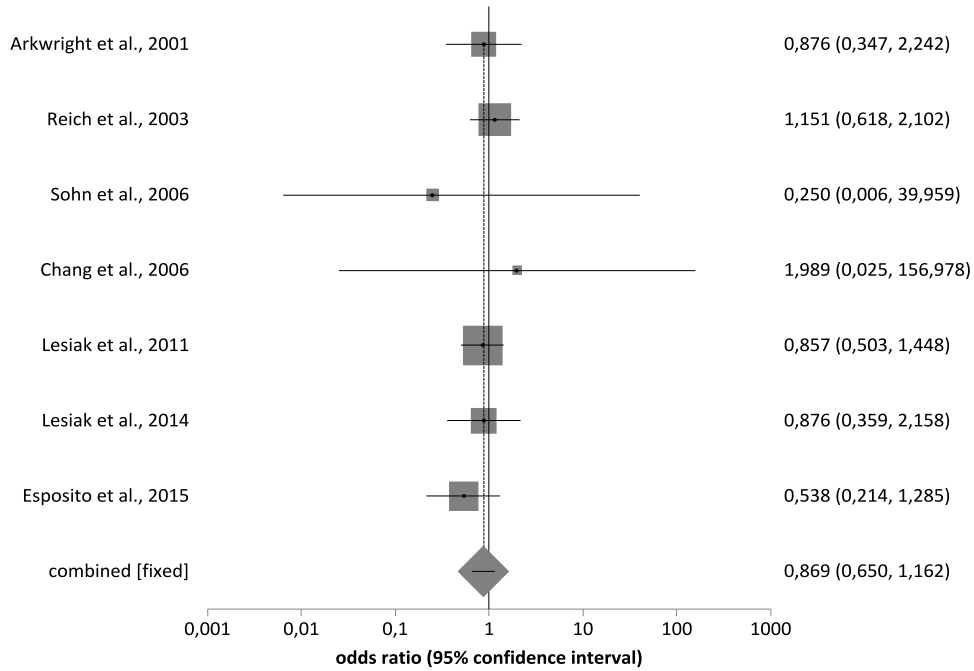


Abbildung 122: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC): HWE erfüllt (Berechnung)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

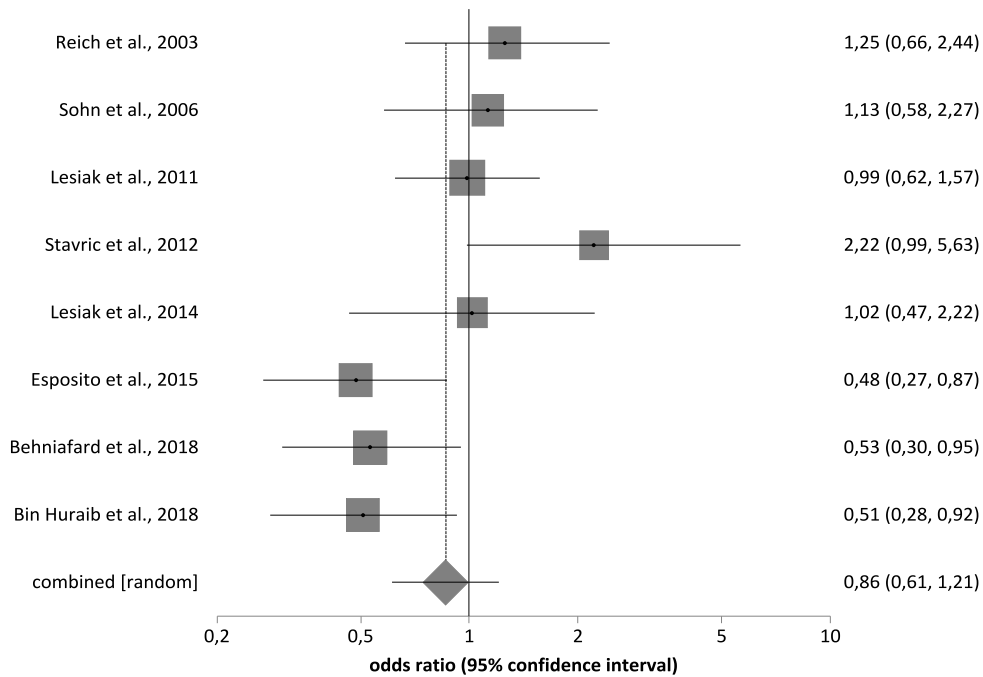
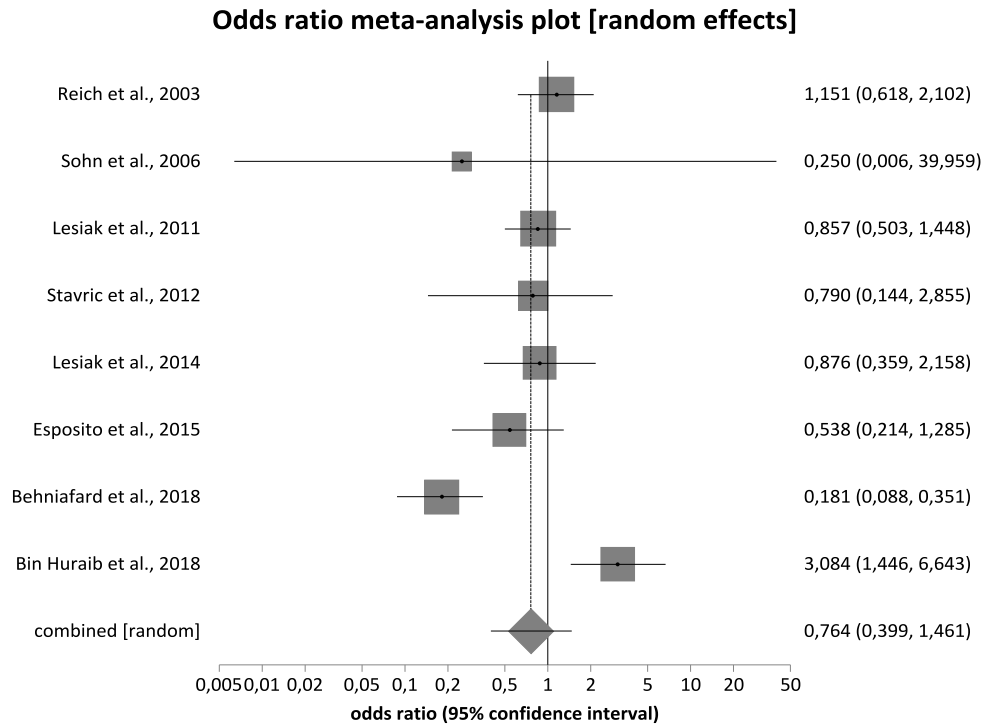
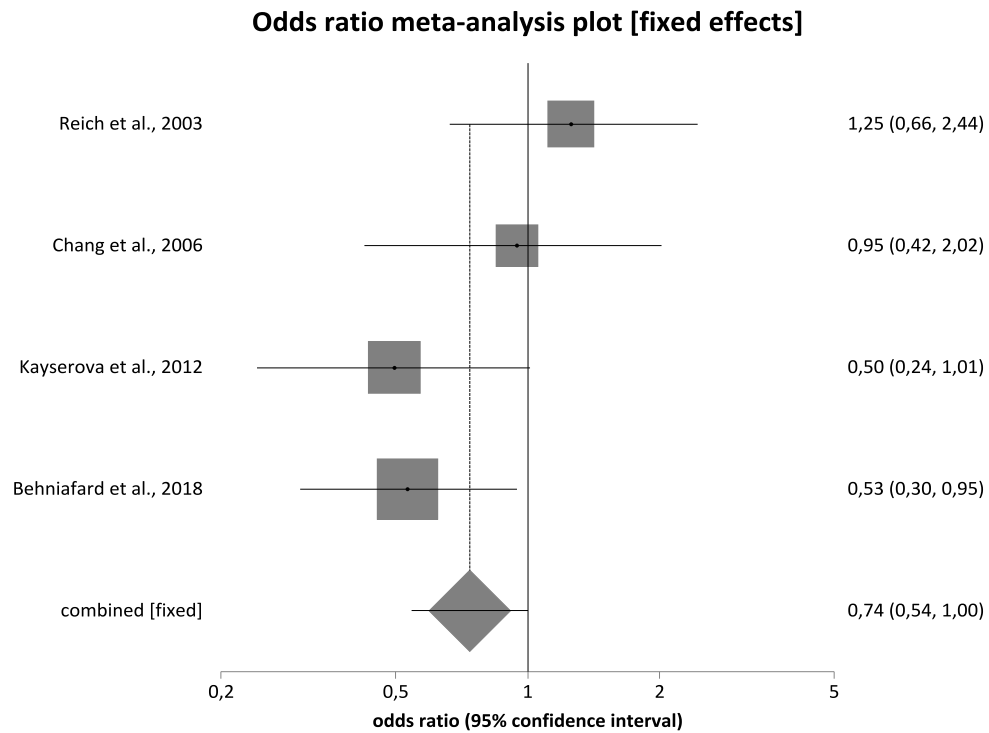


