

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Fachbereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

**Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Psoriasis vulgaris anhand von
Polymorphismen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Carsten Alexander Weber

geb. am: 22.07.1990 in Merzig

Tag der Promotion: 05.10.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Zusammenfassung.....	5
2. Aktueller Kenntnisstand zu Psoriasis vulgaris.....	7
2.1. Pathophysiologie.....	7
2.2. Klinik.....	8
2.3. Diagnostik.....	8
2.4. Therapie.....	9
2.4.1. Lokaltherapie.....	9
2.4.2. Phototherapie.....	10
2.4.3. Systemische Therapie.....	10
2.5. Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha).....	11
2.6. Interleukin-12 b (IL12b).....	11
2.7. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF).....	11
2.8. Vitamin-D-Rezeptor (VDR).....	12
2.9. Methylentetrafolat-Reduktase (MTHFR).....	12
2.10. Interleukin-23 R (IL23R).....	13
3. Material und Methodik.....	14
3.1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	14
3.2. Datensuche.....	15
3.3. Statistische Auswertung.....	16
4. Ergebnisse.....	18
4.1. Tnf-alpha-308 G/A Polymorphismus.....	18
4.2. TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus.....	26
4.3. IL12b Polymorphismus (rs321227).....	32
4.4. IL12b Polymorphismus (rs6887695).....	39
4.5. VEGF (rs833061) Polymorphismus.....	44
4.6. VEGF (rs2010963) Polymorphismus.....	50
4.7. Vitamin D Rezeptor ApaI (rs7975232) Polymorphismus.....	56
4.8. Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236) Polymorphismus.....	62
4.9. MTFHR 677 C/T Polymorphismus.....	68
4.10. IL23 R (rs11209026) Polymorphismus.....	74
5. Diskussion.....	79
6. Abkürzungsverzeichnis.....	86
7. Literaturverzeichnis.....	87
8. Anhang.....	95

9. Danksagung.....	105
10. Lebenslauf.....	106

1. Zusammenfassung

Die Psoriasis ist eine der häufigsten Hautkrankheiten in den westlichen Industrienationen. Während in Europa eine Prävalenz von 2-3% vorliegt, ist diese in Asien deutlich geringer (Prävalenz 0,1%). Die Psoriasis vulgaris nimmt mit 80% den größten Teil der Psoriasis-Formen ein. Die Veranlagung für eine Psoriasis ist genetisch festgelegt. Triggerfaktoren wie Medikamente (z.B. Betablocker, Lithium, Chloroquin), mechanische Reize (Köbner-Phänomen), Infekte der oberen Atemwege durch β -hämolyisierende Streptokokken oder Stress können zum Ausbruch oder zur Exazerbation der Erkrankung führen. [53][51]

Bisher sind zehn Gene bekannt, denen man eine erhöhte Suszeptibilität für die Entstehung einer Psoriasis zuspricht (PSORS 1-10). In der Vergangenheit waren verschiedene Polymorphismen immer wieder Teil von zahlreichen Studien, da sich daraus entscheidende Therapieansätze ergeben könnten. Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien zu den Polymorphismen und einer möglichen Assoziation mit einer Psoriasis vulgaris zeigten jedoch sehr unterschiedliche, teils widersprüchliche Ergebnisse.

Als proinflammatorischem Zytokin wird dem Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha) eine große Bedeutung in der Pathogenese eingeräumt. Daraus ergab sich bereits der Einsatz von TNF-Alpha-Blockern als zusätzliche Therapieoption. [51][75]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden der TNF-alpha-308 G/A, der TNF-alpha-238 G/A, der IL12b (rs321227), der IL12b (rs6887695), der VEGF (rs833061), der VEGF (rs2010963), der Vitamin D Rezeptor ApaI ((rs7975232), der Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236), der MTHFR 677 C/T und der IL23R (rs11209026) Polymorphismus auf ihren Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko für eine Psoriasis vulgaris untersucht. Hierzu wurden 48 Studien mit einer Gesamtzahl von 7590 Patienten und 9417 Kontrollprobanden in die Metaanalyse eingeschlossen. Die Literatursuche erfolgte auf den Plattformen „pubmed“ und „web of science“. Bei der Auswertung wurden die Odds-Ratio (OR) und das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet. Zur Darstellung eines Publications Bias wurden Funnel-Plots angefertigt.

Durch die vorliegende Metaanalyse konnte festgestellt werden, dass bei dem Polymorphismus Methylentetrafolatreduktase 677 C/T Träger des T-Allels ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Psoriasis vulgaris haben. Auch beim dem Polymorphismus TNF-Alpha-238 G/A sah man für das dominante Modell eine erhöhte Assoziation mit der Entstehung einer Psoriasis vulgaris. Ferner bestand für Träger des C-Allels des IL12b G/C (rs6887695) Polymorphismus ein geringeres Risiko an, einer Psoriasis vulgaris zu erkranken. Ebenfalls konnte ein protektiver Effekt des rezessiven Modells des IL12b A/C (rs321227) Polymorphismus, des rezessiven Modells des TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus und des dominanten Modells des VEGF rs833061 Polymorphismus gezeigt werden. Alle anderen Untersuchungen ergaben kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Summary

Psoriasis is one of the most common dermatologic diseases in western industrialized countries. In Europe the prevalence of psoriasis is approximately 2-3%, whereas in Asia it is much less frequent (prevalence 0,1%). Psoriasis vulgaris is the most common subtype of psoriasis, accounting for approximately 80%. Psoriasis affects individuals with an underlying genetic predisposition. Exposure to triggers such as medication (e.g., beta blockers, lithium, chloroquine), mechanical stimuli (e.g., Koebner phenomenon), upper respiratory tract infections caused by streptococcus pyogenes, or stress can lead to manifestation or exacerbation of the disease. [53][51]

So far, ten different genes (PSORS 1-10) have been linked to a higher susceptibility for the development of psoriasis. In the past, varying polymorphisms have been part of multiple studies, as they could lead to the discovery of crucial therapeutic options. Results of these published studies, however, revealed differing, in part contradictory, outcomes.

Due to its role as a proinflammatory cytokine, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) has been attributed a major role in the pathogenesis of psoriasis. This led to the use of TNF-alpha inhibitors in the therapy of psoriasis. [51][75]

Within the framework of this thesis the following polymorphisms have been examined in the context of their association with the development of psoriasis vulgaris: TNF-alpha-308 G/A, TNF-alpha-238 G/A, IL12b (rs321227), IL12b (rs6887695), VEGF (rs833061), VEGF (rs2010963), Vitamin D receptor ApaI (rs7975232), Vitamin D receptor TaqI (rs731236), MTHFR 677 C/T, and IL23R (rs11209026). For this purpose, 48 studies with a total of 7590 patients and 9417 control subjects have been included in this metaanalysis. Literature search was conducted on the platforms "pubmed" and "web of science". As a part of the statistical analysis, odds-ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%-CI) have been calculated. Publication bias was tested with the use of funnel plots.

The present metaanalysis determined with regard to the polymorphism methylenetetrafolatereduktase 677 C/T, carriers of the T-allele have an increased risk for the development of psoriasis vulgaris. It could also be established that the dominant model of the polymorphism TNF-Alpha-238 G/A is associated with the development of psoriasis vulgaris. A decreased risk has been shown for carriers of the C-allele of the IL12b G/C (rs6887695) polymorphism. As protective factors also emerged the recessive models of the IL12b A/C (rs321227) polymorphism and the TNF-Alpha-308 G/A polymorphism, as well as the dominant model of the VEGF rs833061 polymorphism. All of the other analyses showed no significant results.

2. Aktueller Kenntnisstand zu Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis hat eine Prävalenz in den westlichen Industrieregionen von ca. 2-3 %. Davon nimmt mit 80% die Psoriasis vulgaris den größten Anteil ein. Diese wird oft auch als Psoriasis vom Plaque-Typ bezeichnet. In ca. 20% der Fälle kommt es zur Entwicklung einer Psoriasis-Arthritis. [53] Die Manifestation der Erkrankung ist prinzipiell in jedem Lebensjahr möglich, sie tritt jedoch bevorzugt zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzehnt auf. Ein zweiter Gipfel ist erkennbar zwischen dem 55. und dem 60. Lebensjahr.

Neben der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis-Arthritis gibt es weitere Verlaufs- und Sonderformen wie die Psoriasis guttata, welche häufig durch eine Streptokokkeninfektion ausgelöst wird und jederzeit in eine Psoriasis vulgaris übergehen kann. Weitere Formen sind die Psoriasis nummularis, die Psoriasis geographica, die Psoriasis inversa, die Psoriasis palmaris et plantaris, die erythrodermische Psoriasis und die Psoriasis pustulosa.

Zur Beurteilung der Schwere der Psoriasis wird der Psoriasis Area Severity Index (PASI) und die Angabe des Anteils der erkrankten Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) verwendet. Beim Psoriasis Area Severity Index wird das Ausmaß der Symptome Rötung, Schuppung sowie Infiltration betrachtet. Zudem wird angegeben, zu welchem Grad der Kopf, die Arme, die Beine und der Rumpf betroffen sind. In Studien wird oft der PASI als dynamischer Parameter verwendet. So gibt ein PASI von 75 zum Beispiel eine Besserung des PASI um 75% an. In Europa hat man sich darauf geeinigt, dass bei einem PASI und einem BSA von ≤ 10 von einer leichten Psoriasis und bei einem Wert > 10 von einer mittelschweren bis schweren Psoriasis gesprochen wird. [57] [5] [75]

2.1. Pathophysiologie

Die Pathogenese der Psoriasis vulgaris ist multifaktoriell und bis heute nicht mit letzter Sicherheit geklärt. Es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren. Die Psoriasis ist eine genetische Dispositionskrankheit und aktuell gibt es zehn Gene, die mit dem Auftreten einer Psoriasis in Verbindung gebracht werden (PSORS 1-10). Eine Erstmanifestation kann durch verschiedene Faktoren provoziert werden. Hier ist beispielsweise die Einnahme von Medikamenten wie Lithium oder eines Betablockers zu nennen, außerdem können Stress oder eine Infektion der oberen Atemwege durch β -hämolyisierende Streptokokken zu einer Erstmanifestation der Erkrankung oder zu einer Exazerbation führen.

Die bedeutende Rolle der genetischen Komponente zeigt sich in der familiären Häufung der Erkrankung. Bei einem erkrankten Elternteil liegt das Risiko eines Kindes, eine Psoriasis zu entwickeln, bei ca. 10-15%, sind beide Eltern erkrankt, steigt das Risiko schon auf 30-40%. [51][54]

Das so genannte Köbner-Phänomen, bzw. der isomorphe Reizeffekt, beschreibt die Entwicklung von krankheitsspezifischen Hautphänomenen nach Einwirkung von mechanischen, thermischen oder

chemischen Reizen. Für die Theorie, dass mechanische Reize als ein Auslöser für die Erkrankung zu sehen sind, spricht, dass die symmetrischen Plaques sich bevorzugt an den Streckseiten befinden. Die Pathogenese der Erkrankung vermutet man wie folgt: Es kommt zu einer Aktivierung dendritischer Zellen (z.B. durch einen mechanischen Reiz), woraufhin diese vermehrt Botenstoffe wie TNF-Alpha und IL23 freisetzen und die Entwicklung bestimmter T-Zellen (Th1, Th17) stimulieren. T-Zellen sind Teil des adaptiven Immunsystems. Die von ihnen ausgeschütteten Mediatoren führen zu einer ausgeprägten Veränderung der Epidermis und der Gefäße. Durch eine Rückkopplung mit neutrophilen Granulozyten und Keratinozyten, welche zum angeborenen Immunsystem gehören, kommt es zu einer Chronifizierung der Immunantwort. Keratinozyten und neutrophile Granulozyten, welche vermehrt in psoriatischen Plaques nachgewiesen werden konnten, haben eine gesteigerte Proliferationsrate und produzieren vermehrt antimikrobielle Peptide (AMP). Diese haben spezielle Eigenschaften (Hydrophobizität und amphiphile Eigenschaften) und spielen deshalb für die Homöostase der Haut eine entscheidende Rolle. [75] [53][54]

2.2. Klinik

Das typische Bild der Psoriasis vulgaris besteht aus scharf begrenzten, oft rundlichen, erythematösen Plaques, welche eine silbrige Schuppung aufweisen. Diese treten vor allem an den Streckseiten der Ellenbogen und der Knie, sowie an den behaarten Stellen des Kopfes, am Bauchnabel, Lumbosakral, in der Rima ani und an der Haut retroaurikulär auf. Prinzipiell kann jedoch jede Körperstelle betroffen sein. Bei einer Sonderform sind hingegen die intertriginösen Körperareale betroffen, hier spricht man von einer Psoriasis inversa.

Oft entsteht durch diese Plaques, gerade während der Exazerbationen, ein starker Juckreiz.

Im Verlauf kommt es bei ca. der Hälfte der Patienten zu typischen Nagelveränderungen.

Charakteristisch ist dabei der so genannte „Tüpfelnagel“ bei dem es zu vielen kleinen Einziehungen kommt. Diese beruhen auf einer inadäquaten parakeratotischen Verhornung des Nagels. Beim sogenannten „Ölfleck“ befinden sich diese Einziehungen genau in der Mitte des Nagels. Ist der komplette Nagel befallen, zeigt er sich verdickt und dystroph (Nageldystrophie). [54][51]

2.3. Diagnostik

Die Diagnose der Psoriasis vulgaris wird vor allem klinisch gestellt. Bei der Psoriasis vulgaris zeigen sich drei klinisch bedeutsame Kratzphänomene.

Beim sogenannten Kerzenwachs-Phänomen zeigt sich nach Entfernen einer Schuppenlamelle von der Haut ein ähnliches Bild, wie bei der Entfernung eines Kerzenwachstropfens von einer Tischdecke. Das Phänomen des letzten Häutchens beschreibt das Durchschimmern der Epidermis nach dem Abkratzen

einer weiteren Hautschuppe. Beim Auspitz-Phänomen kommt es nach Abkratzen der letzten Epidermislamelle zu punktförmigen Blutungen aus den verletzten Kapillaren.

Ist die Klinik nicht eindeutig, so kann die Diagnose histologisch gesichert werden. [21][51]

2.4. Therapie

Die Therapie der Psoriasis lässt sich in die drei Gruppen Lokal-, Photo- und systemische Therapie unterteilen, die im Folgendem erläutert werden.

2.4.1. Lokalthherapie

Basistherapie

Zur Basistherapie wird eine topische Therapie zur Keratolyse mit Salicylsäure (3-10%) und Harnstoff durchgeführt. Diese Anwendung erfolgt unabhängig vom Schweregrad der Psoriasis als Basistherapie. [57]

Topische Therapie

Bei der topischen Therapie, welche sich an die Keratolyse durch die Basistherapie anschließt, kommen verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz. Hauptsächlich wird die topische Therapie bei leichter Psoriasis angewendet, kann jedoch therapieergänzend bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis verwendet werden.

Eine große Rolle spielt hier die lokale Anwendung von Glukokortikoiden, welche sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit einem Vitamin D3-Analoga zum Einsatz kommen können oder mit einer systemischen bzw. einer UV-Therapie kombiniert werden können. Zu beachten ist, dass eine längere Anwendung mit diversen Nebenwirkungen einhergeht und unter anderem zu einer Epidermisatrophie führen kann.

Das Vitamin D3-Analoga Calcipotriol wird häufig in Kombination mit Betamethason angewendet. Des Weiteren zeigten die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus gute Ergebnisse in Studien für den okklusiven Gebrauch. Im Gegensatz zur atopischen Dermatitis erfolgt bei der Psoriasis vulgaris bei diesen Medikamenten jedoch ein „off-label-use“, da hier keine Zulassung vorliegt. An Bedeutung verloren hat der ambulante Einsatz von Dithranol, welches zu den synthetischen Teerderivaten gehört. Aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums, wozu insbesondere Hautirritation und -verfärbung gehören, wird es hauptsächlich im Rahmen der stationären Therapie angewandt. Tazaroten, das zur Gruppe der Retinoide gehört, ist zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis zugelassen. [38][54][57]

2.4.2. Phototherapie

In der Behandlung der Psoriasis vulgaris mittels Phototherapie wird heutzutage am häufigsten die Schmalspektrum UV-B-Therapie eingesetzt. Die Breitspektrum UV-B-Therapie findet seltener Verwendung. Die so genannte PUVA-Therapie (Psoralen in Kombination mit UV-A-Licht) wird vor allem bei starkem Befall angewandt. Hier erfolgt entweder die orale Einnahme eines photosensibilisierenden Psorals oder die lokale Applikation über Bade- bzw. PUVA-Creme. Im Anschluss wird eine systematische Bestrahlung mit UV-A-Licht durchgeführt. Nicht zu vernachlässigen ist, dass es bei Langzeitanwendungen zu vorzeitiger Hautalterung kommen kann und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms beziehungsweise eines malignen Melanoms besteht. [57][54][51]

2.4.3. Systemische Therapie

Bei einer schweren Psoriasis vulgaris oder einem unzureichenden Ansprechen auf eine topische- und eine Phototherapie kommt eine systemische Therapie zum Einsatz.

Acitretin, das bei der Psoriasis wirksamste Retinoid, zeigt vor allem in der Kombination mit Phototherapie oder zusammen mit der Gabe eines Biologicals gute Wirksamkeit. In der Monotherapie sind die Ergebnisse oft nicht ausreichend.

Die Therapie mit Fumarsäureester mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat ist die in Deutschland am häufigsten angewandte Therapie und wird vor allem zur Langzeittherapie verwendet.

Biologicals kommen vor allem dann zum Einsatz, wenn sich durch die anderen Substanzen kein ausreichender Therapieerfolg einstellt oder diese wegen zu starker Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen. Es kommen in erster Linie die Präparate Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab als Therapie in Frage. Adalimumab und Secukinumab sind hier Mittel der ersten Wahl. Während es sich bei Adalimumab um einen TNF-Alpha-Antagonisten handelt, ist Secukinumab ein IL-17A-Antagonist. Bei Etanercept und Infliximab sind ebenfalls TNF-Alpha-Antagonisten.

Ustekinumab ist ein IL-12/-23 p40-Antikörper.

Apremilast gehört zur Gruppe der Phosphodiesterase-Hemmer und stellt ebenfalls eine Option für die systematische Therapie dar.

Eine weitere Therapieoption ist die einmal wöchentliche Gabe von Methotrexat, welche subkutan erfolgt.

Zuletzt sei noch die Möglichkeit einer Therapie mit Ciclosporin erwähnt, welches zu den Immunsuppressiva gehört und das die T-Zell-Aktivierung hemmt. [57][54][51]

2.5. Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha)

Der Tumornekrosefaktor-Alpha, welcher zu den proinflammatorischen Zytokinen gehört, wird unter anderem von Makrophagen, Monozyten oder T-/B-Lymphozyten gebildet. Er ist ein wichtiger Mediator für den Ablauf systematischer inflammatorischer Reaktionen.

Erhöhte Serumspiegel des TNF-Alpha wurde vermehrt im Blut von Patienten mit einer Psoriasis vulgaris festgestellt. Bereits 1993 entdeckte Uyemura et al. erhöhte Serumspiegel von TNF-Alpha in psoriatischer Haut, im Vergleich zu gesunder Haut oder Bereichen nicht befallener Haut.

Das Gen für TNF-Alpha ist auf dem Chromosom 6p21.3 in der MHC Region zwischen den major histocompatibility complex (MHC) Klasse I und II Genen lokalisiert.

Polymorphismen im Bereich der Promoter Region an Position -238 und -308 führen möglicherweise über eine vermehrte Produktion von TNF-Alpha zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Psoriasis vulgaris zu entwickeln. Hieraus ergibt sich der Therapieansatz der Verwendung TNF-Alpha-Blockern, wie z.B. Infliximab. [65][81][26]

2.6. Interleukin-12 b (IL12b)

IL12b befindet sich auf Chromosom 5q31 und ist das Gen, welches die p40 Untereinheit für IL12 und IL23 codiert. Bei Patienten mit einer Psoriasis vulgaris konnten erhöhte Spiegel für IL12 und IL23 nachgewiesen werden. Piskin et al. (2006) konnten zudem nachweisen, dass die IL23-Expression in Läsionen psoriatischer Haut signifikant höher war als in gesunder Haut und im Vergleich zu nicht läsionaler-psoriatischer Haut. Bei IL12 und IL23 handelt es sich um proinflammatorische Zytokine, welche für die Entwicklung von Th1- und Th17-Zellen mit verantwortlich sind. Während IL23 die Aktivierung von Th1-Lymphozyten und die Proliferation von Th17-Zellen begünstigt, führt IL12 über eine Aktivierung von Th1-Zellen zu einer positiven Rückkopplung, was in der Pathophysiologie der Psoriasis eine wichtige Rolle einnimmt. Die meisten Studien, welche den Zusammenhang mit der Psoriasis vulgaris untersuchen, wurden bisher bei den SNPs von IL12b bei rs6887695 und rs321227, durchgeführt. [93][19][74][61]

2.7. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor ist ein Teil der Familie der „Platelet-derived growth factors“ und exprimiert in nahezu allen Organen, insbesondere Tumorzellen. Stimuliert wird er vor allem unter dem Einfluss von Hypoxie sowie Entzündung. Die Funktion von VEGF ist, neben einer antiapoptotischen, mitogenen und permeabilitätserhöhenden Wirkung auf das vaskuläre Endothel, die Stimulation der Angiogenese.

Das Gen für den VEGF liegt auf Chromosom 6p21.3, direkt in der Nähe des „Psoriasis susceptibility locus“. Die Neovaskularisierung spielt eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Psoriasis vulgaris. Mit der Bildung neuer Blutgefäße treten die ersten Psoriasisläsionen auf. Wenn es zum Verschwinden dieser Läsionen kommt, verschwinden auch wieder die Gefäße. Bereits in der Vergangenheit wurde gezeigt, dass sich in psoriatischer Haut eine Überexpression des VEGFs zeigt. Ebenfalls wurde nachgewiesen, dass verschiedene Polymorphismen des VEGF Genes die Produktion von Zytokinen beeinflussen können.

Insgesamt wurden 15 SNPs des VEGF Genes entdeckt. Zwei dieser Polymorphismen, der -460 C/T und der +405 G/C Polymorphismus, wurden bereits bei anderen Krankheiten, die wohlmöglich eine angiogenetische Basis haben, aufgeführt. Der -460 C/T SNP befindet sich in der Promoterregion, der +450 G/C hingegen in der 5'-untranslatierten Region (5'UTR). [89][88][64][22]

2.8. Vitamin-D-Rezeptor (VDR)

Vitamin D ist ein wichtiger Regulator des menschlichen Immunsystems. Entscheidend für die Aktivität von Vitamin D ist der Vitamin-D-Rezeptor. Die Gene für den Vitamin D-Rezeptor sind auf dem Chromosom 12q13.11 lokalisiert. ApaI und TaqI wurden auf dem 3' Ende des Genes indentifiziert.

Vitamin D-Analoga werden seit vielen Jahren in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Es wird vermutet, dass aufgrund eines Polymorphismus im Bereich des Vitamin D-Rezeptors die Funktion und die Ausprägung des Rezeptors verändert werden.

In früheren Studien wurde berichtet, dass 50-60% der Patienten mit einer Psoriasis an einem Mangel an 25-OH-D₃ leiden. Einen möglichen Einfluss auf die Entstehung der Psoriasis nimmt Vitamin D über einen immunologischen und antimikrobiellen Signalweg im Epithelgewebe und über eine Induktion der Differenzierung der von Keratinozyten sowie über eine Hemmung ihrer überschießenden Proliferation.

Die Studie von Zhao et al. (2015) zeigte zudem, dass ein Zusammenhang zwischen dem VDR-Polymorphismus und einem positiven Ansprechen auf eine Therapie mit Calcipotriol besteht. [41][91][90]

2.9. Methyltetrafolat-Reduktase (MTHFR)

Lokalisiert ist das Gen für die Methyltetrafolat-Reduktase auf Chromosom 1 (1p36.3). Die Methyltetrafolat-Reduktase ist ein Enzym, das eine große Rolle im Folat-Metabolismus spielt. Dieses Enzym führt dazu, dass 5,10-Methylen-Tetrahydrofolat in 5-Methyltetrahydrofolat umgewandelt wird. Dieses Substrat dient der Remethylierung von Homozystein zu Methionin. Durch diesen Prozess wird die DNA-Methylierung gewährleistet, die eine wichtige Rolle in der Gen-Regulation und der zellulären Differenzierung spielt.

Der Polymorphismus an Position 677 im MTHFR Gen ersetzt das Nukleotid Cytosin durch Thymin, wobei die Aminosäure Alanin durch Valin ersetzt wird. Daraus ergibt sich eine verminderte Aktivität des Enzyms, wodurch es zur Akkumulation von Homozytein kommt. In der Studie von Malerba et al. (2006) wurde bei Patienten mit einer chronischen Plaque-Psoriasis ein höherer Plasma Homozysteinspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen. Hier könnte durchaus ein Zusammenhang mit einem Polymorphismus des MTHFR Genes bestehen. [36][30][83][49]

2.10. Interleukin-23 R (IL23R)

Für IL23R, welches für den IL23-Rezeptor codiert und sich auf Chromosom 1p31 befindet, zeigte sich in der Arbeit von Zhu et al. (2012) für die SNPs rs11209026 und rs2201841 eine vermehrte Assoziation mit einer Psoriasis. Der IL23-Rezeptor befindet sich auf T-Zellen und zusammen mit IL23 sowie weiteren Zytokinen ist er für die Entwicklung von Th17-Zellen verantwortlich. Im Zusammenspiel mit den Th1-Zellen spielt diese Entwicklung für die Pathogenese der Psoriasis eine ganz wichtige Rolle, weshalb Polymorphismen in diesem Bereich mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen könnten. [20] [75][92]

3. Material und Methodik

3.1. Arbeitshypothese und Fragestellung

In der Pathophysiologie der Psoriasis vulgaris wird der Immunantwort eine entscheidende Rolle zugesprochen. Die damit in Verbindung gebrachten Mechanismen werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Eine gesteigerte Produktion von Mediatoren wie TNF-alpha oder IL23 könnte zu einer vermehrten Stimulation von T-Zellen führen. Das TNF-alpha Gen befindet sich im Bereich des Major-Histocompatibility-Complex der Klasse III. Polymorphismen in diesem Bereich könnten durch eine gesteigerte TNF-alpha Produktion zum Auftreten einer Psoriasis vulgaris führen. [25]

IL12-b ist entscheidend für die Bildung von T-Helfer 1-Zellen (TH1), was seine mögliche Rolle bei der Entwicklung einer Psoriasis unterstreicht. Hier könnten den Polymorphismen rs321227 und rs6887695 eine große Bedeutung zukommen. [19] Außerdem könnten Polymorphismen des VEGF-Gens, welches auf Chromosom 6p21 lokalisiert ist, durch eine erhöhte Produktion von Cytokinen eine entscheidende Rolle spielen. [89]

Des Weiteren ist bekannt, dass Vitamin D das Immunsystem reguliert und die Produktion von Interferonen sowie die IL-12 Produktion hemmt. Die Aktivität von Vitamin D ist abhängig vom Vitamin D Rezeptor (VDR). Die Gene für den Vitamin D Rezeptor befinden sich auf Chromosom 12q13.11. Hier scheinen die Polymorphismen ApaI und TaqI von großer Bedeutung zu sein. [40] Die Methylentetrahydrofolatreduktase hingegen ist ein entscheidendes Enzym im Homocystein/Methionin Metabolismus. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Psoriasis vulgaris scheint im Zusammenhang mit Mutationen oder Variationen im MTHFR Gen und einem daraus resultierenden Enzymmangel erhöht zu sein. [6]

In der Vergangenheit wurde bereits eine Vielzahl an Studien durchgeführt um zu untersuchen, ob gewisse Polymorphismen zur Entstehung der Psoriasis beitragen. Die Ergebnisse waren jedoch sehr unterschiedlich. Oft wurde dieser Umstand einer geringen Teilnehmerzahl zugesprochen. Weitere Gründe könnten sein, dass die Studien teilweise mit Probanden unterschiedlicher Ethnizität durchgeführt wurden. Zusätzlich wurde in vielen Studien nicht zwischen den einzelnen Formen der Psoriasis unterschieden. Oft wurden neben Patienten mit klassischer Psoriasis vulgaris auch Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis oder einer anderen Sonderform der Psoriasis mit einbezogen.

Aufgrund der hohen Anzahl an bisherigen Studien und den teilweise gegensätzlichen Ergebnissen ist es erforderlich eine erneute Metaanalyse durchzuführen, welche die Ergebnisse der bisherigen Studien zusammenfasst.

Um darzustellen, ob wirklich ein Zusammenhang zwischen den beschriebenen Polymorphismen und dem Auftreten einer Psoriasis vulgaris besteht, wurde die nachfolgende Metaanalyse durchgeführt.

3.2. Datensuche

Die Onlinerecherche erfolgte im medizinischen Suchportal „pubmed“. Des Weiteren wurde auf der Plattform „web of science“ nach weiteren Studien gesucht. Diese beiden Datenbanken wurden gezielt nach Arbeiten durchsucht, die den Einfluss des TNF-alpha-308 G/A, des TNF-alpha-238 G/A, des IL12b (rs321227), des IL12b (rs6887695), des VEGF (rs833061), des VEGF (rs2010963), des Vitamin D Rezeptor ApaI ((rs7975232), des Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236), des MTHFR 677 C/T und des IL23R (rs11209026) Polymorphismus auf die Entwicklung einer Psoriasis vulgaris untersuchen.

Die Suche nach Studien, welche den Zusammenhang zwischen Polymorphismen des IL-17 Gens und einer Psoriasis vulgaris untersuchen, ergab nicht genügend Studien für die Durchführung einer Metaanalyse. Ebenfalls erfüllten beim Vitamin D Rezeptor BsmI (rs1544410) und FokI (rs2228570) Polymorphismus zu wenige Studien die Einschlusskriterien dieser Arbeit, sodass auch hier keine Metaanalyse erfolgte. Das Gleiche gilt für den IL23R (rs2201841) Polymorphismus.

Initial wurde auf „pubmed“ der Suchbegriff „polymorphism psoriasis“ eingegeben, um sich einen Überblick zu verschaffen. Hierbei wurden insgesamt 1052 Ergebnisse angezeigt. Anschließend wurde gezielt nach den bestimmten Polymorphismen gesucht. Hierzu wurden Suchbegriffe wie „Polymorphism psoriasis tnf-alpha“ oder „polymorphism psoriasis tnf alpha rs361525“ eingegeben. Nach diesen Schritten wurden insgesamt 351 Studien erfasst, welche für die Metanalyse in Betracht gezogen wurden.

Eine letzte Aktualisierung erfolgte im Mai 2020, weshalb alle Studien durchsucht wurden, die bis zu diesem Zeitpunkt hinzugefügt wurden. Die in den Artikel angegebenen Referenzen wurden ebenfalls noch einmal separat untersucht.

Die hierdurch gewonnen Studien wurden schließlich auf die Zulässigkeit zur Metaanalyse untersucht. Dazu wurden alle Studien vollständig gelesen. Alle Studien, bei denen es sich nicht um Primärstudien handelte, wurden nicht in die Metaanalyse mit einbezogen. Eine weitere Grundvoraussetzung war, dass die Studien im Fall-Kontroll-Design erstellt wurden. Studien, deren Teilnehmerzahl kleiner als 100 Teilnehmer war, wurden ausgeschlossen. Zudem wurden nur Studien ausgewählt, die in englischer Sprache veröffentlicht wurden. Dies führte zum Ausschluss einer spanischen Studie. Eine wichtige Voraussetzung war zudem, dass die Verteilung der Genotypen im Volltext verfügbar war. Reviews, Zusammenfassungen und Leserbriefe konnten nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Arbeit handelt, die sich mit dem Krankheitsbild der Psoriasis vulgaris befasst, wurden Studien mit Einschluss von Patienten mit Psoriasis-Arthritis oder einer anderen Sonderform der Psoriasis von der Metaanalyse ausgeschlossen.

Nachdem alle Studien auf diese Kriterien untersucht wurden, ergaben sich 87 Studien, die in die Metaanalysen eingeschlossen werden konnten. Davon bezogen sich 17 auf den TNF-alpha-308 G/A

Polymorphismus, 11 auf den TNF-alpha-238 G/A-Polymorphismus, 9 auf den IL12b (rs321227) Polymorphismus, 5 auf den IL12b (rs6887695) Polymorphismus, 8 auf den VEGF (rs833061) Polymorphismus, 6 auf den VEGF (rs2010963) Polymorphismus, 6 auf den Vitamin D Rezeptor ApaI (rs7975232) Polymorphismus, 5 auf den Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236) Polymorphismus, 9 auf den MTFHR 677 C/T Polymorphismus und 7 auf den IL23 R (rs11209026) Polymorphismus.

Folgende Informationen wurden den Studien entnommen: Name des Autors, Jahr der Veröffentlichung, Herkunftsland der Teilnehmer, durchschnittliches Alter der Fälle und Kontrollen, Anteil der männlichen Teilnehmer bei den Fällen und Kontrollen, die Ausprägung der Genotypen und der Psoriasis Area Severity Index (PASI).

3.3. Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Statsdirect Version 3.2.10. Die Ergebnisse werden in Form von Forest Plots angezeigt. In den Forest Plots ist das Ergebnis der Odds-Ratio sowie des 95% Konfidenzintervalls zu sehen. Ergab der Cochrans Q-Test einen p-Wert $> 0,05$ wurde das Fixed Effects Modell ausgewählt, bei einem p-Wert $< 0,05$ das Random Effects Modell.

Es wurde jeweils der Polymorphismus für das dominante und das rezessive Modell untersucht. Im Falle vom TNF-Alpha-308 G/A, dem TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus und dem IL23R (rs11209026) Polymorphismus also GG vs. GA+AA für das dominante Modell und GG+GA vs. AA für das rezessive Modell. Beim IL12b (rs321227) AA vs. AC+CC für das dominante und AA+AC vs. CC für das rezessive Modell. Bei der Analyse des IL12b (rs6887695) und des VEGF (rs2010963) Polymorphismus steht GG vs. GC+CC für die Analyse des dominanten Modells und GG+GC vs. CC für die Analyse des rezessiven Modells. Im Falle des VEGF (rs833061) wurde mit TT vs. TC+CC das dominante und mit TT+TC vs. CC das rezessive Modell untersucht.

Die Metaanalyse des Vitamin D Rezeptors ApaI (rs7975232) betrachtet mit AA vs. Aa+aa das dominante und mit AA+Aa vs. Aa wiederum das rezessive Modell. Beim TaqI (rs731236) Polymorphismus gibt TT vs. Tt+tt die Ergebnisse des dominanten Modells und TT+Tt vs. Tt die Ergebnisse beim rezessiven Modell an.

Um ein Publications Bias zu entdecken, wurden zudem Funnel Plots angefertigt und der Eggers-Test durchgeführt. Ergab der Eggers-Test einen P-Wert $> 0,05$, so liegt kein Hinweis für ein Publications Bias vor. Im Funnel Plot zeigt sich für den Fall, dass kein Publications Bias vorliegt, eine symmetrische Verteilung.

Bei einigen Studien nahmen neben Patienten mit Psoriasis vulgaris auch beispielsweise Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis teil. Erfolgte eine getrennte Auflistung der Genotypen, konnten diese Studien auch in die Metaanalyse eingeschlossen werden. In diesem Fall wurde den Studien jedoch nur die Anzahl der Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und die Anzahl der Kontrollen entnommen. Oftmals

wurden die Psoriasis-Patienten auch in eine „early-onset“-Gruppe und eine „late-onset“-Gruppe unterteilt. In diesem Fall wurde die Anzahl der beiden Gruppen addiert und die hieraus resultierende Summe entnommen.

4. Ergebnisse

4.1. Tnf-alpha-308 G/A Polymorphismus

In die Metanalyse wurden insgesamt 17 Studien einbezogen. Eine Gesamtzahl von 2153 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und 2399 gesunde Kontrollen bilden das Gerüst der Metaanalyse.

Der Verlauf der Datenextraktion ist in Form eines Flussdiagramms (Abbildung 1) dargestellt. Neben den Arbeiten, welche über die Plattform „Pubmed“ verifiziert wurden, wurden weitere 15 potentielle Arbeiten über die Suchplattform „web of science“ identifiziert. Hiervon wurden schließlich drei Studien der Metaanalyse hinzugefügt.