Abbildung 123: Sensitivitätsanalyse zum IL-10-1082A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC): Ausschluss von Komorbiditäten



**Abbildung 124: Sensitivitätsanalyse zum IL-10-1082A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC):
Ausschluss von Komorbiditäten**



**Abbildung 125: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G SNP (AA vs. AG+GG bzw. TT vs. TC+CC):
Studien mit extrinsischer AD**

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

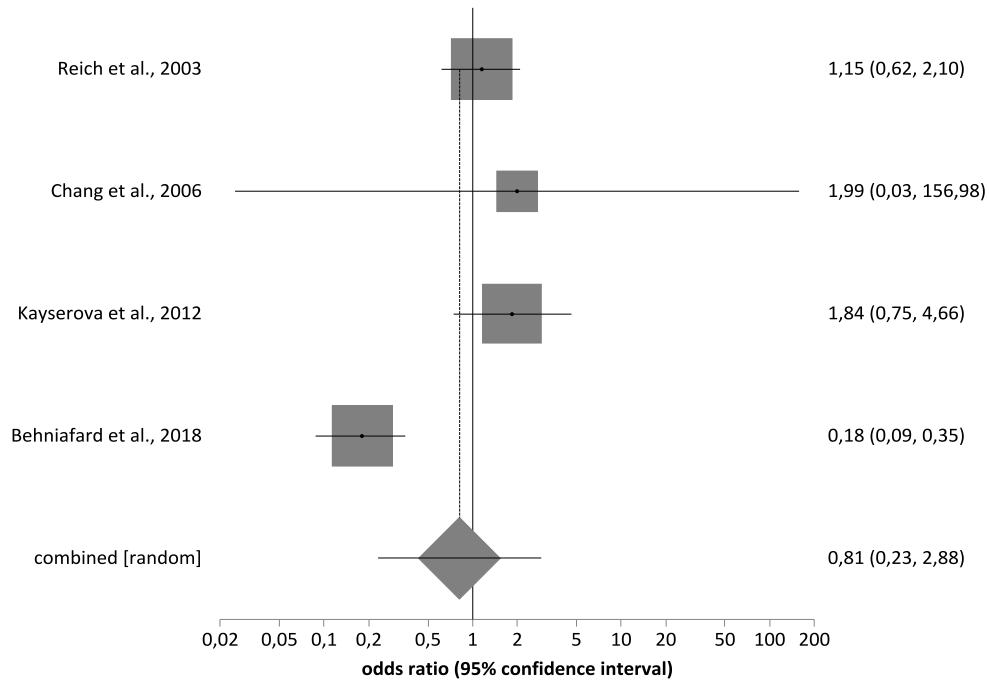


Abbildung 126: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -1082A/G SNP (AA+AG vs. GG bzw. TT+TC vs. CC): Studien mit extrinsischer AD

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

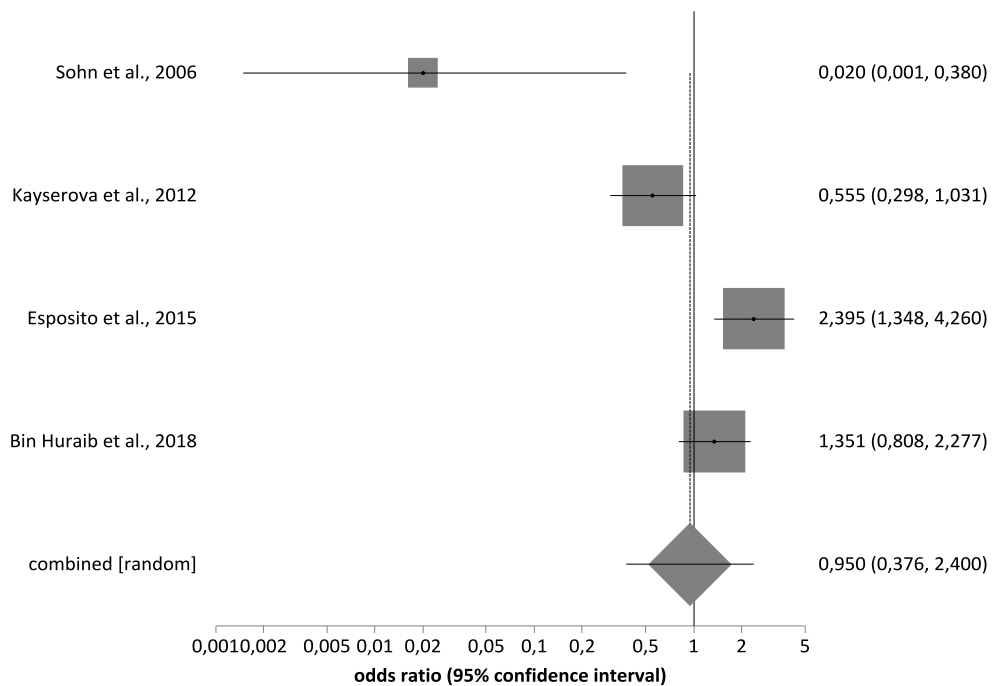


Abbildung 127: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -592A/C SNP (CC vs. AC+AA bzw. GG vs. TG+TT): HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

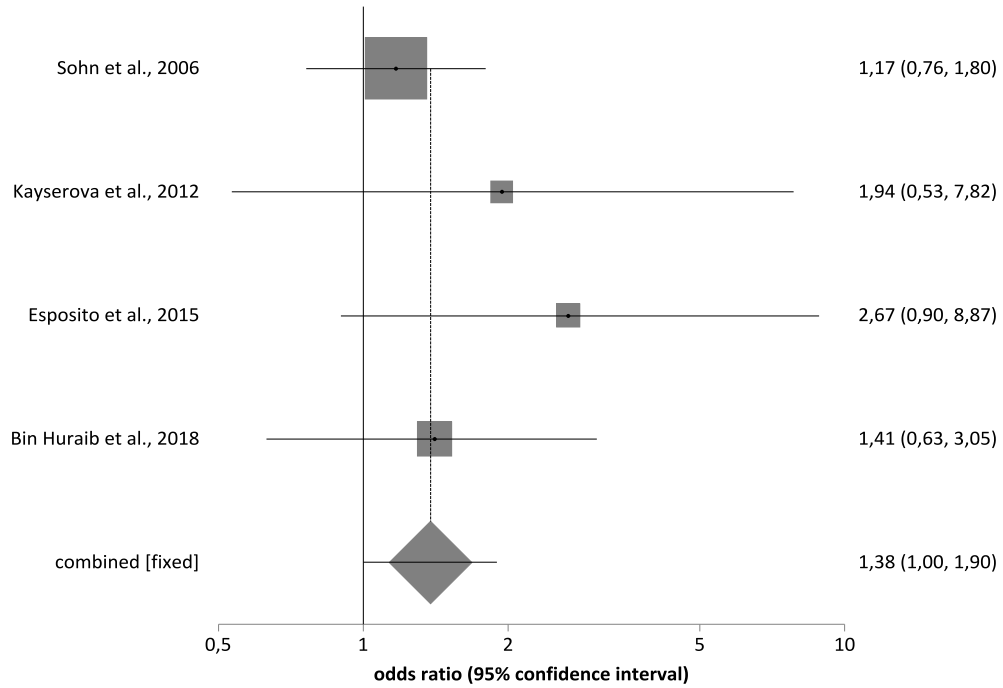


Abbildung 128: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -592A/C SNP (CC+AC vs. AA bzw. GG+TG vs. TT): HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

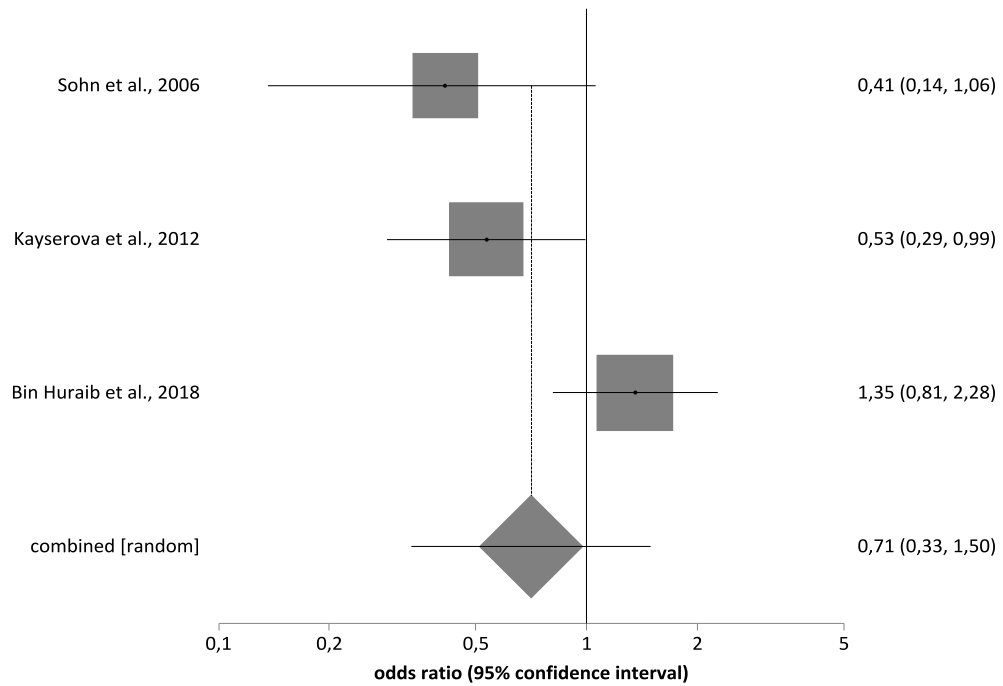
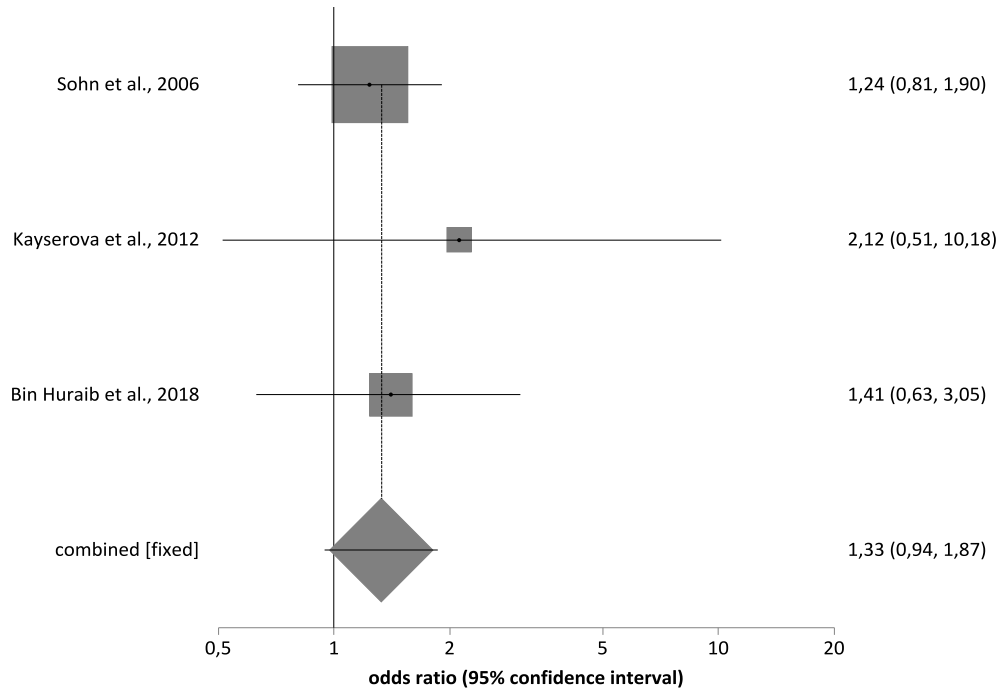