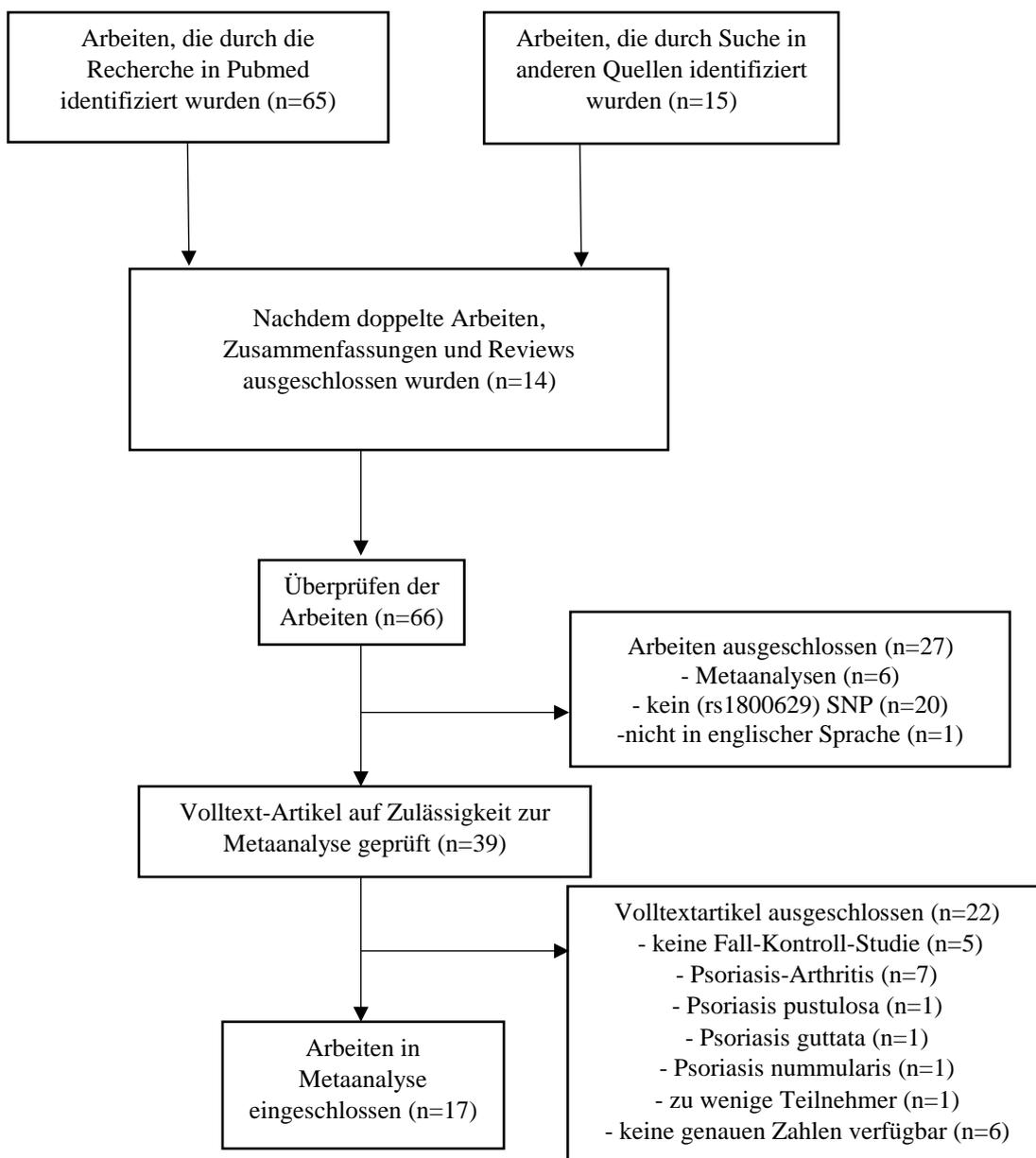


Abbildung 1: Flussdiagramm zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus

Die Eigenschaften der Studien sind in Tabelle 1 dargestellt. Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 1997, die aktuellste aus dem Jahr 2019. In der Studie mit den wenigsten Teilnehmern haben insgesamt 125 Probanden, 51 Patienten und 74 gesunde Kontrollen teilgenommen. Bei Reich et al. (2007) wurden insgesamt 738 Teilnehmer (368 Fälle und 370 Teilnehmer) auf den TNF-alpha-308 G/A Polymorphismus untersucht. [69] Von den insgesamt 17 Studien wurden neun in Europa, sieben in Asien und eine in Nordafrika durchgeführt. Dabei wurden die Studien in zehn verschiedenen Ländern umgesetzt, davon vier in Deutschland. Der Anteil der männlichen Patienten schwankt von 24,5% bis zu 78%. In zwei Studien wurde dazu keine Angabe gemacht. Bei den Kontrollen waren es 28% bis 76%. Insgesamt sieben Studien machten keine Angabe zur Geschlechterverteilung in ihrer Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Alter in der Patientengruppe lag bei 32-50 Jahre, wobei in fünf Gruppen keine Angabe gemacht wurde. In den Studien von Baran et al. (2006) und Reich et al. (1999) wird die Fallgruppe in eine „early-onset“-Gruppe und „late-onset“-Gruppe unterteilt. [8][67] Hier wurde nur das durchschnittliche Alter dieser beiden Gruppen angegeben. Berechnet man das Alter der Gesamtgruppe ergibt sich im Falle der ersten Studie ein Durchschnittsalter von 49,42 Jahren und bei der zweiten Studie ein durchschnittliches Alter von 47,75 Jahren. In den Kontrollgruppen ist die jüngste Population im Schnitt 29 Jahre und die älteste 42 Jahre alt. Hier machten zehn Studien keine Angaben über das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe.

Die Studie von Reich et al. (2002) wurde nicht in die Metaanalyse einbezogen, da nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, dass Teilnehmer bereits in der Studie 1999 teilgenommen haben. [68] Ebenfalls nicht eingeschlossen wurde die Studie von Gallo et al. (2012). [24] Hier wurde angegeben, dass Patienten mit einer arthritischen Beteiligung durchaus in der Patientengruppe vorliegen könnten. Dies wurde jedoch nicht weiter untersucht. Da somit mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis teilgenommen haben, wurde diese Studie ausgeschlossen. Bei Cardili et al. (2016) haben ebenfalls Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis teilgenommen. [13] Da die Ergebnisse der Genotypen nicht separat aufgelistet wurden und somit die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis nicht abgezogen werden konnten, fand auch diese Studie in der Metaanalyse keine Berücksichtigung. Dasselbe gilt für die Studie von Magalhaes et al. (2010). [48] Hier hatten zwei Patienten eine Psoriasis guttata, weshalb auch diese Studie ausgeschlossen wurde. Bei Kim et al. (2003) litt ein Teil der Patienten an einer Psoriasis nummularis. [37] Dadurch erfüllte auch diese Studie nicht die Einschlusskriterien und konnte nicht berücksichtigt werden.

Bei den Studien von Smolnikova et al. (2019), Gulel et al. (2018), Popadic et al. (2015), Cabaleiro et al. (2013), Reich et al. (2007) und Höhler et al. (1997) haben ebenfalls Patienten mit Psoriasis-Arthritis an den Studien teilgenommen. [47][27][62][12][69][29] Jedoch erfolgte hier eine separate Auflistung der Ergebnisse der Genotypen für die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis, sodass diese

Studien nach Abzug der Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis mit in die Metaanalyse einbezogen werden konnten.

Da der Cochrans Q-Test einen Wert $< 0,05$ anzeigte, ist das Ergebnis der Metaanalyse in Form des Random Effects Modell (Abbildung 2) dargestellt. Die Odds-Ratio ergab einen Wert von 0,75 (95%CI 0,51-1,10). Somit liegt hier kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

In die Analyse des rezessiven Modells konnten nur 16 Studien einbezogen werden. Bei Tsunemi et al., 2003 hatte keiner der Teilnehmer den Genotyp AA, sodass diese Gruppe vom Statistikprogramm nicht ausgewertet werden konnte. [79] Bei einer Odds-Ratio von 0,569 (95%CI 0,413-0,783) liegt hier ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anteil Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Arias et al. [1]	1997	Deutschland	99	123	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Höhler et al. [29]	1997	Deutschland	60	99	43,7	k.A.	65	53	k.A.	k.A.
Reich et al. [67]	1999	Deutschland	151	123	41 (100) 61 ^{*a} (51)	k.A.	64	54	k.A.	k.A.
Craven et al. [17]	2001	UK	81	66	k.A.	k.A.	43	k.A.	k.A.	k.A.
Tsunemi et al. [79]	2003	Japan	163	96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Baran et al. [8]	2006	Polen	78	74	44,12 ± 11,80 (54) 61,37 ± 11,21 ^{*a} (24)	k.A.	53	55	k.A.	k.A.
Reich et al. [69]	2007	Deutschland	368	370	50 ± 12	32 ± 10	62	59	k.A.	erfüllt
Nedoszytko et al. [58]	2007	Polen	166	65	37	k.A.	51	k.A.	k.A.	erfüllt
Cabaleiro et al. [12]	2013	Spanien	109	160	k.A.	k.A.	56,3 ^{*b}	50	≥ 10	nicht erfüllt
Karam et al. [34]	2014	Ägypten	110	120	37,5 ± 8,08	38,7 ± 10,8	24,5	35,8	34,5 ± 18,3	erfüllt
Popadic et al. [62]	2015	Serbien	104	259	k.A.	k.A.	71,5 ^{*b}	k.A.	< 10 (12) 10-20 (63) > 20 (55) ^{*b}	erfüllt
Moorchung et al. [52]	2015	Indien	112	243	38,9	k.A.	56	k.A.	k.A.	erfüllt
Rajesh et al. [66]	2017	Indien	74	74	41,0 ± 13,9	42 ± 13,9	73	76	< 7 (32) ≥ 7 (42)	erfüllt
Aadil et al. [2]	2017	Indien	200	200	38,61 ± 13,71	36,695 ± 11,47	65	65	10,654 ± 9,09	k.A.
Gulel et al. [27]	2018	Türkei	51	74	42,31 ± 13,94	40,84 ± 13,65	78	51	< 10 (37) > 10 (37)	nicht erfüllt
Smolnikova et al. [47]	2019	Russland	77	103	32 ± 1,92	29 ± 0,92	70	k.A.	13,6 ± 0,83	erfüllt
Urgançi et al. [80]	2019	Türkei	150	150	43,48 ± 16,59	35,34 ± 13,46	39	28	k.A.	k.A.

*a) Unterteilt in „early-onset“ and „late-onset“ Psoriasis

*b) Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, also Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis Patienten

Tabelle 1: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus

Um das Vorliegen eines möglichen Publications-Bias darzustellen, wurde für beide Analysen ein Funnel-Plot erstellt (siehe Abbildungen 4 und 5). In beiden Fällen zeigte sich hier eine relativ symmetrische Verteilung. Der Eggers-Test ergab beim dominanten Modell einen Wert von 0,4606 und beim rezessiven Modell einen P-Wert von 0,8827, sodass es keinen Anhalt für das Vorliegen eines Publications Bias gibt.

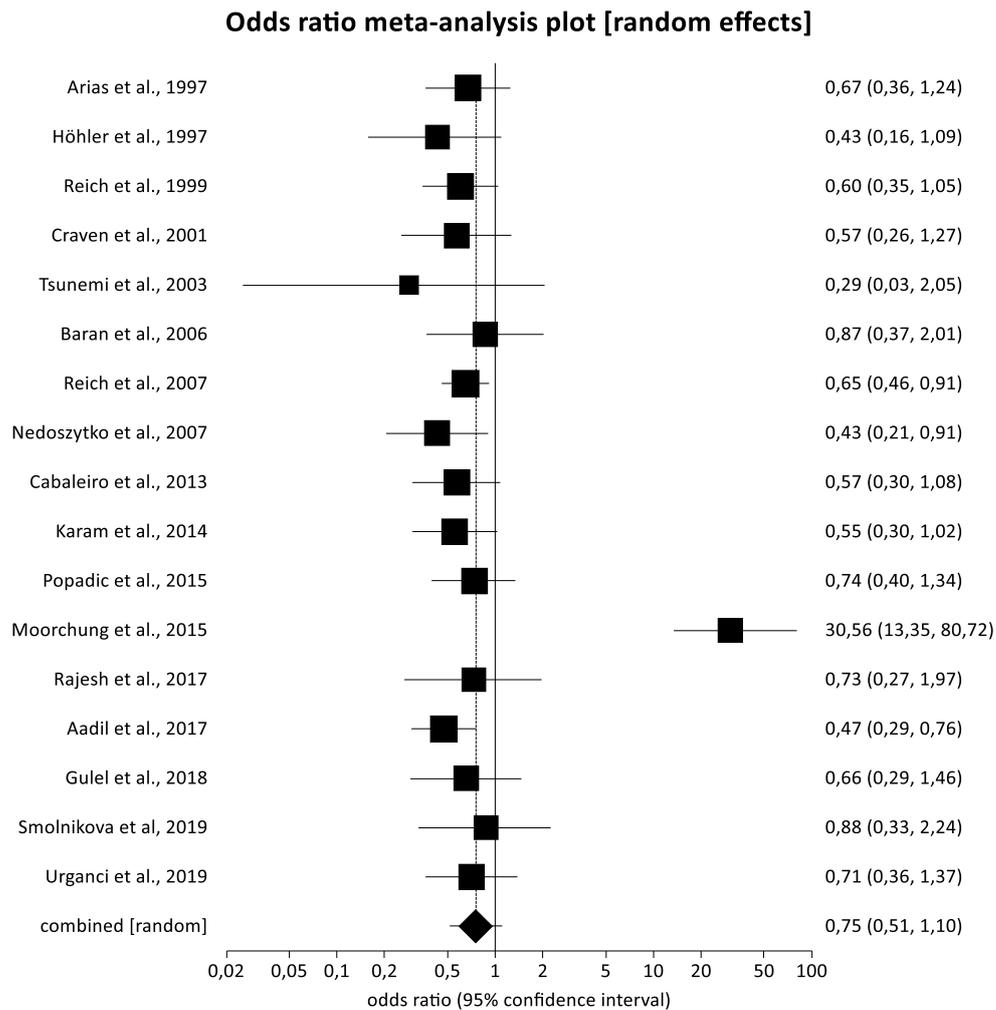


Abbildung 2: Forest Plot zum TNF-alpha-308 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

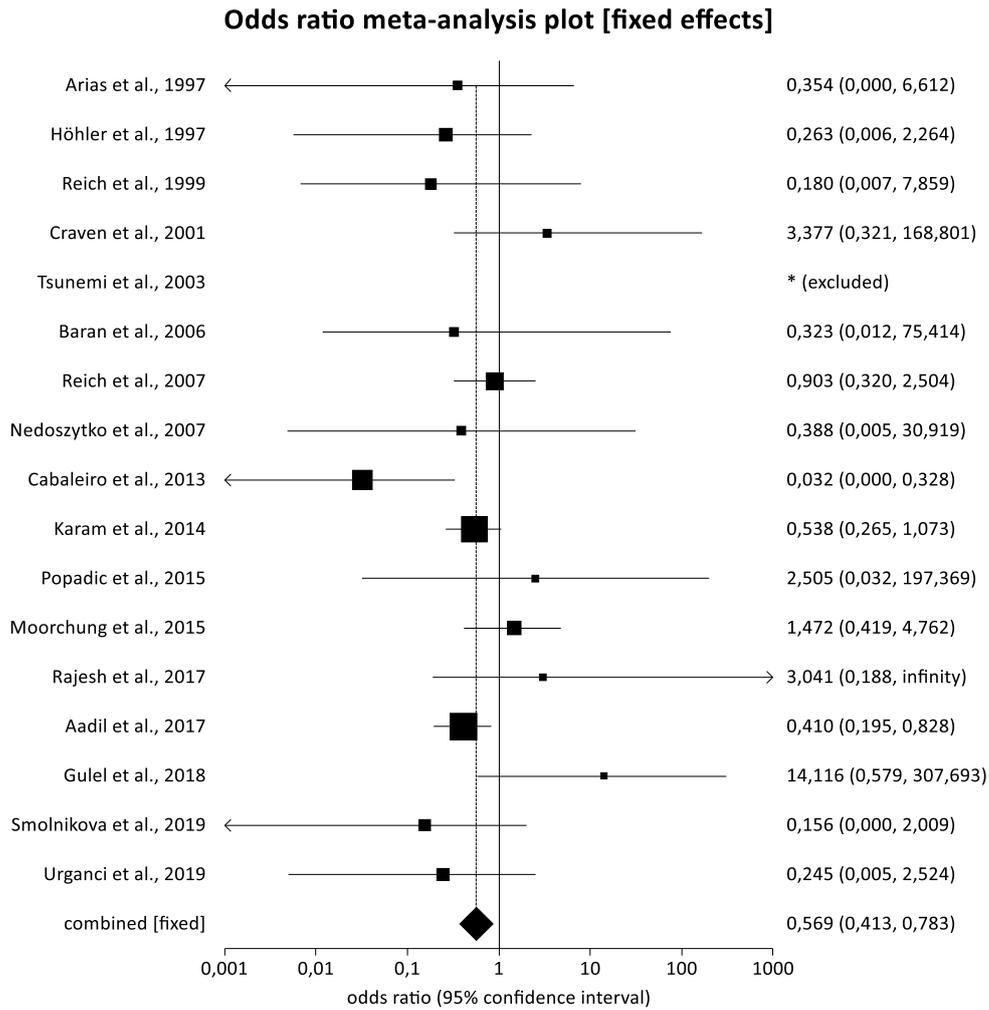


Abbildung 3: Forest Plot zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

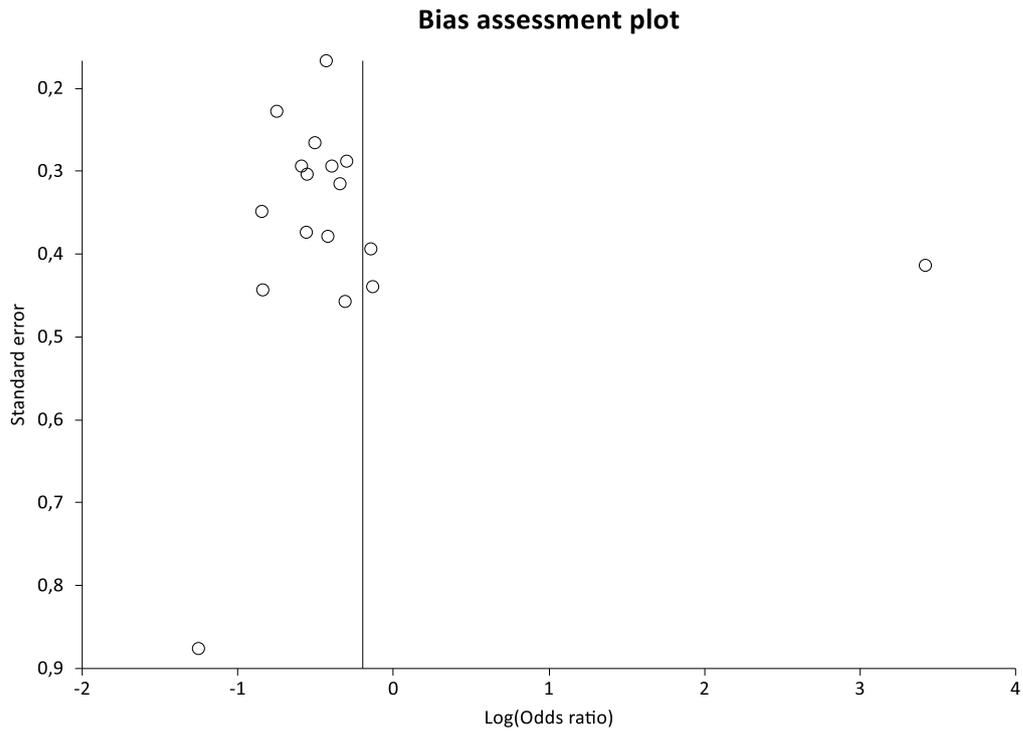


Abbildung 4: Funnel Plot zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

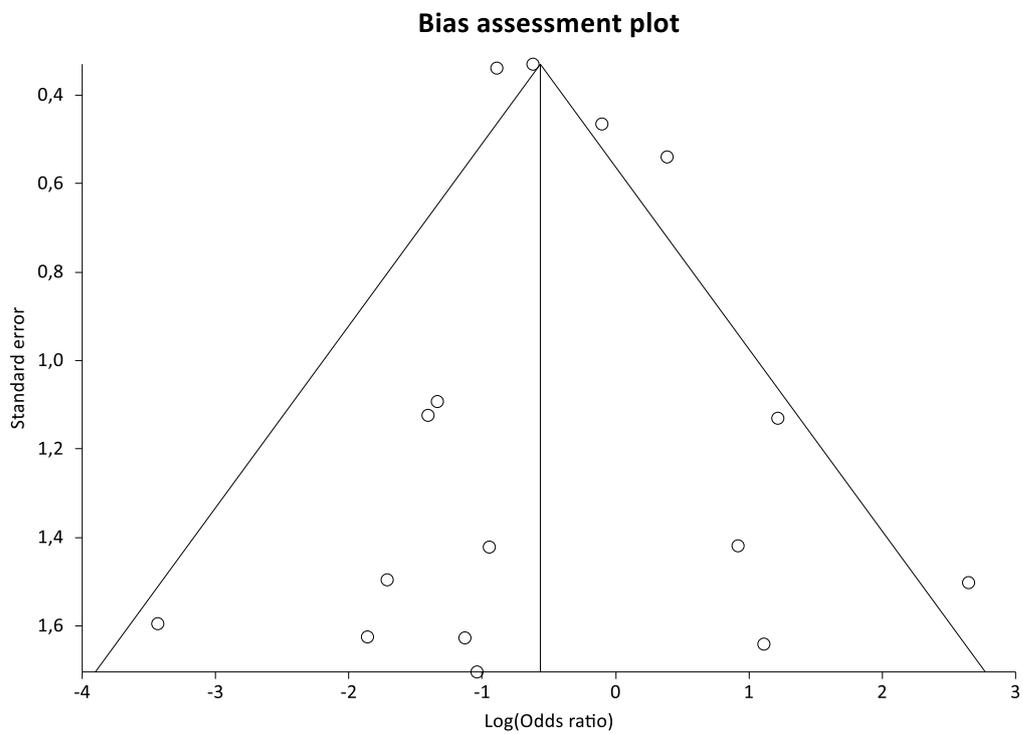


Abbildung 5: Funnel Plot zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

Auffallend war das deutlich kontroverse Ergebnis von Moorchung et al. (2015), weshalb eine Sensitivitätsanalyse (siehe Anhang, Abbildungen 50 und 51) ohne diese Studie durchgeführt wurde. [52] Hier ergab sich für das dominante Modell eine Odds-Ratio von 0,61 (95%CI 0,52-0,71) und für das rezessive Modell eine Odds-Ratio von 0,519 (95%CI 0,371-0,727). Somit liegt in beiden Fällen ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

Nur sieben der 17 Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Bei acht Studien gab es diesbezüglich keine Angabe, zwei Arbeiten gaben an, das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht nicht zu erfüllen. Eine Sensitivitätsanalyse (siehe Anhang, Abbildungen 52 und 53) wurde mit den sieben Studien durchgeführt. Das Ergebnis für das dominante Modell brachte eine Odds-Ratio von 1,10 (95%CI 0,45-2,70) und somit kein signifikantes Ergebnis. Beim rezessiven Modell war bei einer Odds-Ratio von 0,744 (95%CI 0,478-1,158) ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis zu sehen.

4.2. TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus

Bei dieser Metaanalyse wurden insgesamt elf Studien inkludiert. Die Metaanalyse umfasst insgesamt 1594 Patienten und 1534 gesunde Kontrollpersonen. Bei der Analyse des rezessiven Modells musste die Studie Tsunemi et al. (2003) erneut ausgeschlossen werden, weil keiner der Teilnehmer den Genotyp AA hatte. Der Prozess der Datenextraktion ist im Flussdiagramm dargestellt (siehe Abbildung 6).

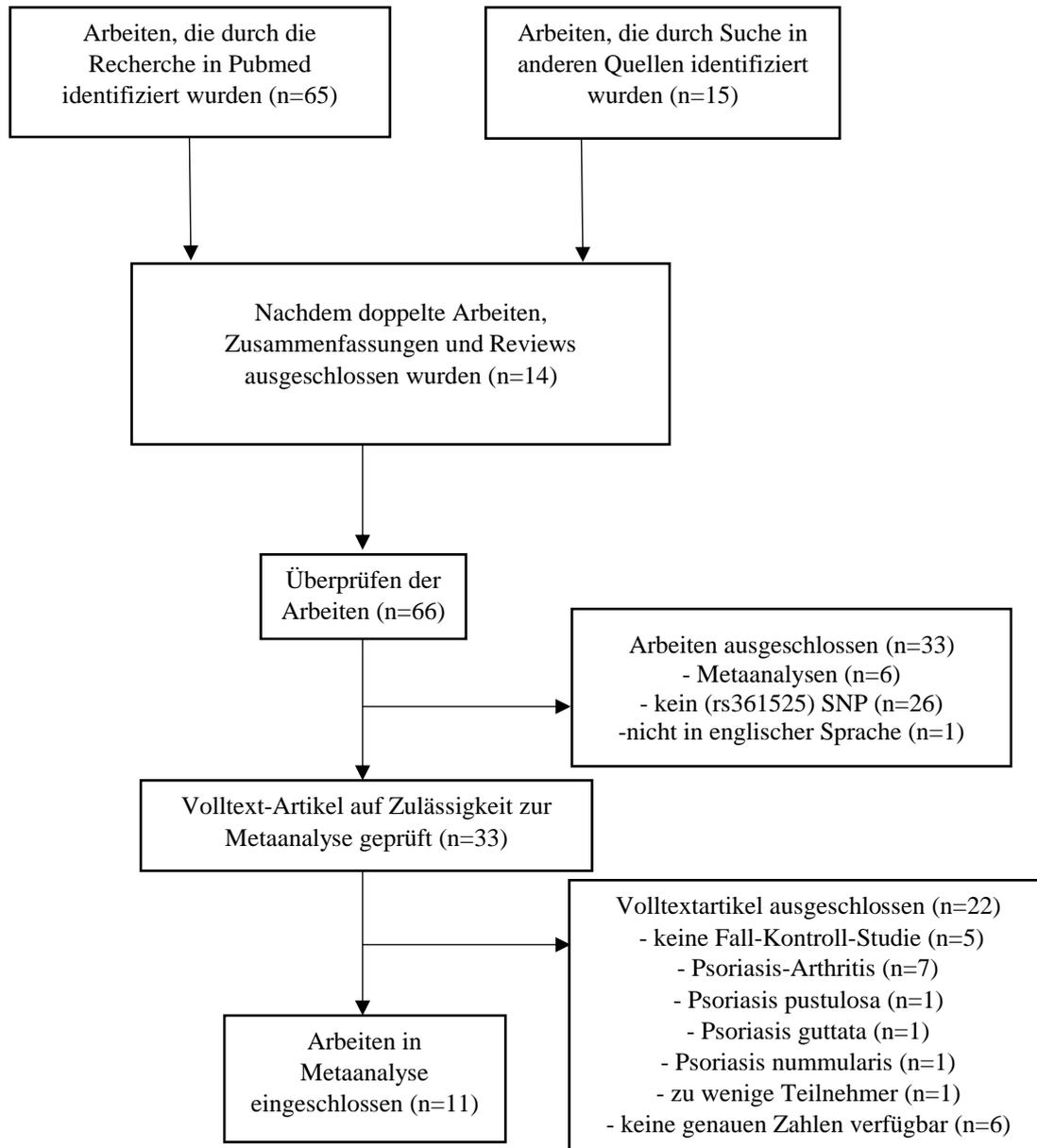


Abbildung 6: Flussdiagramm zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus

Von den elf Studien wurden sechs in Europa durchgeführt und fünf in Asien. Die kleinste Studie umfasst wie bereits beim TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus insgesamt 125 Teilnehmer und die größte Studie 745 Teilnehmern. Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 1997, die aktuellste aus dem Jahr 2019. Eine Übersicht der einbezogenen Studien ist in Tabelle 2 zu sehen.

Der Anteil der männlichen Teilnehmer mit einer Psoriasis vulgaris war zwischen 39%-72%, jedoch machten zwei Studien hierzu keine Angaben. Bei den Kontrollen lag der Anteil bei 28% in der Gruppe mit der niedrigsten männlichen Beteiligung und bis 75% in der Kontrollgruppe mit der stärksten männlichen Beteiligung. In drei Gruppen konnten keine Angaben hierzu entnommen werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 37 und 50 Jahren. In vier Studien wurden keine Angaben gemacht. Bei den Kontrollen lag das mittlere Alter in der jüngsten Gruppe bei 32 Jahren, in der ältesten bei 40,84 Jahren. In sieben Studien konnten keine Angaben dazu gefunden werden.

Dasselbe, was bereits beim TNF-Alpha-308 G/A-Polymorphismus bei den Studien von Gulel et al. (2018), Cabaleiro et al. (2013), Reich et al. (2007) und Höhler et al. (1997) bezüglich der separaten Auflistung der Genotypen für die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis gesagt wurde, gilt auch hier. [27][12][69][29] Die Studien von Cardili et al. (2016), Gallo et al. (2012), Magalhaes et al. (2010), Kim et al. (2003) und Reich et al. (2012) wurden aus den bereits oben genannten Gründen, wie beim TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus nicht in die Metaanalyse eingeschlossen. [13][24][48][37][68]

Die Analyse des dominanten Modells ist in Abbildung 7 dargestellt. Hier ergab sich bei einer Odds-Ratio von 2,83 (95%CI 1,73-4,61) ein statistisch signifikantes Ergebnis. In Abbildung 8 ist der Forest Plot des rezessiven Modells zu sehen. Die Odds-Ratio lag bei 3 (95%CI 0,770-11,691) und somit handelte es sich hierbei nicht um ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Bei Betrachtung der Funnel Plots (Abbildungen 9 und 10) ist eine relative symmetrische Verteilung erkennbar. Für das dominante Modell lag der P-Wert des Eggers Tests bei 0,5084, für das rezessive Modell lag der P-Wert des Eggers-Tests bei 0,1421. Ein Publications Bias ist somit unwahrscheinlich.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrolle	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anteil Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Arias et al. [1]	1997	Deutschland	99	123	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Höhler et al. [29]	1997	Deutschland	60	99	43,7	k.A.	65	53	k.A.	k.A.
Reich et al. [67]	1999	Deutschland	151	123	41 61 ^{*a}	k.A.	64	54	k.A.	k.A.
Tsunemi et al. [79]	2003	Japan	163	96	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Reich et al. [69]	2007	Deutschland	373	372	50 ± 12	32 ± 10	62	59	k.A.	erfüllt
Nedoszytko et al. [58]	2007	Polen	166	65	37	k.A.	51	k.A.	k.A.	erfüllt
Cabaleiro et al. [12]	2013	Spanien	109	160	k.A.	k.A.	56,3 ^{*b}	50	≥ 10	nicht erfüllt
Rajesh et al. [65]	2017	Indien	72	72	k.A.	k.A.	72	75	< 7 (31) ≥ 7 (41)	erfüllt
Aadil et al. [2]	2017	Indien	200	200	38,61 ± 13,71	36,695 ± 11,47	65	65	10,654 ± 9,09	k.A.
Gulel et al. [27]	2018	Türkei	51	74	42,31 ± 13,94	40,84 ± 13,65	54 ^{*b}	51	< 10 (37) > 10 (37)	erfüllt
Urganci et al. [80]	2019	Türkei	150	150	43,38 ± 16,59	35,34 ± 13,46	39	28	k.A.	k.A.

*a) Unterteilt in „early-onset“ and „late-onset“ Psoriasis

*b) Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, also Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthritidis Patienten

Tabelle 2: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus

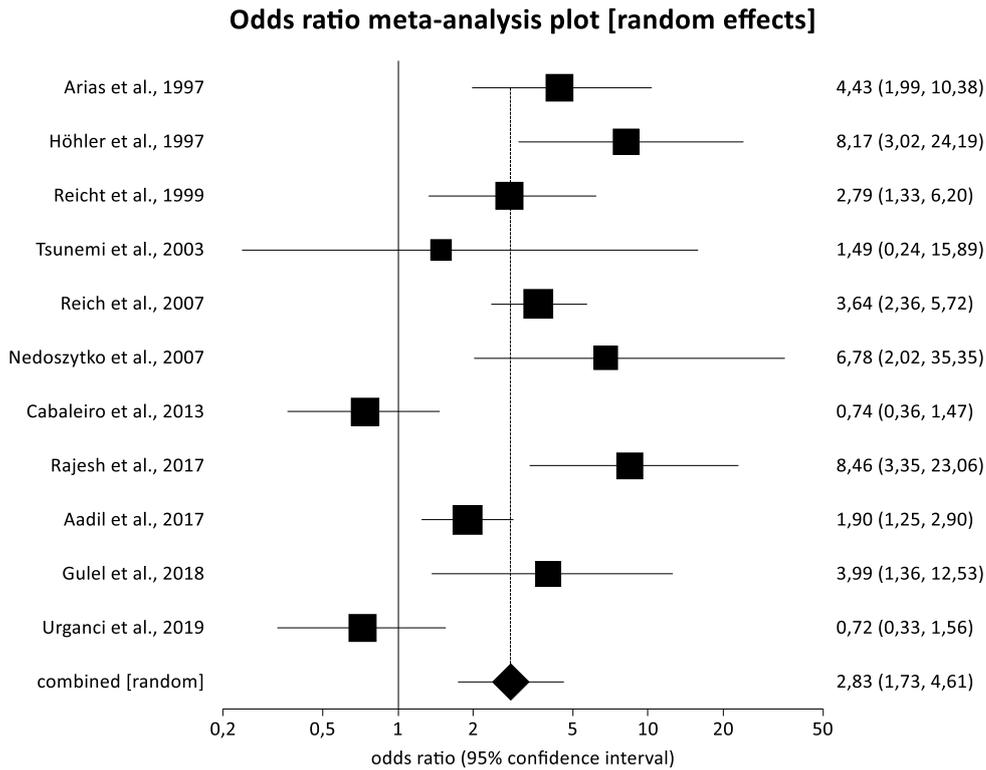


Abbildung 7: Forest Plot zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

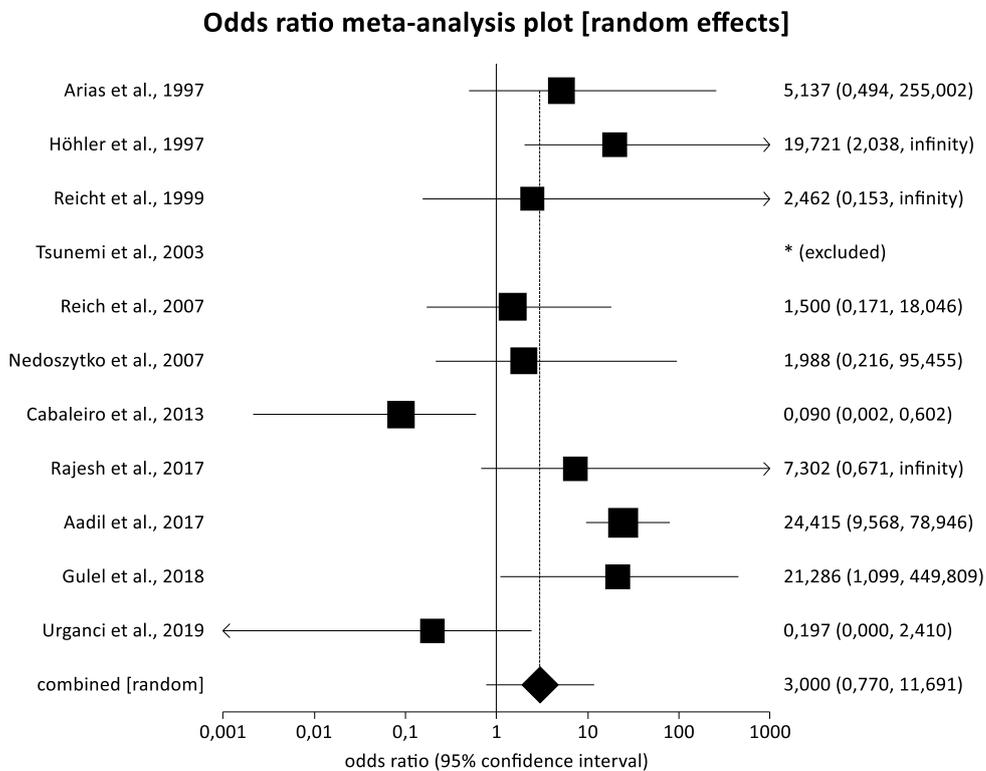


Abbildung 8: Forest Plot zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

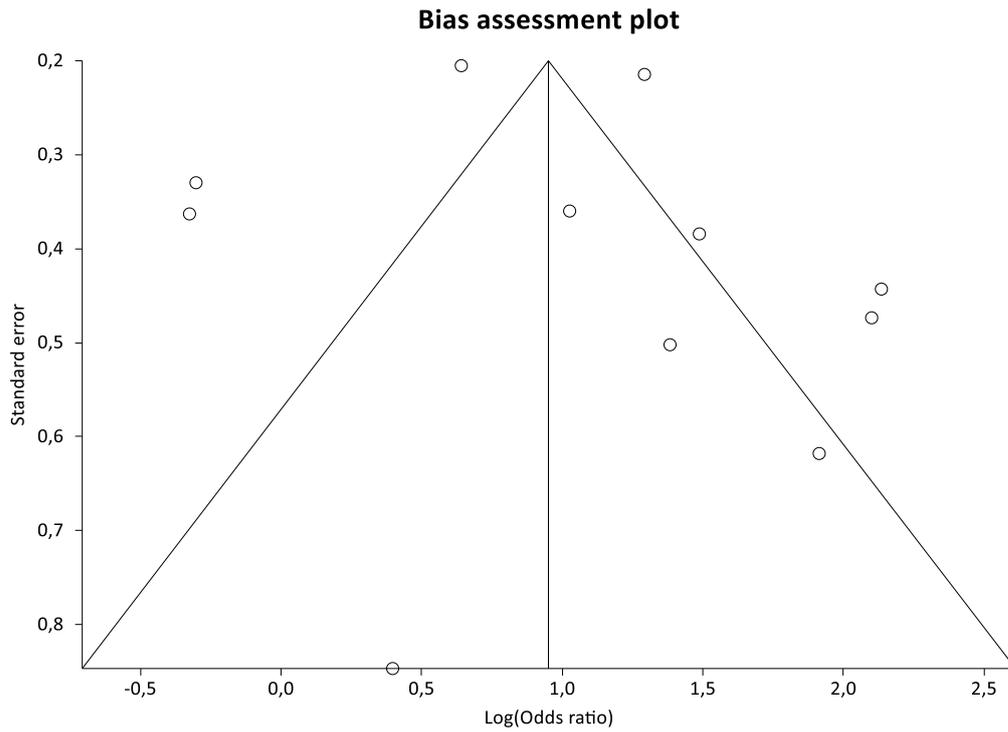


Abbildung 9: Funnel Plot zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

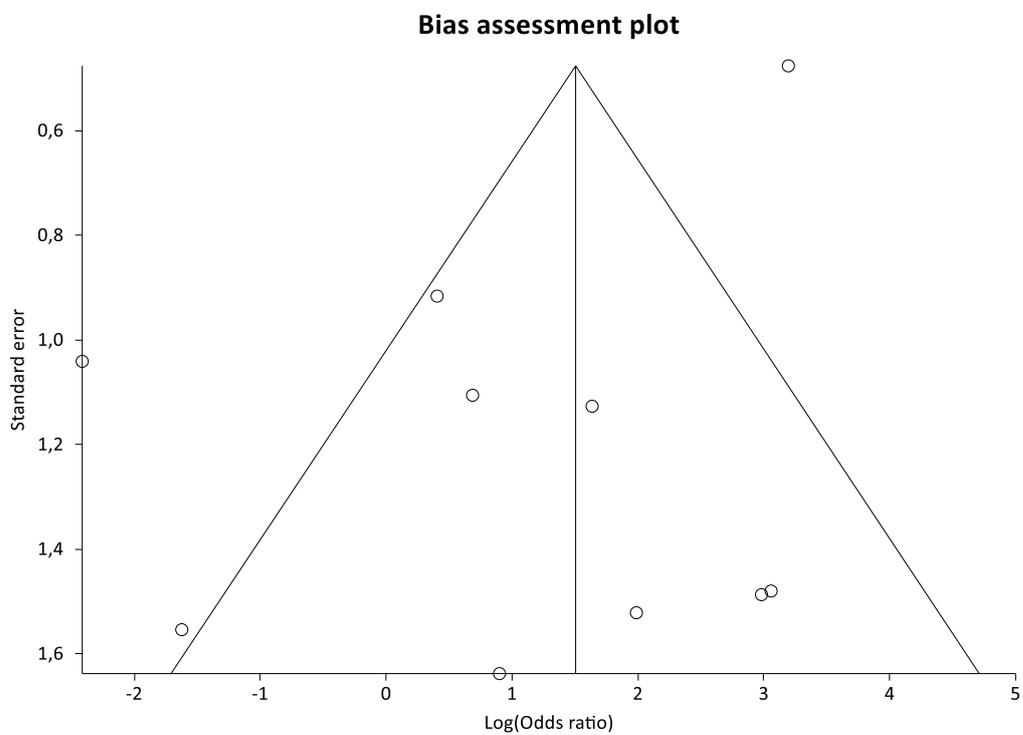


Abbildung 10: Funnel Plot zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

Insgesamt war bei lediglich vier Studien das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllt. In einer Studie wurde angegeben, dass es nicht erfüllt sei, sechs weitere machten keine Angaben. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den vier Studien, welche das Gleichgewicht erfüllen, durchgeführt. Für das dominante Modell (siehe Anhang, Abbildung 54 und 55) ergab sich eine Odds-Ratio von 4,48 (95% CI 3,20-6,28) und somit wie in der ursprünglichen Analyse ein signifikantes Ergebnis. Einen Unterschied zur ersten Analyse zeigte das Ergebnis für das rezessive Modell. Die Odds ergab einen Wert von 4 (95% CI 1,37-11,70). Somit lag hier ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

4.3. IL12b Polymorphismus (rs321227)

Für die Metaanalyse des IL12b Polymorphismus (rs321227) wurden letztendlich neun Studien ausgewählt. Diese neun Studien umfassen insgesamt 1386 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und 1710 Kontrollen. In Abbildung 11 ist der Vorgang der Datenextraktion in einem Flussdiagramm dargestellt.