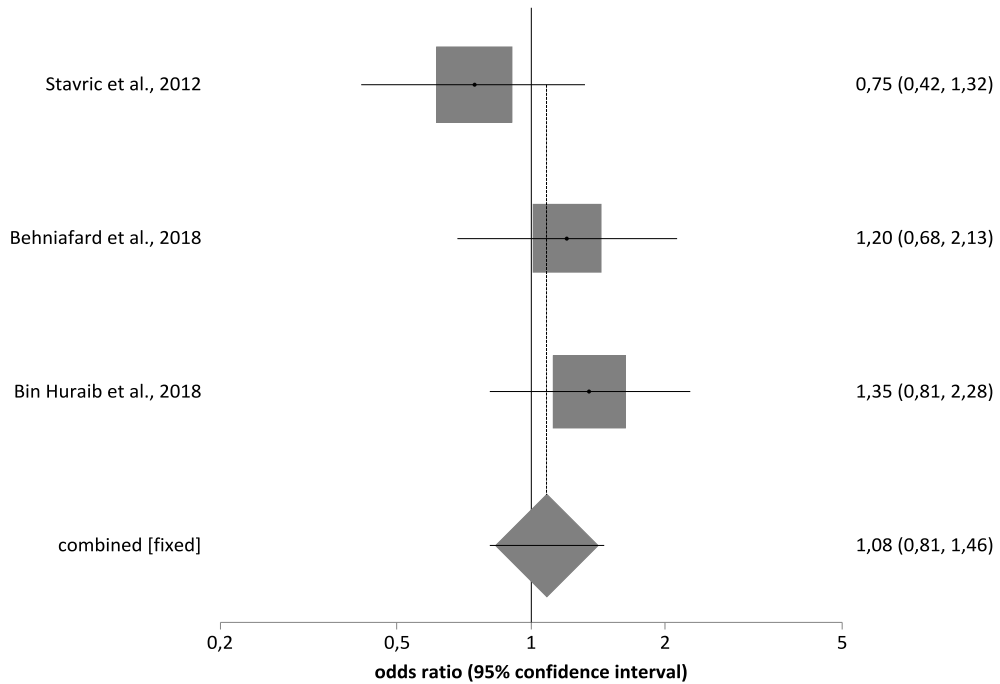
Abbildung 129: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819T/C SNP (CC vs. CT+TT): HWE erfüllt (Studien)

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



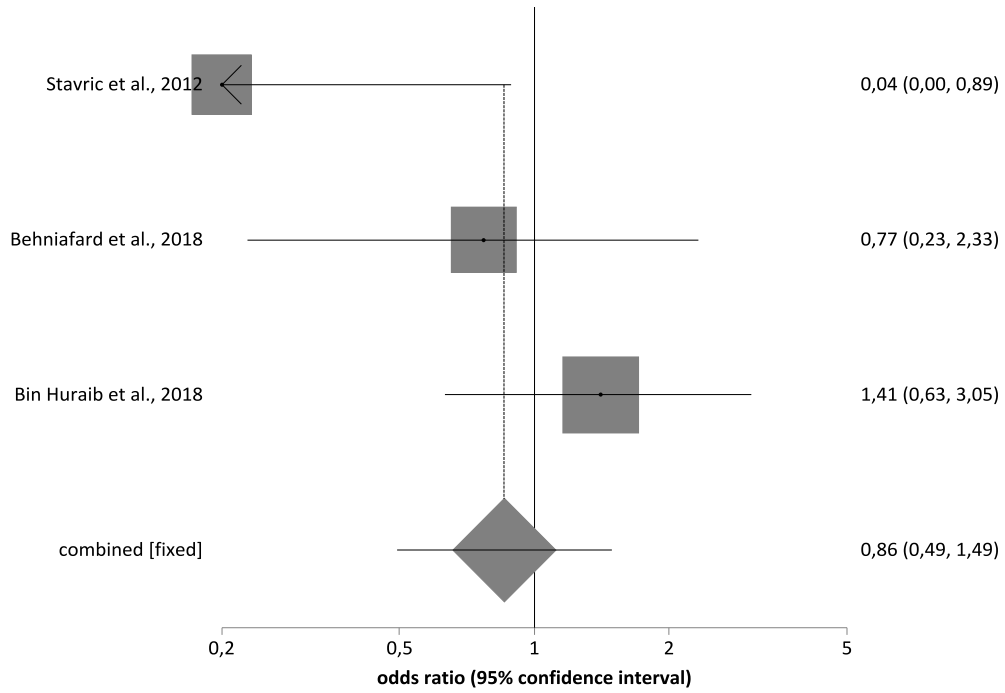
**Abbildung 130: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819T/C SNP (CC+CT vs. TT):
HWE erfüllt (Studien)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