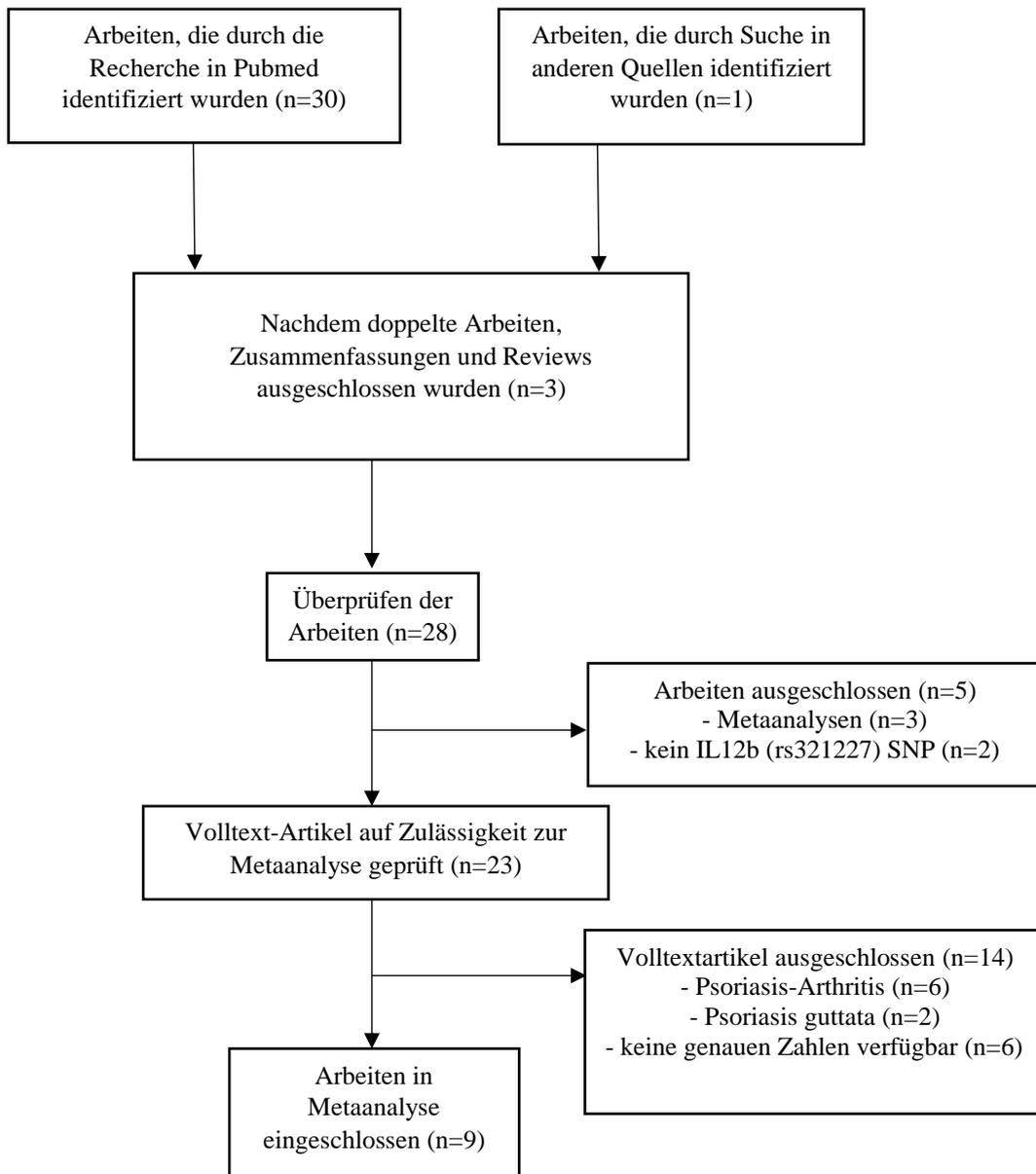


Abbildung 11: Flussdiagramm zum IL12b rs321227 Polymorphismus

Einen Überblick über die neun Studien der Metaanalyse gibt Tabelle 3. Von diesen neun Studien wurden vier in Europa, drei in Asien, eine in Nordafrika und eine in Mittelamerika angefertigt. Die Teilnehmer kommen aus Japan, Thailand, China, Spanien, Serbien, Italien, Ägypten und Mexiko. Die kleinste Studie besteht aus insgesamt 136 Teilnehmern und die größte aus 740 Teilnehmern. Realisiert wurden die Studien zwischen 2002 und 2015.

An der Studie von Popadic et al. (2015) nahmen insgesamt 130 Patienten teil. Jedoch waren hiervon 26 an Psoriasis-Arthritis erkrankt, sodass nach Abzug dieser noch 104 Patienten mit Psoriasis vulgaris übrig bleiben. [62] Auch in den Studien von Eiris et al. (2014) und Cabaleiro et al. (2013) nahmen Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis teil. [20][12] In allen drei Studien wurde eine Auflistung der Ergebnisse für die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis gesondert aufgeführt, sodass nur die Verteilung der Genotypen für die Gruppe von Patienten mit einer Psoriasis vulgaris entnommen wurden.

In den Studien von Chandra et al. (2017) und Nair et al. (2008) war ein Teil der Patienten an einer Psoriasis guttata erkrankt. [15][55] Da hier die Auflistung der Genotypen für die Patienten mit einer Psoriasis guttata nicht separat erfolgte, konnten diese Studien nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Gleiches gilt für die Studien von Indhumathi et al. (2016) und Cargill et al. (2007). [31][14] Hier war ein Teil der Patienten an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt und es erfolgte ebenfalls keine separate Auflistung der Patienten mit einer Arthritis und deren Ausprägung der Genotypen. Bei Eiris et al. (2012) war nicht mit letzter Sicherheit zu sagen, dass auch Patienten an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt waren. [19] Da jedoch stark davon auszugehen ist, wurde auch diese Studie ausgeschlossen. Mit 71,5% ist der Männeranteil bei Popadic et al. (2015) in der Fallgruppe am ausgeprägtesten. [62] Jedoch bezieht sich dieser Anteil auf die Gesamtgruppe aus Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und einer Psoriasis-Arthritis. Wie der Anteil der männlichen Teilnehmer alleine in der Gruppe der Patienten mit einer Psoriasis vulgaris ist, wurde nicht gesondert angegeben. Die Studie mit dem niedrigsten Anteil männlicher Patienten hatte 54% männliche Teilnehmer. Bei den Fällen machten drei Studien, bei den Kontrollen fünf Studien keine Angaben zur Geschlechterverteilung. Das Alter in der Psoriasis-Gruppe lag zwischen 44,4 und 47,79 Jahren, wobei in fünf Studien keine Angaben hierzu gemacht wurden. Bei den Kontrollen lag das Alter zwischen 43,69 und 44,8 Jahren. Hier fehlten bei sechs Studien Angaben zum durchschnittlichen Alter der Kontrollgruppe.

In den Abbildungen 12 und 13 sind die Ergebnisse der Metaanalyse für das dominante und das rezessive Modell in Form von Forest Plots dargestellt. In beiden Fällen wurde bei einem Cochrans Q-Test von $> 0,05$ das Fixed Effects Modell gewählt. Bei der Metaanalyse für das dominante Allel zeigte sich eine Odds-Ratio von 0,87 (95%CI 0,75-1,01) und somit ein nicht signifikantes Ergebnis. Währenddessen war beim rezessiven Allel eine Odds-Ratio von 0,569 (95%CI 0,435-0,745) zu sehen. Somit liegt hier ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

In den beiden Funnel Plots in Abbildung 14 und 15, welche zur Vermeidung eines Publications Bias erstellt wurden, zeigte sich eine symmetrische Verteilung. Der Eggers-Test für das dominante Modell ergab einen Wert von $p = 0,1689$ und für das rezessive Modell einen Wert von $p = 0,1663$. Somit ergab sich kein Anhalt für ein Publications Bias.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anteil Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Tsunemi et al. [78]	2002	Japan	143	100	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nair et al. [56]	2010	Thailand	206	114	k.A.	44	58	42	k.A.	erfüllt
Cabaleiro et al. [12]	2013	Spanien	109	157	k.A.	k.A.	56,3 ^{*a}	50 ^{*b}	≥ 10	erfüllt
Boca et al. [10]	2013	Italien	67	69	45,5 ± 12,2	44,8 ± 11,7	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt
Li et al. [42]	2014	China	200	298	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt
Eirís et al. [20]	2014	Spanien	314	426	46,39 ± 15,08 ^{*a}	k.A.	55 ^{*a}	k.A.	11,2 ± 12,34 ^{*a}	erfüllt
Haase et al. [28]	2015	Ägypten	131	175	44,4 ± 12,1	k.A.	55	40	k.A.	erfüllt
Sandoval-Talamantes et al. [74]	2015	Mexiko	112	112	47,79 ± 15,5	43,69 ± 15,87	54	54	k.A.	erfüllt
Popadic et al. [62]	2015	Serbien	104	259	k.A.	k.A.	71,5 ^{*a}	k.A.	< 10 (12) 10-20 (63) > 20 (55) ^{*b}	erfüllt

*a) Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, also Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis Patienten

*b) Hierbei wird von einer Gesamtpopulation von 160 gesunden Kontrollen ausgegangen. Bei diesem SNP wurden jedoch nur 157 Kontrollen untersucht

Tabelle 3: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des IL12b (rs321227) Polymorphismus

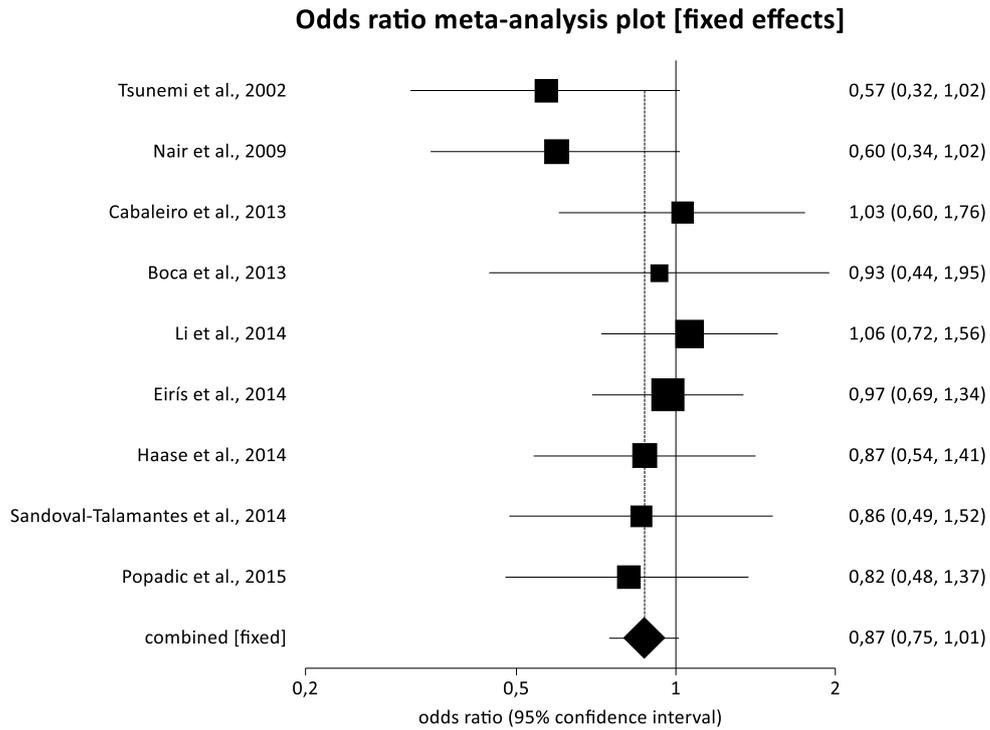


Abbildung 12: Forest Plot zum IL12b A/C Polymorphismus (AA vs. AC+CC)

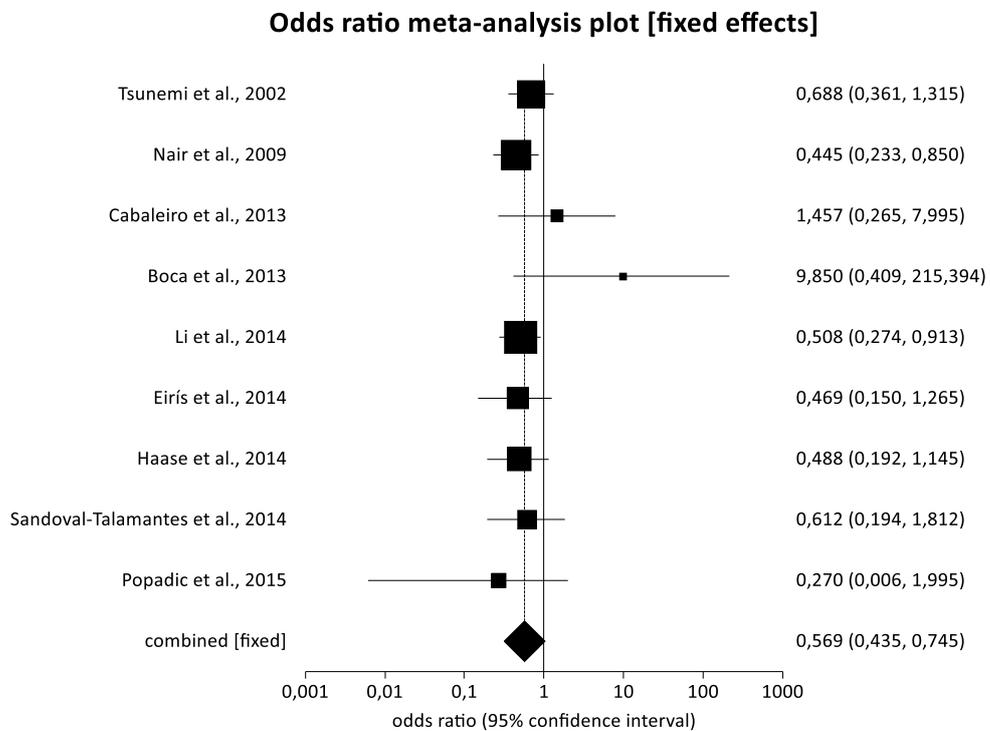


Abbildung 13: Forest Plot zum IL12b A/C Polymorphismus (AA+AC vs. CC)

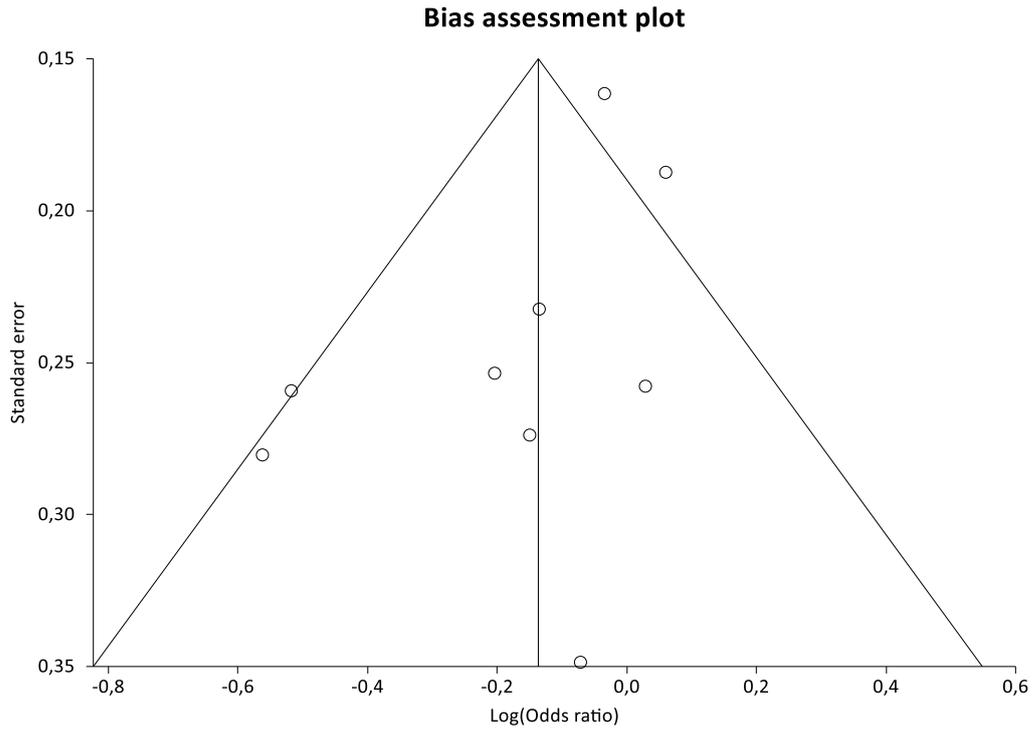


Abbildung 14: Funnel Plot zum IL12b A/C Polymorphismus (AA vs. AC+CC)

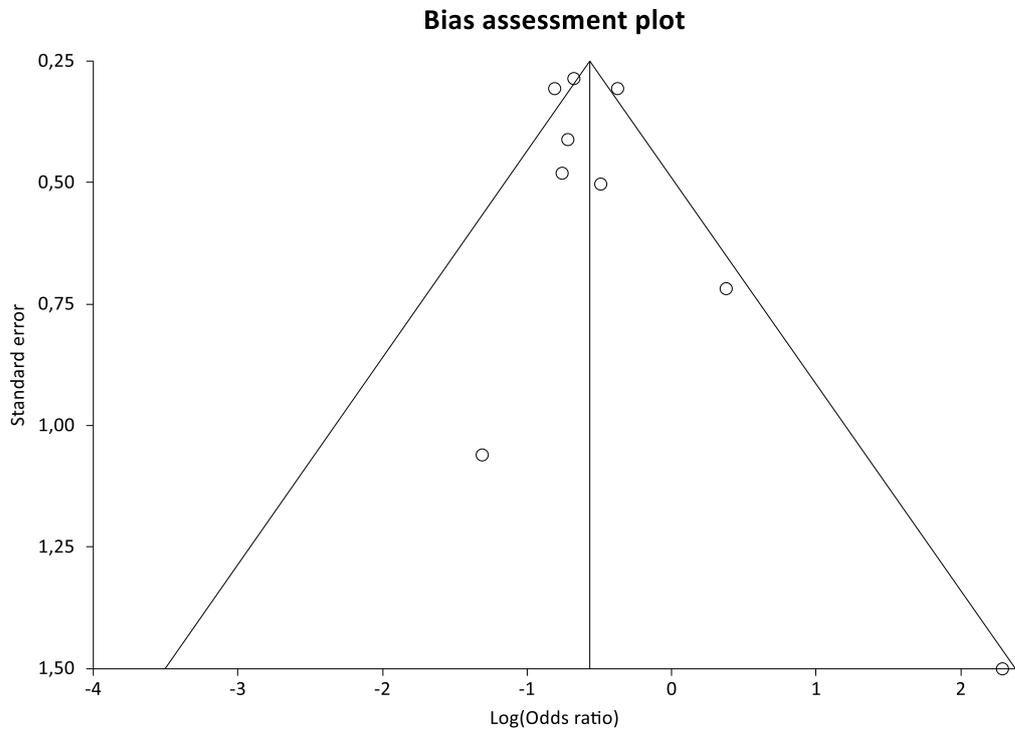


Abbildung 15: Funnel Plot zum IL12b A/C Polymorphismus (AA+AC vs. CC)

Von den neun Studien machte eine Studie keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher nur die acht Studien eingeschlossen wurden, welche angegeben haben, das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht zu erfüllen. Die Ergebnisse sind in Form der Forest Plots im Anhang (Abbildungen 56 und 57) zu sehen. Wie bei der ursprünglichen Analyse ergab sich für das dominante Modell bei einer Odds-Ratio von 0,9 (95%CI 0,77-1,06) ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis und für das rezessive Modell mit einer Odds-Ratio von 0,544 (95%CI 0,402-0,736) ein signifikantes Ergebnis.

4.4 IL12b Polymorphismus (rs6887695)

Es wurden fünf Studien in die Metaanalyse für diesen Polymorphismus einbezogen. An den Studien nahmen 1271 Patienten und 2172 Kontrollen teil. Der Vorgang der Studiensuche ist in Form des Flussdiagramms in Abbildung 16 dargestellt.

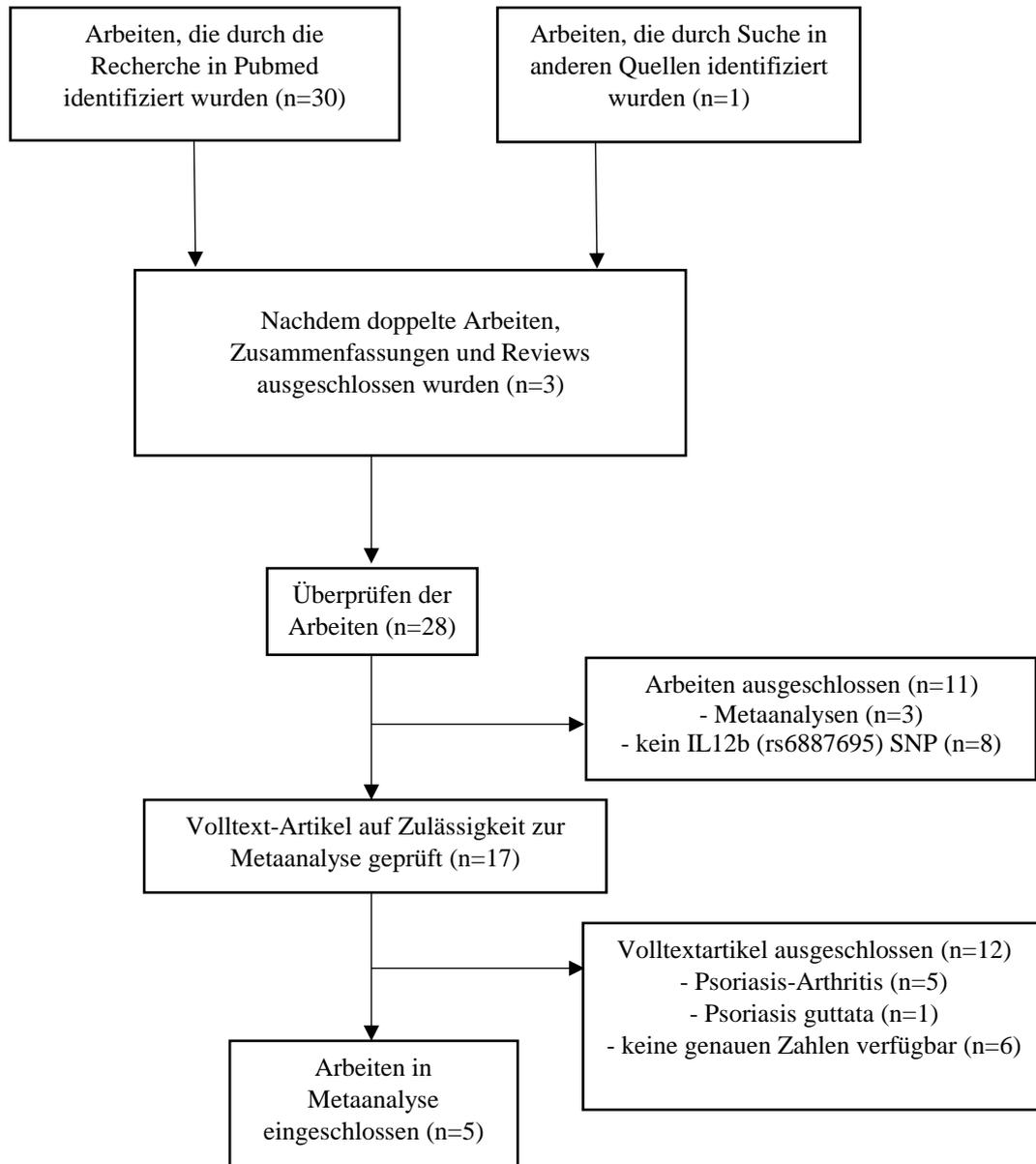


Abbildung 16: Flussdiagramm zum IL12b rs6887695 Polymorphismus

Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 2010, die neueste aus dem Jahr 2014. Durchgeführt wurden diese Studien in Italien, Thailand, China und zwei in Spanien. Somit wurden drei in Europa und zwei

in Asien durchgeführt. Die kleinste Studie hatte 136 Teilnehmer, die größte 1978 Teilnehmer. Die genauen Eigenschaften sind in Tabelle 4 dargestellt.

Der Anteil der männlichen Patienten liegt zwischen 55% und 58%. Jedoch ist zu beachten, dass die 55% aus der Studie von Eirís et al. (2014) stammen und sich diese Zahl auf die Gesamtzahl von Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis bezieht. [20] Lediglich eine Studie machte keine Angabe zur Geschlechterverteilung bei den Fällen. Bei den Kontrollen lag der männliche Anteil zwischen 37% und 50%. Wiederum zwei Studien machten hier keine genauen Angaben. Das durchschnittliche Alter wurde sowohl für die Fälle als auch für die Kontrollen nur in zwei Studien angegeben. Bei den Fällen ergab sich Wert von 45,5 und 46,39 Jahren, wobei auch hier zu beachten ist, dass sich dieser Wert auf die Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis Patienten bezieht. Bei den Kontrollen ergaben sich Werte von 44 und 44,8 Jahren.

Auch hier wurden bei den Studien von Popadic et al. (2015), Eirís et al (2014) und Cabaleiro et al. (2013) nur die Verteilung der Genotypen für die Patienten mit einer Psoriasis vulgaris in der Metaanalyse berücksichtigt. [62][20][12]

Wie bereits beim rs321227 Polymorphismus wurde die Studie von Nair et al. (2008) ausgeschlossen, da hier Patienten an einer Psoriasis guttata erkrankt waren und keine separate Auflistung erfolgte. [55] Die Studie von Eirís et al. (2012) wurde ebenfalls wie beim rs321227 Polymorphismus ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass bei einigen Patienten eine Psoriasis-Arthritis vorlag. [19] Die Studie von Wu et. al. (2013) konnte nicht verwendet werden, da hier nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen war, dass Teilnehmer dieser Studie bereits in der Studie von Wu et al. aus dem Jahr 2010 teilgenommen haben. [87][86]

In der Studie von Wu et al. (2010) wurde die ursprüngliche Studienpopulation in einem zweiten Schritt durch weitere Teilnehmer ergänzt und eine kombinierte Gruppe geschaffen. [86] Aufgrund der deutlich größeren Fall- und Kontrollzahl wurden hier die Ergebnisse der kombinierten Studiengruppe für die Metaanalyse entnommen.

Die Ergebnisse der Metanalyse sind in den Forest Plots in Abbildungen 17 und 18 abgebildet. Die Odds-Ratio für das dominante Modell wurde mit 0,71 (95%CI 0,62-0,82) berechnet, sodass sich hier eine statistische Signifikanz zeigte. Beim rezessiven Modell war bei einer Odds-Ratio von 0,57 (95%CI 0,46-0,71) ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zu sehen.

Die Funnel-Plots in den Abbildungen 19 und 20 zeigen eine symmetrische Verteilung. Bei einem P-Wert im Eggers-Test von 0,948 für das dominante und 0,2862 für das rezessive Modell ist ein Publications Bias als unwahrscheinlich zu erachten.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anzahl Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Nair et al. [56]	2010	Thailand	206	114	k.A.	44	58	42	k.A.	erfüllt
Wu et al. [86]	2010	China	575	1403	k.A.	k.A.	58	37	k.A.	erfüllt
Cabaleiro et al. [12]	2013	Spanien	109	160	k.A.	k.A.	56,3 ^{*a}	50	≥ 10	erfüllt
Boca et al. [10]	2013	Italien	67	69	45,5 ± 12,2	44,8 ± 11,7	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt
Eiris et al. [20]	2014	Spanien	314	426	46,39 ± 15,08 ^{*a}	k.A.	55 ^{*a}	k.A.	11,2 ± 12,34 ^{*a}	erfüllt

*a) Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, also Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis Patienten

Tabelle 4: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des IL12b (rs6887695) Polymorphismus

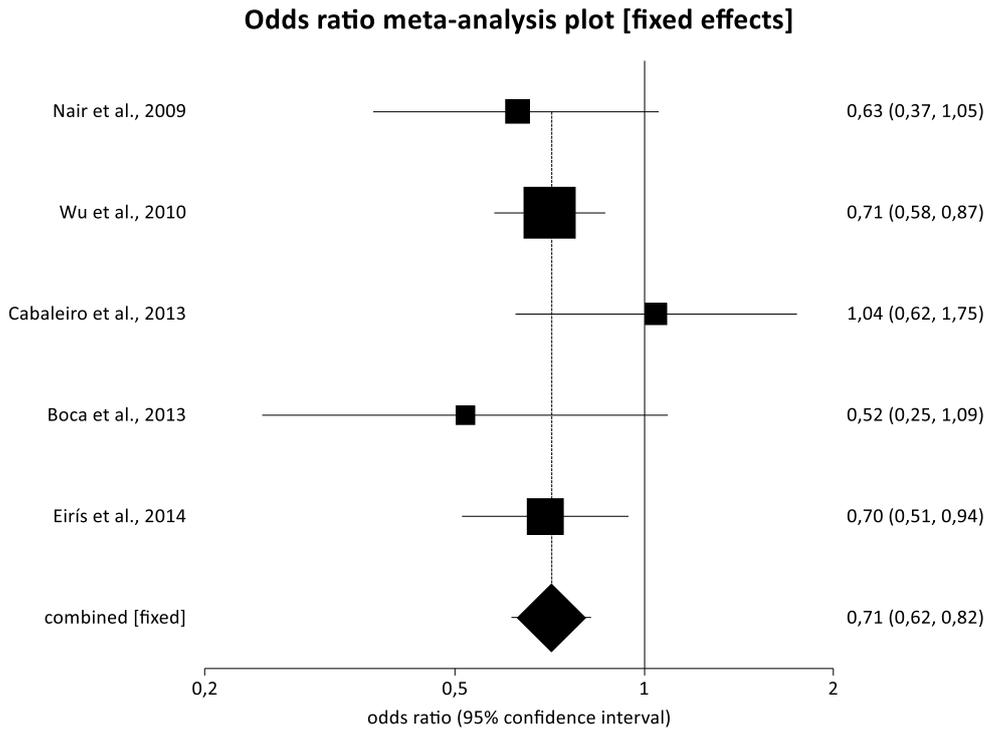


Abbildung 17: Forest Plot zum IL12b rs6887695 Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

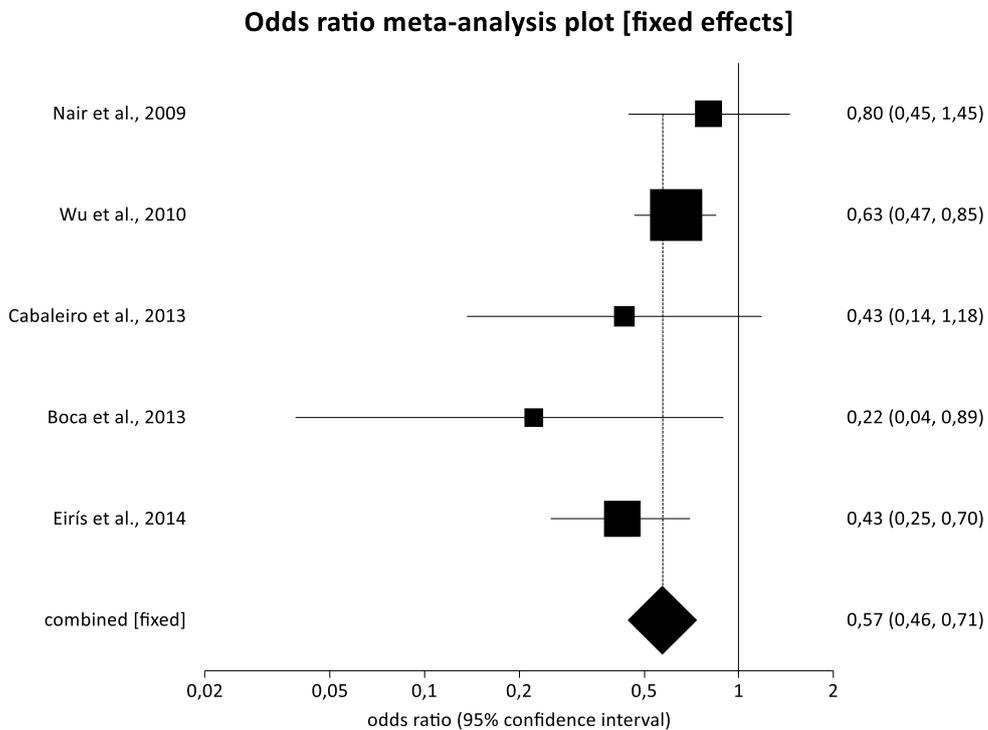


Abbildung 18: Forest Plot zum IL12b rs6887695 Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

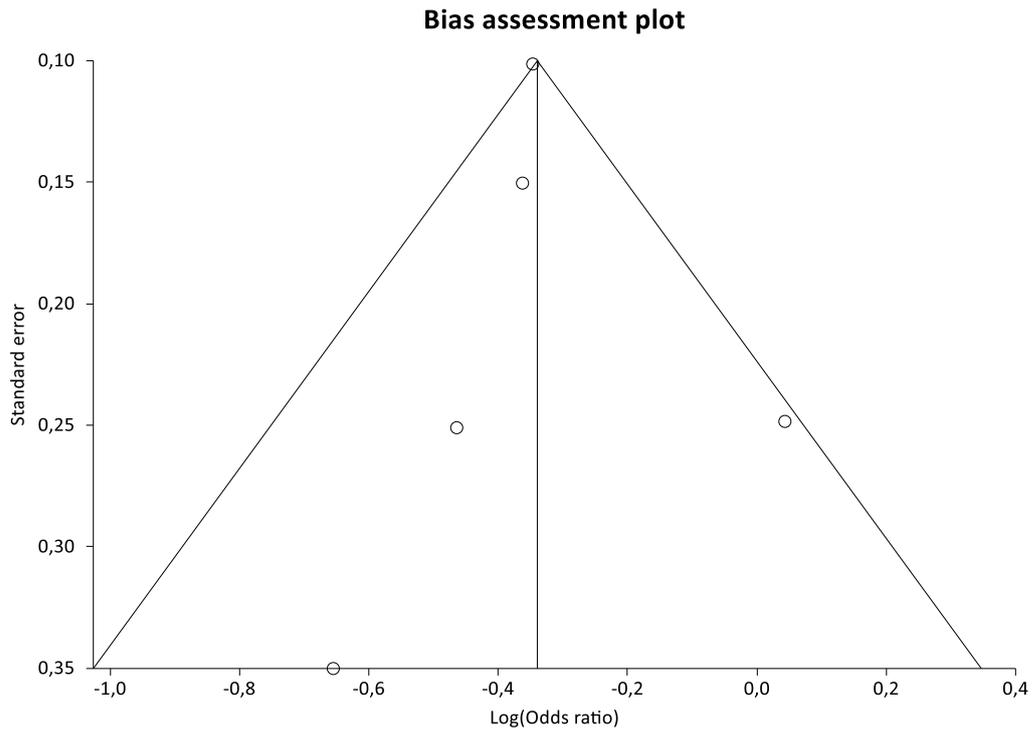


Abbildung 19: Funnel Plot zum IL12b rs6887695 Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

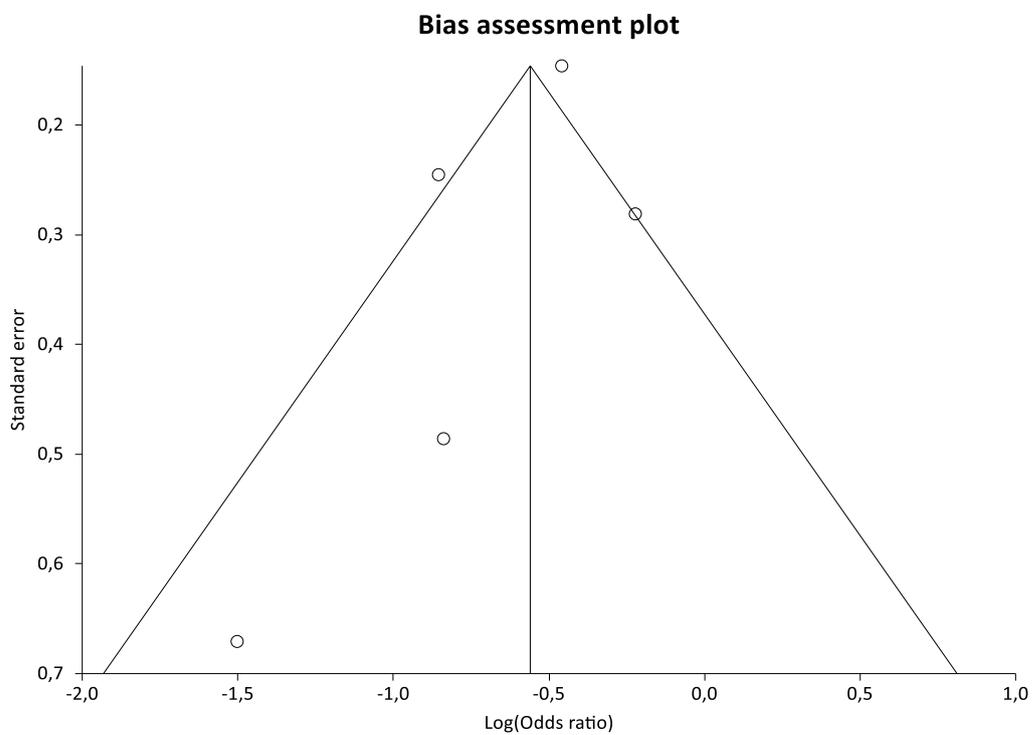


Abbildung 20: Funnel Plot zum IL12b rs6887695 Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

4.5. VEGF (rs833061) Polymorphismus

Die Metaanalyse für den VEGF (rs833061) Polymorphismus besteht aus insgesamt acht Studien. Zusammengefasst ergeben sich daraus 1126 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und 1450 gesunde Kontrollen. In der Abbildung 1 ist der Vorgang der Datensuchen in Form eines Flussdiagramms dargestellt.

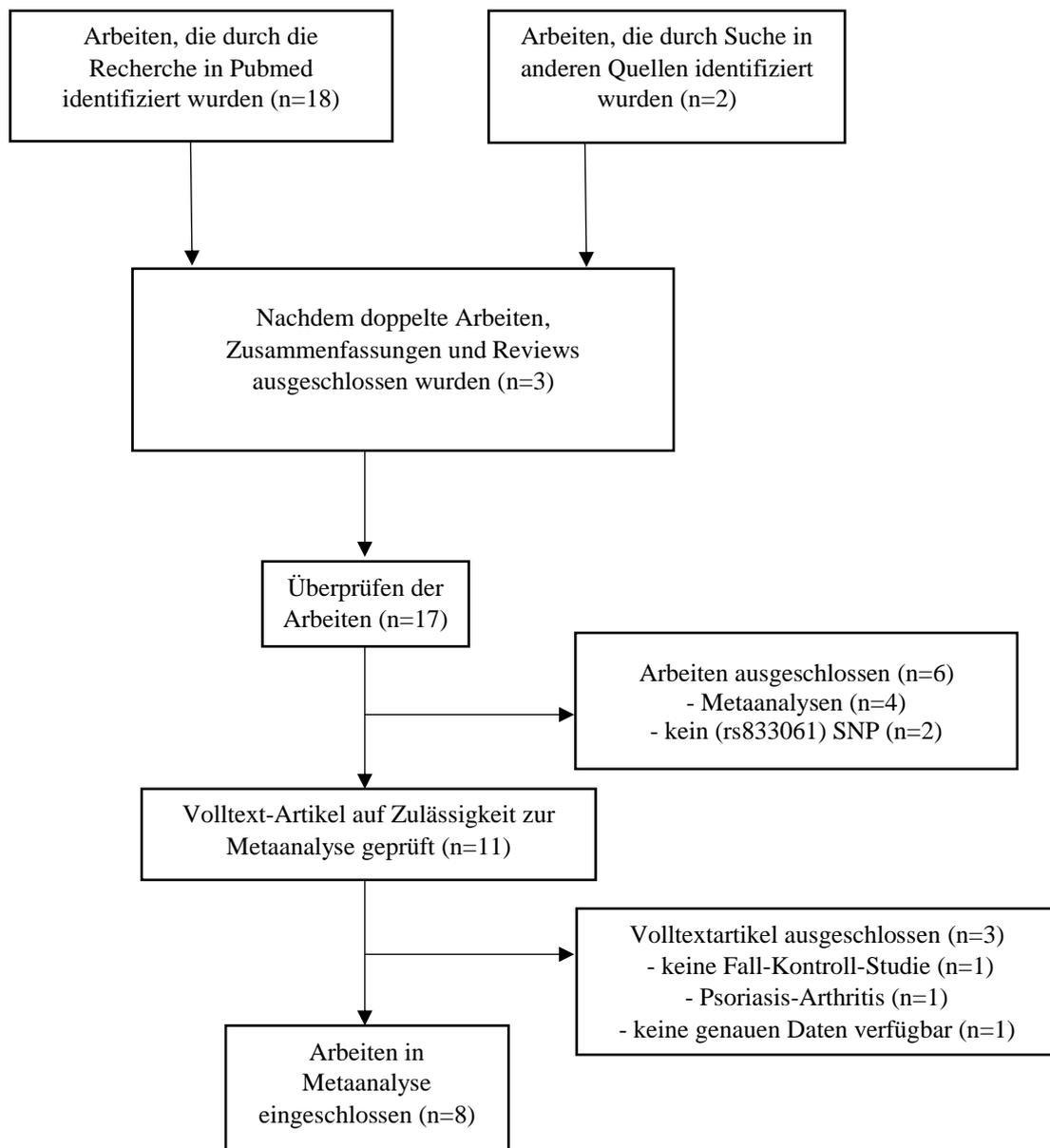


Abbildung 21: Flussdiagramm zum VEGF rs833061 Polymorphismus

Einen Überblick über die verwendeten Studien verschafft Tabelle 5. Die Studien wurden in den Jahren von 2004 bis 2019 durchgeführt. An der kleinsten Studie haben 200 Teilnehmer partizipiert, an der größten nahmen 507 Probanden teil. Drei der Studien stammen aus Europa, aus Großbritannien, Italien

und Polen. Die restlichen fünf wurden in Asien durchgeführt, in Thailand und jeweils zwei in China und der Türkei.

Der Anteil der Männer liegt bei den Fällen zwischen 39% und 71%, während er bei den Kontrollen zwischen 27% und 70% liegt. Bei den Kontrollen machte eine Studie dazu keine Angabe. Beim Durchschnittsalter der Patienten gaben die Studien von Wongpiyabovorn et al. (2008) und Barile et al. (2006) jeweils das Alter für die „early-onset“- und die „late-onset“-Gruppe an. Bei Wongpiyabovorn et al. (2008) ergab sich bei Berechnung des Alters für die Gesamtgruppe ein Wert von 45,91 Jahren und bei Barile et al. (2006) ein Wert von 53,3 Jahren. [84][9] Mit 53,3 Jahren ist dies auch die älteste Patientengruppe, während die jüngste Gruppe im Durchschnitt 38 Jahre alt ist. Bei den Kontrollen liegt das Alter zwischen 26 und 44,01 Jahren. In einer Studie konnte man diesbezüglich keine genauen Informationen erlangen.

Nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurde die Studie von Sudhesan et al. (2017), da auch hier Patienten mit einer Arthritis zu den Probanden gehörten und die Auflistung der Genotypen nicht separat erfolgte. [77]

Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse. Beim dominanten Modell war eine Odds-Ratio von 0,80 (95% CI 0,68-0,94) und somit ein statistisch signifikantes Ergebnis zu sehen. Hingegen war beim rezessiven eine Odds-Ratio von 0,89 (95% CI 0,61-1,30) und somit keine statistische Signifikanz ersichtlich. Bei der Analyse für das rezessive Modell konnte die Studie von Bozduman et al. (2016) nicht mit einbezogen werden, da hier keiner der Teilnehmer den Genotyp CC hatte. [11]

Die Abbildungen 24 und 25 zeigen die Funnel Plots für das dominante und das rezessive Modell. Hier war eine relative symmetrische Verteilung zu sehen. Für das dominante Modell lag der Eggers- Test bei $p=0,2409$. Somit lag hier kein Anhalt für ein Publications Bias vor. Beim rezessiven Modell ergab sich ein Wert von $p=0,0297$. Das Vorliegen eines Publications Bias ist somit in diesem Fall sehr wahrscheinlich.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrolle	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anteil Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Young et al. [88]	2004	UK	137	101	38	K.A.	50	k.A.	12,2	K.A.
Barile et al. [9]	2006	Italien	117	215	45,1 ± 17,2 (69) 65,1 ± 8,9 * ^a (48)	41,3	52	49	13,6 ± 10,3 * ^b	erfüllt
Wongpiyabovorn et al. [84]	2008	Thailand	154	234	39,5 ± 11,2 (102) 58,5 ± 11,4* ^a (52)	26 ± 10,9	58	27	< 10 (90) 10-20 (44) > 20 (20)	erfüllt
Zablotna et al. [89]	2013	Polen	189	215	41,3 ± 20,1	37,9 ± 17,6	50	44	14,5 ± 8,7	erfüllt
Liang et al. [33]	2016	China	248	259	41,5 ± 16,2	40,8 ± 16	71	70	k.A.	erfüllt
Bozduman et al. [11]	2016	Türkei	100	100	40,7 ± 13,8	40,8 ± 13,4	51	51	< 8 (22) 8-12 (61) > 12 (17)	erfüllt
Chen et al. [16]	2018	China	131	176	40,96 ± 15,54	44,01 ± 13,73	61	59	15,53 ± 3,90* ^c	k.A.
Urganci et al. [80]	2019	Türkei	150	150	43,48 ± 16,59	35,34 ± 13,46	39	28	k.A.	k.A.

*a) Unterteilt in „early-onset“ and „late-onset“ Psoriasis

*b) dieser PASI bezieht sich nur auf 60 Patienten

*c) dieser Wert bezieht sich nur auf 112 Psoriasis-Patienten

Tabelle 5: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des VEGF (rs833061) Polymorphismus

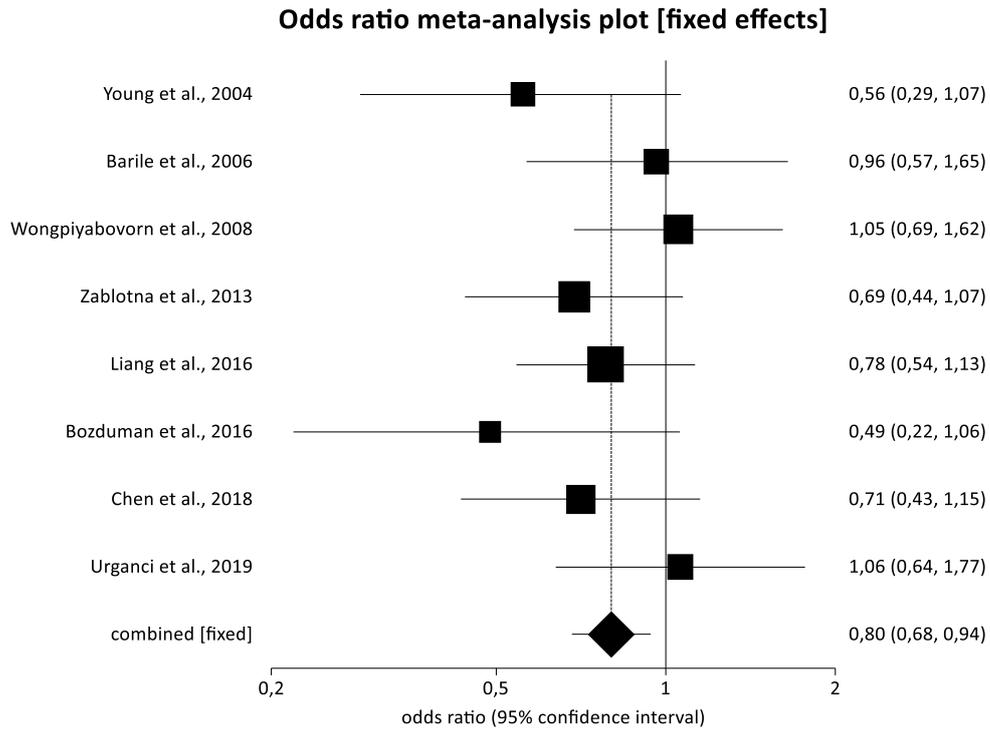


Abbildung 22: Forest Plot zum VEGF (rs833061) Polymorphismus (TT vs. TC+CC)

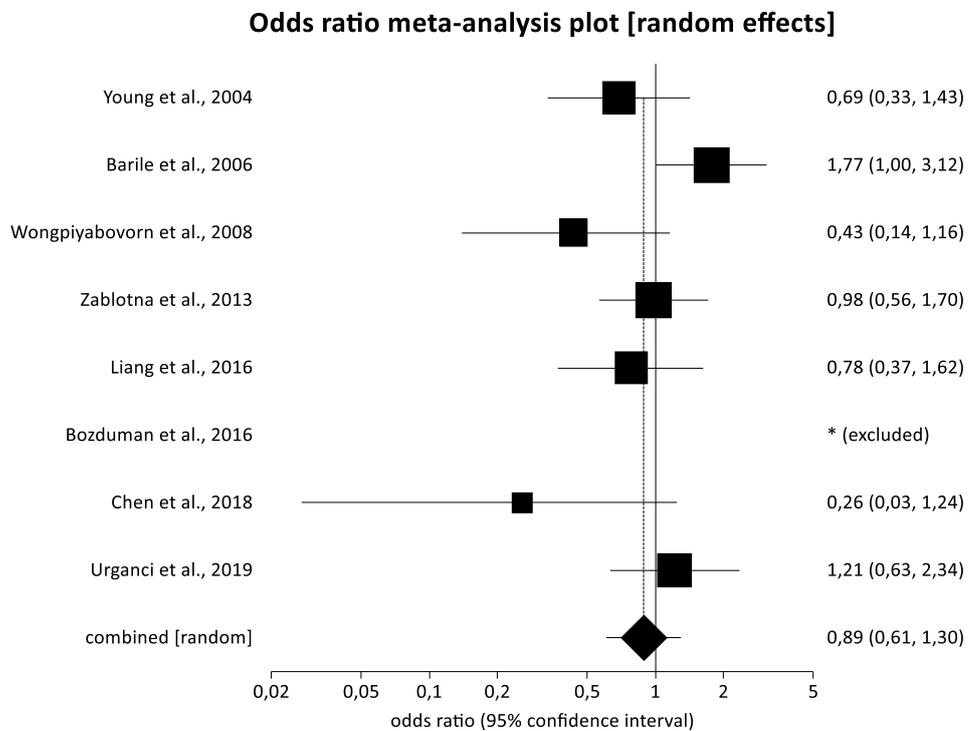


Abbildung 23: Forest Plot zum VEGF (rs833061) Polymorphismus (TT+TC vs. CC)

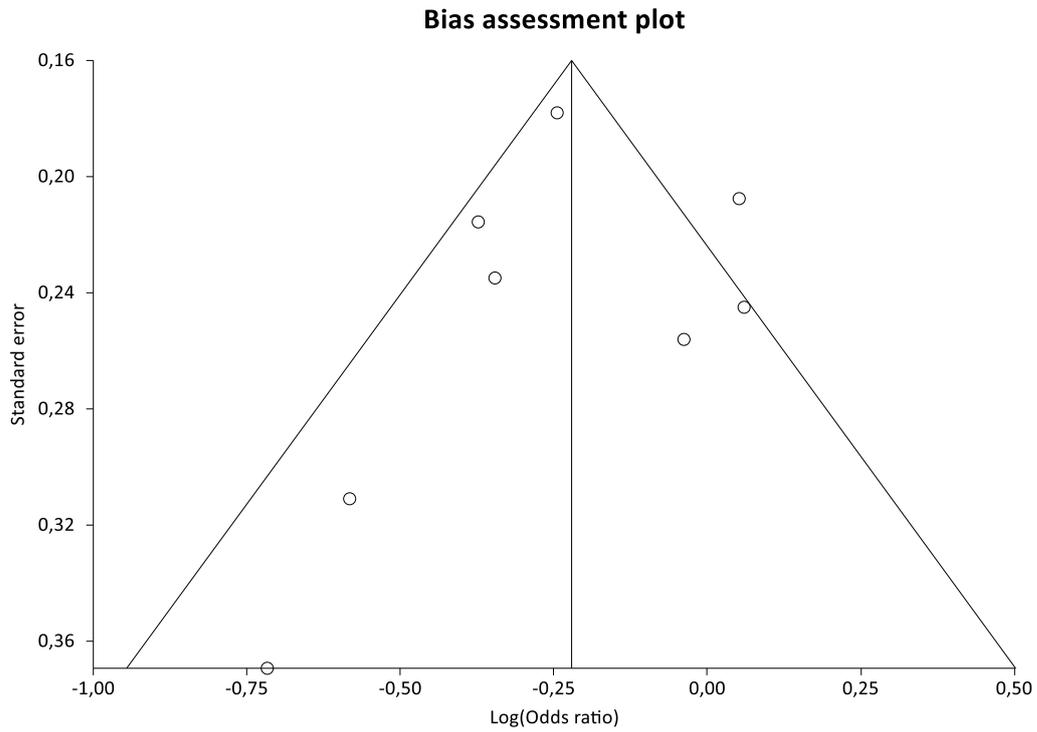


Abbildung 24: Funnel Plot zum VEGF (rs833061) Polymorphismus (TT vs. TC+CC)

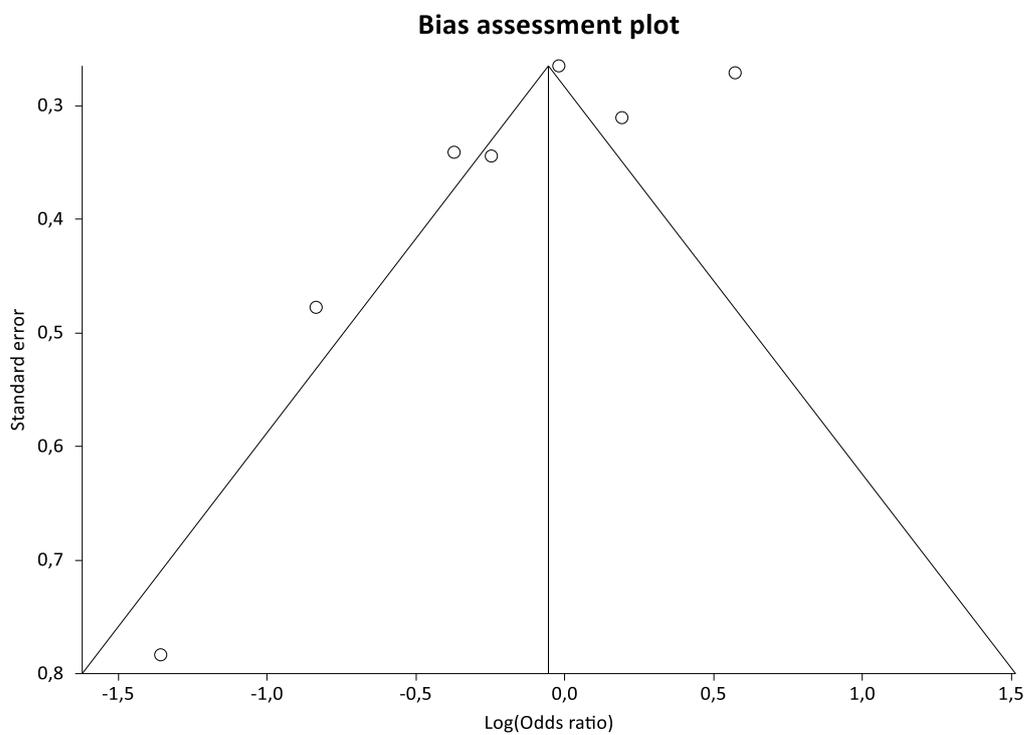


Abbildung 25: Funnel Plot zum VEGF (rs833061) Polymorphismus (TT+TC vs. CC)

Von den neun Studien erfüllten fünf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, drei machten dazu keine Angaben. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse (siehe Anhang, Abbildungen 58 und 59) mit den fünf Studien durchgeführt. Für das dominante Modell betrug die Odds-Ratio 0,81 (95% CI 0,67-0,99). Somit liegt hier ein signifikantes Ergebnis vor. Beim rezessiven Modell ergab die Odds-Ratio einen Wert von 0,95 (95% CI 0,57-1,60), womit ein nicht signifikantes Ergebnis gegeben ist.

4.6. VEGF (rs2010963) Polymorphismus

Die Grundlage für die Metaanalyse des VEGF (rs2010963) Polymorphismus bilden insgesamt sechs Studien. Eine Gesamtzahl von 995 Fällen und 1174 Kontrollen geht aus den Studien hervor. Der Vorgang der Datensuche ist im Flussdiagramm in Abbildung 26 noch einmal etwas genauer dargestellt.

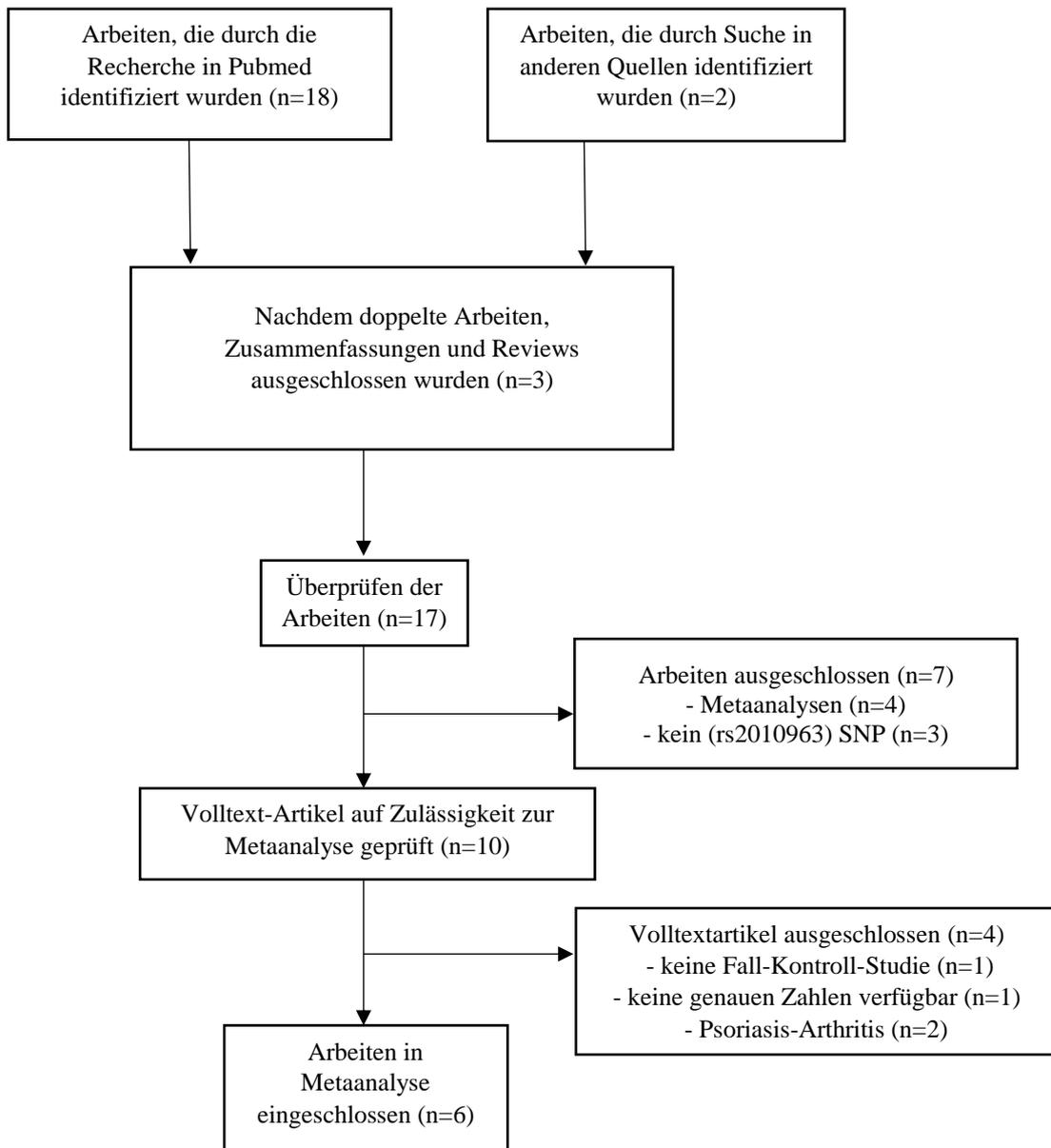


Abbildung 26: Flussdiagramm zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus

Die sechs Studien wurden in den Jahren zwischen 2004 und 2019 durchgeführt. Die Eigenschaften der einzelnen Studien sind in Tabelle 6 noch einmal aufgeführt. Von den sechs Studien stammen drei aus Europa und drei aus Asien. Sie kommen aus Großbritannien, Italien, Thailand, Polen, China und der Türkei. Die kleinste Studie ist mit 239 Teilnehmern die von Young et al. (2004). Bei der Studie von Liang et al. (2016) handelt es sich mit 507 Teilnehmern um die größte.

Der Anteil männlicher Teilnehmer bei den Patienten lag zwischen 39% und 71%. Bei den Kontrollen lag er zwischen 27% und 70%, wobei hier eine Studie keine Angabe macht. Wie bereits beim vorherigen Polymorphismus wurde das durchschnittliche Alter der Patientengruppe bei den Studien von Wongpiyabovorn et al. (2008) und Barile et al. (2006) mit 45,91 und 53,3 Jahren berechnet. [84][9] Bei den Fällen lag das Alter somit zwischen 38 und 53,3 Jahren, bei den Kontrollen zwischen 26 und 41,3 Jahren. Auch hier machte eine Studie keine Angaben zum Alter der Kontrollgruppe.

Wie bereits beim VEGF (rs833061) Polymorphismus konnte die Studie von Sudhesan et al. (2017) nicht einbezogen werden, da unter den Patienten auch welche waren, die an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt sind. [77]

Die Ergebnisse sind in Form von Forest Plots in den Abbildungen 27 und 28 dargestellt. Für das dominante Modell zeigte sich eine Odds-Ratio von 1,04 (95% CI 0,87-1,23) und für das rezessive Modell eine Odds-Ratio von 1,04 (95% CI 0,79-1,36). Somit liegt in beiden Fällen kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

In den Abbildungen 29 und 30 sind die Funnel Plots dargestellt. Diese zeigen eine relativ symmetrische Verteilung. Die Berechnung des p-Wertes im Eggers-Test ergab für das dominante Modell 0,7133 und für das rezessive Modell 0,2098. Ein Publications Bias ist somit als unwahrscheinlich zu erachten.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anteil Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Young et al. [88]	2004	UK	137	102	38	k.A.	50	k.A.	12,2	k.A.
Barile et al. [9]	2006	Italien	117	215	45,1 ± 17,2 65,1 ± 8,9 * ^a	41,3	52	49	13,6 ± 10,3 * ^b	erfüllt
Wongpiyabovorn et al. [84]	2008	Thailand	154	234	39,5 ± 11,2 58,5 ± 11,4* ^a	26 ± 10,9	58	27	< 10 (90) 10-20 (44) > 20 (20)	erfüllt
Zablotna et al. [89]	2013	Polen	189	214	41,3 ± 20,1	37,9 ± 17,6	50	44	14,5 ± 8,7	erfüllt
Liang et al. [33]	2016	China	248	259	41,5 ± 16,2	40,8 ± 16	71	70	k.A.	erfüllt
Urganci et al. [80]	2019	Türkei	150	150	43,48 ± 16,59	35,34 ± 13,46	39	28	k.A.	k.A.

*a) Unterteilt in „early-onset“ and „late-onset“ Psoriasis

*b) dieser PASI bezieht sich nur auf 60 Patienten

Tabelle 6: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des VEGF (rs2010963) Polymorphismus

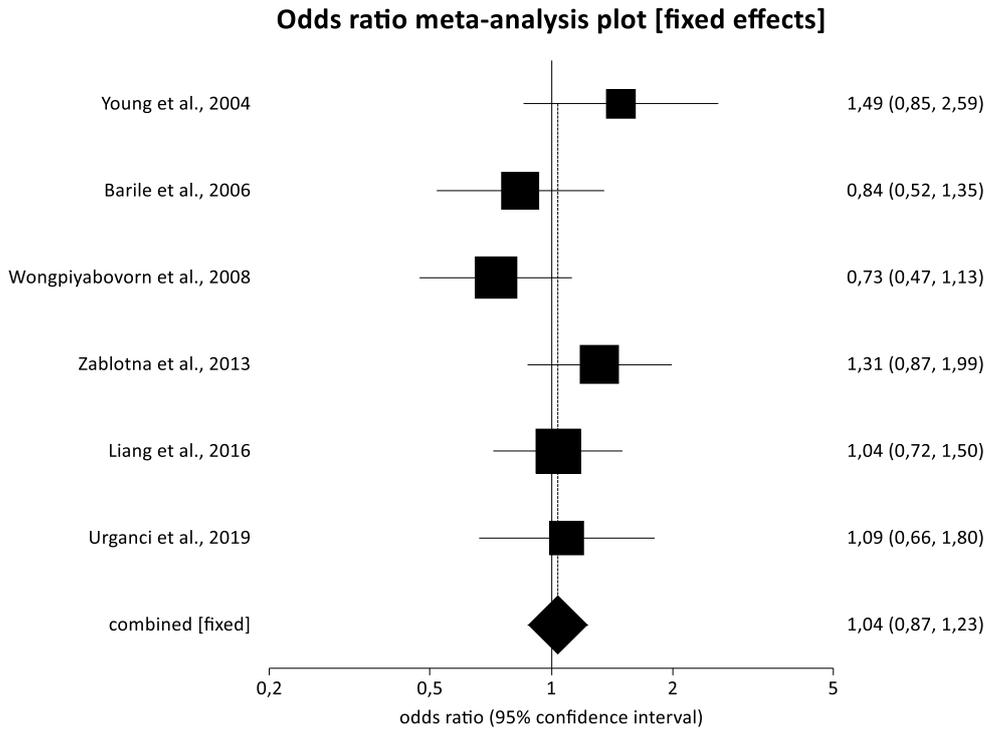


Abbildung 27: Forest Plot zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

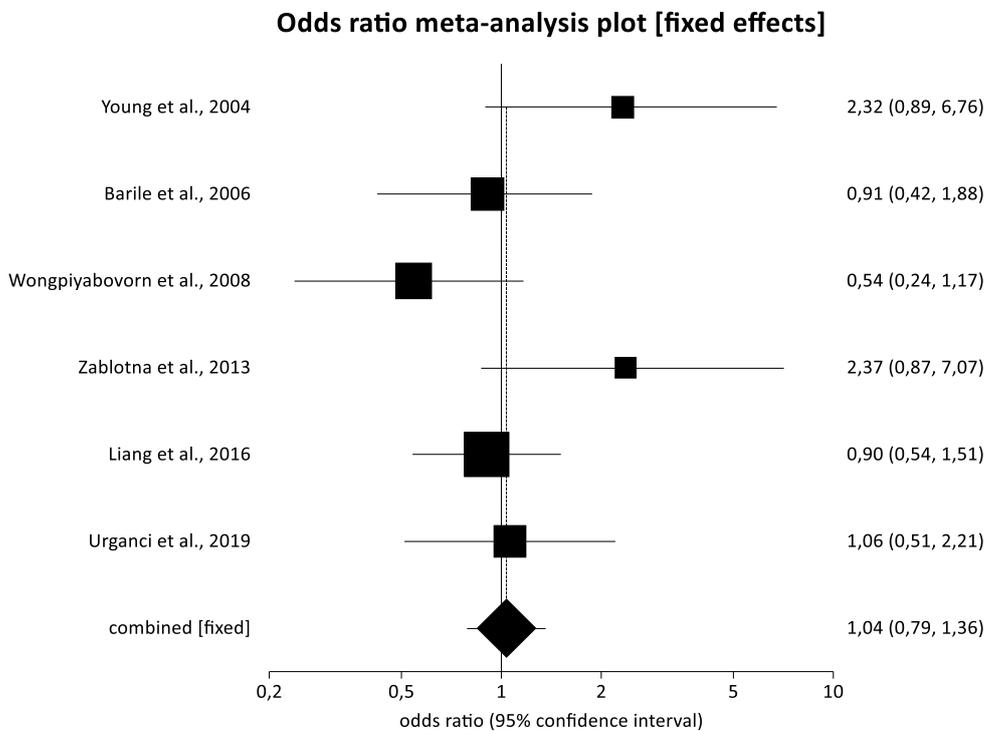


Abbildung 28: Forest Plot zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

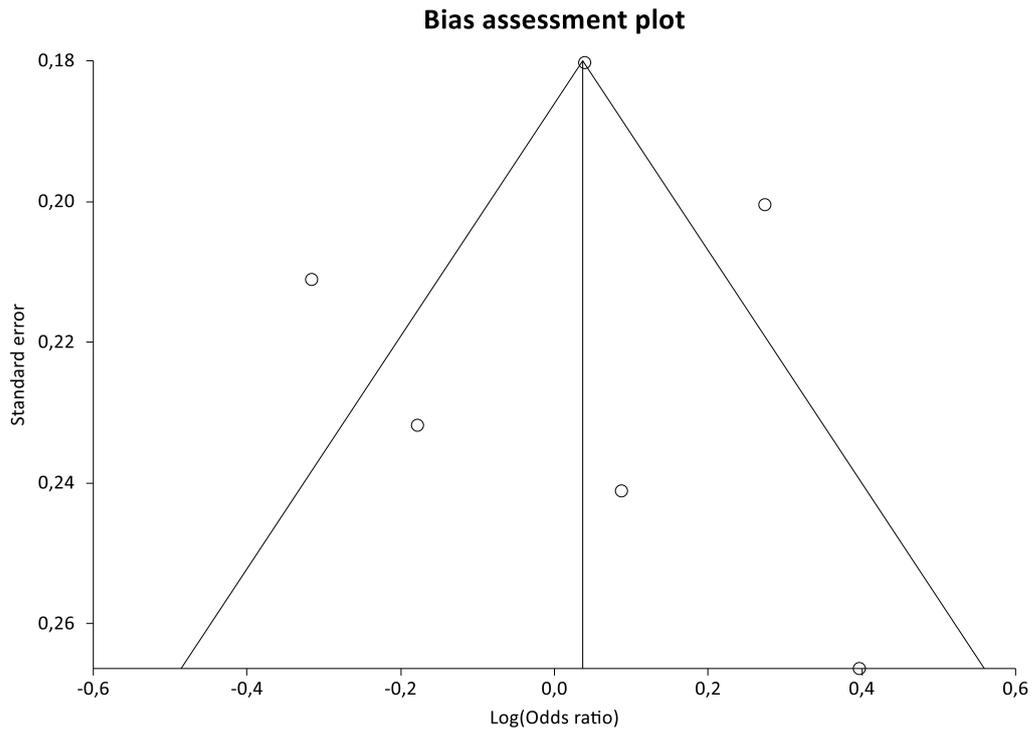


Abbildung 29: Funnel Plot zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus (GG vs. GC+CC)

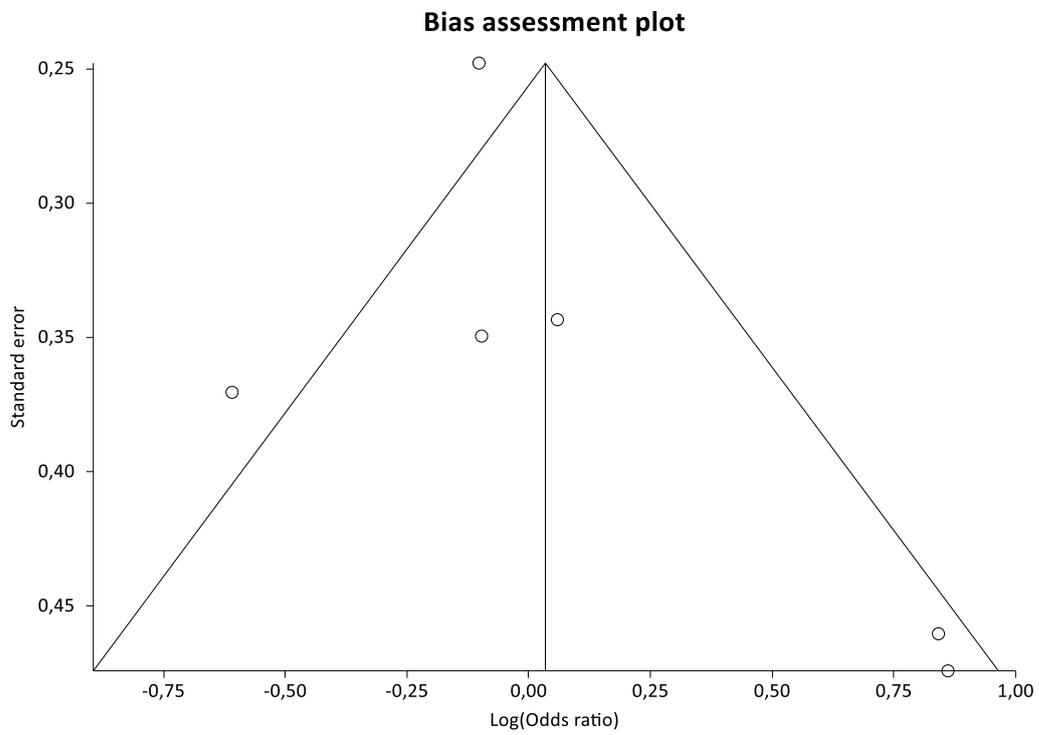


Abbildung 30: Funnel Plot zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus (GG+GC vs. CC)

Von den sechs Studien gaben vier an, das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht zu erfüllen, zwei machten hierzu keine Angaben. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den vier Studien durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Anhang zu sehen (Abbildungen 60 und 61). Die Odds-Ratio für das dominante Modell beträgt 0,98 (95% CI 0,80-1,19) und die für das rezessive Modell 0,92 (95% CI 0,67-1,26). Damit liegt auch hier in beiden Fällen kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

4.7. Vitamin D Rezeptor ApaI (rs7975232) Polymorphismus

Insgesamt sechs Studien wurden in die Metaanalyse des Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus einbezogen. An diesen Studien nahmen 787 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und 1030 gesunde Kontrollen teil. In Abbildung 31 ist der Vorgang der Datenextraktion in Form eines Flussdiagramms verdeutlicht.