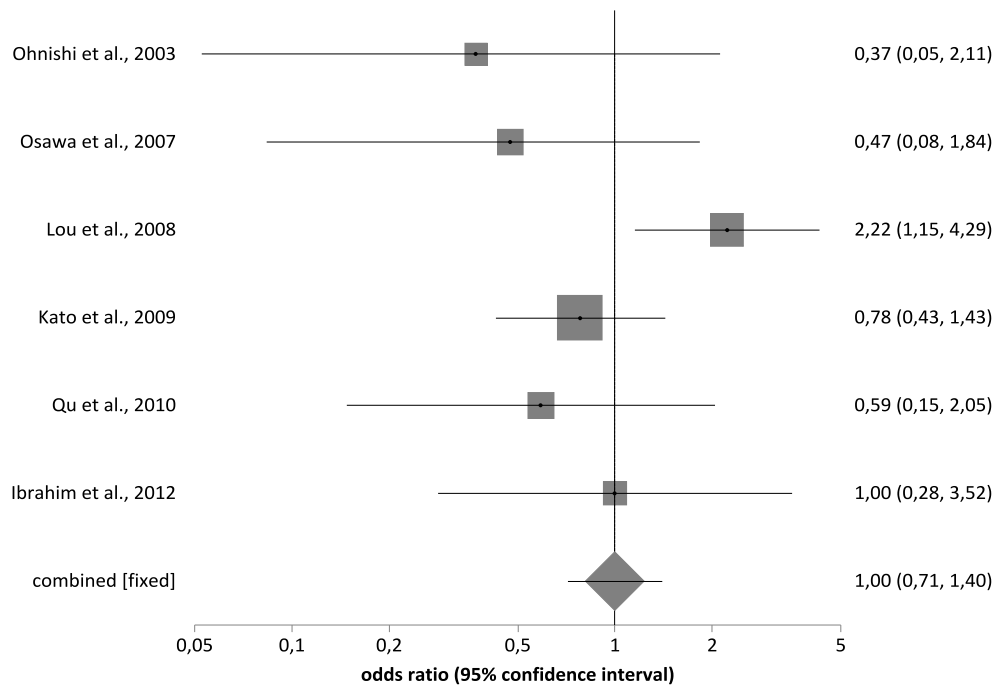
**Abbildung 131: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819T/C SNP (CC vs. CT+TT):
HWE erfüllt (Berechnung)**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

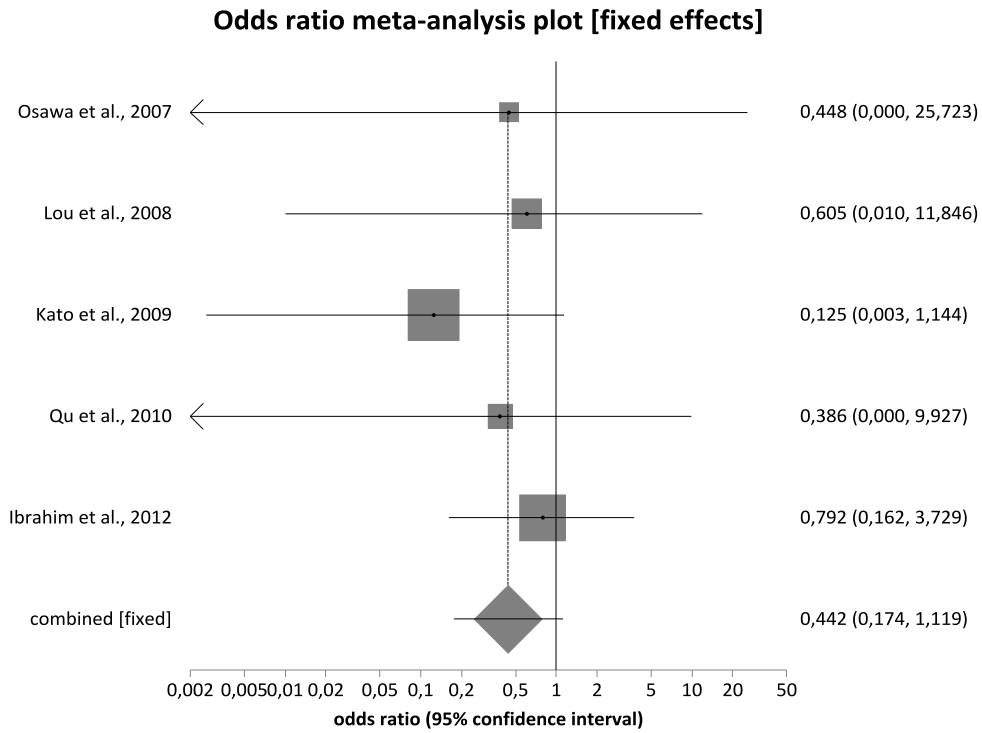


**Abbildung 132: Sensitivitätsanalyse zum IL-10 -819T/C SNP (CC+CT vs. TT):
HWE erfüllt (Berechnung)**

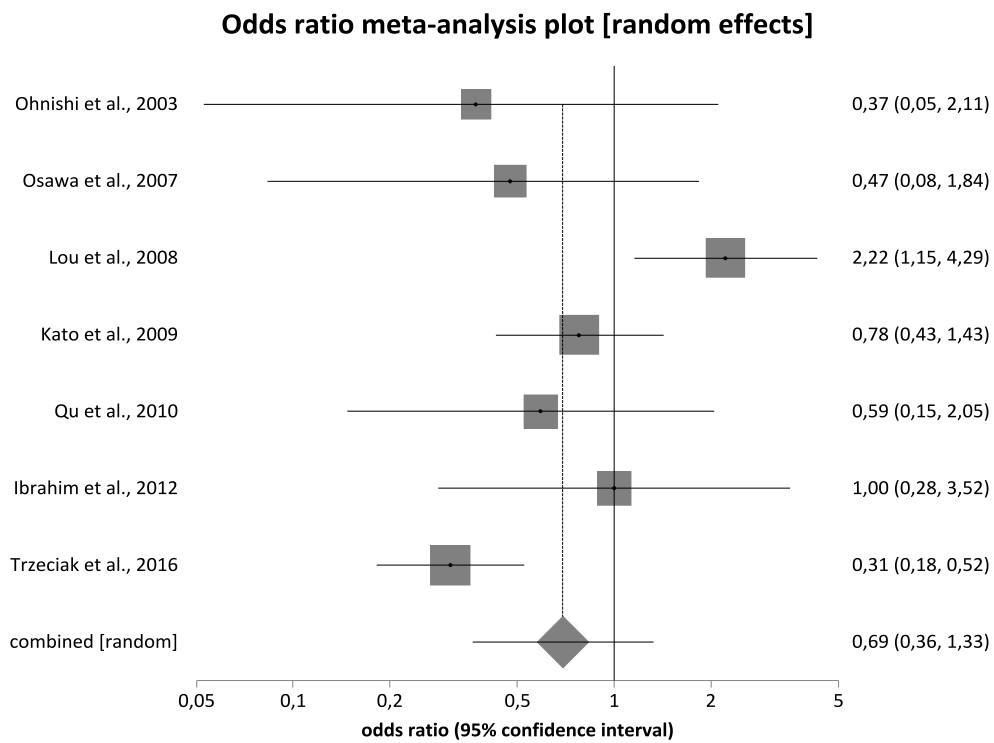
Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