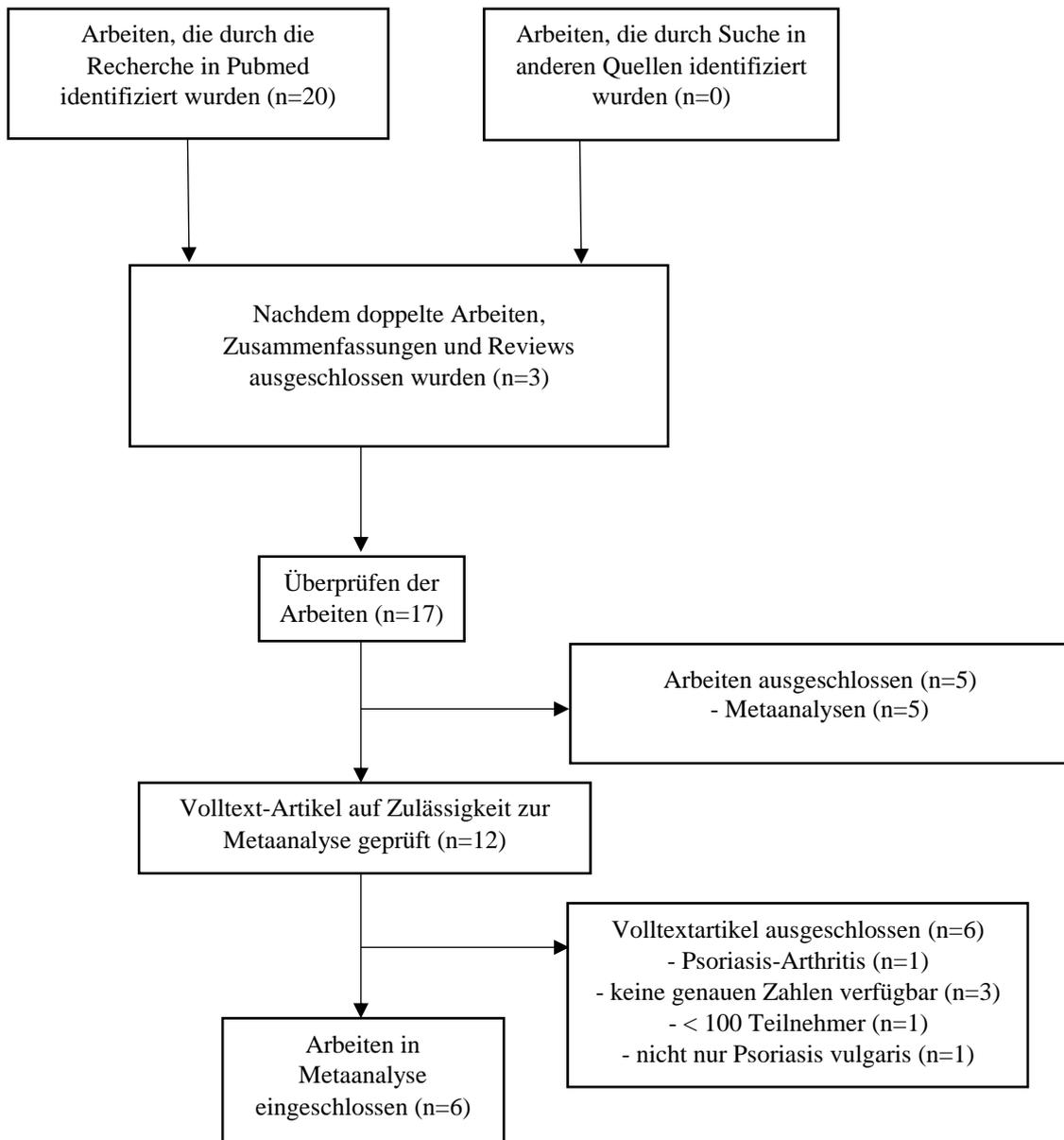


Abbildung 31: Flussdiagramm zum Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus

Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 2002, die neueste aus dem Jahr 2013. Während die kleinste Studie von Zuel-Fakkar et al. (2011) gerade einmal 100 Teilnehmer zählt, waren bei der größten Studie von Zhou et al. (2013) 683 Probanden beteiligt. Eine Zusammenfassung über die Eigenschaften gibt Tabelle 7.

Der Anteil männlicher Patienten lag zwischen 43% und 64%, wobei zu beachten ist, dass die 43% aus der Studie von Dayangac-Erden et al. (2007) stammen und sich dieser Wert auf die Gesamtpopulation von 45 Psoriasis vulgaris und 5 Psoriasis-Arthritis Patienten bezieht. [18] Bei den Kontrollen lag der Wert zwischen 32% und 68%. In einer Studie wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Im Mittel waren die Fälle 33,55 bis 51,8 Jahre alt, hier konnte man in einer Studie keine Informationen zum Alter der Patienten finden. Die Kontrollpopulation war zwischen 18 und 41,7 Jahre alt.

Die Studie von Richetta et al. (2014) konnte nicht in die Metaanalyse mit einbezogen werden, da hier auch Probanden an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt waren. [70] Bei Park et al. (1999) ist nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass Arthritis Patienten beteiligt waren. [60] Zusätzlich ist die Kontrollgruppe dieselbe wie bei Lee et al. (2002). [39] Aus diesen Gründen wurde die Studie aus der Metaanalyse ausgeschlossen. Bei Okita et al. (2002) waren die Fälle ebenfalls an anderen Sonderformen der Psoriasis erkrankt, sodass auch diese Studie nicht mit einbezogen wurde. [59] Bei der Studie von Kaya et al. (2002) waren zwar insgesamt mehr als 100 Teilnehmer beteiligt, jedoch lagen neben der Psoriasis vulgaris auch andere Sonderformen vor. [35] Wenn man hier nur die Psoriasis vulgaris Patienten einbezieht, ergab sich insgesamt eine Teilnehmerzahl, die unter 100 lag. Somit erfüllte auch diese Studie nicht die Einschlusskriterien.

Abbildung 32 und 33 zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse. Beim dominanten Modell war die Odds-Ratio 1,23 (1,00-153), weshalb keine statistische Signifikanz vorliegt. Beim rezessiven Modell besteht bei einer Odds-Ratio von 0,98 (95% CI 0,59-1,64) ebenfalls keine Signifikanz.

Die Funnel Plots in den Abbildungen 34 und 35 zeigen eine symmetrische Verteilung. Der P-Wert im Eggers-Test wurde für das dominante Modell bei 0,2753 und für das rezessive Modell bei 0,9699 berechnet. Ein Anhalt für ein Publications Bias besteht somit nicht.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anzahl Männer (Fälle)	Anzahl Männer (Kontrollen)	PASI	HWE
Lee et al. [39]	2002	Korea	55	104	36,4 ± 16,3	24,5	53	k.A.	k.A.	k.A.
Saeki et al. [72]	2002	Japan	115	69	51,8 ± 16	31,3 ± 9,3	64	62	k.A.	k.A.
Dayangac-Erden et al. [18]	2007	Türkei	45	100	38,5 ^{*a}	18	43 ^{*a}	52	k.A.	erfüllt
Zuel-Fakkar et al. [95]	2011	Ägypten	50	50	41,2 ± 15,6	35,2 ± 7,6	62	68	22,9 ± 11,9	k.A.
Rucevic et al. [71]	2012	Kroatien	180	366	k.A.	41,7 ± 14	48	32	k.A.	erfüllt
Zhou et al. [91]	2013	China	342	341	33,55 ± 13,67	33,22 ± 14,50	61	59	k.A.	erfüllt

*a) Hierbei handelt sich um das durchschnittliche Alter der Gesamtpatienten, also 45 Psoriasis vulgaris Patienten und 5 Psoriasis-Arthritis Patienten

Tabelle 7: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des Vitamin D Rezeptors ApaI (rs7975232) Polymorphismus

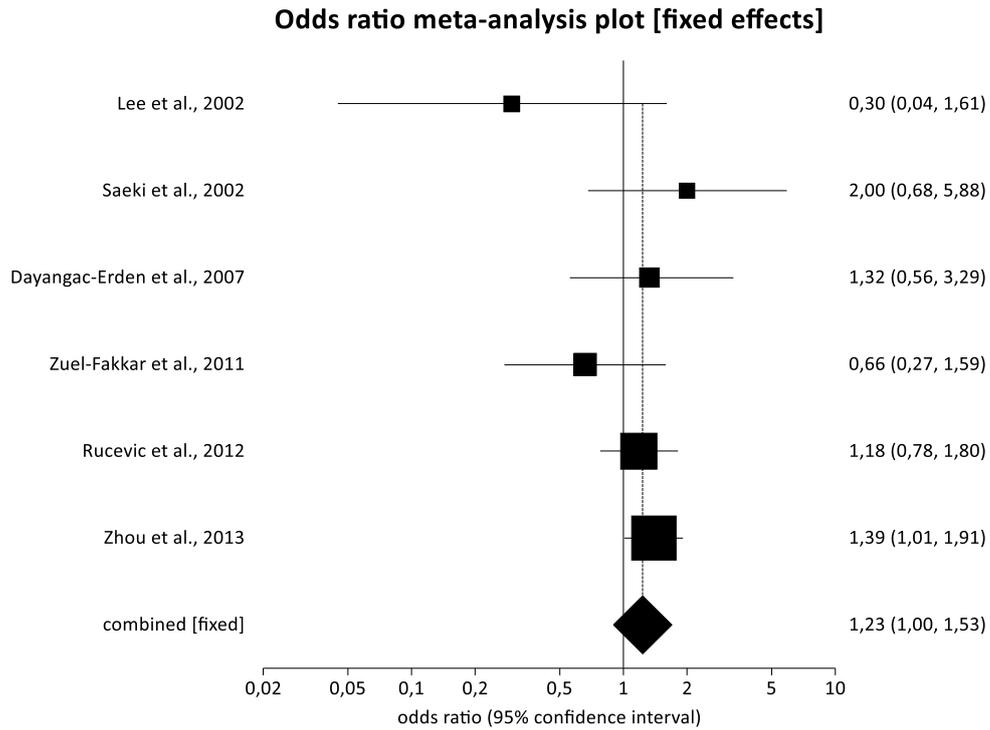


Abbildung 32: Forest Plot zum Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)

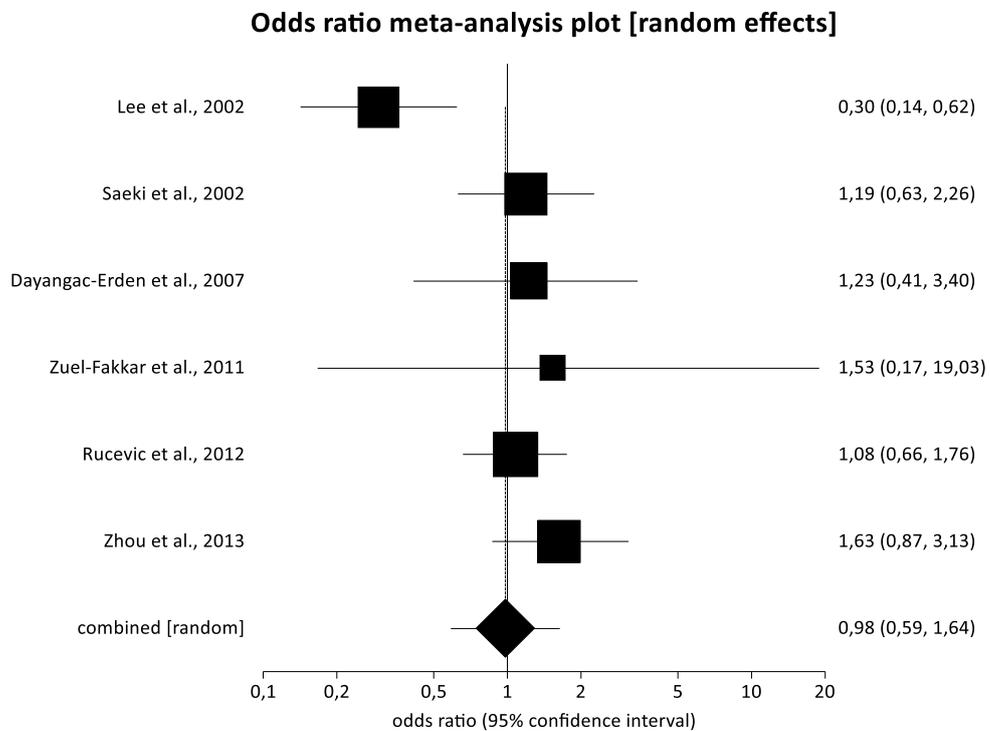


Abbildung 33: Forest Plot zum Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus (AA+Aa vs. Aa)

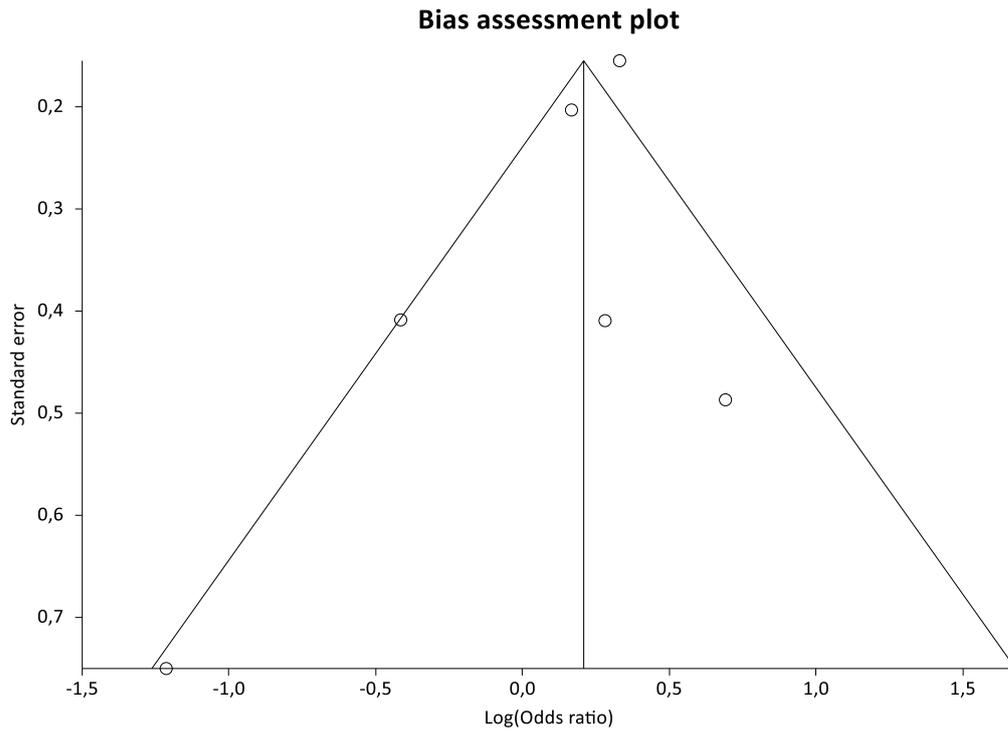
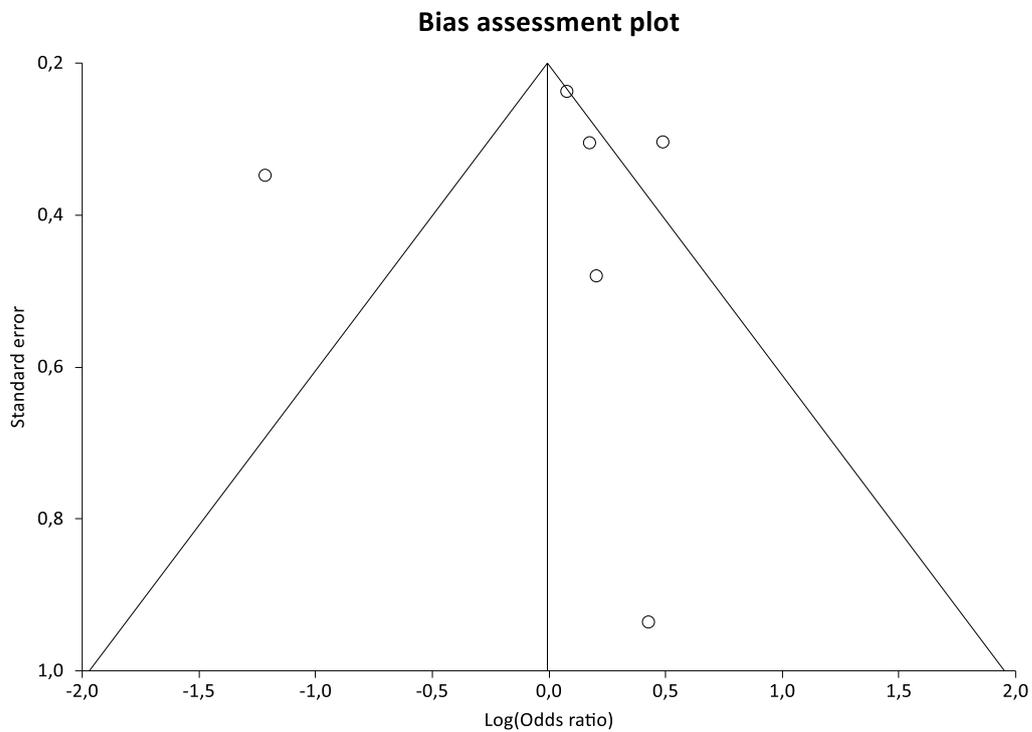


Abbildung 34: Funnel Plot zum Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus (AA vs. Aa+aa)



Abbildungen 35: Funnel Plot zum Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus (AA+Aa vs. Aa)

Von den sechs Studien machten drei Studien keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. In den anderen drei war das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllt. Mit diesen wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Anhang zu sehen (Abbildungen 62 und 63). Im Fall des dominanten Modells war eine Odds-Ratio von 1,31 (95%CI 1,04-1,65) zu sehen. Hier besteht folglich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Beim rezessiven Modell betrug die Odds-Ratio 1,26 (95%CI 0,90-1,77). Dieses Ergebnis ist also weiterhin nicht statistisch signifikant.

4.8. Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236) Polymorphismus

Es wurden fünf Studien in die Metaanalyse des Vitamin D Rezeptor TaqI Polymorphismus eingeschlossen. Das Flussdiagramm in Abbildung 36 zeigt noch einmal den Vorgang bei der Datensuche. In diese Metaanalyse wurden insgesamt 732 Patienten und 926 Kontrollen mit einbezogen.

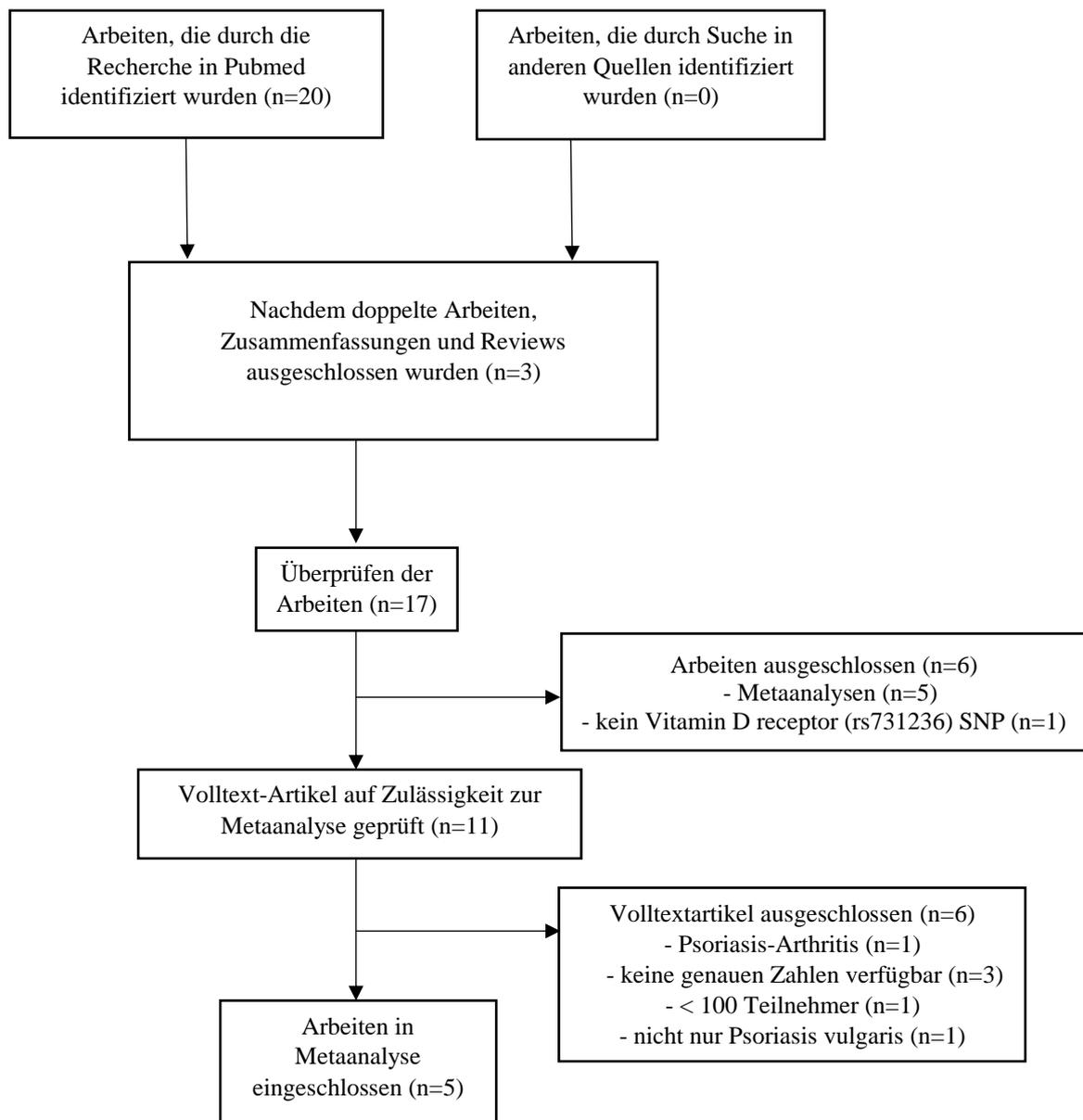


Abbildung 36: Flussdiagramm zum Vitamin D Rezeptor TaqI Polymorphismus

Die genauen Eigenschaften der Studien, welche in die Metaanalyse inkludiert wurden, sind in Tabelle 8 ersichtlich. Die Arbeiten stammen aus den Jahren 2002 bis 2013. Durchgeführt wurden die Studien

in Japan, in der Türkei, in Ägypten, in Kroatien und in China. Somit wurden drei Studien in Asien, eine in Europa und eine in Nordafrika durchgeführt. Die kleinste Studie von Zuel-Fakkar et al. (2011) besteht aus 100 Teilnehmern, die größte von Zhou et al. (2013) aus 683 Teilnehmern.

Die Studie mit dem niedrigsten Männeranteil bei den Patienten mit einer Psoriasis vulgaris ist auch hier die Studie von Dayangac-Erden et al. (2007), mit einem Anteil von 43%. [18] In der Studie mit dem größten Anteil an Männer waren 64% männlich. Bei den Kontrollen lag der Wert zwischen 32% und 68%. Während das durchschnittliche Alter in der jüngsten Fallgruppe bei 33,55 Jahren lag, betrug es in der ältesten Gruppe 51,8 Jahre. Zu beachten ist, dass eine Studie diesbezüglich keine Informationen bereitstellte. Bei den Kontrollen lag das mittlere Alter zwischen 18 und 41,7 Jahren.

Wie bereits beim Vitamin D Rezeptor ApaI Polymorphismus konnten die Studien von Richetta et al. (2014) und Okita et al. (2002) nicht mit einbezogen werden, da hier auch Patienten teilgenommen haben, die an einer anderen Form der Psoriasis erkrankt waren. [70][59] Ebenfalls ausgeschlossen wurde die Studie von Kaya et al. (2002), da hier eine Studienpopulation von weniger als 100 Probanden vorlag. [35]

Die Abbildungen 37 und 38 zeigen die Forest Plots des dominanten und des rezessiven Modells. Beim dominanten Modell ergab sich eine Odds-Ratio von 0,84 (95% CI 0,66-1,08). Für das rezessive Modell wurde eine Odds-Ratio von 0,730 (95% CI 0,468-1,139) berechnet. Somit liegt in beiden Fällen kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

Um ein Publications Bias aufzuzeigen, wurde auch hier für beide Modelle ein Funnel-Plot angelegt und der Eggers-Test durchgeführt. In beiden Fällen zeigt sich in den Funnel Plots in Abbildung 39 und 40 eine symmetrische Verteilung. Für das dominante Modell wurde im Eggers-Test ein p-Wert von 0,8764 und für das rezessive Modell ein p-Wert von 0,9869, berechnet. Ein Publications Bias liegt somit mit großer Wahrscheinlichkeit nicht vor.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anzahl Männer (Fälle)	Anzahl Männer (Kontrollen)	PASI	HWE
Saeki et al. [72]	2002	Japan	115	69	51,8 ± 16	31,3 ± 9,3	64	62	k.A.	k.A.
Dayangac-Erden et al. [18]	2007	Türkei	45	100	38,5 ^{*a}	18	43 ^{*a}	52	k.A.	erfüllt
Zuel-Fakkar et al. [95]	2011	Ägypten	50	50	41,2 ± 15,6	35,2 ± 7,6	62	68	22,9 ± 11,9	k.A.
Rucevic et al. [71]	2012	Kroatien	180	366	k.A.	41,7 ± 14	48	32	k.A.	erfüllt
Zhou et al. [91]	2013	China	342	341	33,55 ± 13,67	33,22 ± 14,50	61	59	k.A.	erfüllt

*a) Hierbei handelt sich um das durchschnittliche Alter der Gesamtpatienten, also 45 Psoriasis vulgaris Patienten und 5 Psoriasis-Arthritis Patienten

Tabelle 8: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des Vitamin D Rezeptors TaqI (rs731236) Polymorphismus

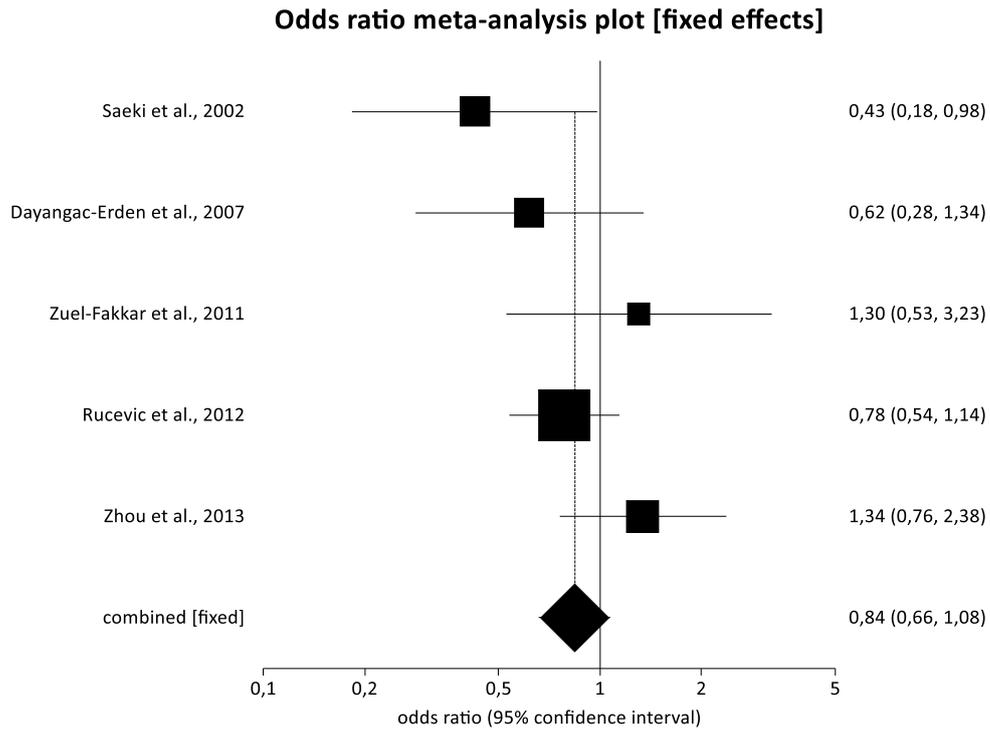


Abbildung 37: Forest Plot zum Vitamin D Rezeptor Polymorphismus TaqI (TT vs. Tt+tt)

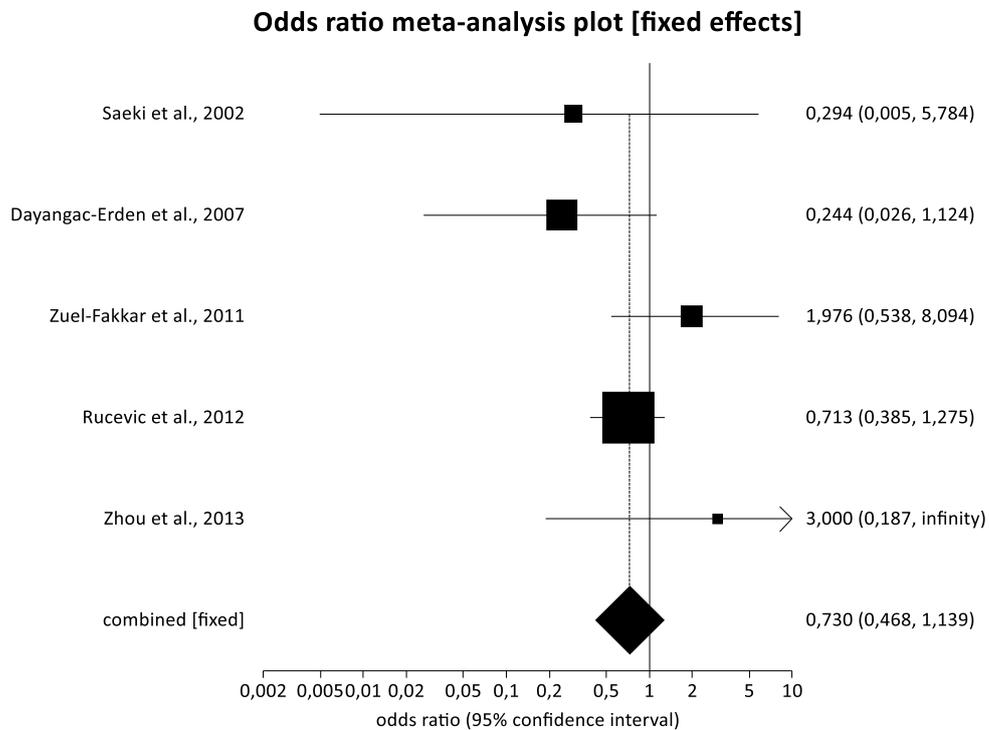


Abbildung 38: Forest Plot zum Vitamin D Rezeptor TaqI Polymorphismus (TT+Tt vs. Tt)

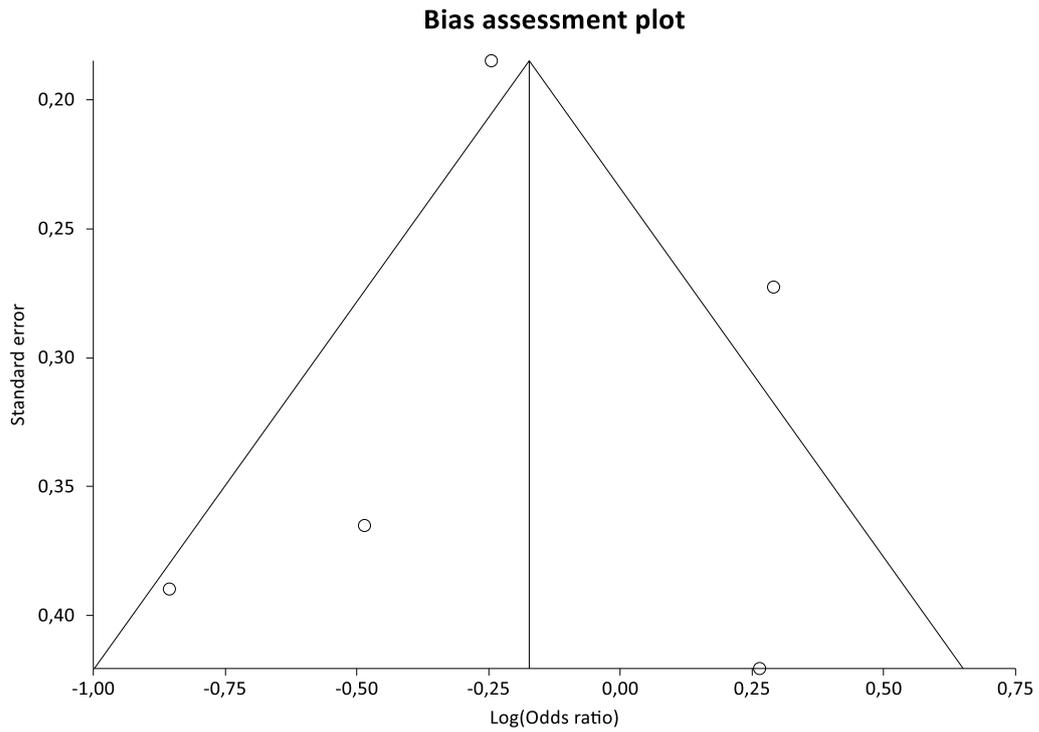


Abbildung 39: Funnel Plot zum Vitamin D Rezeptor TaqI Polymorphismus (TT vs. Tt+tt)

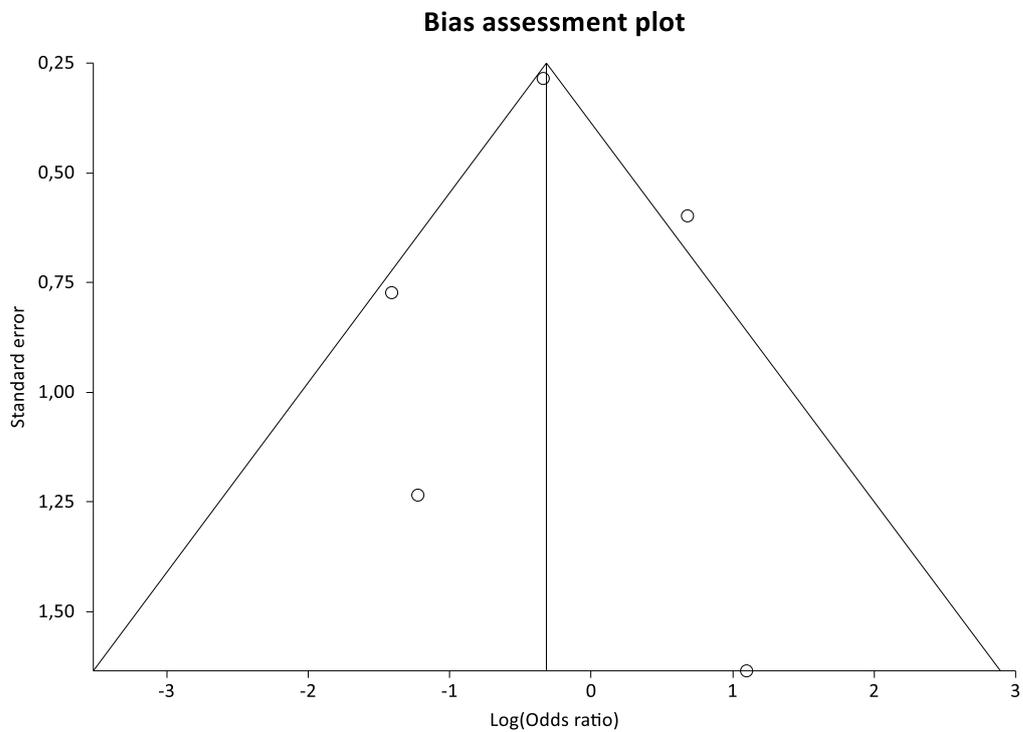


Abbildung 40: Funnel Plot zum Vitamin D Rezeptor TaqI Polymorphismus (TT+Tt vs. Tt)

Von den fünf Studien machten zwei Studien keine Angaben zum Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Die anderen drei erfüllten das Hardy-Weinberg Gleichgewicht. Aus diesem Grund wurde mit diesen drei Studien eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Das Ergebnis ist in Form von Forest-Plots im Anhang zu sehen (Abbildungen 64 und 65). Hier ergab sich bei einer Odds-Ratio von 0,87 (95% CI 0,66-1,15) für das dominante Modell und von 0,63 (95% CI 0,38-1,05) für das rezessive Modell ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

4.9. MTHFR 677 C/T Polymorphismus

Die Metaanalyse des MTHFR 677 C/T Polymorphismus umfasst insgesamt neun Studien, wobei Probanden aus acht verschiedenen Ländern vertreten sind. 1640 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris und 1830 Kontrollen nahmen an diesen neun Studien teil. Das Flussdiagramm in Abbildung 41 zeigt den Weg bei der Datensuche.

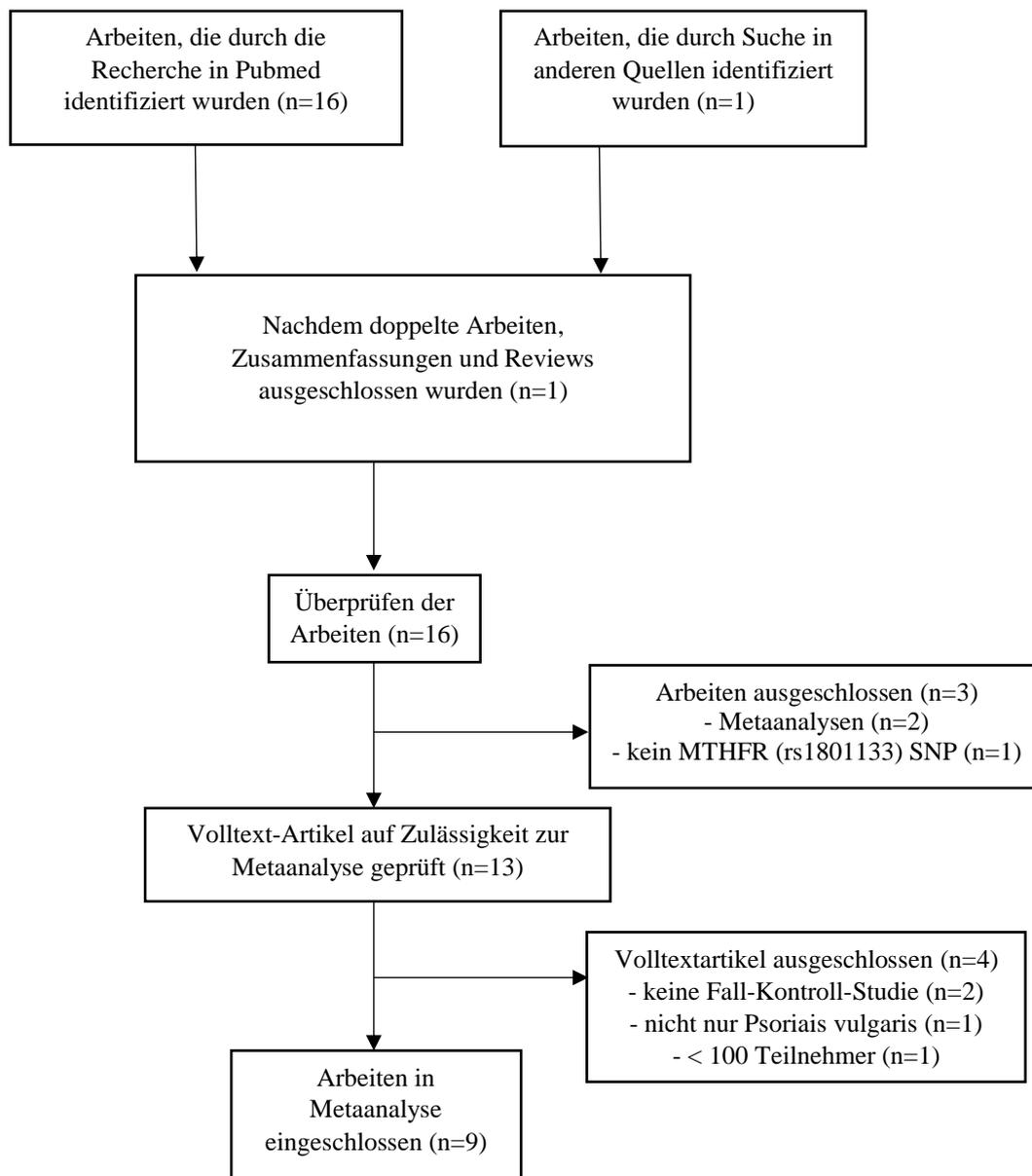


Abbildung 41: Flussdiagramm zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus

Tabelle 9 versucht einen Überblick über die Eigenschaften der einzelnen Studien zu verschaffen. Die Studie von Liew et al. (2012) umfasst Teilnehmer aus Malaysia, China und Indien. [43] In den

anderen Studien stammen die Teilnehmer aus Österreich, Tschechien, der Türkei, China, Saudi-Arabien und dem Iran. Infolgedessen wurden lediglich zwei Studien mit Europäern durchgeführt, die übrigen mit Asiaten. 118 Teilnehmer zählt die kleinste Studie an Probanden, davon lediglich 39 Fälle. Die größte Studie umfasst 844 Studienprobanden.

Wenn man sich die Fallpopulation der Studien anschaut, sieht man, dass der männliche Anteil zwischen 43% und 68% lag, wobei in einer Arbeit hierzu keine Angaben gemacht wurden. Bei den Kontrollen wurde in der Studie mit dem höchsten Männeranteil ein Wert von 87% angegeben. Dem gegenüber steht ein Wert von 44% in der Studie mit dem niedrigsten Männeranteil. Drei Studien gaben keine genauen Informationen zur Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe. Bei den Angaben zum mittleren Alter in der Fallgruppe ist zu beachten, dass bei der Studie von Vasku et al. (2009) das mittlere Alter für die Männer und Frauen getrennt angegeben wurde und es keinen Wert für die gesamte Fallgruppe gab. Außerdem haben in dieser Studie neben Patienten mit einer Psoriasis vulgaris auch Patienten mit einer anderen Form der Psoriasis teilgenommen. Hier gab es keinen gesonderten Wert für die Patienten mit einer Psoriasis vulgaris. [82] Berechnet man den Wert für die Gesamtgruppe von 410 Fällen, ergibt sich ein durchschnittliches Alter von 50,55 Jahren. Hierbei handelt es sich um die älteste Fallgruppe. Die jüngste Fallgruppe weist ein mittleres Alter von 37 Jahren auf. In einer Studie wurden dazu keine Angaben gemacht. In den Kontrollgruppen wird ein mittleres Alter von 35,7 bis 50,2 Jahren zugrunde gelegt. Wiederum zwei Arbeiten gaben keine Informationen hierzu preis.

Die Studie von Agha et al. (2018), durchgeführt in Pakistan, wurde ausgeschlossen. [4] Hier wurde ausdrücklich erwähnt, dass man die Patientengruppe nicht nach Subgruppe untersucht bzw. unterteilt hat. Somit ist davon auszugehen, dass hier die Fälle auch an einer anderen Form der Psoriasis erkrankt sind.

In der Studie von Vasku et al. (2009) wurden neben einer Psoriasis vulgaris auch andere Formen der Psoriasis untersucht. Jedoch wurde in dieser Studie für jeden einzelnen Subtyp die Verteilung der Genotypen angegeben. So konnten schließlich nur die Patienten mit einer Psoriasis vulgaris in diese Metaanalyse eingeschlossen werden. [82]

Die Forest Plots in den Abbildungen 42 und 43 zeigen die Ergebnisse für das dominante und das rezessive Modell. Im Falle des dominanten Modells ergab sich eine Odds-Ratio von 2,01 (95% CI 1,17-3,47) und somit ein statistisch signifikantes Ergebnis. Ebenfalls signifikant war das Ergebnis für das rezessive Modell. Hier wurde eine Odds-Ratio von 2,558 (95% CI 1,325-4,939) berechnet.

In den Funnel Plots in den Abbildungen 44 und 45 ist eine relative symmetrische Verteilung zu erkennen. Beim dominanten Modell fällt eine deutlich abweichende Studie von Kilic et al., 2017 auf. [36] Der Eggers-Test für das dominante Modell ergab einen Wert von $p = 0,1757$ und der für das rezessive einen Wert von $p = 0,1045$. Somit besteht kein Anhalt für ein Publications Bias.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anteil Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Baiqiu et al. [7]	2000	China	39	79	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Weger et al. [83]	2008	Österreich	310	247	49,1 ± 15,2	38,6 ± 14,8	68	67	10,6 ± 7,8	erfüllt
Vasku et al. [82]	2009	Tschechien	285	244	51 ± 15 (228) 50 ± 14 ^{*a} (182)	48 ± 15	56 ^{*b}	k.A.	k.A.	k.A.
Liew et al. [43]	2012	Malaysia, China, Indien	200	167	45,12 ± 14,20	43,17 ± 14,66	57	52	8,92 ± 7,64	k.A.
Asefi et al. [6]	2014	Iran	100	100	35,3 ± 10,9	35,7 ± 13,2	43	44	16,7 ± 5,2	erfüllt
Izmirli et al. [32]	2016	Türkei	96	77	43,7 ± 1,8	49,2 ± 0,8	51	87	7,8	k.A.
Kilic et al. [36]	2017	Türkei	84	212	43,42 ± 14,25	k.A.	54	k.A.	7,48 ± 5,67	erfüllt
Luo et al. [46]	2018	China	420	424	49,4 ± 13,9	50,2 ± 14,2	63	66	8,26 ± 4,13	erfüllt
Huraib et al. [30]	2019	Saudi-Arabien	106	280	37 ± 15,5	36 ± 10	58	64	10 bis 35	nicht erfüllt

*a) Durchschnittsalter der Männer und Frauen getrennt angegeben. Zusätzlich wurde hier eine Gesamtzahl von 410 Psoriasis Patienten zugrunde gelegt. Der erste Wert ist der Wert für die männliche Gruppe, der zweite steht für die weibliche Gruppe.

*b) bezogen auf eine Gesamtzahl von 410 Psoriasis Patienten (neben den 285 Psoriasis vulgaris Patienten zusätzlich auch Patienten mit anderen Formen der Psoriasis, die nicht mit in die Metaanalyse einbezogen wurden)

Tabelle 9: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des MTHFR 677 C/T Polymorphismus

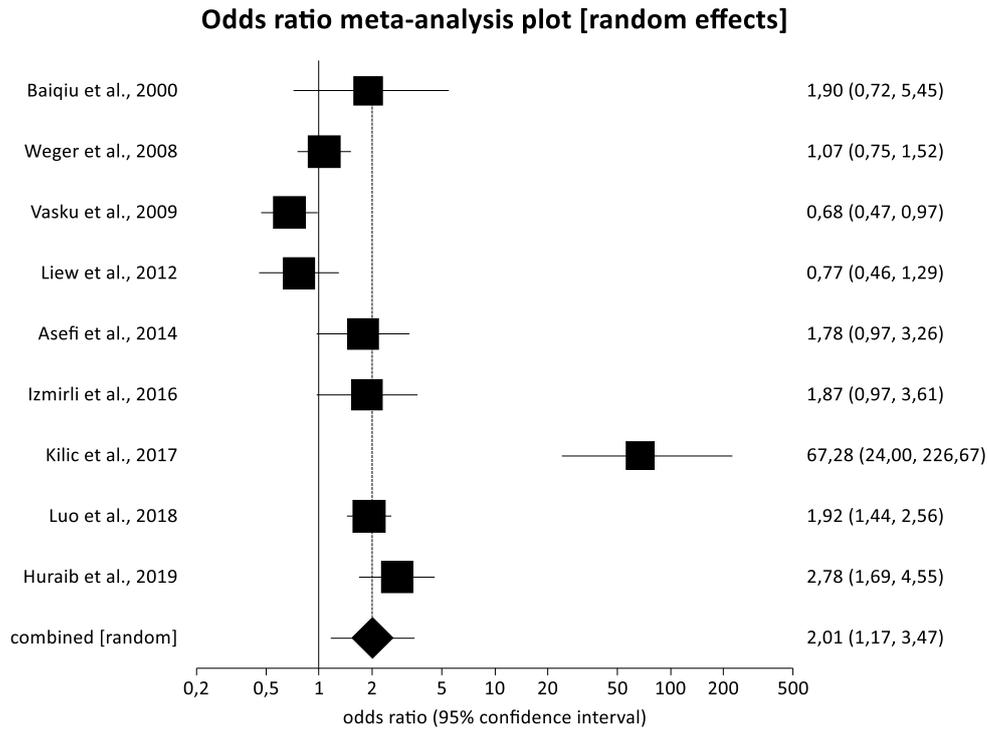


Abbildung 42: Forest Plot zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

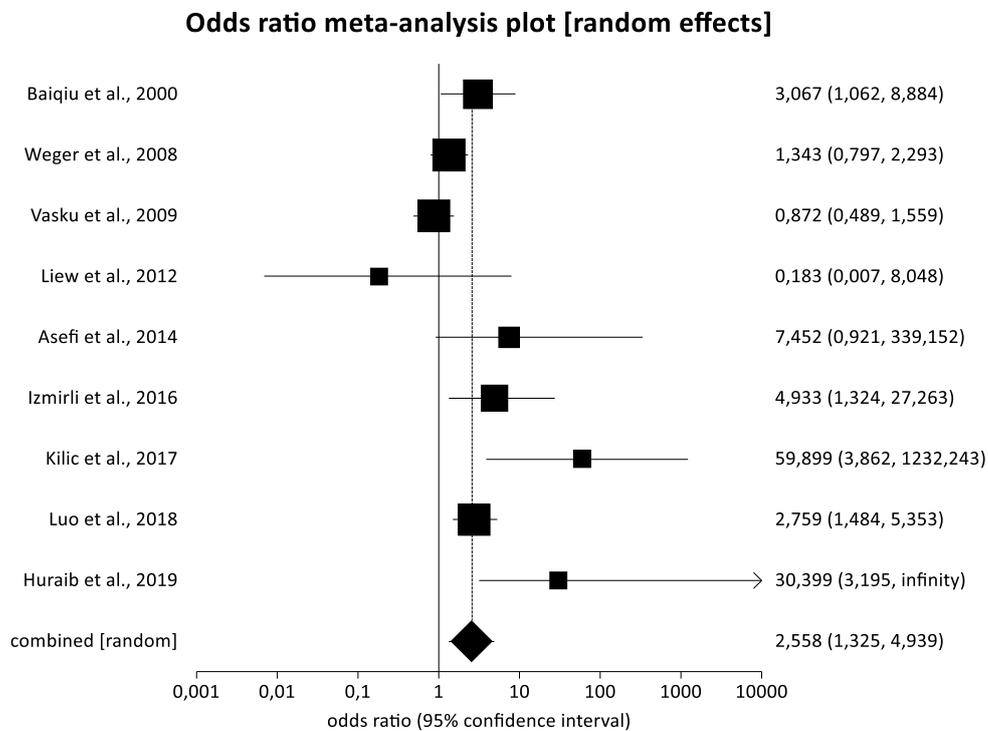


Abbildung 43: Forest Plot zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

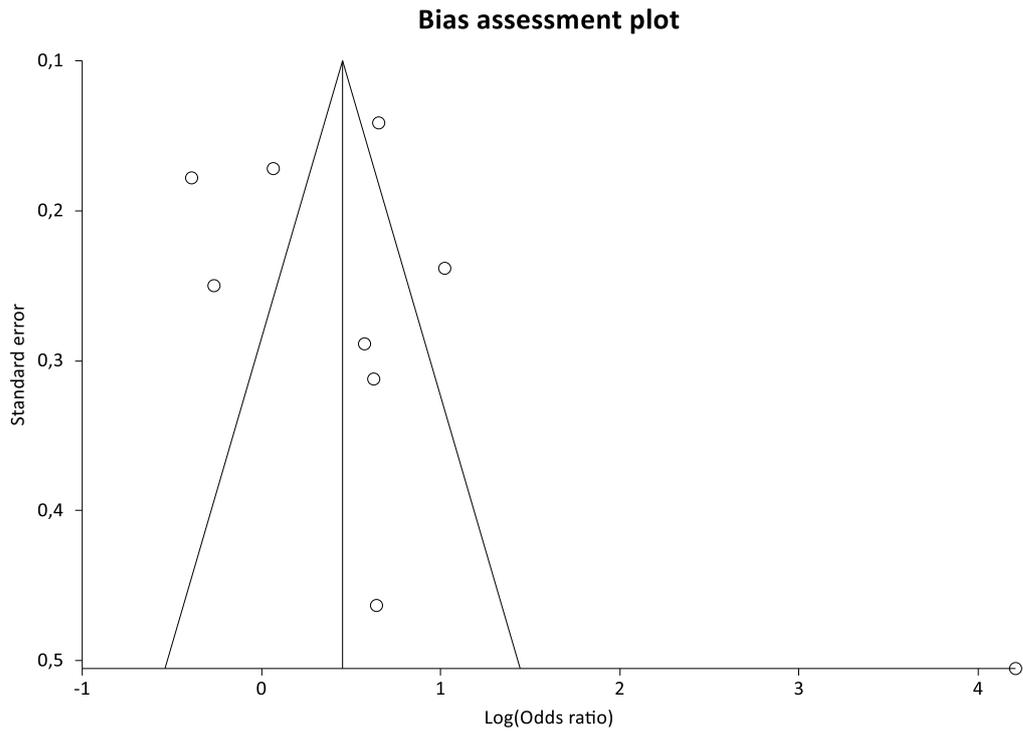


Abbildung 44: Funnel Plot zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT)

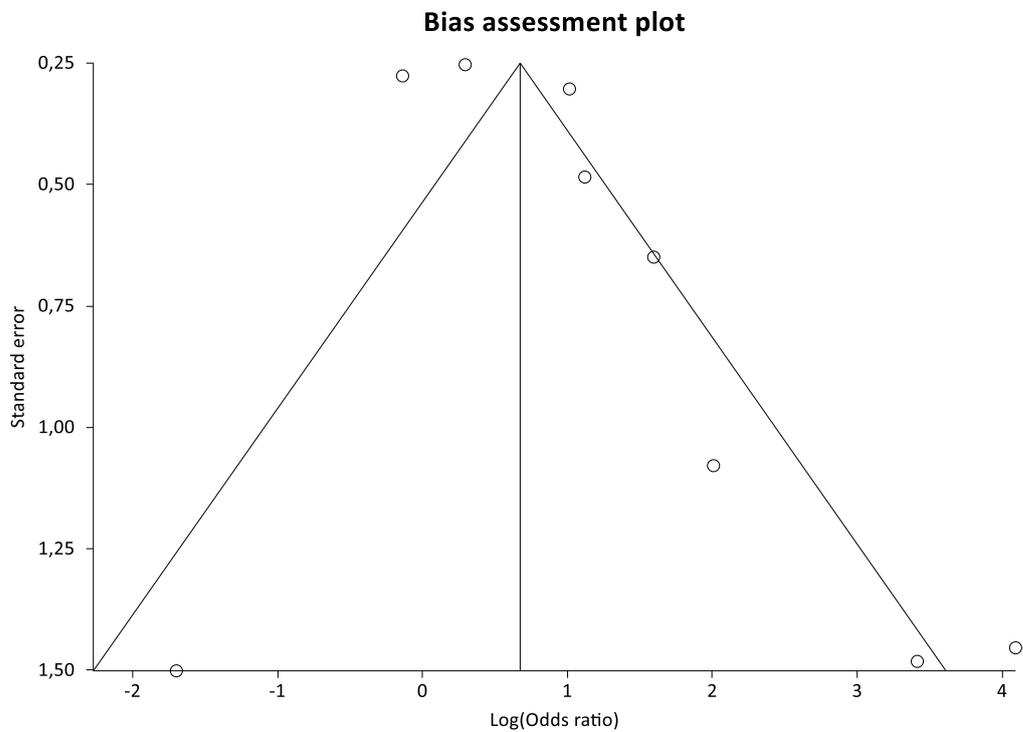


Abbildung 45: Funnel Plot zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT)

Vier der neun Studien gaben an, das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht zu erfüllen. Weitere vier machten hierzu keine Angaben, eine Studie erfüllt das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht nicht. Eine Sensitivitätsanalyse mit den vier Studien, in denen das Gleichgewicht erfüllt war, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Anhang (Abbildungen 66 und 67) zu sehen. Für das dominante Modell ergab sich eine Odds-Ratio von 3,47 (95% CI 1,28-9,47) und für das rezessive Modell von 3,15 (95% CI 1,21-8,23). Somit liegt auch hier in beiden Fällen eine statistische Signifikanz vor.

4.10. IL23 R (rs11209026) Polymorphismus

Insgesamt haben sieben Studien die Einschlusskriterien für die Metaanalyse erfüllt. In die abschließende Berechnung für das dominante Modell konnten jedoch nur fünf Studien einbezogen werden, da in zwei Studien keiner der Teilnehmer die Genotypen GA und AA hatte, sodass das Programm in diesen beiden Studien keine Odds-Ratio berechnen konnte. Beim rezessiven Modell waren es vier Studien, bei denen keine Odds-Ratio berechenbar war, weil in diesen vier Studien keiner der Probanden die Ausprägung AA hatte. In den fünf Studien, welche für das dominante Modell herangezogen wurden, ergibt sich eine Patientenzahl von 835 und 1017 für die Kontrollen. Beim rezessiven Modell waren es 554 Patienten und 759 Kontrollen. Abbildung 46 zeigt den Vorgang bei der Studiensuche.

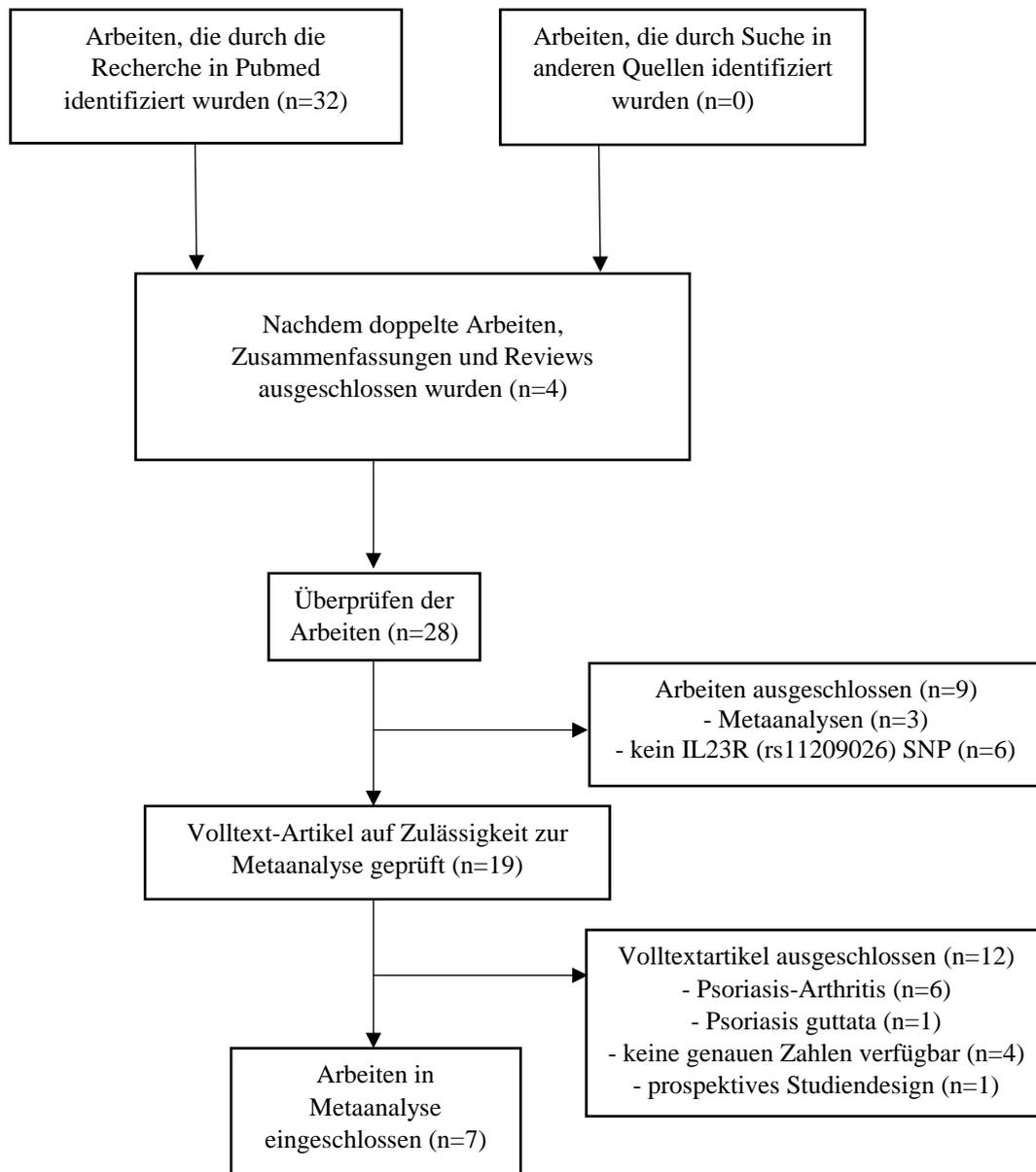


Abbildung 46: Flussdiagramm zum IL23R (rs11209026) Polymorphismus

Die Eigenschaften der sieben Studien, welche die Bedingungen für den Einschluss in die Metaanalyse erfüllten, sind in Tabelle 10 dargestellt. Von den fünf Studien, welche in die Berechnung mit einbezogen wurden, umfasst die größte Studie 740 Teilnehmer, die kleinste 136. Diese Studien stammen aus den Jahren 2011 bis 2015 und wurden in Europa und Nordafrika durchgeführt. In den Patientengruppen lag der männliche Anteil zwischen 55% und 58%, jedoch machten drei Studien hierzu keine Angaben. Bei den Kontrollgruppen lag dieser Anteil zwischen 40% und 50%. Vier Studien gaben hierzu allerdings keine Informationen an. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 44,4 und 47,5 Jahren und in der Kontrollpopulation zwischen 44 und 45,3 Jahren. Im Falle der Psoriasis-Gruppe konnte in drei Arbeiten das mittlere Alter nicht entnommen werden, bei den Kontrollen war dies in vier Studien der Fall.

Filiz et al. veröffentlichte 2019 eine Studie, in der einer der Probanden an einer Psoriasis- Arthritis erkrankt ist. [23] Da die Auflistung des Genotypes für diesen Patienten nicht erfolgte, war somit das Einschlusskriterium für die Metaanalyse nicht erfüllt. Aus diesem Grund wurde diese Studie ausgeschlossen. Bei Nair et al. (2008) waren unter den Probanden auch solche, die an einer Psoriasis guttata erkrankt waren. [55] Bei Cargill et al. (2007) waren auch Patienten an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt. [14] Beide Studien wurden somit ausgeschlossen. Die Studie von Safrany et al. aus dem Jahr 2012 konnte nicht mit einbezogen werden, da Teilnehmer dieser Studie bereits 2011 an der Studie von Safrany et al. teilgenommen haben könnten. [50][73]

Die Studien von Eirís et al. (2014) und Cabaleiro et al. (2013) untersuchten ebenfalls, wie bereits oben erläutert, Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis. Durch die getrennte Auflistung der Genotypen für die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis konnten nur die Genotypen der Patienten mit einer Psoriasis vulgaris entnommen werden und die Studien somit Teil dieser Metaanalyse werden. [20][12]

In den Abbildungen 47 und 48 sind die Ergebnisse der Metanalyse für das dominante und das rezessive Modell zu sehen. Im Falle des dominanten Modells ergibt sich eine Odds-Ratio von 0,78 (95% CI 0,57-1,06). Für das rezessive Modell wurde eine Odds-Ratio von 0,22 (95% CI 0,03-1,71) berechnet. Somit liegt in beiden Fällen ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis vor.

Abbildung 49 zeigt den Funnel Plot für das dominante Modell. Hier zeigt sich eine relativ symmetrische Verteilung. Der Eggers-Test ergab einen P-Wert von 0,256, womit kein Anhalt für ein Publications Bias vorliegt. Beim rezessiven Modell konnte das Statistikprogramm bei einer Studienanzahl, die kleiner als vier ist, keinen Funnel Plot erstellen und keinen P-Wert für den Eggers-Test berechnen.

Autor	Jahr	Herkunft	Fälle	Kontrollen	Mittleres Alter + SD (Fälle)	Mittleres Alter + SD (Kontrollen)	Anteil Männer Fälle (%)	Anzahl Männer Kontrollen (%)	PASI	HWE
Nair et al. [56]	2010	Thailand	206	114	k.A.	44	58	42	k.A.	erfüllt
Safrany et al. [73]	2011	Ungarn	214	189	47,5 ± 12,3	45,3 ± 11	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt
Cabaleiro et al. [12]	2013	Spanien	109	159	k.A.	k.A.	56,3 ^{*a}	50 ^{*b}	≥ 10	erfüllt
Boca et al. [10]	2013	Italien	67	69	45,5 ± 12,2	44,8 ± 11,7	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt
Eirís et al. [20]	2014	Spanien	314	426	46,39 ± 15,08 ^{*a}	k.A.	55 ^{*a}	k.A.	11,2 ± 12,34 ^{*a}	erfüllt
Li et al. [42]	2014	China	200	298	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	erfüllt
Haase et al. [28]	2015	Ägypten	131	174	44,4 ± 12,1	k.A.	55	40	k.A.	erfüllt

*a) Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, also Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis Patienten

*b) Hierbei wird von einer Gesamtpopulation von 160 gesunden Kontrollen ausgegangen. Bei diesem SNP wurden jedoch nur 159 Kontrollen untersucht

Tabelle 10: Eigenschaften der Studien für die Metaanalyse des IL23R (rs11209026) Polymorphismus

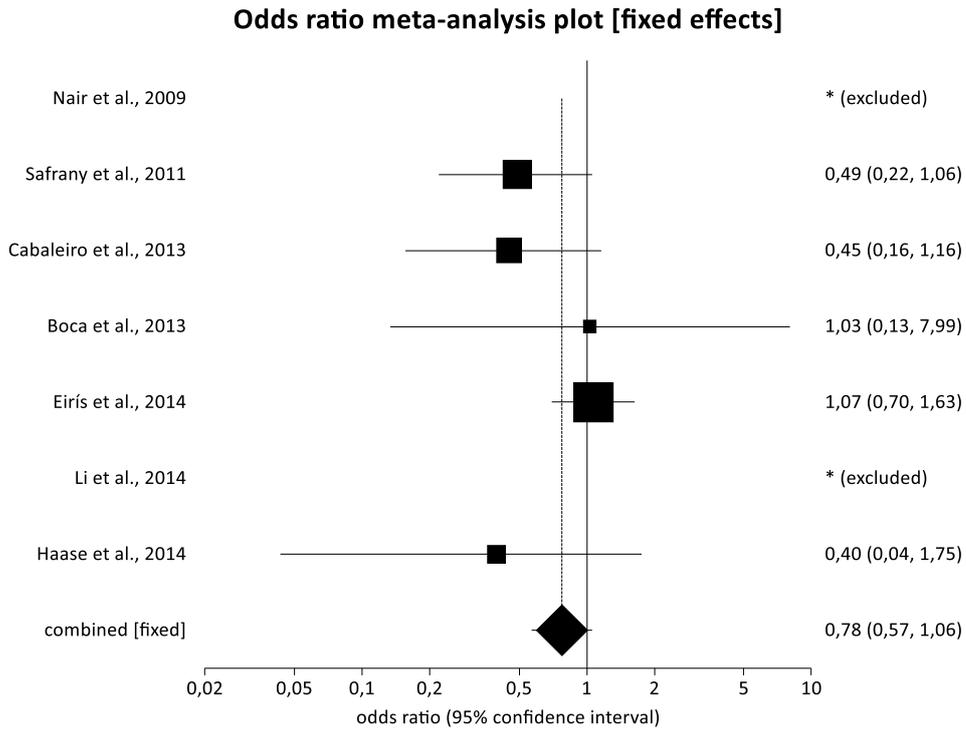


Abbildung 47: Forest Plot zum IL-23R (rs11209026) Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

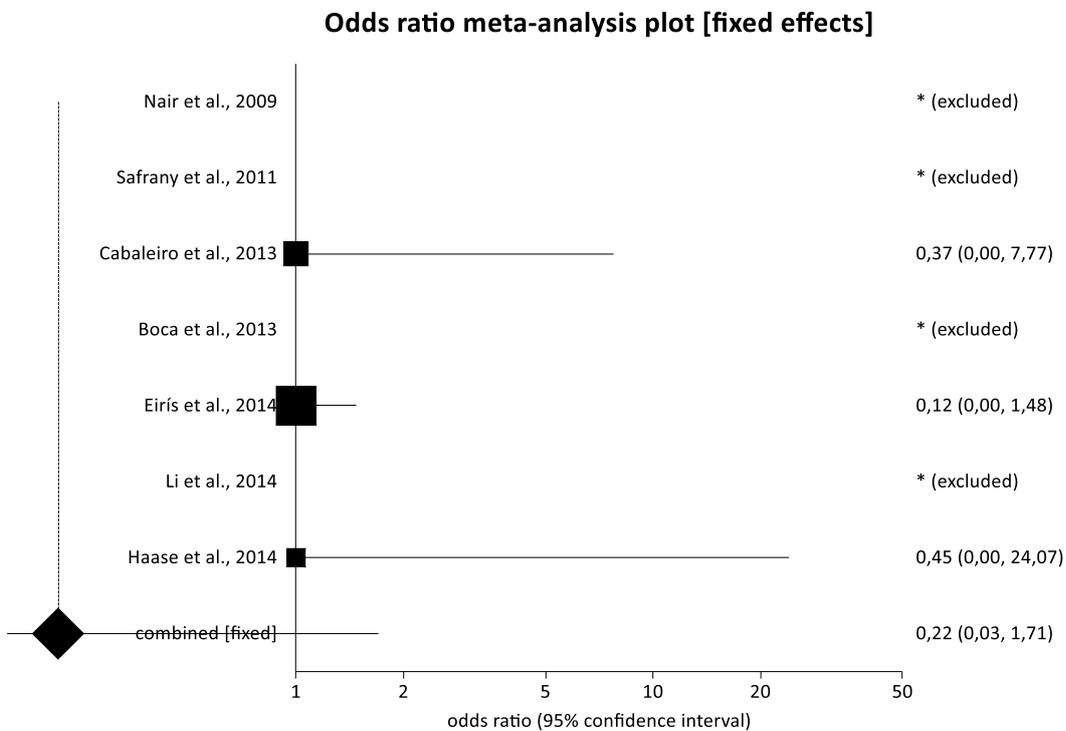


Abbildung 48: Forest Plot zum IL23-R (rs11209026) Polymorphismus (GG+GA vs. AA)

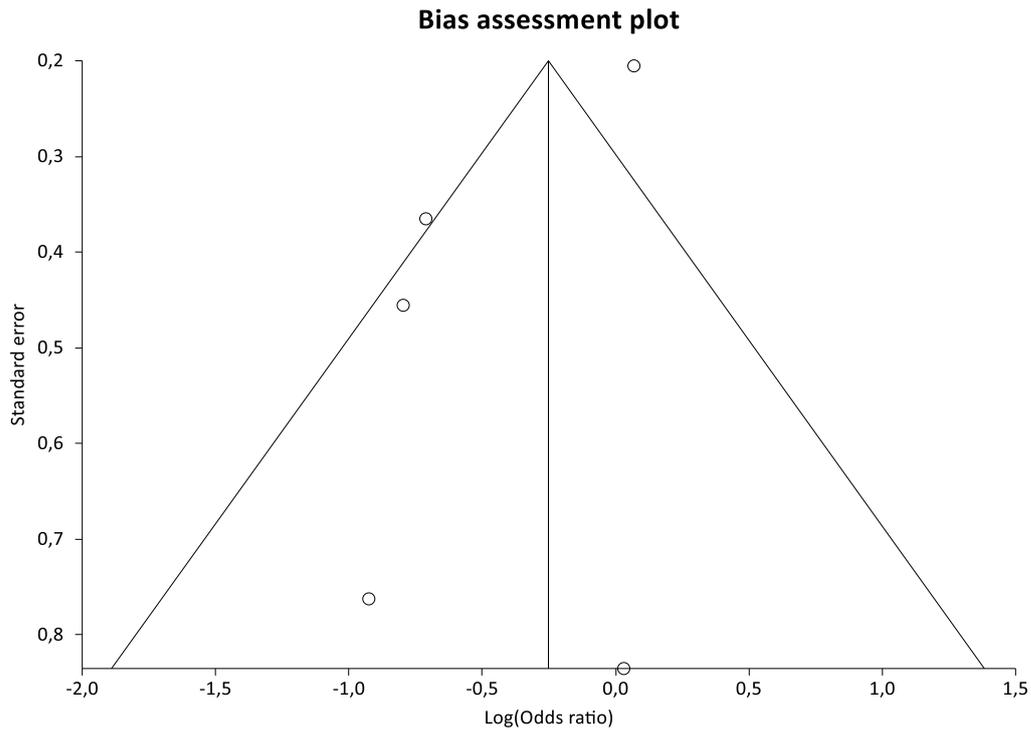


Abbildung 49: Funnel Plot zum IL23-R (rs1120926) Polymorphismus (GG vs. GA+AA)

Das Fehlen des Genotypes AA in vier Studien führte dazu, dass diese Studien nicht in die Analyse für das rezessive Modell eingeschlossen werden konnten. Während zwei dieser Studien an Asiaten durchgeführt wurden, erfolgten die anderen beiden an Europäern. Somit ist hier eine geographische Ursache für das Fehlen des AA-Genotypes unwahrscheinlich. Bei zwei Studien fehlte hingegen sowohl der Genotyp AA, als auch der Genotyp GA. Diese beiden Studien konnten somit auch nicht in die Berechnung des dominanten Modells einbezogen werden. Da beide Studien in Asien durchgeführt wurden, könnte hier eine geographische Ursache möglich sein.

5. Diskussion

Die Psoriasis vulgaris ist eine der häufigsten Hautkrankheiten weltweit. In Deutschland liegt die Prävalenz der Erkrankung bei 2-3%. Man geht davon aus, dass ca. 2 Millionen Menschen in Deutschland an einer Psoriasis erkrankt sind. Betrachtet man, dass die Prävalenz in Deutschland in der Altersgruppe der unter 18-Jährigen bei 0,5-1% liegt, lässt sich schlussfolgern, dass eine Großzahl der Betroffenen über viele Jahre hinweg an der Krankheit leidet. Kennzeichen der Erkrankung sind vor allem streckseitig imponierende Schuppenherde auf roten, scharf begrenzten Plaques. Eine Sonderform ist die Psoriasis-Arthritis, welche 20% der Patienten mit einer Psoriasis vulgaris entwickeln. Einen Unterschied bezüglich der Geschlechter konnte man nicht erkennen. Männer sind im Schnitt etwa genauso häufig betroffen wie Frauen. Die Erkrankung geht für die Betroffenen mit einem hohen Leidensdruck einher. Neben dem äußerlichen Erscheinungsbild leiden die Patienten oft an starkem Juckreiz. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, neue Therapieoptionen zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zu finden. Hierfür ist es wichtig, die Faktoren, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen, zu entdecken. [53][75][3]

Familienstudien haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, 10-15% höher ist, wenn ein Elternteil an einer Psoriasis vulgaris erkrankt ist. Sind beide Eltern erkrankt, steigt das Risiko sogar auf 30-40%. [75] Somit zeigt sich, dass die genetische Komponente bei der Psoriasis vulgaris eine entscheidende Rolle spielt. Neben dieser genetischen Komponente gibt es Faktoren, die das Auftreten einer Psoriasis vulgaris triggern können. So können beispielsweise Medikamente wie Betablocker, Infekte der oberen Atemwege durch Streptokokken oder Stress das Auftreten einer Psoriasis vulgaris begünstigen. [53]

In dieser Arbeit wurden insgesamt 10 Polymorphismen auf ihren Einfluss zur Ausbildung einer Psoriasis vulgaris untersucht. Hierfür wurden insgesamt 48 Studien in die Metaanalysen eingeschlossen. In diesen 48 Studien haben eine Gesamtzahl von 7590 Patienten und 9417 Kontrollprobanden teilgenommen. Die untersuchten Polymorphismen sind die TNF-alpha Polymorphismen 308-G/A und 238-G/A, die IL12b Polymorphismen rs321227 und rs6887695, die beiden VEGF-Polymorphismen rs833061 und rs2010963, die Vitamin D Rezeptor ApaI und TaqI Polymorphismen sowie der MTHFR 677 C/T und der IL23R rs11209026 Polymorphismus. Die vielen Studien, die bisher zu diesen Polymorphismen veröffentlicht wurden, kommen zu teils sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Tumornekrosefaktor-Alpha

Beim Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha) handelt es sich um ein proinflammatorisches Zytokin, welches unter anderem von dendritischen Zellen in der Dermis und Epidermis sezerniert wird und über eine Aktivierung von T-Zellen in der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielt. Hierdurch

entsteht durch Biologicals wie die TNF-Alpha Antagonisten Etanercept und Infliximab ein zusätzlicher Therapieansatz. [53][45] Durch diese zentrale Rolle in der Entstehung einer Psoriasis vulgaris wird vermutet, dass Polymorphismen dieses Genabschnitts einen entscheidenden Einfluss auf das Risiko haben, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken. Die meisten Studien bezüglich eines möglichen Einflusses eines TNF-Alpha Polymorphismus auf eine Psoriasis vulgaris gibt es zum TNF-Alpha-308 G/A und zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus. Auch die Arbeit von Zhuang et al. (2013) beschäftigt sich mit diesen beiden Polymorphismen und kommt schließlich zu unterschiedlichen Erkenntnissen. Während ein TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus in dieser Arbeit mit einem verminderten Erkrankungsrisiko für eine Psoriasis vulgaris einhergeht, zeigte sich beim TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus sogar ein erhöhtes Risiko für eine Psoriasis vulgaris. [94]

Der TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus und der TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus, welche sich beide in der Promoterregion befinden, wurden auch in dieser Arbeit genauer untersucht. Im Falle des TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus wurden 17 Studien in die Metaanalyse des dominanten Modells und 16 Studien in die des rezessiven Modells inkludiert. Von den 17 Studien, die in der Analyse des dominanten Modells berücksichtigt wurden, konnten lediglich vier Studien ein signifikantes Ergebnis aufzeigen, während die restlichen 13 Studien zu keinem signifikanten Resultat kamen. Entsprechend liefert auch die Odds-Ratio bei einem Wert von 0,75 (95% CI 0,51-1,10) kein signifikantes Ergebnis. Beim rezessiven Modell konnte hingegen lediglich eine Studie ein signifikantes Ergebnis aufzeigen. Die Metaanalyse kommt hier jedoch, im Gegensatz zum dominanten Modell, bei einer Odds-Ratio von 0,569 (95% CI 0,413-0,783) zu einem signifikanten Ergebnis. Somit zeigt sich beim rezessiven Modell eine verminderte Wahrscheinlichkeit, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken.