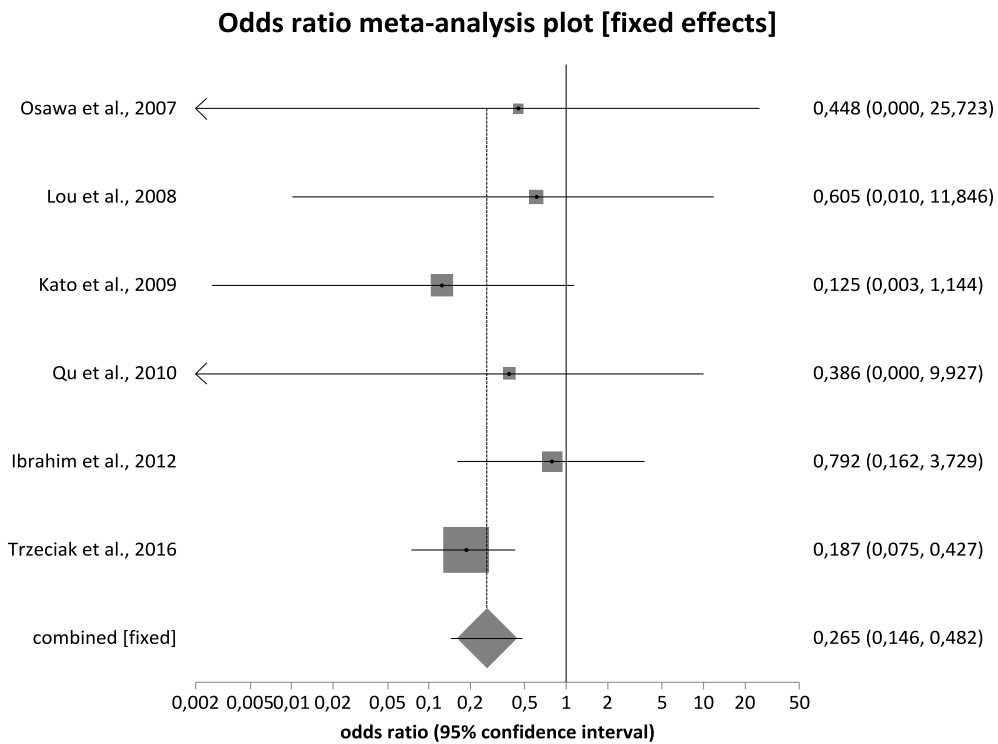
**Abbildung 133: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG vs. GC+CC):
HWE erfüllt (Studien)**



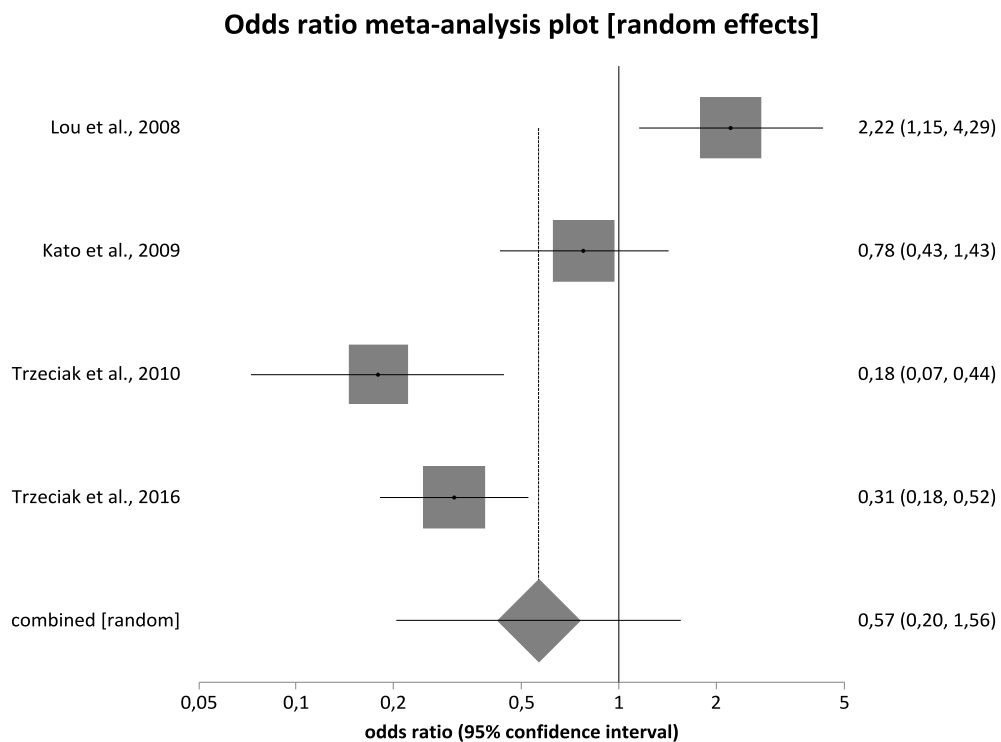
**Abbildung 134: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG+GC vs. CC):
HWE erfüllt (Studien)**



**Abbildung 135: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG vs. GC+CC):
HWE erfüllt (Berechnung)**

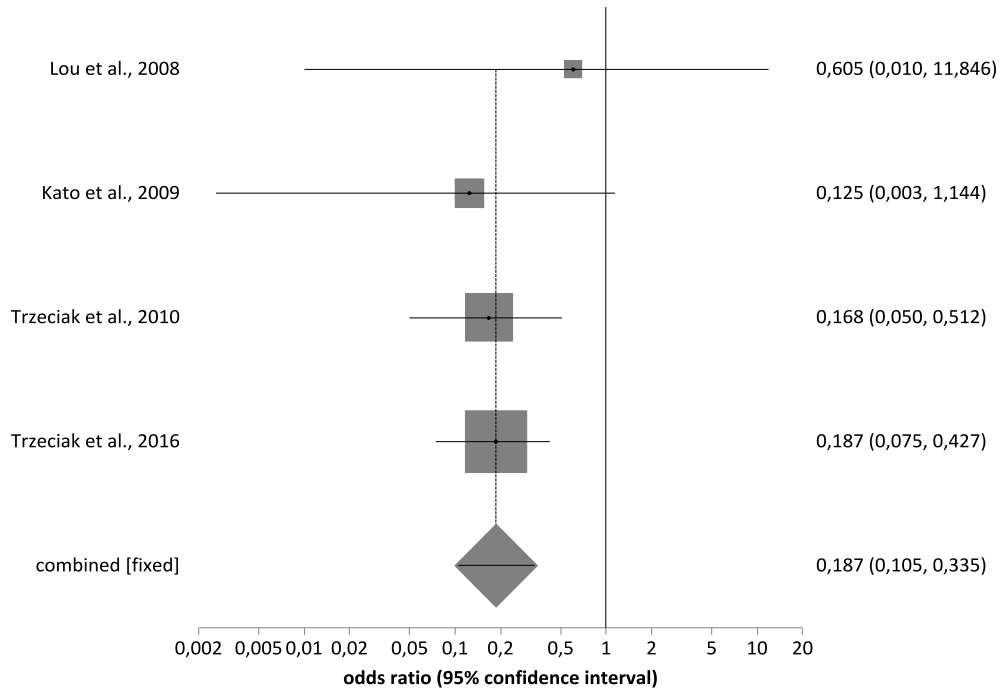


**Abbildung 136: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG+GC vs. CC):
HWE erfüllt (Berechnung)**



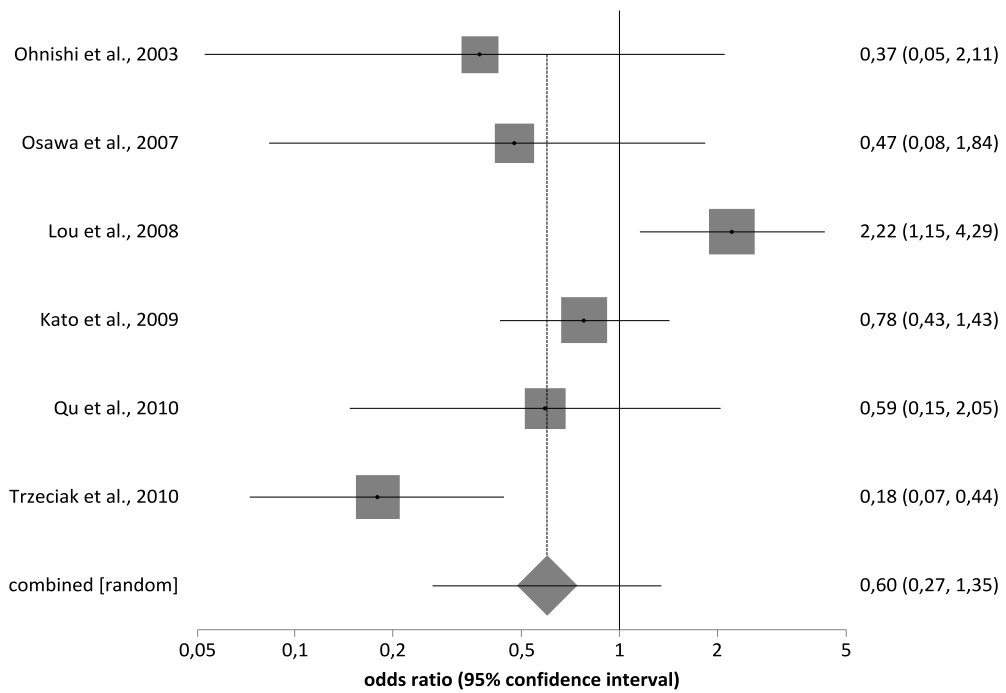
**Abbildung 137: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG vs. GC+CC):
Ausschluss von Studien mit n(F) < 50**

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

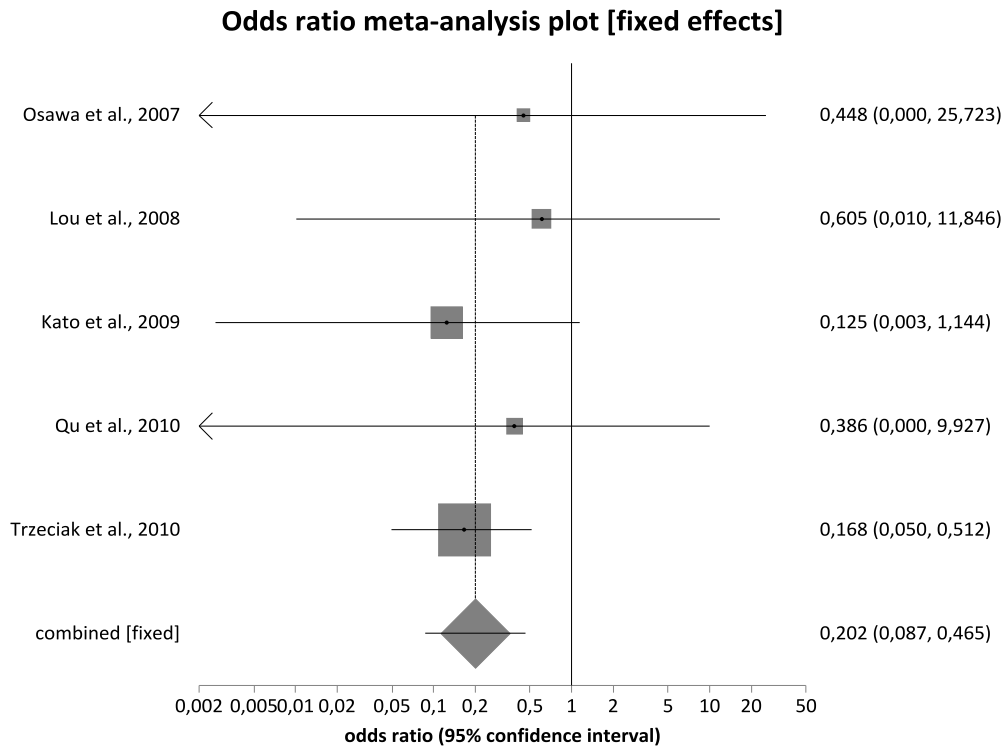


**Abbildung 138: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG+GC vs. CC):
Ausschluss von Studien mit n(F) < 50**

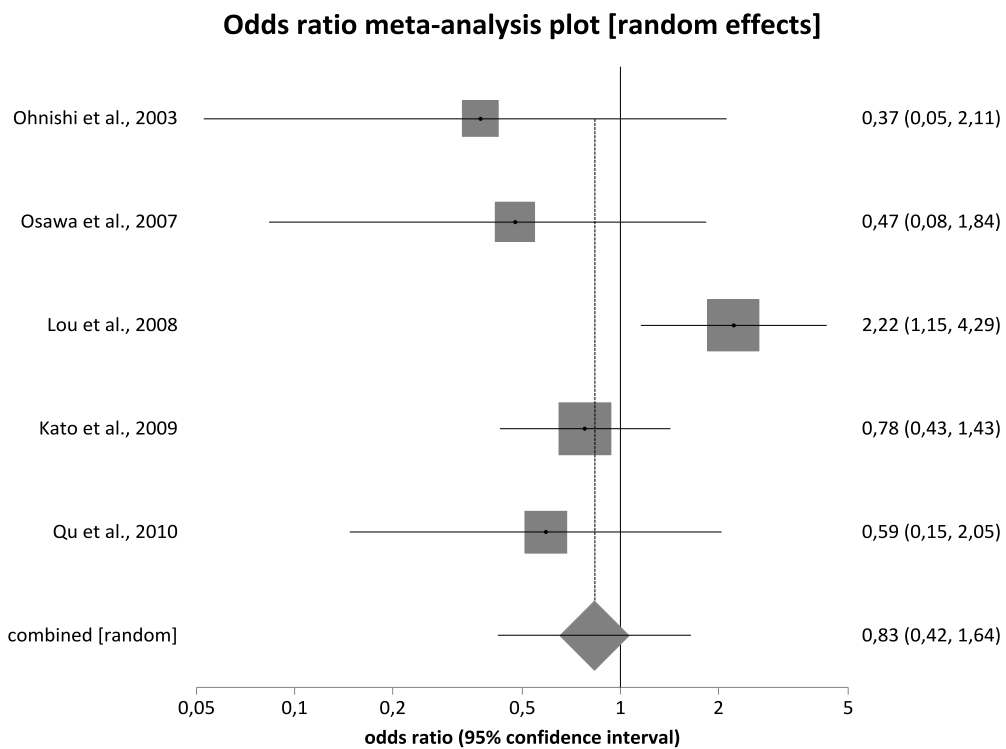
Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



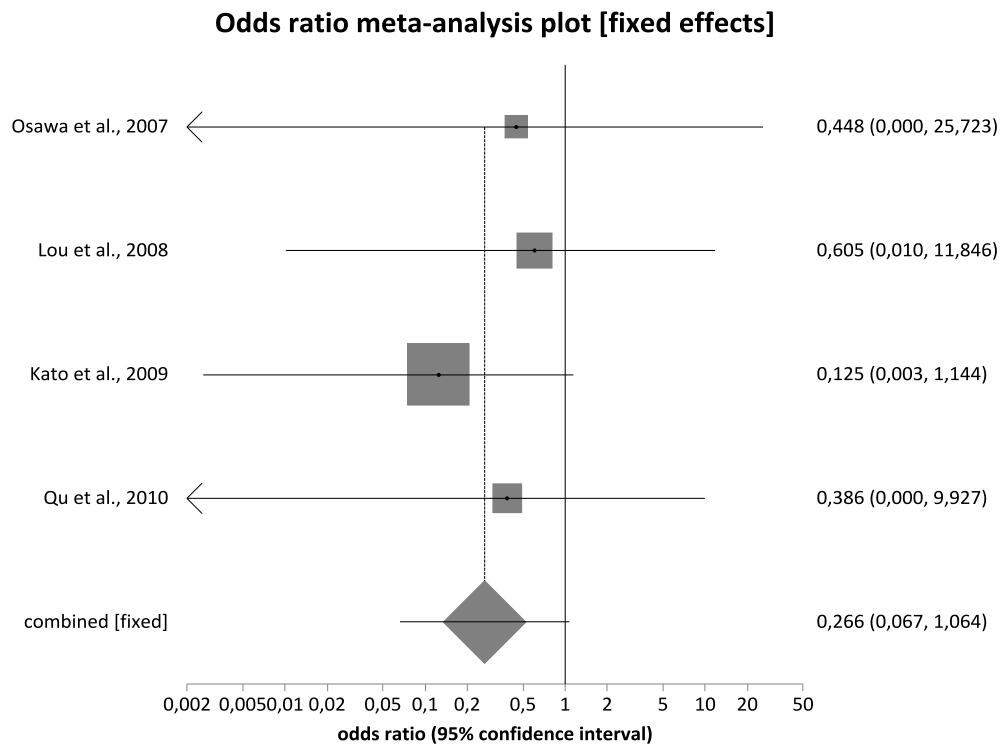
**Abbildung 139: Sensitivitätsanalyse IL-18 -137G/C SNP (GG vs. GC+CC):
Ausschluss von Komorbiditäten**



**Abbildung 140: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG+GC vs. CC):
Ausschluss von Komorbiditäten**



**Abbildung 141: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG vs. GC+CC):
Studienteilnehmer asiatischer Herkunft**



**Abbildung 142: Sensitivitätsanalyse zum IL-18 -137G/C SNP (GG+GC vs. CC):
Studienteilnehmer asiatischer Herkunft**

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil für die Möglichkeit meine Dissertation bei ihm absolvieren zu dürfen. Er unterstützte mich mit seinem Fachwissen sowie zahlreichen Ratschlägen während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Doktorarbeit und stand mir bei Fragen jederzeit als Ansprechpartner zur Seite.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen Eltern, Karin Zeilmann und Dr. Wieland Zeilmann für die unermüdliche Motivation und Stärkung während meines Studiums. Meiner Schwester Dr. Maïke Zeilmann gilt mein Dank für ihre liebevolle Unterstützung und wissenschaftliche Hilfestellung während der Verfassung meiner Dissertation.