Betrachten man nun den das dominante Modell des TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus, so konnten hier 11 Studien die Einschlusskriterien für die Metaanalyse erfüllen. Von diesen konnten acht Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und der Wahrscheinlichkeit, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, darstellen. Mit einer Odds-Ratio von 2,83 (95% CI 1,73-4,61) ergab die Metaanalyse auch ein signifikantes Ergebnis. Anders sieht es beim rezessiven Modell aus. Hier ergab sich bei einer Odds-Ratio von 3 (95% CI 0,770-11,691) kein signifikantes Ergebnis. Von den zehn Einzelstudien konnte mit sechs Studien die Mehrheit keinen signifikanten Zusammenhang aufzeigen. Hier konnte sich für das dominante Modell durch einen TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus ein erhöhtes Risiko ergeben, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken. Die Arbeit von Schneider (2013) zeigte ebenfalls einen Zusammenhang für den TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer Psoriasis zu erkranken. Zu beachten ist hier jedoch, dass in dieser Arbeit nicht nur Patienten mit einer Psoriasis vulgaris, sondern auch mit anderen Formen der Psoriasis, eingeschlossen wurden. [76]

Interleukin-12 b

Interleukin-12b ist das Gen, welches die p40 Untereinheit für IL12 und IL23 codiert. Bei IL12 und IL23 handelt es sich wiederum um proinflammatorische Zytokine, welche zur Stimulation und Proliferation von Th1- und Th17-Zellen führen. Durch Bildung von Botenstoffen dieser T-Zellen kommt es zu den typischen epidermalen und vaskulären Veränderungen bei der Psoriasis vulgaris. [53][75][20] Aus diesem Grund haben bereits verschiedene Arbeitsgruppen die Theorie untersucht, dass ein Polymorphismus im Bereich dieses Interleukin-12b Gen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen könnte. Die am häufigsten untersuchten Polymorphismen in diesem Bereich, welche auch in dieser Arbeit untersucht wurden, sind der rs321227 und der rs6887695 Polymorphismus. So konnten Zhu et al. (2012) in ihrer Metaanalyse zeigen, dass diese beiden Polymorphismen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. [93]

Im Falle des rs321227 Polymorphismus konnten neun Studien in dieser Arbeit jeweils in die Analyse des dominanten und des rezessiven Modells einbezogen werden. Betrachtet man sich die Ergebnisse der einzelnen Studien für das dominante Modell an, so wird erkennbar, dass keine Studie ein signifikantes Ergebnis aufzeigen konnte. Entsprechend ist auch das Ergebnis der Metaanalyse mit einer Odds-Ratio von 0,87 (95% CI 0,75-1,01) nicht signifikant. Beim rezessiven Modell konnten zwei Einzelstudien ein signifikantes Ergebnis aufzeigen. Die Odds-Ratio der Metaanalyse lag hier bei 0,569 (95% CI 0,435-0,745), sodass das Gesamtergebnis signifikant war. Hier ergab sich somit beim rezessiven Modell ein niedrigeres Erkrankungsrisiko für eine Psoriasis vulgaris.

In die Analyse des rs6887695 Polymorphismus wurden fünf Studien einbezogen. Für das dominante Modell ergab sich bei einer Odds-Ratio von 0,71 (95% CI 0,62-0,82) eine statistische Signifikanz. Zwei Einzelstudien konnten ebenfalls eine statistische Signifikanz zwischen dem jeweiligen Polymorphismus und dem Erkrankungsrisiko feststellen. Auch beim rezessiven Modell ließ sich bei einer Odds-Ratio von 0,57 (95% CI 0,46-0,71) ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen. Hier konnten sogar drei Einzelstudien ein signifikantes Ergebnis aufzeigen. Folglich konnte diese Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem rs6887695 Polymorphismus und einer geringeren Wahrscheinlichkeit, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, aufzeigen.

Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)

Es wurde gezeigt, dass der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), welcher für die Neubildung von Gefäßen in Psoriasisläsionen verantwortlich ist, sowohl in psoriatischen Läsionen als auch im Blut von Patienten mit einer Psoriasis vulgaris erhöht vorkommt. [77] Ein möglicher positiver Einfluss auf das Erkrankungsrisiko wurde in der Vergangenheit bereits in Bezug auf einzelne Ethnizitäten beschrieben. So konnten Qi et al. (2014) in ihrer Arbeit sowohl für den rs833061 Polymorphismus, als auch für den rs2010963 Polymorphismus einen protektiven Effekt für das

Ausbilden einer Psoriasis vulgaris in einer asiatischen Population erkennen, während sie diesen protektiven Effekt für den rs1570360 Polymorphismus in einer kaukasischen Population beobachten konnten. [64]

In dieser Arbeit wurden zwei Polymorphismen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors untersucht. Die Metaanalyse des rs833061 Polymorphismus konnte acht Studien einschließen. Diese Studien zeigten für das dominante Modell allesamt kein signifikantes Ergebnis. Die Metaanalyse ergab bei einer Odds-Ratio von 0,80 (95%CI 0,68-0,94) wiederum ein signifikantes Ergebnis. Für das rezessive Modell konnten nur sieben Studien in die Metanalyse einbezogen werden. Wie beim dominanten Modell zeigte auch hier keine Studie ein signifikantes Ergebnis. Hier war jedoch in der Metaanalyse eine Odds-Ratio von 0,89 (95%CI 0,61-1,30) zu sehen, was keinem statistisch signifikanten Ergebnis entsprach. In diesem Fall konnte also für den Polymorphismus des dominanten Modells ein erniedrigtes Risiko für eine Psoriasis vulgaris gezeigt werden. Zu betonen ist, dass sich beim Eggers- Test des rezessiven Modells ein p-Wert von 0,0297 ergibt und somit hier mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Publications Bias vorliegt.

Wenn man sich die Metaanalysen des rs2010963 anschaut, so sieht man, dass alle sechs Studien für das dominante und das rezessive Modell keine statistische Signifikanz ergaben. Die Metaanalysen ergaben bei einer Odds-Ratio von 1,04 (95%CI 0,87-1,23) für das dominante Modell und einer Odds-Ratio von 1,04 (95%CI 0,79-1,36) für das rezessive Modell ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Hiermit konnte kein Zusammenhang zwischen dem rs2010963 Polymorphismus und dem Risiko, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, dargestellt werden.

Vitamin D Rezeptor

Der Vitamin D Rezeptor spielt eine wichtige Rolle für die Aktivität von Vitamin D. Vitamin D wiederum ist ein wichtiger Regulator unseres Immunsystems. Vitamin D3 (1, 25-Dihydroxy-Vitamin D3) ist die aktive Form. Diese hemmt die Interferonsekretion und über eine Verringerung des NF-κB kommt es zu einer verminderten IL-12 Ausschüttung. [41] In der Vergangenheit wurden aus diesem Grund verschiedene Polymorphismen des Vitamin D Rezeptors im Kontext mit einer Psoriasis vulgaris untersucht. Die Arbeitsgruppe von Liu et al. (2012) konnte zeigen, dass ein ApaI und ein TaqI Polymorphismus im Vitamin D Rezeptor Gene in der kaukasischen Population mit einer Psoriasis vulgaris korrelieren, während beim BsmI und beim FokI Polymorphismus weder in der kaukasischen, noch in der asiatischen Population ein signifikanter Zusammenhang mit einer Erkrankungsgefahr an einer Psoriasis vulgaris zu erkennen war. [44]

In dieser Arbeit wurden der ApaI und TaqI Polymorphismus auf einen möglichen Zusammenhang mit einer Psoriasis vulgaris analysiert. Es wurden insgesamt sechs Studien in die Metaanalysen des

Vitamin D Rezeptors einbezogen. Hiervon wurden bei der Analyse des ApaI Polymorphismus alle sechs Studien verwendet, auf die Analyse des TaqI Polymorphismus fallen fünf Studien.

Im Falle des ApaI Polymorphismus ergab sich sowohl für das dominante, als auch für das rezessive Modell nur in einer Studie ein signifikantes Ergebnis. Die anderen fünf Studien konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe feststellen. Die Metaanalyse zeigte für das dominante Modell eine Odds-Ratio von 1,23 (95%CI 1,00-153) und für das rezessive Modell eine Odds-Ratio von 0,98 (95%CI 0,59-1,64). In beiden Fällen ergab sich somit kein signifikantes Ergebnis.

Auch beim TaqI Polymorphismus konnte nur eine Studie für das dominante Modell ein signifikantes Ergebnis erreichen. Beim rezessiven Modell kamen alle fünf Studien zu keinem signifikanten Ergebnis. Entsprechend ergaben auch die Metaanalysen für das dominante Modell mit einer Odds-Ratio von 0,84 (95%CI 0,66-1,08), sowie für das rezessive Modell mit einer Odds-Ratio von 0,730 (95%CI 0,468-1,139), kein signifikantes Ergebnis.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass weder der ApaI noch der TaqI Polymorphismus einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko bei einer Psoriasis vulgaris haben. Diese Ergebnisse decken sich hier mit den Ergebnissen von Schneider (2013), welche ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang darstellen konnte. [76]

Methylentetrafolat-Reduktase (MTHFR)

Die Methylentetrafolat-Reduktase (MTHFR) spielt eine Rolle in der DNA-Methylierung. In der Pathogenese der Psoriasis vulgaris scheinen Störungen in der DNA-Methylierung möglicherweise eine große Bedeutung zuzukommen. Dies führt zu der Annahme, dass ein Polymorphismus im Bereich des MTHFR-Genes zu einem erhöhten Psoriasis vulgaris Risiko führt. Zum MTHFR 677 C/T Polymorphismen ließen sich zwei Metaanalysen finden, die dieses Risiko untersucht haben. Sowohl die Arbeit von Qi et al. (2015), als auch die Arbeit von Wu et al. (2016) konnten keine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufzeigen, dass dieser Polymorphismus zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, führt. [63][85]

In die Analyse des MTHFR 677 C/T Polymorphismus wurden neun Studien einbezogen. Bei der Analyse des dominanten Modells konnten vier Studien eine statistische Signifikanz aufzeigen, während fünf Studien zu keinem signifikanten Ergebnis kamen. Die Metaanalyse für das dominante Modell ergab bei einer Odds-Ratio von 2,01 (95%CI 1,17-3,47) ein signifikantes Ergebnis. Betrachtet man die Studien für das rezessive Modell, so konnten fünf Studien eine Signifikanz zeigen. In vier Studien kam es am Ende zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis. Wie die Metaanalyse des dominanten Modells konnte auch die Metaanalyse des rezessiven Modells mit einer Odds-Ratio von 2,558 (95%CI 1,325-4,939) ein signifikantes Ergebnis aufzeigen. Damit kam diese Metaanalyse zu

dem Ergebnis, dass der MTHFR 677 C/T Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko einhergeht, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken.

Interleukin-23 R

Bei Interleukin-23 R (IL-23R) handelt es sich um das Gen, das für den Interleukin-23 Rezeptor codiert. Dieser befindet sich auf T-Zellen und ist mit verantwortlich für die Entwicklung von Th17-Zellen. Th17-Zellen spielen als Entzündungszellen letztlich eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris. Verschiedene Studien haben bereits in der Vergangenheit einen möglichen Einfluss des rs1120926 Polymorphismus im Bereich des IL-23R Genese für das Ausbilden einer Psoriasis vulgaris gezeigt. So konnte die Metaanalyse von Zhu et al. (2012) einen signifikanten Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine Psoriasis vulgaris aufzeigen. [75][92]

Der rs11209026 Polymorphismus wurde in dieser Arbeit mit Hilfe von fünf Studien im Falle des dominanten und drei Studien im Falle des rezessiven Modells, auf einen Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko für eine Psoriasis vulgaris, untersucht. Das Ergebnis der fünf Einzelstudien für das dominante Modell zeigte in keiner Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis. Schließlich ergab auch die Metaanalyse für das dominante Modell bei einer Odds-Ratio von 0,78 (95% CI 0,57-1,06) kein signifikantes Ergebnis. Ebenfalls kam es auch bei der Analyse des rezessiven Modells zu keinem signifikanten Zusammenhang. Die Odds-Ratio ergab hier einen Wert von 0,22 (95% CI 0,03-1,71). Auch hier konnte keine Einzelstudie ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen. Somit liegt kein Zusammenhang zwischen dem Interleukin-23 R (rs11209026) Polymorphismus und der Wahrscheinlichkeit, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, vor.

Schlusswort

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die verwendeten Studien lediglich von einer Person auf die Einschlusskriterien zu der Metaanalyse kontrolliert wurden. Eine Kontrolle durch eine zweite Person fand nicht statt. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass Studien, die die Einschlusskriterien prinzipiell erfüllt hätten, übersehen wurden.

Eine weitere Unterteilung der Fall- und Kontrollgruppen, zum Beispiel eine ethnische Unterteilung der Gruppen, konnte nicht durchgeführt werden, da die einzelnen Studien hierzu keine Angaben machten. So war auch eine geschlechterspezifische Unterscheidung nicht möglich. Des Weiteren führte das Einschlusskriterium, dass nur englischsprachige Studien in die Metaanalyse aufgenommen wurden, dazu, dass eine spanische Studie ausgeschlossen wurde. Der Einfluss dieser Studie auf die Metaanalyse lässt sich nicht abschätzen. Ebenfalls fraglich ist ein möglicher Einfluss aller Studien, die ausgeschlossen werden mussten, da sie keine genauen Daten über die Verteilung der Genotypen machten.

Ferner ist zu beachten, dass ein mögliches Publications Bias in dieser Arbeit zwar untersucht wurde, hier jedoch nicht die Studien erfasst wurden, die möglicherweise ein signifikantes Ergebnis zeigen und einer Veröffentlichung vorenthalten wurden. Dies hat zur Folge, dass sich ein Publications Bias nicht mit letzter Sicherheit ausschließen lässt.

Bei jedem Polymorphismus wurde nur das rezessive und das dominante Modell untersucht. Eine Untersuchung weiterer Modelle fand nicht statt.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Metaanalyse, so lässt sich festhalten, dass vor allem der MTHFR 677 C/T Polymorphismus, sowohl für das dominante Modell (Odds-Ratio 2,01 (95% CI 1,17-3,47)), als auch für das rezessive Modell (Odds-Ratio 2,558 (95% CI 1,325-4,939)) eine erhöhte Assoziation mit der Ausbildung einer Psoriasis vulgaris zeigt. Hinsichtlich des TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus ergab sich in dieser Arbeit ebenfalls für das dominante Modell ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine Psoriasis vulgaris (Odds-Ratio 2,83 (95% CI 1,73-4,61)). Für den IL-12b rs6887695 Polymorphismus ergab sich hingegen ein protektiver Faktor bezüglich einer Psoriasis vulgaris (Odds-Ratio dominantes Modell 0,71 (95% CI 0,62-0,82), Odds-Ratio rezessives Modell 0,57 (95% CI 0,46-0,71)). Ebenfalls ergab sich für das rezessive Modell des IL12b rs321227 Polymorphismus eine geringere Erkrankungswahrscheinlichkeit (Odds Ratio 0,569 (95% CI 0,435-0,745)). Auch für das rezessive Modell des TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (Odds-Ratio 0,569 (95% CI 0,413-0,783)) und das dominante Modell des VEGF rs833061 Polymorphismus (Odds-Ratio 0,80 (95% CI 0,68-0,94)) konnte ein positiver Effekt auf das Risiko, an einer Psoriasis vulgaris zu erkranken, festgestellt werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AMP	Antimikrobielle Peptide
BSA	Body Surface Area
CI	Konfidenzintervall
DNA	Deoxyribonucleic Acid
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IL	Interleukin
kA	Keine Angaben
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa B
MHC	Major Histocompatibility Complex
MTHFR	Methylentetrafolatreduktase
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PSORS	Psoriasis Susceptibility Genes
SD	Standard Deviation
PUVA	Psoralen plus UVA
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
Th1	T-Helferzellen vom Subtyp 1
Th17	T-Helferzellen vom Subtyp 17
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor-Alpha
UK	United Kingdom
UTR	Untranslated Region
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin D Rezeptor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZB	Zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

1. A.I. A, B. G, T.H. E, W. S, J.P. P (1997) Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in psoriasis. *Exp Clin Immunogenet*
2. Aadil W, Ganai B, Akhtar T, Narang T, Kaur R (2018) Association of proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α gene promoter -308 and -238 polymorphism with psoriasis in North Indian population. *Egypt J Dermatology Venerol*
3. Abeck D (2010) Häufige Hautkrankheiten in der Allgemeinmedizin.
4. Agha Z, Shaiq PA, Ahmed S, Ali L, Azam M, Ali SHB, Kaukab G, Qamar R (2018) A study of ACE, eNOS and MTHFR association with psoriasis in Pakistani population. *Meta Gene*
5. Altmeyer P (2018) Psoriasis. Springer Link
6. Asefi M, Vaisi-Raygani A, Khodarahmi R, Nemati H, Rahimi Z, Vaisi-Raygani H, Tavilani H, Pourmotabbed T (2014) Methylentetrahydrofolatereductase (rs1801133) polymorphism and psoriasis: Contribution to oxidative stress, lipid peroxidation and correlation with vascular adhesion protein 1, preliminary report. *J Eur Acad Dermatology Venereol*
7. Baiqiu W, Songbin F, Guiyin Z, Pu L (2000) Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase. *Chin Med Sci J*
8. Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E (2006) A-308 promoter polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene does not associate with the susceptibility to psoriasis vulgaris. No difference either between psoriasis type I and type II patients. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*
9. Barile S, Medda E, Nisticò L, Bordignon V, Cordiali-Fei P, Carducci M, Rainaldi A, Marinelli R, Bonifati C (2006) Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Exp Dermatol*
10. Boca AN, Talamonti M, Galluzzo M, Botti E, Vesa ŞC, Chimenti S, Buzoianu AD, Costanzo A (2013) Genetic variations in IL6 and IL12B decreasing the risk for psoriasis. *Immunol Lett*
11. Bozduman T, Evans SE, Karahan S, Hayran Y, Akbiyik F, Lay I (2016) Genetic risk factors for psoriasis in Turkish population: 1540 C/A, 1512 Ins18, and +405 C/G polymorphisms within the vascular endothelial growth factor gene. *Ann Dermatol*
12. Cabaleiro T, Román M, Gallo E, Ochoa D, Tudelilla F, Talegón M, Prieto-Pérez R, García-Díez A, Daudén E, Abad-Santos F (2013) Association between psoriasis and polymorphisms in the TNF, IL12B, and IL23R genes in Spanish patients. *Eur J Dermatology*

13. Cardili RN, Deghaide NS, Mendes-Junior CT, Donadi EA, Souza CS (2016) HLA-C and TNF gene polymorphisms are associated with psoriasis in Brazilian patients. *Int J Dermatol*
14. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB (2007) A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*
15. Chandra A, Senapati S, Ghosh S, Chatterjee G, Chatterjee R (2017) Association of IL12B risk haplotype and lack of interaction with HLA-Cw6 among the psoriasis patients in India. *J Hum Genet*
16. Chen W, Wu L, Zhu W, Chen X (2018) The polymorphisms of growth factor genes (VEGFA & EGF) were associated with response to acitretin in psoriasis. *Per Med*
17. Craven NM, Jackson CW, Kirby B, Perrey C, Pravica V, Hutchinson I V., Griffiths CEM (2001) Cytokine gene polymorphisms in psoriasis. *Br J Dermatol*
18. Dayangac-Erden D, Karaduman A, Erdem-Yurter H (2007) Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*
19. Eiris N, Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Gómez J, Alvarez V, Morales B, Queiro R, Díaz M, Corao AI, López-Corte K, Coto E (2012) Resequencing of the IL12B gene in psoriasis patients with the rs6887695/rs3212227 risk genotypes. *Cytokine*
20. Eirís N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P (2014) Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci*
21. Elsner P, Norgauer J (2009) Psoriasis: Diagnostisches und therapeutisches Management.
22. Fiedler H (2018) Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.
23. Filiz B, Yildirim M, Hekimler Öztürk K, Şirin FB, Çelik S, Erturan İ, Korkmaz S, Orhan H (2019) Evaluation of interleukin-23 receptor (IL-23r) gene polymorphisms and serum il-23 levels in patients with psoriasis. *Turkish J Med Sci*
24. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E (2012) Study of genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor α promoter region in Spanish patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*
25. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Solano-López G, Abad-Santos F, García-Díez A, Daudén E (2013) The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R

- genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: A case-control study. *Br J Dermatol*
26. Gressner AM, Gressner OA (2018) Tumornekrosefaktor- α .
 27. Gulel A, Inaloz HS, Nursal AF, Sever T, Pehlivan S (2018) Association of the TNF- α , IL-2, and IL-2RB gene variants with susceptibility to psoriasis in a Turkish cohort. *Cent Eur J Immunol*
 28. Haase O, Mosaad H, Eldarouti MA, Elramly AZ, Samir N, Abdelhady MM, Samir M, El-Gharib I, Salah S, El-Shennawy FA, Mosaad Y, Elwan N, Salem H, Abdelgaber S, Recke A, Möller S, Zillikens D, Ibrahim S (2015) TNFAIP3 and IL12B gene polymorphisms associated with psoriasis vulgaris in an Egyptian cohort. *J Eur Acad Dermatology Venereol*
 29. Hohler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E (1997) A TNF- α promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol*
 30. Huraib G Bin, Harthi F Al, Arfin M, Khelaiwi A Al, Rizvi S, Al-Asmari A (2019) Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism as Risk Factor for Psoriasis in Saudis. *Biomark Insights*
 31. Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS (2016) Investigation of association of the IL-12B and IL-23R genetic variations with psoriatic risk in a South Indian Tamil cohort. *Hum Immunol*
 32. Izmirli M, Rifaioglu E, Aldemir O, Ekiz O, Bulbul Sen B, Gogebakan B, Sen T, Alptekin D (2016) Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in psoriasis in southern Turkey. *An Bras Dermatol*
 33. J. L, S. Z, Q. L, W. L, X. T, X. C, X. Z (2016) Associations between VEGF polymorphisms and risk of psoriasis: A case-control study in a Chinese Han population and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*
 34. Karam RA, Zidan HE, Khater MH (2014) Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine*
 35. Kaya T, Erdal EM, Tursen U, Camdeviren H, Gunduz O, Soylemez F, Ikizoglu G (2002) Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. *Arch Dermatol Res*
 36. Kilic S, Ozdemir O, Silan F, Isik S, Yildiz O, Karaagacli D, Silan C, Ogretmen Z (2017) Possible association between germline methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and psoriasis risk in a Turkish population. *Clin Exp Dermatol*

37. Kim TG, Pyo CW, Hur SS, Kim YK, Hwang HY, Youn J Il, Kim TY (2003) Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF) α and β genes in Korean patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*
38. Körber A, Wilsmann-Theis D, Augustin M, von Kiedrowski R, Mrowietz U, Rosenbach T, Meller S, Pinter A, Sticherling M, Gerdes S (2019) Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris – ein Behandlungspfad. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*
39. Lee DY, Park BS, Choi KH, Jeon JH, Cho KH, Song K, Kim IG, Youn J Il (2002) Vitamin D receptor genotypes are not associated with clinical response to calcipotriol in Korean psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*
40. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG (2012) Vitamin D receptor ApaI, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: A meta-analysis. *Mol Biol Rep*
41. Lee YH (2019) Vitamin D receptor ApaI, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: an updated meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*
42. Li XL, Wu CF, Wu GS (2014) Genetic variations of cytokines and cytokine receptors in psoriasis patients from China. *Int J Genomics*
43. Liew SC, Das-Gupta E, Wong SF, Lee N, Safdar N, Jamil A (2012) Association of Methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: A case-control study. *Nutr J*
44. Liu JL, Zhang SQ, Zeng HM (2013) ApaI, BsmI, FokI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis: A meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*
45. Lockwood SJ, Prens LM, Kimball AB (2017) Unerwünschte Wirkungen von Biologika bei Psoriasis. *Karger Kompass Dermatologie*
46. Luo Q, Zeng J, Li W, Lin L, Zhou X, Tian X, Liu W, Zhang L, Zhang X (2018) Interaction of MTHFR gene with smoking and alcohol use and haplotype combination susceptibility to psoriasis in Chinese population. *Immunol Res*
47. M.V. S, M.B. F, A.A. B, S.V. S (2019) Analysis of association between cytokine gene polymorphisms and psoriatic disease in Russians of East Siberia. *Meta Gene*
48. Magalhães RF, Biral AC, Pancoto JAT, Donadi EA, Mendes-Júnior CT, Magna LA, Kraemer MH (2010) Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)-alpha -238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilian study. *Int J Dermatol*

49. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G (2006) Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*
50. Melegh B, Safrany E, Szabo M, Szell M, Kemeny L, Sumegi K, Melegh BI, Magyari L, Matyas P, Figler M, Weber A, Tulassay Z (2013) Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res*
51. Moll I (2016) *Duale Reihe Dermatologie*. Georg Thieme Verlag KG
52. Moorchung NN, Vasudevan B, Chatterjee M, Grewal RS, Mani NS (2015) A comprehensive study of tumor necrosis factor-alpha genetic polymorphisms, its expression in skin and relation to histopathological features in psoriasis. *Indian J Dermatol*
53. Mrowietz U, Reich K (2009) Psoriasis – New Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Dtsch Aerzteblatt Online*
54. Mrowietz U, Prinz JC (2018) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Medizin
55. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, Schreiber S, Kabelitz D, Lim HW, Voorhees JJ, Christophers E, Elder JT, Weichenthal M (2008) Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*
56. Nair RP, Stuart PE, Kullavanijaya P, Kullavanijaya P, Tejasvi T, Voorhees JJ, Elder JT (2010) Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics. *Arch Dermatol Res*
57. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfeld H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T (2017) S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017.
58. Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Zabłotna M, Gleń J, Rębała K, Roszkiewicz J (2007) Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor- α gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol*
59. Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S (2002) Polymorphism of the vitamin D3 receptor in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*
60. Park BS, Park JS, Lee DY, Youn J Il, Kim IG (1999) Vitamin D receptor polymorphism is associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*
61. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM (2006) In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *J Immunol*

62. Popadic S, Savic E, Markovic M, Ramic Z, Medenica L, Pravica V, Spuran Z, Trajkovic V, Popadic D (2015) TNF, IL12B, and IFNG gene polymorphisms in serbian patients with psoriasis. *Ann Dermatol*
63. Qi JH, Qi JH, Shi N, Chen YJ, Nie G (2015) Association between MTHFR 677C/T polymorphism and psoriasis risk: A meta-analysis. *Genet Mol Res*
64. Qi M, Huang X, Zhou L, Zhang J (2014) Four polymorphisms of VEGF (+405C>G,-460T>C,-2578C>A, and-1154G>A) in susceptibility to psoriasis: A meta-analysis. *DNA Cell Biol*
65. Rajesh D, Gurumurthy R, Kutty AVM, Balakrishna S (2017) Tumor necrosis factor alpha gene promoter -238G/A polymorphism increases the risk of psoriasis vulgaris in Indian patients. *Int J Dermatol*
66. Rajesh D, Chowdappa C, Gurumurthy R, Moideen Kutty A V., Balakrishna S (2017) Profile of tumour necrosis factor alpha -308 G/A gene polymorphism in psoriatic patients in Karnataka, India. *J Clin Diagnostic Res*
67. Reich K, Westphal G, Schulz T, Müller M, Zipprich S, Fuchs T, Hallier E, Neumann C (1999) Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol*
68. Reich K, Mössner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C (2002) Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol*
69. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, Traupe H, Mössner R, Reis A, Burkhardt H (2007) TNF polymorphisms in psoriasis: Association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum*
70. Richetta AG, Silvestri V, Giancristoforo S, Rizzolo P, D'Epiro S, Graziano V, Mattozzi C, Navazio AS, Campoli M, D'Amico C, Scarnò M, Calvieri S, Ottini L (2014) A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression. *DNA Cell Biol*
71. Rucevic I, Stefanic M, Tokic S, Vuksic M, Glavas-Obrovac L, Barisic-Drusko V (2012) Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients. *J Dermatol*
72. Saeki H, Asano N, Tsunemi Y, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, Tada Y, Torii H,

- Komine M, Asahina A, Tamaki K (2002) Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*
73. Safrany E, Szell M, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C, Szabo T, Kemeny L, Nagy J, Melegh B (2011) Polymorphisms of the IL23R gene are associated with psoriasis but not with immunoglobulin a nephropathy in a Hungarian population. *Inflammation*
74. Sandoval-Talamantes AK, Brito-Luna MJ, Fafutis-Morris M, Villanueva-Quintero DG, Graciano-Machuca O, Ramírez-Dueñas MG, Alvarado-Navarro A (2015) The 3'UTR 1188A/C polymorphism of IL-12p40 is not associated with susceptibility for developing plaque psoriasis in Mestizo population from western Mexico. *Immunol Lett*
75. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K (2016) Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Hautarzt*
76. Schneider M (2012) Genetic predispositions to atopic eczema and psoriasis: survey, meta-analyses and comparison. Technische Universität München
77. Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Satheesh S, Chandrasekaran A (2017) Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum Immunol*
78. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, Asano N, Kishimoto M, Tanida Y, Kakinuma T, Mitsui H, Tada Y, Wakugawa M, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K (2002) Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*
79. Tsunemi Y, Nishibu A, Saeki H, Oyama N, Nakamura K, Kishimoto M, Mitsui H, Tada Y, Torii H, Komine M, Asahina A, Kaneko F, Tamaki K (2003) Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -308 and -238 of the tumor necrosis factor alpha gene and psoriasis vulgaris in Japanese patients. *Dermatology*
80. Urganci B, Acikbas I, Rezzan Er F (2019) Investigation of immunovascular polymorphisms and intersections in psoriasis. *Indian J Dermatol*
81. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ (1993) The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a t-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol*
82. Vasku V, Bienertova-Vasku J, Necas M, Vasku A (2009) MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. *Clin Exp Med*
83. Weger W, Hofer A, Stanger O, Wolf P, El-Shabrawi Y, Renner W, Kerl H, Salmhofer W (2008) The methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T gene polymorphism is not associated with chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol*

84. Wongpiyabovorn J, Yooyongsatit S, Ruchusatsawat K, Avihingsanon Y, Hirankarn N (2008) Association of the CTG (-2578/-460/+405) haplotype within the vascular endothelial growth factor gene with early-onset psoriasis. *Tissue Antigens*
85. Wu D, Shi D, Yang L, Zhu X (2016) Association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and psoriasis: A meta-analysis. *J Dermatol*
86. Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Zheng J (2010) Replication of association between interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Hum Immunol*
87. Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Pan M, Zheng J (2013) Association of IL-12B gene rs6887695 polymorphism with hereditary susceptibility and clinical characterization of psoriasis vulgaris in the Chinese Han population. *Arch Dermatol Res*
88. Young HS, Summers AM, Bhushan M, Brenchley PEC, Griffiths CEM (2004) Single-Nucleotide Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor in Psoriasis of Early Onset. *J Invest Dermatol*
89. Zablotna M, Sobjanek M, Nedoszytko B, Lange M, Kozicka D, Glen J, Roszkiewicz J (2013) Association of psoriasis with the VEGF gene polymorphism in the northern Polish population. *J Eur Acad Dermatology Venereol*
90. Zhao Y, Chen X, Li J, He Y, Su J, Chen M, Zhang W, Chen W, Zhu W (2015) VDR gene polymorphisms are associated with the clinical response to calcipotriol in psoriatic patients. *J Dermatol Sci*
91. Zhou X, Xu L dan, Li Y zhen (2014) The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. *J Dermatol Sci*
92. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM (2012) Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis. *Inflamm Res*
93. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM (2013) Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*
94. Zhuang L, Ma W, Cai D, Zhong H, Sun Q (2013) Associations between tumor necrosis factor- α polymorphisms and risk of psoriasis: A meta-analysis. *PLoS One*
95. Zuel-Fakkar NM, Kamel MM, Asaad MK, Mahran MZ, Shehab AA (2011) A study of ApaI and TaqI genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*

8. Anhang

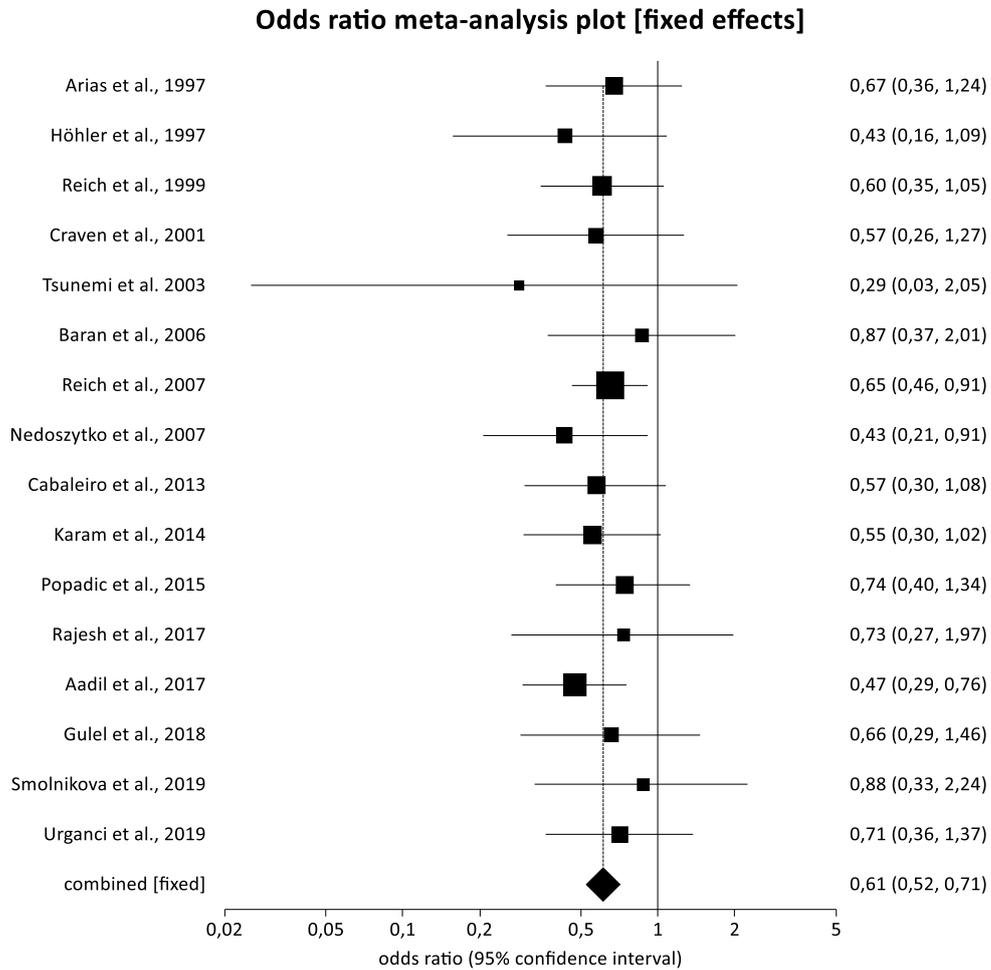


Abbildung 50: Sensitivitätsanalyse zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA), Ausschluss der Studien von Moorchung et al. (2015) [52]

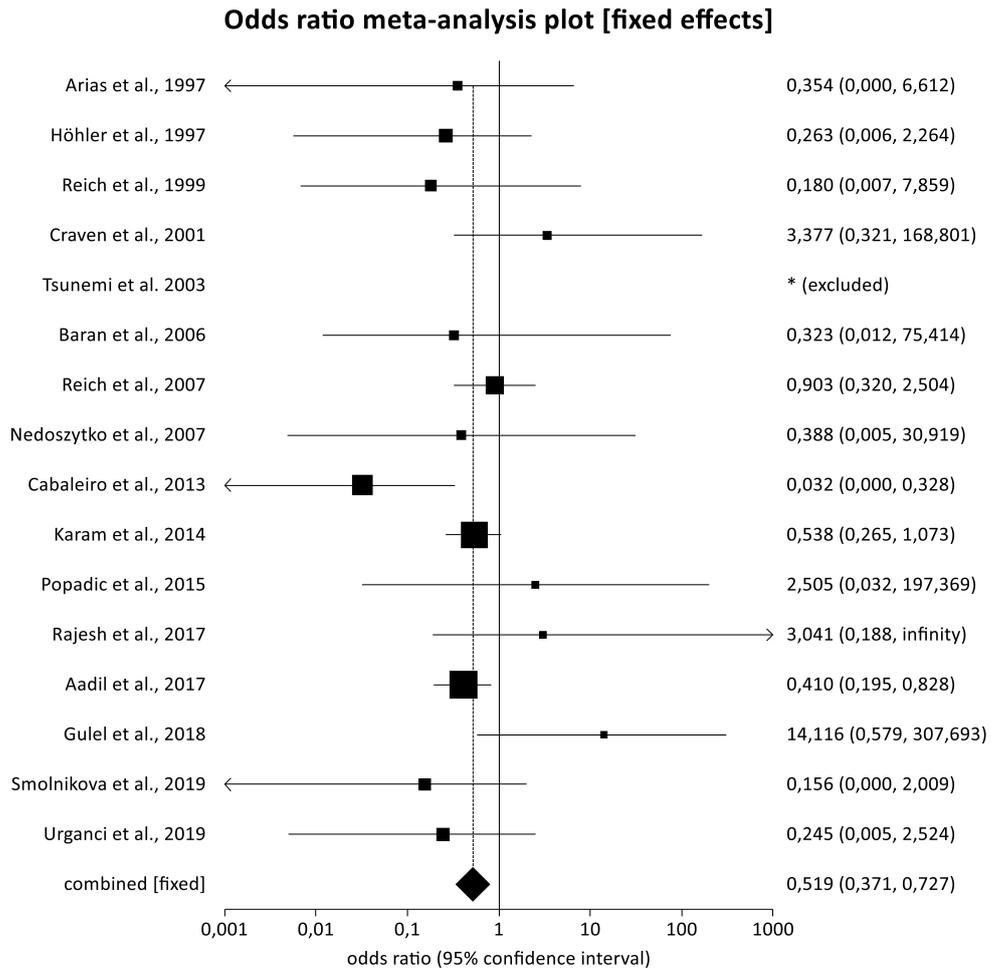


Abbildung 51: Sensitivitätsanalyse zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA), Ausschluss der Studie Moorchung et al. (2015)

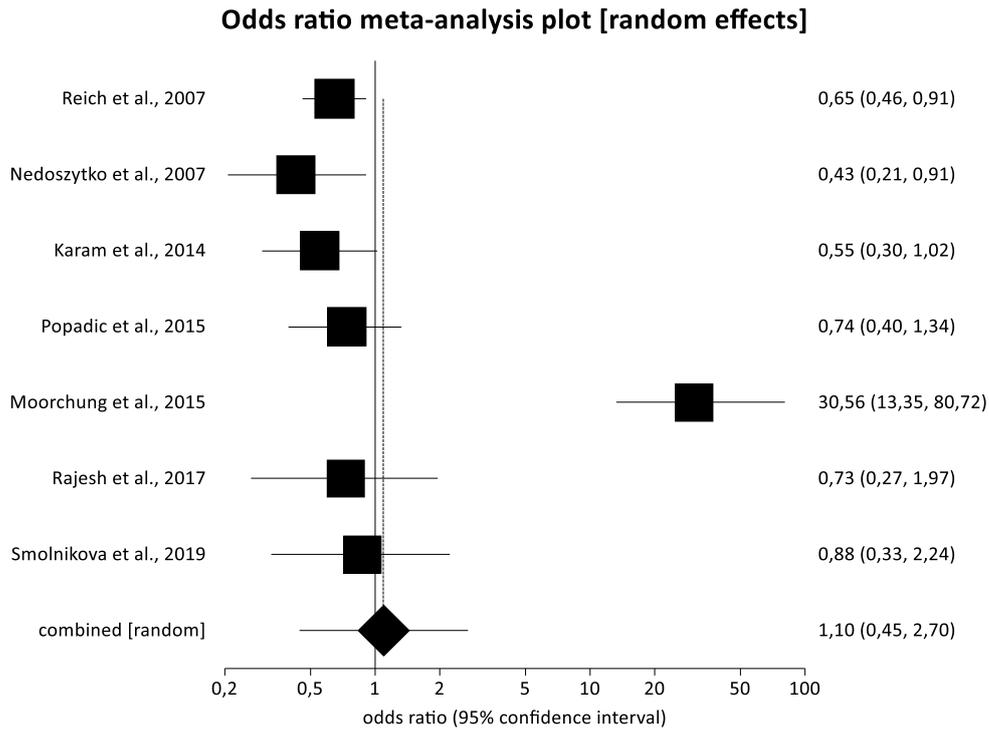


Abbildung 52: Sensitivitätsanalyse zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

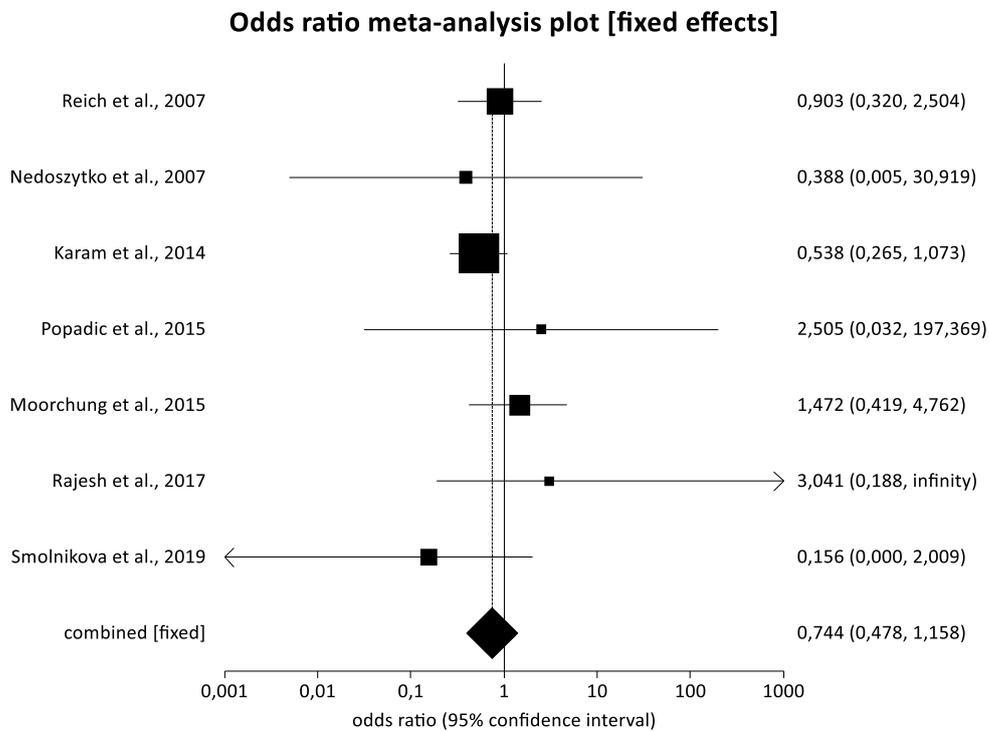


Abbildung 53: Sensitivitätsanalyse zum TNF-Alpha-308 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

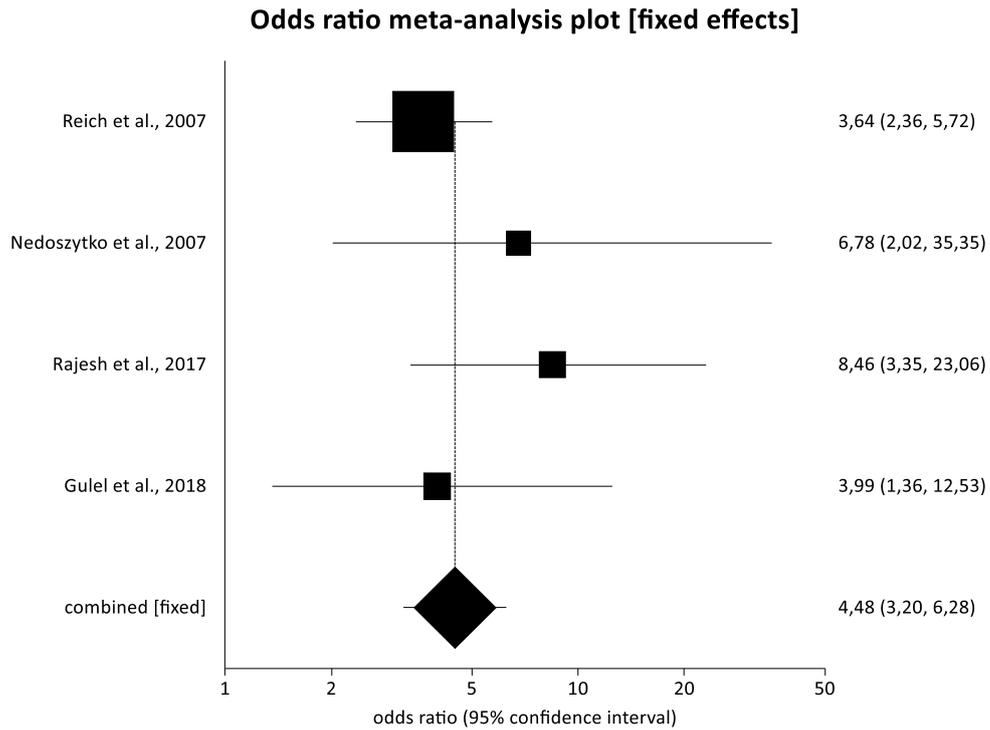


Abbildung 54: Sensitivitätsanalyse zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus (GG vs. GA+AA), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

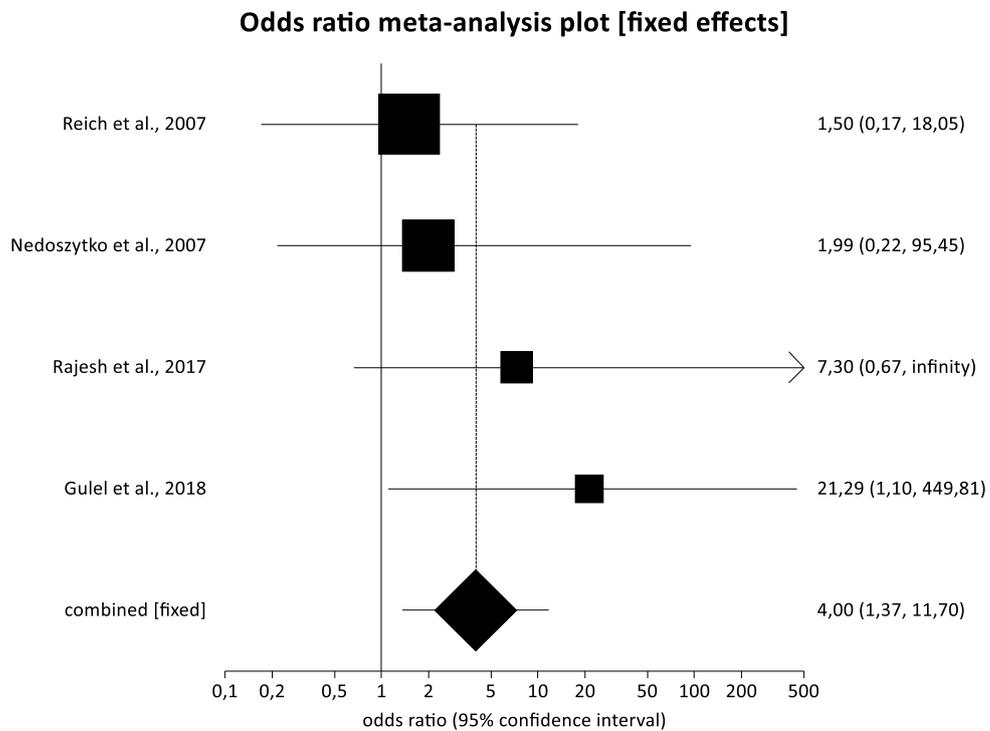


Abbildung 55: Sensitivitätsanalyse zum TNF-Alpha-238 G/A Polymorphismus (GG+GA vs. AA), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

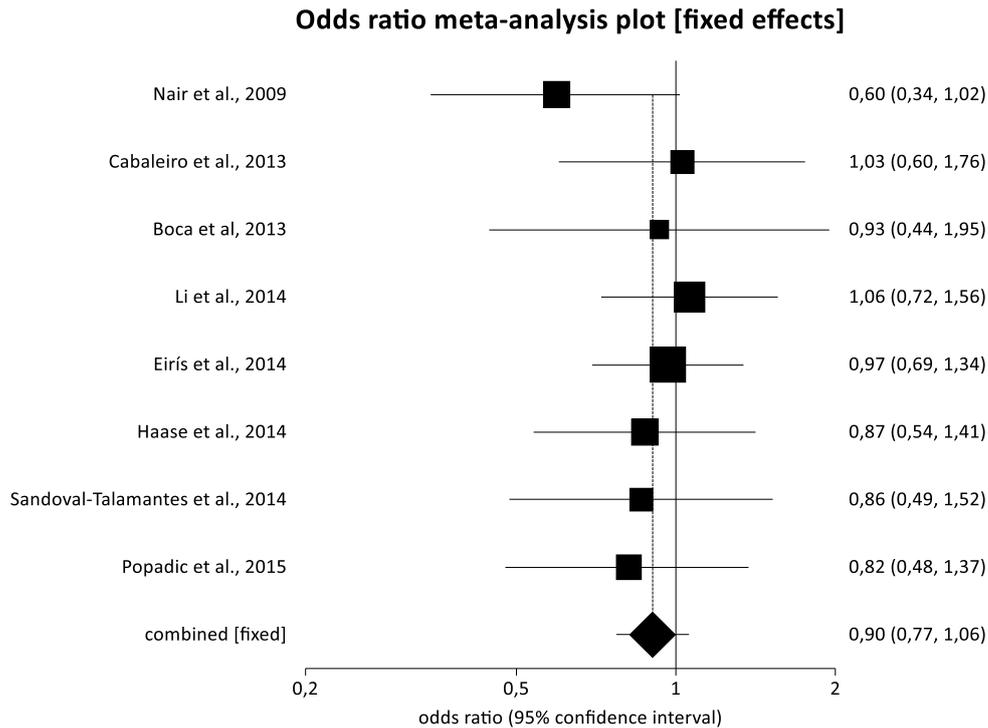


Abbildung 56: Sensitivitätsanalyse zum IL12b (rs321227) Polymorphismus (AA vs. AC+CC), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

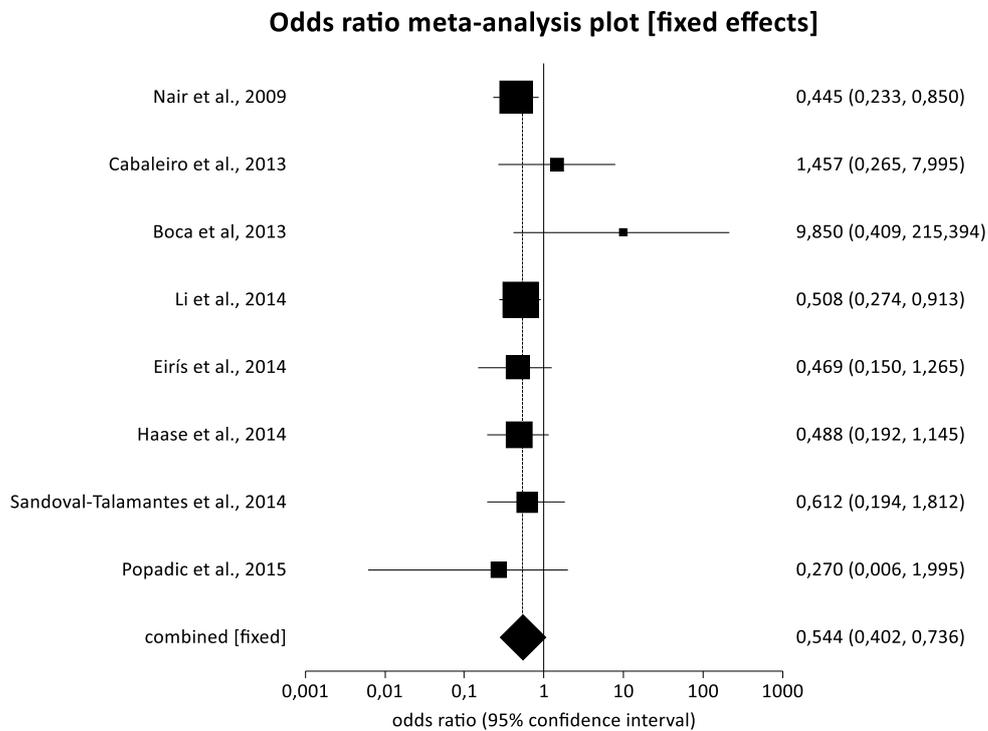


Abbildung 57: Sensitivitätsanalyse zum IL12b (rs321227) Polymorphismus (AA+AC vs. CC), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

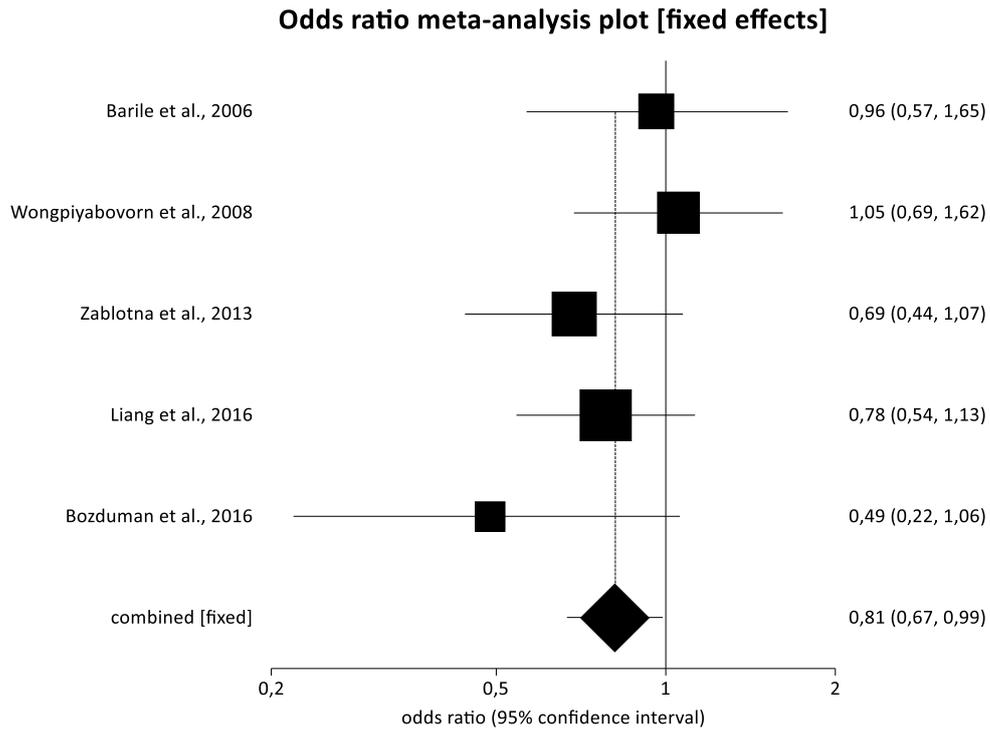


Abbildung 58: Sensitivitätsanalyse zum VEGF (rs833061) Polymorphismus (TT vs. TC+CC), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

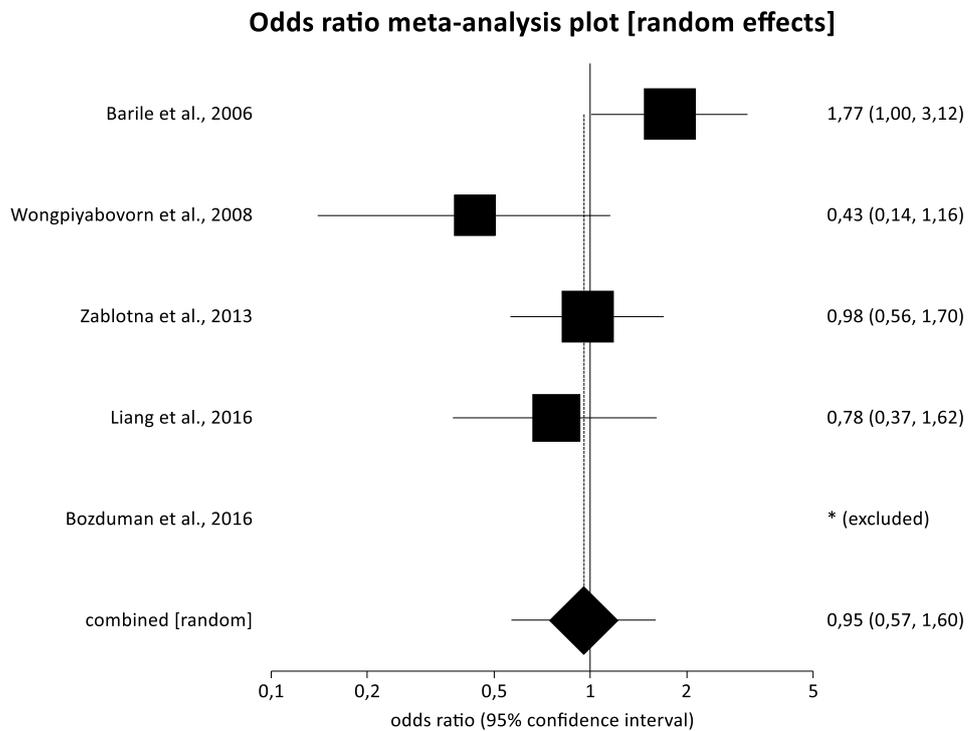


Abbildung 59: Sensitivitätsanalyse zum VEGF (rs833061) Polymorphismus (TT+TC vs. CC), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

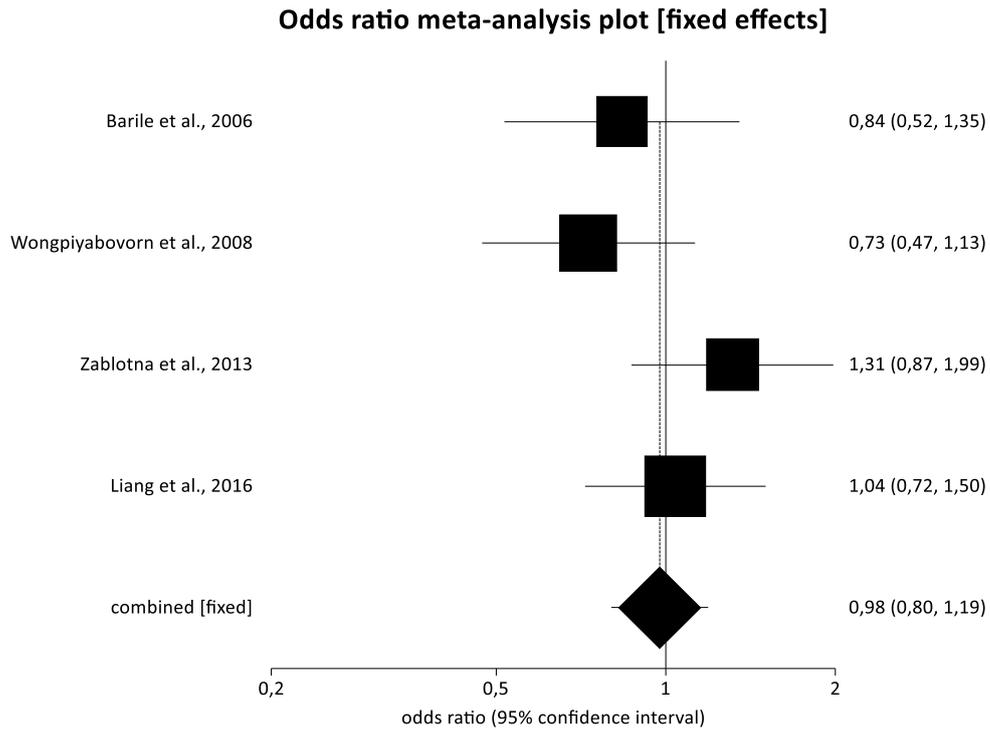


Abbildung 60: Sensitivitätsanalyse zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus (GG vs. GC+CC), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

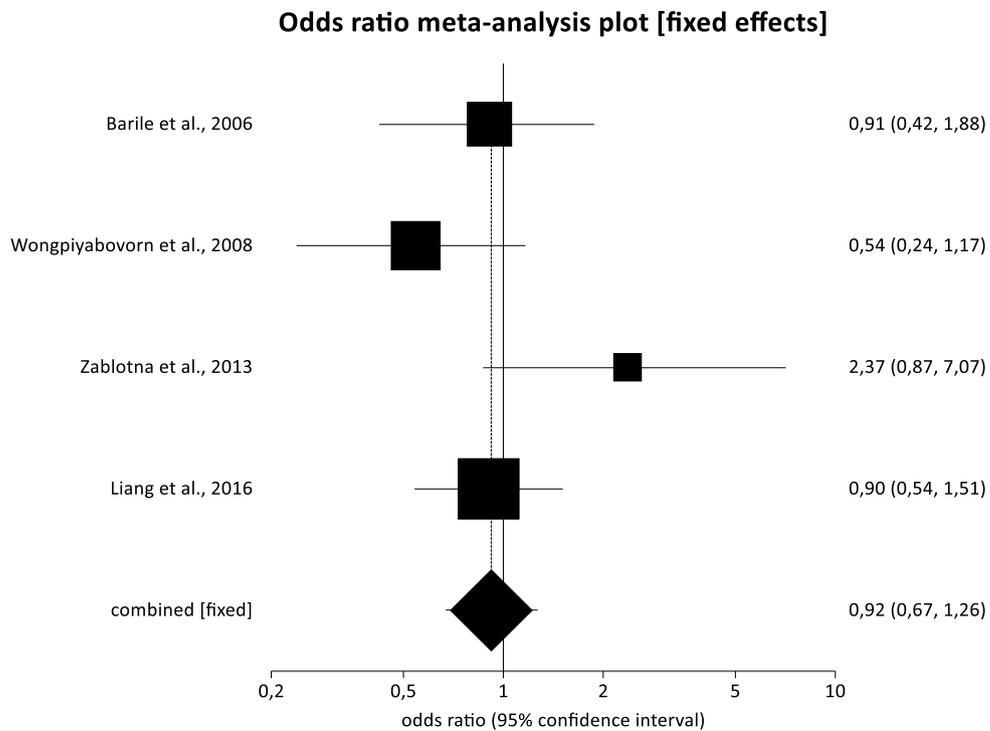


Abbildung 61: Sensitivitätsanalyse zum VEGF (rs2010963) Polymorphismus (GG+GC vs. CC), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

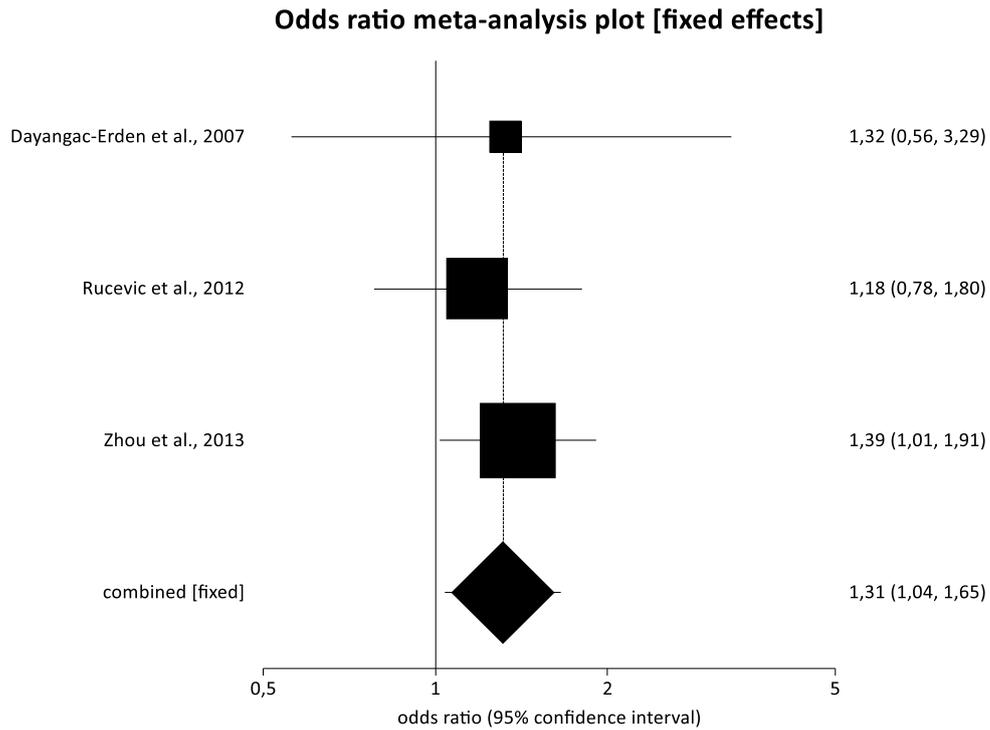


Abbildung 62: Sensitivitätsanalyse zum Vitamin D Rezeptor ApaI (rs7975232) Polymorphismus (AA vs. Aa+aa), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

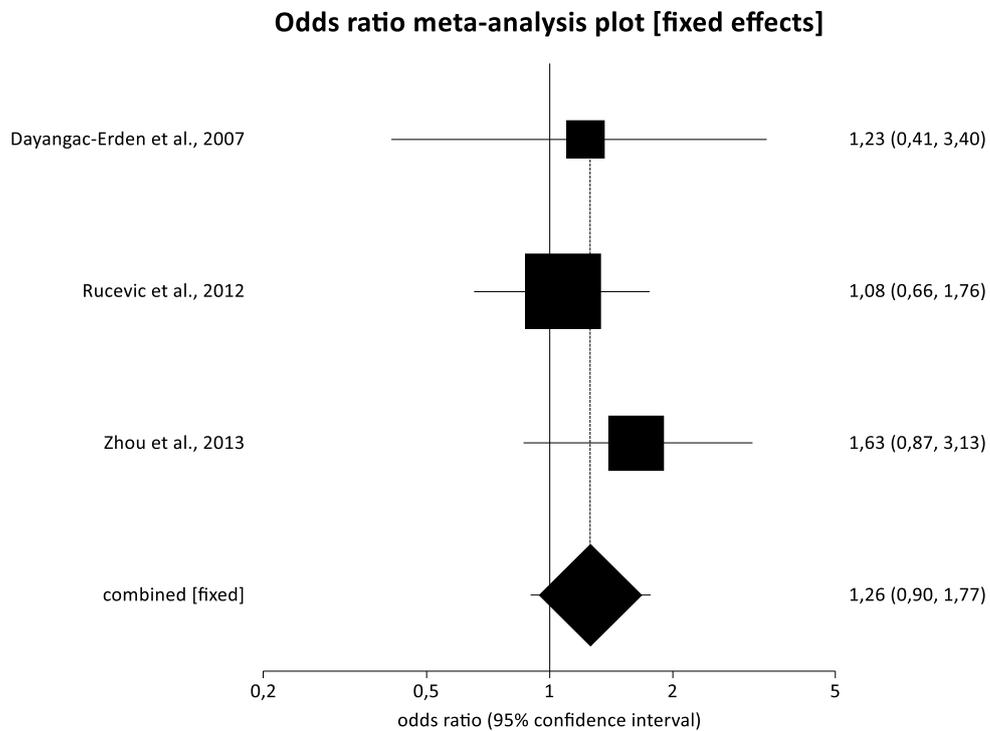


Abbildung 63: Sensitivitätsanalyse zum Vitamin D Rezeptor ApaI (rs7975232) Polymorphismus (AA+Aa vs. aa), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

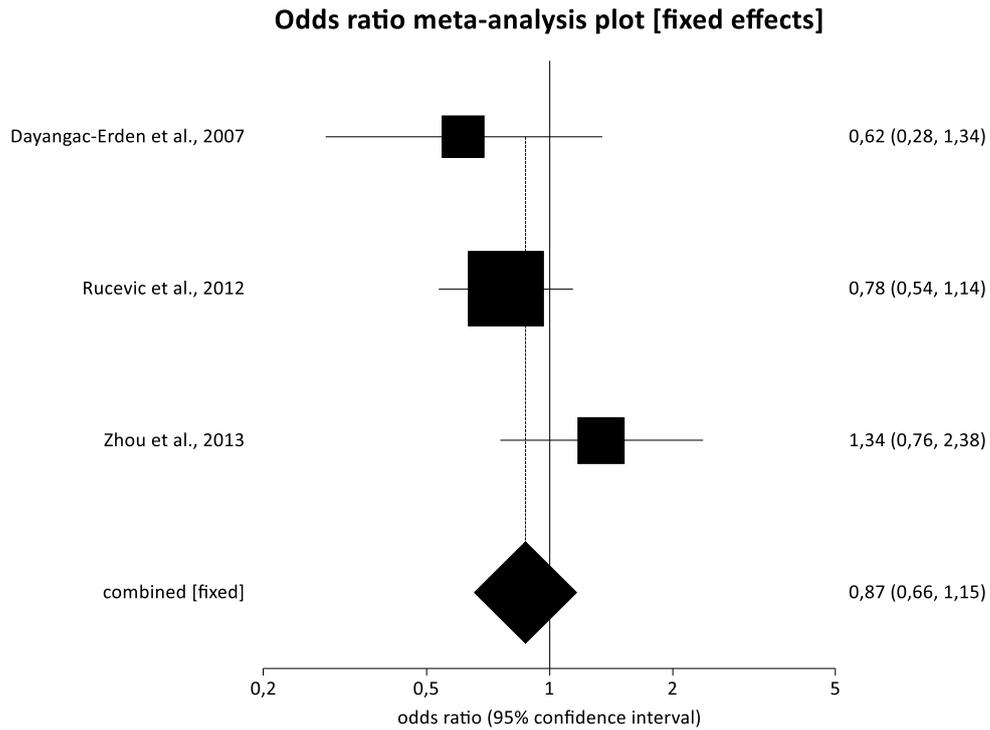


Abbildung 64: Sensitivitätsanalyse zum Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236) Polymorphismus (TT vs. Tt+tt), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

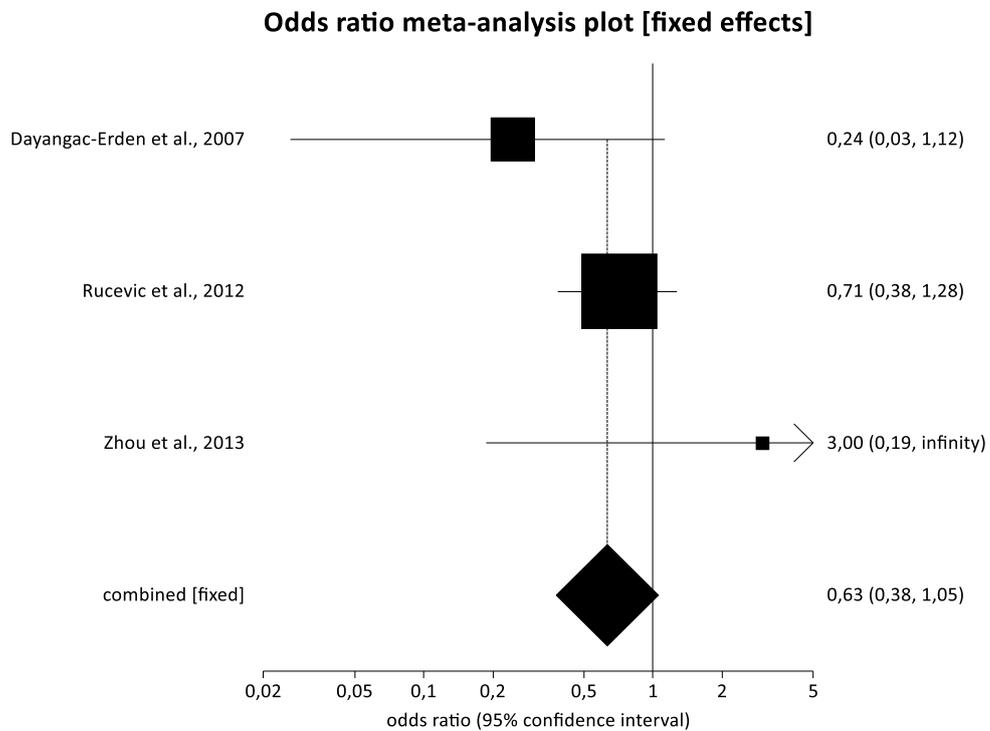


Abbildung 65: Sensitivitätsanalyse zum Vitamin D Rezeptor TaqI (rs731236) Polymorphismus (TT+Tt vs. tt), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

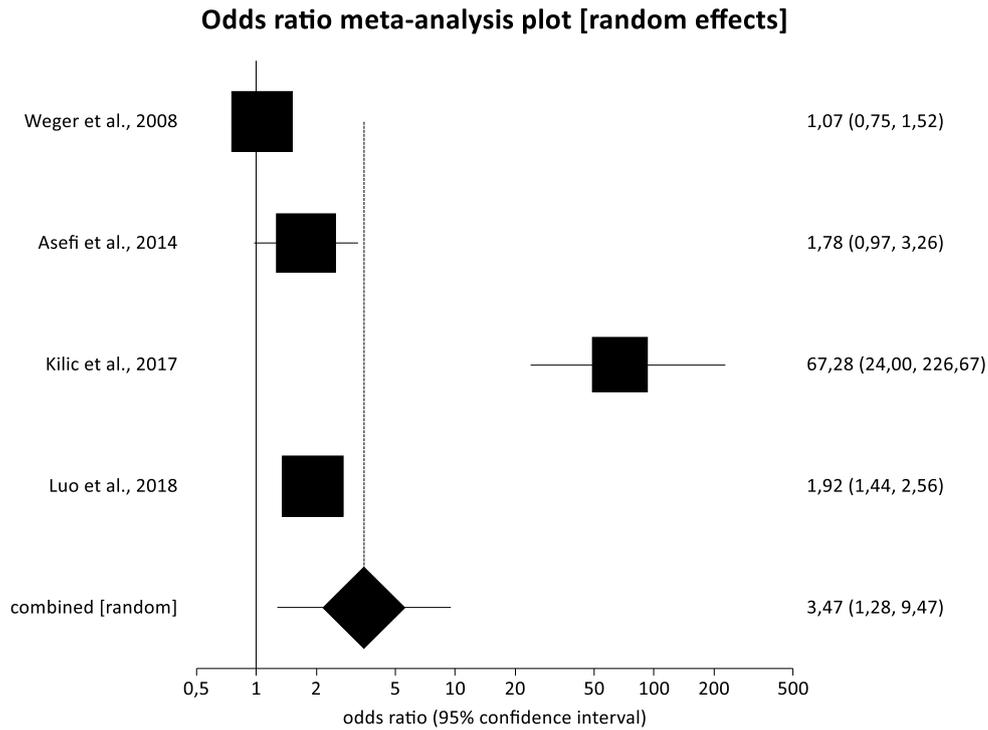


Abbildung 66: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus (CC vs. CT+TT), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

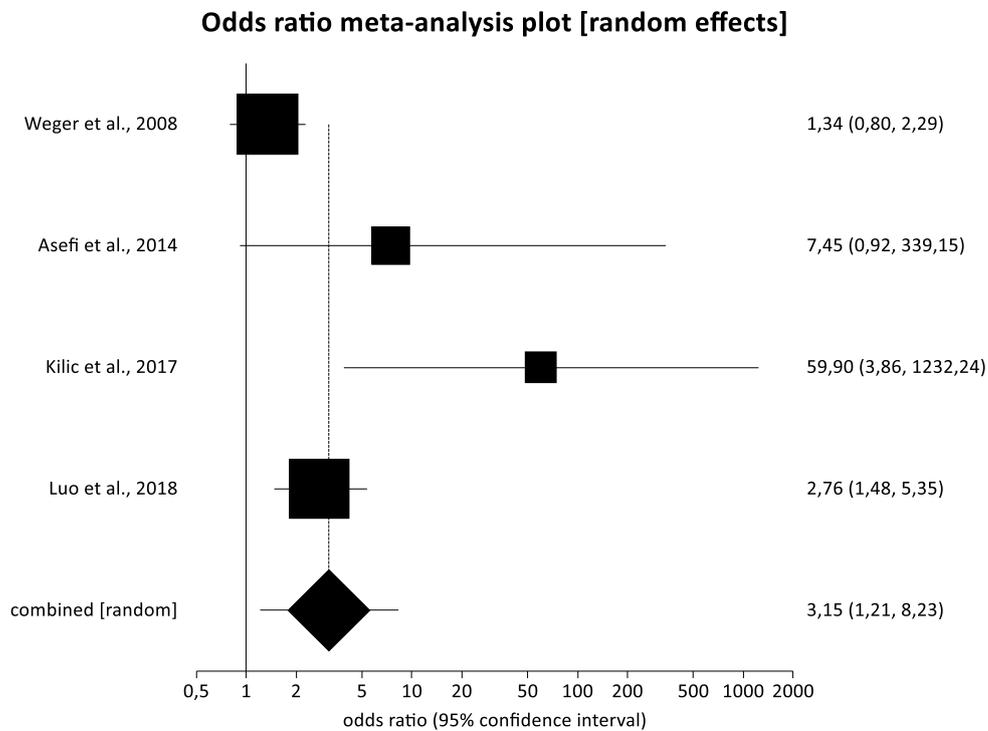


Abbildung 67: Sensitivitätsanalyse zum MTHFR 677 C/T Polymorphismus (CC+CT vs. TT), Ausschluss der Studien mit Nichterfüllen des HWE oder ohne Angaben zum HWE

9. Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich allen danken ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil. Dieser hat mit seinem Wissen und seiner ständigen Bereitschaft meine Fragen zu beantworten, einen erheblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit gehabt.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern danken, dass sie immer für mich da sind und mir all dies ermöglicht haben. So haben sich mich auch bei dieser Dissertation pausenlos unterstützt und immer an mich geglaubt.

Zuletzt möchte ich ein großes Lob und Dankeschön meiner Freundin aussprechen, die mir nicht nur mit Rat und Tat beiseite stand, sondern mich auch emotional unterstützt hat.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht