

Aus dem Bereich Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik

Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Metaanalyse
zur genetischen Prädisposition bei Morbus Crohn
anhand von Einzelnukleotidpolymorphismen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von Katharina Fetzer

geb. 03.02.1997 in Geislingen/Steige

Tag der Promotion 26.11.2021

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

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Krawczyk

Inhaltsverzeichnis

Einleitung:	11
<i>Ätiologie</i>	13
<i>Pathophysiologie</i>	14
<i>Symptome</i>	14
<i>Diagnostik</i>	15
<i>Prognosebestimmende Faktoren</i>	16
<i>Klassifikationssysteme</i>	16
<i>Therapie</i>	17
<i>Betroffene Gene</i>	18
rs2631367 in SLC22A5.....	18
rs1050152 in SLC22A4.....	19
rs1800629 in TNF-alpha	19
rs1045642 in MDR1	20
rs13361189 in IRGM.....	20
rs744166 in STAT3.....	21
rs2241880 in ATG16L1.....	22
<i>Fragestellung der vorliegenden quantitativen Analyse</i>	23
Material und Methoden	24
<i>Datenrecherche</i>	24
<i>Ein- und Ausschlusskriterien der Metaanalyse</i>	24
<i>Datengewinnung</i>	25
<i>Statistische Auswertung</i>	29
Ergebnis	32
<i>rs2631367 in SLC22A5</i>	32
Flussdiagramm	32
Eingeschlossene Studien	33
Boxplots rs2631367	36
Gesamtanalyse.....	36
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	39
Sensitivitätsanalyse	40
<i>rs1050152 in SLC22A4</i>	41
Flussdiagramm	41
Eingeschlossene Studien	42
Boxplots rs1050152.....	45
Gesamtanalyse.....	45
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	47
Sensitivitätsanalyse	48
<i>rs1800629 in TNF-alpha</i>	50
Flussdiagramm	50
Eingeschlossene Studien	51
Boxplots rs1800629.....	54
Gesamtanalyse.....	54
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	57
Sensitivitätsanalyse	57
<i>rs1045642 in MDR1</i>	59
Flussdiagramm	59
Eingeschlossene Studien	60

Boxplots rs1045642	63
Gesamtanalyse	63
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	66
Sensitivitätsanalyse	66
<i>rs13361189 in IRGM</i>	68
Flussdiagramm	68
Eingeschlossene Studien	69
Boxplots rs13361189	72
Gesamtanalyse	72
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	75
Sensitivitätsanalyse	75
<i>rs744166 in STAT3</i>	77
Flussdiagramm	77
Eingeschlossene Studien	78
Boxplots rs744166	80
Gesamtanalyse	80
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	82
Sensitivitätsanalyse	83
<i>rs2241880 in ATG16L1</i>	85
Flussdiagramm	85
Eingeschlossene Studien	86
Boxplots rs2241880	92
Gesamtanalyse	92
Subgruppenanalyse nach Ethnizität	95
Sensitivitätsanalyse	97
Diskussion	101
<i>rs2631367 in SLC22A5</i>	101
<i>rs1050152 in SLC22A4</i>	102
<i>rs1800629 in TNF-alpha</i>	104
<i>rs1045642 in MDR1</i>	106
<i>rs13361189 in IRGM</i>	108
<i>rs744166 in STAT3</i>	110
<i>rs2241880 in ATG16L1</i>	112
<i>Limitationen der Metaanalyse</i>	114
<i>Schlusswort</i>	115
Anhang	116
<i>Tabellen mit Genotypenverteilung</i>	119
<i>Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen</i>	124
<i>Literaturverzeichnis</i>	129
<i>Danksagung</i>	144
<i>Lebenslauf</i>	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Inzidenz von CD pro 100.000 Einwohner/Jahr global	12
Abbildung 2 - Prävalenz von CD pro 100.000 Einwohner/Jahr global.....	12
Abbildung 3 - Montreal Klassifikation	16
Abbildung 4 - Crohn´s Disease Activity Index (CDAI nach Best)	16
Abbildung 5 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs2631367.....	32
Abbildung 6 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs2631367	36
Abbildung 7 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs2631367	36
Abbildung 8 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs2631367	36
Abbildung 9 - Forest Plot dominantes Modell (CC+CG vs. GG) rs2631367	37
Abbildung 10 - Funnel Plot dominantes Modell (CC+CG vs. GG) rs2631367.....	37
Abbildung 11 - Forest Plot rezessives Modell (CC vs. CG+GG) rs2631367	38
Abbildung 12 - Funnel Plot rezessives Modell (CC vs. CG+GG) rs2631367	38
Abbildung 13 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (CC+CG vs. GG) rs2631367.....	39
Abbildung 14 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (CC vs. CG+GG) rs2631367	39
Abbildung 15 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs1050152.....	41
Abbildung 16 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs1050152	45
Abbildung 17 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs1050152.....	45
Abbildung 18 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs1050152	45
Abbildung 19 - Forest Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152	46
Abbildung 20 - Funnel Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152	46
Abbildung 21 - Forest Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152.....	47
Abbildung 22 - Funnel Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152	47
Abbildung 23 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152.....	48
Abbildung 24 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152	48
Abbildung 25 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs1800629.....	50
Abbildung 26 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs1800629	54
Abbildung 27 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs1800629.....	54
Abbildung 28 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs1800629	54
Abbildung 29 - Forest Plot dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629	55
Abbildung 30 - Funnel Plot dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629	55
Abbildung 31 - Forest Plot rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629.....	56
Abbildung 32 - Funnel Plot rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629.....	56
Abbildung 33 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629	57
Abbildung 34 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629.....	57
Abbildung 35 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs1045642.....	59
Abbildung 36 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs1045642	63
Abbildung 37 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs1045642.....	63
Abbildung 38 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs1045642	63
Abbildung 39 - Forest Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642	64
Abbildung 40 - Funnel Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642	64
Abbildung 41 - Forest Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642.....	65
Abbildung 42 - Funnel Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642.....	65
Abbildung 43 - Forest Plot Subgruppenanalyse dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642	66
Abbildung 44 - Forest Plot Subgruppenanalyse rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642.....	66
Abbildung 45 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs13361189.....	68
Abbildung 46 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs13361189	72
Abbildung 47 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs13361189.....	72
Abbildung 48 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs13361189	72
Abbildung 49 - Forest Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189	73
Abbildung 50 - Funnel Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189	73
Abbildung 51 - Forest Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189.....	74
Abbildung 52 - Funnel Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189.....	74
Abbildung 53 - Forest Plot Subgruppenanalyse dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189	75
Abbildung 54 - Forest Plot Subgruppenanalyse rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189.....	75
Abbildung 55 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs744166.....	77
Abbildung 56 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs744166	80
Abbildung 57 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs744166.....	80

Abbildung 58 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs744166	80
Abbildung 59 - Forest Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs744166	81
Abbildung 60 - Funnel Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs744166	81
Abbildung 61 - Forest Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs744166.....	82
Abbildung 62 - Funnel Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs744166	82
Abbildung 63 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs744166.....	83
Abbildung 64 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs744166	83
Abbildung 65 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs744166	84
Abbildung 66 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs744166.....	84
Abbildung 67 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs744166	84
Abbildung 68 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs744166.....	84
Abbildung 69 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs2241880.....	85
Abbildung 70 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs2241880	92
Abbildung 71 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe rs2241880.....	92
Abbildung 72 - Boxplot Raucheranteil, Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte rs2241880	92
Abbildung 73 - Forest Plot dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880	93
Abbildung 74 - Forest Plot rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880.....	94
Abbildung 75 - Funnel Plot dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880	95
Abbildung 76 - Funnel Plot rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880.....	95
Abbildung 77 - Forest Plot Subgruppenanalyse dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880	96
Abbildung 78 - Forest Plot Subgruppenanalyse rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880.....	96
Abbildung 79 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs2241880	99
Abbildung 80 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustauschl rs2241880.....	99
Abbildung 81 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs2241880.....	100
Abbildung 82 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch rs2241880.....	100
Abbildung 83 - Forest Plot - HWE erfüllt dominantes Modell (CC+GC vs. GG) rs2631367	124
Abbildung 84 - Forest Plot - HWE erfüllt rezessives Modell (CC vs. GC+GG) rs2631367	124
Abbildung 85 - Funnel Plot - HWE erfüllt dominantes Modell (CC+GC vs. GG) rs2631367	124
Abbildung 86 - Funnel Plot - HWE erfüllt rezessives Modell (CC vs. GC+GG) rs2631367	124
Abbildung 87 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152.....	125
Abbildung 88 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152	125
Abbildung 89 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152.....	125
Abbildung 90 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152.....	125
Abbildung 91 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629.....	125
Abbildung 92 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629	125
Abbildung 93 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629.....	126
Abbildung 94 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629	126
Abbildung 95 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642.....	126
Abbildung 96 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642	126
Abbildung 97 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642	126
Abbildung 98 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642.....	126
Abbildung 99 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189.....	127
Abbildung 100 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189	127
Abbildung 101 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189.....	127
Abbildung 102 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189.....	127
Abbildung 103 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880.....	128
Abbildung 104 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880	128
Abbildung 105 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880.....	128
Abbildung 106 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880	128

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Systematik der Datenerhebung - eingeschlossene Polymorphismen	29
Tabelle 2 - Genotypenverteilung des dominanten/rezessiven Modells der eingeschlossenen Polymorphismen	31
Tabelle 3 - Eingeschlossene Studien rs2631367	35
Tabelle 4 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs2631367	40
Tabelle 5 - Eingeschlossene Studien rs1050152	44
Tabelle 6 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs1050152	49
Tabelle 7 - Eingeschlossene Studien rs1800629	53
Tabelle 8 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs1800629	58
Tabelle 9 - Eingeschlossene Studien rs1045642	62
Tabelle 10 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs1045642	67
Tabelle 11 - Eingeschlossene Studien rs13361189	71
Tabelle 12 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs13361189	76
Tabelle 13 - Eingeschlossene Studien rs744166	79
Tabelle 14 - Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch(A>G) rs744166	83
Tabelle 15 - Eingeschlossene Studien rs2241880	91
Tabelle 16 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs2241880	98
Tabelle 17 - Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch(C>T) rs2241880	98
Tabelle 18 - Tabelle aller Ergebnisse der Metaanalyse	117
Tabelle 19 - Deskriptive Statistik der Boxplots	118
Tabelle 20 - Genotypenverteilung rs2631367 SLC22A5	119
Tabelle 21 - Genotypenverteilung rs1050152 SLC22A4	120
Tabelle 22 - Genotypenverteilung rs1800629 TNF-alpha	121
Tabelle 23 - Genotypenverteilung rs1045642 MDR1	121
Tabelle 24 - Genotypenverteilung rs13361189 IRGM	122
Tabelle 25 - Genotypenverteilung rs744166 STAT3	122
Tabelle 26 - Genotypenverteilung rs2241880 ATG16L1	124

Abkürzungsverzeichnis

Mesh	Medical Subject Heading
OR	Odds Ratio
95 % CI	95 % Konfidenzintervall
MAF	Minor Allel Frequenz
HWE	Hardy Weinberg Equilibrium
CD	Morbus Crohn (Crohn´s Disease)
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus (Single Nucleotid Polymorphism)
IBD	Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Inflammatory Bowel Disease)
vs.	versus
M	Männeranteil
W	Frauenanteil
n	Anzahl
(F)	Fallgruppe
(K)	Kontrollgruppe
SD	Standardabweichung
mittl. Alter	mittleres Alter
-	keine Angabe
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCR-RFLP	Polymerasekettenreaktion-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
Taqman PCR	Taqman Polymerasekettenreaktion
MALDI TOF MS Assay	Matrix-assistierte Laser Desorption Time-of-flight-Massenspektrometrie
SSP-PCR	Sequenz spezifische Primer-Polymerasekettenreaktion
STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
TNF-alpha	Tumor Necrosis Factor-alpha
TNFSF15	Tumor Necrosis Factor Super Family 15
IL10	Interleukin 10
TLR4	Toll like Rezeptor 4
IRGM	Immunity Related GTPase Family M
DLG5	Disks Large Homolog 5
IBD5	Inflammatory Bowel Disease 5
IL23R	Interleukin 23 Rezeptor
ATG16L1	Autophagy Related 16 Like 1
NOD2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2
MDR1	Multi Drug Resistance 1
OCTN1/2	Organic Cation Transporter 1/2

Zusammenfassung

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Trotz intensiver Forschung ist die genaue Entstehung von Morbus Crohn bisher unbekannt. Anhand des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes kann von einem multifaktoriellen Zusammenspiel zwischen Umweltfaktoren, einer dysfunktionalen intestinalen Barriere und einer gestörten Immunfunktion ausgegangen werden. Zudem spielt auch die genetische Prädisposition eine Rolle bei der Pathophysiologie von Morbus Crohn, welche in der hier vorliegenden Analyse anhand von Einzelnukleotidpolymorphismen näher untersucht werden soll.

Die vorliegende Analyse untersucht sieben verschiedene Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen auf eine Assoziation zu CD. Es werden insgesamt 52.159 Patienten mit Morbus Crohn und 67.250 gesunde Probanden in Fall-Kontroll Studien zu den sieben Polymorphismen untersucht. Die Gene der untersuchten Polymorphismen spielen eine Rolle bei der Autophagie der Zelle (IRGM, ATG16L1), kodieren für proinflammatorische Zytokine (TNF-alpha), sowie für Transporter, welche körperfremde Stoffe aus der Zelle schleusen (MDR1). Des Weiteren werden Polymorphismen untersucht, die innerhalb von Transkriptionsfaktoren liegen (STAT3), sowie innerhalb von Transportern für organische Kationen (SLC22A4/5). Viele der eingeschlossenen Polymorphismen sind bereits in Genomweiten Assoziationsstudien untersucht. Die vorliegende Analyse fasst alle verfügbaren Studien zu den Polymorphismen rs2631367 in SLC22A5, rs1050152 in SLC22A4, rs1800629 in TNF-alpha, rs1045642 in MDR1, rs13361189 in IRGM, sowie rs744166 in STAT3 und rs2241880 in ATG16L1 zusammen. Hierbei wird die systematische Literaturrecherche mithilfe von speziellen Suchbegriffen innerhalb der frei zugänglichen Datenbank Pubmed durchgeführt. Es werden alle Studien eingeschlossen, welche mithilfe des Zugangs der Saarländischen Landesbibliothek, sowie der Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg eingesehen werden können.

Es werden für jeden Polymorphismus Berechnungen für das dominante und das rezessive Modell durchgeführt. Die Ergebnisse der Metaanalyse werden anhand der Odds Ratio und ihrem zugehörigen 95% Konfidenzintervall dargestellt. Sensitivitätsanalysen ermöglichen eine kritische Betrachtung der Ergebnisse, weiterhin können Subgruppenanalysen in verschiedenen Ethnien eine unterschiedliche Assoziation zwischen einem Polymorphismus und Morbus Crohn zeigen.

Die vorliegende Analyse zeigt, dass Träger der Polymorphismen rs2631367, rs1050152, rs13361189 und rs2241880 ein signifikant erhöhtes Risiko für Morbus Crohn zeigen. Das Ergebnis ist jeweils sowohl für das dominante, als auch das rezessive Modell statistisch signifikant. Für rs1800629 kann nur für das rezessive Modell ein signifikant risikoerhöhender Effekt zu Morbus Crohn gezeigt werden. rs744166 ist der einzige Polymorphismus der vorliegenden quantitativen Analyse, der bei Trägern des mutierten Allels einen protektiven Effekt zu Morbus Crohn zeigt. Dieses Ergebnis ist ebenfalls in beiden Modellen signifikant, ebenso innerhalb der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen. rs1045642 zeigt in der vorliegenden Metaanalyse weder innerhalb des dominanten, noch innerhalb des rezessiven Modells ein signifikantes Ergebnis.

Summary

Crohn's disease is part of the inflammatory bowel disease spectrum. Albeit intensive research conducted, the etiology of crohn's disease is yet unknown. Current insights indicate a multifactorial interplay between environmental determinants, a dysfunctional intestinal barrier, and an impaired immunological function in the pathogenesis of crohn's disease. Moreover, genetical predisposition influences the onset of crohn's disease. Thus, this meta-analysis focuses on the role of single nucleotide polymorphisms in the pathogenesis of crohn's disease.

Seven polymorphisms located in six different genes have been associated to crohn's disease in genome wide association studies. This analysis encompasses a total of 52.159 patients with crohn's disease, which are compared to 67.250 probands, in case-control studies. The six genes associated to crohn's disease take part in autophagy (IRGM, ATG16L1), encode proinflammatory cytokines (TNF-alpha) as well as efflux pumps (MDR1) and organic cation transporters (SLC22A4/5), and are part of transcription factors (STAT3). In particular, this analysis summarizes all available studies regarding the polymorphisms rs2631367 in SLC22A5, rs1050152 in SLC22A4, rs1800629 in TNF-alpha, rs1045642 in MDR1, rs13361189 in IRGM, rs744166 in STAT3, and rs2241880 in ATG16L1 conducting systematical literature research in Pubmed. Only studies that were accessible using the Saarländische Landesbibliothek and the Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universtiät Heidelberg were included in this analysis.

For each single nucleotide polymorphism calculations for the dominant and recessive model have been executed. The results of this meta-analysis are displayed using the Odd's ratio and its 95 % confidence interval. Critical interpretation of the calculated results is carried out using sensitivity analyses. Subgroup analyses allow to attribute the association between polymorphisms and crohn's disease in respect to different ethnicities.

This study demonstrates that the polymorphisms rs2631367, rs1050152, rs13361189, and rs2241880 are associated with a higher risk of crohn's disease in both, the dominant and recessive model. For rs1800629 only the recessive model is correlated to crohn's disease. However, rs744166 was shown to decrease the risk of crohn's disease in both, the dominant and recessive model of the polymorphism, as well as in all subgroup and sensitivity analyses. rs1045642 was neither attributed to an increased nor to a decreased risk of crohn's disease.

Einleitung:

Morbus Crohn (CD) gehört zusammen mit der Colitis Ulcerosa (UC) zum Formenkreis der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) {190}. UC unterscheidet sich von CD durch eine unterschiedliche Manifestation innerhalb des Gastrointestinaltraktes, ein anderes makroskopisches Bild in der Endoskopie, sowie unterschiedliche histologische Charakteristika {239}. Die Erkrankung tritt meist zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt auf und es zeigt sich eine gleiche Häufung zwischen den Geschlechtern {154}. Den Zahlen der aktuellen Leitlinie folgend, liegt die jährliche Inzidenz von CD in Deutschland bei bis zu 6,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr {171}. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz bei bis zu 200 pro 100.000 Einwohner pro Jahr {154}. Die jährliche Hospitalisierungsrate liegt zwischen 2,7 und 13,4%, im Median beträgt sie laut Studienergebnissen ungefähr 7,3% {40}. Global gesehen liegen die höchsten Inzidenzwerte in Ozeanien mit 29,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, in Nordamerika mit 23,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und in Europa mit bis zu 15,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr {162}. Während vor Beginn des einundzwanzigsten Jahrhunderts ein Auftreten von chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hauptsächlich in industrialisierten, westlichen Ländern beobachtet worden ist {154}, zeigt sich nach der Jahrhundertwende ein Trend in Richtung eines globalen Auftretens der Erkrankung. So verzeichnen vor allem Schwellenländer mit stärker zunehmender Industrialisierung wie Südamerika, Asien und Afrika eine steigende Inzidenz bei Fällen von chronisch entzündlicher Darmerkrankung {162}. Diese liegen aktuell bei 3,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Südamerika, bei bis zu 8,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Asien und bei bis zu 5,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Afrika. Auch wenn aktuell niedrige Prävalenzwerte in diesen Ländern zu verzeichnen sind, ist zukünftig ein Anstieg aufgrund der steigenden Inzidenzzahlen zu erwarten {162}. Global gesehen bestehen Unterschiede nicht ausschließlich in den verschiedenen geographischen Regionen, vielmehr existieren Gefälle innerhalb der Regionen selbst. So zeigt sich beispielsweise ein Nord-Süd, sowie ein West-Ost Gefälle in Europa. Demgegenüber besteht in Nordamerika ein Süd-West Gefälle und in Südostasien ein Ost-West Gefälle mit höheren Inzidenzwerten in westlichen Regionen {162}.

Patienten mit CD weisen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine erhöhte Mortalitätsrate auf {30; 217}, sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Karzinomen generell {248}, insbesondere jedoch für alle gastrointestinalen Tumore {217}. Dies zeigt den enorm wichtigen Stellenwert einer frühen Diagnose, Therapie und von sekundärpräventiven Maßnahmen im Umgang mit CD.

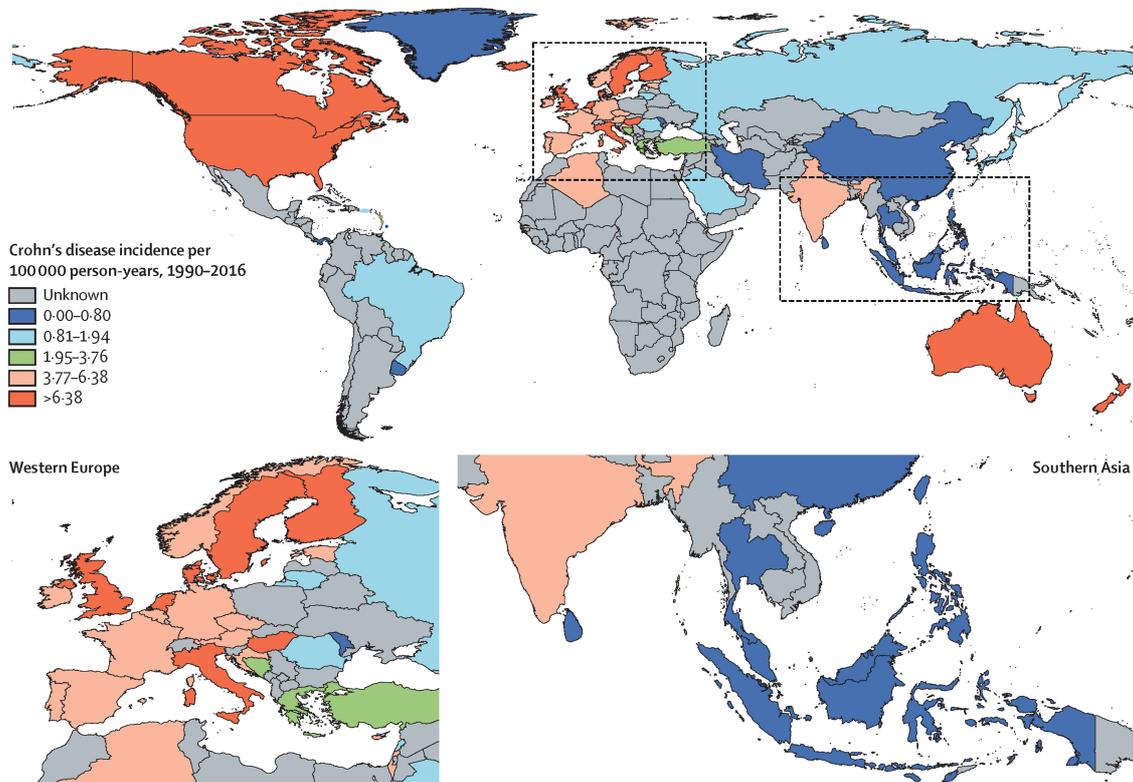


Abbildung 1 - Inzidenz von CD pro 100.000 Einwohner/Jahr global, modifiziert nach Ng et al. {162}

Abbildung 1 zeigt die unterschiedliche Inzidenz von CD global. Im oberen Bildteil ist die Situation weltweit abgebildet, während im unteren Bildteil Europa und Südostasien nochmals vergrößert dargestellt sind. Der Untersuchungszeitraum bezieht sich auf veröffentlichte Arbeiten zwischen 1990 und 2016 {162}.

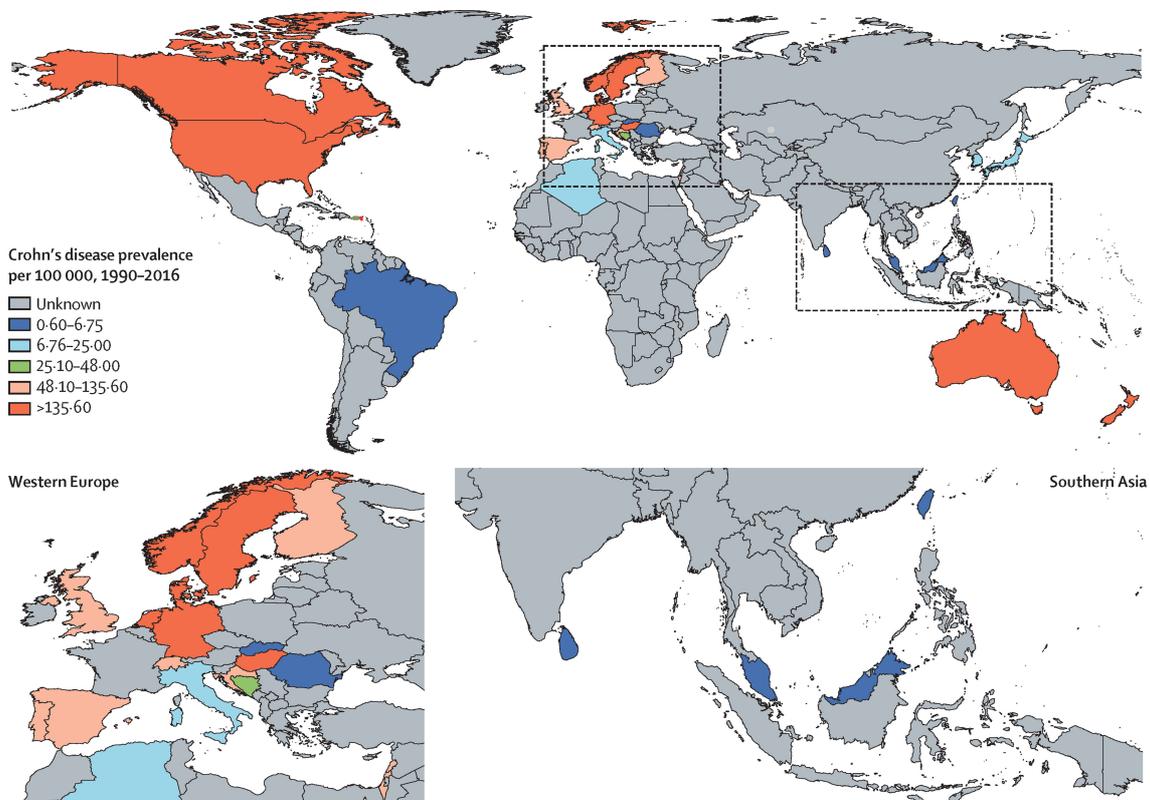


Abbildung 2 - Prävalenz von CD pro 100.000 Einwohner/Jahr global, modifiziert nach Ng et al. {162}

Abbildung 2 zeigt die unterschiedliche Prävalenz von CD global. Im oberen Bildteil ist die Situation weltweit abgebildet, während im unteren Bildteil Europa und Südostasien nochmals vergrößert dargestellt sind. Der Untersuchungszeitraum bezieht sich auf veröffentlichte Arbeiten zwischen 1990 und 2016 {162}.

Ätiologie

Trotz intensiver Forschung ist die genaue Ätiologie von CD bisher unbekannt. Bei genetisch prädisponierten Personen kann ein multifaktorielles Zusammenspiel aus Umweltfaktoren, gestörter Epithelfunktion und abnormer Immunregulation zum Auftreten von CD führen {239}.

Neben risikoerhöhenden Umweltfaktoren kann für einige Einflussfaktoren ein protektiver Effekt auf CD gezeigt werden. Hierzu gehören sportliche Aktivität {254}, Leben in ländlicher Region, sowie Kontakt zu Haus- und landwirtschaftlichen Nutztieren {37}. Stillen kann ebenfalls als protektiver Faktor in Bezug auf CD identifiziert werden {263}. Weiterhin können durch eine gastrale Besiedlung von *Helicobacter pylori* protektive Effekte auf CD gezeigt werden {31}. Risikoerhöhend für die Entwicklung von CD kann ferner die Einnahme bestimmter Medikamente sein. Dazu gehören vor allem orale Kontrazeptiva {170}, Nicht Steroidale Antirheumatika (NSAR) {35}, sowie eine antibiotische Therapie in der Kindheit {242}. Zu den operativen Prozeduren, welche mit einer risikoerhöhenden Wirkung auf CD vergesellschaftet sind, gehören die Appendektomie {104} und Tonsillektomie {227}. Rauchen gehört zu einem der am besten untersuchten Umweltfaktoren in Bezug auf CD, zeigt jedoch uneinheitliche Effekte bei den unterschiedlichen Formen der IBD {179}. So kann bei Patienten mit UC eine präventive Wirkung, weiterhin sogar ein therapeutischer Effekt durch Rauchen gezeigt werden. Bei Patienten mit CD hingegen kann Rauchen als Risikofaktor für schwere Verläufe und mit einem gehäuften Einsatz immunsupprimierender Therapien in Verbindung gebracht werden {3}. Des Weiteren weisen Raucher mit CD ein höheres Risiko für operative Eingriffe auf, als CD Patienten, welche Nichtraucher sind {114}. Eine pathomechanistische Erklärung könnte in einer erhöhten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Rauchen liegen. Diese können zu einer Verschlimmerung der entzündlichen Vorgänge und einer Exazerbation der Symptomatik führen {3}.

Zusätzlich zu den bereits genannten Risikofaktoren wird eine hereditäre Komponente bei der Entstehung von CD angenommen. Laut aktuellen Studien soll der Anteil von CD Patienten mit positiver Familienanamnese bei bis zu 12% liegen {153}. Weiterhin haben Patienten mit positiver Familienanamnese ein bis zu achtfach erhöhtes Risiko CD zu entwickeln im Vergleich zu Patienten ohne familiäre Vorbelastung {207}. Juden sind als ethnische Gruppe besonders stark von CD betroffen {239}. Sie weisen außerdem die größte hereditäre Komponente bei CD auf {207}. Interessanterweise zeigt sich bei Ethnien mit niedriger Inzidenz und Prävalenz wie Asiaten, Afroamerikaner und Latinos auch eine niedrigere hereditäre Komponente bei CD {207}.

Einen weiteren Risikofaktor stellen prädisponierende Genloci dar. Einer der bekanntesten Loci ist **Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2 (NOD2)**, welcher in zahlreichen Studien und Metaanalysen eine Assoziation zu CD zeigt und ebenfalls Eingang in die aktuelle Leitlinie gefunden hat {191}. Weitere Suszeptibilitätsloci werden im Abschnitt Pathophysiologie näher beschrieben. Die Gene, die im Rahmen der vorliegenden quantitativen Analyse näher untersucht werden, sind in einem separaten Abschnitt nochmals ausführlich beschrieben.

Pathophysiologie

Neben Umweltfaktoren, genetischen Einflussfaktoren und Lebensstil-assoziierten Faktoren spielen das angeborene und adaptive Immunsystem eine Rolle bei der Entstehung von CD {239}. Zu den Teilen des angeborenen Immunsystems, welche eine Rolle in der Pathophysiologie von CD spielen, gehört eine veränderte intestinale Barriere. Durch Veränderungen der Epithelschicht selbst, der Muzinschicht oder Zell-Zell-Verbindungen zwischen den Epithelzellen kann es zu einem Funktionsverlust derselben kommen {20; 272}. Dies kann zu einem Ortwechsel und einer Verlagerung von Bakterien aus dem Lumen in die Mukosa führen und wird bei Patienten mit CD beobachtet {239}. Mittels Autophagie besitzen Zellen die Möglichkeit fremde Bestandteile des Zytosols, sowie abnorme Zellorganellen in Lysosomen abzubauen. Der Abbau von Xenobiotika und destrukturierter Zellorganellen macht die Zelle weniger anfällig für reaktive Sauerstoffspezies und führt dadurch zu Homöostase innerhalb der Zelle {219}. Mutationen in Autophagie assoziierten Genen wie Autophagy Related 16 Like 1(ATG16L1) und Immunity-related GTPase Family M (IRGM) wird aufgrund von Defekten in diesem Prozess eine Rolle bei der Entstehung von CD zugesprochen {216}. Neben einer veränderten epithelialen Barriere spielen antigenpräsentierende Zellen eine Rolle bei der Entstehung von CD {239}. Dendritische Zellen besitzen eine wichtige Funktion bei der T Zell Differenzierung und Toleranz gegen körpereigene Bestandteile. Bei Entzündung verändert sich die Expression von Rezeptoren und die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, weshalb ihnen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von CD zugesprochen wird {88}. Genetische Defekte in NOD2, IRGM und ATG16L1 können zu einer veränderten Paneth Zell Funktion führen. Diese spezialisierten Zellen liegen am Kryptengrund und haben eine direkte Rolle bei Induktion der Entzündung bei CD über die verminderte Sekretion antimikrobieller Stoffe {172}.

Neben dem angeborenen Immunsystem können auch Veränderungen des adaptiven Immunsystems bei CD identifiziert werden. TH1 und TH17 Zellen gehören zur Klasse der CD4⁺ T Helferzellen. Da intestinale Proben von CD Patienten erhöhte Konzentrationen beider Zellpopulationen aufweisen, wird ihnen eine pathophysiologische Rolle bei CD zugesprochen. Eine Vermutung ist die T Zell vermittelte Entzündung durch eine Reaktion des adaptiven Immunsystems gegen exogene Antigene mikrobiellen Ursprungs {87}. Des Weiteren wird auch dysregulierten regulatorischen T Zellen (Treg) als Bestandteil des adaptiven Immunsystems eine Rolle bei der Pathophysiologie von CD zugesprochen {239}.

Symptome

Das klinische Erscheinungsbild kann sich je nach Manifestationsort und Verlauf sehr unterschiedlich präsentieren. Bei der Klassifikation der Symptome werden intestinale und extraintestinale Manifestationen bei CD unterschieden. Zu den typischen Symptomen der intestinalen Manifestation gehören abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, chronische Diarrhoe und Fatigue {48}. Je nach Lokalisation können des Weiteren auch blutige Stühle und rektaler Blutabgang auftreten {239}, jedoch weniger häufig als dies bei UC zu beobachten ist. Fieber und nächtliches Auftreten von Diarrhoen bedürfen einer gründlichen Abklärung mit Ausschluss eines septischen Geschehens {239}. Labordiagnostisch können erhöhte Entzündungswerte und

eine Anämie wegweisende zusätzliche Hinweise für CD geben. Malabsorptive Vorgänge bei CD können sich ebenfalls in einer ungeklärten Wachstumsretardierung bei Kindern manifestieren {82}.

Die Hälfte aller Patienten mit CD weist zudem extraintestinale Manifestationen auf {239}. Hierzu gehören Episkleritis, Uveitis und Skleritis das Auge betreffend, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum die Haut betreffend und Sakroiliitis und Arthritis das Gelenksystem betreffend {82}. Weitere mögliche Manifestationen können sich in Form von aphthösen Läsionen des Mundraums, primär sklerosierender Cholangitis oder Pankreatitis darstellen {82}.

Diagnostik

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert kein diagnostisches Mittel, welches allein den Goldstandard bei der Diagnosestellung von CD darstellt {191}. Vielmehr wird im Rahmen der Diagnosestellung das klinische Erscheinungsbild mit den Befunden aus der Endoskopie, Radiologie und Pathologie verknüpft {239}. Der Schwerpunkt liegt hierbei vor allem auf den endoskopischen Befunden der Ileokoloskopie mit dem für CD typischen Erscheinungsbild {6}.

Pathognomonisch für CD ist der Befall des terminalen Ileums {138}, es kann jedoch prinzipiell der gesamte Gastrointestinaltrakt zwischen Mund und Anus befallen sein {74}. Makroskopisch präsentiert sich CD vor allem durch ein diskontinuierliches Befallsmuster, pflastersteinartiges Relief und längliche Ulzerationen in der Endoskopie {6}. Das mikroskopische Bild bei CD ist geprägt von Granulomen, einem transmuralen Befall der Schleimhaut, herdförmigen Entzündungsprozessen und abnormer Kryptenarchitektur {138}.

Der aktuellen Leitlinie folgend soll die Ileokoloskopie durch eine Ösophagogastroduodenoskopie komplettiert werden, um eine vollständige Ausbreitungsdiagnostik zu erhalten {191}. Zum Ausschluss extramuraler Komplikationen wie Fisteln, Abszessen und Strikturen werden interventionelle Bildgebungsmodalitäten wie das MRT, CT oder die hochauflösende Sonografie verwendet {239}. Des Weiteren werden einige Laborparameter für eine Diagnosestellung ergänzend hinzugezogen. Dazu gehören CRP als Entzündungswert, Funktionsparameter der Niere und Leber, sowie Kenngrößen des Eisenhaushaltes {190}. Bei lang andauernder Erkrankung und Dünndarmbefall sollten Hypovitaminosen aufgrund malabsorptiver Vorgänge ausgeschlossen werden {239}. Der aktuellen Leitlinie folgend sollen die Parameter ASCA/ANCA aufgrund unzureichender Sensitivität nicht regulär bestimmt werden {190}. Entzündungswerte des Stuhls, wie Laktoferrin und Calprotectin dienen als Suchparameter für CD {148}, ferner werden sie ebenso als Instrument zur Überwachung der Krankheitsaktivität eingesetzt {220}.

Klinisch werden mehrere Klassifikationssysteme, wie beispielsweise der Crohn's Disease Activity Index nach Best (CDAI), eingesetzt (Abbildung 3), um die Krankheitsaktivität von CD zu objektivieren {18; 74}. Eine weitere Einteilung, welche wissenschaftlich und klinisch Einsatz findet, ist die Montreal Klassifikation (Abbildung 4){209; 218}. In dieser findet eine phänotypische Klassifikation anhand Prognose bestimmender Faktoren statt. Dazu gehören die Lokalisation, das Alter und die Form der CD {239}.

Prognosebestimmende Faktoren

Nach bisherigem Kenntnisstand können bestimmte Faktoren identifiziert werden, welche mit einer negativen Prognose bei CD vergesellschaftet sind {190}. Hierzu zählen die Lokalisation der Erkrankung innerhalb des Ileums und ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts, junges Alter bei Diagnosestellung, sowie Rauchen als Lifestylefaktor. Des Weiteren zeigt ein früher medikamentöser Einsatz von Kortikosteroiden und ein aggressiver Krankheitsverlauf eine negative Prognose bei CD. Ein aggressiver Krankheitsverlauf ist charakterisiert durch das Auftreten extraintestinaler Manifestationen, der Notwendigkeit einer Operation und Komplikationen wie Abszessen, Fisteln und Strikturen {271}.

Klassifikationssysteme

Montreal Klassifikation	
Alter bei Diagnosestellung	
<16 Jahren	A1
17 - 40 Jahre	A2
>40 Jahre	A3
Lokalisation der Erkrankung	
Befall des Ileums	L1
Befall des Kolons	L2
Ileokolischer Befall	L3
Isolierter Befall des oberen GI-Trakt ¹	L4
Form der Erkrankung	
Kein Auftreten von Strikturen, Fisteln, Fissuren oder Abszessen	B1
Auftreten von Strikturen	B2
Auftreten von Fisteln, Abszessen, Fissuren	B3

Abbildung 3 - Montreal Klassifikation, Abbildung selbst erstellt, übersetzt und modifiziert nach Silverberg et al. {218}

Innerhalb der Montreal Klassifikation werden CD Patienten anhand ihrer phänotypischen Ausprägung von CD eingeteilt.

¹ GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt

Variable	Beobachtungszeitraum	Multiplikationsfaktor
Anzahl der flüssigen Stühle	Summiert über 7 Tage	2
Bauchschmerzen, Skala 0 - 3 ¹	Summiert über 7 Tage	5
Wohlbefinden allgemein, Skala 0 - 4 ²	Summiert über 7 Tage	7
Extraintestinale Komplikationen ³	Summiert über 7 Tage	20
Einsatz Antidiarrhoika ⁴ , 0 = nein, 1 = ja	Summiert über 7 Tage	30
Abdominelle Raumforderung, Skala 0 - 5 ⁵	Summiert über 7 Tage	10
Hämatokrit (Erwartet - Beobachtet) ⁶	Summiert über 7 Tage	6
Gewicht (1- (aktuelles Gewicht/Idealgewicht))*100	Summiert über 7 Tage	1

Abbildung 4 - Crohn's Disease Activity Index (CDAI nach Best), Abbildung selbst erstellt, übersetzt und modifiziert nach Best et al. {18}

¹ Skala Bauchschmerzen: 0 = keine, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = stark

² Skala Wohlbefinden: 0 = gut, 1 = eingeschränkt (etwas unter Durchschnitt), 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = miserabel

³ Hierzu zählen Arthritis, Arthralgien, Iritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissur, Fistel oder Abszess, Temperatur über 37,8

⁴ Zum Beispiel Diphenoxylat oder Loperamid

⁵ Skala Abdominelle Raumforderung: 0 = keine, 2 = mögliche Raumforderung, 5 = definitive Raumforderung

⁶ Erwarteter Hämatokrit liegt bei Männern bei 47 %, bei Frauen bei 42%

Anhand des Wertes des CDAI ist eine Einteilung in mild aktiv, moderat aktiv oder schwer möglich. 150 – 219 Punkte = mild aktiv, 220 – 450 Punkte = moderat aktiv, >450 Punkte = schwere Erkrankung {239}

Therapie

Nach jetzigem Kenntnisstand ist mit den bisher etablierten chirurgischen und medikamentösen Therapien keine Heilung von CD möglich {190}. Eine Problematik stellt die fehlende Verbindung zwischen klinischer Symptomatik und Krankheitsaktivität dar, weshalb anhand dieser Faktoren keine Aussage über den Verlauf von CD gemacht werden kann {186}. Ein Schwachpunkt der bisherigen klinischen und endoskopischen Klassifikationssysteme liegt darin, dass für den aktuellen Zeitpunkt Aussagen über die Entzündungsaktivität gemacht werden können, jedoch keine Rückschlüsse auf den longitudinalen Verlauf von CD gezogen werden können {178}.

Heutzutage finden Immunsuppressiva, Kortikosteroide und Biologicals Einsatz in der Behandlung von CD {239}. Das medikamentöse Therapieregime bei der Behandlung von CD sieht aus heutiger Sicht andere Ziele vor, als dies in der Vergangenheit der Fall war. Während früher ein symptomorientiertes Vorgehen mit Eskalation bei Therapieversagen (Step-up Therapie) lege artis war, sieht die Erstlinientherapie heutzutage ein primäres Ziel in der Verhinderung der Progression von CD {239}. Es kann gezeigt werden, dass Patienten mit CD von einer frühen und kombinierten Immunsuppression profitieren. Eine frühe kombinierte Immunsuppression zeigt im Vergleich zur Step-up Therapie höhere Remissionsraten, niedrigere Komplikationsraten und es sind weniger Operationen aufgrund von Komplikationen nötig {108}. Bei der Behandlung von CD wird zwischen remissionsfördernden und remissionserhaltenden Medikamenten entschieden. Der aktuellen Leitlinie folgend sollen Kortikosteroide bei ileozökaler CD zur Remissionsförderung eingesetzt werden. Falls möglich sollen lokal wirkende Glukokortikoide, wie Budesonid, systemisch wirkenden Glukokortikoiden aufgrund geringerer Nebenwirkungen vorgezogen werden {190}. Glukokortikoide sollen aufgrund ihrer systemischen Nebenwirkung auf Haut und Knochen, den Glukosestoffwechsel und das Immunsystem keinen Einsatz in der Langzeittherapie finden. Immunsuppressiva wie Thiopurine und Methotrexat sollen primär als remissionserhaltende Medikamente eingesetzt werden {82}. Die Therapie mit Thiopurinen kann mit einem erhöhten Karzinomrisiko für das myeloische System, den Urogenitaltrakt und die Haut in Verbindung gebracht werden {15; 23; 137}. Die Biologicals Adalimumab, Infliximab und Certuzilumab mit Wirkung gegen TNF alpha können sowohl zur Remissionsinduktion, als auch zur Remissionserhaltung bei CD eingesetzt werden {239}. Biologicals weisen insgesamt eine gute Verträglichkeit auf, zu den Nebenwirkungen gehören anaphylaktische Reaktionen und ein erhöhtes Infektionsrisiko {82}. Natalizumab kann mit seiner anti-adhäsiven Wirkung gegen Integrin 4 alpha ebenfalls zur Induktion und Erhaltung bei CD eingesetzt werden, wird jedoch bisher hauptsächlich bei Therapieversagen der erprobteren oben genannten Medikamente eingesetzt {239}.

Ein primär operatives Vorgehen sollte nur in ausgewählten Situationen zum Einsatz kommen. Hierzu zählen CD assoziierte Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Strikturen, bei welchen eine konservative Behandlung nicht erfolgreich ist, sowie CD assoziierte Karzinome, welche ein operatives Vorgehen

notwendig machen {78}. Operationen sollen darmsparend erfolgen, um das Risiko eines Kurzdarmsyndroms und damit verbundenen Komplikationen, wie malabsorptiven Störungen, zu vermeiden {129}. CD Patienten sollen bei Mangelzuständen und Hypovitaminosen medikamentös substituiert werden. Des Weiteren zeigt eine ballaststoffreiche Ernährung mit hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren eine protektive Wirkung zu CD und kann demnach CD Patienten empfohlen werden {66}.

Betroffene Gene

rs2631367 in SLC22A5

Es werden zwei Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) in der Region 5q31 auf eine Assoziation zu CD in der vorliegenden Analyse untersucht. Der Zusammenhang zwischen CD und dem Inflammatory Bowel Disease 5 (IBD5) Locus, welcher auf Chromosom 5q31 lokalisiert ist, ist erstmals im Rahmen von Genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) beschrieben worden {199}. Beide untersuchten SNPs liegen innerhalb von Solute Carrier Family Member 4/5 (SLC22A4/5) in einer hoch konservierten Region auf 5q31. Dort formen sie mit neun weiteren SNPs einen Haplotypen, der eine kausale Verbindung zu CD zeigt {199}. Der erste SNP in 5q31 ist rs2631367 in SLC22A5. Hierbei führt eine Transversion von Guanin zu Cytosin innerhalb der Promotorregion von SLC22A5 zu einer Veränderung der Transkription von Organic Cation Transporter 2 (OCTN2) {181}. Die Substitution von Guanin zu Cytosin liegt innerhalb eines Hitzeschock-Faktors (HSF), welcher als Transkriptionsfaktor für ein Hitzeschock Gen fungiert. HSF agiert als Bindungsfaktor für ein Hitzeschock-Element (HSE), welches 207 Basenpaare vor dem Startcodon liegt. Der Basenaustausch verhindert die Komplexbildung zwischen HSE und HSF, indem die Bindungsaffinität zu HSE abnimmt {181}. *Peltekova et al.* untersuchen weiterhin inwieweit diese Substitution Auswirkung auf die Promotoraktivität hat, hierbei zeigt sich eine signifikante Abnahme der Promotoraktivität bei Trägern von Cytosin im Vergleich zu Guanin. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass der Basenaustausch von Guanin ein funktionelles Promotorelement beeinträchtigt und dahingehend die Transkription beeinflusst {181}.

OCTN2 transportiert organische Kationen und Carnitin, wobei Carnitin über OCTN2 natriumabhängig transportiert wird. OCTN2 wird in Niere, Plazenta, Herz- und Skelettmuskulatur und innerhalb des Gastrointestinaltraktes exprimiert {215}. Da Carnitin eine wichtige Rolle innerhalb der beta-Oxidation von Fettsäuren spielt, beeinflusst eine verminderte Expression des Carnitintransporters den Carnitinspiegel intrazellulär {181}. *Chua et al.* sehen in erniedrigten Carnitinspiegeln intrazellulär und den damit verbundenen Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel und die Energieversorgung der Zelle einen prädisponierenden Faktor für CD {38}.

OCTN2 transportiert weiterhin auch Competence and spirulation Faktor (CSF), welcher als Signalmolekül bei der Kommunikation zwischen Bakterien fungiert {72}. CSF induziert Hitzeschockproteine, wie beispielsweise HSP25 und HSP70, welchen eine zytoprotektive Funktion zugeschrieben wird. Weiterhin aktiviert CSF intrazellulär auch Proteinkinase B und p38 mitogenaktivierte Proteinkinase (p38 MAPK), welche beide eine zentrale Rolle bei Zellwachstum und -stoffwechsel, sowie innerhalb des Zellzyklus zugeschrieben wird {72}. Beide Mechanismen spielen eine Rolle bei der Entstehung von CD, indem sie zu Verlust der epithelialen Barriere führen, sowie zellulären Stress durch reaktive Sauerstoffspezies bedingen können {130}.

rs1050152 in SLC22A4

Der zweite SNP in 5q31 betrifft ebenfalls einen Carnitintransporter und liegt innerhalb des Gens für Organic Cation Transporter 1 (OCTN1). rs1050152 in Exon neun von SLC22A4 bedingt durch die Substitution von Cytosin zu Thymin an Position 1672 eine Punktmutation. Dies führt zu einem Aminosäureaustausch Leucin zu Phenylalanin an Position 503 von OCTN1 {181}. OCTN1 ist als Protein aus 11 Transmembrandomänen und einer Bindungsstelle für Nukleotide aufgebaut {230}. Der Transport organischer Kationen durch OCTN1 läuft im Vergleich zu OCTN2 membranpotential-abhängig und pH-unabhängig ab {230}. OCTN1 wird in Knochenmark, Niere, Trachea und innerhalb des Dünndarms exprimiert {164}.

Der Basenaustausch in rs1050152 kann mit Veränderungen der Transportfunktion von OCTN1 in Verbindung gebracht werden. Hierbei liegt das funktionell beeinflusste Element des Transporters in einer Region nahe der elften Transmembrandomäne {181}. *Peltekova et al.* ist es möglich gewesen zu zeigen, dass der Aminosäureaustausch eine verminderte Affinität zu endogenen Substraten und Carnitin bedingt und eine erhöhte Affinität zu Xenobiotika. Diese veränderte Affinität von OCTN1 kann möglicherweise zu einer verringerten Aufnahme physiologischer Stoffwechselprodukte und einer erhöhten Aufnahme potentieller Toxine führen {181}. Neben einer verminderten Expression der Carnitintransporter wie im Fall von rs2631367, kann auch eine veränderte Transportfunktion den intrazellulären Carnitinspiegel herabsetzen und dahingehend Veränderungen für die Energieversorgung der Zelle bedingen {38; 181}. Beide beschriebenen Mechanismen können eine erhöhte Anfälligkeit für reaktive Sauerstoffspezies bedingen und dahingehend prädisponierend auf die Entstehung von CD einwirken {181}.

Weiterhin zeigen OCTN1^{-/-} Knockout Mäuse ein erhöhtes Risiko für Entzündung innerhalb des Gastrointestinaltraktes durch das Fehlen physiologischer Antioxidantien {106}, was ebenfalls die These unterstützt, dass Veränderungen in OCTN1 eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie von CD zugeschrieben werden kann.

rs1800629 in TNF-alpha

Der dritte untersuchte SNP in der vorliegenden quantitativen Analyse befindet sich innerhalb von Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF-alpha) auf Chromosom 6q21.3 {213}. rs1800629 bedingt eine Substitution von Guanin zu Adenin an Position 308 innerhalb des Promotors von TNF-alpha {195}. *Fowler et al.* sehen in einer erhöhten TNF-alpha Expression und Sekretion eine zentrale pathophysiologische Rolle bei der Entstehung von CD {67}. Diese These kann ebenfalls durch die Beobachtung gestützt werden, dass sich erhöhte TNF-alpha Konzentrationen innerhalb verschiedener Körperflüssigkeiten und Gewebe bei CD Patienten finden {213}. CD Patienten weisen unter anderem erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins in Serum, Stuhlgang und der entzündeten Mukosa selbst auf {213}. Des Weiteren beeinflusst TNF-alpha auch die Bildung von für CD typischen Granulomen innerhalb der Mukosa und erhöht die intestinale Permeabilität {195}. Die wichtige pathophysiologische Rolle von TNF-alpha bei CD zeigt sich außerdem darin, dass monoklonale Antikörper gegen TNF-alpha heutzutage eine zentrale Rolle bei der Therapie von CD einnehmen {213}.

Die Substitution von Guanin zu Adenin bei rs1800629 kann mit einer erhöhten Produktion von TNF-alpha sowohl in vivo, als auch in vitro in Zusammenhang gebracht werden {150}. *Wilson et al.* zeigen eine erhöhte

transkriptionelle Aktivität bei Trägern des selteneren A Allels im Vergleich zu Trägern des G Allels {261}, was eine mögliche Erklärung für die erhöhten TNF-alpha Konzentrationen bei Trägern des A Allels liefert. Die Träger der beiden Allele weisen jedoch keine unterschiedliche Affinität zu dem DNA Bindeprotein auf, weshalb der molekulare Prozess der erhöhten Transkriptionsaktivität ungeklärt bleibt {58}. Ein Erklärungsansatz für die erhöhte Transkriptionsaktivität bei Trägern des Polymorphismus bezieht sich auf Veränderungen der Chromatinstruktur, welche eine verstärkte Bindung von Transkriptionsfaktoren bedingt und dahingehend kausal auf den Mechanismus der Transkription Einfluss nimmt {261}. Zusammenfassend kann rs1800629 eine wichtige Rolle bei CD zugeschrieben werden, da sowohl die Transkription als auch die Proteinexpression von TNF-alpha durch diesen SNP beeinflusst werden {260}.

rs1045642 in MDR1

rs1045642 bedingt eine Substitution von Cytosin zu Thymin in Exon 26 von Multi-Drug-Resistance 1 (MDR1) {212}. MDR1 kodiert für einen Transporter aus der ATP-Binding-Kasette B1 Familie (ABCB1), Permeability Glykoprotein P (PGP), welcher unter Energieverbrauch körperfremde Stoffe aus der Zelle transportiert {71}. Viele exkretorisch tätigen Organe zeigen eine hohe Expression von PGP, beispielsweise Leber, Pankreas, Niere, sowie Jejunum und Kolon innerhalb des Gastrointestinaltraktes {235}. Die Expression von PGP in den genannten Organen soll aufgrund der Ausscheidung von Xenobiotika protektive Effekte für die Zelle haben {71}.

rs1045642 bedingt einen Basenaustausch von Cytosin zu Thymin an Position 3435, welcher eine wobble Position betrifft. Der Basenaustausch führt zu keinem Aminosäureaustausch innerhalb von PGP {96}. Homozygote Träger des selteneren T Allels des SNPs weisen eine signifikant niedrigere PGP Expression innerhalb intestinaler Enterozyten auf {96}. Da rs1045642 aufgrund seiner Lokalisation jedoch keinen Aminosäureaustausch des Proteins bedingt, erscheint eine kausale Funktion für die erniedrigten Expressionslevel in Zusammenhang mit weiteren Mutationen innerhalb von MDR1 zu stehen {231}. Neben einer erniedrigten Proteinexpression kann bei homozygoten Trägern des T Allels auch eine veränderte Aktivität des Transporters in vivo gemessen werden. Digoxin, welches als Substrat von PGP fungiert, zeigt bei homozygoten Trägern des T Allels erhöhte Serumkonzentrationen. Dieses Ergebnis kann als kongruent zu der erniedrigten intestinalen PGP Expression eingestuft werden {96}.

Des Weiteren weisen MDR1^{-/-} Knockout Mäuse selbst unter keimarmer Haltung ein hohes Risiko für die Entwicklung einer spontanen Kolitis auf {177}. Das Muster der Entzündung entspricht mit einer gestörten Epithelbarriere und Leukozyteninfiltrationen innerhalb der Mukosa einem ähnlichen Bild wie bei IBD {177}. Dies führt zu der Hypothese, dass PGP in seiner physiologischen Funktion an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion beteiligt ist, indem es den Eintritt von Bakterien in die Mukosa verhindert {71}. Da rs1045642 sowohl die Expression von PGP, als auch die Aktivität des Transporters beeinflusst, kann bei Trägern des selteneren T Allels ein prädisponierender Faktor für CD vermutet werden {96}.

rs13361189 in IRGM

rs13361189 bedingt eine Substitution von Thymin zu Cytosin in der Promotorregion von IRGM {126}. IRGM ist auf Chromosom 5q33.1 lokalisiert und kodiert für ein Protein, welches eine wichtige Funktion bei der

Autophagie der Zelle innehat {2}. Mittels Autophagie ist die Zelle in der Lage Xenobiotika, sowie veränderte Zellenorganellen innerhalb des Zytosols lysosomal abzubauen {28}. Durch den Abbau destrukturierter Zellorganellen und körperfremder Stoffe ist die Zelle weniger anfällig für reaktive Sauerstoffspezies. Autophagie bedingt auf diese Weise Homöostase für die Zelle {219}. IRGM wird eine Schlüsselrolle bei der Autophagie zugeschrieben, da es für die Induktion der Autophagie zuständig ist, indem es die Adenosinmonophosphatkinase (AMPK) aktiviert. AMPK phosphoryliert direkte Regulatoren der Autophagie, welche dadurch aktiviert werden und gemeinsam mit IRGM einen Komplex bilden, welcher Autophagie initiiert. Eine erhöhte Expression von IRGM bedingt eine verstärkte Aktivität und Phosphorylierung von AMPK. Neben AMPK werden weitere zentrale Regulatoren direkt durch IRGM induziert {36}.

rs13361189 zeigt in neuen Replikationsstudien eine signifikante Assoziation zu CD {180}. rs13361189 liegt in komplettem Linkage Disequilibrium (LD) mit einem kodierenden SNP rs10065172 in IRGM {180}, welcher eine veränderte Proteinexpression von IRGM bedingt. LD umschreibt das nicht zufällige Auftreten zweier Allele an unterschiedlichen Genorten {221}. *Brest et al.* ist es möglich gewesen zu zeigen, dass Träger des selteneren T Allels von rs10065172 eine verminderte Bindung zwischen mi-mRNA und RNA induced silencing Complex (RISC) aufweisen. Dies hat Einfluss auf die Regulation der mRNA, welche wiederum mit einer verminderten Proteinexpression von IRGM korreliert. Weiterhin korrelieren die erhöhten mi-mRNA Konzentrationen und die verminderte Proteinexpression mit einem herabgesetzten Efflux körperfremder Stoffe durch Autophagie {25}.

Ajayi et al. zeigen außerdem, dass auch Träger des selteneren C Allels von rs13361189 verminderte mRNA Level von IRGM in Serum und in Gewebeproben des Ileums aufweisen. Dies spricht ebenfalls für eine prädisponierende Rolle von rs13361189 bei CD {2}. *Duraes et al.* zeigen des Weiteren, dass rs13361189 mit einer phänotypischen Lokalisation von CD innerhalb des Ileums und des oberen GI-Traktes vergesellschaftet ist {54}, die in beiden Fällen mit einer negativen Prognose für den Verlauf der Erkrankung vergesellschaftet sind {271}.

rs744166 in STAT3

Bei rs744166 handelt es sich um einen intronischen Polymorphismus in Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) {61}. *Barett et al.* zeigen für den genannten SNP in GWAS eine signifikante Korrelation zu CD {13}. STAT3 fungiert als Transkriptionsfaktor, indem es durch Phosphorylierung aktiviert wird und anschließend in dimeren Komplexen in den Zellkern gelangt, um dort durch Bindung die Transkription zu induzieren {276}. Eine Aktivierung von STAT3 ist durch die Phosphorylierung der Janus-Kinase 1 und 2 (JAK 1, 2), sowie durch Tyrosinkinase 2 (TYK 2) möglich {109}. Die Kinasen wiederum werden durch Bindung einer Vielzahl an Zytokinen aktiviert und ermöglichen anschließend eine Bindung und Phosphorylierung von STAT3. Zur Gruppe der Kinase-aktivierenden Zytokine gehören beispielsweise Liganden der Interferon-gamma-Familie (INF-gamma), wie Interleukin 10, 20 und 22 (IL10, 20, 22), sowie Liganden der Glykoprotein 130 Familie (gp130), wie IL6 und 11 {109}. Eine pathophysiologische Rolle von STAT3 bei CD zeigt sich darin, dass STAT 3 eine vermehrte Aktivierung von T Helferzellen 17 (TH17) bedingt {39}. TH17 Zellen gehören zur Klasse der CD4⁺ T Zellen, welche innerhalb intestinaler Proben von CD Patienten in deutlich erhöhten Konzentrationen vorkommen, weshalb ihnen eine Rolle bei der

Pathophysiologie von CD zugeschrieben wird {87}. STAT3 wird zudem gemeinsam mit IL10 eine steuernde Funktion bei der Induktion beeinträchtigter regulatorischer T Zellen zugeschrieben {39}, welchen ebenfalls eine prädisponierende Rolle für CD zugeschrieben wird {239}. CD Patienten weisen innerhalb der Lamina propria erhöhte Konzentration von TH1 und TH17 Zellen auf {239}. IL 6 abhängige STAT3 Aktivierung induziert anti-apoptotische Gene in T Zellen und TNF-alpha. Durch die vermehrte Widerstandsfähigkeit der T Zellen gegen Zelltod und erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine kann eine intestinale Entzündung begünstigt werden {226}. *Tang et al.* zeigen des Weiteren, dass Träger des SNP rs744166 signifikant erhöhte STAT3 mRNA Konzentration in entzündeten gastrointestinalen Proben aufweisen im Vergleich zu nicht entzündeten Proben derselben Probanden. Weiterhin ist STAT3 nicht nur innerhalb des GI-Traktes vermehrt exprimiert, sondern auch innerhalb von Blutproben der CD Patienten {232}. *Tang et al.* zeigen weiterhin ebenfalls, dass STAT3 an der Differenzierung lymphoider Zellen des angeborenen Immunsystems beteiligt ist {232}, welche ebenfalls vermehrt innerhalb des Epithels und der Lamina Propria bei CD Patienten vorkommen. Träger des SNP von rs744166 weisen zudem höhere Konzentrationen von phosphoryliertem, aktiviertem STAT3 innerhalb der lymphoiden Zellen auf im Vergleich zu Trägern des wildtyp Allels {232}. Zusammenfassend kann man also sagen, dass Träger des Risikoallels eine erhöhte STAT3 Aktivierung in lymphoiden Zellen aufweisen, welcher eine prädisponierende Rolle bei CD zugeschrieben wird {232}.

rs2241880 in ATG16L1

Bei rs2241880 handelt es sich um einen kodierenden SNP, der durch eine Substitution von Adenin zu Guanin in Exon 9 von ATG16L1 einen Aminosäureaustausch von Threonin zu Alanin an Position 300 bedingt {274}. ATG16L1 ist als Protein N-terminal schraubig gewunden und weist C-terminal acht WD Wiederholungsmotive auf. Die WD Wiederholungsmotive sind aus 32 beta Strängen aufgebaut, die einen beta Propeller formen. rs2241880 ist innerhalb des dritten beta Strangs in einer hoch konservierten Region lokalisiert {85}.

Der SNP bedingt einen Aminosäureaustausch an Position 300 von ATG16L1 {274}. *Murthy et al.* ist es möglich gewesen zu zeigen, dass an Position 296 - 299 des Proteins eine Schnittstelle für Caspase 3 liegt, einem am Abbau des Proteins beteiligten Enzym {156}. Der SNP erhöht die Affinität von ATG16L1 zu Caspase 3, was unter Einwirkung von zellulärem Stress, wie im Fall von CD, zu vorzeitigem Abbau von ATG16L1 führen kann. Zu den Mechanismen, die zu einer vorzeitigen Aktivierung von Caspase 3 führen können, zählen entzündliche Vorgänge, zellulärer Stress durch reaktive Sauerstoffspezies oder Ligandenbindung an einen Apoptose-induzierenden Faktor {156}. Die vorzeitige Spaltung von ATG16L1 führt zu Bruchstücken von ATG16L1, welche wiederum die Autophagie körperfremder Stoffe vermindern. Die verminderte Abwehr gegen körperfremde Stoffe kann zu zellulärem Stress und Ausweitung der entzündlichen Vorgänge führen {156}. Interessanterweise führen Umweltfaktoren wie Rauchen und NSAID Gebrauch, welche selbst mit einem erhöhten Risiko für CD vergesellschaftet sind, ebenfalls zu einer vermehrten Aktivierung des Caspase 3 vermittelten vorzeitigem Abbau von ATG16L1 {141}. Diese Beobachtung zeigt wie komplex die pathophysiologischen Vorgänge bei CD sind und dass die Erkrankung

aus einem multifaktoriellen Zusammenspiel aus Genetik, Umweltfaktoren und dem Immunsystem selbst entsteht {239}.

Boada-Romero et al. zeigen weiterhin einen zusätzlichen Pathomechanismus des SNPs, welcher unabhängig von der erhöhten Affinität zu Caspase 3 den Prozess der Autophagie beeinträchtigt. Träger der Base Guanin, beziehungsweise der Aminosäure Alanin weisen innerhalb ihrer WD 40 Domäne eine verminderte Affinität zu einem Bindungsmotiv eines Transmembranproteins des Endosoms auf {19}. Diese verminderte Bindung bedingt eine fehlende Kennzeichnung des Endosoms für den Prozess der Autophagie und führt dahingehend zu einer verlängerten Bildung des Autophagosoms {19}. Dieser Prozess kann einen verminderten Abbau körperfremder Stoffe bedingen und dahingehend zu erhöhtem zellulären Stress der Zelle führen, was für CD typische entzündliche Vorgänge begünstigen kann {19}.

Duraes et al. können für rs2241880 eine signifikante Genotyp-Phänotyp Korrelation zeigen. Träger des G Allels zeigen eine signifikante Assoziation zu einer ilealen Lokalisation von CD, sowie zu einem Befall des oberen GI-Traktes {54}. Beide Faktoren sind mit einer negativen Prognose der Erkrankung vergesellschaftet {271}. In Bezug auf die Therapie zeigen Träger des Polymorphismus weder für Kortikosteroide, Biologicals oder Immunsuppressiva einen refraktären Verlauf {54}.

Fragestellung der vorliegenden quantitativen Analyse

Nach bisherigem Kenntnisstand ist die genaue Ätiologie von CD nicht geklärt. Es ist jedoch gezeigt worden, dass Umweltfaktoren, genetische Prädisposition und Lifestylefaktoren einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko von CD nehmen {239}. Neuere GWAS haben über 30 spezifische CD Loci identifiziert und über 200 Allele, die mit IBD in Verbindung gebracht werden können {132}. Ziel der vorliegenden quantitativen Analyse ist die Untersuchung der SNPs in SLC22A4/5, TNF-alpha, MDR1, IRGM, STAT3 und ATG16L1.

Für alle SNPs sind bereits einige Fall-Kontroll-Studien veröffentlicht worden, die zum Teil unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Assoziation zu CD zeigen. Daran können Unterschiede innerhalb des Studiendesign, welche die Zusammensetzung der CD Kohorte betreffen, beteiligt sein. Studien, welche keine optimale Kontrollpopulation aufweisen, weil sie das Hardy Weinberg Equilibrium (HWE) verletzen, können andere Ergebnisse zeigen als Studien, welche HWE-konform sind. Studien in verschiedenen ethnischen Gruppen können ein unterschiedliches Ergebnis bedingen. Es sind bereits Loci identifiziert worden, welche spezifisch für Kaukasier sein können, bei Asiaten jedoch nicht vorhanden sind, wie beispielweise SNPs in NOD2 {132}. Unterschiedlich große Fall- und Kontrollgruppen können ein unterschiedliches Ergebnis der Studien bedingen. So sind große Studien in der Lage auch kleine Effekte zu detektieren, während diese in kleinen Studien als nicht signifikant bewertet sein können.

Studien, welche in ihrer Fallgruppe einen hohen Anteil an Probanden mit Risikofaktoren, wie beispielsweise Rauchen oder einer familiären Vorbelastung mit IBD aufweisen, können unterschiedliche Ergebnisse zeigen als Studien mit Patienten ohne Risikofaktoren. Ziel der vorliegenden Metaanalyse ist es deshalb, den aktuellen wissenschaftlichen Stand der oben genannten SNPs zusammenzufassen.

Insgesamt werden im Rahmen der vorliegenden Analyse 52.159 Fälle und 67.250 gesunde Kontrollen zu den sieben SNPs untersucht. Aufgrund der großen Anzahl an Probanden kann eine Assoziation zu CD mit höherer Evidenz belegt werden, als dies bei Betrachtung einzelner Studien der Fall ist. Sensitivitätsanalysen

mit ausschließlich HWE konformen Studien ermöglichen eine kritische Betrachtung der Ergebnisse. Des Weiteren soll durch Subgruppenanalysen in verschiedenen Ethnien eine unterschiedliche Assoziation zwischen bestimmten Loci und CD detektiert werden können. Im Rahmen der vorliegenden Analyse werden alle Studien, welche über den Zugang der Saarländischen Landesbibliothek, sowie über die Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg eingesehen werden können, in einer Metaanalyse zusammengefasst.

Material und Methoden

Datenrecherche

Die hier vorliegende Metaanalyse ist anhand der PRISMA Checkliste durchgeführt worden {152}, welche aus einer Zusammenarbeit des Ottawa Hospital Research Institute und der University of Oxford hervorgegangen ist. Ziel der Checkliste ist eine standardisierte Vorgehensweise bei der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten, sodass die Ergebnisse verschiedener Arbeiten besser vergleichbar sind.

Es ist zuerst eine computerbasierte Datensuche mit Hilfe von Medical Subject Headings (Mesh Terms) innerhalb der frei zugänglichen Datenbank Pubmed durchgeführt worden. Durch die Systematik von Mesh Terms können wissenschaftliche Arbeiten zu einer sehr spezifischen Fragestellung gefunden werden. Die Systematik besteht aus kontrollierten Fachbegriffen. Innerhalb der Datenbank werden alle nachgewiesenen Artikel mit einem oder mehreren Fachbegriffen verknüpft, auf diese Weise lassen sich inhaltlich bewertete Artikelnachweise finden und ermöglichen eine spezialisierte Suche zu einer bestimmten Fragestellung. Die unterschiedlichen Mesh Terms können mithilfe der Booleschen Operatoren „AND“, „OR“ und „NOT“ verknüpft werden. Dies ermöglicht eine sehr spezifische Datensuche, bei welcher nicht relevante Artikel ausgeschlossen werden können {143}. In der hier vorliegenden Metaanalyse soll die genetische Prädisposition zu CD anhand von SNPs näher untersucht werden. Der gesuchte Mesh Term soll möglichst breit verschiedene Polymorphismen abdecken und liefert unter dem Suchbegriff

```
((("Crohn Disease/genetics"[Mesh] OR "Crohn Disease/statistics and numerical data"[Mesh] )) AND ( "Disease Susceptibility"[Mesh] OR "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] )) AND ( "Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh] ) 772 Ergebnisse (letzte Aktualisierung 13.06.2020, 11:44 Uhr).
```

Ein- und Ausschlusskriterien der Metaanalyse

Die Studien unter dem oben genannten Suchbegriff sind in der ersten Datensichtung orientierend auf die unterschiedlichen Polymorphismen hin ausgewertet worden, um eine Übersichtsdatenbank für die Auswahl der SNPs der Metaanalyse zu erstellen. Hierbei sind ebenfalls Metaanalysen zu Polymorphismen und CD in einer separaten Tabelle ausgewertet worden.

Alle Studien sind mit speziellen In- und Exklusionskriterien zur Datenerhebung durchgesehen worden. Da im Rahmen der Metaanalyse sowohl das dominante, als auch das rezessive Modell untersucht wird, muss sowohl für die Fall-, als auch für die Kontrollgruppe die Genotypenverteilung vorliegen. Diese werden entweder als absolute Zahlen erhoben, oder durch die Odds Ratio (OR) und das 95% Konfidenzintervall (CI)

für das rezessive und das dominante Modell. Studien, in denen lediglich die Minor allele frequency (MAF) oder Allelhäufigkeiten angegeben sind, werden ausgeschlossen, da nicht immer sicher nachvollzogen werden kann, dass das Hardy Weinberg Equilibrium (HWE) für die Kontrollgruppe erfüllt ist (Daten zum Teil nicht angegeben). Bei den eingeschlossenen Studien muss es sich um Primärstudien, die über ein Fall-Kontroll-Studiendesign verfügen, handeln. Als untere Grenze für die Fall- und Kontrollgruppe sind 45 Teilnehmer festgelegt worden. Studien, deren Volltext nicht auf Englisch verfügbar ist, sind nicht eingeschlossen worden. Reviews ohne Genotypenverteilung sind ebenfalls nicht eingeschlossen worden.

Wenn in Reviews Studien zitiert werden, in welchen eine Assoziation zwischen einem bestimmten SNP und CD gezeigt werden kann, so sind die zitierten Primärstudien einzeln auf Eligibilität untersucht worden. Sollte eine Studie die Assoziation von Polymorphismen zu einer bestimmten phänotypischen Ausbreitung von CD im Rahmen der Montreal Klassifikation untersucht haben, so sind nur die Daten der Genotypenverteilung für die Prädisposition für CD im Allgemeinen erhoben worden. Studien, welche ausschließlich das Ansprechen auf Medikamente in Abhängigkeit eines bestimmten Polymorphismus untersuchen, sind ebenfalls nicht eingeschlossen worden.

Werden in einer Studie bestimmte Untergruppen wie beispielsweise adult-onset und childhood-onset CD untersucht, so sind diese als eine Gruppe zusammengefasst worden. Studien, welche als Fallgruppe ausschließlich Patienten mit UC behandeln, können ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Wenn innerhalb einer Studie mehrere unterschiedliche Polymorphismen untersucht werden, so sind diese separat für jeden Polymorphismus einzeln ausgewertet worden. Wenn innerhalb einer Studie mehrere separate Fall- und Kontrollgruppen untersucht werden, können diese jeweils als mehrere voneinander unabhängige Studien gewertet werden.

Datengewinnung

Die 772 Studien sind mit den oben beschriebenen Inklusionskriterien analysiert worden, wodurch eine Übersichtsdatenbank für die Auswahl der in der Metaanalyse untersuchten Polymorphismen erstellt worden ist (siehe USB Stick, beigelegt im Umschlag). Für die Datenbank sind folgende Informationen extrahiert worden:

Autor, Titel, Erscheinungsjahr, Journal, Herkunftsland der Studienteilnehmer, Anzahl der Fälle und Kontrollen, HWE erfüllt, MAF, Referenz-Single-Nucleotid-Identifikationsnummer (kurz rs-SNP-ID), Gen, Position innerhalb des Gens, sowie die absoluten Zahlen der Genotypenverteilung.

Metaanalysen sind in einer separaten Tabelle ausgewertet worden, dabei sind die folgenden Daten erhoben worden: Autor, Titel, Anzahl der eingeschlossenen Studien, Anzahl der Fälle und Kontrollen, untersuchte Polymorphismen, Zeitraum der eingeschlossenen Studien, rs-SNP-ID-Nummer und ob eine signifikante Assoziation zu Morbus Crohn gezeigt werden kann.

Die mithilfe des Mesh Terms gefundenen 772 Studien liefern eine Tabelle mit insgesamt 891 Einträgen zu Polymorphismen aus 120 Genen. Die Datenbanken sind anschließend nach Genen sortiert und ausgewertet worden. Hierbei ist für Gene mit vielversprechenden Ergebnissen eine neue Excel Tabelle erstellt und nach den unterschiedlichen Polymorphismen geordnet worden. Dabei sind die Polymorphismen mit den meisten Treffern nochmals in einer separaten Datensuche untersucht worden. Die unterschiedlichen Synonyme der

Polymorphismen sind mit Hilfe von SNPedia {159}, dbSNP {144}, sowie mit Hilfe der Human Genome Variation Society Datenbank {147} vervollständigt worden.

Für alle vielversprechenden SNPs ist untersucht worden, wie viele Treffer durch eine gezielte Suche erzielt werden können, wann die letzte Metaanalyse publiziert worden ist und wie viele neue Studien seither veröffentlicht worden sind. Nach Gesamtschau aller Ergebnisse sind nur Polymorphismen eingeschlossen, worden, zu welchen seit der letzten Metaanalyse mindestens vier neue potentielle Studien veröffentlicht worden sind. Weiterhin spielt bei der Auswahl der Polymorphismen auch die Position innerhalb des Gens eine Rolle, da SNPs innerhalb exonischer Regionen oder des Promotors wahrscheinlicher eine regulatorische Funktion auf das nachfolgende Protein ausüben. Es wird daher angenommen, dass diese eher kausal einen prädisponierenden Faktor darstellen, im Gegensatz zu SNPs innerhalb nicht-kodierender intronischer Regionen.

Polymorphismen in Solute Carrier Family Member 4 und 5 (SLC22A4/5), Signal Transducer And Activator of Transcription 3 (STAT3), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), Tumor Necrosis Super Family 15 (TNFSF15), Interleukin 10 (IL10), Toll like Rezeptor 4 (TLR4), Immunity Related GTPase Family M (IRGM), Disks Large Homolog 5 (DLG5), Inflammatory Bowel Disease 5 (IBD5), Interleukin 23 Rezeptor (IL23R), Autophagy Related 16 Like 1 (ATG16L1), Multi Drug Resistance 1 (MDR1) und Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2 (NOD2) haben vielversprechende Ergebnisse geliefert, um in die Metaanalyse eingeschlossen zu werden.

Es können insgesamt 27 Ergebnisse für neun unterschiedliche Polymorphismen innerhalb von SLC22A/5 identifiziert werden, wovon zwei SNPs in eine gezielte Suche eingeschlossen werden können. Für rs1050152 (OCTN1, C1672T) innerhalb von Exon neun in SLC22A4 und rs2631367 (OCTN2, G207C) innerhalb der Promotorregion von SLC22A5 können jeweils 11 Ergebnisse in der Übersichtstabelle identifiziert werden. Die beiden Polymorphismen sind 2012 in der letzten Metaanalyse untersucht worden {264}. Außerdem können jeweils vier neue Studien in einer systematischen Suche gefunden werden (Stand 20.09.2020, 12:12 Uhr), weshalb beide SNPs in die vorliegende Metaanalyse eingeschlossen werden.

Die Übersichtstabelle liefert 14 Einträge für neun verschiedene Polymorphismen innerhalb von STAT3. Hierbei liefert rs744166 (31313T>C), welcher nahe Intron 2 liegt, die meisten Ergebnisse in der Übersichtsdatenbank. Die letzte Metaanalyse ist 2014 publiziert worden {276}. Zudem liefert eine systematische Suche auf Pubmed vielversprechende Ergebnisse und vier neue Studien (Stand 20.09.2020, 11:00 Uhr), weshalb dieser SNP ebenfalls Eingang in die vorliegende Metaanalyse gefunden hat.

Für TNF-alpha können 25 Ergebnisse zu sechs verschiedenen Polymorphismen innerhalb der Übersichtsdatenbank identifiziert werden. Hierbei können rs1800629 (-308A>G, TNF-308, Promotor) und rs1799724 (-857T>C, Promotor) für eine gezielte Suche ausgewählt werden. -857T>C liefert in einer gezielten Datensuche weniger als vier potentielle Studien, weshalb dieser SNP ausgeschlossen worden ist. -308A>G liefert 10 Ergebnisse innerhalb der Übersichtsdatenbank, sowie mehr als vier neue Studien seit der letzten Metaanalyse {139} und ist daraufhin in diese Metaanalyse eingeschlossen worden (Stand 20.09.2020, 10:00 Uhr).

TNFSF15 liefert 35 potentielle Studien zu 11 verschiedenen Polymorphismen innerhalb der Übersichtsdatenbank. Hierbei werden rs3810936 (-15524G/A, Exon vier), rs6478108 (-9706 G/A, Promotor) und rs78486 für eine gezielte Suche ausgewählt. Für alle drei Polymorphismen kann in einer gezielten Suche

eine aktuelle Metaanalyse von 2018 identifiziert werden {90}. Des Weiteren können weniger als vier neue Studien gefunden werden (Stand 20.08.2020, 12:12 Uhr), weshalb diese Polymorphismen nicht eingeschlossen worden sind.

Für IL10 können durch die Übersichtsdatenbank 23 Ergebnisse zu neun verschiedenen Polymorphismen identifiziert werden. Hierbei liefern rs1800896, rs1800872 und rs1800871 innerhalb des Promotors von IL10 die meisten Ergebnisse. Zu allen drei Polymorphismen ist 2020 eine neue Metaanalyse publiziert worden {225}, weshalb diese auch ausgeschlossen werden müssen.

Für TLR4 können 21 Ergebnisse zu fünf SNPs festgestellt werden. Hierbei zeigen sich rs4986791 (Thr399Ile, T399I) und rs4986790 (Asp299Gly, -896A/G) als vielversprechende Polymorphismen. Leider kann auch hier in einer zielgerichteten Suche eine aktuelle Metaanalyse von 2019 identifiziert werden {251}, weshalb auch diese beiden Polymorphismen ausgeschlossen werden.

Innerhalb der Übersichtsdatenbank können für das Gen IRGM 25 Studien zu sechs verschiedenen Polymorphismen identifiziert werden. Hierbei fällt die nähere Auswahl auf rs10065172 (Exon 2), rs4958847 (Intron) und rs13361189 (Promotor). Für alle drei Polymorphismen ist 2014 eine aktuelle Metaanalyse publiziert worden {126}, weshalb alle drei vielversprechend für eine Auswahl für die vorliegende Metaanalyse sind. Jedoch können für rs13361189 in einer systematischen Datensuche die meisten neuen Studien seit der letzten Metaanalyse ausfindig gemacht werden, weshalb dieser Polymorphismus Eingang in die vorliegende Metaanalyse gefunden hat (Stand 20.09.2020, 12:12 Uhr).

Für DLG5 können 18 Ergebnisse zu 10 verschiedenen Polymorphismen identifiziert werden, wobei für rs1248634 (R30Q) die meisten Treffer ausgemacht werden können. Die letzte Metaanalyse ist 2016 publiziert worden {127}, leider können weniger als vier neue potentielle Studien (Stand 20.08.2020, 12:12 Uhr), welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen, identifiziert werden. Daraufhin muss auch dieser Polymorphismus ausgeschlossen werden.

Für IBD5 können innerhalb der Übersichtsdatenbank 22 Einträge zu neun verschiedenen Polymorphismen ausfindig gemacht werden. Hierbei fällt die nähere Auswahl für die vorliegende Metaanalyse auf rs11739135 (IGR2198a) und auf rs12521868 (IGR2096a). Die letzte Metaanalyse ist 2011 publiziert worden {252}. Leider können auch für diese beiden SNPs in einer präzisen Suche weniger als vier neue Studien seither gefunden werden (Stand 16.9.2020, 11:30), weshalb auch diese wieder ausgeschlossen worden sind.

IL23R präsentiert sich mit 86 Ergebnissen zu 20 verschiedenen Polymorphismen als erfolgsversprechend, um Eingang in die vorliegende Metaanalyse zu finden. Dabei wird für rs1004819 (Intron 5), rs1495965 (Intron 4), rs2201841 (Intron 4), rs7517847 (Intron 6) und rs10889677 (Intron 4) eine systematische Suche durchgeführt. Leider kann für alle genannten Polymorphismen eine aktuelle Metaanalyse von 2017 gefunden werden {182} und für keinen der fünf SNPs können vier neue Studien seither ausfindig gemacht werden (Stand 20.09.2020, 12:12 Uhr), weshalb eine erneute Untersuchung keine neuen Ergebnisse zu der vorangegangenen Metaanalyse zeigen würde.

Für ATG16L1 können 40 Ergebnisse zu 17 verschiedenen Polymorphismen ausgemacht werden. Hierbei ist rs2241880 (T300A, Thr300Ala, Exon acht) in einer systematischen Suche näher untersucht worden. Die letzte Metaanalyse ist 2017 publiziert worden {274}, es sind jedoch fünf neue Studien seither veröffentlicht worden, weshalb dieser SNP in die vorliegende Metaanalyse eingeschlossen wird.

Innerhalb von MDR1 können 38 Ergebnisse zu 17 verschiedenen SNPs gefunden werden. Hier werden rs1045642 (C3435T; Exon26), rs2032582 (G2677T; Exon 21) und rs1128503 (C1236T; Exon 12) nochmals separat untersucht. Für G2677T kann eine Metaanalyse von 2012 gefunden werden {277}, jedoch erfüllen weniger als vier neue Studien die oben genannten Einschlusskriterien (Stand 20.09.2020, 12:12 Uhr), weshalb dieser Polymorphismus nicht eingeschlossen werden kann. Die letzte thematisch passende Metaanalyse für C3435T und C1236T ist 2015 publiziert worden {212}. Da jedoch nur für C3435T mindestens vier neue Studien identifiziert werden können (Stand 20.09.2020, 12:12 Uhr), findet dieser SNP Eingang in die vorliegende Metaanalyse.

Für NOD2/CARD15 werden 91 Ergebnissen zu 13 verschiedenen Polymorphismen ausfindig gemacht. rs2066844 (R702W, Arg702Trp; Exon vier), rs2066845 (G908R, Gly908Arg; Exon acht) und rs2066847 (3020insC, Leu1007fsinsC; Exon 11) stellen alle drei vielversprechende Kandidaten dar. Alle drei SNPs sind bereits in vielen Metaanalysen untersucht worden und zeigen eine deutliche Assoziation zu CD. Da jedoch alle drei bereits Eingang in die aktuelle Leitlinie der AWMF {190} gefunden haben, werden diese nicht erneut in der vorliegenden Metaanalyse untersucht. Tabelle 1 soll die Systematik der Datenerhebung graphisch veranschaulichen.

Gen	Anzahl Studien Übersichtsdatenbank	Anzahl potentieller SNPs	Vielver- sprechende SNPs	letzte Metaanalyse	neue Studien seit letzter Metaanalyse
SLC22A5	27	9	rs2631367	2012{264}	4
SLC22A4	27	9	rs1050152	2012{264}	4
STAT3	14	9	rs744166	2014{276}	4
TNF-alpha	25	6	rs1800629	2015{139}	4
TNF-alpha	25	6	rs1799724	2015{139}	2
TNFSF15	35	11	rs3810936	2018{90}	2
TNFSF15	35	11	rs6478108	2018{90}	1
TNFSF15	35	11	rs78486	2018{90}	2
IL10	23	9	rs1800896	2020{225}	0
IL10	23	9	rs1800872	2020{225}	0
IL10	23	9	rs1800871	2020{225}	0
TLR4	21	5	rs4986791	2019{251}	1
TLR4	21	5	rs4986790	2019{251}	1
IRGM	25	6	rs10065172	2014{126}	2
IRGM	25	6	rs4958847	2014{126}	3
IRGM	25	6	rs13361189	2014{126}	4
DLG5	18	10	rs1248634	2016{127}	2
IBD5	22	9	rs11739135	2011{252}	3
IBD5	22	9	rs12521868	2011{252}	3
IL23R	86	20	rs1004819	2017{182}	2
IL23R	86	20	rs1495965	2017{182}	1
IL23R	86	20	rs2201841	2017{182}	2
IL23R	86	20	rs7517847	2017{182}	3
IL23R	86	20	rs10889677	2017{182}	1
ATG16L1	40	17	rs2241880	2017{274}	5

MDR1	38	17	rs1045642	2015{212}	4
MDR1	38	17	rs2032582	2015{212}	3
MDR1	38	17	rs1128503	2012{277}	3
NOD2/CARD15	91	13	rs2066844	2017{111}	15
NOD2/CARD15	91	13	rs2066845	2017{111}	15
NOD2/CARD15	91	13	rs2068847	2017{111}	14

Tabelle 1 - Systematik der Datenerhebung - eingeschlossene Polymorphismen

Beige hinterlegt = eingeschlossene SNPs

Im nächsten Schritt werden die ausgewählten Polymorphismen mit einem gesonderten Suchbegriff auf Pubmed auf weitere bisher nicht entdeckte Studien untersucht. Die Systematik der Datenerhebung der ausgewählten Polymorphismen wird im Ergebnisteil nochmals ausführlich anhand eines Flussdiagramms dargestellt. Insgesamt können sieben Polymorphismen in sechs unterschiedlichen Genen eingeschlossen werden.

Für die abschließende Datenerhebung der ausgewählten Polymorphismen werden folgende Daten aus den Studien entnommen: Titel, Autor, Erscheinungsjahr, Ethnizität und Herkunftsland der Studienteilnehmer, Journal, Größe der Fall- und Kontrollgruppe. Des Weiteren wird der Anteil an Männer und Frauen in beiden Gruppen bestimmt, sowie das mittlere Alter und die Standardabweichung (SD) in Jahren, falls diese verfügbar sind.

In wenigen Studien ist nicht für die komplette Fall- oder Kontrollgruppe der CD Kohorte der Anteil an Männer und Frauen explizit angegeben. Die Geschlechterverteilung der CD Kohorte wird somit post-hoc aus den vorliegenden Angaben der IBD Kohorte berechnet.

In der Fallgruppe werden zusätzlich Daten bezüglich des Raucherstatus und der familiären Vorgeschichte mit IBD erhoben, falls diese Informationen angegeben sind. Bezüglich des Raucherstatus werden ehemalige Raucher und aktive Raucher zusammengefasst. Außerdem wird das Klinikum und die Methode der Genotypisierung entnommen. Dies dient vor allem dem Ausschluss von Duplikaten, beziehungsweise bereits früher veröffentlichten Daten. Falls angegeben, werden Daten zum HWE für die Kontrollgruppe entnommen. Auch die MAF und absoluten Zahlen der Genotypenverteilung in Fall- und Kontrollgruppe werden extrahiert. Wenn mehrere Subgruppen, wie adult-onset und childhood-onset CD berücksichtigt worden sind, so werden diese als eine Gruppe zusammengefasst. Falls keine Angaben zu den MAF gegeben sind, so werden diese rückwirkend aus der Genotypenverteilung berechnet. Außerdem wird aus der Genotypenverteilung mithilfe des Chi² Tests berechnet, ob das HWE für die Kontrollgruppe erfüllt ist. Dieses Ergebnis wird mit den Angaben aus den wissenschaftlichen Arbeiten verglichen, da dort zum Teil unterschiedliche Signifikanzniveaus angegeben sind.

Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen werden mithilfe des Computerprogramms Stats Direct Version 3.3.4 (Stats Direct Ltd., Meyerside, UK) durchgeführt. Zur Erstellung aller Tabellen und Verwaltung der Daten ist Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet worden. Alle Berechnungen, sowie die Forest und Funnel Plots der Metaanalyse sind mithilfe von Stats Direct Version 3.3.4 erstellt worden. Die

Flussdiagramme der Datenerhebung der einzelnen Polymorphismen innerhalb des Ergebnisteils werden mithilfe von Adobe Illustrator 24.3. (Adobe Inc., San Jose, USA) erstellt. Die Boxplots und die dazugehörige deskriptive Statistik über die erhobenen Daten der Studien werden mithilfe von Graph Pad Prism Version 9 (Graph Pad Software, San Diego, USA) erstellt.

Als Präsentationsform der Ergebnisse wird eine dichotome Darstellungsform gewählt. Dabei wird das Ergebnis mithilfe der OR und dem dazugehörigen 95% CI für das jeweilige Modell dargestellt. Studien, welche innerhalb ihres 95% CI die Zahl eins einschließen, werden als nicht signifikant bewertet. Des Weiteren kann anhand des Wertes der OR ein protektiver oder risikoerhöhender Effekt für CD bestimmt werden. Wenn für die gepoolte OR Werte kleiner eins bestimmt werden, so kann daraus geschlossen werden, dass Träger des Polymorphismus ein geringeres Risiko für CD aufweisen, als Träger des wildtyp Allels. Liegt die gepoolte OR jedoch über eins, so weisen Träger des mutierten Allels ein höheres Risiko für CD auf als Träger des wildtyp Allels.

Der mithilfe des Cochran's Q Test bestimmte p-Wert gibt vor, auf welches Berechnungsmodell zurückgegriffen werden soll. Bei einem p-Wert größer oder gleich 0,05 wird die Nullhypothese, dass Homogenität zwischen den Studien vorliegt, beibehalten und auf das Fixed Effects Modell zurückgegriffen. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 muss diese verworfen werden und das Randoms Effects Modell verwendet werden [92].

Innerhalb des Fixed Effects Modells wird angenommen, dass alle Studien einem wahren Effekt unterliegen. Individuelle und unbeobachtete Effekte werden als zeitlich konstant und fix angenommen, während innerhalb des Random Effects Modell diese als zufällige Effekte interpretiert werden. Das Random Effects Modell versucht Effekte von Einflussfaktoren, die sich zwischen den verschiedenen Studien unterscheiden, sowie Effekte, die auf Einflussfaktoren innerhalb der Studie zurückzuführen sind, zu schätzen. Demgegenüber wird innerhalb des Fixed Effects Modell nur der Effekt, durch Einflussfaktoren innerhalb einer Studie berücksichtigt. Vereinfachend gesagt wird innerhalb des Random Effects Modell eine Heterogenität unter den Studien berücksichtigt, während das Fixed Effects Modell Homogenität annimmt. Des Weiteren unterscheiden sich beide Modelle durch die Größe des CI. Innerhalb des Fixed Effects Modell ist das CI kleiner, während es unter dem Random Effects Modell weiter gefasst ist [155]. Zu allen Polymorphismen werden Analysen für das dominante und das rezessive Modell durchgeführt. Tabelle 2 zeigt die Genotypenverteilungen für beide Modelle.

Polymorphismus/Gen	Dominantes Modell	Rezessives Modell
rs2631367/SLC22A5	CC+GC vs. GG	CC vs. GC+GG
rs1050152/SLC22A4	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
rs1800629/TNF-alpha	AA+AG vs. GG	AA vs. AG+GG
rs1045642/MDR1	TT+CT vs. CC	TT vs. CT+CC
rs13361189/IRGM	CC+CT vs. TT	CC vs. CT+TT
rs744166/STAT3	CC+CT vs. TT	CC vs. CT+TT
rs2241880/ATG16L1	GG+AG vs. AA	GG vs. AG+AA

Tabelle 2 - Genotypenverteilung des dominanten/rezessiven Modells der eingeschlossenen Polymorphismen

Dominantes Modell = Träger des homozygot mutierten Allels + heterozygote Träger vs. homozygote Träger des wildtyp Allels, rezessives Modell = Träger des homozygot mutierten Allels vs. heterozygote Träger + Träger des homozygoten wildtyp Allels, vs. = versus

Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse der Metaanalyse werden Forest Plots für das dominante und das rezessive Modell erstellt. Hierbei wird für die einzelnen Studien die OR und das 95% CI angegeben. Des Weiteren wird der Egger Test durchgeführt und Funnel Plots erstellt, um eine mögliche Publikationsbias zwischen den eingeschlossenen Studien zu detektieren.

Jeder Punkt innerhalb des Funnel Plots stellt eine Studie dar, wobei die Studien anhand ihrer logarithmierten OR gegen den Standardfehler aufgetragen werden {56; 119}. Die senkrechte Linie innerhalb des Funnel Plots stellt die logarithmierte OR aller Studien dar. Des Weiteren können Studien, welche links davon liegen als risikoerniedrigend im Vergleich zur gesamten Analyse aller Studien gewertet werden und Studien, welche rechts davon liegen als risikoerhöhend. Studien mit großer Fallzahl und kleinem Standardfehler, welche auch kleine Effekte detektieren können und deshalb besonders wahr einen Effekt abbilden, liegen an der Spitze des Dreiecks innerhalb des Funnel Plots. Studien mit sehr kleiner Fallzahl und größerem Standardfehler liegen nahe an der x-Achse, Richtung Basis des Dreiecks {56}.

Liegt der p-Wert des Egger Test unter 0,05 oder eine asymmetrische Verteilung der Studien innerhalb des Funnel Plots vor, so kann eine Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden {57; 89}.

Um ein unterschiedliches Risiko zwischen einem Polymorphismus und CD in verschiedenen ethnischen Populationen untersuchen zu können, werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Hierbei werden eine kaukasische, asiatische und eine gemischte Population analysiert, falls für alle Untergruppen genügend Daten vorhanden sind. Innerhalb der verschiedenen Subgruppen wird eine Assoziation zu CD ebenfalls anhand des dominanten und rezessiven Modells untersucht.

Für eine kritische Betrachtung der Ergebnisse werden ebenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in welchen nicht HWE-konforme Studien ausgeschlossen werden. Studien, bei denen eine Berechnung des HWE aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist, weil in der Primärliteratur nur Daten für das dominante oder rezessive Modell gegeben sind, werden ebenfalls ausgeschlossen. Die Berechnung des HWE wird mithilfe des Chi² Tests durchgeführt, das Signifikanzniveau wird auf 0,05 festgelegt.

Des Weiteren werden Studien mit anderem Basenaustausch, welche in der Hauptanalyse ausgeschlossen werden, in einer gesonderten Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Hierbei werden jeweils die Genotypenverteilungen unabhängig von der jeweiligen Basensubstitution als homozygot mutiert, heterozygot und homozygot wildtyp zusammengefasst. Eine gesonderte Tabelle führt diese Studien mit Genotypenverteilung nochmals ausführlich im jeweiligen Kapitel auf.

Ergebnis

rs2631367 in SLC22A5

Flussdiagramm

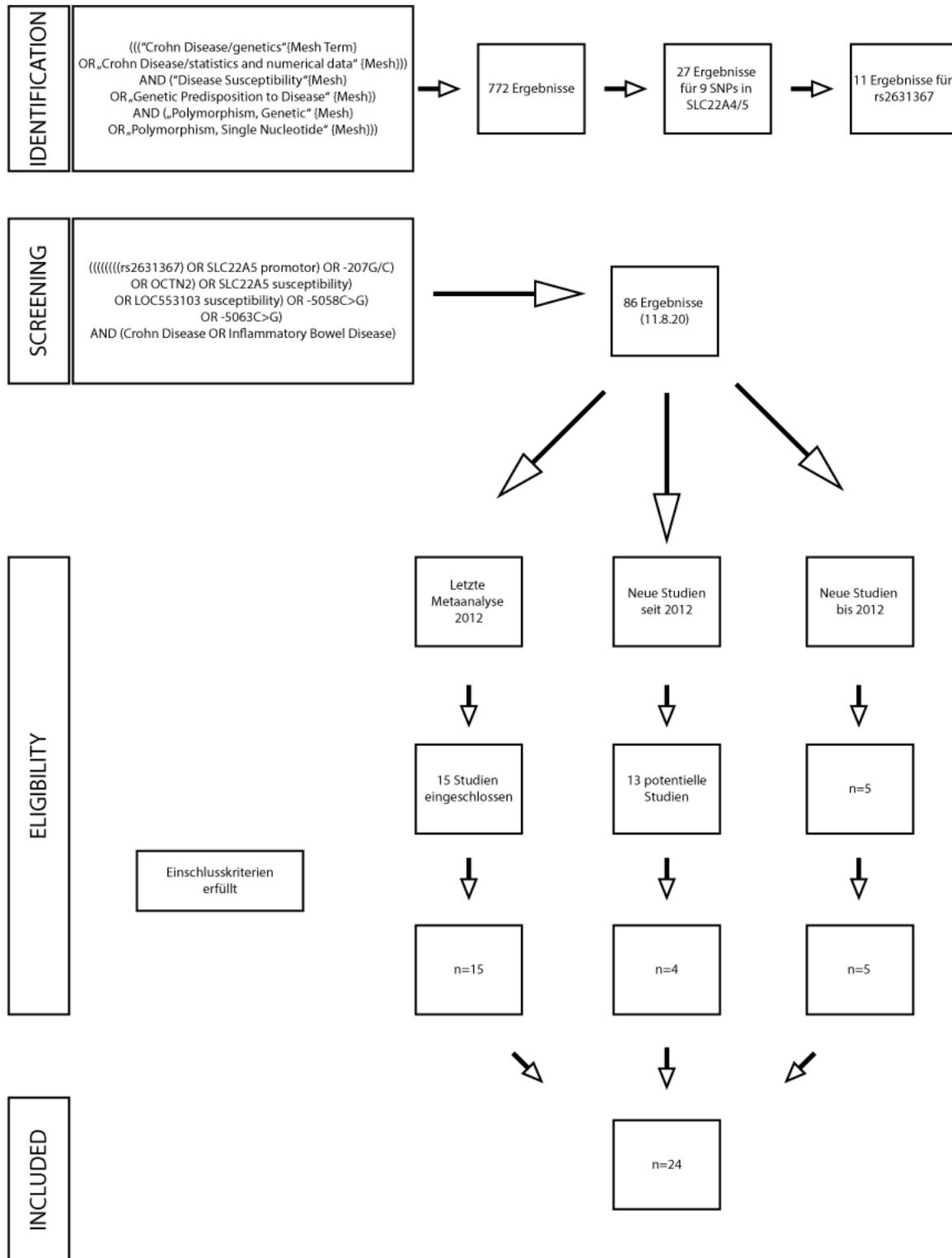


Abbildung 5 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs2631367

Vorliegende Abbildung zeigt den Weg der Datenerhebung für rs2631367 (letzte Aktualisierung der Suchbegriffe 11.8.2020). Mithilfe der durch Mesh Terms erstellten Übersichtsdatenbank können 11 passende Studien für rs2631367 identifiziert werden. Mit einer spezifischen Datensuche durch den Suchbegriff

(((((rs2631367) OR SLC22A5 promotor) OR -207G/C) OR OCTN2) OR SLC22A5 susceptibility) OR LOC553103 susceptibility) OR -5058C>G) OR -5063C>G) AND (crohn disease OR inflammatory bowel disease) können 86 Treffer auf Pubmed erzielt werden (11.8.2020).

Die letzte Metaanalyse zu diesem SNP und der Suszeptibilität zu CD ist 2012 veröffentlicht worden und schließt 15 Studien ein {264}. Seither sind 13 neue Studien veröffentlicht worden, von welchen vier Studien die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen. Des Weiteren sind fünf weitere Studien im Zeitraum bis 2012 gefunden worden, welche nicht in der letzten Metaanalyse verwendet werden, sodass insgesamt neun weitere neue Studien in die aktuelle Metaanalyse Eingang finden. Insgesamt kann anhand von 24 Studien die Assoziation zwischen rs2631367 und CD in der vorliegenden Metaanalyse untersucht werden. Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es sind 24 Studien aus 17 verschiedenen Ländern in die vorliegende Analyse eingeschlossen worden. Dabei stammt eine Studie aus Neuseeland, drei aus Amerika, fünf Arbeiten aus Asien und 15 aus Europa. Die eingeschlossenen Studien sind in einem Zeitraum zwischen 2004 und 2012 publiziert worden (Tabelle 3).

Insgesamt untersucht die vorliegende Analyse kumuliert 6183 Probanden in der Fallgruppe und 7168 gesunde Probanden in der Kontrollgruppe (Tabelle 3). Die Größe der Studien divergiert in der Fallgruppe zwischen 59 und 625 Patienten, demgegenüber umfasst die kleinste Studie in der Kontrollgruppe 49 Probanden und die größte Studie 1012 (Tabelle 3, Abbildung 6). Der Mittelwert der Studiengröße beträgt in der Fallgruppe $257,6 \pm 170,9$ Teilnehmer, in der Kontrollgruppe $298,7 \pm 230,5$ Teilnehmer (Tabelle 19 im Anhang)

Der prozentuale Männeranteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 33 und 71%, während der prozentuale Frauenanteil Werte zwischen 29 und 67% erreicht (Tabelle 3, Abbildung 6). Im Mittel liegt der Männeranteil in der Fallgruppe bei $49,67 \pm 10,48\%$, während der Frauenanteil $50,74 \pm 10,25\%$ beträgt (Tabelle 19 im Anhang). In fünf Studien sind keine Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung in der Fallgruppe zu finden {38; 106; 122; 238; 265}. In der Kontrollgruppe liegt der Männeranteil zwischen 27 und 65%, während der Frauenanteil zwischen 35 und 73% schwankt (Tabelle 3, Abbildung 6). Der mittlere Männeranteil liegt in der Kontrollgruppe bei $48,6 \pm 9,66\%$, während im Mittel der Frauenanteil $51,47 \pm 9,7\%$ beträgt (Tabelle 19 im Anhang). Neun Studien machen keine Angaben über die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe {38; 51; 76; 106; 122; 125; 236; 238; 265}.

Das mittlere Alter schwankt in der Fallgruppe zwischen 11,7 und 47,9 Jahren (Tabelle 3, Abbildung 7), in fünf Arbeiten sind keine Angaben diesbezüglich zu finden {38; 106; 122; 142; 265}. Im Mittel beträgt das mittlere Alter der Fallgruppe $33,69 \pm 9,62$ Jahre (Tabelle 19 im Anhang). In der Kontrollgruppe divergiert das mittlere Alter der Probanden zwischen 12 und 48 Jahren (Tabelle 3, Abbildung 7), im Mittel liegt es bei $34,32 \pm 10,93$ Jahren (Tabelle 19 im Anhang). Hierbei kann aus insgesamt 11 Studien keine Information über die Altersverteilung der Kontrollgruppe gewonnen werden {38; 51; 76; 106; 122; 125; 142; 236; 238; 250; 265}. Der Raucheranteil erreicht in der Fallgruppe Werte zwischen 0 und 58,4% (Tabelle 3, Abbildung 8). Im Mittel liegt der Raucheranteil bei $35,19 \pm 19,93\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Zehn Arbeiten stellen Angaben diesbezüglich zur Verfügung {46; 76; 125; 166; 174; 197; 237; 247; 250; 253}. 1,7 bis 35% der Patienten in der Fallgruppe weisen eine Verbindung mit IBD im familiären Umfeld auf (Tabelle 3, Abbildung 8). Im Mittel haben $16,18 \pm 11,54\%$ eine familiäre Vorgeschichte mit IBD (Tabelle 19 im Anhang). Diese Information kann aus lediglich neun Studien gewonnen werden {46; 76; 166; 174; 236; 237; 247; 250; 253}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl.		mittl.		Vorge- schichte		Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
									Alter (F)	SD (F)	Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	IBD (F)			
Wang et al. 2012{253}	Afro Amerikaner	USA	350	34%	66%	343	43%	57%	37,4	14,3	39,8	12,7	35%	16%	Real time PCR	ja	ja
Chua et al. 2011{38}	Asiaten	Malaysia	80	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR- RFLP	nein	-
Repnik et al. 2011{197}	Kaukasier	Slowenien	319	48%	52%	295	45%	55%	48	17	39	12,9	14%	-	PCR- RFLP	ja	ja
Hradsky et al. 2011{98}	Kaukasier	Tschechien	469	45%	55%	470	65%	35%	22	-	12	-	-	-	Taqman PCR	-	ja
Vermeire et al. 2005{247}	Kaukasier	Belgien	461	43%	57%	300	46%	54%	45,1	13,8	41,1	17	45%	29%	PCR- RFLP	ja	ja
Palmieri et al. 2006{174}	Kaukasier	Italien	444	59%	41%	611	50%	50%	43	14	35	10	45%	2%	Taqman PCR	ja	ja
Waller et al. 2006{250}	Kaukasier	England	483	33%	67%	751	44%	57%	26	-	-	-	56%	24%	Taqman	ja	ja
Yamazaki et al. 2004{265}	Asiaten	Japan	484	-	-	345	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	-	-
Török et al. 2005{238}	Kaukasier	Deutschland	625	-	-	1012	-	-	27,8	-	-	-	-	-	PCR- RFLP	ja	-
Gazouli et al. 2005{76}	Kaukasier	Griechenland	120	48%	52%	100	-	-	29,8	14	-	-	58%	3%	PCR- RFLP	ja	ja
Tosa et al. 2006{240}	Asiaten	Japan	241	71%	29%	270	62%	38%	24,5	8,7	27,3	10,4	-	-	PCR- RFLP	-	ja
Leung et al. 2006{122}	Kaukasier	Neuseeland	182	-	-	188	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR- RFLP	ja	-
Martinez et al. 2006{142}	Kaukasier	Spanien	293	47%	53%	402	40%	60%	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	-
Cucchiara et al. 2007{46}	Kaukasier	Italien	172	58%	43%	347	53%	47%	21	8	32	-	22%	9%	Taqman PCR	ja	ja
Törkvist et al. 2007{237}	Kaukasier	Schweden	166	51%	49%	118	39%	61%	29,7	-	48	-	22%	9%	Tagman PCR	-	ja

De Ridder et al. 2007{51}	Kaukasier	Niederlande	415	38%	62%	281	-	-	42	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	-
Gaj at al. 2008{73}	Kaukasier	Polen	59	47%	53%	140	53%	47%	39	-	32	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Li et al. 2008{125}	Asiaten	China	61	66%	34%	200	-	-	36,9	13,7	-	-	0%	-	SSP-PCR	-	ja
Lakner et al. 2009{116}	Kaukasier	Ungarn	217	47%	53%	290	55%	45%	39,5	1	40	0,79	-	-	PCR-RFLP	ja	ja
Okazaki at al. 2008{166}	Afro Amerikaner	USA	207	39%	61%	313	27%	73%	37,2	-	40	-	55%	19%	Taqman PCR	ja	ja
Tomer et al. 2009{236}	Juden	USA	83	61%	39%	73	-	-	11,7	-	-	-	-	35%	Taqman PCR	ja	-
Bene et al. 2006{16}	Kaukasier	Ungarn	74	55%	45%	49	57%	43%	42,3	-	14,4	-	-	-	PCR	ja	-
Bene et al. 2007{17}	Kaukasier	Ungarn	100	47%	53%	94	50%	50%	37,3	-	45,6	-	-	-	PCR	ja	-
Kato et al. 2010{106}	Asiaten	Japan	78	-	-	76	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	-	-
			Gesamt (F)			Gesamt (K)											
			6183			7168											

Tabelle 3 - Eingeschlossene Studien rs2631367

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in % , mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, Vorgeschichte IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse

Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse

Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs2631367

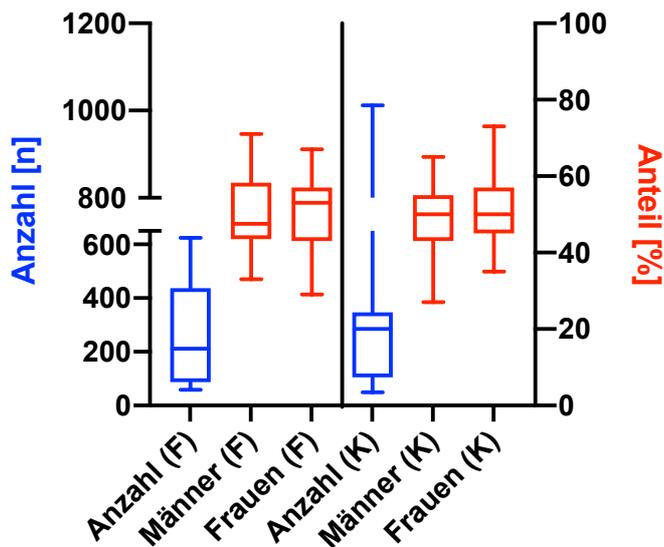


Abbildung 6 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs2631367

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F=Fallgruppe, K=Kontrollgruppe

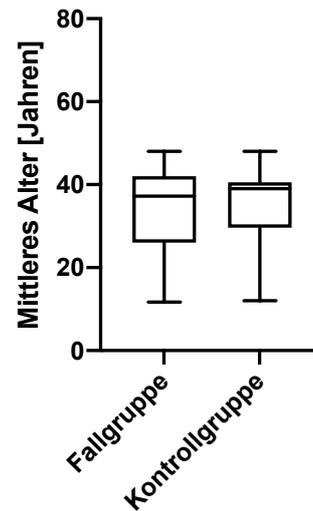


Abbildung 7 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs2631367

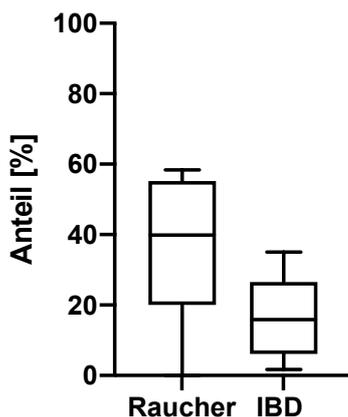


Abbildung 8 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe rs2631367

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Für die Berechnung beider Modelle ist auf das Random Effects Modell zurückgegriffen worden, hierbei liefert die gepoolte OR für das dominante Modell mit 1,19 (95% CI 1,04 – 1,35; Abbildung 9) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für das rezessive Modell ist die Studie von *Hradsky et al.* ausgeschlossen worden, da dieser nur Informationen für das dominante Modell entnommen werden können {98}. Für das rezessive Modell ist die gepoolte OR mit Werten von 1,24 (95% CI 1,08 – 1,43, Abbildung 11) ebenfalls statistisch signifikant. Weiterhin ist auffallend, dass der Polymorphismus in vier der insgesamt fünf Studien innerhalb asiatischer Populationen nicht vorhanden ist, weshalb diese im dominanten und rezessiven Modell ausgeschlossen worden sind (Abbildung 9 und 11 „excluded“){106; 125; 240; 265}. Die Berechnung des Egger-Tests liefert für das dominante Modell einen p-Wert von 0,944, für das rezessive Modell einen Wert

von 0,156. Des Weiteren zeigen beide Funnel Plots (Abbildung 10 und 12) eine symmetrische Verteilung, weshalb wahrscheinlich kein Publikationsbias vorliegt.

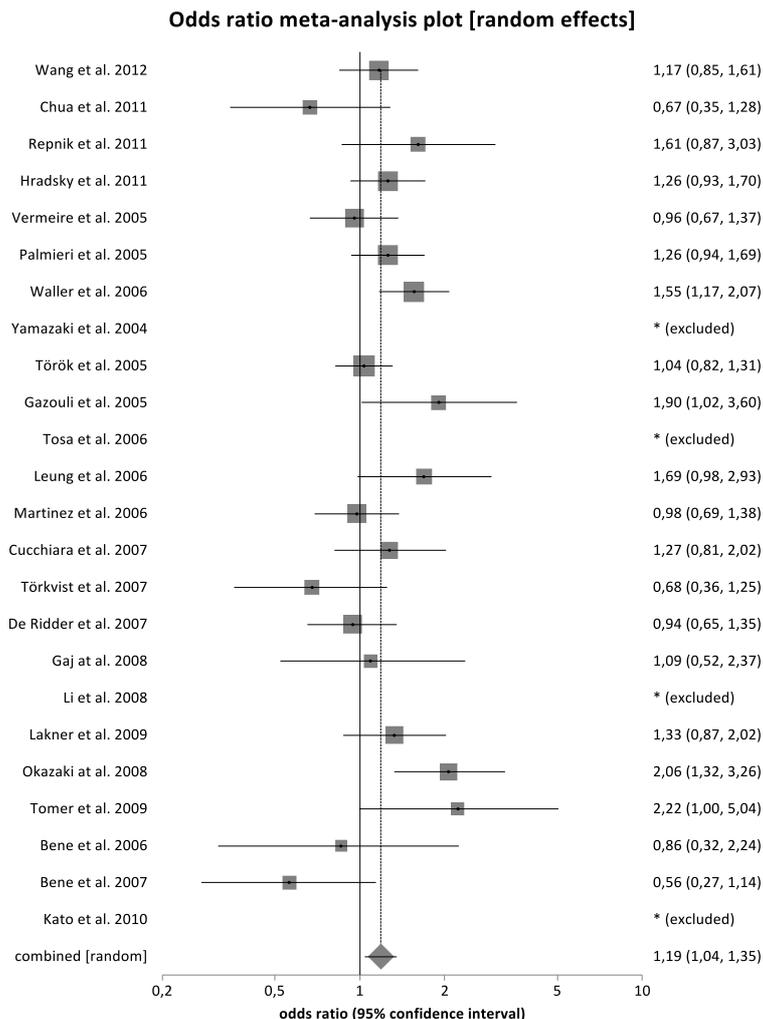


Abbildung 9 - Forest Plot dominantes Modell (CC+CG vs. GG) rs2631367

Es kann anhand von 24 Studien eine signifikante Assoziation zwischen CD und rs2631367 für das dominante Modell mit einer gepoolten OR von 1,19 (95% CI 1,04 – 1,35) gezeigt werden.

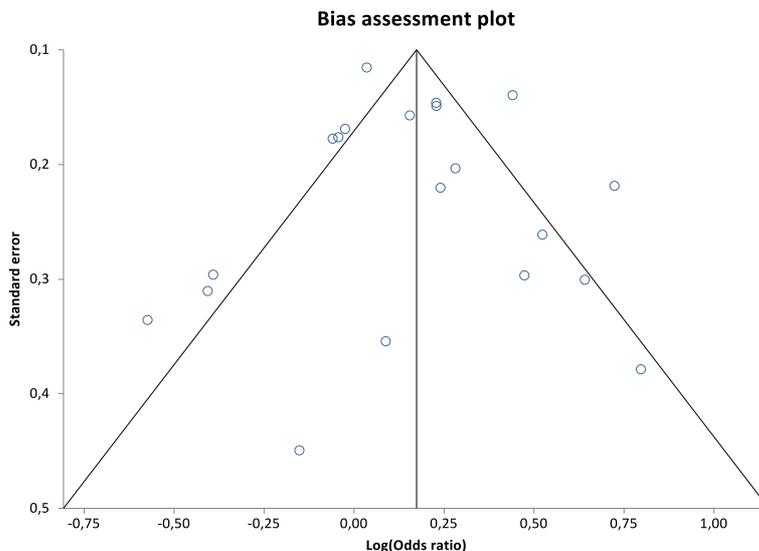


Abbildung 10 - Funnel Plot dominantes Modell (CC+CG vs. GG) rs2631367

Der Funnel Plot zeigt eine symmetrische Verteilung der Studien für das dominante Modell.

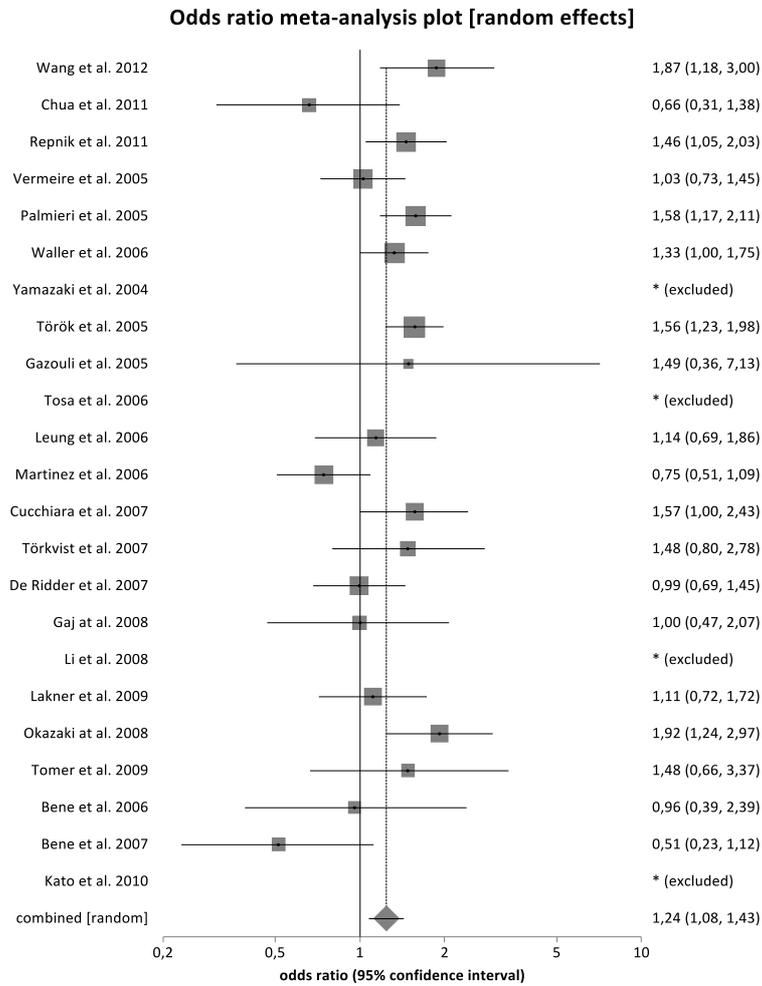


Abbildung 11 - Forest Plot rezessives Modell (CC vs. CG+GG) rs2631367

Für das rezessive Modell kann anhand von 23 Studien ein signifikantes Ergebnis mit einer OR von 1,24 (95% CI 1,08 – 1,43) gezeigt werden.

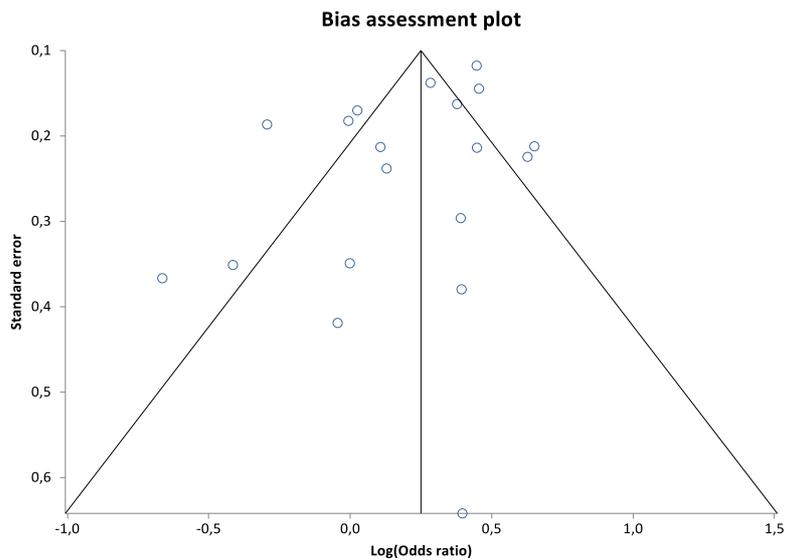


Abbildung 12 - Funnel Plot rezessives Modell (CC vs. CG+GG) rs2631367

Der Funnel Plot zeigt eine symmetrische Verteilung der Studien für das rezessive Modell.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Nachfolgend sind Subgruppenanalysen nach Ethnizität durchgeführt worden, um eine unterschiedliche genetische Disposition in verschiedenen Ethnien detektieren zu können. Hierbei wird eine kaukasische und eine gemischte Population analysiert. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Juden zusammengefasst. Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Hierbei kann für beide Modelle in beiden Populationen eine signifikante Assoziation zu CD gezeigt werden (Abbildung 13, 14). Innerhalb der gemischten Population liegt die gepoolte OR für das dominante Modell bei 1,65 (95% CI 1,05 – 2,58; Abbildung 13), für das rezessive Modell bei 1,83 (95% CI 1,38 – 2,42; Abbildung 14).

In der kaukasischen Population werden für das dominante Modell Werte von 1,16 (95% CI 1,02 – 1,32; Abbildung 13) erreicht. Für das rezessive Modell ist eine Studie ausgeschlossen worden {98}, da keine Werte für das rezessive Modell vorliegen. Die gepoolte OR liegt für das rezessive Modell bei 1,20 (95% CI 1,04 – 1,39; Abbildung 14). Innerhalb der asiatischen Population ist der Polymorphismus nur in einer der fünf Studien vorhanden, weshalb keine Subgruppenanalyse für die asiatische Population durchgeführt werden kann.

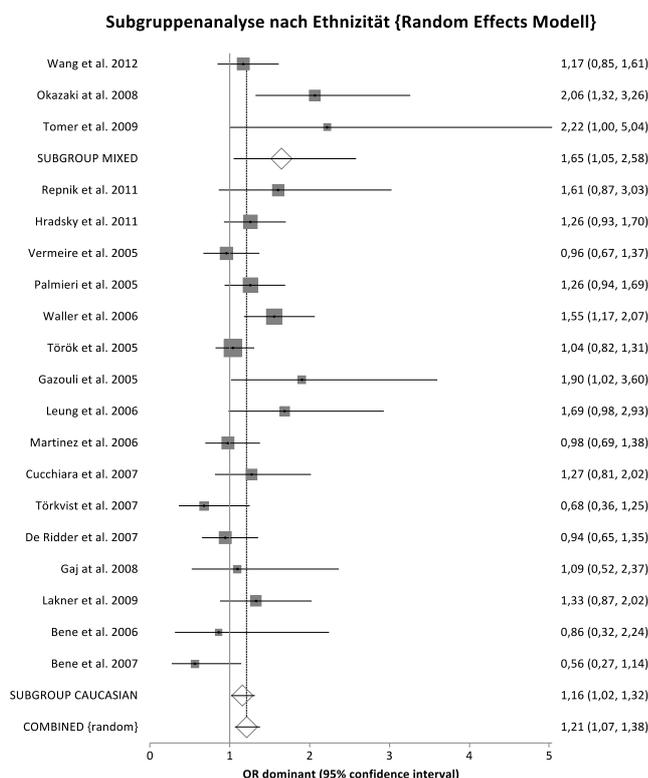


Abbildung 13 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (CC+CG vs. GG) rs2631367

Es kann eine signifikante Assoziation innerhalb der kaukasischen und gemischten Population für das dominante Modell angenommen werden.

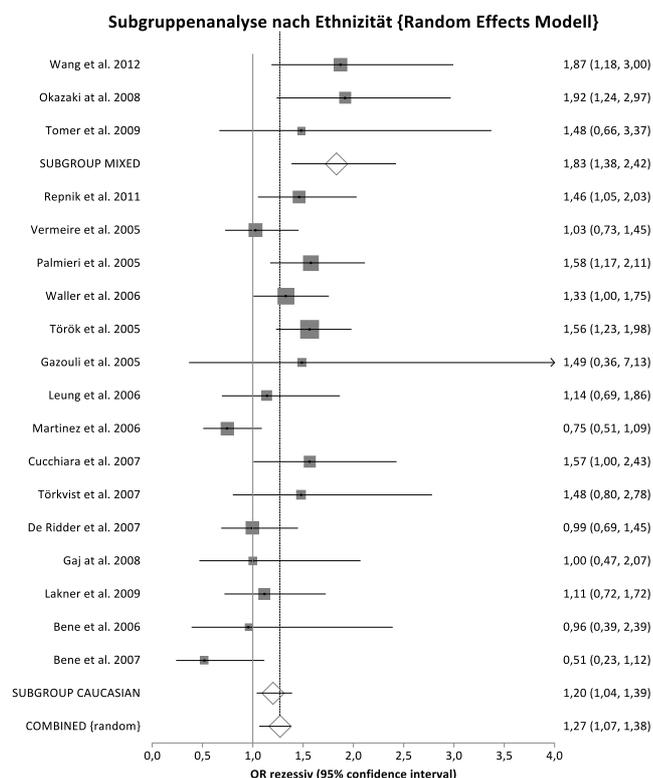


Abbildung 14 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (CC vs. CG+GG) rs2631367

Beim rezessiven Modell liegt für die gemischte und die kaukasische Population ein signifikantes Ergebnis vor.

Sensitivitätsanalyse

Im nächsten Schritt sind nur Studien in die Analyse einbezogen worden, welche Daten zur Berechnung des HWE bereitstellen und dies erfüllen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Studien. Zur Berechnung des dominanten und des rezessiven Modells ist auf das Randoms Effects Modell zurückgegriffen worden, welches für beide Modelle ein signifikantes Ergebnis liefert. Für das dominante Modell liegt die gepoolte OR bei 1,24 (95% CI 1,08 – 1,42; siehe Abbildung 83 im Anhang), für das rezessive Modell kann ein Wert von 1,26 (95% CI 1,09 – 1,46; siehe Abbildung 84 im Anhang) errechnet werden. Damit weicht das Ergebnis nicht wesentlich von dem der Gesamtanalyse ab. Der Egger Test liegt für beide Modelle über 0,05, zudem sind beide Funnel Plots symmetrisch verteilt (siehe Abbildung 85, 86 im Anhang), weshalb wahrscheinlich kein Publikationsbias vorliegt.

Autor/Erscheinungsjahr	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Wang et al. 2012{253}	ja	ja
Repnik et al. 2011{197}	ja	ja
Vermeire et al. 2005{247}	ja	ja
Palmieri et al. 2006{174}	ja	ja
Waller et al. 2006{250}	ja	ja
Török et al. 2005{238}	ja	-
Gazouli et al. 2005{76}	ja	ja
Leung et al. 2006{122}	ja	-
Martinez et al. 2006{142}	ja	-
Cucchiara et al. 2007{46}	ja	ja
De Ridder et al. 2007{51}	ja	-
Gaj at al. 2008{73}	ja	ja
Lakner et al. 2009{116}	ja	ja
Okazaki at al. 2008{166}	ja	ja
Tomer et al. 2009{236}	ja	-
Bene et al. 2006{16}	ja	-
Bene et al. 2007{17}	ja	-
Chua et al. 2011{38}	nein	-
Hradsky et al. 2011{98}	-	ja
Yamazaki et al. 2004{265}	-	-
Tosa et al. 2006{240}	-	ja
Törkvist et al. 2007{237}	-	ja
Li et al. 2008{125}	-	ja
Kato et al. 2010{106}	-	-

Tabelle 4 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs2631367

R = errechnetes HWE (Chi² Test), P = innerhalb der Studie angegebenes HWE,
rot = ausgeschlossene Studien, - = Berechnung nicht möglich aufgrund fehlender Daten

Flussdiagramm

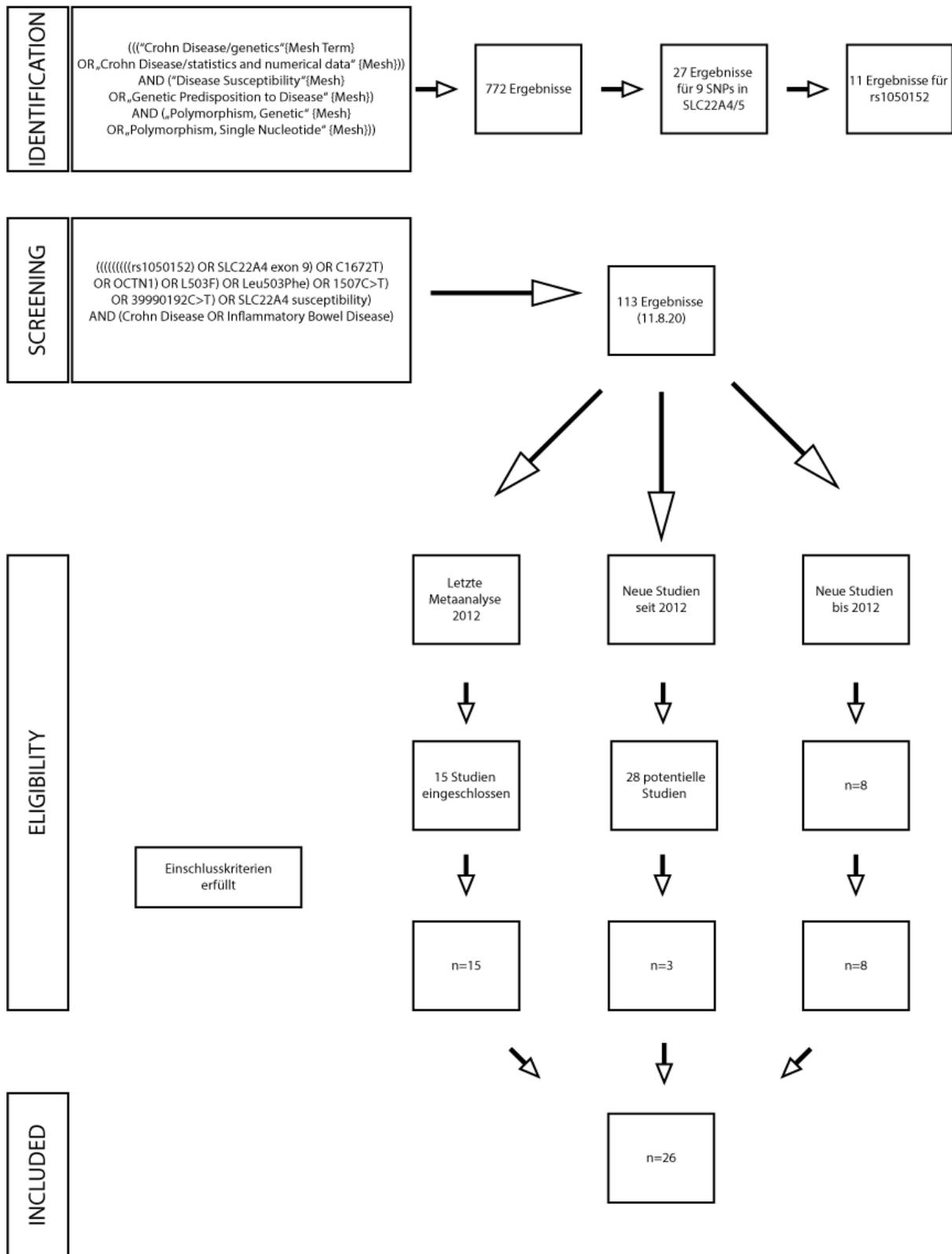


Abbildung 15 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs1050152.

Mithilfe des oben beschriebenen Mesh Terms können für diesen Polymorphismus 11 passende Studien aus der Übersichtsdatenbank auffindig gemacht werden. Die letzte Metaanalyse unter dem unten genannten Suchbegriff ist 2017 [123] publiziert worden, untersucht jedoch die Assoziation zwischen dem IBD assoziierten kolorektalen Karzinom und rs1050152. Die

letzte thematisch passende Metaanalyse zwischen rs1050152 und CD ist 2012 publiziert worden und schließt dieselben Studien wie für rs2631367 ein {264}. Der Suchbegriff **(((((rs1050152) OR SLC22A4 exon9) OR C1672T) OR OCTN1) OR L503F) OR Leu503Phe) OR 1507C>T) OR 39990192C>T) OR SLC22A4 susceptibility) AND (crohn disease OR inflammatory bowel disease)** liefert insgesamt 113 Ergebnisse auf Pubmed (11.8.2020).

Seit der letzten Metaanalyse sind insgesamt 28 neue Studien publiziert worden, wovon vier neue Studien die Einschlusskriterien für die hier vorliegende Metaanalyse erfüllen. Eine Studie muss jedoch aufgrund der gleichen Fall- und Kontrollgruppe wie in einer früher publizierten Arbeit wieder ausgeschlossen werden {198}. Des Weiteren können bis 2012 zusätzlich acht neue Studien eingeschlossen werden, welche nicht in der letzten Metaanalyse verwendet worden sind. Dies liefert insgesamt 26 Studien für die Assoziation zwischen rs1050152 und CD.

Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es werden insgesamt Studien aus 17 Ländern in die vorliegende Analyse einbezogen, dabei stammen 15 Arbeiten aus Europa, vier aus den USA, fünf aus Asien und zwei aus Australien/Neuseeland. Die eingeschlossenen Studien umfassen einen Publikationszeitraum von 2004 bis 2012 (Tabelle 5).

Die Anzahl der untersuchten Probanden beläuft sich in der Fallgruppe auf 6667 Patienten, demgegenüber werden 7572 gesunde Probanden innerhalb der Kontrollgruppe untersucht. Die Größe der Studien divergiert in der Fallgruppe zwischen 60 und 625 Patienten, wohingegen die kleinste Studie 49 Probanden in der Kontrollgruppe und die größte Studie 1012 gesunde Probanden umfasst (Tabelle 5, Abbildung 16). Im Mittel liegt die Studiengröße in der Fallgruppe bei $256,4 \pm 167,6$ Teilnehmern und in der Kontrollgruppe bei $291,2 \pm 221,3$ Probanden (Tabelle 19 im Anhang).

Der prozentuale Männeranteil beträgt in der Fallgruppe zwischen 33 und 72%, in der Kontrollgruppe 27 bis 65% (Tabelle 5, Abbildung 16). Im Mittel liegt der prozentuale Männeranteil in der Fallgruppe bei $51,14 \pm 11,07\%$, in der Kontrollgruppe bei $48,29 \pm 9,081\%$ (Tabelle 19 im Anhang).

Der Frauenanteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 28 und 67% (Tabelle 5, Abbildung 16), liegt im Mittel jedoch bei $48,91 \pm 11,04\%$ (Tabelle 19 im Anhang). In der Kontrollgruppe divergiert der Frauenanteil zwischen 35 und 73% (Tabelle 5, Abbildung 16), er beträgt im Mittel $51,76 \pm 9,11\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Vier Paper verfügen über keine Informationen über die Geschlechterverteilung innerhalb der Fallgruppe {106; 122; 238; 265}, in der Kontrollgruppe sind in neun Studien keine Informationen diesbezüglich zu entnehmen {51; 76; 106; 122; 125; 158; 236; 238; 265}.

Das mittlere Alter schwankt innerhalb der Fallgruppe zwischen 11,6 und 48 Jahren (Tabelle 5, Abbildung 17), beträgt im Mittel jedoch $32,95 \pm 10,74$ Jahre (Tabelle 19 im Anhang). In vier Arbeiten sind keine Angaben bezüglich der Altersverteilung angegeben {106; 122; 142; 265}. In der Kontrollgruppe liegt das mittlere Alter zwischen 11,9 und 48 Jahren (Tabelle 5, Abbildung 17), im Mittel beträgt es $33,01 \pm 11,7$ Jahre (Tabelle 19 im Anhang). Elf Studien können keine Informationen diesbezüglich entnommen werden {51; 76; 106; 122; 125; 142; 158; 236; 238; 250; 265}.

Des Weiteren wird der Raucheranteil und der Anteil an Patienten mit familiärer Vorgeschichte bezüglich IBD als weiterer risikoe erhöhender Faktor in der Fallgruppe entnommen. Der Raucheranteil liegt in der Fallgruppe zwischen 0 und 58,4% (Tabelle 5, Abbildung 18), im Mittel bei $35 \pm 19,76\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Diese Information kann aus lediglich zehn Studien extrahiert werden {45; 76; 125; 166; 174; 197; 237; 247; 250; 253}. Der Anteil an Patienten mit familiärer Vorgeschichte beläuft sich zwischen 1,7 und 35% in der Fallgruppe (Tabelle 5, Abbildung 18), im Mittel liegt er bei $15,89 \pm 11,38\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Dies kann aus neun Studien entnommen werden {46; 76; 166; 174; 236; 237; 247; 250; 253}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl. Alter (F)	SD (F)	mittl. Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	Vorge- schichte IBD(F)	Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Wang et al. 2012{253}	Afro Amerikaner	USA	351	34%	66%	349	43%	57%	37,4	14,3	39,8	12,7	35%	15%	Taqman PCR	ja	ja
Repnik et al. 2011{197}	Kaukasier	Slowenien	345	48%	52%	299	45%	55%	47,9	17	39	12,9	14%	-	RFLP- PCR	ja	ja
Hradsky et al. 2011{98}	Kaukasier	Tschechien	469	45%	55%	470	65%	35%	22	-	12	-	-	-	Taqman PCR	-	ja
Vermeire et al. 2005{247}	Kaukasier	Belgien	461	43%	57%	299	46%	54%	45,1	13,8	41,1	17	44%	28%	RFLP- PCR	ja	ja
Palmieri et al. 2006{174}	Kaukasier	Italien	444	59%	41%	611	50%	50%	43	14	35	10	45%	2%	Taqman PCR	ja	ja
Waller et al. 2006{250}	Kaukasier	England	491	33%	67%	752	43%	57%	26	-	-	-	55%	24%	Taqman PCR	ja	ja
Yamazaki et al. 2004{265}	Asiaten	Japan	484	-	-	345	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	-	-
Török et al. 2005{238}	Kaukasier	Deutschland	625	-	-	1012	-	-	27,8	-	-	-	-	-	PCR- RFLP	ja	-
Gazouli et al. 2005{76}	Kaukasier	Griechenland	120	48%	52%	100	-	-	29,8	14	-	-	58%	3%	PCR	ja	ja
Tosa et al. 2006{240}	Asiaten	Japan	241	71%	29%	270	62%	38%	24,5	8,7	27,3	10,4	-	-	PCR- RFLP	-	ja
Leung et al. 2006{122}	Kaukasier	Neuseeland	182	-	-	188	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR- RFLP	ja	-
Martinez et al. 2006{142}	Kaukasier	Spanien	300	47%	53%	342	40%	60%	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	-
Cucchiara et al. 2007{46}	Kaukasier	Italien	173	58%	43%	347	53%	47%	21	8	32	-	22%	9%	Taqman PCR	ja	ja
Törkvist et al. 2007{237}	Kaukasier	Schweden	156	51%	49%	102	39%	61%	29,7	-	48	-	22%	9%	Taqman PCR	-	ja
De Ridder et al. 2007{51}	Kaukasier	Niederlande	452	38%	62%	293	-	-	42	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	-
Gaj at al. 2008{73}	Kaukasier	Polen	60	47%	53%	139	53%	47%	39	-	32	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Li et al. 2008{125}	Asiaten	China	61	66%	34%	200	-	-	36,9	13,7	-	-	0%	-	PCR- RFLP	-	ja

Lakner et al. 2009{116}	Kaukasier	Ungarn	217	47%	53%	290	55%	45%	39,5	1	40	0,9	-	-	PCR-RFLP	ja	ja
Lin et al. 2010{130}	Kaukasier	USA	114	52%	48%	114	46%	54%	48	-	37	-	-	-	PCR-RFLP	-	-
Kato et al. 2010{106}	Asiaten	Japan	256	-	-	256	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	-	-
Wagner et al. 2010{249}	Kaukasier	Australien	71	64%	36%	98	46%	54%	11,6	-	11,9	-	-	-	multiplex PCR	ja	ja
Tomer et al. 2009{236}	Juden	USA	83	61%	39%	73	-	-	11,7	-	-	-	-	35%	Taqman PCR	ja	-
Bene et al. 2006{16}	Kaukasier	Ungarn	74	55%	45%	49	57%	43%	42,3	-	14,4	-	-	-	PCR	ja	-
Okazaki et al. 2008{166}	Afro Amerikaner	USA	207	39%	61%	313	27%	73%	37,2	-	40	-	55%	18%	Taqman PCR	ja	ja
Bene et al. 2007{17}	Kaukasier	Ungarn	100	47%	53%	94	50%	50%	37,3	-	45,6	-	-	-	PCR	-	-
Nakagome et al. 2010{158}	Asiaten	Japan	130	72%	28%	167	-	-	25	11	-	-	-	-	PCR	-	-
		Gesamt (F)	6667			Gesamt (K)	7572										

Tabelle 5 - Eingeschlossene Studien rs1050152

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in %, mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, Vorgeschichte IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse

Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse

Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs1050152

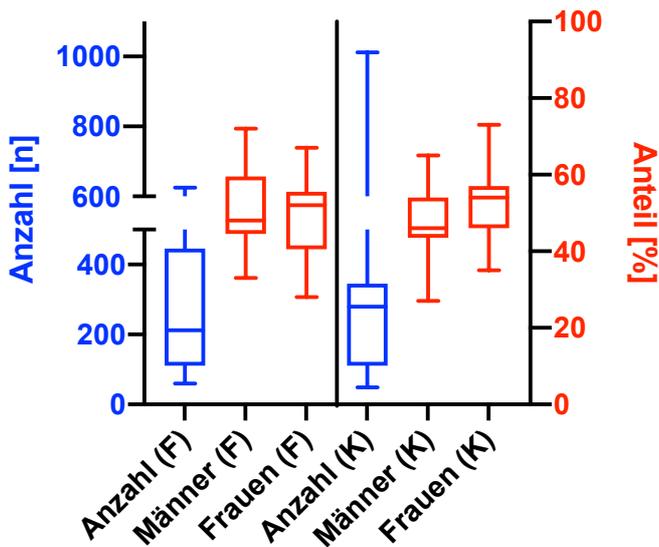


Abbildung 16 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs1050152

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F = Fallgruppe, K = Kontrollgruppe

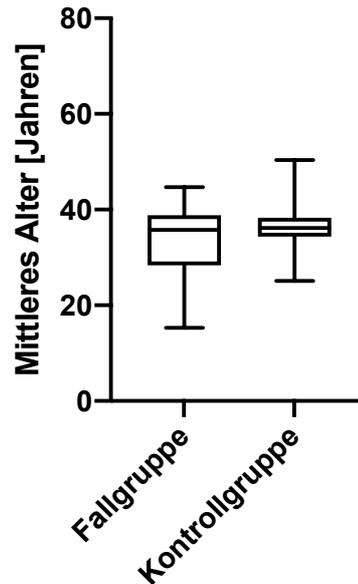


Abbildung 17 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs1050152

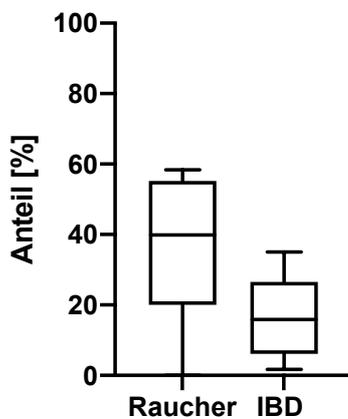


Abbildung 18 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe rs1050152

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Zur Berechnung des dominanten Modells wird das Fixed Effects Modell eingesetzt. Dies ergibt mit einer gepoolten OR von 1,24 (95% CI 1,14 - 1,34; Abbildung 19) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Zur Berechnung des rezessiven Modells sind die Studien *Lin et al.* und *Hradsky et al.* ausgeschlossen worden {98; 130}, da dort nur Genotypendaten für das dominante Modell verfügbar sind. Für das rezessive Modell wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Die gepoolte OR beträgt 1,35 (95% CI 1,17 – 1,56; Abbildung 21), woraus sich ebenfalls schlussfolgern lässt, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorliegt. Hierbei ist auffallend, dass alle Studien innerhalb der asiatischen Populationen den Polymorphismus rs1050152 nicht aufweisen und diese Studien deshalb in den Berechnungen ausgeschlossen sind (Abbildung

19 und 21 „excluded“}{106; 125; 158; 240; 265}. Die Berechnung des Egger Tests ergibt einen p-Wert von 0,74 für das dominante Modell und einen p-Wert von 0,67 für das rezessive Modell. Es fällt auf, dass beide Funnel Plots eine Asymmetrie nach rechts aufweisen (Abbildung 20, 22), weshalb ein Publikationsbias in Zusammenschau beider Ergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

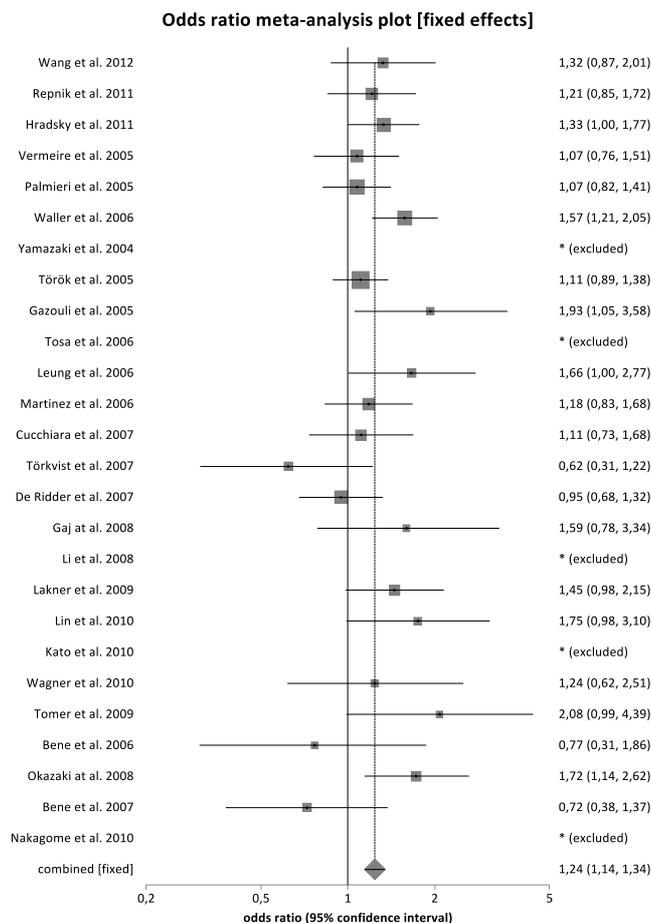


Abbildung 19 - Forest Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152

Es kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen rs1050152 und CD mit einer gepoolten OR von 1,24 (95% CI 1,14 – 1,34) gezeigt werden.

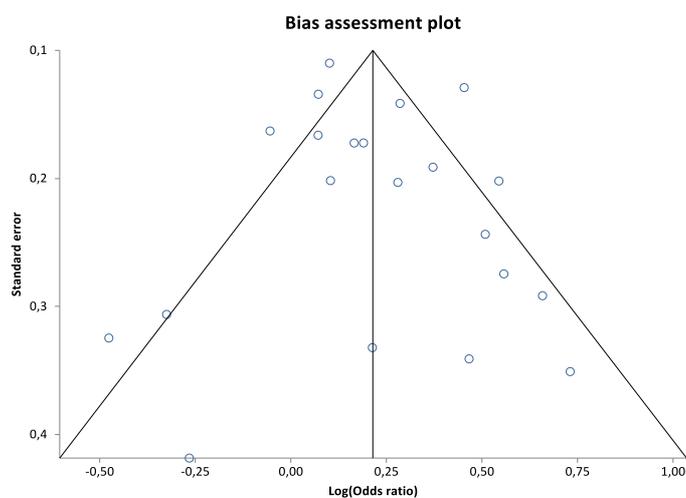


Abbildung 20 - Funnel Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152

Der Funnel Plot zeigt eine asymmetrische Verteilung der Studien nach rechts, weshalb ein Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

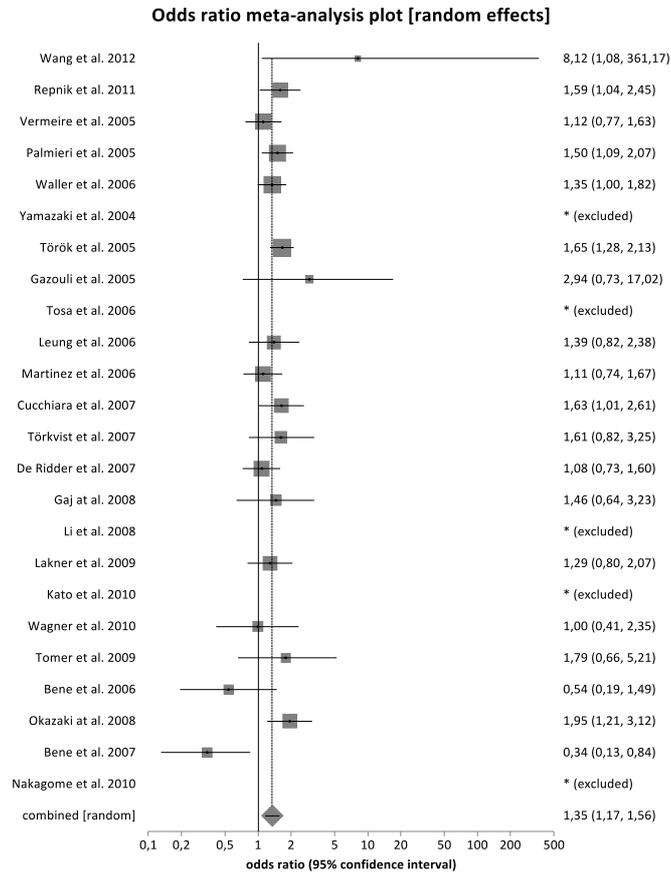


Abbildung 21 - Forest Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152

Für das rezessive Modell kann eine signifikante Assoziation zu CD mit einer OR von 1,35 (95% CI 1,17 – 1,56) gezeigt werden.

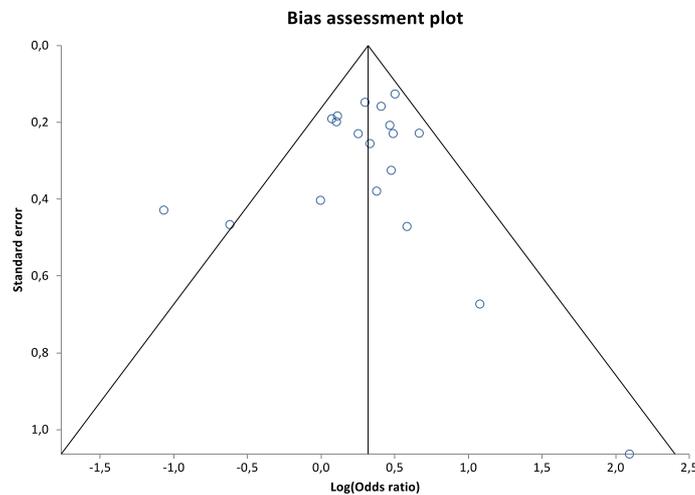


Abbildung 22 - Funnel Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152

Für das rezessive Modell zeigt der erstellte Funnel Plot eine leichte Asymmetrie nach rechts.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

In einem zweiten Schritt sind Subgruppenanalysen durchgeführt worden, um untersuchen zu können, ob in verschiedenen ethnischen Populationen ein unterschiedliches Risiko für CD mit rs1050152 in Verbindung gebracht werden kann. Hierbei wird eine kaukasische und eine gemischte Population auf eine Assoziation untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Juden zusammengefasst, da

für beide Ethnien nur sehr wenige Studien vorliegen und einzelne Analysen eine sehr geringe Aussagekraft hätten. Zur Berechnung der Subgruppenanalysen wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Die gepoolte OR beträgt für die kaukasische Population für das dominante Modell 1,21 (95% CI 1,08 - 1,35; Abbildung 23), für das rezessive Modell 1,30 (95 % CI 1,12 – 1,50; Abbildung 24). Für die gemischte Population ergibt die OR Werte von 1,58 (95% CI 1,22 – 2,05; Abbildung 23) für das dominante Modell und von 2,02 (95% CI 1,36 – 3,00; Abbildung 24) für das rezessive Modell. Somit kann innerhalb der kaukasischen und der gemischten Population für beide Modelle ein statistisch signifikanter Zusammenhang angenommen werden (Abbildung 23, 24). Da der Polymorphismus in keiner Studie innerhalb der asiatischen Population vorhanden ist, ist für diese Ethnie keine Subgruppenanalyse durchgeführt worden.

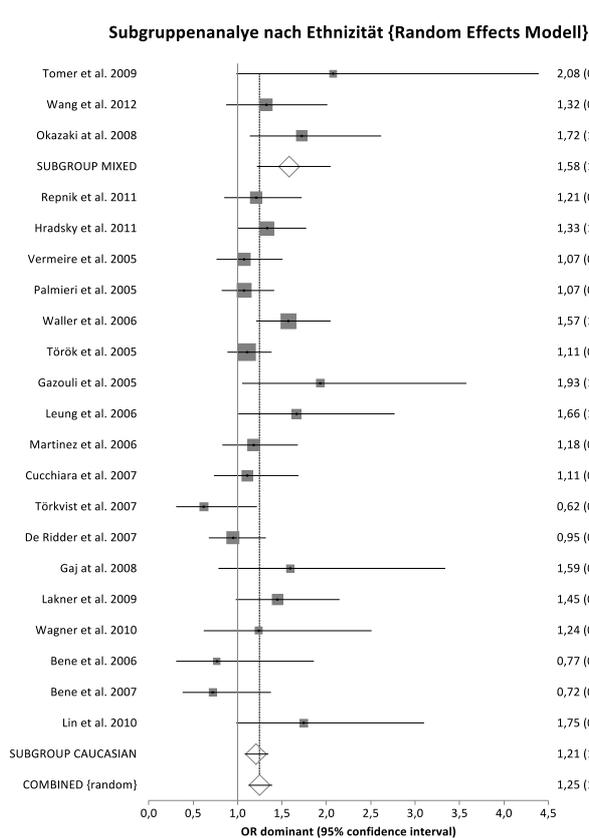


Abbildung 23 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152

Es kann für die kaukasische und gemischte Population ein signifikanter Zusammenhang für das dominante Modell detektiert werden.

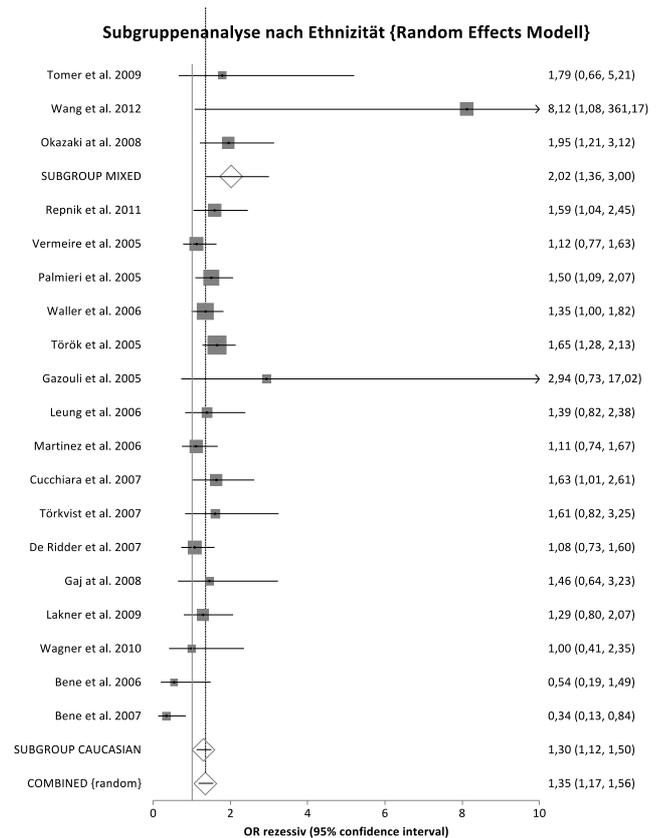


Abbildung 24 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152

Beim rezessiven Modell kann für beide ethnische Gruppen eine signifikante Assoziation gezeigt werden.

Sensitivitätsanalyse

Anschließend ist eine Sensitivitätsanalyse mit ausschließlich HWE konformen Studien durchgeführt worden. Hierbei werden alle Studien ausgeschlossen, welche das HWE nicht erfüllen oder bei denen es aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist, das HWE zu berechnen. Tabelle sechs zeigt die eingeschlossenen Studien. Für beide Modelle wird auf das Fixed Effects Modell zurückgegriffen. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 1,25 (95% CI 1,15 – 1,37; siehe Abbildung 87 im Anhang), für das rezessive Modell nimmt die OR Werte von 1,40 (95% CI 1,27 – 1,56; siehe Abbildung 88 im Anhang) an. Daraus kann

geschlossen werden, dass auch eine Analyse mit ausschließlich HWE konformen Studien für beide Modelle ein signifikantes Ergebnis erbringt. Der Egger Test liegt für beide Modelle über 0,05. Analog zur Gesamtanalyse zeigt der Funnel Plot des dominanten Modells jedoch eine leichte Asymmetrie nach rechts (siehe Abbildung 89 im Anhang), weshalb ein Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Autor/Erscheinungsjahr	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Wang et al. 2012{253}	ja	ja
Repnik et al. 2011{197}	ja	ja
Vermeire et al. 2005{247}	ja	ja
Palmieri et al. 2006{174}	ja	ja
Török et al. 2005{238}	ja	-
Gazouli et al. 2005{76}	ja	ja
Waller et al. 2006{250}	ja	ja
Leung et al. 2006{122}	ja	-
Martinez et al. 2006{142}	ja	-
Bene et al. 2006{16}	ja	-
Cucchiara et al. 2007{46}	ja	ja
De Ridder et al. 2007{51}	ja	-
Gaj at al. 2008{73}	ja	ja
Okazaki at al. 2008{166}	ja	ja
Lakner et al. 2009{116}	ja	ja
Tomer et al. 2009{236}	ja	-
Wagner et al. 2010{249}	ja	ja
Yamazaki et al. 2004{265}	-	-
Tosa et al. 2006{240}	-	ja
Törkvist et al. 2007{237}	-	ja
Bene et al. 2007{17}	-	-
Li et al. 2008{125}	-	ja
Lin et al. 2010{130}	-	-
Kato et al. 2010{106}	-	-
Nakagome et al. 2010{158}	-	-
Hradsky et al. 2011{98}	-	ja

Tabelle 6 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs1050152

R = errechnetes HWE(Chi² Test), P = innerhalb der Studie angegebenes HWE,
rot = ausgeschlossene Studien, - = Berechnung nicht möglich aufgrund fehlender Daten

Flussdiagramm

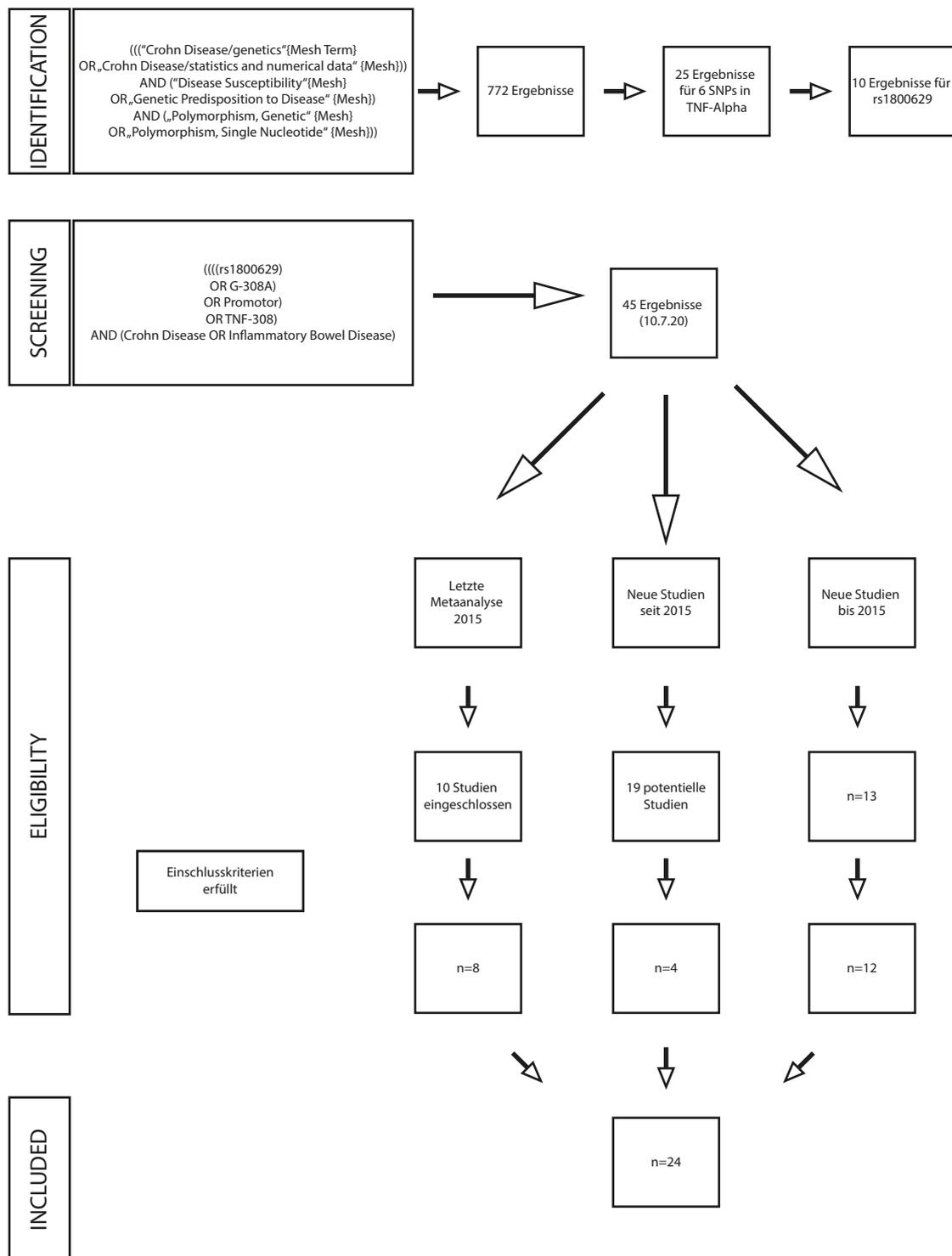


Abbildung 25 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs1800629.

Innerhalb der Übersichtsdatenbank können für diesen SNP 10 passende Studien identifiziert werden, wovon eine bereits in der letzten Metaanalyse verwendet worden ist {139}. Es können insgesamt drei Metaanalysen zu rs1800629 und CD unter dem oben genannten Screening-Suchbegriff auf Pubmed identifiziert werden. Zwei müssen jedoch ausgeschlossen werden, da sie die Assoziation zum IBD assoziierten kolorektalen Karzinom {123} und die Assoziation zu einer Reizdarmsymptomatik (Irritable Bowel Syndrom (IBS)) {14} untersuchen.

Die einzige thematisch passende Metaanalyse zu diesem SNP und der Assoziation zu CD ist 2015 {139} publiziert worden und schließt 10 Studien ein. Zwei Studien aus der letzten Metaanalyse müssen aufgrund einer zu kleinen Fallzahl ($n < 45$) ausgeschlossen werden {151; 222}, sodass 8 Studien aus der letzten Metaanalyse verwendet werden können. Der Suchbegriff **(((rs1800629) OR G-308A) OR promotor) OR TNF-308) AND (Crohn disease OR inflammatory bowel disease)** liefert 45 Ergebnisse auf Pubmed (Stand 10.7.2020, 11:44 Uhr).

Es sind 19 neue Studien seit der letzten Metaanalyse veröffentlicht worden, wovon vier die oben genannten Einschlusskriterien für die vorliegende Metaanalyse erfüllen. Des Weiteren sind fünf neue Studien bis 2015 identifiziert worden, welche nicht in der letzten Metaanalyse verwendet werden. Eine Studie muss jedoch aufgrund bereits publizierter Daten in einer vorherigen Arbeit wieder ausgeschlossen werden {133}. Zusätzlich werden durch die Übersichtsdatenbank acht ebenfalls nicht verwendete Studien identifiziert, sodass insgesamt 12 neue Studien eingeschlossen werden können. Insgesamt werden 24 Studien zu 1800629 und CD in die hier vorliegende Metaanalyse eingeschlossen.

Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es werden insgesamt 24 Studien aus 18 verschiedenen Ländern in die vorliegende Metaanalyse eingeschlossen. Dabei stammen vier Studien aus Amerika, zwei aus Australien/Neuseeland, eine aus Afrika, drei aus Asien und 14 aus Europa. Die eingeschlossenen Studien sind in einem Zeitraum zwischen 1996 und 2019 publiziert worden (Tabelle 7). Es werden insgesamt 3792 Probanden in der Fallgruppe untersucht, diesen werden 6551 gesunde Probanden in der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die kleinste Studie umfasst in der Fallgruppe 46 Patienten, während die größte Studie 622 Patienten enthält. Innerhalb der Kontrollgruppe divergiert die Studiengröße zwischen 50 und 925 gesunden Probanden (Tabelle 7, Abbildung 26). Im Mittel beträgt die Studiengröße der Fallgruppe $158 \pm 141,7$ Teilnehmer, in der Kontrollgruppe sind im Mittel $273 \pm 234,7$ Probanden eingeschlossen (Tabelle 19 im Anhang).

Der prozentuale Männeranteil liegt innerhalb der Fallgruppe zwischen 28 und 78%, während der prozentuale Frauenanteil zwischen 22 und 72% schwankt (Tabelle 7, Abbildung 26). Im Mittel liegt der Männeranteil in der Fallgruppe bei $49,38 \pm 12,83\%$, der Frauenanteil beträgt im Mittel $50,67 \pm 12,8\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Innerhalb der Kontrollgruppe liegt der prozentuale Männeranteil zwischen 14 und 64%, während der Frauenanteil Werte zwischen 36 und 86% annimmt (Tabelle 7, Abbildung 26). Im Mittel liegt der Männeranteil bei $44,76 \pm 13,87\%$ und der Frauenanteil bei $55,24 \pm 13,87\%$ in der Kontrollgruppe (Tabelle 19 im Anhang). Sieben Studien können keine Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung innerhalb der Kontrollgruppe entnommen werden {32; 60; 62; 67; 160; 213; 229}.

Das mittlere Alter liegt in der Fallgruppe zwischen 15,3 und 44,7 Jahren (Tabelle 7, Abbildung 27), im Mittel beträgt es $33,52 \pm 7,21$ Jahre (Tabelle 19 im Anhang). Zwei Studien können keine Angaben diesbezüglich entnommen werden {60; 213}. Innerhalb der Kontrollgruppe schwankt das mittlere Alter zwischen 25 und 50,3 Jahren (Tabelle 7, Abbildung 27), im Mittel liegt es bei $36,94 \pm 5,51$ Jahren (Tabelle 19 im Anhang). In sieben Studien sind keine Informationen dazu angegeben {32; 60; 67; 160; 213; 229; 278}.

Als weiterer risikoerhöhender Faktor für CD werden der prozentuale Raucheranteil und der Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD bestimmt. Der prozentuale Raucheranteil schwankt innerhalb der Fallgruppe zwischen 22 und 59% (Tabelle 7, Abbildung 28), er liegt im Mittel bei $31 \pm 15,78\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Lediglich fünf Studien können Informationen diesbezüglich entnommen werden {45; 60; 67; 206; 213}. Der Anteil an Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD liegt zwischen 9 und 19,2% in der Fallgruppe (Tabelle 7, Abbildung 28), im Mittel weisen $14 \pm 4,69\%$ eine familiäre Vorgeschichte auf (Tabelle 19 im Anhang). Diese Information kann ebenfalls aus lediglich fünf Studien entnommen werden {32; 45; 60; 223; 233}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl. Alter (F)	SD (F)	mittl. Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	Vorge- schichte IBD(F)	Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Qasem et al. 2019{195}	Afro Amerikaner	USA	54	48%	52%	50	58%	42%	39	-	31	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Tavares et al. 2016{233}	Latinos	Brasilien	58	50%	50%	118	14%	86%	41	14	33,6	-	-	12%	SSP- PCR	ja	ja
Senhaji et al. 2016{213}	Kaukasier	Marokko	136	71%	29%	308	-	-	-	-	-	-	26%	-	Taqman PCR	ja	ja
Stankovic et al. 2015{223}	Kaukasier	Serbien	72	53%	47%	101	50%	50%	35,5	-	38	-	-	11%	RFLP- PCR	ja	ja
Hradsky at al. 2008{97}	Kaukasier	Tschechien	345	45%	55%	501	64%	36%	28	-	38	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Balding et al. 2004{10}	Kaukasier	Irland	64	28%	72%	389	58%	42%	30	-	37,1	-	-	-	PCR	ja	-
Negoro et al. 1999{160}	Asiaten	Japan	54	70%	30%	575	-	-	31,8	-	-	-	-	-	PCR	nein	-
Fowler et al. 2005{67}	Kaukasier	Australien	304	37%	63%	217	-	-	40,9	-	-	-	59%	-	RFLP- PCR	ja	-
López-Hernández et al. 2015{134}	Kaukasier	Spanien	57	44%	56%	135	45%	55%	36	-	36	-	-	-	PCR	ja	-
Yang et al. 2006{269}	Asiaten	Korea	288	59%	41%	399	53%	47%	23,6	7,5	38,5	15	-	-	PCR	ja	ja
Gonzalez et al. 2003{83}	Kaukasier	Spanien	50	60%	40%	100	45%	55%	34	12	35	11	-	-	RFLP- PCR	ja	-
Zipperlen et al. 2005{278}	Kaukasier	Canada	128	35%	65%	103	31%	69%	44,7	16	-	-	-	-	PCR	ja	ja
Bank et al. 2014{11}	Kaukasier	Dänemark	622	44%	56%	775	52%	48%	37	-	43	-	-	-	SSP- PCR	ja	ja
Sýkora et al. 2006{229}	Kaukasier	Tschechien	46	54%	46%	82	-	-	15,3	2,8	-	-	-	-	RFLP- PCR	ja	-
Castro-Santos et al. 2006{32}	Kaukasier	Spanien	146	60%	40%	343	-	-	28,5	-	-	-	-	19%	Taqman PCR	ja	ja
Sashio et al. 2002{208}	Asiaten	Japan	124	78%	22%	111	50%	50%	34,7	-	36,1	-	-	-	PCR	ja	-
Meijer et al. 2007{146}	Kaukasier	Dänemark	134	40%	60%	169	37%	63%	36,3	-	33,3	-	-	-	PCR	-	ja

Santana et al. 2011{206}	Afro Amerikaner	Brasilien	91	41%	59%	91	26%	74%	38	13	50,3	14	22%	-	Cytokine Genotyping Tray Kit	ja	ja	
Ferreira et al. 2005{62}	Kaukasier	Portugal	235	46%	54%	925	-	-	27	-	37	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja	
Cucchiara et al. 2007{45}	Kaukasier	Italien	188	58%	43%	347	58%	42%	21	8	25	-	22%	9%	RFLP- PCR	ja	ja	
Ferguson et al. 2008{60}	Kaukasier	Neuseeland	388	36%	64%	415	-	-	-	-	-	-	26%	19%	Taqman PCR	ja	ja	
Celik et al. 2006{33}	Kaukasier	Türkei	70	54%	46%	105	34%	66%	38,8	1,3	35,7	1,4	-	-	PCR	ja	-	
Vatay et al. 2003{246}	Kaukasier	Ungarn	74	43%	57%	138	30%	70%	37,4	1,5	44,4	1,8	-	-	PCR	ja	ja	
Bouma et al. 1996{22}	Kaukasier	Niederlande	64	31%	69%	54	56%	44%	39	-	36	-	-	-	RFLP- PCR	ja	-	
			Gesamt (F)			Gesamt (K)												
			3792			6551												

Tabelle 7 - Eingeschlossene Studien rs1800629

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in % , mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, Vorgeschichte IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse

Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse

Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs1800629

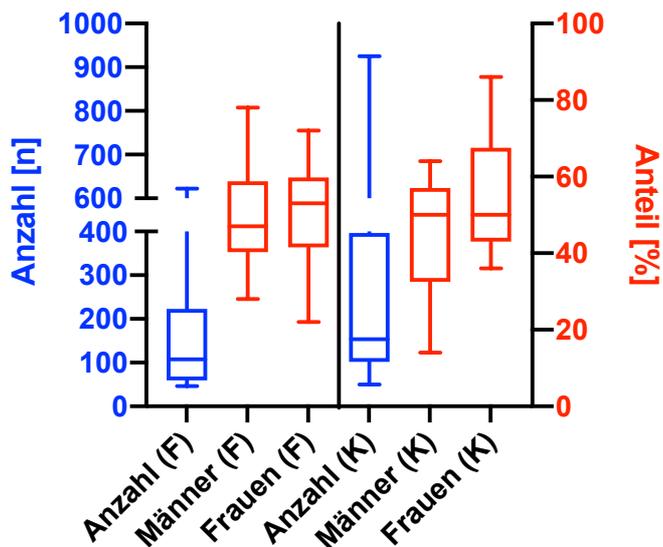


Abbildung 26 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs1800629

Abbildung 26 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F= Fallgruppe, K = Kontrollgruppe

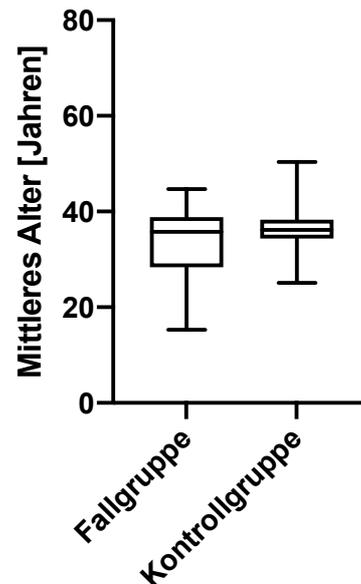


Abbildung 27 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs1800629

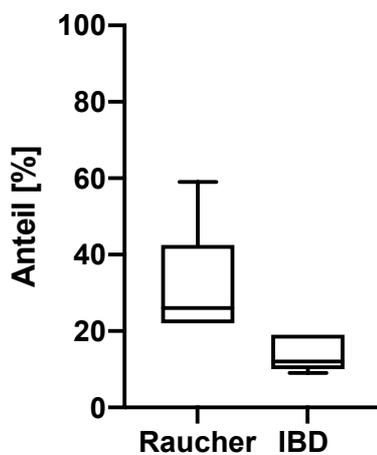


Abbildung 28 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte IBD in der Fallgruppe rs1800629

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Zur Berechnung des dominanten Modells wird das Random Effects Modell eingesetzt. Die gepoolte OR liegt bei 1,06 (95% CI 0,91 – 1,23; Abbildung 29), woraus geschlossen werden kann, dass keine statistische Signifikanz vorliegt. Zur Berechnung des rezessiven Modells ist die Studie von *Meijer et al.* ausgeschlossen worden {146}, da dort nur Daten für das dominante Modell vorliegen. Für das rezessive Modell wird auf das Fixed Effects Modell zurückgegriffen, die gepoolte OR erreicht statistisch signifikante Werte von 1,36 (95% CI 1,04 – 1,77; Abbildung 31). Die Berechnung des Egger Test liefert für das dominante Modell einen p-Wert von 0,902 und einen symmetrisch verteilten Funnel Plot (Abbildung 30), weshalb wahrscheinlich kein Bias

vorliegt. Für das rezessive Modell liegt der p-Wert bei 0,025 und auch der Funnel Plot zeigt eine asymmetrische Verteilung nach links (Abbildung 32), weshalb ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

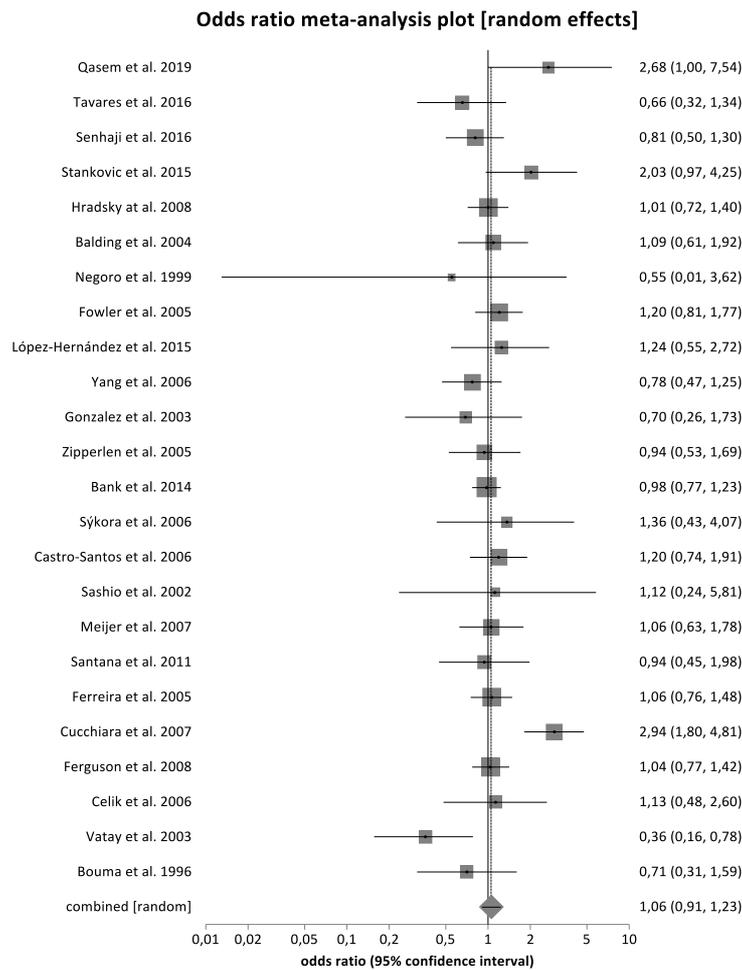


Abbildung 29 - Forest Plot dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629

Es liegt keine signifikante Assoziation zwischen rs1800629 und CD im dominanten Modell vor.

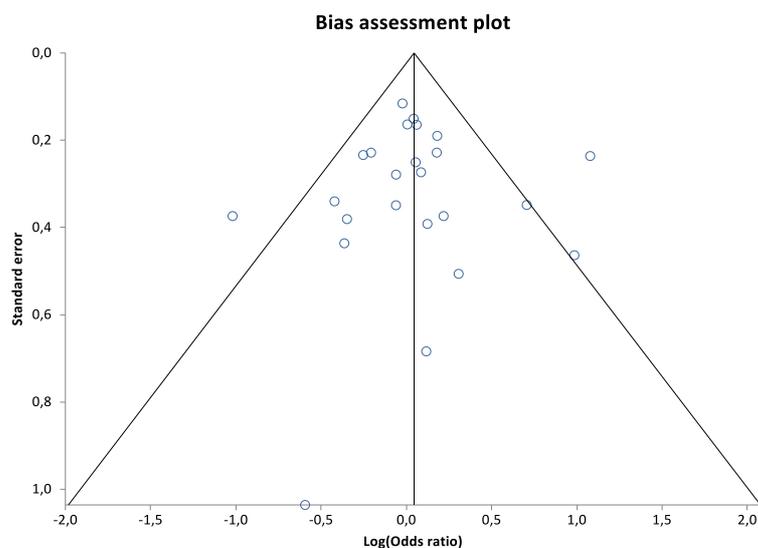


Abbildung 30 - Funnel Plot dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629

Der Funnel Plot zeigt für das dominante Modell eine symmetrische Verteilung der Studien.

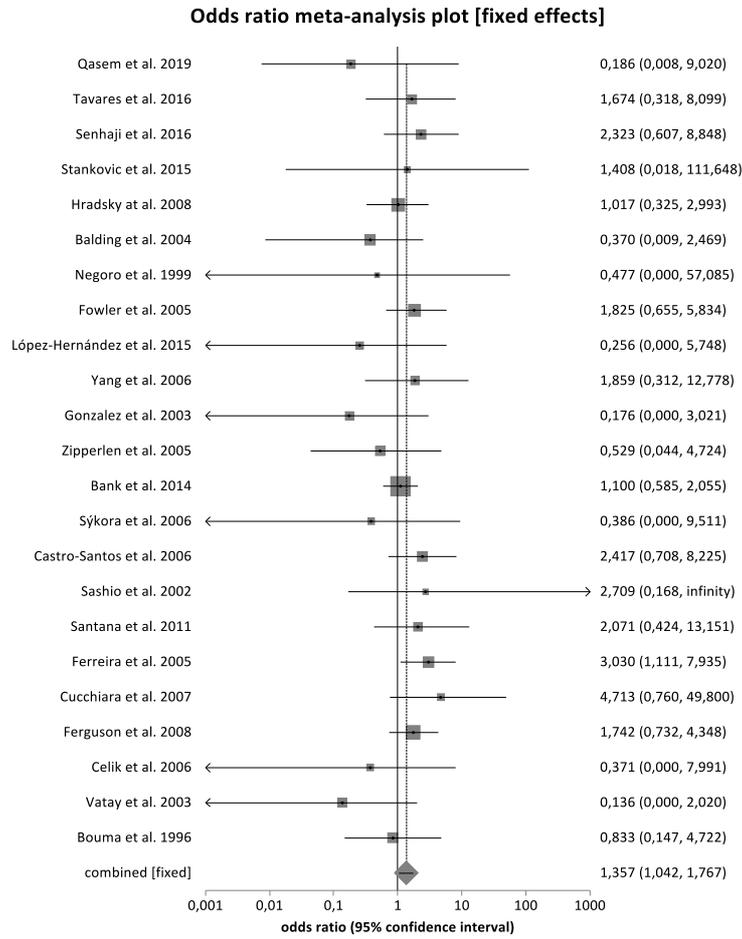


Abbildung 31 - Forest Plot rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629

Für das rezessive Modell kann mit 1,36 (95% CI 1,04 – 1,77) eine signifikante Assoziation zu CD gezeigt werden.

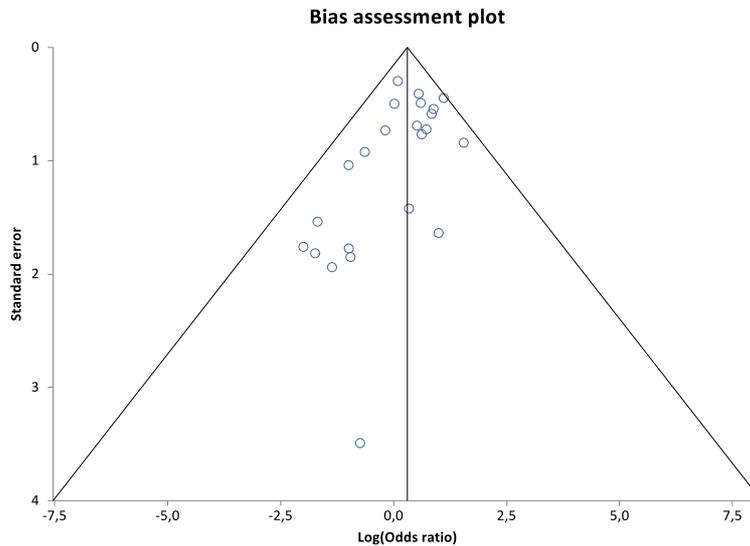


Abbildung 32 - Funnel Plot rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629

Für das rezessive Modell zeigt der Funnel Plot eine asymmetrische Verteilung der Studien nach links.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

In einem zweiten Schritt wird in Subgruppenanalysen untersucht, ob in unterschiedlichen Ethnien eine unterschiedliche Assoziation zwischen rs1800629 und CD vorliegt. Dabei werden eine kaukasische, asiatische und gemischte Population untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Latinos zusammengefasst. Es kann nur eine schwach signifikante Assoziation für das rezessive Modell innerhalb der kaukasischen Population gezeigt werden (Abbildung 34). Die gepoolte OR beträgt 1,44 (95% CI 1,06 – 1,97; Abbildung 34). Für alle anderen ethnischen Populationen zeigt sich weder im dominanten, noch im rezessiven Modell ein signifikantes Ergebnis (Abbildung 33, 34).

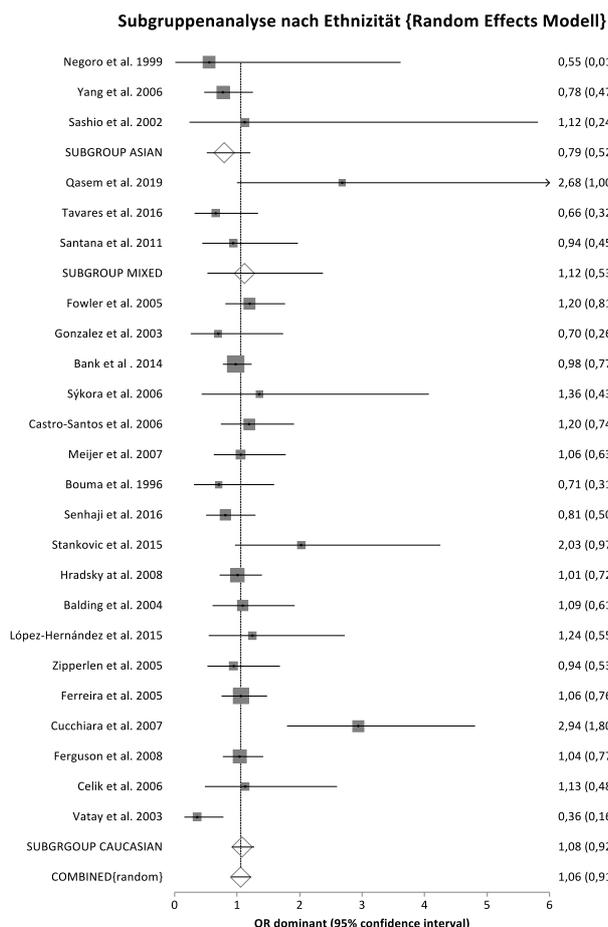


Abbildung 33 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (AA+AG vs.GG) rs1800629

Es kann für keine ethnische Population eine Assoziation für das dominante Modell gezeigt werden.

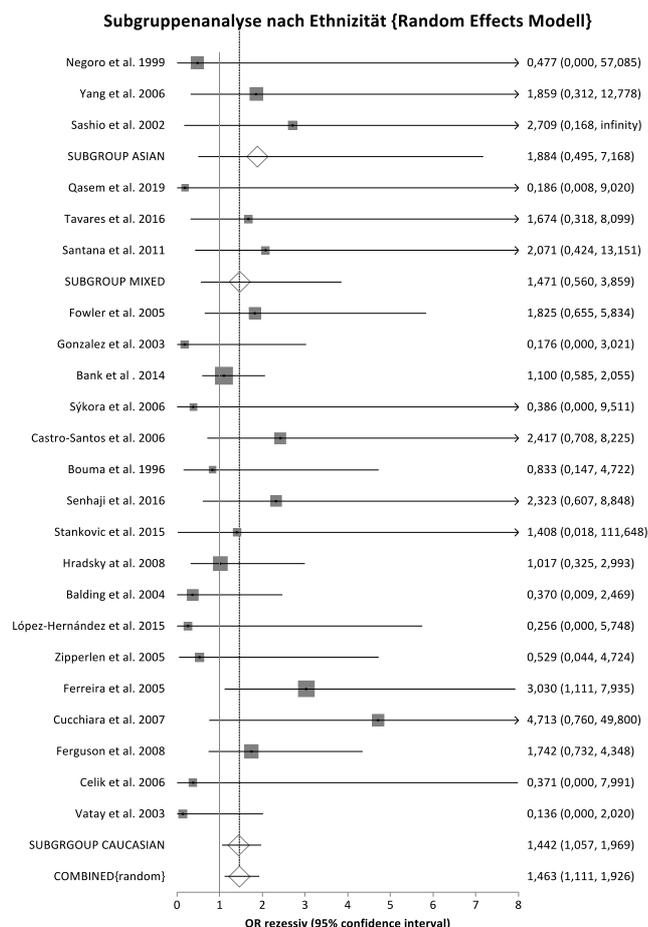


Abbildung 34 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629

Für das rezessive Modell kann lediglich für die kaukasische Gruppe ein schwach signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse werden nachfolgend nur Studien in die Analyse eingeschlossen, welche über eine optimale Kontrollpopulation verfügen. Das heißt alle Studien müssen Daten zur Berechnung des HWE bereitstellen und dies ebenfalls erfüllen. Tabelle 8 zeigt die eingeschlossenen Studien. Hierbei wird für das dominante Modell auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Die gepoolte OR ergibt Werte von 1,06

(95% CI 0,91 – 1,24; siehe Abbildung 91 im Anhang). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass auch in einer Analyse mit ausschließlich HWE konformen Studien keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann. Für das rezessive Modell wird auf das Fixed Effects Modell zurückgegriffen. Die OR liegt bei 1,36 (95% CI 1,04 – 1,77; siehe Abbildung 92 im Anhang) und weicht damit nicht wesentlich von dem signifikanten Ergebnis der Gesamtanalyse ab. Der p-Wert des Egger-Test liegt für beide Modelle über 0,05. Jedoch zeigt der Funnel Plot des rezessiven Modells (siehe Abbildung 94 im Anhang) analog zum Funnel Plot der Gesamtanalyse (siehe Abbildung 32) eine Asymmetrie nach links, weshalb ein Bias nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Autor/Erscheinungsjahr	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Yang et al. 2006{269}	ja	ja
Sashio et al. 2002{208}	ja	-
Fowler et al. 2005{67}	ja	-
Gonzalez et al. 2003{83}	ja	-
Bank et al. 2014{11}	ja	ja
Sýkora et al. 2006{229}	ja	-
Castro-Santos et al. 2006{32}	ja	ja
Bouma et al. 1996{22}	ja	-
Senhaji et al. 2016{213}	ja	ja
Stankovic et al. 2015{223}	ja	ja
Hradsky et al. 2008{97}	ja	ja
Balding et al. 2004{10}	ja	-
López-Hernández et al. 2015{134}	ja	-
Zipperlen et al. 2005{278}	ja	ja
Ferreira et al. 2005{62}	ja	ja
Cucchiara et al. 2007{45}	ja	ja
Ferguson et al. 2008{60}	ja	ja
Celik et al. 2006{33}	ja	-
Vatay et al. 2003{246}	ja	ja
Qasem et al. 2019{195}	ja	ja
Tavares et al. 2016{233}	ja	ja
Santana et al. 2011{206}	ja	ja
Negoro et al. 1999{160}	nein	-
Meijer et al. 2007{146}	-	ja

Tabelle 8 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs1800629

R = errechnetes HWE (Chi² Test), P = innerhalb der Studie angegebenes HWE,
rot = ausgeschlossene Studien, - = Berechnung nicht möglich aufgrund fehlender Daten

Flussdiagramm

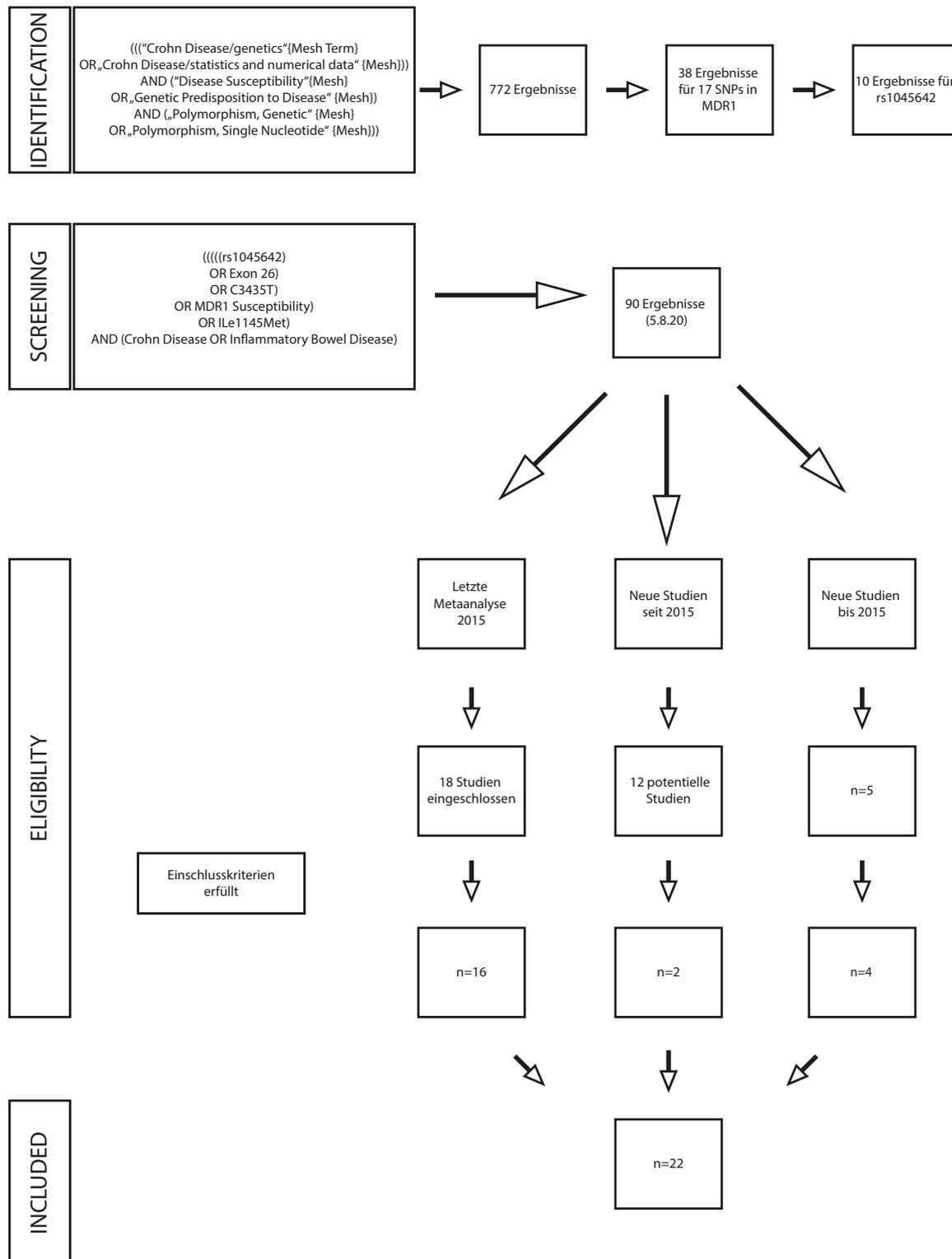


Abbildung 35 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs1045642.

Die Übersichtsdatenbank liefert 10 potentielle Studien, welche größtenteils in der letzten Metaanalyse verwendet worden sind. Diese ist 2015 veröffentlicht worden und schließt 18 Studien in die Untersuchung ein {212}. Eine Studie muss aufgrund einer falschen Fallgruppe ausgeschlossen werden (primär sklerosierende Cholangitis (PSC) statt CD) {105}. Eine weitere Studie muss aufgrund einer zu kleinen Fallzahl ($n < 45$) ausgeschlossen werden {21}. Der Suchbegriff

(((rs1045642) OR exon 26) OR C3435T) OR MDR1 susceptibility) OR Ile1145Met) AND (Crohn disease OR inflammatory bowel disease) liefert 90 potentielle Ergebnisse auf Pubmed (Stand 5.8.2020, 10:30).

Seit der letzten Metaanalyse sind 12 neue Studien publiziert worden, von welchen vier über eine Genotypenverteilung verfügen. Dabei muss eine Studie aufgrund einer zu kleinen Fallzahl ($n < 45$) wieder ausgeschlossen werden {101}. Für eine weitere Studie kann durch verschiedene Quellen kein Volltext erlangt werden, weshalb diese ebenfalls ausgeschlossen worden ist {8}. Des Weiteren werden fünf neue Studien bis 2015 identifiziert, welche nicht innerhalb der letzten Metaanalyse verwendet worden sind. Die Studie von *Croucher et al.* muss ausgeschlossen werden {43}, da dort nur Daten für die Fallgruppe verfügbar sind. Auf diese Weise können 6 neue Studien seit der letzten Metaanalyse eingeschlossen werden, sodass in der hier vorliegenden Analyse 22 Studien die Assoziation zwischen rs1045642 und CD untersuchen.

Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es werden 22 Studien aus 16 verschiedenen Ländern eingeschlossen. Dabei stammen zwei Studien aus Afrika, eine aus Asien, eine aus Neuseeland und 17 aus Europa. Der Untersuchungszeitraum umfasst Publikationen von 2003 bis 2018 (Tabelle 9).

Insgesamt werden 5184 Patienten in der Fallgruppe und 5963 gesunde Probanden in der Kontrollgruppe auf eine Assoziation zwischen rs1045642 und CD untersucht. Die Größe der Studien divergiert in der Fallgruppe zwischen 47 und 828 Teilnehmern, während die kleinste Studie in der Kontrollgruppe 100 Teilnehmer umfasst und die größte Studie 1005 Probanden (Tabelle 9, Abbildung 36). Im Mittel liegt die Studiengröße bei $235,6 \pm 179,1$ Teilnehmern in der Fallgruppe und bei $271 \pm 192,4$ Probanden in der Kontrollgruppe (Tabelle 19 im Anhang).

Der prozentuale Männeranteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 34 und 69%, während der Frauenanteil Werte zwischen 31 und 65% erreicht (Tabelle 9, Abbildung 36). Im Mittel liegt der Männeranteil $49,9 \pm 9,613\%$ in der Fallgruppe, während der Frauenanteil bei $49,95 \pm 9,259\%$ liegt (Tabelle 19 im Anhang). Zwei Studien kann keine Geschlechterverteilung der Fallgruppe entnommen werden {75; 79}. Innerhalb der Kontrollgruppe liegt der prozentuale Männeranteil zwischen 39 und 78%, wohingegen der Frauenanteil Werte zwischen 22 und 61% annimmt (Tabelle 9, Abbildung 36). Der mittlere Männeranteil beträgt in der Kontrollgruppe $55,23 \pm 13,27\%$, während der Frauenanteil mit $43,92 \pm 12,98\%$ etwas geringer ausfällt (Tabelle 19 im Anhang). Neun Studien stellen keine Informationen diesbezüglich bereit {26; 75; 79; 99; 149; 167; 168; 188; 212}.

Das mittlere Alter streut in der Fallgruppe mit Werten zwischen 10,8 und 43 Jahren (Tabelle 9, Abbildung 37), im Mittel liegt es bei $28,87 \pm 9,56$ Jahren (Tabelle 19 im Anhang). Aus sechs Studien kann keine Altersverteilung der Fallgruppe extrahiert werden {75; 79; 99; 188; 212; 243}. Demgegenüber schwankt das mittlere Alter in der Kontrollgruppe zwischen 17,8 und 54,5 Jahren (Tabelle 9, Abbildung 37), im Mittel beträgt es $32,27 \pm 9,53$ Jahre (Tabelle 19 im Anhang). Elf Studien verfügen über keine Altersverteilung in der Kontrollgruppe {26; 75; 79; 99; 149; 167; 168; 173; 188; 212; 243}.

Der prozentuale Raucheranteil liegt innerhalb der Fallgruppe zwischen 18,9 und 56,9% (Tabelle 9, Abbildung 38), im Mittel liegt der Raucheranteil bei $37,88 \pm 14,78\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Elf Arbeiten stellen keine Angaben über den Raucherstatus der Fallgruppe bereit {24; 26; 53; 63; 75; 79; 110; 188; 210; 212; 243}. 2,3 bis 83,4% der Patienten in der Fallgruppe verfügen über eine familiäre Vorgeschichte mit IBD (Tabelle 9, Abbildung 38). Im Mittel sind $21,44 \pm 28,13\%$ familiär vorbelastet mit IBD (Tabelle 19 im Anhang). Hierbei können aus lediglich sieben Studien Angaben bezüglich der familiären Vorgeschichte gewonnen werden {7; 45; 64; 99; 167; 173; 268}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl. Alter (F)	SD (F)	mittl. Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	Vorge- schichte IBD(F)	Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Mijac et al. 2018{149}	Kaukasier	Serbien	107	58%	42%	255	-	-	40	-	-	-	34%	-	Taqman PCR	ja	ja
Bouzidi et al. 2016{24}	Afrikaner	Algerien	47	38%	62%	100	41%	59%	10,8	3,8	24	5,2	-	-	RFLP- PCR	ja	ja
Senhaji at al. 2015{212}	Afrikaner	Marokko	77	69%	31%	100	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	ja
Yang et al. 2015{268}	Asiaten	China	110	62%	38%	223	58%	42%	32	6,8	31	14	20%	5%	MALDI- TOF MS Assay	nein	nein
Brinar et al. 2013{26}	Kaukasier	Kroatien	198	53%	47%	119	-	-	25	-	-	-	-	-	Real Time PCR	ja	ja
Dudarewicz et al. 2012{53}	Kaukasier	Polen	47	55%	45%	137	74%	26%	42,1	15	37	12	-	-	RFLP- PCR	ja	ja
Huebner et al. 2009{99}	Kaukasier	Neuseeland	373	34%	62%	195	-	-	-	-	-	-	26%	19%	MALDI- TOF MS Assay	ja	ja
Ardizzone et al. 2007{7}	Kaukasier	Italien	199	59%	41%	210	75%	25%	30,7	11	54	8,4	57%	83%	Taqman PCR	ja	-
Fischer et al. 2007{64}	Kaukasier	Ungarn	265	49%	51%	146	48%	52%	35,2	12	38	11	42%	12%	Real Time PCR	ja	ja
Fiedler et al. 2007{63}	Kaukasier	Deutschland	244	38%	62%	1005	78%	22%	28	-	29	-	-	-	RFLP- PCR	ja	ja
Onnie et al. 2006{167}	Kaukasier	UK	828	43%	57%	280	-	-	21	-	-	-	37%	20%	Taqman PCR	ja	ja
Oostenbrug et al. 2006{168}	Kaukasier	Niederlande	477	35%	65%	265	-	-	28,5	-	-	-	19%	-	Taqman PCR	nein	ja
Ho et al. 2006{95}	Kaukasier	Schottland	179	45%	55%	260	48%	52%	28,9	-	34	-	54%	-	Taqman PCR	ja	-
Urcelay et al. 2006{243}	Kaukasier	Spanien	303	47%	53%	324	39%	61%	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	nein
Palmieri et al. 2005{173}	Kaukasier	Italien	478	57%	43%	450	60%	40%	43	14	-	-	52%	2%	PCR	ja	ja

Ho et al. 2005{94}	Kaukasier	Schottland	268	44%	56%	370	48%	52%	26,6	-	37	-	54%	-	Taqman PCR	ja	ja	
Glas et al. 2004{79}	Kaukasier	Deutschland	135	-	-	265	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	-	
Schwab et al. 2003{210}	Kaukasier	Deutschland	126	45%	55%	126	45%	55%	37	10	28	9	-	-	Taqman PCR	ja	ja	
Gazouli et al. 2004{75}	Kaukasier	Griechenland	120	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	nein	nein	
Krupoves et al. 2009{110}	Kaukasier	Kanada	267	56%	44%	331	46%	43%	12,1	3,5	18	16	-	-	PCR	ja	ja	
Cucchiara et al. 2007{45}	Kaukasier	Italien	173	58%	43%	347	58%	42%	21	8	25	-	22%	9%	PCR	ja	ja	
Potocnik et al. 2004{188}	Kaukasier	Slowenien	163	53%	47%	355	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	-	ja	
			Gesamt (F)			Gesamt (K)												
			5184			5963												

Tabelle 9 - Eingeschlossene Studien rs1045642

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in % , mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, Vorgeschichte IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse

Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse

Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs1045642

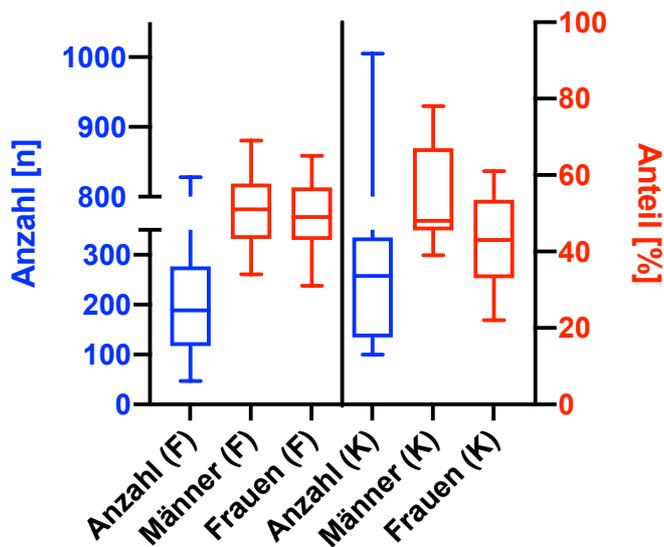


Abbildung 36 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs1045642

Abbildung 36 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F = Fallgruppe, K = Kontrollgruppe

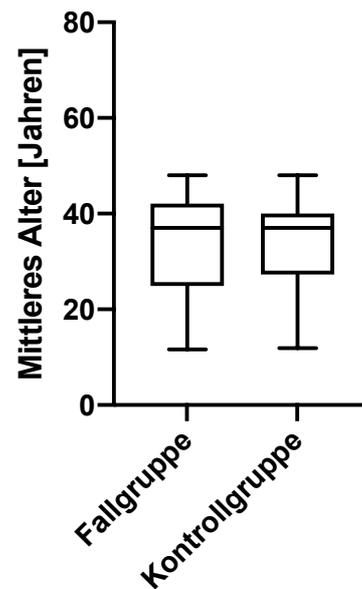


Abbildung 37 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs1045642

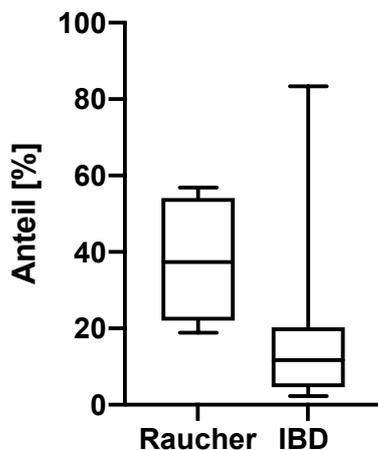


Abbildung 38 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe rs1045642

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Zur Berechnung des dominanten und des rezessiven Modells wird auf das Fixed Effects Modell zurückgegriffen. Hierbei kann für keines der untersuchten Modelle ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Die gepoolte OR beträgt für das dominante Modell 0,99 (95% CI 0,90 – 1,09; Abbildung 39). Auch für das rezessive Modell weicht die OR mit 0,98 (95% CI 0,89 – 1,08; Abbildung 41) nicht wesentlich vom Ergebnis des dominanten Modells ab. Für beide Modelle wird der Egger Test durchgeführt. Der p-Wert beträgt für das dominante Modell 0,17, für das rezessive Modell 0,28. Des Weiteren zeigen die erstellten Funnel Plots eine

symmetrische Studienverteilung für beide Modelle (Abbildung 40, 42), weshalb in Zusammenschau der Ergebnisse auf kein Publikationsbias geschlossen werden kann.

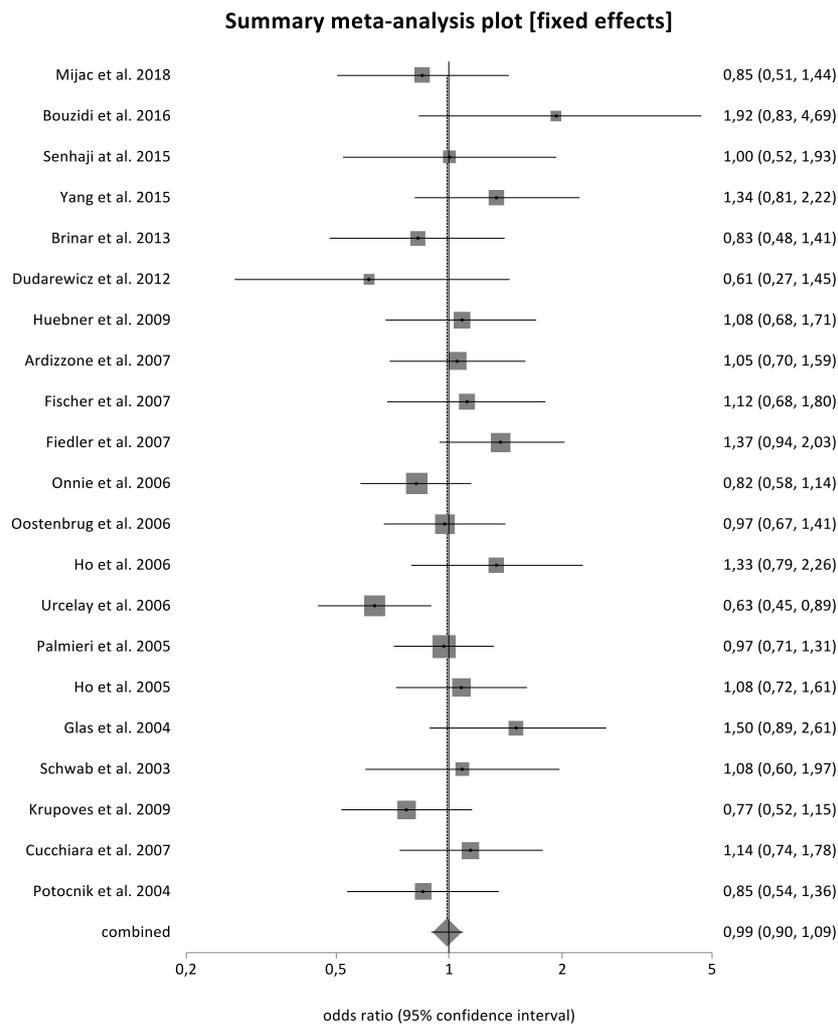


Abbildung 39 - Forest Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642

Innerhalb des dominanten Modells kann mit einer OR von 0,99 (95% CI 0,90 – 1,09) kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen rs1045642 und CD gezeigt werden.

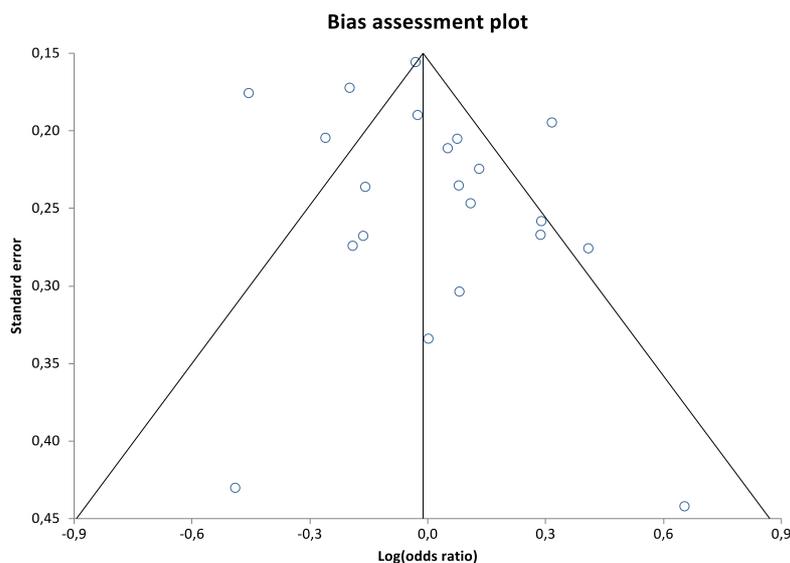


Abbildung 40 - Funnel Plot dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642

Der Funnel Plot zeigt eine symmetrische Verteilung für das dominante Modell.

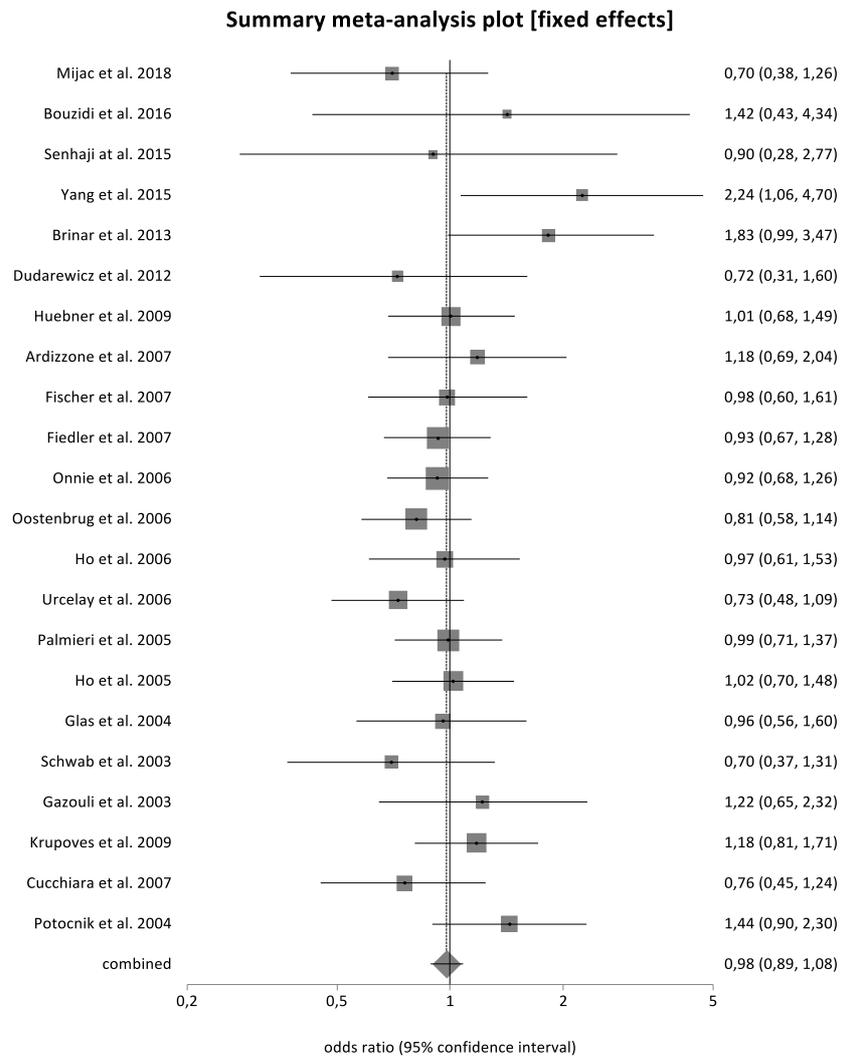


Abbildung 41 - Forest Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642

Es kann im rezessiven Modell ein potentiell protektiver Effekt zwischen rs1045642 und CD gezeigt werden, welche aber keine statistische Signifikanz erreicht.

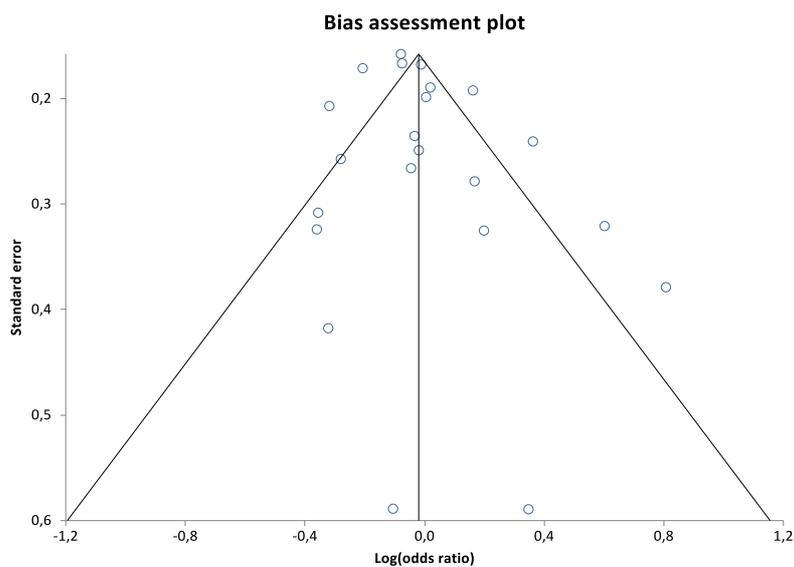


Abbildung 42 - Funnel Plot rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642

Der Funnel Plot zeigt eine symmetrische Verteilungen Studien für das rezessive Modell.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Nachfolgend sind Subgruppenanalysen durchgeführt worden, um detektieren zu können, ob in verschiedenen ethnischen Populationen ein unterschiedliches Risiko mit CD in Verbindung gebracht werden kann. Zur Berechnung der Subgruppenanalysen wird für beide Modelle auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Dabei werden eine kaukasische und gemischte Population untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden unter anderem afrikanische Populationen subsummiert. Da nur eine asiatische Studie in der vorliegenden Analyse verfügbar ist (Tabelle 9), wird die asiatische Population nicht in einer Subgruppenanalyse berücksichtigt. Hierbei kann für keine Population im dominanten oder im rezessiven Modell eine statistisch signifikante Assoziation zu CD gezeigt werden (Abbildung 43, 44).

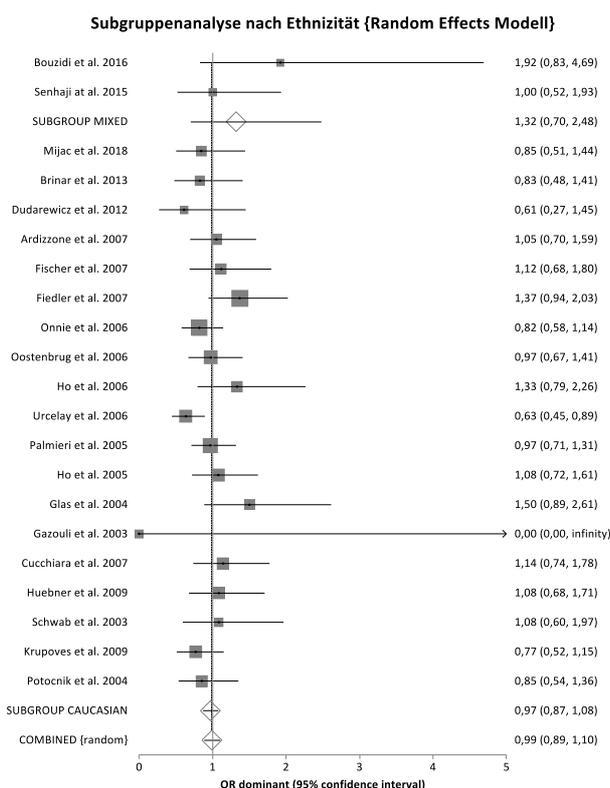


Abbildung 43 - Forest Plot Subgruppenanalyse dominantes Modell (TT+CT vs.CC) rs1045642

Es kann weder für die gemischte, noch für die kaukasische Population eine signifikante Assoziation zu CD gezeigt werden.

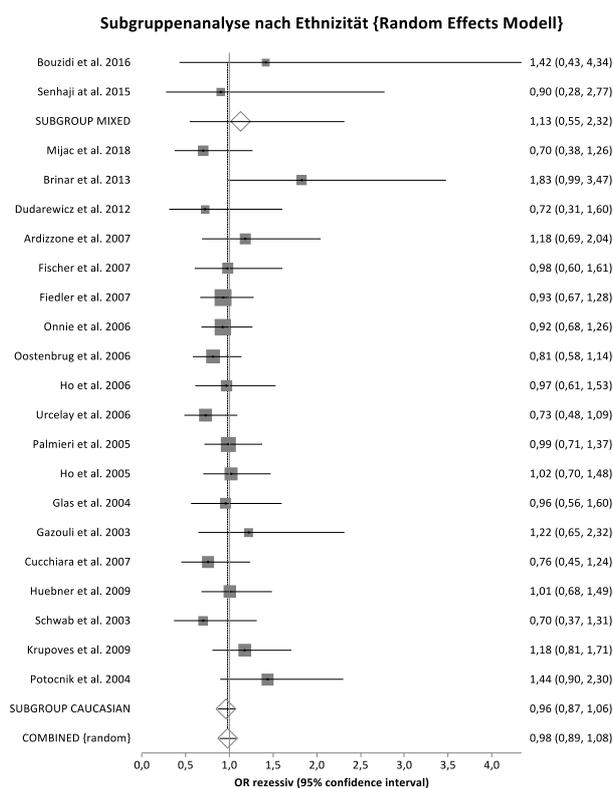


Abbildung 44 - Forest Plot Subgruppenanalyse rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642

Für das rezessive Modell kann in keiner der untersuchten Populationen ein signifikanter Effekt detektiert werden.

Sensitivitätsanalyse

In einem weiteren Schritt wird untersucht, ob sich das Ergebnis ändert, wenn Studien ausgeschlossen werden, die über keine optimale Kontrollpopulation (HWE nicht erfüllt/ nicht möglich zu berechnen) verfügen. Tabelle 10 zeigt die eingeschlossenen Studien. Auch hierbei kann mit ausschließlich HWE konformen Studien weder für das dominante, noch für das rezessive Modell eine signifikante Assoziation gezeigt werden (siehe Abbildung 95, 96 im Anhang). Der p-Wert des Egger Tests liegt für beide Modelle über 0,05 und es

liegen jeweils symmetrische Funnel Plots vor (siehe Abbildung 97, 98 im Anhang), weshalb wahrscheinlich kein Bias vorliegt.

Autor/Erscheinungsjahr	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt(P)
Mijac et al. 2018{149}	ja	ja
Bouzidi et al. 2016{24}	ja	ja
Senhaji at al. 2015{212}	ja	ja
Brinar et al. 2013{26}	ja	ja
Dudarewicz et al. 2012{53}	ja	ja
Huebner et al. 2009{99}	ja	ja
Ardizzone et al. 2007{7}	ja	-
Fischer et al. 2007{64}	ja	ja
Fiedler et al. 2007{63}	ja	ja
Onnie et al. 2006{167}	ja	ja
Ho et al. 2006{95}	ja	-
Urcelay et al. 2006{243}	ja	nein
Palmieri et al. 2005{173}	ja	ja
Ho et al. 2005{94}	ja	ja
Glas et al. 2004{79}	ja	-
Schwab et al. 2003{210}	ja	ja
Krupoves et al. 2009{110}	ja	ja
Cucchiara et al. 2007{45}	ja	ja
Yang et al. 2015{268}	nein	nein
Oostenbrug et al. 2006{168}	nein	ja
Gazouli et al. 2004{75}	nein	nein
Potocnik et al. 2004{188}	-	ja

Tabelle 10 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs1045642

R = errechnetes HWE(Chi² Test), P = innerhalb der Studie angegebenes HWE,
rot = ausgeschlossene Studien, - = Berechnung nicht möglich aufgrund fehlender Daten

Flussdiagramm

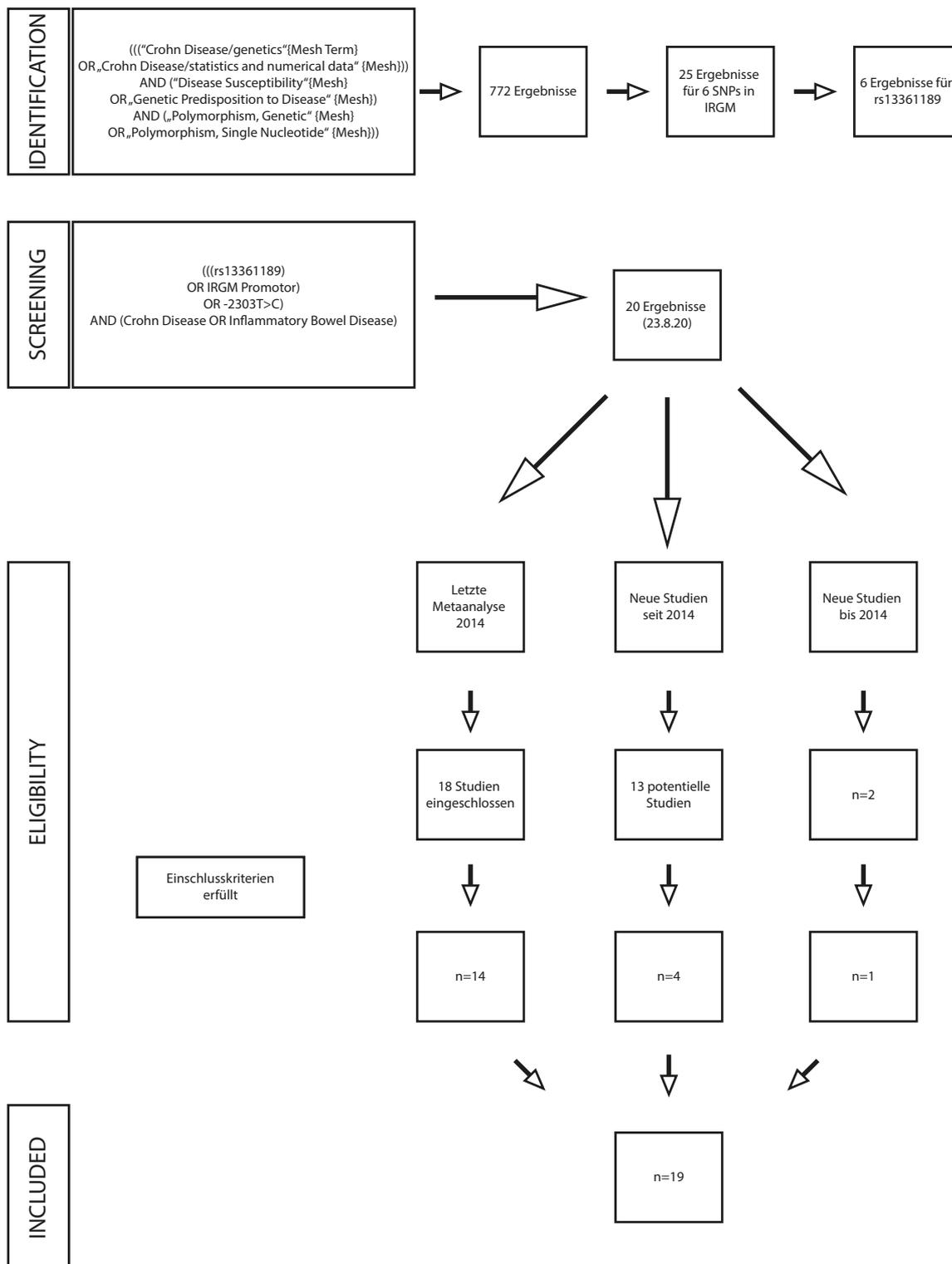


Abbildung 45 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs13361189.

Mithilfe der erstellten Übersichtdatenbank können sechs potentielle Studien identifiziert werden, welche größtenteils Eingang in die aktuelle Metaanalyse gefunden haben. Die letzten beiden Metaanalysen unter dem unten genannten Suchbegriff sind 2014 {126} und 2013 {135} publiziert worden und schließen 18 Arbeiten ein. Drei Studien können nicht einbezogen werden, da sie nur Allelhäufigkeiten angegeben haben {193; 245; 258}, für zwei weitere Studien kann über verschiedene Quellen kein Volltext erlangt

werden {176; 273}. *Fischer et al.* untersucht als Fälle nur Patienten mit UC {65}, sodass insgesamt 12 Arbeiten die Einschlusskriterien für die vorliegende Analyse erfüllen. In der Arbeit von *Parkes et al.* sind einmal Daten aus der Welcome Trust Case Control Consortium Studie (WTCCC) veröffentlicht worden, sowie aus einer weiteren Kohorte. Auf diese Weise können aus dieser Studie Daten für zwei Arbeiten entnommen werden {180}. *Meggyesi et al.* untersucht ebenfalls zwei unterschiedliche Fall- und Kontrollgruppen {145}, sodass aus dieser Studie auch Daten für zwei Arbeiten entnommen werden können. Insgesamt können 14 Studien aus der letzten Metaanalyse eingeschlossen werden. Der Suchbegriff **((rs13361189)OR IRGM promotor)OR 2303T>C) AND (crohn disease OR inflammatory bowel disease)** liefert 20 Ergebnisse auf Pubmed (23.08.2020, 17:11 Uhr).

Es sind 13 neue Studien seit 2013 publiziert worden, wovon fünf Studien über eine Genotypenverteilung verfügen. *Nui et al.* muss ausgeschlossen werden, da keine Genotypendaten für die Kontrollgruppe verfügbar sind {165}. Zusätzlich können zwei weitere Studien bis 2014 identifiziert werden, welche nicht in der letzten Metaanalyse verwendet worden sind. Leider muss die Arbeit von *Jung et al.* wieder ausgeschlossen werden {102}, da ausschließlich MAF angegeben sind. Insgesamt können 19 Studien in die hier vorliegende Metaanalyse eingeschlossen werden und fünf neue Studien identifiziert werden.

Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es werden 19 Studien aus 14 verschiedenen Ländern in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Die Studien umfassen einen Untersuchungszeitraum von 2007 bis 2019. Dabei stammen drei Studien aus Asien, zwei aus Australien/Neuseeland, drei aus Amerika und 11 aus Europa. Es werden insgesamt 10.242 Patienten innerhalb der Fallgruppe und 15.500 gesunde Probanden innerhalb der Kontrollgruppe auf eine Assoziation zwischen rs13361189 und CD untersucht (Tabelle 11). Dabei umfasst die kleinste Studie in der Fallgruppe 45 Patienten und die größte Studie 1802 Patienten. Innerhalb der Kontrollgruppe divergiert die Größe der Studien zwischen 72 und 2927 Probanden (Tabelle 11, Abbildung 46). Im Mittel liegt die Studiengröße in der Fallgruppe bei $539,1 \pm 499,7$ Teilnehmern und in der Kontrollgruppe bei $815,8 \pm 844,3$ Probanden (Tabelle 19 im Anhang).

Der prozentuale Männer- und Frauenanteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 27 und 73% (Tabelle 11, Abbildung 46). Im Mittel beträgt der Männeranteil $45,88 \pm 12,67\%$, während der Frauenanteil $54,19 \pm 12,72\%$ beträgt (Tabelle 19 im Anhang). Drei Studien kann keine Informationen über die Geschlechterverteilung innerhalb der Fallgruppe entnommen werden {175; 184; 262}. Demgegenüber divergiert der Männeranteil in der Kontrollgruppe zwischen 38 und 64%, während der prozentuale Frauenanteil Werte zwischen 36 und 62% annimmt (Tabelle 11, Abbildung 46). Im Mittel liegt der Männeranteil in der Kontrollgruppe bei $48,64 \pm 8,03\%$ und der Frauenanteil beträgt $51,36 \pm 8,03\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Sieben Studien verfügen über keine Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe {70; 157; 163; 175; 180; 184; 262}.

Das mittlere Alter streut in der Fallgruppe zwischen 8,6 und 49,7 Jahren (Tabelle 11, Abbildung 47), im Mittel sind die Teilnehmer der Fallgruppe $34,33 \pm 12,01$ Jahre alt (Tabelle 19 im Anhang). Drei Studien enthalten keine Altersverteilung der Fallgruppe {175; 184; 262}. In der Kontrollgruppe schwankt das mittlere Alter zwischen 11,9 und 60 Jahren (Tabelle 11, Abbildung 47), im Mittel liegt es mit $41,3 \pm 13,1$ Jahren etwas höher als in der Fallgruppe (Tabelle 19 im Anhang). Acht Studien können keine Informationen diesbezüglich entnommen werden {70; 157; 163; 175; 180; 184; 203; 262}.

Der prozentuale Raucheranteil in der Fallgruppe erreicht Werte zwischen 16,3 und 54% (Tabelle 11, Abbildung 48), im Mittel liegt der Raucheranteil bei $40,27 \pm 12,44\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Neun Studien stellen keine Informationen bezüglich des Raucherstatus bereit {81; 157; 175; 180; 184; 202; 249; 262; 267}. 4,6 bis 20,8% der Fallgruppe weisen eine familiäre Vorgeschichte mit IBD auf (Tabelle 11, Abbildung 48), im Mittel sind $13,44 \pm 5,46\%$ der Fallgruppe familiär vorbelastet (Tabelle 19 im Anhang). Neun Studien können keine Informationen dazu entnommen werden {2; 157; 175; 180; 184; 202; 249; 262; 267}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl. Alter (F)	SD (F)	mittl. Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	Vorge- schichte IBD (F)	Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Niriella et al. 2018{163}	Asiaten	Sri Lanka	153	50%	50%	465	-	-	41	17	-	-	16%	5%	Taqman PCR	ja	ja
Ajayi et al. 2019{2}	Afro Amerikaner	USA	45	27%	73%	2716	41%	59%	49,7	12	52	16	47%	-	Taqman PCR	ja	ja
Rufini et al. 2015{203}	Kaukasier	Italien	262	47%	53%	191	47%	53%	30	11	-	-	54%	21%	Taqman PCR	ja	ja
Na et al. 2015 {157}	Asiaten	Korea	65	58%	42%	72	-	-	8,6	4,7	-	-	-	-	Taqman PCR	-	ja
Wang et al. 2012{253}	Afro Amerikaner	USA	338	34%	66%	350	43%	57%	37,4	14	40	13	35%	16%	Taqman PCR	ja	ja
Meggyesi et al. 2010{145}	Kaukasier	Tschechien	352	53%	47%	195	53%	47%	37,1	13	41	12	45%	12%	Real Time PCR	ja	ja
Meggyesi et al. 2010{145}	Kaukasier	Ungarn	456	54%	46%	265	54%	46%	37,1	13	41	12	45%	12%	Real Time PCR	ja	ja
Peter et al. 2011{184}	Juden	USA	369	-	-	503	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Franke et al. 2008{70}	Kaukasier	Deutschland	1802	32%	68%	1689	-	-	38	-	-	-	41%	20%	PCR	ja	ja
Wolfcamp et al. 2010{262}	Kaukasier	Niederlande	256	-	-	523	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	-
Palomino-Morales et al. 2009{175}	Kaukasier	Spanien	555	-	-	654	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Yamazaki et al. 2009{267}	Asiaten	Japan	467	73%	27%	453	50%	50%	22,4	-	39	-	-	-	PCR	ja	ja
Prager et al. 2012{189}	Kaukasier	Deutschland	445	38%	63%	491	58%	42%	29,5	12	60	16	27%	7%	Real Time PCR	ja	ja
Parkes et al. 2007{180}	Kaukasier	UK	1741	35%	65%	2927	-	-	45,7	-	-	-	-	-	Taqman PCR	nein	-
Parkes et al. 2007{180}	Kaukasier	UK	1045	32%	68%	1782	-	-	43,9	-	-	-	-	-	Taqman PCR	nein	-

Roberts et al. 2008{202}	Kaukasier	Neuseeland	498	45%	55%	546	41%	59%	48	-	50	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja	
Durães et al. 2013{54}	Kaukasier	Portugal	507	46%	54%	619	38%	62%	28,6	11	31	-	53%	12%	Taqman PCR	ja	ja	
Glas et al. 2013{81}	Kaukasier	Deutschland	815	46%	54%	961	64%	36%	40,7	13	47	9,1	-	17%	Taqman PCR	ja	ja	
Wagner et al. 2010{249}	Kaukasier	Australien	71	64%	36%	98	46%	54%	11,6	-	12	-	-	-	multiplex PCR	ja	ja	
			Gesamt (F)			Gesamt (K)												
			10.242			15.500												

Tabelle 11 - Eingeschlossene Studien rs13361189

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in %, mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, Vorgeschichte IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse
Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse
Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs13361189

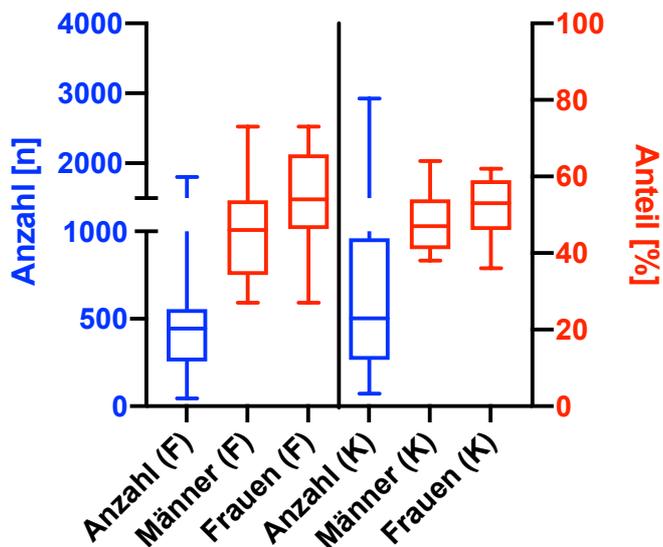


Abbildung 46 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs13361189

Abbildung 46 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F = Fallgruppe, K = Kontrollgruppe

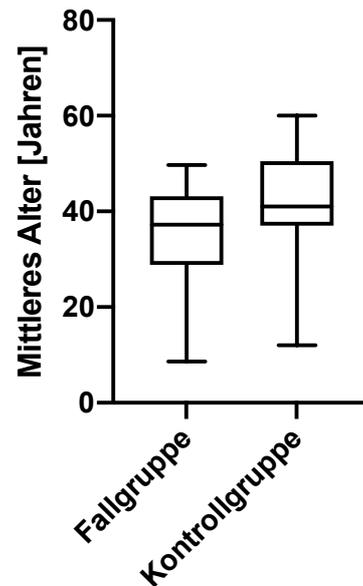


Abbildung 47 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs13361189

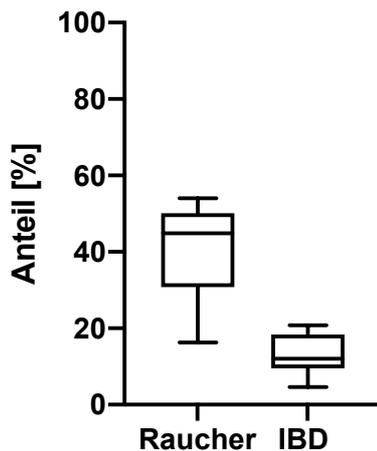


Abbildung 48 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe rs13361189

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Zur Berechnung des dominanten und rezessiven Modells wird das Fixed Effects Modell eingesetzt. Dies liefert mit einer gepoolten OR von 1,36 (95%CI 1,27 – 1,45; Abbildung 49) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für das rezessive Modell muss die Studie von *Na et al.* ausgeschlossen werden, da diese nur über Daten für das dominante Modell verfügt {157}. Die gepoolte OR liegt für das rezessive Modell bei 1,45 (95%CI 1,21 – 1,74; Abbildung 51), weshalb auf ein statistisch signifikantes Ergebnis geschlossen werden kann. Zum Ausschluss einer Publikationsbias wird der Egger Test durchgeführt und ein Funnel Plot für beide Modelle erstellt. Für das dominante Modell ergibt der Egger Test einen p-Wert von 0,161 und auch der Funnel Plot (Abbildung 50) zeigt eine symmetrische Verteilung, weshalb ein Bias unwahrscheinlich ist. Für das rezessive Modell liegt der p-Wert bei 0,0022, außerdem ist eine deutlich asymmetrische Verteilung der Studien

innerhalb des Funnel Plots (Abbildung 52) zu erkennen, weshalb ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

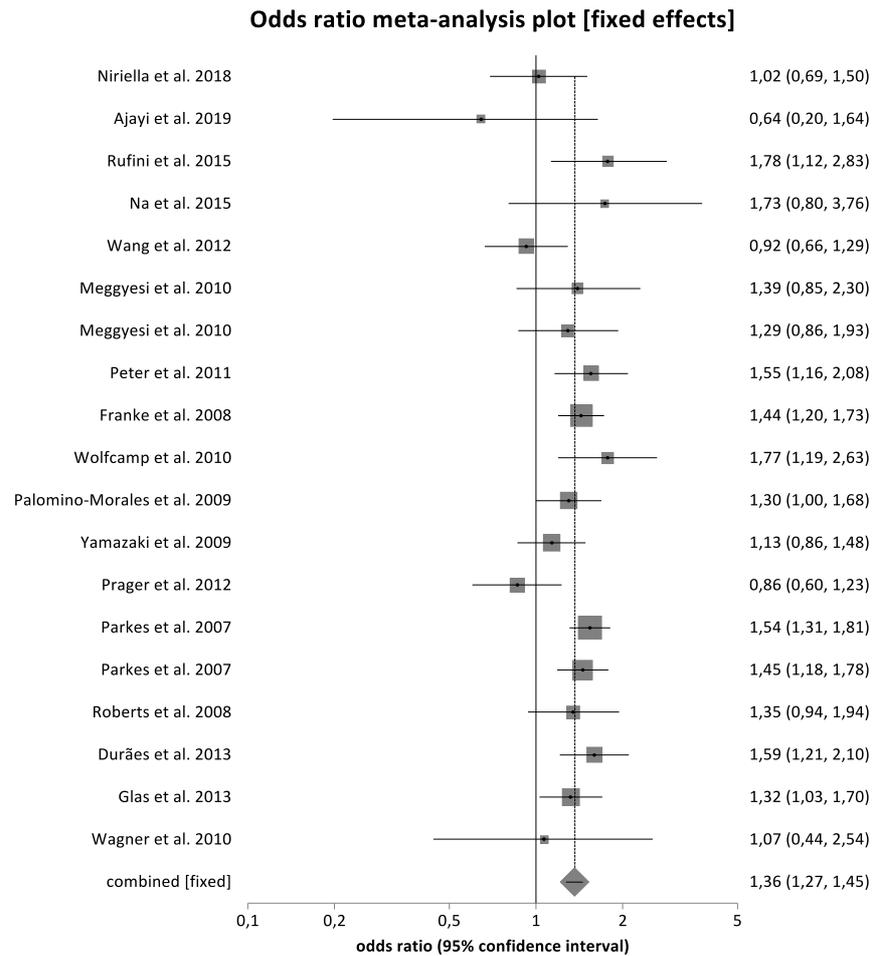


Abbildung 49 - Forest Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189

Es wird anhand von 19 Studien eine Assoziation zu CD untersucht, dabei kann mit einer gepoolten OR von 1,36 (95% CI 1,27 – 1,45) ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden.

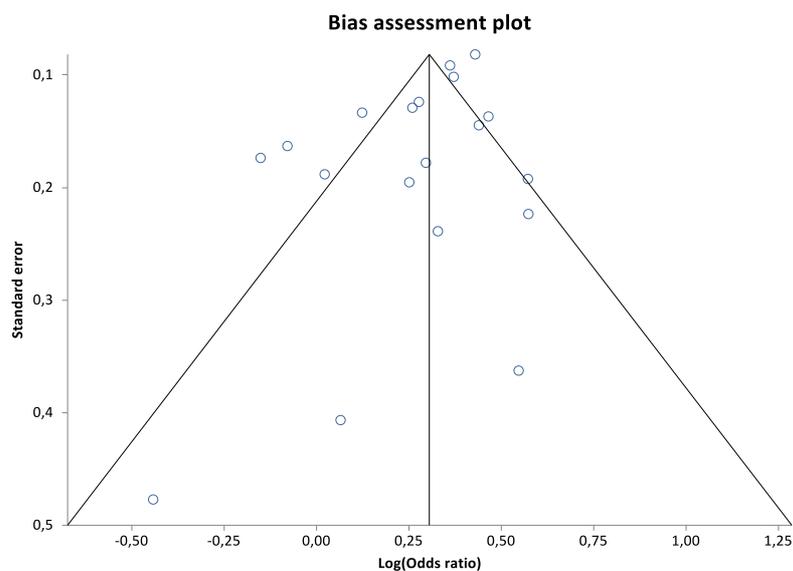


Abbildung 50 - Funnel Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189

Der Funnel Plot zeigt für das dominante Modell eine symmetrische Verteilung der Studien.

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

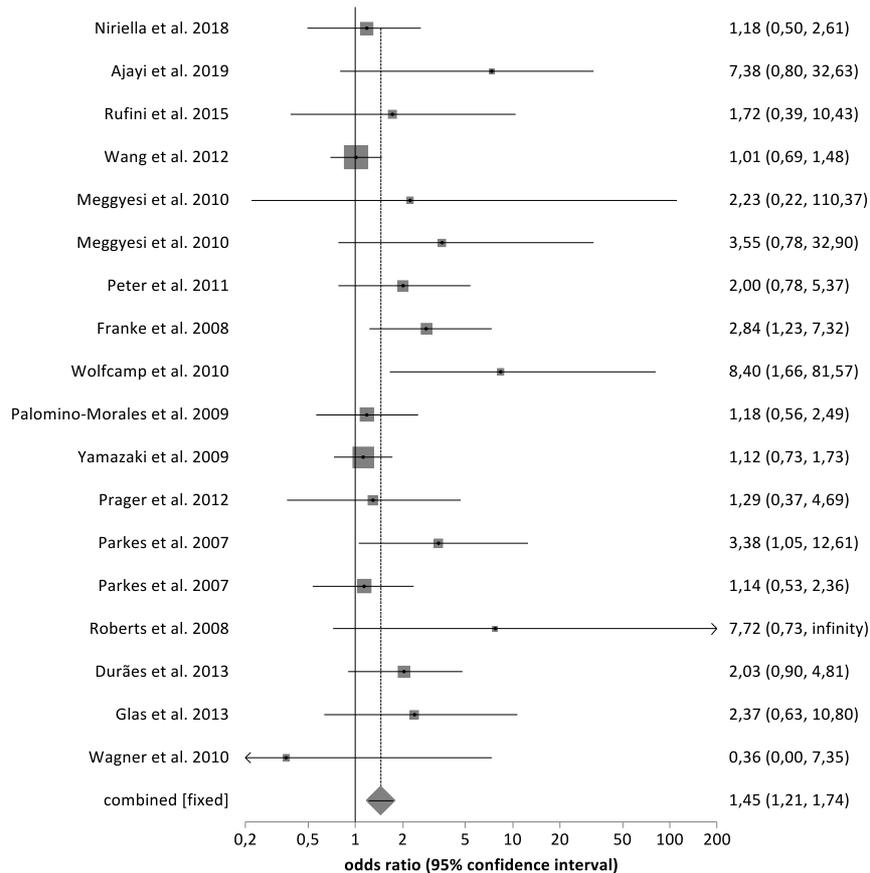


Abbildung 51 - Forest Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189

Es wird anhand von 18 Studien eine signifikante Assoziation zwischen rs13361189 und CD mit einer OR von 1,45 (95% CI 1,21 – 1,74) berechnet.

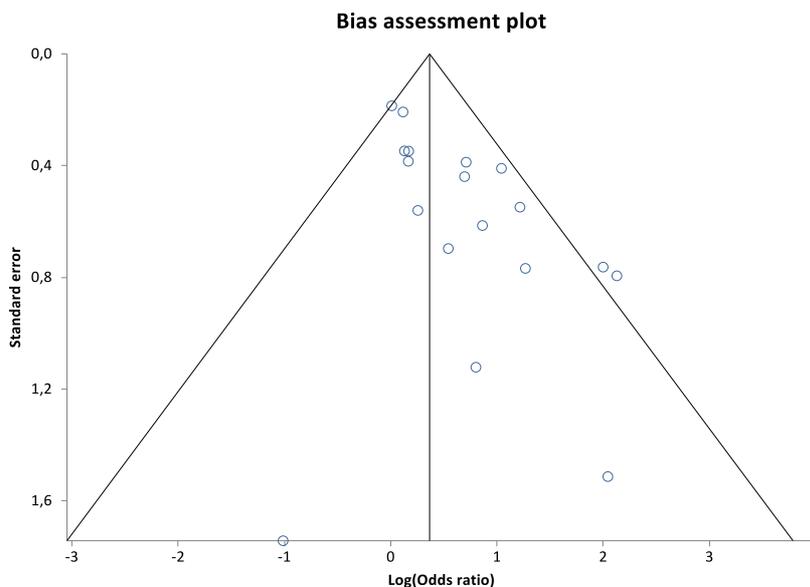


Abbildung 52 - Funnel Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189

Der Funnel Plot für das rezessive Modell zeigt eine asymmetrische Verteilung der Studien nach rechts. In Zusammenschau mit dem Ergebnis des Egger Tests von $p = 0,0022$ kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

In einem zweiten Schritt ist eine Subgruppenanalyse durchgeführt worden, welche eine unterschiedliche Prädisposition zwischen rs13361189 und CD in verschiedenen Ethnien untersuchen soll. Dafür wird eine kaukasische, eine asiatische und eine gemischte Population analysiert. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Juden zusammengefasst. Hierbei kann lediglich innerhalb der kaukasischen Population ein signifikantes Ergebnis detektiert werden (Abbildung 53, 54). Für beide Modelle wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen, die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 1,41 (95% CI 1,30 - 1,53; Abbildung 53), für das rezessive Modell bei 1,90 (95% CI 1,40 – 2,58; Abbildung 54).

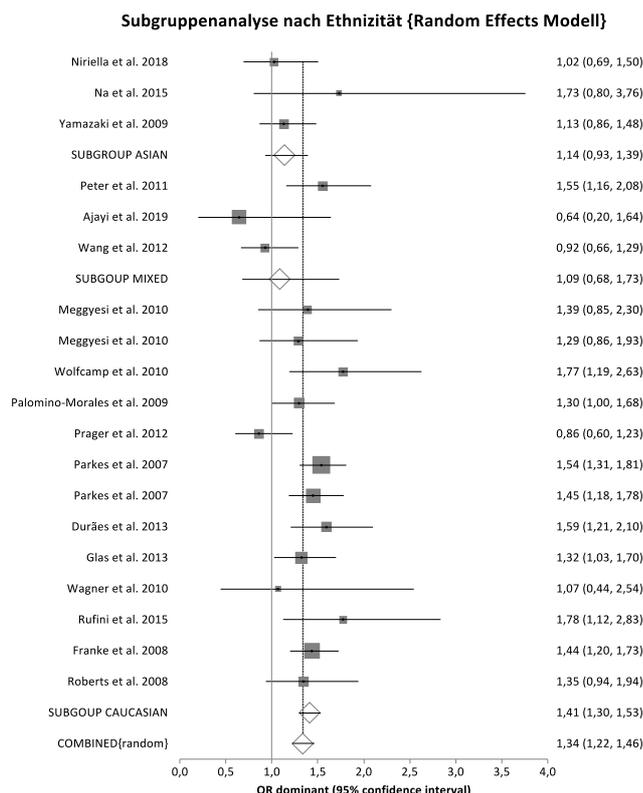


Abbildung 53 - Forest Plot Subgruppenanalyse dominantes Modell (CC+CT vs.TT) rs13361189

Es kann lediglich für die kaukasische Population eine signifikante Assoziation gezeigt werden.

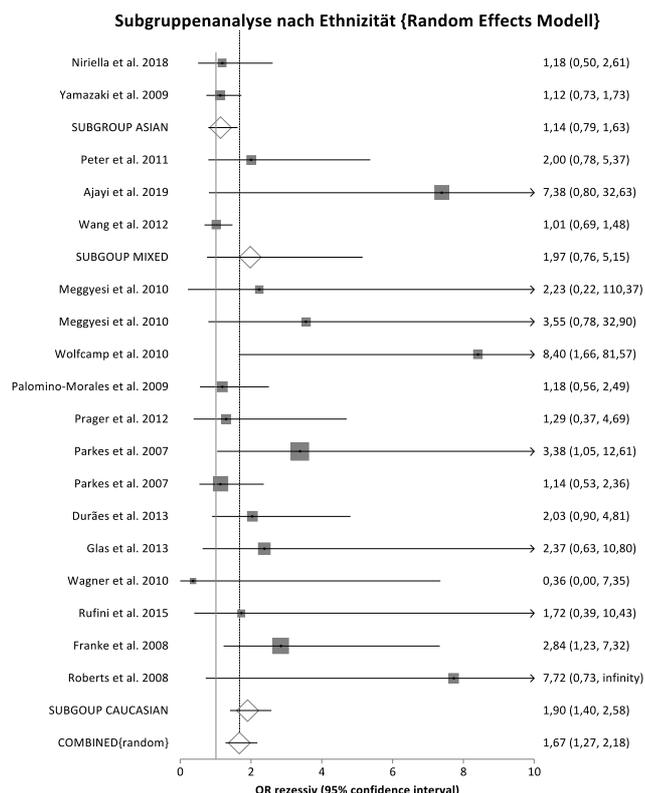


Abbildung 54 - Forest Plot Subgruppenanalyse rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189

Innerhalb des rezessiven Modells zeigen nur Kaukasier ein signifikantes Ergebnis.

Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse werden all diejenigen Studien ausgeschlossen, welche in der Kontrollgruppe das HWE verletzen, oder für die es nicht möglich ist, das HWE zu berechnen (Tabelle 12). Auch hier verändert sich das Ergebnis nicht unwesentlich von der bisherigen Analyse, für beide Modelle kann ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Zur Berechnung beider Modelle wird das Fixed Effects Modell eingesetzt. Das dominante Modell erreicht eine OR von 1,31 (95% CI 1,21 – 1,41; siehe Abbildung 99 im Anhang), während sich für das rezessive Modell eine gepoolte OR von 1,43 (95% CI 1,18 – 1,74; siehe Abbildung 100 im Anhang) ergibt. Allerdings kann auch hier mit einem p-Wert von 0,0046 und einer

asymmetrischen Verteilung innerhalb des Funnel Plots ein Bias für das rezessive Modell nicht ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 102 im Anhang).

Autor/Erscheinungsjahr	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Niriella et al. 2018{163}	ja	ja
Ajayi et al. 2019{2}	ja	ja
Rufini et al. 2015{203}	ja	ja
Wang et al. 2012{253}	ja	ja
Meggyesi et al. 2010{145}	ja	ja
Meggyesi et al. 2010{145}	ja	ja
Peter et al. 2011{184}	ja	ja
Franke et al. 2008{70}	ja	ja
Wolfcamp et al. 2010{262}	ja	-
Palomino-Morales et al. 2009{175}	ja	ja
Yamazaki et al. 2009{267}	ja	ja
Prager et al. 2012{189}	ja	ja
Roberts et al. 2008{202}	ja	ja
Durães et al. 2013{54}	ja	ja
Glas et al. 2013{81}	ja	ja
Wagner et al. 2010{249}	ja	ja
Parkes et al. 2007{180}	nein	-
Parkes et al. 2007{180}	nein	-
Na et al. 2015{157}	-	ja

Tabelle 12 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs13361189

R = errechnetes HWE(Chi² Test), P = innerhalb der Studie angegebenes HWE,
rot = ausgeschlossene Studien, - = Berechnung nicht möglich aufgrund fehlender Daten

Flussdiagramm

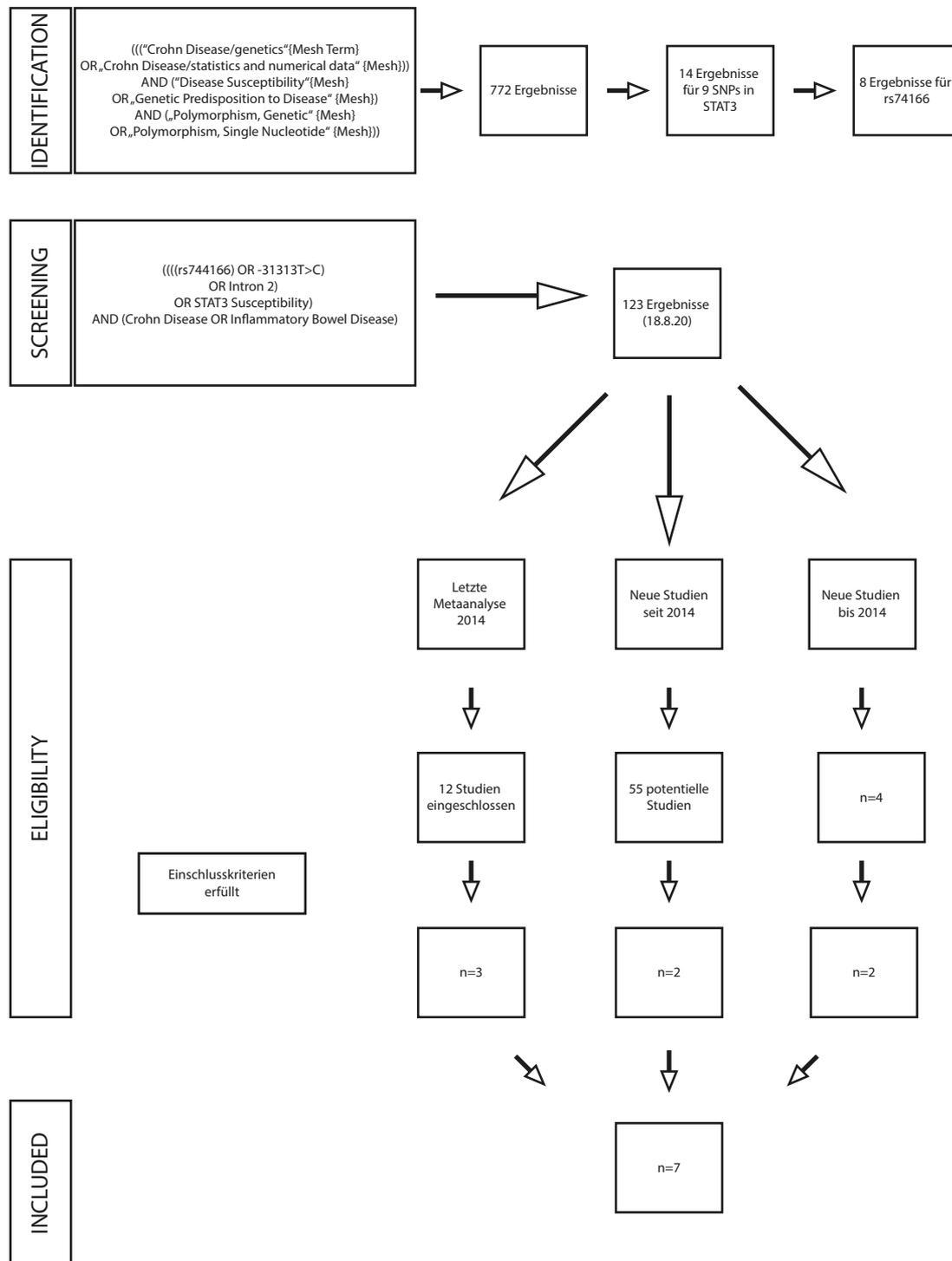


Abbildung 55 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs744166.

Mithilfe der Übersichtsdatenbank können acht potentielle Studien für diesen Polymorphismus identifiziert werden. Jedoch behandeln nur 4 Studien den Basenaustausch T>C, welche ebenfalls in die letzte Metaanalyse eingeschlossen worden sind. Die letzte Metaanalyse zu diesem Polymorphismus ist 2016 veröffentlicht worden {169}, diese untersucht jedoch die Assoziation zum IBD assoziierten kolorektalem Karzinom. Die letzte thematisch passende Metaanalyse zur Suszeptibilität zu CD ist 2014 publiziert worden {276} und untersucht durch 12 Studien die Assoziation zu CD. Da bei sechs Studien nur Allelhäufigkeiten und keine Daten über die Genotypenverteilung verfügbar sind, müssen diese in der hier vorliegenden Metaanalyse leider ausgeschlossen werden {5; 50; 70; 91; 102; 256}. Aus der Studie von *Danoy* et al. sind in der letzten Metaanalyse Daten für zwei Studien entnommen

worden {50}. Zwei weitere Studien müssen ausgeschlossen werden, da sie einen anderen Basenaustausch, eine Substitution von Adenin(A) zu Guanin(G) (A>G) behandeln {34; 61}. Hierbei kann anhand der Daten aus den Primärstudien nicht sicher festgestellt werden, dass der gleiche Polymorphismus innerhalb des jeweilig komplementären Strangs genotypisiert worden ist, da Daten in den Studien dazu fehlen. Auch die Daten in den Datenbanken weisen hier kein einheitliches Ergebnis auf, weshalb diese Studien aufgrund der fehlenden Informationen in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden. Es können drei Studien aus der letzten Metaanalyse eingeschlossen werden. Der Suchbegriff

(((rs744166)OR -31313T>C)OR intron 2)OR STAT3 susceptibility) AND (crohn disease OR inflammatory bowel disease) liefert 123 Ergebnisse auf Pubmed (18.08.2020, 15:46).

Davon sind 55 neue Studien nach August 2014 publiziert, von welchen sechs die Einschlusskriterien für diese Metaanalyse erfüllen. In der Studie von *Tang et al.* ist nur für die Fallgruppe eine Genotypenverteilung verfügbar und ausschließlich MAF für die Kontrollgruppe angegeben, weshalb diese Studie nicht eingeschlossen werden kann {232}. *Nui et al.* untersucht keine Kontrollgruppe, weshalb diese Arbeit ebenfalls wieder ausgeschlossen werden muss {165}. Zwei weitere Studien müssen aufgrund eines anderen Basenaustauschs (A>G) ebenfalls ausgeschlossen werden {131; 163}. Des Weiteren können vier nicht in der letzten Metaanalyse verwendete Studien durch den oben genannten Suchbegriff identifiziert werden. Hierbei ist die Studie von *Peter et al.* wieder ausgeschlossen worden, da sie in der Kontrollgruppe nur über MAF verfügt {184}. *Ryan et al.* wird ebenfalls nicht berücksichtigt, da die dortige Fallgruppe Patienten mit IBD assoziiertem kolorektalem Karzinom darstellen {204}. Es können insgesamt sieben Studien in die vorliegende Metaanalyse eingeschlossen werden.

Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es werden sieben Studien aus fünf Ländern in die vorliegende Analyse eingeschlossen, dabei stammen zwei Arbeiten aus Asien und fünf aus Europa. Es werden Publikationen zwischen 2008 und 2016 eingeschlossen. Insgesamt werden 4447 Patienten in der Fallgruppe und 4358 gesunde Probanden in der Kontrollgruppe auf eine Assoziation zwischen rs744166 und CD untersucht (Tabelle 13). Hierbei divergiert die Größe der Studie in der Fallgruppe zwischen 69 und 1845. Innerhalb der Kontrollgruppe umfasst die kleinste Studie 89 Probanden und die größte Studie 1791 Personen (Tabelle 13, Abbildung 56). Im Mittel liegt die Studiengröße der Fallgruppe bei $635,3 \pm 619,2$ Teilnehmern, demgegenüber sind in der Kontrollgruppe im Mittel $622,6 \pm 550,8$ Probanden erfasst (Tabelle 19 im Anhang).

Der prozentuale Männeranteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 32 und 64%, der Frauenanteil beläuft sich zwischen 36 und 68% (Tabelle 13, Abbildung 56). Im Mittel liegt der Männeranteil bei $46,67 \pm 11,15\%$, während der Frauenanteil $53,5 \pm 11,31\%$ beträgt (Tabelle 19 im Anhang). In der Studie von *Laukens et al.* fehlen Angaben über die Geschlechterverteilung innerhalb der Fallgruppe {120}. In der Kontrollgruppe schwankt der Männeranteil zwischen 49 und 63%, während der Frauenanteil zwischen 37 und 51% divergiert (Tabelle 13, Abbildung 56). Im Mittel liegt der Männeranteil in der Kontrollgruppe bei $55,6 \pm 5,41\%$ und der Frauenanteil bei $44,4 \pm 5,41\%$ (Tabelle 19 im Anhang). In zwei Studien sind keine Angaben diesbezüglich zu finden {70; 120}.

Das mittlere Alter schwankt in der Fallgruppe zwischen 29,5 und 41,8 Jahren (Tabelle 13, Abbildung 57), liegt im Mittel jedoch bei $37,5 \pm 4,72$ Jahren (Tabelle 19 im Anhang). *Laukens et al.* kann ebenfalls keine Altersverteilung der Fallgruppe entnommen werden {120}. Innerhalb der Kontrollpopulationen beläuft sich das mittlere Alter zwischen 43,1 und 60 Jahren (Tabelle 13, Abbildung 57), im Mittel sind die Teilnehmer $48,2 \pm 6,76$ Jahre alt (Tabelle 19 im Anhang). In zwei Studien sind keine Angaben diesbezüglich zu finden {70; 120}. Der prozentuale Raucheranteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 22,8 und 40,5% (Tabelle 13, Abbildung 58), im Mittel sind $30,83 \pm 7,08\%$ Raucher (Tabelle 19 im Anhang). Zwei Studien können keine Informationen über den Raucherstatus der Fallgruppe entnommen werden {120; 187}. Des Weiteren wird der prozentuale Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte bezüglich IBD extrahiert. Davon sind 0 bis 20,1% der Fallgruppe betroffen (Tabelle 13, Abbildung 58), im Mittel $9 \pm 8,31\%$ (Tabelle 19 im Anhang). In drei Studien fehlen Angaben diesbezüglich {120; 124; 187}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl. Alter (F)	SD (F)	mittl. Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	Vorge- schichte IBD(F)	Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Can et al. 2016 {29}	Kaukasier	Türkei	69	52%	48%	89	56%	44%	42	14	45	13	29%	9%	PCR	ja	-
Li et al. 2016 {124}	Asiaten	China	502	48%	52%	510	49%	51%	42	12	43	13	35%	-	PCR	ja	-
Franke et al. 2008{70}	Kaukasier	Deutschland	1845	32%	68%	1791	-	-	38	-	-	-	41%	20%	PCR	ja	ja
Laukens et al. 2010{120}	Kaukasier	Belgien	1062	-	-	693	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	ja
Polgar et al. 2012{187}	Kaukasier	Ungarn	309	46%	54%	496	52%	48%	39	0,8	47	0,8	-	-	RFLP- PCR	ja	ja
Wang et al. 2014{255}	Asiaten	China	221	64%	36%	271	63%	37%	34	14	46	9,8	23%	0%	SSP- PCR	ja	ja
Prager et al. 2012{189}	Kaukasier	Deutschland	439	38%	63%	508	58%	42%	30	12	60	16	27%	7%	Taqman PCR	ja	ja
			Gesamt (F)	4447		Gesamt (K)	4358										

Tabelle 13 - Eingeschlossene Studien rs744166

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in % , mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, Vorgeschichte IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse

Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse

Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs744166

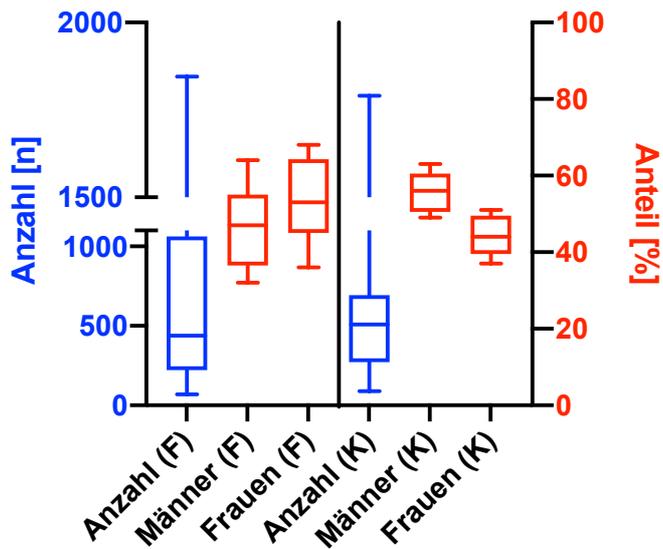


Abbildung 56 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs744166

Abbildung 56 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F = Fallgruppe, K = Kontrollgruppe

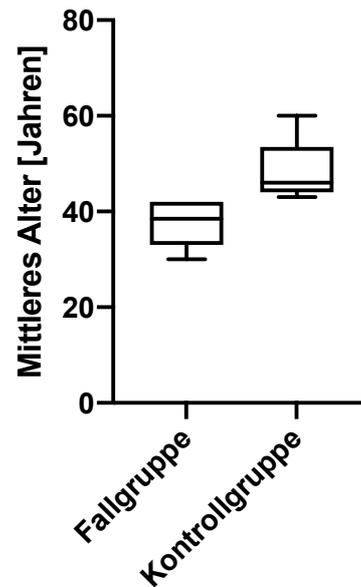


Abbildung 57 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs744166

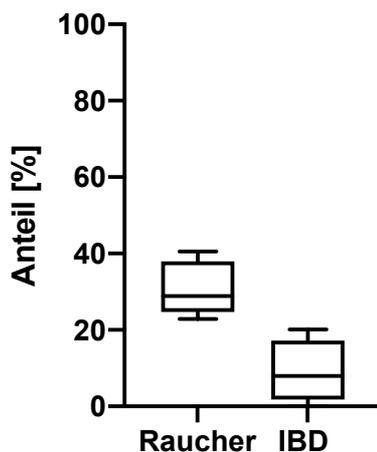


Abbildung 58 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe rs744166

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Für die Berechnung beider Modelle wird das Fixed Effects Modell verwendet. Hierbei liefert die gepoolte OR mit 0,81 (95% CI 0,74 – 0,88; Abbildung 59) für das dominante Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis. Des Weiteren kann bei einer OR kleiner eins auf einen protektiven Effekt bei Trägern des C Allels geschlossen werden. Auch für das rezessive Modell kann mit einer OR von 0,80 (95% CI 0,71 – 0,91; Abbildung 61) auf einen signifikant protektiven Effekt geschlossen werden. Der Egger Test liegt für das dominante Modell bei 0,091, für das rezessive Modell kann ein Wert von 0,102 errechnet werden. Beide Funnel Plots (Abbildung 60 und 62) zeigen eine asymmetrische Verteilung der Studien nach links, weshalb ein Publikationsbias in Zusammenschau der Ergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

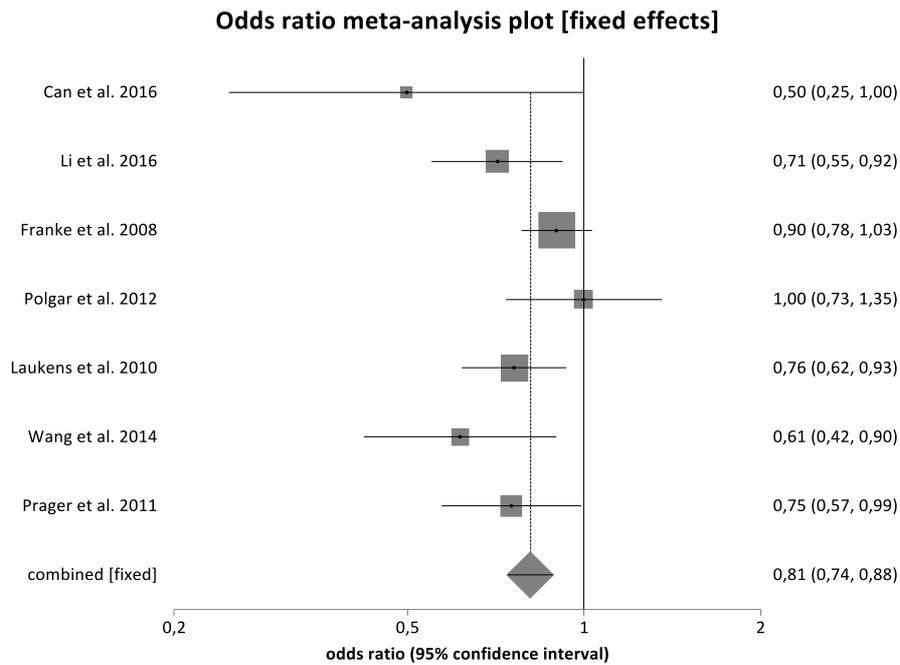


Abbildung 59 - Forest Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs744166

Es kann anhand von sieben Studien mit einer OR von 0,81 (95% CI 0,74 – 0,88) ein signifikant protektiver Effekt zwischen rs744166 und CD gezeigt werden.

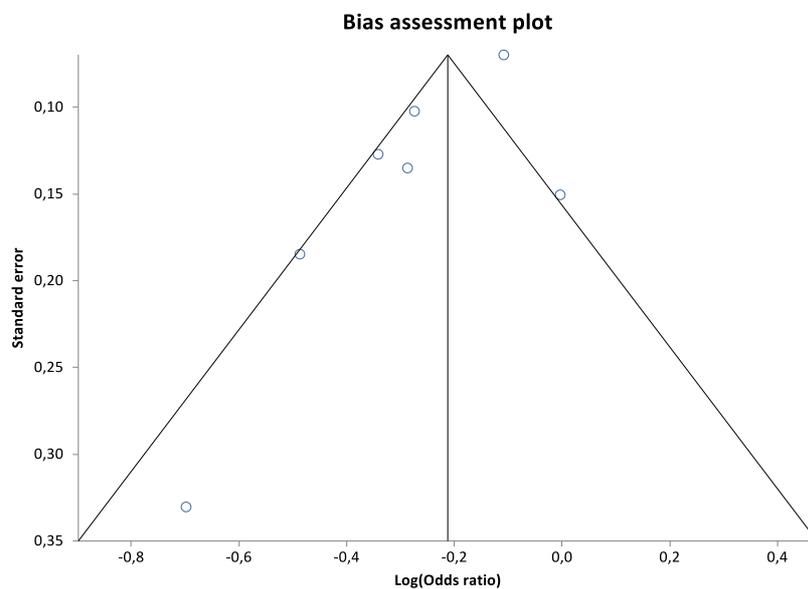


Abbildung 60 - Funnel Plot dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs744166

Der Funnel Plot zeigt für das rezessive Modell jedoch eine asymmetrische Verteilung nach links.

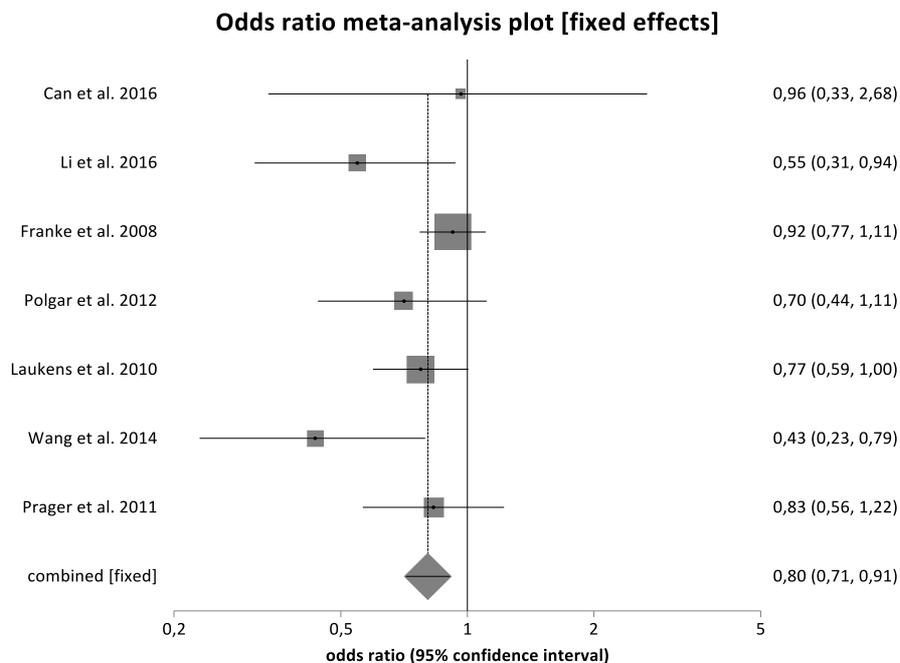


Abbildung 61 - Forest Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs744166

Für das rezessive Modell kann mit 0,80 (95 % CI 0,71 – 0,91) eine signifikant protektive Assoziation zu CD gezeigt werden.

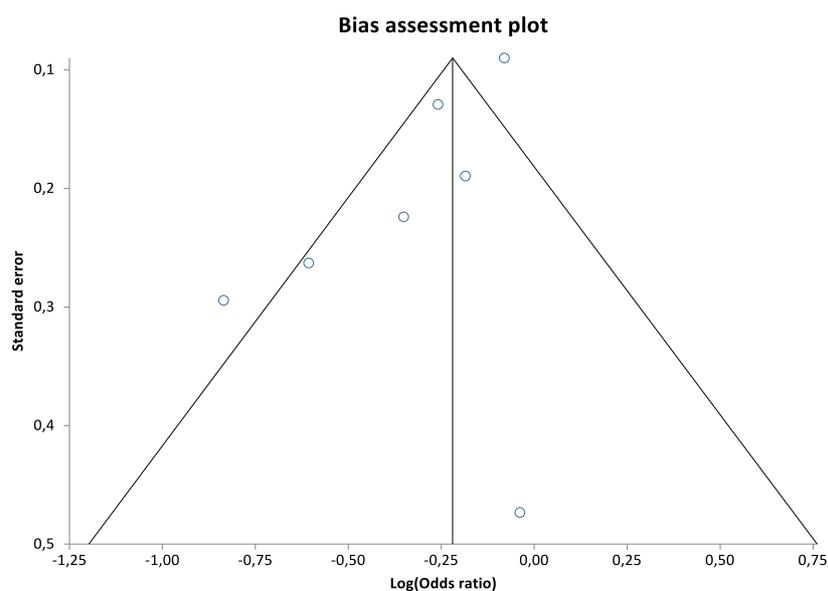


Abbildung 62 - Funnel Plot rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs744166

Der Funnel Plot zeigt für das rezessive Modell eine Asymmetrie nach links.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Die in einem zweiten Schritt durchgeführte Subgruppenanalyse untersucht eine asiatische und eine kaukasische Population auf eine Assoziation zwischen rs744166 und CD. Hierbei kann für beide Ethnien sowohl für das dominante, als auch für das rezessive Modell ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (Abbildung 63, 64). Für beide Modelle wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Für die asiatische Population ergibt die gepoolte OR für das dominante Modell einen Wert von 0,68 (95% CI 0,55 - 0,83; Abbildung 63), für das rezessive Modell von 0,49 (95% CI 0,34 – 0,72; Abbildung 64). Innerhalb

der kaukasischen Population wird für das dominante Modell eine gepoolte OR von 0,83 (95 % CI 0,72 – 0,95, Abbildung 63) errechnet, für das rezessive Modell Werte von 0,85 (95% CI 0,75 – 0,97; Abbildung 64). Da alle Studien das HWE erfüllen, entfällt für den vorliegenden Polymorphismus eine Sensitivitätsanalyse mit ausschließlich HWE konformen Studien.

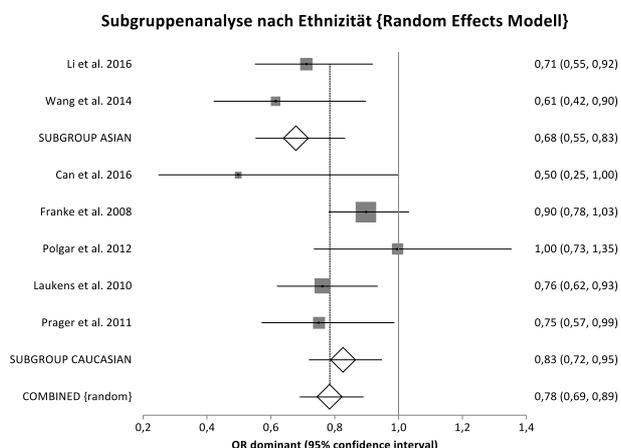


Abbildung 63 - Subgruppenanalyse dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs744166

Es kann sowohl für die kaukasische, als auch für die asiatische Population eine signifikante Assoziation gezeigt werden.

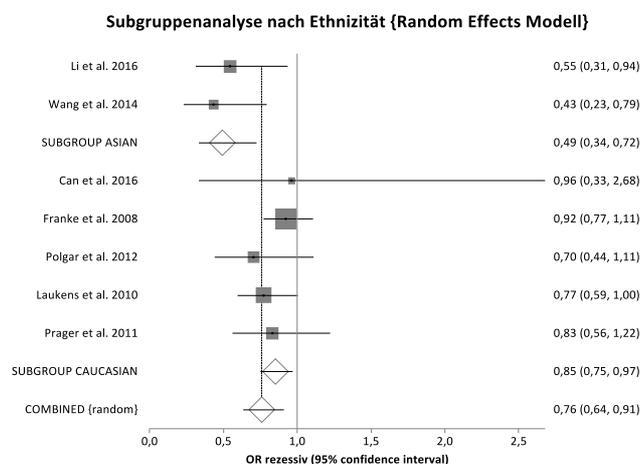


Abbildung 64 - Subgruppenanalyse rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs744166

Für das rezessive Modell kann für beide Populationen eine protektive Assoziation gezeigt werden.

Sensitivitätsanalyse

Nachfolgend werden in einer Sensitivitätsanalyse all diejenigen Studien mit anderem Basenaustausch (A>G) eingeschlossen, um einem Bias durch Missachten dieser zu entgehen. Diese sind in der Gesamtanalyse jedoch zuerst ausgeschlossen worden, da anhand der Primärdaten nicht sicher nachvollzogen werden kann, ob es sich um den komplementären Strang mit derselben Substitution oder um eine andere Basensubstitution handelt. Tabelle 14 zeigt die zusätzlich eingeschlossenen Studien mit Genotypenverteilung. Es werden unabhängig von den Allelen die homozygoten wildtyp, heterozygoten und homozygot mutanten Träger aller Studien zusammengefasst.

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	AA (F)	GA (F)	GG (F)	Gesamt (K)	AA (K)	GA (K)	GG (K)
Niriella et al. 2018{163}	415	100	203	112	465	86	238	141
Lin et al. 2017{131}	159	29	66	64	129	17	63	49
Ferguson et al. 2010{61}	302	119	146	37	382	113	205	64
Cenit et al. 2010{34}	394	149	191	54	1692	614	787	291

Tabelle 14 - Sensitivitätsanalyse mit anderem Basenaustausch(A>G) rs744166

Blau = homozygote Träger des wildtyp Allels, (F)= Fallgruppe, (K)=Kontrollgruppe

Die Ergebnisse der Analyse zeigen ähnliche Ergebnisse wie die Gesamtanalyse. Es wird für beide Modelle auf das Fixed Effects Modell zurückgegriffen. Des Weiteren zeigt sich ebenfalls ein signifikant protektiver Effekt zwischen rs74166 und CD (Abbildung 65, 67). Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 0,80 (95 % CI 0,75 – 0,87, Abbildung 65), für das rezessive Modell bei 0,81 (95 % CI 0,73 – 0,89, Abbildung 67). Es ist für beide Modelle eine asymmetrische Verteilung der Funnel Plots nach links zu erkennen (Abbildung 66, 68), außerdem liegt der p-Wert des Egger Tests für das dominante Modell unter 0,05. In Zusammenschau beider Ergebnisse kann deshalb ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Gesamtanalyse.

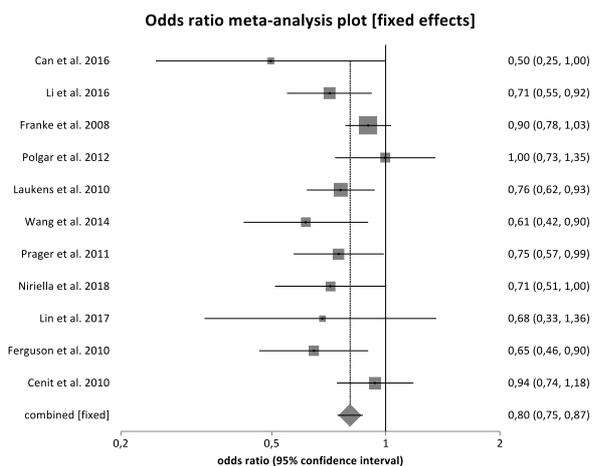


Abbildung 65 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - dominantes Modell rs744166

Analog zur Gesamtanalyse kann ein signifikant protektiver Effekt mit einer OR von 0,80 (95% CI 0,75 – 0,87) angenommen werden.

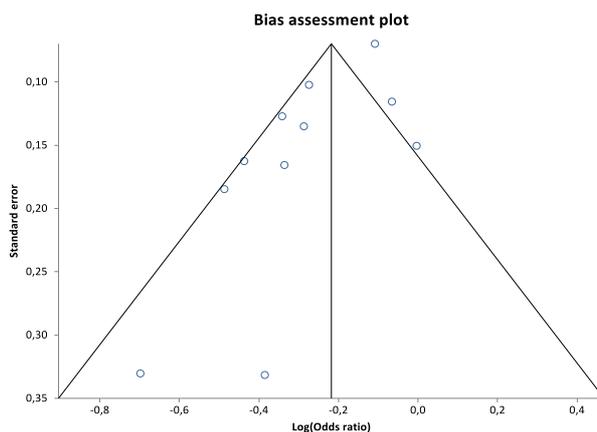


Abbildung 66 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - dominantes Modell rs744166

Der Funnel Plot zeigt in der vorliegenden Sensitivitätsanalyse eine Asymmetrie nach links.

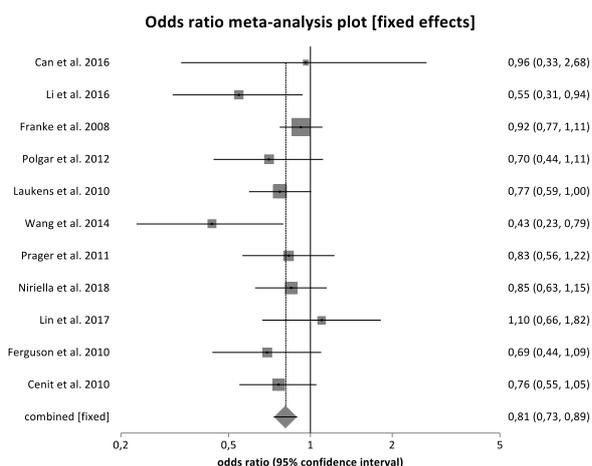


Abbildung 67 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - rezessives Modell rs744166

Für das rezessive Modell weicht das Ergebnis mit einer OR von 0,81 (95% CI 0,73 – 0,89) kaum von dem der Gesamtanalyse ab.

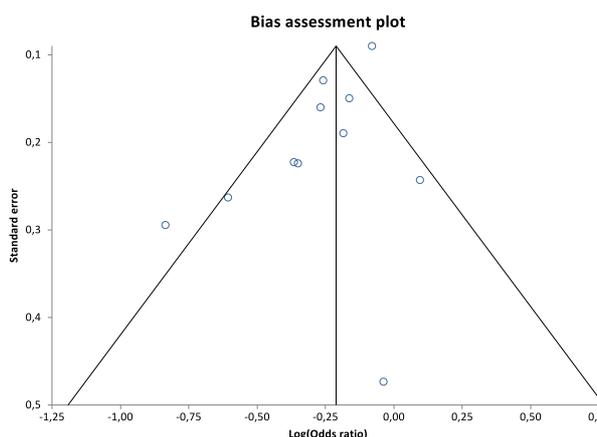


Abbildung 68 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - rezessives Modell rs744166

Für das rezessive Modell zeigt der Funnel Plot eine Abweichung nach links.

Flussdiagramm

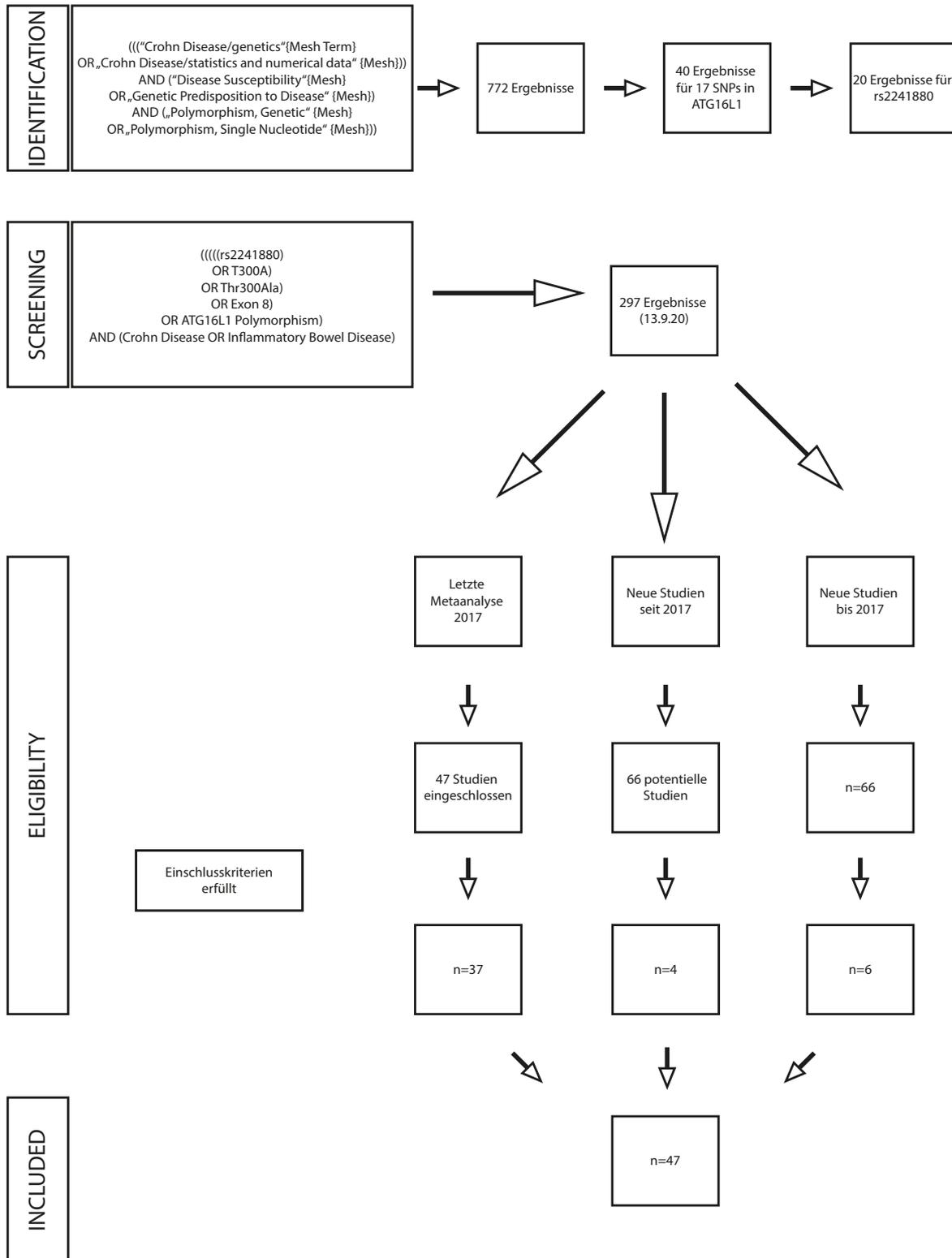


Abbildung 69 - Flussdiagramm Datenerhebung zu Polymorphismus rs2241880.

Der Polymorphismus liefert 20 mögliche Studien aus der Datenrecherche innerhalb der Übersichtsdatenbank. Diese werden größtenteils in den bereits publizierten Metaanalysen eingeschlossen. Die letzte quantitative Analyse ist 2017 publiziert worden und schließt 47 Studien bis Juni 2016 in ihre Analyse ein {274}. Für die vorliegende Metaanalyse muss die Studie von Weersma

et al. ausgeschlossen werden, da sie eine falsche Fallgruppe (primär sklerosierende Cholangitis (PSC) statt CD)) untersucht {257}. Sieben weitere Studien können ebenfalls nicht eingeschlossen werden, da nur MAF angegeben sind {41; 80; 93; 100; 102; 117; 185}. Des Weiteren muss *Lauriola et al.* aufgrund einer zu kleinen Fallgruppe ($n < 45$) ausgeschlossen werden {121}. Zwei weitere Studien müssen ausgeschlossen werden, da eine Substitution von Cytosin(C) zu Thymin(T) (C>T) und nicht von Adenin(A) zu Guanin(G) (A>G) untersucht wird {73; 161}. Hier ist aufgrund fehlender Daten unklar, ob der komplementäre Strang untersucht wird, oder ein anderer Basenaustausch, weshalb diese Studien ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Aus der Studie von *Gazouli et al.* können Daten für zwei Fallgruppen extrahiert werden {77}, ebenso für *Fowler et al.* und bei *Bünning et al.* sind Daten für drei Fallgruppen verfügbar {27; 68}. Insgesamt können 37 Studien aus der letzten Metaanalyse in der vorliegenden Analyse berücksichtigt werden. Der Suchbegriff

(((rs2241880)OR T300A)OR Thr300Ala)OR exon 8)OR ATG16L1 polymorphism) AND (crohn disease OR inflammatory bowel disease) liefert 297 potentielle Ergebnisse auf Pubmed (13.9.2020, 18:51).

Seit der letzten Metaanalyse sind 66 neue Studien veröffentlicht worden, wovon fünf die Einschlusskriterien für die vorliegende Metaanalyse erfüllen. *Pugazhendhi et al.* muss aufgrund eines anderen Basenaustauschs (C>T) ausgeschlossen werden {194}. Zusätzlich können durch den oben genannten Suchbegriff 16 neue nicht in der letzten Metaanalyse untersuchte Studien bis 2016 identifiziert werden. Fünf davon müssen aufgrund einer fehlenden Genotypenverteilung wieder ausgeschlossen werden {80; 112; 128; 196; 200}, vier weitere aufgrund einer zu kleinen Fall- oder Kontrollgruppe ($n < 45$) {42; 84; 224; 259}. Eine weitere Studie untersucht ebenfalls eine C>T Substitution und nicht den hier behandelten Basenaustausch und muss deshalb ebenfalls ausgeschlossen werden {249}. Insgesamt können zehn neue Studien identifiziert werden, vier neue Studien und sechs Studien, welche nicht in der letzten Metaanalyse verwendet werden. Insgesamt erfüllen 47 Studien die Einschlusskriterien für die vorliegende Metaanalyse.

Das Flussdiagramm ist in Anlehnung an die PRISMA-Checkliste {152} erstellt worden.

Eingeschlossene Studien

Es werden insgesamt 47 Arbeiten aus 23 verschiedenen Ländern eingeschlossen. Dabei stammen zwei Studien aus Afrika, sechs aus Amerika, eine aus Kanada, drei aus Neuseeland, acht aus Asien und 27 aus Europa. Die eingeschlossenen Studien umfassen einen Untersuchungszeitraum von 2007 bis 2020 (Tabelle 15).

Innerhalb der Fallgruppe werden insgesamt 15.644 Patienten untersucht, während die Kontrollgruppe 20.138 gesunde Probanden einschließt. Die Größe der Studie divergiert innerhalb der Fallgruppe zwischen 48 und 1809 Teilnehmern. Demgegenüber umfasst die kleinste Studie in der Kontrollgruppe 50 gesunde Probanden und die größte 2436 Teilnehmer (Tabelle 15, Abbildung 70). Im Mittel beträgt die Studiengröße in der Fallgruppe $332,9 \pm 309,2$ Teilnehmer, während sie in der Kontrollgruppe im Mittel bei $428,5 \pm 416,8$ Probanden liegt (Tabelle 19 im Anhang).

Der prozentuale Männeranteil streut in der Fallgruppe zwischen 34 und 73%, der Frauenanteil schwankt zwischen 27 und 66% (Tabelle 15, Abbildung 70). Im Mittel liegt der Männeranteil in der Fallgruppe bei $49,74 \pm 10,24\%$ und der Frauenanteil bei $50,12 \pm 10,16\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Aus 12 Studien kann keine Geschlechterverteilung der Fallgruppe extrahiert werden {59; 68; 69; 85; 103; 136; 175; 183; 201; 244; 262; 270}. Innerhalb der Kontrollgruppe divergiert der prozentuale Männeranteil zwischen 23 und 82%, demgegenüber beträgt der Frauenanteil zwischen 18 und 77% (Tabelle 15, Abbildung 70). Im Mittel liegt der Männeranteil bei $49,2 \pm 15,04\%$ und der Frauenanteil bei $50,5 \pm 14,96\%$ (Tabelle 19 im Anhang). Lediglich 20 der 47 Studien kann eine Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe entnommen werden {1; 4; 9; 44; 47; 49; 54; 55; 107; 115; 118; 157; 166; 205; 211; 214; 244; 253; 266; 275}.

Das mittlere Alter schwankt in der Kontrollgruppe zwischen 8,6 und 48 Jahren (Tabelle 15, Abbildung 71), im Mittel sind die Probanden der Fallgruppe $28,74 \pm 10,1$ Jahre alt (Tabelle 19 im Anhang). 13 Studien weisen keine Altersverteilung der Fallgruppe auf {47; 52; 59; 68; 69; 103; 136; 140; 175; 201; 244; 262; 270}. Innerhalb der Kontrollgruppe divergiert die Altersverteilung zwischen 11,4 und 56,2 Jahren (Tabelle 15, Abbildung 71), im Mittel beträgt das mittlere Alter der Kontrollgruppe $37,66 \pm 10,12$ Jahre (Tabelle 19 im Anhang). Diese Information ist aus 17 Studien zu gewinnen {1; 4; 44; 47; 49; 54; 107; 115; 118; 157; 166; 183; 205; 211; 253; 266; 275}.

Der prozentuale Raucheranteil schwankt in der Fallgruppe zwischen 5,8 und 60,8% (Tabelle 15, Abbildung 72), im Mittel sind $43,91 \pm 15,15\%$ der Fallgruppe Raucher (Tabelle 19 im Anhang). 15 Studien stellen Informationen bezüglich des Raucherstatus bereit {1; 27; 47; 54; 77; 86; 107; 115; 118; 166; 183; 214; 241; 244; 253}. Des Weiteren verfügen 0 bis 34,6% der Patienten in der Fallgruppe über eine familiäre Vorgeschichte mit IBD (Tabelle 15, Abbildung 72), im Mittel weisen $14,71 \pm 8,94\%$ der Fallgruppe eine positive Familiengeschichte auf (Tabelle 19 im Anhang). Diese Information kann aus 20 Studien gewonnen werden {1; 9; 12; 27; 47; 49; 54; 77; 86; 107; 113; 115; 118; 166; 183; 201; 211; 214; 228; 253}.

Autor/ Erscheinungsjahr	Ethnizität	Herkunftsland	n(F)	M (F)	W (F)	n(K)	M (K)	W (K)	mittl. Alter (F)	SD (F)	mittl. Alter (K)	SD (K)	Raucher (F)	IBD (F)	Methode	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Tsianos et al. 2020{241}	Kaukasier	Griechenland	108	61%	39%	223	-	-	32,7	13,4	-	-	46%	-	Real Time PCR	ja	ja
Kee et al. 2020 {107}	Asiaten	Malaysia	85	49%	51%	250	36%	64%	42	18,1	37	11	18%	0%	Taqman PCR	ja	ja
Teimoori-Toolabi et al.2018{234}	Asiaten	Iran	132	49%	51%	86	-	-	37,6	13,1	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Aida et al. 2018{1}	Afrikaner	Algerien	118	66%	34%	161	68%	32%	34	12,5	31	11	36%	19%	Taqman PCR	ja	ja
Baldassano et al. 2007{9}	Afro Amerikaner	USA	142	50%	50%	281	50%	50%	10,9	-	-	-	-	21%	PCR	ja	-
Büning et al. 2007{27}	Kaukasier	Deutschland	310	39%	61%	285	-	-	27	11	-	-	43%	13%	PCR	ja	-
Büning et al. 2007{27}	Kaukasier	Ungarn	147	44%	56%	207	-	-	25	11,8	-	-	42%	7%	PCR	ja	-
Büning et al. 2007{27}	Kaukasier	Niederlande	157	36%	64%	215	-	-	23	9,5	-	-	-	16%	PCR	ja	-
Cummings et al. 2007{47}	Kaukasier	UK	572	38%	59%	683	43%	51%	-	-	44	-	61%	27%	MALDI TOF- Mass Spectro metry	ja	ja
Prescott et al. 2007{192}	Kaukasier	UK	727	40%	59%	579	-	-	25	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Roberts et al. 2007{201}	Kaukasier	Neuseeland	496	-	-	549	-	-	-	-	-	-	-	24%	Taqman PCR	ja	ja
Fowler et al. 2008{68}	Kaukasier	Neuseeland	669	-	-	1244	-	-	-	-	-	-	-	-	MALDI TOF- Mass Spectro metry	ja	ja
Fowler et al. 2008{68}	Kaukasier	Neuseeland	154	-	-	420	-	-	-	-	-	-	-	-	MALDI TOF- Mass Spectro metry	nein	ja

Yamazaki et al. 2007{266}	Asiaten	Japan	481	73%	27%	437	82%	18%	22,4	-	53	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Baptista et al. 2008{12}	Latino	Brasilien	180	50%	50%	189	-	-	24	-	-	-	-	13%	Taqman PCR	ja	ja
Hancock et al. 2008{86}	Kaukasier	UK	652	38%	62%	1156	-	-	28,5	-	-	-	59%	20%	PCR	ja	ja
Lakatos et al. 2008{115}	Kaukasier	Ungarn	266	49%	51%	149	48%	52%	35,2	12,1	38	11	41%	12%	PCR	ja	ja
Latiano et al. 2008{118}	Kaukasier	Italien	667	57%	43%	749	55%	45%	29	15	43	11	45%	10%	Taqman PCR	ja	-
Okazaki et al. 2008{166}	Afro Amerikaner	USA	208	39%	61%	314	27%	73%	37,2	-	40	-	55%	19%	Real Time PCR	ja	ja
Perricone et al. 2008{183}	Kaukasier	Italien	163	-	-	160	-	-	29,2	11,8	32	12	52%	25%	Taqman PCR	ja	ja
Van Limbergen et al. 2008{244}	Kaukasier	UK	629	-	-	345	50%	50%	-	-	-	-	56%	-	PCR	ja	ja
Amre et al. 2009{4}	Kaukasier	Kanada	286	55%	45%	290	52%	48%	12,1	3,5	11	6,8	-	-	PCR	ja	ja
Dema et al. 2009{52}	Kaukasier	Spanien	607	39%	61%	859	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Dusatková et al. 2009{55}	Kaukasier	Tschechien	333	44%	56%	499	65%	35%	21	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Lacher et al. 2009{113}	Kaukasier	Deutschland	152	64%	35%	253	-	-	10,9	3,5	-	-	-	25%	Real Time PCR	ja	ja
Marquez et al. 2009{140}	Kaukasier	Spanien	344	49%	51%	745	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Palomino-Morales 2009{175}	Kaukasier	Spanien	544	-	-	666	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	ja
Csöngéi et al. 2010{44}	Kaukasier	Ungarn	315	48%	52%	314	54%	46%	38,7	0,8	41	0,8	-	-	PCR-RFLP	ja	ja
Gazouli et al. 2010{77}	Kaukasier	Griechenland	364	49%	51%	539	-	-	29	14,2	-	-	60%	3%	PCR	ja	ja
Gazouli et al. 2010{77}	Kaukasier	Griechenland	110	55%	45%	539	-	-	11,5	4,8	-	-	-	7%	PCR	ja	ja
Sventoraityte et al. 2010{228}	Kaukasier	Litauen	55	47%	53%	186	-	-	40,5	14,9	-	-	-	0%	Taqman PCR	ja	ja

Fabio et al. 2011{59}	Kaukasier	Italien	279	-	-	190	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	-
Frank et al. 2011{69}	Afro Amerikaner	USA	61	-	-	59	-	-	-	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	-
Wang et al. 2012{253}	Afro Amerikaner	USA	349	34%	66%	352	43%	57%	37,4	14,3	40	13	35%	16%	PCR	ja	-
Dalton et al. 2014{49}	Kaukasier	Irland	83	44%	56%	55	27%	73%	36,1	-	29	-	-	35%	PCR	ja	ja
Scolaro et al. 2014{211}	Latino	Brasilien	106	47%	53%	238	68%	32%	41,4	12,7	32	11	-	11%	PCR	ja	-
Serbati et al. 2014{214}	Afrikaner	Marokko	69	64%	36%	115	44%	56%	24,2	2,48	-	-	6%	6%	PCR	nein	ja
Zhang et al. 2014{275}	Asiaten	China	420	58%	42%	500	60%	40%	36,2	6,8	37	7,3	-	-	PCR	nein	ja
Salem et al. 2015{205}	Kaukasier	Niederlande	236	40%	60%	57	23%	77%	48	-	45	-	-	-	PCR	nein	-
NA Sy et al. 2015{157}	Asiaten	Korea	65	58%	42%	72	51%	49%	8,6	4,7	56	13	-	-	Taqman PCR	-	ja
Yang et al. 2015{270}	Asiaten	Korea	1809	-	-	2436	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	-
Wolfcamp et al. 2010{262}	Kaukasier	Niederlande	340	-	-	529	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR	ja	-
Durães et al. 2013{54}	Kaukasier	Portugal	504	46%	54%	584	38%	62%	28,6	11,2	31	-	49%	11%	Taqman PCR	nein	ja
Nakagome et al. 2010{158}	Asiaten	Japan	129	72%	28%	163	-	-	25	11	-	-	-	-	PCR	ja	ja
Kabacam et al. 2012{103}	Kaukasier	Türkei	95	-	-	134	-	-	-	-	-	-	-	-		ja	ja
LV et al. 2012{136}	Asiaten	China	48	-	-	50	-	-	-	-	-	-	-	-	PCR-RFLP	nein	ja
Hampe et al. 2007{85}	Kaukasier	Deutschland, UK	878	-	-	1032	-	-	36,5	-	-	-	-	-	Taqman PCR	ja	-

	Gesamt (F)	15644	Gesamt (K)	20138				
--	-----------------------	--------------	-----------------------	--------------	--	--	--	--

Tabelle 15 - Eingeschlossene Studien rs2241880

n = Anzahl, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, M = Männeranteil in %, W = Frauenanteil in %, mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, SD = Standardabweichung in Jahren, IBD (F) = Patientenanteil in % mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe, Raucher (F) = prozentualer Raucheranteil in der Fallgruppe, Methode = Methode der Genotypisierung, HWE erfüllt (R) = errechnetes HWE (Chi² Test) erfüllt, HWE erfüllt (P) = in Studie angegebenes HWE, - = keine Angabe

Blau = Neue Studien seit der letzten Metaanalyse

Grau = Studien aus der letzten Metaanalyse

Grün = Neue Studien bis zur letzten Metaanalyse

Boxplots rs2241880

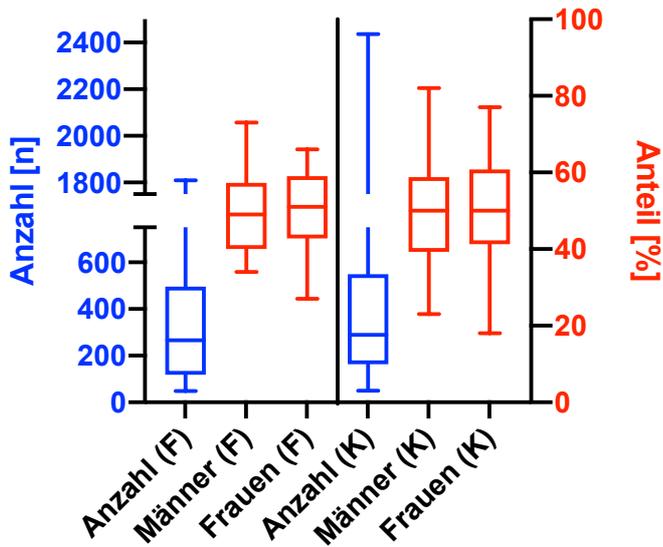


Abbildung 70 - Boxplot Studiengröße, Männer- und Frauenverteilung rs2241880

Abbildung 70 zeigt die Verteilung der Fallzahlen, sowie den prozentualen Männer- und Frauenanteil der eingeschlossenen Studien. F = Fallgruppe, K = Kontrollgruppe

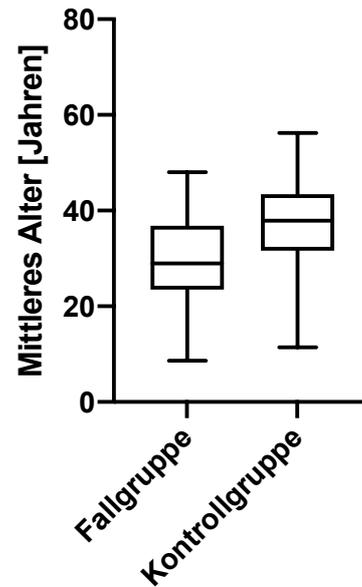


Abbildung 71 - Boxplot mittleres Alter der Fall- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien rs2241880

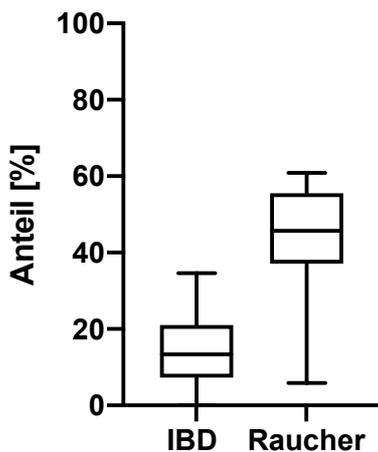


Abbildung 72 - Boxplot Raucheranteil und Anteil der Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD in der Fallgruppe rs2241880

Die deskriptive Statistik zu den Boxplots ist für den vorliegenden Polymorphismus im Anhang näher aufgeführt (siehe Tabelle 19).

Gesamtanalyse

Zur Berechnung des dominanten und des rezessiven Modells wird das Random Effects Modell eingesetzt. Dies liefert für das dominante Modell mit einer gepoolten OR von 1,44 (95% CI 1,32 – 1,58; Abbildung 73) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Zur Berechnung des rezessiven Modells ist die Arbeit von *Na et al.* ausgeschlossen worden {157}, da diese Studie nur Genotypendaten für das dominante Modell enthält. Auch hier kann mit einer OR von 1,40 (95% CI 1,30 – 1,51; Abbildung 74) ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Der Egger Test liefert für das dominante Modell einen p-Wert von 0,11 und für das rezessive Modell einen Wert von 0,932. Des Weiteren zeigen die erstellten Funnel Plots für beide Modelle eine symmetrische Verteilung (Abbildung 75, 76), weshalb wahrscheinlich kein Publikationsbias vorliegt.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

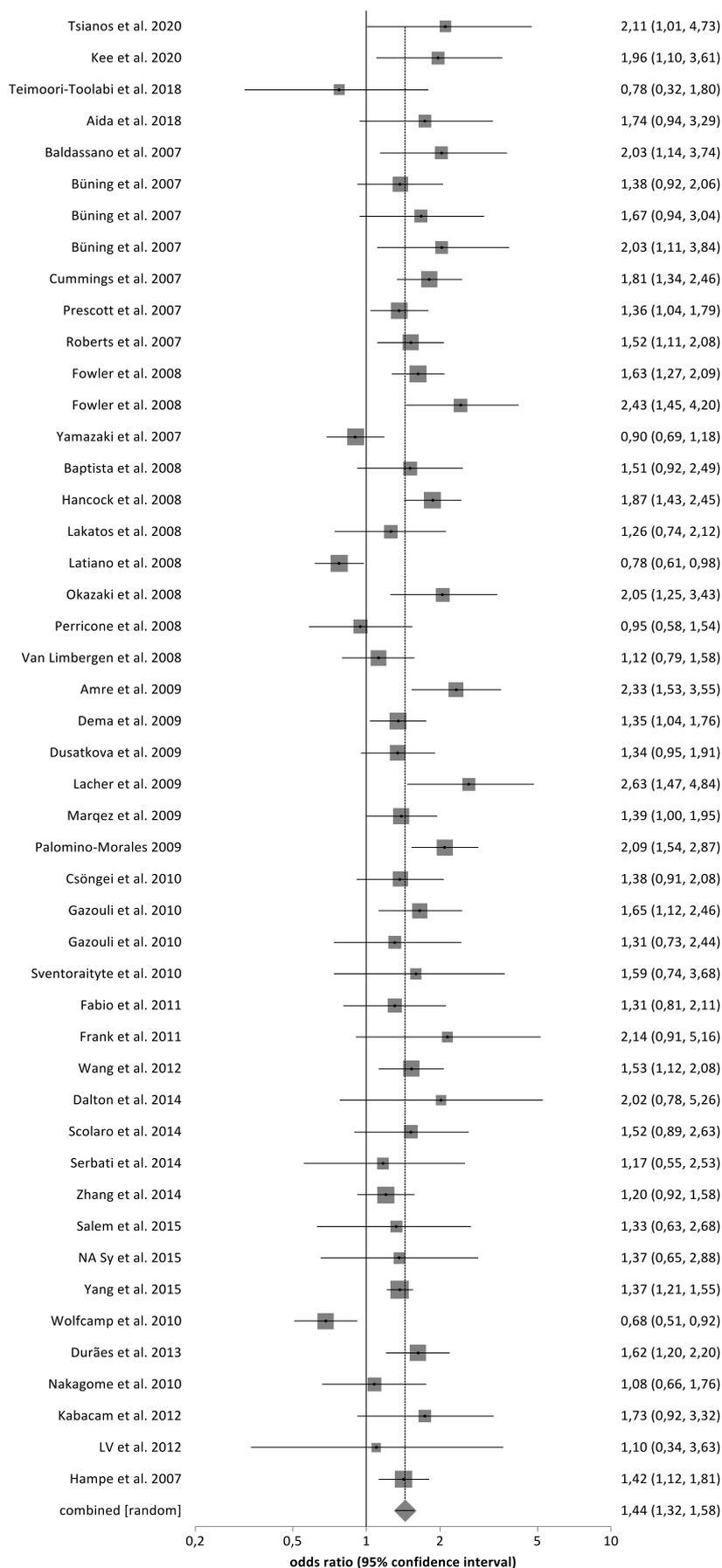


Abbildung 73 - Forest Plot dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880

Es kann anhand von 47 Studien eine signifikant risikoerhöhende Assoziation zu CD gezeigt werden.

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

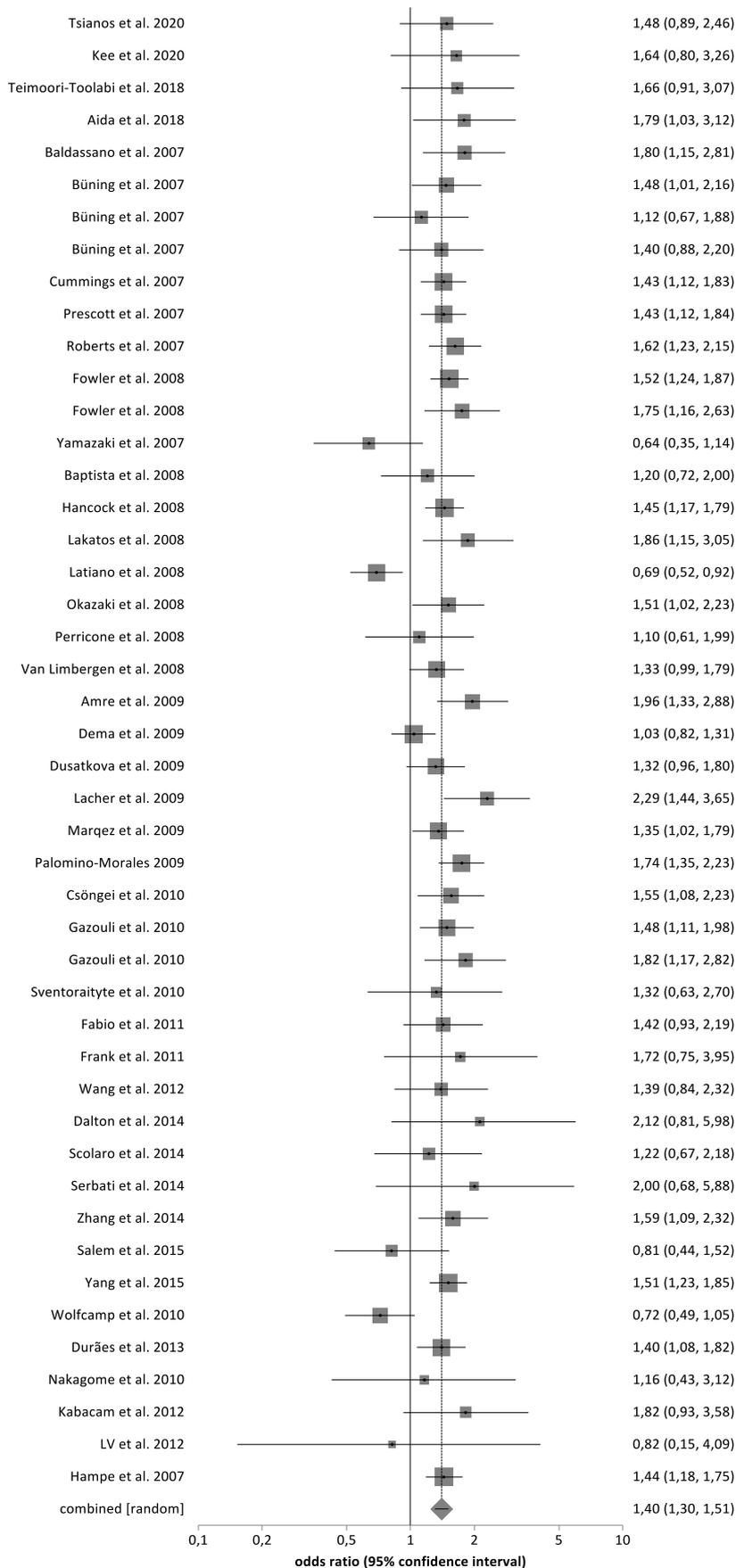


Abbildung 74 - Forest Plot rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880

Für das rezessive Modell kann mit einer OR von 1,40 (95% CI 1,30 – 1,51) eine signifikante Assoziation zu CD angenommen werden.

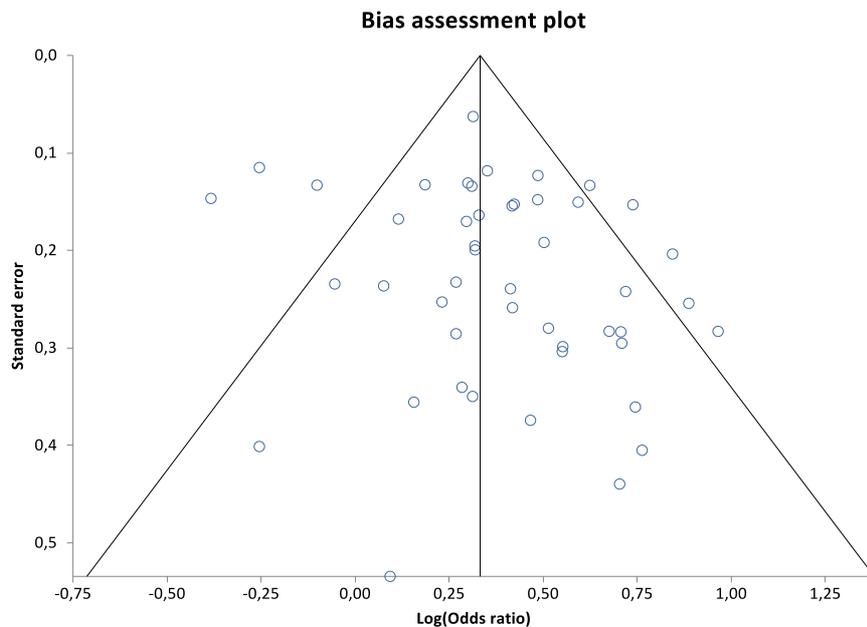


Abbildung 75 - Funnel Plot dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880

Der Funnel Plot zeigt für das dominante Modell eine symmetrische Verteilung der Studien.

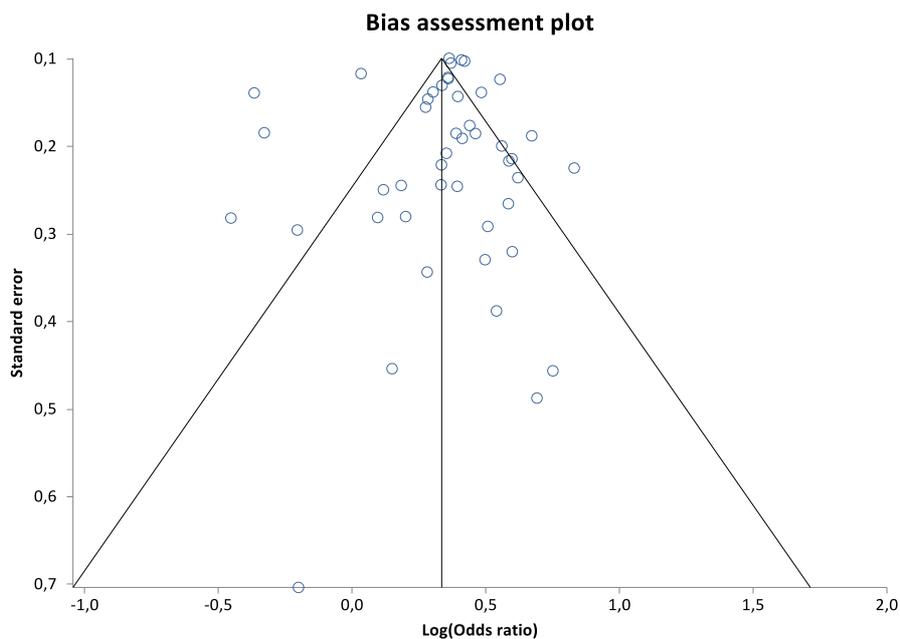


Abbildung 76 - Funnel Plot rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880

Für das rezessive Modell sind die Studien gleichmäßig verteilt.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Innerhalb der Subgruppenanalyse werden eine gemischte, eine asiatische und eine kaukasische Population auf eine Assoziation zwischen rs2241880 und CD untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden Latinos und Afroamerikaner zusammengefasst. Hierbei kann für alle drei ethnischen Populationen, bis auf die asiatische Gruppe innerhalb des dominanten Modells, ein signifikantes Ergebnis errechnet werden (Abbildung 77, 78). Zur Berechnung beider Modelle wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen.

Für die gemischte Population ergibt dies im dominanten Modell eine OR von 1,65 (95% CI 1,39 – 1,95; Abbildung 77), im rezessiven Modell eine OR von 1,51 (95% CI 1,27 – 1,81; Abbildung 78). Innerhalb der asiatischen Population muss für das rezessive Modell die Studie von *Na et al.* aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden {157}. Für das rezessive Modell ergibt sich in der asiatischen Population eine gepoolte OR von 1,34 (95% CI 1,04 – 1,72; Abbildung 78). Für die kaukasische Population liegt die OR für das dominante Modell bei 1,47 (95% CI 1,31 – 1,66; Abbildung 77), für das rezessive Modell bei 1,39 (95% CI 1,27 – 1,53; Abbildung 78).

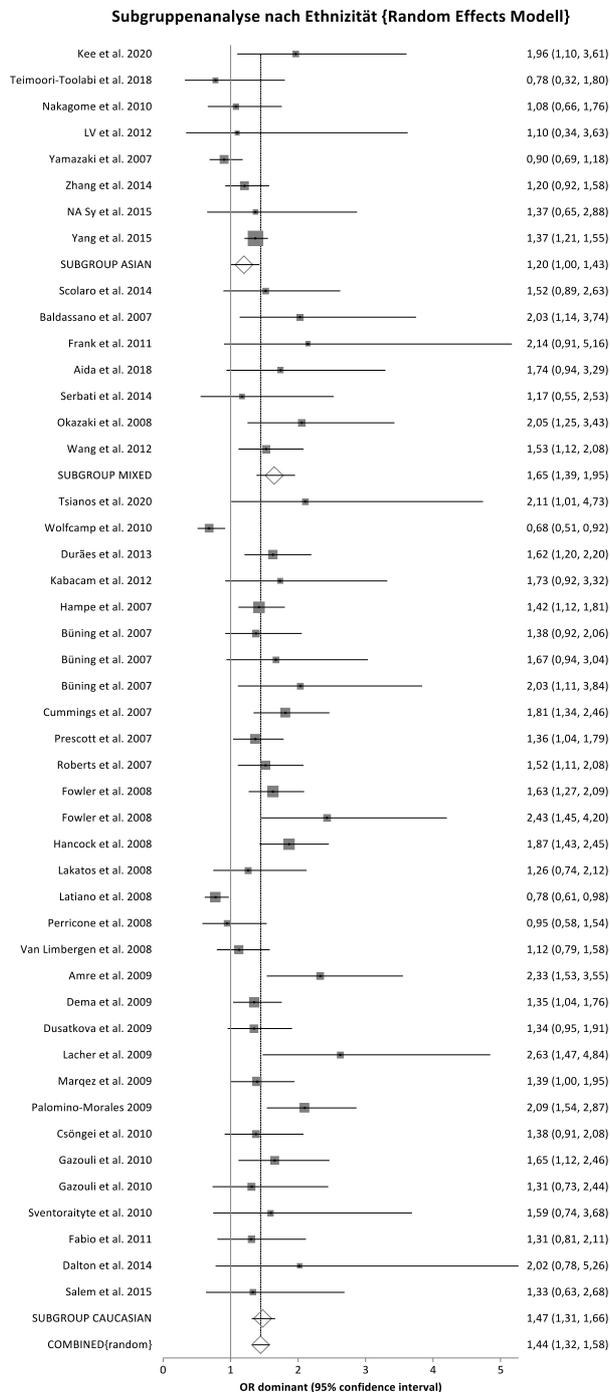


Abbildung 77 - Forest Plot Subgruppenanalyse dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880

Es kann eine signifikante Assoziation für die kaukasische und gemischte Population für das dominante Modell gezeigt werden.

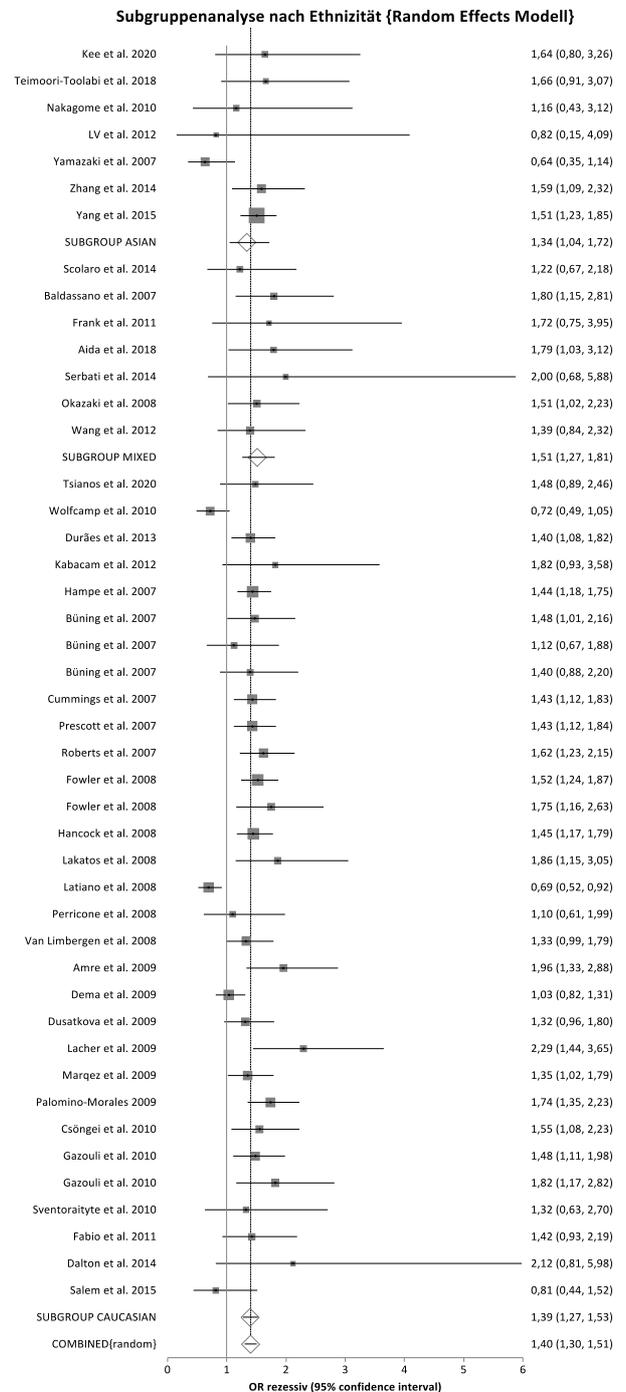


Abbildung 78 - Forest Plot Subgruppenanalyse rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880

Es kann eine signifikante Assoziation für alle drei ethnischen Populationen für das rezessive Modell angenommen werden.

Sensitivitätsanalyse

Anschließend ist eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt worden, in welcher alle Studien ausgeschlossen werden, die in der Kontrollpopulation das HWE verletzen, oder bei denen die Berechnung des HWE aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Studien. Auch hier verändern sich die Ergebnisse nicht stark von den bisherigen Ergebnissen der Analyse. Für beide Modelle wird ebenfalls auf das Randoms Effects Modell zurückgegriffen. Das dominante Modell liefert gepoolte Werte von 1,39 (95% CI 1,32 – 1,46; siehe Abbildung 103 im Anhang), für das rezessive Modell liegt die OR bei 1,40 (95% CI 1,29 – 1,52; siehe Abbildung 104 im Anhang). Der p-Wert des Egger Test liegt für beide Modelle über 0,05 und die Funnel Plots sind symmetrisch verteilt (siehe Abbildung 105, 106 im Anhang), weshalb wahrscheinlich kein Publikationsbias vorliegt.

Autor/Erscheinungsjahr	HWE erfüllt (R)	HWE erfüllt (P)
Tsianos et al. 2020{241}	ja	ja
Kee et al. 2020{107}	ja	ja
Teimoori-Toolabi et al. 2018{234}	ja	ja
Aida et al. 2018{1}	ja	ja
Wolfcamp et al. 2010{262}	ja	-
Nakagome et al. 2010{158}	ja	ja
Kabacam et al. 2012{103}	ja	ja
Hampe et al. 2007{85}	ja	-
Baldassano et al. 2007{9}	ja	-
Büning et al. 2007{27}	ja	-
Büning et al. 2007{27}	ja	-
Büning et al. 2007{27}	ja	-
Cummings et al. 2007{47}	ja	ja
Prescott et al. 2007{192}	ja	ja
Roberts et al. 2007{201}	ja	ja
Fowler et al. 2008{68}	ja	ja
Yamazaki et al. 2007{266}	ja	ja
Baptista et al. 2008{12}	ja	ja
Hancock et al. 2008{86}	ja	ja
Lakatos et al. 2008{115}	ja	ja
Latiano et al. 2008{118}	ja	-
Okazaki et al. 2008{166}	ja	ja
Perricone et al. 2008{183}	ja	ja
Van Limbergen et al. 2008{244}	ja	ja
Amre et al. 2009{4}	ja	ja
Dema et al. 2009{52}	ja	ja
Dusatkova et al. 2009{55}	ja	ja
Lacher et al. 2009{113}	ja	ja
Marquez et al. 2009{140}	ja	ja

Palomino-Morales 2009{175}	ja	ja
Csöngei et al. 2010{44}	ja	ja
Gazouli et al. 2010{77}	ja	ja
Gazouli et al. 2010{77}	ja	ja
Sventoraityte et al. 2010{228}	ja	ja
Fabio et al. 2011{59}	ja	-
Frank et al. 2011{69}	ja	-
Wang et al. 2012{253}	ja	-
Dalton et al. 2014{49}	ja	ja
Scolaro et al. 2014{211}	ja	-
Yang et al. 2015{270}	ja	-
Durães et al. 2013{54}	nein	ja
LV et al. 2012{136}	nein	ja
Fowler et al. 2008{68}	nein	ja
Serbati et al. 2014{214}	nein	ja
Zhang et al. 2014{275}	nein	ja
Salem et al. 2015{205}	nein	-
NA Sy et al. 2015{157}	-	ja

Tabelle 16 - Sensitivitätsanalyse HWE erfüllt rs2241880

R = errechnetes HWE(Chi² Test), P = innerhalb der Studie angegebenes HWE,
rot = ausgeschlossene Studien, - = Berechnung nicht möglich aufgrund fehlender Daten

In einem nächsten Schritt werden in einer Sensitivitätsanalyse Studien mit anderem Basenaustausch (C>T) berücksichtigt, welche in der Gesamtanalyse ausgeschlossen worden sind (Tabelle 17). Diese werden ausgeschlossen, da anhand der Primärliteratur nicht sicher nachvollzogen werden kann, ob es sich um den komplementären Strang handelt und deshalb andere Allele angegeben sind, oder ob es sich um eine andere Basensubstitution handelt. Es werden in der Sensitivitätsanalyse unabhängig von der angegebenen Basensubstitution alle homozygoten wildtyp, heterozygoten und homozygot mutanten Allelträger zusammengefasst. Tabelle 17 zeigt die zusätzlich eingeschlossenen Studien mit Genotypenverteilung.

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	CC (F)	CT (F)	TT (F)	Gesamt (K)	CC (K)	CT (K)	TT (K)
Gaj et al. 2008{73}	59	23	25	11	140	32	70	38
Newman et al. 2009{161}	435	159	204	72	895	253	415	227
Wagner et al. 2010{161}	71	21	38	12	98	25	54	19
Pugazhendhi et al. 2017 {194}	230	47	135	48	356	84	178	94

Tabelle 17 - Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch(C>T) rs2241880

Blau = homozygote Träger des Wildtyp Allels, (F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe

Auch unter Einbezug der vier neuen Studien kann in beiden Modellen ein vergleichbares Ergebnis wie in der Gesamtanalyse erzielt werden. Zur Berechnung beider Modelle wird auf das Random Effects Modell zurückgegriffen, zusätzlich kann für beide Modelle ebenfalls eine signifikant risikoerhöhende Assoziation zu

CD gezeigt werden. Für das dominante Modell liegt die gepoolte OR bei 1,38 (95% CI 1,26 – 1,52; Abbildung 79), für das rezessive Modell bei 1,34 (95 % CI 1,23 – 1,46; Abbildung 80). Zusätzlich ist jedoch anzumerken, dass für die neu eingeschlossenen Studien für beide Modelle eine überwiegend protektive Assoziation zu CD gezeigt werden kann, da die OR unter eins liegt. Die Funnel Plots beider Modelle zeigen eine symmetrische Verteilung der Studien (Abbildung 81 und 82), des Weiteren liegt der p-Wert des Egger Tests für beide Modelle über 0,05, weshalb wahrscheinlich kein Publikationsbias vorliegt.

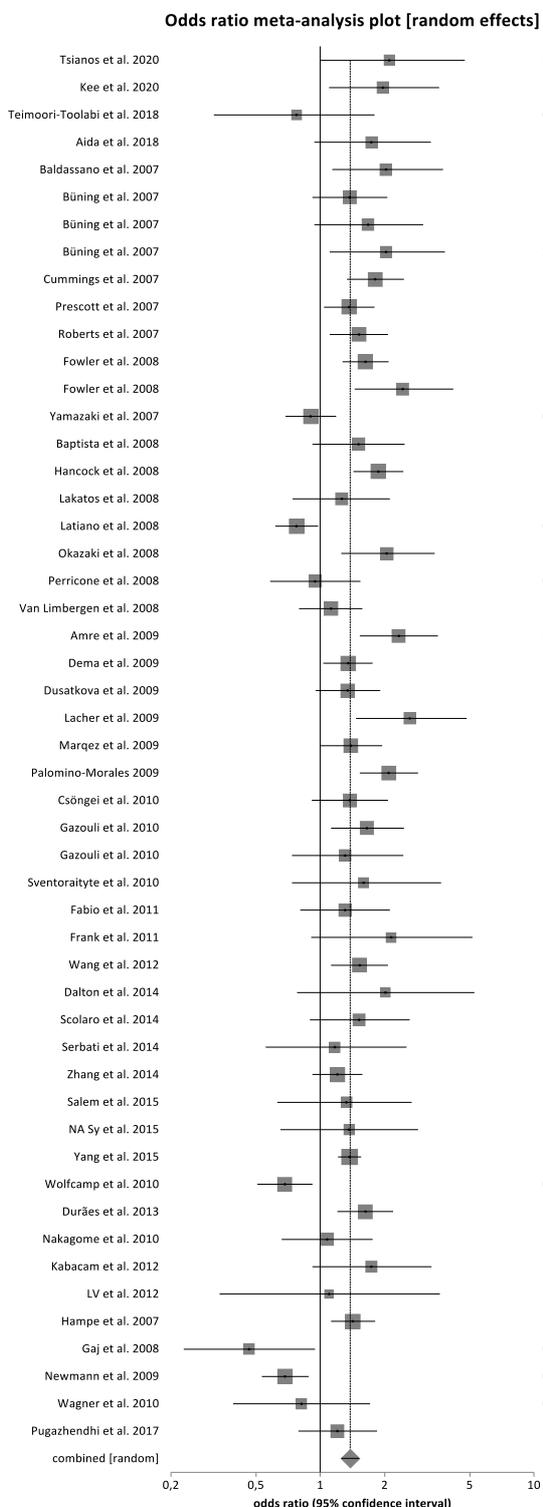


Abbildung 79 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - dominantes Modell rs2241880

Hierunter ergibt sich ebenfalls eine signifikant risikoerhörende Assoziation zu CD mit einer OR von 1,38 (95% CI 1,26 – 1,52).

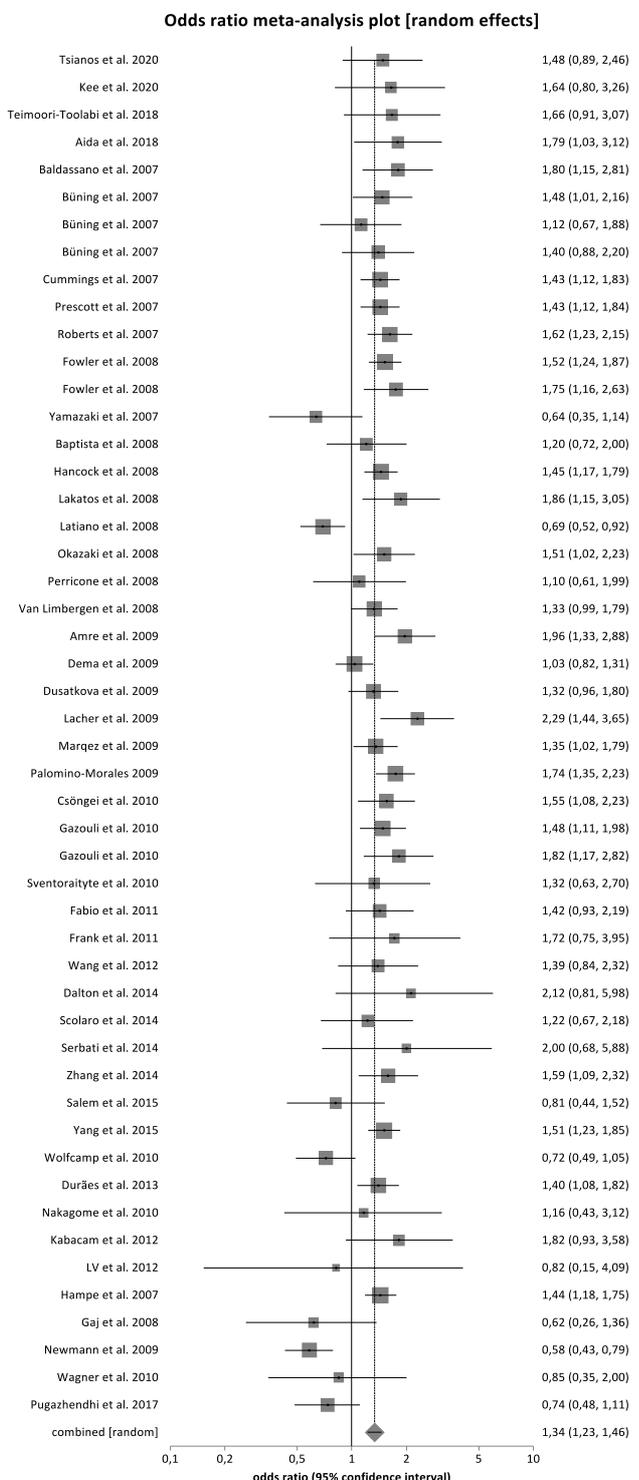


Abbildung 80 - Forest Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - rezessives Modell rs2241880

Für das rezessive Modell kann mit 1,34 (95% CI 1,23 – 1,46) eine Assoziation zu CD gezeigt werden.

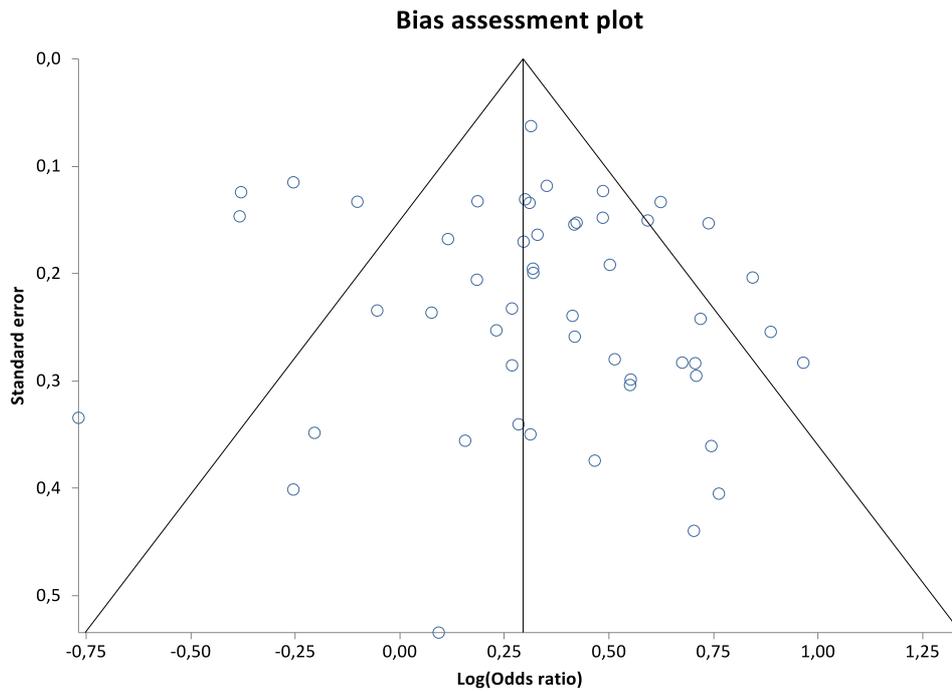


Abbildung 81 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - dominantes Modell rs2241880

Der Funnel Plot zeigt eine symmetrische Verteilung der Studien für das dominante Modell

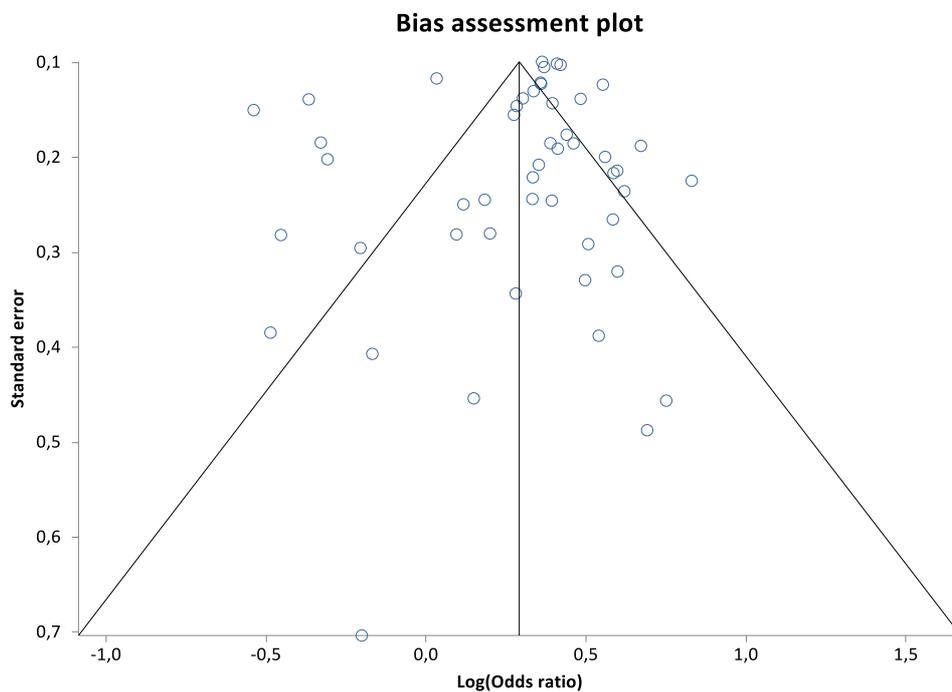


Abbildung 82 - Funnel Plot Sensitivitätsanalyse anderer Basenaustausch - rezessives Modell rs2241880

Für das rezessive Modell kann eine symmetrische Verteilung der Studien angenommen werden.

Diskussion

rs2631367 in SLC22A5

rs2631367 bedingt einen Basenaustausch von Guanin zu Cytosin innerhalb der Promotorregion von SLC22A5 {181}. Der Aminosäureaustausch liegt innerhalb eines funktionellen Promotorelements und führt auf diese Weise zu einer verminderten Transkription von SLC22A5 {181}. SLC22A5 kodiert für einen Membrantransporter für Carnitin (OCTN2), einem zentralen Element des Fettstoffwechsels innerhalb der Zelle. Der Polymorphismus beeinflusst über eine verminderte Expression von OCTN2 den Carnitinspiegel intrazellulär {181}, worin ein prädisponierender Faktor für CD gesehen wird {38}. Weiterhin transportiert OCTN2 auch CSF, welcher über die Induktion von Hitzeschockproteine eine zytoprotektive Funktion innehat {72}. Verminderte Konzentrationen von CSF können CD begünstigen, da sie zu Verlust der epithelialen Barriere führen können und vermehrten zellulären Stress durch reaktive Sauerstoffspezies begünstigen.

Innerhalb der vorliegenden Metaanalyse wird die genetische Prädisposition zwischen rs2631367 und CD anhand von 24 Studien untersucht. Es kann für Träger des C Allels in beiden Modellen ein signifikant risikoerhöhender Effekt zu CD gezeigt werden. Für das dominante Modell liegt die gepoolte OR bei 1,19 (95% CI 1,04 – 1,35; Abbildung 9), für das rezessive Modell bei 1,24 (1,08 – 1,43; Abbildung 11). Eine Betrachtung der Forest Plots für beide Modelle zeigt eine heterogene Verteilung der Studien (Abbildung 9, 11). Innerhalb des dominanten Modells ist *Waller et al.*, welche eine kaukasische Population aus England untersucht, die einzige Studie mit statistisch signifikantem Ergebnis (Abbildung 9){250}. Dieser Effekt kann aufgrund der Studiengröße mit 484 Teilnehmern in der Fallgruppe und 751 Probanden in der Kontrollgruppe als zuverlässig eingestuft werden (Tabelle 3), erklärt jedoch nicht das heterogene Bild des Forest Plots. Bei Betrachtung des rezessiven Modells können *Palmieri et al.* und *Török et al.* als die beiden einzigen Studien mit signifikantem Effekt identifiziert werden (Abbildung 11){174}{238}. Beide Studien untersuchen eine kaukasische Population, einmal aus Italien und aus Deutschland. Bei *Török et al.* kann mit 625 Probanden in der Fallgruppe und 1012 gesunden Kontrollen ebenfalls ein wahrer Effekt angenommen werden (Tabelle 3){238}. Auch *Palmieri et al.* weisen mit 444 Patienten mit CD und 611 gesunden Kontrollen eine große Studiengröße auf und das Ergebnis kann als zuverlässig eingestuft werden (Tabelle 3){174}.

Innerhalb der Subgruppenanalyse werden eine kaukasische und eine gemischte Population näher untersucht. Für beide Populationen kann eine Assoziation in beiden Modellen gezeigt werden. Für die kaukasische Population liegt die OR für das dominante Modell bei 1,16 (95% CI 1,02 – 1,35; Abbildung 13), für das rezessive Modell bei 1,20 (95% CI 1,04 – 1,39; Abbildung 14). Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Juden zusammengefasst. Alle drei Studien der gemischten Population stammen aus den USA (Tabelle 3). Für das dominante Modell liegt die OR für die gemischte Population bei 1,65 (95% CI 1,05 – 2,58; Abbildung 13), für das rezessive Modell bei 1,83 (1,38 – 2,42; Abbildung 14). Als Limitation ist für die gemischte Population anzuführen, dass für die einzelnen ethnischen Gruppen nur sehr wenig Studien vorliegen und deshalb keine allgemeine Aussage über die Prädisposition zu CD anhand der vorliegenden Daten getroffen werden kann.

Weiterhin muss angemerkt werden, dass Juden, welche als ethnische Gruppe besonders von CD betroffen sind {207; 239}, nur durch eine Studie repräsentiert werden {236}, weshalb für diese Population ebenfalls keine allgemeine Aussage getroffen werden kann.

Eine weitere interessante Beobachtung kann bei genauerer Betrachtung der asiatischen Population angeführt werden. Diese wird in keiner Subgruppenanalyse berücksichtigt, da der Polymorphismus nur in einer der fünf asiatischen Studien überhaupt vorkommt (Abbildung 9,11). Diese stammt von *Chua et al.* und untersucht eine malaysische Population (Tabelle 3){38}. Die anderen asiatischen Studien stammen aus China oder Japan (Tabelle 3), es kann also schlussfolgernd angenommen werden, dass innerhalb der asiatischen Population auch Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen, beziehungsweise geografischen Regionen bestehen. Dies passt zu den Ergebnissen von *Ng et al.*, welche für südliche Regionen Südostasiens erhöhte Inzidenzwerte für CD feststellen {162}. Die vorliegende Analyse sollte dahingehend in der Zukunft, um weitere Studien aus dem asiatischen Raum ergänzt werden.

Es ist außerdem eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt worden, welche nicht HWE konforme Studien ausschließt. Es werden sieben Studien ausgeschlossen, bei welchen eine Berechnung des HWE aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist (Tabelle 4). Auch in der Sensitivitätsanalyse ist das Ergebnis für beide Modelle weiterhin statistisch signifikant. Für das dominante Modell liegt die OR bei 1,24 (95% CI 1,08 – 1,42; siehe Abbildung 83 im Anhang), für das rezessive Modell bei 1,26 (95% CI 1,09 – 1,46; siehe Abbildung 84 im Anhang) und weicht damit nicht wesentlich vom Ergebnis der Gesamtanalyse ab.

Die letzte aktuelle Metaanalyse ist 2012 publiziert worden und schließt 15 Studien in die quantitative Analyse ein {264}. Es kann ebenfalls für beide Modelle ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden mit einer OR von 1,23 (95% CI 1,05 – 1,43) im dominanten Modell und 1,18 (95% CI 1,05 – 1,34) im rezessiven Modell {264}. Auch hier zeigen die Forest Plots für beide Modelle ein sehr heterogenes Bild. Es ist ebenfalls eine Subgruppenanalyse innerhalb der kaukasischen Population durchgeführt worden, welche zehn Studien einschließt. Auch hierbei kann für beide Modelle ein signifikantes Ergebnis erzielt werden {264}. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser Metaanalyse durch die hier vorliegende umfangreichere quantitative Analyse bestätigt werden können. Des Weiteren werden in der vorliegenden Analyse mit der asiatischen und gemischten Population weitere ethnische Populationen berücksichtigt und für eine kritische Betrachtung der Ergebnisse sind zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt worden.

rs1050152 in SLC22A4

rs1050152 führt zu einem Basenaustausch von Cytosin zu Thymin in Exon 9 von SLC22A4. Dies bedingt einen Aminosäureaustausch von Phenylalanin zu Leucin innerhalb von OCTN1{181}. OCTN1 gehört ebenfalls wie OCTN2 zur Klasse der Carnitintransporter und spielt deshalb ebenfalls eine Rolle für die Energieversorgung der Zelle {230}. Der Aminosäureaustausch führt zu einer verminderten Affinität von OCTN1 zu Carnitin und endogenen Substraten und zu einer erhöhten Affinität zu Xenobiotika. Dies kann in beiden Fällen eine erhöhte Anfälligkeit für reaktive Sauerstoffspezies bedingen und entzündliche Vorgänge begünstigen {181}, weshalb rs1050152 eine Rolle bei der Pathophysiologie von CD zugesprochen wird {199}. Die vorliegende Analyse untersucht anhand von 26 Studien den Zusammenhang zwischen rs1050152 und CD. Hierbei kann in der Gesamtanalyse ein signifikant risikoerhöhender Effekt für Träger des T Allels

identifiziert werden. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 1,24 (95% CI 1,14 – 1,34; Abbildung 19), für das rezessive Modell bei 1,35 (95% CI 1,17 – 1,56; Abbildung 21).

Für das dominante Modell erreichen nur *Gazouli et al.*, *Okazaki et al.* und *Waller et al.* ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 19) {76}{166}{250}. *Waller et al.* untersuchen eine englische Population mit 491 Probanden in der Fallgruppe und 752 gesunden Kontrollen (Tabelle 5){250}. Aufgrund der großen Studienpopulation kann dieser Effekt als zuverlässig angenommen werden. *Gazouli et al.* untersuchen eine italienische Population mit 120 Patienten mit CD und 100 Kontrollen (Tabelle 5){76}. *Okazaki et al.* untersuchen Afroamerikaner aus den USA auf eine Assoziation zu CD (Tabelle 5){166}. Innerhalb der gemischten Population ist dies mit 207 Teilnehmern in der Fallgruppe und 313 gesunden Probanden die größte Studie, weshalb der Effekt ebenfalls als zuverlässig eingeschätzt werden kann (Tabelle 5).

Bei Betrachtung des Forest Plots des dominanten Modells ist zu erkennen, dass Studien aus den nördlichen Teilen Europas, wie Schweden {237} und der Niederlande {51}, eine OR kleiner eins aufweisen und damit einen protektiven Effekt zeigen. Demgegenüber zeigen Studien aus südlicheren Teilen Europas, wie Spanien {142} und Italien {76; 174} eine OR größer eins und damit einen risikoerhöhenden Effekt. Diese Beobachtung zeigt, dass auch innerhalb der ethnischen Population der Kaukasier, durchaus geographische Unterschiede bezüglich der genetischen Disposition bestehen. Diese Beobachtung kann durch eine aktuelle epidemiologische Studie bestätigt werden, welche ein Nord-Süd Gefälle in Bezug auf Inzidenz und Prävalenz in Europa zeigt {162}. Zukünftige Analysen sollten geographische Unterschiede dahingehend stärker berücksichtigen. Des Weiteren kann ebenfalls festgestellt werden, dass rs1050152 in keiner asiatischen Population vorhanden ist, weshalb diese in der Metaanalyse ausgeschlossen worden sind (Abbildung 9 „excluded“).

Für das rezessive Modell zeigt der Forest Plot eine homogene Verteilung der Studien mit einer OR größer eins (Abbildung 21). Hier fallen zwei Studien von *Bene et al.* aus Ungarn ins Auge, welche einen protektiven Effekt für das rezessive Modell zeigen (Abbildung 21){16; 17}. *Lakner et al.* untersuchen ebenfalls eine ungarische Population und weisen mit 217 Patienten in der Fallgruppe und 290 gesunden Kontrollen ein größeres Studiendesign auf, als beide Studien von *Bene et al.* zusammen (Tabelle 5){16; 17}{116}. *Lakner et al.* zeigen mit einer OR größer eins einen risikoerhöhenden Effekt für Träger des T Allels, welcher aber keine statistische Signifikanz erreicht (Abbildung 21){116}. Eine weitere Limitation von *Bene et al.* ist, dass eine Berechnung des HWE aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist und in der Primärliteratur keine Informationen zu finden sind, ob dies erfüllt ist (Tabelle 5){17}. Deshalb kann für diese Studie eventuell keine optimale Kontrollpopulation angenommen werden. Weitere Studien aus Ungarn sollten in folgenden Analysen berücksichtigt werden, um diese Unterschiede zu erklären. Eine weitere Limitation der vorliegenden Analyse stellt zudem die Asymmetrie der Funnel Plots nach rechts dar (Abbildung 20, 22). Für beide Modelle kann deshalb ein Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden, weshalb die Ergebnisse kritisch betrachtet und durch umfassendere Analysen bestätigt werden sollten.

In der Subgruppenanalyse nach Ethnizität werden eine kaukasische und eine gemischte Population näher untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Juden zusammengefasst. Für beide ethnische Untergruppen kann in beiden Modellen ein statistisch signifikantes Ergebnis berechnet werden. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell innerhalb der kaukasischen Population bei 1,21 (95% CI 1,08 – 1,35; Abbildung 23), für das rezessive Modell bei 1,30 (95% CI 1,12 – 1,50; Abbildung 24).

Für die gemischte Population beträgt die OR für das dominante Modell 1,58 (95% CI 1,22 – 2,05; Abbildung 23), für das rezessive Modell 2,02 (95% CI 1,36 – 3,00; Abbildung 24). Eine Limitation der Subgruppenanalyse ist die kleine Studienzahl von lediglich drei für die gemischte Population. Anhand der vorliegenden Daten kann deshalb keine allgemein gültige Aussage für diese ethnische Gruppe gemacht werden und sollte durch zukünftige umfassendere Analysen bestätigt werden. Des Weiteren ist die jüdische Population mit nur einer Studie als besonders betroffene Population von CD unterrepräsentiert (Tabelle 5){207}. Es sollten für eine allgemeine Aussage ebenfalls weitere Studien in der jüdischen Population durchgeführt werden.

Abschließend wird für eine kritische Betrachtung der Ergebnisse eine Sensitivitätsanalyse mit ausschließlich HWE konformen Studien durchgeführt. Neun Studien werden ausgeschlossen, da die Berechnung des HWE anhand der vorliegenden Daten nicht möglich ist (Tabelle 6). Für die Sensitivitätsanalyse kann ebenfalls für beide Modelle ein signifikanter Effekt gezeigt werden. Die OR liegt für das dominante Modell bei 1,25 (95% CI 1,15 – 2,37; siehe Abbildung 87 im Anhang), für das rezessive Modell bei 1,40 (95% CI 1,27 – 1,56; siehe Abbildung 88 im Anhang) und weicht damit kaum von den Ergebnissen der Gesamtanalyse ab.

Die letzte quantitative Analyse, die den Effekt von rs1050152 auf CD untersucht, ist 2012 publiziert worden und schließt 15 Studien in die Analyse ein {264}. Hierbei kann ebenfalls für beide Modelle ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 1,35 (95% CI 1,21 – 1,51), für das rezessive Modell bei 1,21 (95% CI 1,10 – 1,34). *Xuan et al.* berücksichtigen in Subgruppenanalysen eine kaukasische und asiatische Population {264}. Hier kann wie in der vorliegenden Analyse nur für Kaukasier ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Die OR liegt für das dominante Modell bei 1,34 (95% CI 1,20 – 1,51), für das rezessive Modell bei 1,18 (95% CI 1,07 – 1,31) {264}. Abschließend können diese Ergebnisse durch die hier vorliegende, umfassendere Analyse bestätigt werden. Des Weiteren ist in der vorliegenden Analyse mit der gemischten Population eine weitere Ethnie in Subgruppenanalysen berücksichtigt worden und zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt worden.

rs1800629 in TNF-alpha

rs1800629 bedingt einen Basenaustausch von Guanin zu Adenin an Position 308 des Promotors von TNF-alpha {195}. Dieser Basenaustausch kann sowohl mit einer erhöhten transkriptionellen Aktivität von TNF-alpha in Verbindung gebracht werden {261}, als auch mit einer erhöhten Expression von TNF-alpha in vivo und vitro {150}. TNF-alpha wird als proinflammatorisches Zytokin eine Rolle in der Pathophysiologie von CD zugeschrieben, da es sowohl an der Granulombildung bei CD beteiligt ist, als auch die intestinale Barriere beeinflusst {195}. Es finden sich des Weiteren erhöhte Konzentrationen des Zytokins in Serum, Stuhlgang und der entzündeten Mukosa bei CD Patienten {213}.

Die vorliegende quantitative Analyse hat anhand von 24 Studien die Assoziation zwischen rs1800629 und CD untersucht. Hierbei kann für das dominante Modell mit einer gepoolte OR von 1,06 (95% CI 0,91 – 1,23; Abbildung 29) kein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden. Bei Betrachtung des Forest Plots für das dominante Modell zeigt sich eine homogene Verteilung der Studien mit Werten der OR um eins (Abbildung 29). Innerhalb des dominanten Modells zeigen nur zwei Studien ein signifikantes Ergebnis, weshalb diese folgend näher betrachtet werden (Abbildung 29). *Cucchiara et al.* untersuchen eine italienische Population

mit 188 Patienten in der Fallgruppe und 347 gesunden Kontrollen (Tabelle 7){45}. Die gepoolte OR liegt bei 2,94 (95% CI 1,80 – 4,81; Abbildung 29) und zeigt einen deutlich risikoe erhöhenden Effekt. *Vatay et al.* kann als zweite Studie mit signifikantem Ergebnis mit einer OR von 0,36 (95% CI 0,16 – 0,78; Abbildung 29) identifiziert werden {246}. *Vatay et al.* untersuchen eine ungarische Population, die mit 74 Teilnehmern in der Fallgruppe und 138 gesunden Kontrollen jedoch zu den kleineren Studien des vorliegenden Polymorphismus zählt (Tabelle 7){246}. Die Ergebnisse der zwei signifikanten Arbeiten können leider nicht mit anderen Studienergebnissen verglichen werden, da sie die einzigen Studien aus Italien, beziehungsweise Ungarn sind (Tabelle 7). Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann jedoch angenommen werden, dass innerhalb der kaukasischen Population auch geographische Unterschiede bezüglich der Assoziation zu CD bestehen. Dieses Ergebnis ist kongruent zu *Ng et al.* {162}, welche erhöhte Inzidenz- und Prävalenzwerte im Süden Europas detektieren. Zukünftige Analysen sollten geographische Unterschiede innerhalb einer Ethnie deshalb stärker berücksichtigen und untersuchen. Für das rezessive Modell kann ein signifikant risikoe erhöhender Effekt zwischen rs1800629 und CD mit einer OR von 1,36 (95% CI 1,04 – 1,77; Abbildung 31) gezeigt werden. Der Forest Plot für das rezessive Modell zeigt eine heterogene Verteilung der Studien mit teilweise sehr großen Konfidenzintervallen (Abbildung 31). Eine Erklärung für diese Beobachtung liegt darin, dass für die homozygoten Träger des mutierten A Allels, welche das rezessive Modell repräsentieren, meist nur sehr kleine Fallzahlen im Vergleich zu Gesamtkohorte vorliegen (siehe Tabelle 20 im Anhang). Dies führt zu sehr großen Konfidenzintervallen der Studien. Des Weiteren ist die einzige Studie, welche ein signifikantes Ergebnis zeigt, *Ferreira et al.* mit einer portugisischen Population (Abbildung 31, Tabelle 7){62}. Dies ist ebenfalls die einzige Studie aus Portugal, weshalb keine Vergleichsdaten aus anderen Studien vorliegen (Tabelle 7). Als Limitation muss für das rezessive Modell ein mögliches Publikationsbias angeführt werden. Ein Blick auf den Funnel Plot des rezessiven Modells zeigt eine asymmetrische Verteilung der Studien nach links (Abbildung 32). Des Weiteren liegt der p-Wert des Egger Tests für das rezessive Modell unter 0,05, was als weiterer Hinweis auf ein mögliches Bias gewertet werden kann. Deshalb sollte das signifikante Ergebnis des rezessiven Modells unter dieser Beobachtung kritisch betrachtet und durch umfassendere Analysen bestätigt werden.

Zusätzlich zur Gesamtanalyse werden für diesen Polymorphismus ebenfalls Subgruppenanalyse nach Ethnizität für eine kaukasische, asiatische und gemischte Population durchgeführt. Für das dominante Modell zeigt der Forest Plot für die asiatische Population einen eher protektiven Effekt, während für die kaukasische und gemischte Population eine risikoe erhöhende Tendenz vorliegt (Abbildung 33). Diese Beobachtung erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Für das rezessive Modell zeigen alle drei ethnischen Populationen eine risikoe erhöhende Tendenz bei homozygoten Trägern des mutierten Allels. Hier erreicht jedoch nur die kaukasische Gruppe mit 1,44 (95% CI 1,06 – 1,97; Abbildung 34) ein statistisch signifikantes Ergebnis. Eine Limitation der Subgruppenanalyse ist eine geringe Studienzahl von lediglich drei Studien für die asiatische und gemischte Population (Tabelle 7), weshalb für diese Ethnien anhand der vorliegenden Daten keine Gesamtaussage getroffen werden kann.

In der nachfolgenden Sensitivitätsanalyse, welche ausschließlich Studien mit optimalen Kontrollpopulationen berücksichtigt (Tabelle 8), kann ebenfalls nur für das rezessive Modell ein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden. Die gepoolte OR liegt bei 1,36 (95% CI 1,04 – 1,77; siehe Abbildung 92 im Anhang). Eine Limitation stellt hier ebenfalls eine Asymmetrie des Funnel Plots nach links dar (siehe Abbildung 94 im

Anhang), weshalb auch dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden muss. Nach Gesamtschau aller Ergebnisse kann retrospektiv keine Erklärung für die Asymmetrie innerhalb des rezessiven Modells gefunden werden.

Die zuletzt publizierte Metaanalyse von 2015 untersucht anhand von 10 Studien den Effekt von rs1800629 in Bezug auf CD {139}. Hierbei kann ebenfalls kein signifikantes Ergebnis für das dominante Modell in der Gesamtanalyse gezeigt werden, die OR liegt bei 0,96 (95% CI 0,81 – 1,15) {139}. Innerhalb der Subgruppenanalyse kann weder für Kaukasier, noch für Asiaten ein signifikanter Effekt gezeigt werden. Die asiatische Population zeigt mit 0,77 (95% CI 0,51 – 1,52) jedoch wie in der vorliegenden Analyse einen eher protektiven Effekt {139}. Das rezessive Modell ist nicht untersucht worden, weshalb kein Vergleich zu der hier vorliegenden Analyse gezogen werden kann. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Ergebnisse durch die hier vorliegende umfassendere Analyse bestätigt werden können. Zusätzlich ist im Vergleich zu *Mao et al.* in der vorliegenden Analyse eine weitere ethnische Untergruppe untersucht und eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt worden {139}.

rs1045642 in MDR1

rs1045642 führt zu einer Substitution von Cytosin zu Thymin in Exon 26 in MDR1 {212}. MDR1 kodiert für PGP, einen Transporter der ABC Familie, welcher körperfremde Stoffe unter Energieverbrauch aus der Zelle transportiert {71}. Der Basenaustausch innerhalb rs1045642 betrifft eine wobble Substitution, weshalb der SNP zu keinem Aminosäureaustausch innerhalb von PGP führt {96}. Träger des T Allels zeigen eine signifikant verminderte Expression des Transporters in intestinalen Enterozyten. Des Weiteren wird die Aktivität des Transporters durch den SNP ebenfalls vermindert {96}. PGP wird als physiologische Funktion eine Rolle bei der Aufrechterhaltung bei der intestinalen Barriere zugeschrieben {71}. Da rs1045642 sowohl die Expression, als auch die Aktivität von PGP beeinflusst, kann die Entstehung von CD begünstigt werden {96}.

In der vorliegenden Analyse werden 22 Studien eingeschlossen, um die Assoziation zwischen rs1045642 und CD zu untersuchen. Hierbei kann weder für das dominante, noch für das rezessive Modell ein signifikanter Effekt zu CD gezeigt werden. Innerhalb des dominanten Modells liegt die gepoolte OR bei 0,99 (95% CI 0,90 – 1,09; Abbildung 39). Bei Betrachtung des Forest Plots des dominanten Modells zeigt sich eine heterogene Verteilung der Studien, hierbei ist vor allem auffallend, dass nur eine der untersuchten Studien eine signifikante Assoziation zu CD zeigt (Abbildung 39){243}. *Urcelay et al.* untersuchen eine kaukasische Population aus Spanien und weisen mit über 300 Probanden in Fall- und Kontrollgruppe ein größeres Studiendesign auf (Tabelle 9){243}. Es liegen jedoch keine Vergleichsdaten aus anderen Studien aus Spanien vor, die diesen Effekt bestätigen (Tabelle 9, Abbildung 39). Des Weiteren ist ebenfalls auffallend, dass Studien mit dem größten Studiendesign der Analyse eine OR unter eins aufweisen und eine potentiell protektive Tendenz zu CD zeigen (Abbildung 39){167; 168; 173; 243}. *Bouzidi et al.* ist die einzige Arbeit, welche mit einer OR von 1,92 (95% CI 0,83 – 4,69; Abbildung 39) eine risikoerhöhende Tendenz zwischen rs1045642 und CD zeigt {24}. *Bouzidi et al.* untersuchen eine afrikanische Population aus Algerien, demgegenüber steht das Ergebnis von *Senhaji et al.*, welche eine afrikanische Population aus Marokko untersuchen (Tabelle 9){24}{212}. *Senhaji et al.* zeigen mit einer OR von 1,00 (95% CI 0,51 – 1,93; Abbildung

39) keinen Effekt zwischen Trägern des T Allels und CD {212}. Dies sind die beiden einzigen Studien innerhalb der afrikanischen Population, weshalb keine weiteren Vergleichsdaten vorliegen. Des Weiteren weisen beide Studien mit unter 100 Patienten in der Fallgruppe und 100 gesunden Kontrollen ein kleines Studiendesign auf und können deshalb kleine Effekte schlecht detektieren (Tabelle 9). Umfassendere Analysen sollten erfolgen, um diese Fragestellung zu klären.

Auch innerhalb des rezessiven Modells kann für homozygote Träger des T Allels kein signifikanter Effekt zu CD gezeigt werden. Die gepoolte OR erreicht einen Wert von 0,98 (95% CI 0,89 – 1,08; Abbildung 41) und weicht damit kaum vom Ergebnis des dominanten Modells ab (Abbildung 39). Der Forest Plot des rezessiven Modells zeigt eine homogene Studienverteilung, hier fällt vor allem auf, dass große Studien OR Werte nahe eins annehmen (Abbildung 41){63; 94; 167; 168; 173}. Diese sind aufgrund ihrer Größe in der Lage auch kleine Effekte zu detektieren, weshalb das Ergebnis als besonders valide eingestuft werden kann. Innerhalb des rezessiven Modells erreicht nur eine Studie signifikante Werte (Abbildung 41){268}. *Dudarewicz et al.* und *Mijac et al.* zeigen beide mit Werten von 0,72 (95% CI 0,31 – 1,60; Abbildung 41) und 0,70 (95% CI 0,38 – 1,26; Abbildung 41) deutlich protektive Tendenzen im Vergleich zur gesamten Analyse {53}{149}. Beide untersuchen kaukasische Populationen aus Polen und Serbien (Tabelle 9). Es liegen keine anderen Vergleichsdaten aus den gleichen Ländern vor, weshalb diese Effekte auch zufällig sein können. Des Weiteren weisen *Dudarewicz et al.* mit nur 47 Patienten in der Fallgruppe und 137 gesunden Kontrollen ein kleines Studiendesign auf {53}, weshalb umfassendere Analysen erfolgen sollten, um diese Tendenz zu bestätigen. Anhand vorliegender Daten kann jedoch gezeigt werden, dass es innerhalb einer ethnischen Population geographische Unterschiede bezüglich der genetischen Prädisposition gibt. Folgende Analysen sollten innerhalb der Subgruppenanalyse nicht ausschließlich verschiedene Ethnien untersuchen, sondern auch geographische Unterschiede innerhalb einer Ethnie aufgreifen, um allgemein gültige Aussagen treffen zu können. Zwei Studien innerhalb des rezessiven Modells zeigen eine deutlich risikoerhöhende Tendenz zu CD, weshalb diese im Folgenden näher beschrieben werden. *Yang et al.* untersuchen eine asiatische Population aus China und zeigen mit 2,24 (95% CI 1,06 – 4,70; Abbildung 41) als einzige Studie einen signifikanten Effekt innerhalb des rezessiven Modells {268}. Leider liegen keine weiteren Daten aus der asiatischen Population vor, die diesen Effekt bestätigen (Tabelle 9). Die zweite Studie mit risikoerhöhender Tendenz im rezessiven Modell stammt von *Brinar et al.* und untersucht eine kaukasische Population aus Kroatien (Tabelle 9){26}. Die OR liegt bei 1,83 (95% CI 0,99 – 3,47; Abbildung 41) und verfehlt damit knapp ein signifikantes Ergebnis. Es liegen keine weiteren Studien aus Kroatien als Vergleichswerte vor (Tabelle 9). Zukünftig sollten umfassendere Analysen erfolgen, um diese abweichenden Tendenzen zu bestätigen oder zu entkräften. Die Funnel Plots beider Modelle zeigen eine symmetrische Studienverteilung (Abbildung 40,42) und auch die Werte des Egger Tests geben keine Hinweise auf ein bestehendes Publikationsbias ($p > 0,05$).

Um ein unterschiedliches Risiko in verschiedenen Ethnien zu detektieren, werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Es wird eine kaukasische und eine gemischte Population untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden Afrikaner subsummiert. Hier kann ebenfalls für keine ethnische Subgruppe ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Die gepoolte OR liegt für die gemischte Population für das dominante Modell bei 1,32 (95% CI 0,70 -2,48; Abbildung 43), für das rezessive Modell bei 1,13 (95% CI 0,55 – 2,32; Abbildung 44). Als Limitation muss für diese Subgruppe angeführt werden, dass nur zwei Studien in die

Analyse eingeschlossen worden sind und deshalb keine Gesamtaussage für diese Ethnie gemacht werden kann (Tabelle 9). Des Weiteren wird mit Afrikanern nur eine Ethnie untersucht, weshalb streng genommen keine gemischte Population vorliegt. Weitere ethnische Gruppen wie Afroamerikaner und Latinos sollten in künftigen Analysen ebenfalls Berücksichtigung finden. In der kaukasischen Population können für das dominante Modell Werte von 0,97 (95% CI 0,87 – 1,08; Abbildung 43) errechnet werden, für das rezessive Modell Werte von 0,96 (95% CI 0,87 – 1,06; Abbildung 44). Diese Ergebnisse decken sich mit den potentiell protektiven Tendenzen der Gesamtanalyse, hierbei erreichen jedoch auch nur *Urcelay et al.* im dominanten Modell ein signifikantes Ergebnis (Abbildung 43){243}.

Für eine kritische Betrachtung der Ergebnisse wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher nur Studien eingeschlossen werden, deren Kontrollpopulation das HWE erfüllen und berechnen lassen (Tabelle 10). Es werden vier Studien aus der Gesamtanalyse ausgeschlossen. Auch hierbei weicht das Ergebnis kaum von dem der Gesamtanalyse ab. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 0,99 (95% CI 0,89 – 1,09; siehe Abbildung 95 im Anhang), für das rezessive Modell bei 0,96 (95% CI 0,86 – 1,06; siehe Abbildung 96 im Anhang).

Die letzte Metaanalyse zwischen rs1045642 ist 2015 veröffentlicht worden und schließt 18 Studien in die Analyse ein {212}. Die gepoolte OR liegt bei 1,03 (95% CI 0,96 – 1,12) für das dominante Modell und erreicht damit ebenfalls keine Signifikanz {212}. Es sind keine Analysen für das rezessive Modell und keine Subgruppenanalysen nach Ethnizität durchgeführt worden, weshalb darüber keine Aussage gemacht werden kann {212}. Zusammenfassend kann die Schlussfolgerung getroffen werden, dass diese Ergebnisse durch die hier vorliegende, umfassendere Analyse bestätigt werden können.

rs13361189 in IRGM

rs13361189 führt zu einer Substitution von Thymin zu Cytosin innerhalb der Promotorregion von IRGM {126}. IRGM wird eine Schlüsselrolle bei der Induktion der Autophagie zugeschrieben {2}. IRGM phosphoryliert AMPK, welches als zentrales Element durch Aktivierung der Komplexe die Autophagie initiiert. IRGM induziert ebenfalls weitere Regulatoren der Autophagie und wirkt an der Komplexbildung des Autophagosoms mit {36}. rs13361189 führt zu Abnahme der mRNA Level von IRGM in Blut- und intestinalen Gewebeproben, weshalb dem SNP eine begünstigende Wirkung bei der Entstehung von CD zugeschrieben wird {2}.

Die vorliegende quantitative Analyse untersucht anhand von 19 Studien die genetische Prädisposition zwischen rs13361189 und CD. Hierbei kann sowohl für homozygote, als auch für heterozygote Träger des C Allels ein erhöhtes Risiko für CD identifiziert werden. Die gepoolte OR beträgt für das dominante Modell 1,36 (95% CI 1,27 – 1,45; Abbildung 49), für das rezessive Modell 1,45 (95% CI 1,21 – 1,74; Abbildung 51). Bei Betrachtung des Forest Plots des dominanten Modells zeigt sich ein homogenes Bild der Studien, von welchen die meisten eine OR größer eins aufweisen (Abbildung 49). Zusätzlich ist anzumerken, dass vor allem die größten Studien der Metaanalyse einen statistisch signifikanten Effekt mit einer OR größer eins aufweisen (Abbildung 49){70; 81; 180}. Diese können aufgrund des großen Studiendesigns besonders gut auch kleinere Effekte detektieren, weshalb die Ergebnisse als valide angesehen werden können. Die einzigen Studien mit einer OR kleiner eins innerhalb des dominanten Modells sollen im Folgenden etwas

genauer betrachtet werden. *Aiayi et al.* und *Wang et al.* stammen beide aus den USA und untersuchen beide eine afroamerikanische Population (Tabelle 11){2; 253}. Sie sind die beiden einzigen Studien innerhalb der afroamerikanischen Population in dieser Metaanalyse, weshalb keine Vergleichswerte aus anderen Studien vorliegen (Tabelle 11). Beide Studien weisen mit über 350 Patienten in der Fall- und Kontrollgruppe ein größeres Studiendesign auf (Tabelle 11). Anhand der vorliegenden Daten kann deshalb angenommen werden, dass Träger des C Allels in dieser Population eine protektive Wirkung zu CD besitzen. Diese Beobachtung erreicht jedoch in beiden Studien keinen statistisch signifikanten Effekt (Abbildung 49). Die dritte Studie mit einer OR kleiner eins stammt von *Prager et al.*, welcher eine kaukasische Population aus Deutschland untersucht (Tabelle 11; Abbildung 49){189}. Demgegenüber stehen *Franke et al.* und *Glas et al.*, welche ebenfalls Probanden aus Deutschland untersuchen und beide mehr als doppelt so viele Probanden in Fall- und Kontrollgruppe einschließen (Tabelle 11){70; 81}. Beide Studien weisen eine OR größer eins auf, welche in beiden Fällen statistisch signifikant ist (Abbildung 49). Auch nach Gesamtschau der Ergebnisse kann retrospektiv keine Quelle für diese Heterogenität gefunden werden.

Der Forest Plot des rezessiven Modells zeigt ebenfalls eine sehr homogene Verteilung der Studien mit einer OR größer eins. Dies spiegelt sich ebenfalls in der gepoolte OR wider, welche einen signifikant risikoerhöhenden Effekt für homozygote Träger des C Allels zeigt (Abbildung 51). Die einzige Studie mit einer OR kleiner eins stammt von *Wagner et al.* und untersucht eine kaukasische Population aus Australien (Abbildung 51){249}. Jedoch weist diese Studie mit 71 Probanden in der Fallgruppe und 98 gesunden Kontrollen ein kleines Studiendesign auf (Tabelle 11). Zudem liegen keine weiteren Studien aus Australien vor, mit welchen das Ergebnis verglichen werden kann (Tabelle 11). Zukünftige Analysen mit größerem Studiendesign können diese unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb der kaukasischen Population eventuell klären. Als Limitation ist zudem ein mögliches Publikationsbias für das rezessive Modell anzuführen. Der Funnel Plot zeigt eine deutlich asymmetrische Verteilung der Studien nach rechts (Abbildung 52), zudem weist auch der p-Wert des Egger Test mit Werten unter 0,05 auf eine Asymmetrie hin. Unter diesem Punkt muss das signifikante Ergebnis des rezessiven Modells kritisch betrachtet werden und sollte durch umfassendere Analysen bestätigt werden.

Eine Subgruppenanalyse untersucht eine kaukasische, asiatische und gemischte Population auf eine mögliche unterschiedliche genetische Prädisposition. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Juden zusammengefasst. Hierbei kann lediglich für die kaukasische Population in beiden Modellen ein signifikanter Effekt gezeigt werden. Die OR liegt für das dominante Modell bei 1,41 (95% CI 1,30 – 1,53; Abbildung 53), für das rezessive Modell bei 1,90 (95% CI 1,40 – 2,58; Abbildung 54). Eine Limitation der Subgruppenanalyse ist eine kleine Studienanzahl von lediglich drei Studien für die asiatische und gemischte Population, weshalb für diese Ethnien keine allgemein gültige Aussage getroffen werden kann.

Ein weiterer interessanter Punkt ist eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse innerhalb der gemischten Population. Hier zeigen *Peter et al.*, welche eine jüdische Population aus den USA untersuchen, eine OR größer eins (Tabelle 11, Abbildung 53/54){184}. Da Juden besonders betroffen von CD sind, ist dieses Ergebnis stimmig {239}. *Aiayi et al.* und *Wang et al.* untersuchen Afroamerikaner aus den USA, beide Studien zeigen eine OR kleiner eins (Tabelle; Abbildung 53/53){2; 253}. Da Afroamerikaner insgesamt als Ethnie nicht so häufig von CD betroffen sind wie kaukasische oder jüdische Populationen, ist dieses Ergebnis

auch plausibel {207}. Der Gesamteffekt der gemischten Population zeigt eine OR über eins, welche jedoch keine Signifikanz erreicht. Der Zusammenschluss der jüdischen und afroamerikanischen Population in der vorliegenden Analyse begründet sich in einer sehr kleinen Studienanzahl für beide Ethnien (Tabelle 11). Dies bedingt aber wahrscheinlich das Problem, dass durch den Zusammenschluss das Risiko für die jüdische Population unterschätzt wird, während das Risiko für Afroamerikaner überschätzt wird. Es müssen auch hier umfassendere Analysen erfolgen, um diese Populationen getrennt voneinander untersuchen zu können und eine gezielte Aussage bezüglich beider Ethnien treffen zu können.

Abschließend wird das Ergebnis der Analyse kritisch hinterfragt, indem Studien mit suboptimaler Kontrollpopulation ausgeschlossen werden (Tabelle 12). Auch dann weicht das Ergebnis nicht wesentlich von dem der Gesamtanalyse ab und zeigt in beiden Modellen ein signifikantes Ergebnis. Die OR liegt für das dominante Modell bei 1,31 (95% CI 1,21 – 1,41; siehe Abbildung 99 im Anhang), für das rezessive Modell bei 1,43 (95% CI 1,18 – 1,74; siehe Abbildung 100 im Anhang).

Die letzte Metaanalyse ist 2014 publiziert worden und schließt 18 Studien in die Analyse ein {126}. Es kann ebenfalls eine signifikante Assoziation für das dominante Modell gezeigt werden mit einer OR von 1,32 (95% CI 1,06 – 1,64) {126}. Für das rezessive Modell sind keine Analysen durchgeführt worden, weshalb hierzu keine Aussage getroffen werden kann {126}. Innerhalb der Subgruppenanalyse nach Ethnizität werden eine asiatische und eine kaukasische Population untersucht. Hierbei kann ebenfalls nur für die kaukasische Gruppe ein signifikanter Effekt mit einer OR von 1,22 (95% CI 1,05 – 1,41) gezeigt werden {126}. Zusammenfassend können die Ergebnisse der Metaanalyse durch die hier vorliegende umfassendere Analyse bestätigt werden. Zudem wird in der vorliegenden Analyse mit der gemischten Population eine weitere ethnische Subgruppe untersucht.

rs744166 in STAT3

rs744166 bedingt eine Thymin zu Cytosin Substitution in Intron 2 von STAT3 {61}. STAT3 fungiert in seiner dimeren, aktivierten Form als nukleärer Transkriptionsfaktor {276}. Jak1,2 und TYK2 sind in der Lage STAT3 durch Phosphorylierung zu aktivieren {109}. STAT3 bedingt eine vermehrte Aktivierung TH17 Zellen, welche als Klasse der CD4⁺ T Helferzellen eine Rolle bei der Pathophysiologie von CD zugeschrieben wird {39; 87}. Neben TH17 induziert STAT3 des Weiteren abnorme regulatorische T Zellen und wirkt an der Differenzierung lymphoider Zellen des angeborenen Immunsystems mit {232; 239}. Beiden Zellpopulationen wird als Teil des angeborenen und adaptiven Immunsystems eine Rolle bei der Entstehung von CD zugeschrieben {239}.

Es wird anhand von sieben Studien die genetische Prädisposition zwischen rs744166 und CD untersucht. Hierbei kann für Träger des C Allels ein signifikant protektiver Effekt zu CD identifiziert werden. Für das dominante Modell liegt die gepoolte OR bei 0,81 (95% CI 0,74 – 0,88; Abbildung 59). Innerhalb des dominanten Modells zeigen drei Studien ein signifikantes Ergebnis, weshalb diese im Folgenden näher betrachtet werden (Abbildung 59). *Li et al.* und *Wang et al.* untersuchen beide eine asiatische Population aus China (Tabelle 13){124; 255}. Sie sind insgesamt die beiden einzigen Studien innerhalb asiatischer Populationen, weshalb keine Vergleichsdaten aus anderen Studien vorliegen. Bei *Li et al.* kann der Effekt jedoch mit einer Studiengröße von über 500 Probanden in der Fall- und Kontrollgruppe als zuverlässig eingestuft werden (Tabelle 13, Abbildung 59){124}. Die dritte Studie mit signifikantem Effekt für das

dominante Modell stammt von *Laukens et al.* und untersucht eine kaukasische Population aus Belgien (Tabelle 13; Abbildung 59){120}. Sie ist die einzige Studie aus Belgien, weshalb keine Vergleichsdaten aus weiteren Studien vorliegen. Die Studie stellt mit 1062 Patienten in der Fallgruppe und 693 gesunden Kontrollen jedoch eine der größten Studien der vorliegenden Analyse dar, weshalb der Effekt als valide eingestuft werden kann (Tabelle 13, Abbildung 59){120}. Aufgrund der großen Studiengröße können auch kleine Effekte detektiert werden. Auch für das rezessive Modell kann ein signifikanter Effekt mit einer OR von 0,80 (95% CI 0,71 – 0,91; Abbildung 61) detektiert werden. Innerhalb des rezessiven Modells sind *Li et al.* und *Wang et al.* die einzigen beiden Studien mit signifikantem Effekt (Abbildung 61){124}{255}. Bei Betrachtung der Forest Plots für das dominante und rezessive Modell zeigt sich insgesamt eine sehr homogene Verteilung der Studien mit einer OR kleiner eins (Abbildung 59,61). Eine Limitation der vorliegenden Analyse ist die asymmetrische Verteilung der Funnel Plots für das dominante und rezessive Modell (Abbildung 60,62). Bei beiden Modellen ist eine linksschräge Verteilung der Studien zu erkennen, weshalb der signifikant protektive Effekt unter dieser Beobachtung kritisch hinterfragt und durch umfassendere Analysen bestätigt werden sollte. Ein weiterer limitierender Faktor für die vorliegende Analyse ist die geringe Studienanzahl von sieben Studien, welche mit Abstand die kleinste Analyse der vorliegenden quantitativen Analyse darstellt.

Um ein unterschiedliches Risiko zwischen rs744166 und CD in verschiedenen ethnischen Gruppen zu untersuchen, werden Subgruppenanalyse nach Ethnizität durchgeführt. Hierbei wird eine asiatische und eine kaukasische Population untersucht. Es kann für beide Ethnien ein signifikanter Effekt in beiden Modellen detektiert werden. Für die asiatische Population liegt die gepoolte OR für das dominante Modell bei 0,68 (95% CI 0,55 – 0,83; Abbildung 63), für das rezessive Modell bei 0,49 (95% CI 0,34 – 0,72; Abbildung 64). Innerhalb der kaukasischen Population beträgt die OR für das dominante Modell 0,83 (95% CI 0,72 – 0,95; Abbildung 63), für das rezessive Modell 0,85 (95% CI 0,75 – 0,97; Abbildung 64). Eine Limitation der Subgruppenanalyse ist die kleine Studienzahl von lediglich zwei innerhalb der asiatischen Population, weshalb keine allgemein gültige Aussage für diese Ethnie anhand der vorliegenden Daten getroffen werden kann. Es sollten in Zukunft Studien in anderen geographischen Regionen innerhalb der asiatischen Population durchgeführt werden, um eine allgemeine Aussage für diese Ethnie treffen zu können.

Da alle sieben Studien das HWE erfüllen, entfällt für den vorliegenden Polymorphismus die Sensitivitätsanalyse mit ausschließlich HWE konformen Studien. Es wird jedoch eine Sensitivitätsanalyse mit Studien mit anderem Basenaustausch (A>G) durchgeführt (Tabelle 14). Diese sind in Gesamtanalyse ausgeschlossen worden, da anhand der Primärdaten nicht sicher nachvollzogen werden kann, ob es sich um den komplementären Strang oder eine andere Substitution handelt. Es werden zusätzlich vier Studien mit dem Basenaustausch A>G in die Analyse eingeschlossen (Tabelle 14). Hierbei werden unabhängig von den Allelen die homozygoten Träger des mutierten Allels und heterozygote Träger für das dominante Modell zusammengefasst. Es werden also die Träger (CC+CT) und (GG+GA) im dominanten Modell zusammengefasst. Für das rezessive Modell werden homozygote Träger des C Allels und homozygote Träger des G Allels zusammengefasst. Auch in dieser Analyse kann in beiden Modellen ein signifikanter Effekt gezeigt werden. Die OR liegt für das dominante Modell bei 0,80 (95% CI 0,75 – 0,87; Abbildung 65), für das rezessive Modell bei 0,81 (95% CI 0,73 – 0,89; Abbildung 67) und weicht damit kaum von den Ergebnissen der Gesamtanalyse ab. Deshalb kann anhand der vorliegenden Daten eher vom

komplementären Strang als von einer anderen Basensubstitution ausgegangen werden (Abbildung 65,67). Eine Limitation stellt hier ebenfalls die Asymmetrie der Funnel Plots nach links dar (Abbildung 66,68). Auch hier kann unter Berücksichtigung weiterer Studien ein Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden und sollte in zukünftigen Analysen erneut eruiert werden.

Die letzte Metaanalyse zwischen rs744166 und CD ist 2014 publiziert worden und schließt 12 Studien in die Analyse ein {276}. Hierbei weisen sieben Studien nur Allelhäufigkeiten und keine Genotypenverteilung auf, weshalb sie in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden können. Ein weiterer Unterschied zur vorliegenden Analyse stellt der Einschluss von Studien mit anderem Basenaustausch dar. In der Gesamtanalyse sind Studien eingeschlossen worden, welche die Substitution T>C und A>G behandeln {276}. Innerhalb der Analyse wird das dominante Modell durch AA + AG vs. GG untersucht und das rezessive Modell durch AA vs. AG+GG {276}. Träger des A Allels weisen einen signifikant risikoerhöhenden Effekt zu CD auf. Für das dominante Modell liegt die OR bei 1,20 (95% CI 1,11 – 1,30), für das rezessive Modell bei 1,17 (95% CI 1,10 – 1,20) {276}. Dieses Ergebnis steht in Kontrast zur vorliegenden Analyse, welche einen protektiven Effekt in beiden Modellen detektiert. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass anhand der Primärdaten nicht sicher nachvollzogen werden kann, dass es sich um den gleichen Basenaustausch handelt. Innerhalb der Metaanalyse von *Zhang et al.* {276} werden ebenfalls Subgruppenanalyse nach Ethnizität durchgeführt. Hierbei wird eine kaukasische und eine gemischte Population untersucht. Für beide Ethnien ist jeweils nur das dominante Modell berechnet worden. Für Kaukasier kann mit 1,24 (95% CI 1,14 – 1,35) ein signifikant risikoerhöhender Effekt gezeigt werden {276}. Innerhalb der gemischten Population erreicht die OR mit 1,05 (95% CI 0,89 -1,25) keinen statistisch signifikanten Effekt {276}. Abschließend kann zusammengefasst werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Analyse unterschiedliche Effekte zu *Zhang et al.* zeigen {276} und deshalb zukünftig umfassendere Analyse erfolgen sollten, um eine Gesamtaussage über den Effekt von rs744166 zu CD machen zu können. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob es sich bei den verschiedenen Allelen um denselben Basenaustausch handelt.

rs2241880 in ATG16L1

rs2241880 bedingt eine Substitution von Adenin zu Guanin in Exon 9 von ATG16L1, welche zu einem Aminosäureaustausch von Threonin zu Alanin an Position 300 des Proteins führt {274}. Der Aminosäureaustausch liegt benachbart zu einer Schnittstelle von Caspase 3, einem am Abbau von ATG16L1 beteiligtem Enzym. rs2241880 erhöht die Affinität von ATG16L1 zu Caspase 3, was zu einem vorzeitigen Abbau und der Bildung von Bruchstücken von ATG16L1 führt {156}. Dies verursacht eine verminderte und dysregulierte Autophagie der Zelle. Weiterhin vermindert der Aminosäureaustausch die Bindung zu einem Transmembranprotein des Endosoms. Dies führt zu einer verminderten Kennzeichnung des Endosoms für den Prozess der Autophagie {156}. Beide Mechanismen wird durch die Auswirkung auf den Prozess der Autophagie eine prädisponierende Rolle bei der Entstehung von CD zugeschrieben {156; 274}.

Es wird anhand 47 Studien der Effekt zwischen rs2241880 und CD untersucht. Hierbei kann bei Trägern des G Allels ein signifikant risikoerhöhender Effekt zu CD identifiziert werden. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 1,44 (95% CI 1,32 – 1,58; Abbildung 73). Eine Betrachtung des Forest Plots für das dominante Modell zeigt sich eine homogene Studienverteilung mit Werten der OR über eins. Lediglich fünf

Studien zeigen eine OR kleiner eins, weshalb diese folgend näher betrachtet werden (Abbildung 73). *Teimoori-Toolabi et al.* untersuchen eine asiatische Population aus dem Iran, dies ist die einzige Studie aus dem Iran in der vorliegenden Analyse, weshalb keine Vergleichsdaten aus anderen Studien vorliegen (Tabelle 15; Abbildung 73){234}. Das Studiendesign stellt sich im Vergleich zur gesamten Analyse eher klein dar, weshalb künftig andere Analysen im Iran erfolgen sollten, um eine Gesamtaussage machen zu können (Tabelle 15). Eine weitere Studie innerhalb der asiatischen Population mit einer OR kleiner eins stammt von *Yamazaki et al.* und untersucht eine japanische Population (Tabelle 15; Abbildung 73){266}. *Nakagome et al.* untersuchen ebenfalls eine japanische Population und zeigen einen risikoe erhöhenden Effekt für Träger des G Allels (Tabelle 15; Abbildung 73){158}. Da *Yamazaki et al.* jedoch ein größeres Studiendesign aufweisen, sollten umfassendere Analysen erfolgen, um diese Effekte zu klären (Tabelle 15, Abbildung 73). *Wolfcamp et al.* ist die dritte Studie mit OR kleiner eins und untersucht eine niederländische Population (Tabelle 15, Abbildung 73){262}. *Büning et al.* und *Salem et al.* untersuchen ebenfalls niederländische Population und zeigen beide eine OR größer eins (Tabelle 15, Abbildung 73){27}{205}. Auch hier sollten umfassendere Studien für eine Gesamtaussage erfolgen. Zwei weitere Studien mit OR kleiner eins stammen von *Latiano et al.* und *Perricone et al.* (Tabelle 15, Abbildung 73){118; 183}. Beide Studien untersuchen italienische Populationen. Demgegenüber stehen die Ergebnisse von *Fabio et al.*, welche eine OR größer eins aufweisen (Tabelle 15, Abbildung 73){59}. *Latiano et al.* weisen das größte Studiendesign auf {118}, weshalb der Effekt am ehesten als valide eingestuft werden kann. Weitere Analyse sollten erfolgen, um diese Beobachtung zu stützen. Auch innerhalb des rezessiven Modells kann mit Werten von 1,40 (95% CI 1,30 – 1,51; Abbildung 74) ein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden. Der Forest Plot zeigt auch hier eine sehr homogene Verteilung der Studien und es weisen ähnliche Studien wie für das dominante Modell eine OR kleiner eins auf, weshalb diese nicht erneut diskutiert werden (Abbildung 74). Die Funnel Plots beider Modelle zeigen eine symmetrische Studienverteilung (Abbildung 75,76) und die p-Werte des Egger Tests weisen ebenfalls auf kein Publikationsbias hin ($p > 0,05$). Aufgrund der großen Studienzahl können die Ergebnisse der Gesamtanalyse in Zusammenschau mit fehlenden Hinweisen auf Publikationsbias als zuverlässig eingestuft werden.

Um eine unterschiedliche genetische Disposition in verschiedenen ethnischen Gruppen zu untersuchen, werden Subgruppenanalysen nach Ethnizität durchgeführt. Es wird eine kaukasische, asiatische und gemischte Population untersucht. Innerhalb der gemischten Population werden Afroamerikaner und Latinos zusammengefasst. Hierbei kann für alle Ethnien ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden, außer für die asiatische Population im dominanten Modell. Die OR liegt für Kaukasier innerhalb des dominanten Modells bei 1,47 (95% CI 1,31 – 1,58; Abbildung 77), innerhalb des rezessiven Modells bei 1,39 (95% CI 1,27 – 1,53; Abbildung 78). Die gemischte Population erreicht Werte von 1,65 (95% CI 1,39 – 1,95; Abbildung 77) für das dominante Modell und 1,51 (95% CI 1,27 – 1,81; Abbildung 78) für das rezessive Modell. Die asiatische Population erreicht eine OR von 1,34 (95 % CI 1,04 – 1,72; Abbildung 78) innerhalb des rezessiven Modells. Für die asiatische Population zeigen vor allem sehr große Studien eine OR größer eins, diese können aufgrund der Größe auch kleine Effekte detektieren und deshalb als besonders valide eingestuft werden (Tabelle 15, Abbildung 77,78).

Um eine kritische Betrachtung der Gesamtanalyse zu ermöglichen, werden in einer Sensitivitätsanalyse nicht HWE konforme Studien ausgeschlossen (Tabelle 16). Auch hierbei bleibt das Ergebnis in beiden Modellen

weiterhin signifikant. Die OR liegt für das dominante Modell bei 1,39 (95% CI 1,32 – 1,46; siehe Abbildung 103 im Anhang), für das rezessive Modell bei 1,40 (95% CI 1,29 – 1,52; siehe Abbildung 104 im Anhang). In einer weiteren Sensitivitätsanalyse werden vier weitere Studien mit anderem Basenaustausch (C>T) berücksichtigt (Tabelle 17). Auch hierunter bleibt das Ergebnis in beiden Modellen statistisch signifikant. Für das dominante Modell liegt die OR bei 1,38 (95% CI 1,26 – 1,52; Abbildung 79), für das rezessive Modell bei 1,34 (95% CI 1,23 – 1,46; Abbildung 80). Auffallend ist, dass die neu eingeschlossenen Studien in beiden Modellen einen protektiven Effekt zeigen, während Studien mit Substitution A>G einen risikoerhöhenden Effekt zu CD zeigen (Abbildung 79,80). Anhand der vorliegenden Daten kann hier eher nicht von dem komplementären Strang ausgegangen werden, sondern eher von einem anderen Basenaustausch. Es könnten auch zusätzliche Unterschiede in Studiendesign, Altersverteilung und bei Erfüllung des HWE für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein. Weitere Analysen sollten erfolgen, um diese Heterogenität zu klären.

Abschließend wird die vorliegende Analyse mit der letzten Metaanalyse von 2017 verglichen {274}. Diese untersucht ebenfalls anhand von 47 Studien den Effekt zwischen rs2241880 und CD. Einige Studien können nicht in die vorliegende Analyse eingeschlossen werden, da sie nur über MAF verfügen oder eine zu kleine Fall- oder Kontrollgruppe aufweisen. Des Weiteren werden bei *Zhang et al.* {274} in der Gesamtanalyse auch Studien mit Basenaustausch C>T berücksichtigt, welche in der vorliegenden Analyse nur in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt werden. Es kann jedoch bei *Zhang et al.* ebenfalls in beiden Modellen ein statistisch signifikanter Effekt zwischen Trägern des G Allels und CD gezeigt werden. Die gepoolte OR liegt für das dominante Modell bei 1,47 (95% CI 1,39 – 1,55), für das rezessive Modell bei 1,46 (95% CI 1,39 – 1,54) {274}. Somit weicht dieses Ergebnis trotz einiger Unterschiede nicht wesentlich von der vorliegenden Analyse ab und kann durch das Ergebnis der aktuelleren Analyse ergänzt werden. In der aktuellen Analyse werden auch Subgruppenanalyse nach Ethnizität durchgeführt, welche bei *Zhang et al.* fehlen {274}.

Limitationen der Metaanalyse

Die vorliegende Metaanalyse weist einige Einschränkungen auf, die in folgendem Abschnitt näher beschrieben werden. Zunächst ist anzuführen, dass die Literaturrecherche und die quantitative Analyse von einer Einzelperson durchgeführt worden sind und so trotz größter Sorgfalt die Möglichkeit bestehen kann, dass aufgrund einer fehlenden Kontrolle Studien möglicherweise übersehen worden sind. Des Weiteren werden nur Arbeiten, welche in Englisch verfasst sind, in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Auch hier kann eine mögliche Beeinflussung durch den Ausschluss von Arbeiten in Französisch, Spanisch oder Chinesisch bestehen.

Zusätzlich ist anzuführen, dass im Rahmen der vorliegenden Metaanalyse weitere risikoerhöhende Faktoren, wie der Raucherstatus und der prozentuale Anteil an Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit IBD erhoben worden sind, jedoch keine Aussage über die Beeinflussung des Erkrankungsrisikos durch diese Umweltfaktoren getroffen werden kann.

Ferner ist anzumerken, dass in einigen wenigen Fällen aufgrund der Ergebnisse des Egger Test und einer asymmetrischen Verteilung des Funnel Plots, ein Publikationsbias nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Hier ist versucht worden mögliche Quellen für Heterogenität, beispielsweise durch Vergleich von

Studiendesign, Altersverteilung oder Verletzung des HWE zu identifizieren und dadurch einen Erklärungsansatz für eine Asymmetrie der Studien zu finden. Dazu ist jedoch anzumerken, dass dies retrospektiv nur bedingt möglich ist und immer eine subjektive Interpretation der Ergebnisse darstellt. Ob diese Einflüsse für die wahre Verzerrung der Ergebnisse verantwortlich sind, bleibt fraglich.

Weiterhin ist eine Verzerrung auch durch Studien mit ähnlicher Fragestellung, die jedoch aufgrund fehlender Signifikanz nicht publiziert worden sind, möglich. Diese Limitation gilt ebenfalls für bestimmte Studien, auf die mit der vorliegenden Lizenz der Universität des Saarlandes und der Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg kein Volltext erlangt werden kann. Des Weiteren werden in der vorliegenden Metaanalyse ausschließlich Analysen für das dominante und rezessive Modell durchgeführt, es besteht folglich die Möglichkeit, dass andere Modelle abweichende Ergebnisse bringen würden, weshalb auch hier keine Aussage möglich ist.

Eine weitere Limitation der vorliegenden quantitativen Analyse zeigt sich in der Zusammensetzung der gemischten Population. Es werden für einige Polymorphismen Juden und Afroamerikaner in einer gemischten Population zusammengefasst, da für beide Ethnien jeweils nur sehr wenig Studien vorliegen. Da Juden jedoch eine hohe Inzidenz und Prävalenz zu CD zeigen, ebenso wie eine starke hereditäre Komponente kann dies das Ergebnis der afroamerikanischen Population verfälschen und umgekehrt {207}. Eine weitere Limitation liegt in der Fragestellung der vorliegenden Analyse. Aus pathophysiologischer und auch therapeutischer Sicht wäre eine Untersuchung zwischen der phänotypischen Ausbreitung von CD und einem bestimmten Polymorphismus sehr interessant. Auch mögliche Korrelationen zwischen SNPs und Therapieversagen wären interessant zu untersuchen. In der vorliegenden quantitativen Analyse hätte eine solch umfassende Fragestellung den Rahmen gesprengt, weshalb diese Fragen nicht berücksichtigt werden. Zukünftige umfassendere Metaanalysen oder auch Umbrella Reviews sollten diese Fragestellungen aufgreifen, um eine ganzheitliche Sicht zwischen genetischer Prädisposition, Pathophysiologie und Therapie der Erkrankung zu ermöglichen.

Schlusswort

Abschließend werden die Analysen aller Polymorphismen in einer gemeinsamen Tabelle zusammengefasst. Hier werden jeweils die OR und das 95% CI für das dominante und das rezessive Modell für die Gesamtanalyse, sowie für die Subgruppen- und Sensitivitätsanalyse aufgeführt. Es ist farblich gekennzeichnet, ob ein signifikant protektiver (grün) oder risikoerhöhender (rot) Effekt gezeigt werden kann (Tabelle 18 im Anhang). Des Weiteren ist die deskriptive Statistik der Boxplots der einzelnen SNPs im Anhang näher aufgeführt. Es werden Angaben zu Minimum, Maximum, dem Mittelwert und der Standardabweichung, sowie zur Spannweite gemacht (Tabelle 19 im Anhang). Tabelle 20 bis 26 im Anhang führt die Genotypenverteilung zu den sieben SNPs zur vollständigen Nachvollziehbarkeit auf. Die homozygoten Träger des wildtyp Allels sind farblich in blau hervorgehoben. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur vollständigen Transparenz im Anhang aufgeführt (Abbildung 83 - 106 im Anhang).

Anhang

Polymorphismus	Gesamtanalyse	Subgruppenanalyse			Sensitivitätsanalyse	
		Asiaten	Gemischte Population	Kaukasier	HWE erfüllt	andere Basensubstitution
	OR (95% CI)					
rs2631367						
dominantes Modell	1,19 (95% CI 1,04 - 1,35)	-	1,65 (95% CI 1,05 - 2,58)	1,16 (95% CI 1,02 - 1,32)	1,24 (95% CI 1,08 - 1,42)	-
rezessives Modell	1,24 (95% CI 1,08 - 1,43)	-	1,83 (95% CI 1,38 - 2,42)	1,20 (95% CI 1,04 - 1,39)	1,26 (95% CI 1,09 - 1,46)	-
rs1050152						
dominantes Modell	1,24 (95% CI 1,14 - 1,34)	-	1,58 (95% CI 1,22 - 2,05)	1,21 (95% CI 1,08 - 1,35)	1,25 (95% CI 1,15 - 1,37)	-
rezessives Modell	1,35 (95% CI 1,17 - 1,56)	-	2,02 (95% CI 1,36 - 3,00)	1,30 (95% CI 1,12 - 1,50)	1,40 (95% CI 1,27 - 1,56)	-
rs1800629						
dominantes Modell	1,06 (95% CI 0,91 - 1,23)	0,79 (95% CI 0,52 - 1,21)	1,21 (95% CI 0,53 - 2,37)	1,08 (95% CI 0,92 - 1,27)	1,06 (95% CI 0,91 - 1,24)	-
rezessives Modell	1,36 (95% CI 1,04 - 1,77)	1,88 (95% CI 0,49 - 7,17)	1,47 (95% CI 0,56 - 3,86)	1,44 (95% CI 1,06 - 1,97)	1,36 (95% CI 1,04 - 1,77)	-
rs1045642						
dominantes Modell	0,99 (95% CI 0,90 - 1,09)	-	1,32 (95% CI 0,70 - 2,48)	0,97 (95% CI 0,87 - 1,10)	0,99 (95% CI 0,89 - 1,09)	-
rezessives Modell	0,98 (95% CI 0,89 - 1,08)	-	1,13 (95% CI 0,55 - 2,32)	0,96 (95% CI 0,87 - 1,06)	0,96 (95% CI 0,86 - 1,06)	-
rs13361189						
dominantes Modell	1,36 (95% CI 1,27 - 1,45)	1,14 (95% CI 0,93 - 1,39)	1,09 (95% CI 0,68 - 1,73)	1,41 (95% CI 1,30 - 1,53)	1,31 (95% CI 1,21 - 1,41)	-
rezessives Modell	1,45 (95% CI 1,21 - 1,74)	1,14 (95% CI 0,79 - 1,63)	1,97 (95% CI 0,76 - 5,15)	1,90 (95% CI 1,40 - 2,58)	1,43 (95% CI 1,18 - 1,74)	-
rs744166						
dominantes Modell	0,81 (95% CI 0,74 - 0,88)	0,68 (95% CI 0,55 - 0,83)	-	0,83 (95% CI 0,72 - 0,95)	-	0,80 (95% CI 0,75 - 0,87)
rezessives	0,80	0,49	-	0,85	-	0,81

Modell	(95% CI 0,71 - 0,91)	(95% CI 0,34 - 0,72)	(95% CI 0,75 - 0,97)	(95% CI 0,73 - 0,89)
rs2241880				
dominantes Modell	1,44 (95% CI 1,32 - 1,58)	1,20 (95% CI 1,00 - 1,20)	1,65 (95% CI 1,39 - 1,95)	1,47 (95% CI 1,31 - 1,66)
rezessives Modell	1,40 (95% CI 1,30 - 1,51)	1,34 (95% CI 1,04 - 1,72)	1,51 (95% CI 1,27 - 1,81)	1,39 (95% CI 1,27 - 1,53)
				1,39 (95% CI 1,32 - 1,46)
				1,38 (95% CI 1,26 - 1,52)
				1,40 (95% CI 1,29 - 1,52)
				1,34 (95% CI 1,23 - 1,46)

Tabelle 18 - Tabelle aller Ergebnisse der Metaanalyse

rot = signifikant risik erhöhende Assoziation zwischen dem untersuchten SNP und CD, grün = protektiver Effekt zwischen dem SNP und CD, HWE erfüllt = Hardy Weinberg Equilibrium erfüllt

Polymorphismus	Anzahl (F)	Männer (F) in %	Frauen (F) in %	Anzahl (K)	Männer (K) in %	Frauen (K) in %	mittl. Alter (F)	mittl. Alter (K)	Raucheranteil (F) in %	IBD (F) in %
rs2631367										
Min	59	33	29	49	27	35	11,7	12	0	1,7
Max	625	71	67	1012	65	73	48	48	58,4	35
Range	566	38	38	963	38	38	36,3	36	58,4	33,3
Mean	257,6	49,67	50,74	298,7	48,6	51,47	33,69	34,32	35,19	16,18
Std. Deviation	170,9	10,48	10,25	230,5	9,664	9,702	9,623	10,93	19,93	11,54
rs1050152										
Min	60	33	28	49	27	35	11,6	11,9	0	2
Max	625	72	67	1012	65	73	48	48	58	35
Range	565	39	39	963	38	38	36,4	36,1	58	33
Mean	256,4	51,14	48,91	291,2	48,29	51,76	32,95	33,01	35	15,89
Std. Deviation	167,6	11,07	11,04	221,3	9,081	9,114	10,74	11,7	19,76	11,38
rs1800629										
Min	46	28	22	50	14	36	15,3	25	22	9
Max	622	78	72	925	64	86	44,7	50,3	59	19
Range	576	50	50	875	50	50	29,4	25,3	37	10
Mean	158	49,38	50,67	273	44,76	55,24	33,52	36,94	31	14
Std. Deviation	141,7	12,83	12,8	234,7	13,87	13,87	7,207	5,509	15,78	4,69
rs1045642										
Min	47	34	31	100	39	22	10,8	18	18,9	2,3
Max	828	69	65	1005	78	61	43	54	56,9	83,4
Range	781	35	34	905	39	39	32,2	36	38	81,1

Mean	235,6	49,9	49,95	271	55,23	43,92	28,87	32,27	37,88	21,44
Std. Deviation	179,1	9,613	9,259	192,4	13,27	12,98	9,559	9,53	14,78	28,13
rs13361189										
Min	45	27	27	72	38	36	8,6	12	16,3	4,6
Max	1802	73	73	2927	64	62	49,7	60	54	20,8
Range	1757	46	46	2855	26	26	41,1	48	37,7	16,2
Mean	539,1	45,88	54,19	815,8	48,64	51,36	34,33	41,3	40,27	13,44
Std. Deviation	499,7	12,67	12,72	844,3	8,028	8,028	12,01	13,1	12,44	5,46
rs744166										
Min	69	32	36	89	49	37	30	43	22,84	0
Max	1845	64	68	1791	63	51	42	60	40,5	20,1
Range	1776	32	32	1702	14	14	12	17	17,66	20,1
Mean	635,3	46,67	53,5	622,6	55,6	44,4	37,5	48,2	30,83	9
Std. Deviation	619,2	11,15	11,31	550,8	5,413	5,413	4,722	6,76	7,084	8,312
rs2241880										
Min	48	34	27	50	23	18	8,6	11,4	5,8	0
Max	1809	73	66	2436	82	77	48	56,2	60,8	34,6
Range	1761	39	39	2386	59	59	39,4	44,8	55	34,6
Mean	332,9	49,74	50,12	428,5	49,2	50,5	28,74	37,66	43,91	14,71
Std. Deviation	309,2	10,24	10,16	416,8	15,04	14,96	10,1	10,12	15,15	8,936

Tabelle 19 - Deskriptive Statistik der Boxplots

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, mittl. Alter = mittleres Alter in Jahren, IBD in % = prozentualer Anteil an Patienten mit familiärer Vorgeschichte mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Min = Minimum, Max = Maximum, Range = Spannweite, Mean = Mittelwert, Std. Deviation = Standardabweichung, Männer- und Frauenanteil, Raucheranteil und Anteil an Patienten mit familiärer Vorgeschichte sind in Prozent angegeben

Tabellen mit Genotypenverteilung

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	GG (F)	GC (F)	CC (F)	CC+GC (F)	Gesamt (K)	GG (K)	GC (K)	CC (K)	CC+GC (K)
Yamazaki et al. 2004{265}	484	484	0	0	0	345	345	0	0	0
Gazouli et al. 2005{76}	120	75	38	7	45	100	76	20	4	24
Török et al. 2005{238}	625	163	282	180	462	1012	271	533	208	741
Vermeire et al. 2005{247}	461	108	234	119	353	300	68	156	76	232
Bene et al. 2006{16}	74	17	38	19	57	49	10	26	13	39
Leung et al. 2006{122}	182	30	103	49	152	188	47	95	46	141
Martinez et al. 2006{142}	293	86	149	58	207	402	116	186	100	286
Palmieri et al. 2006{174}	444	99	216	129	345	611	162	323	126	449
Tosa et al. 2006{240}	241	241	0	0	0	270	270	0	0	0
Waller et al. 2006{250}	483	97	262	124	386	751	211	385	155	540
Bene et al. 2007{17}	100	31	54	15	69	94	19	51	24	75
Cucchiara et al. 2007{46}	172	38	84	50	134	347	92	183	72	255
De Ridder et al. 2007{51}	415	108	210	97	307	281	70	145	66	211
Törkvist et al. 2007{237}	166	-	-	42	124	118	-	-	22	96
Gaj at al. 2008{73}	59	15	28	16	44	140	38	64	38	102
Li et al. 2008{125}	61	61	0	0	0	200	200	0	0	0
Okazaki at al. 2008{166}	207	37	109	61	170	313	97	160	56	216
Lakner et al. 2009{116}	217	53	112	52	164	290	87	139	64	203
Tomer et al. 2009{236}	83	15	45	23	68	73	24	34	15	49
Kato et al. 2010{106}	78	78	0	0	0	76	76	0	0	0
Chua et al. 2011{38}	80	34	29	17	46	100	33	38	29	67
Hradsky et al. 2011{98}	469	112	-	-	357	470	133	-	-	337
Repnik et al. 2011{197}	319	21	134	164	298	295	30	141	124	265
Wang et al. 2012{253}	350	124	163	63	226	343	134	173	36	209

Tabelle 20 - Genotypenverteilung rs2631367

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	CC (F)	CT (F)	TT (F)	TT+CT (F)	Gesamt (K)	CC (K)	CT (K)	TT (K)	TT+CT (K)
Yamazaki et al. 2004{265}	484	484	0	0	0	345	345	0	0	0
Vermeire et al. 2005{247}	461	123	237	101	338	299	84	155	60	215
Török et al. 2005{238}	625	189	283	153	436	1012	328	518	166	684
Gazouli et al. 2005{76}	120	70	40	10	50	100	73	24	3	27
Palmieri et al. 2006{174}	444	137	207	100	307	611	198	314	99	413
Waller et al. 2006{250}	491	124	263	104	367	752	261	366	125	491
Tosa et al. 2006{240}	241	241	0	0	0	270	270	0	0	0
Leung et al. 2006{122}	182	37	101	44	145	188	56	97	35	132
Martinez et al. 2006{142}	300	86	152	62	214	342	110	167	65	232
Bene et al. 2006{16}	74	22	41	11	52	49	12	25	12	37

Cucchiara et al. 2007{46}	173	52	79	42	121	347	112	178	57	235
Törkvist et al. 2007{237}	156	38	80	38	118	102	17	68	17	85
De Ridder et al. 2007{51}	452	141	221	90	311	293	88	150	55	205
Bene et al. 2007{17}	100	37	54	9	63	94	28	45	21	66
Gaj at al. 2008{73}	60	16	30	14	44	139	51	64	24	88
Li et al. 2008{125}	61	61	0	0	0	200	200	0	0	0
Okazaki at al. 2008{166}	207	49	107	51	158	313	109	159	45	204
Lakner et al. 2009{116}	217	65	107	45	152	290	111	130	49	179
Tomer et al. 2009{236}	83	20	48	15	63	73	29	36	8	44
Lin et al. 2010{130}	114	37	-	-	77	114	52	-	-	62
Kato et al. 2010{106}	256	256	0	0	0	256	256	0	0	0
Wagner et al. 2010{249}	71	22	36	13	49	98	35	45	18	63
Nakagome et al. 2010{158}	130	130	0	0	0	167	167	0	0	0
Repnik et al. 2011{197}	345	97	172	76	248	299	96	158	45	203
Hradsky et al. 2011{98}	469	132	-	-	337	470	161	-	-	309
Wang et al. 2012{253}	351	285	58	8	66	349	297	51	1	52

Tabelle 21 - Genotypenverteilung rs1050152 SLC22A4

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	GG (F)	GA (F)	AA (F)	AA+GA (F)	Gesamt (K)	GG (K)	GA (K)	AA (K)	AA+GA (K)
Bouma et al. 1996{22}	64	42	18	4	22	54	31	19	4	23
Negoro et al. 1999{160}	54	53	1	0	1	575	556	18	1	19
Sashio et al. 2002{208}	124	119	4	1	5	111	107	4	0	4
Gonzalez et al. 2003{83}	50	41	9	0	9	100	76	21	3	24
Vatay et al. 2003{246}	74	63	11	0	11	138	93	41	4	45
Balding et al. 2004{10}	64	37	26	1	27	389	233	140	16	156
Fowler et al. 2005{67}	304	198	91	15	106	217	150	61	6	67
Zipperlen et al. 2005{278}	128	85	41	2	43	103	67	33	3	36
Ferreira et al. 2005{62}	235	171	55	9	64	925	684	229	12	241
Yang et al. 2006{269}	288	255	29	4	33	399	342	54	3	57
Sýkora et al. 2006{229}	46	38	8	0	8	82	71	10	1	11
Castro-Santos et al. 2006{32}	146	108	31	7	38	343	265	71	7	78
Celik et al. 2006{33}	70	56	14	0	14	105	86	18	1	19
Meijer et al. 2007{146}	134	92	-	-	42	169	118	-	-	51
Cucchiara et al. 2007{45}	188	137	46	5	51	347	308	37	2	39
Hradsky at al. 2008{97}	345	262	76	7	83	501	381	110	10	120
Ferguson et al. 2008{60}	388	260	112	16	128	415	282	123	10	133
Santana et al. 2011{206}	91	70	15	6	21	91	69	19	3	22
Bank et al. 2014{11}	622	426	174	22	196	775	527	223	25	248
Stankovic et al. 2015{223}	72	47	24	1	25	101	80	20	1	21
López-Hernández et al. 2015{134}	57	43	14	0	14	135	107	26	2	28
Tavares et al. 2016{233}	58	40	14	4	18	118	70	43	5	48
Senhaji et al. 2016{213}	136	99	31	6	37	308	211	91	6	97

Qasem et al. 2019{195}	54	34	20	0	20	50	41	7	2	9
------------------------	----	----	----	---	----	----	----	---	---	---

Tabelle 22 - Genotypenverteilung rs1800629 TNF-alpha

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	CC (F)	CT (F)	TT (F)	TT+CT (F)	Gesamt (K)	CC (K)	CT (K)	TT (K)	TT+CT (K)
Schwab et al. 2003{210}	126	33	68	25	93	126	35	58	33	91
Gazouli et al. 2004{75}	120	0	84	36	120	100	0	74	26	100
Glas et al. 2004{79}	135	26	78	31	109	265	70	132	63	195
Palmieri et al. 2005{173}	478	125	253	100	353	450	115	240	95	335
Ho et al. 2005{94}	268	56	140	72	212	370	82	190	98	288
Onnie et al. 2006{167}	828	210	386	232	618	280	61	136	83	219
Oostenbrug et al. 2006{168}	477	112	226	139	365	265	61	115	89	204
Ho et al. 2006{95}	179	30	104	45	149	260	55	138	67	205
Urcelay et al. 2006{243}	303	122	125	56	181	324	97	150	77	227
Ardizzone et al. 2007{7}	199	80	82	37	119	210	87	89	34	123
Fischer et al. 2007{64}	265	67	130	68	198	146	40	68	38	106
Fiedler et al. 2007{63}	244	42	136	66	202	1005	223	495	287	782
Cucchiara et al. 2007{45}	173	43	101	29	130	347	95	179	73	252
Huebner et al. 2009{99}	373	70	184	119	303	195	39	94	62	156
Krupoves et al. 2009{110}	267	68	121	78	199	331	69	176	86	262
Dudarewicz et al. 2012{53}	47	13	22	12	34	137	26	67	44	111
Brinar et al. 2013{26}	198	61	86	51	137	119	32	68	19	87
Senhaji at al. 2015{212}	77	30	40	7	47	100	39	51	10	61
Yang et al. 2015{268}	110	37	54	19	73	223	90	114	19	133
Bouzidi et al. 2016{24}	47	11	29	7	36	100	37	52	11	63
Mijac et al. 2018{149}	107	33	54	20	74	255	70	122	63	185
Potocnik et al. 2004{188}	163	CC vs CT+ TT	OR 0,853	95% CI 0,53 -	1,35 -	355	CC+ CT vs TT	OR 1,437	95% CI 0,89 -	2,30 -

Tabelle 23 - Genotypenverteilung rs1045642 MDR1

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	TT (F)	TC (F)	CC (F)	CC+TC (F)	Gesamt (K)	TT (K)	TC (K)	CC (K)	CC+TC (K)
Parkes et al. 2007{180}	1741	1409	322	10	332	2927	2538	384	5	389
Parkes et al. 2007{180}	1045	833	198	14	212	1782	1516	245	21	266
Franke et al. 2008{70}	1802	1453	325	24	349	1689	1447	234	8	242
Roberts et al. 2008{202}	498	418	77	3	80	546	478	68	0	68
Palomino-Morales et al. 2009{175}	555	387	151	17	168	654	490	147	17	164
Yamazaki et al. 2009{267}	467	191	220	56	276	453	199	205	49	254

Meggyesi et al. 2010{145}	352	281	67	4	71	195	165	29	1	30
Meggyesi et al. 2010{145}	456	355	89	12	101	265	217	46	2	48
Wolfcamp et al. 2010{262}	256	196	52	8	60	523	446	75	2	77
Wagner et al. 2010{249}	71	58	13	0	13	98	81	16	1	17
Peter et al. 2011{184}	369	224	132	13	145	503	355	139	9	148
Wang et al. 2012{253}	338	112	153	73	226	350	110	165	75	240
Prager et al. 2012{189}	445	373	65	7	72	491	401	84	6	90
Durães et al. 2013{54}	507	351	138	18	156	619	484	124	11	135
Glas et al. 2013{81}	815	651	156	8	164	961	807	150	4	154
Rufini et al. 2015{203}	262	180	75	7	82	191	152	36	3	39
Na et al. 2015{157}	65	19	-	-	46	72	30	-	-	42
Niriella et al. 2018{163}	153	87	56	10	66	465	267	172	26	198
Ajayi et al. 2019{2}	45	40	3	2	5	2716	2274	425	17	442

Tabelle 24 - Genotypenverteilung rs13361189 IRGM

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	TT (F)	CT (F)	CC (F)	CC+CT (F)	Gesamt (K)	TT (K)	CT (K)	CC (K)	CC+CT (K)
Franke et al. 2008{70}	1845	658	898	289	1187	1791	595	896	300	1196
Laukens et al. 2010{120}	1062	418	482	162	644	693	229	333	131	464
Prager et al. 2012{189}	439	178	205	56	261	508	172	260	76	336
Polgar et al. 2012{187}	309	113	163	33	196	496	181	243	72	315
Wang et al. 2014{255}	221	106	97	18	115	271	98	127	46	173
Can et al. 2016{29}	69	34	26	9	35	89	29	48	12	60
Li et al. 2016{124}	502	302	176	24	200	510	264	203	43	246

Tabelle 25 - Genotypenverteilung rs744166 STAT3

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Autor/ Erscheinungsjahr	Gesamt (F)	AA (F)	AG (F)	GG (F)	GG+AG (F)	Gesamt (K)	AA (K)	AG (K)	GG (K)	GG+AG (K)
Hampe et al. 2007{85}	878	144	425	309	734	1032	225	524	283	807
Baldassano et al. 2007{9}	142	19	65	58	123	281	67	136	78	214
Büning et al. 2007{27}	310	63	149	98	247	285	74	143	68	211
Büning et al. 2007{27}	147	23	86	38	124	207	49	109	49	158
Büning et al. 2007{27}	157	19	78	60	138	215	47	102	66	168
Cummings et al. 2007{47}	572	81	282	209	491	683	157	330	196	526
Prescott et al. 2007{192}	727	142	338	247	585	579	144	282	153	435

Roberts et al. 2007{201}	496	87	243	166	409	549	134	285	130	415
Yamazaki et al. 2007{266}	481	274	184	23	207	437	238	167	32	199
Fowler et al. 2008{68}	669	111	315	243	558	1244	304	601	339	940
Fowler et al. 2008{68}	154	22	73	59	132	420	121	189	110	299
Baptista et al. 2008{12}	180	40	94	46	140	189	57	90	42	132
Hancock et al. 2008{86}	652	90	329	233	562	1156	266	569	321	890
Lakatos et al. 2008{115}	266	49	125	92	217	149	33	83	33	116
Latiano et al. 2008{118}	667	227	335	105	440	749	214	376	159	535
Okazaki et al. 2008{166}	208	28	103	77	180	314	76	150	88	238
Perricone et al. 2008{183}	163	57	73	33	106	160	54	76	30	106
Van Limbergen et al. 2008{244}	629	118	294	217	511	345	71	176	98	274
Amre et al. 2009{4}	286	47	137	102	239	290	91	135	64	199
Dema et al. 2009{52}	607	115	314	178	492	859	206	407	246	653
Dusatkova et al. 2009{55}	333	68	158	107	265	499	128	239	132	371
Lacher et al. 2009{113}	152	19	73	60	133	253	69	128	56	184
Marqez et al. 2009{140}	344	63	156	125	281	745	177	347	221	568
Palomino-Morales 2009{175}	544	75	253	216	469	666	167	316	183	499
Wolfcamp et al. 2010{262}	340	130	157	53	210	529	157	264	108	372
Nakagome et al. 2010{158}	129	68	51	10	61	163	89	63	11	74
Csöngéi et al. 2010{44}	315	56	151	108	259	314	72	163	79	242
Gazouli et al. 2010{77}	364	46	177	141	318	539	104	274	161	435
Gazouli et al. 2010{77}	110	17	45	48	93	539	104	274	161	435
Sventoraityte et al. 2010{228}	55	11	28	16	44	186	53	89	44	133
Fabio et al. 2011{59}	279	51	134	94	228	190	43	97	50	147
Frank et al. 2011{69}	61	14	22	25	47	59	23	19	17	36
Kabacam et al. 2012{103}	95	22	46	27	73	134	46	64	24	88
LV et al. 2012{136}	48	8	36	4	40	50	9	36	5	41
Wang et al. 2012{253}	349	141	164	44	208	352	179	140	33	173
Durães et al. 2013{54}	504	93	229	182	411	584	157	259	168	427
Dalton et al. 2014{49}	83	12	49	22	71	55	14	33	8	41
Scolaro et al. 2014{211}	106	28	53	25	78	238	84	106	48	154

Serbati et al. 2014{214}	69	16	43	10	53	115	30	76	9	85
Zhang et al. 2014{275}	420	209	134	77	211	500	272	166	62	228
Salem et al. 2015{205}	236	50	78	108	186	57	15	13	29	42
Na Sy et al. 2015{157}	65	24	-	-	41	72	32	-	-	40
Yang et al. 2015{270}	1809	745	838	226	1064	2436	1192	1033	211	1244
Teimoori-Toolabi et al. 2018{234}	132	21	54	57	111	86	11	48	27	75
Aida et al. 2018{1}	118	21	54	43	97	161	44	78	39	117
Tsianos et al. 2020{241}	108	11	55	42	97	223	43	113	67	180
Kee et al. 2020{107}	85	21	47	17	64	250	98	119	33	152

Tabelle 26 - Genotypenverteilung rs2241880 ATG16L1

(F) = Fallgruppe, (K) = Kontrollgruppe, - = keine Angabe, blau = homozygote Träger des wildtyp Allels

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

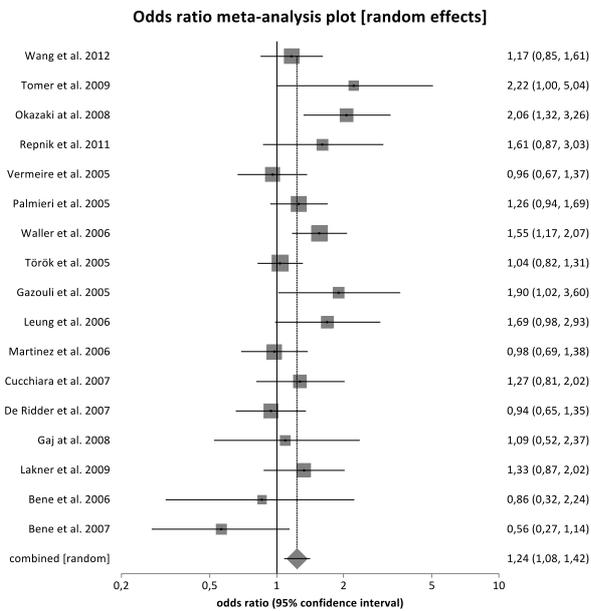


Abbildung 83 - Forest Plot - HWE erfüllt dominantes Modell (CC+GC vs. GG) rs2631367

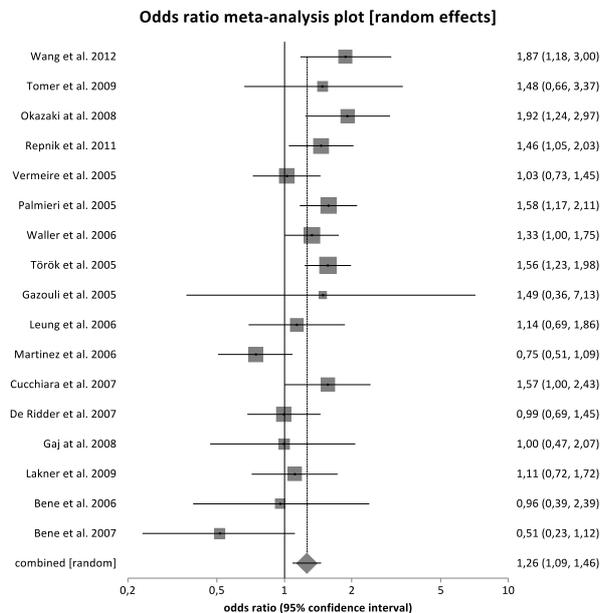


Abbildung 84 - Forest Plot - HWE erfüllt rezessives Modell (CC vs. GC+GG) rs2631367

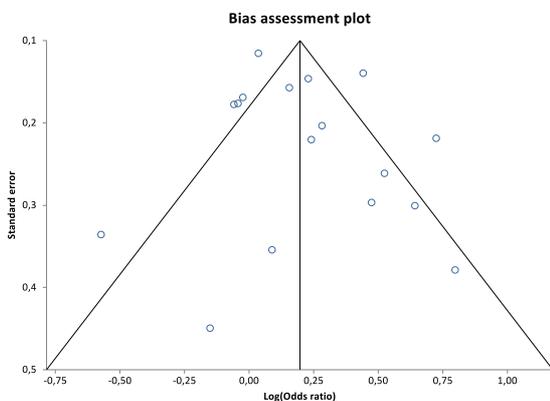


Abbildung 85 - Funnel Plot - HWE erfüllt dominantes Modell (CC+GC vs. GG) rs2631367

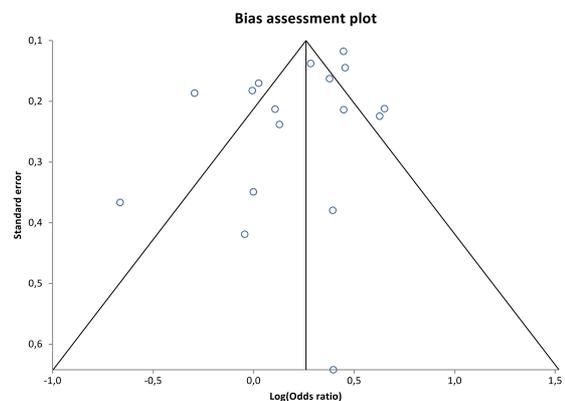
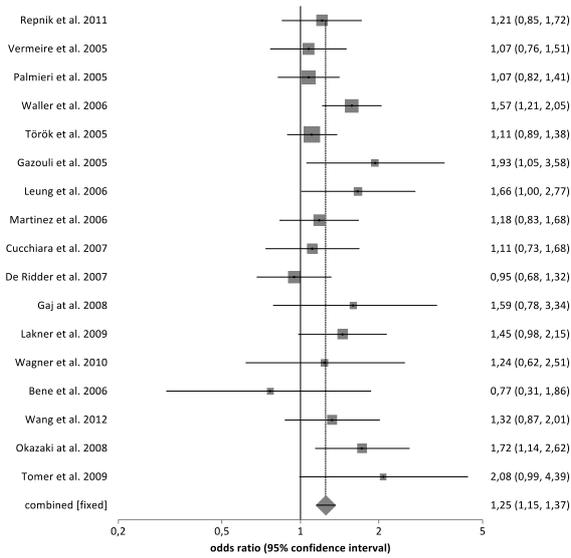


Abbildung 86 - Funnel Plot - HWE erfüllt rezessives Modell (CC vs. GC+GG) rs2631367

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

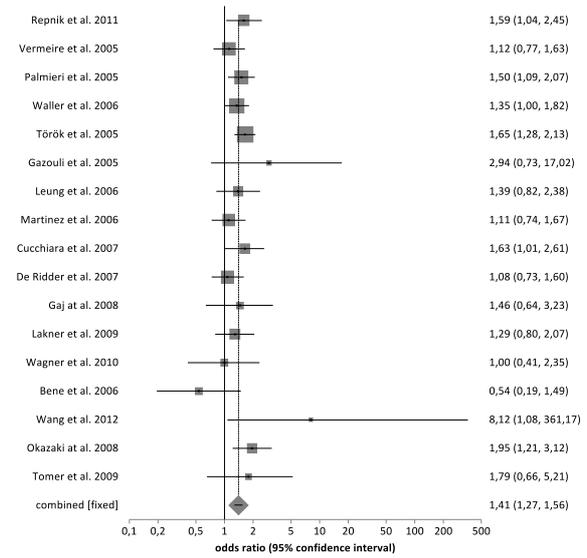
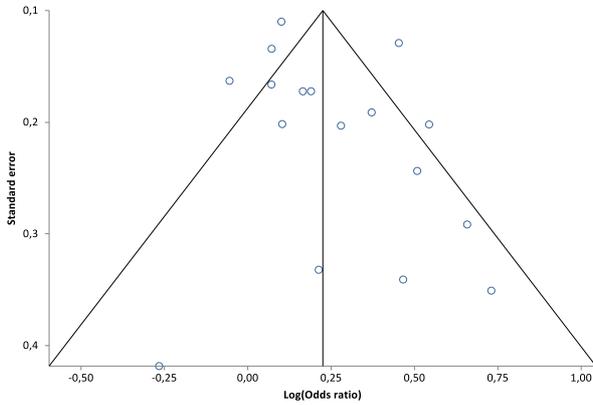


Abbildung 87 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152

Abbildung 88 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152

Bias assessment plot



Bias assessment plot

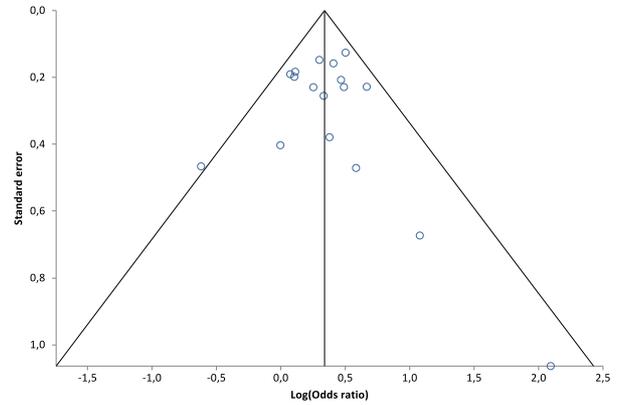
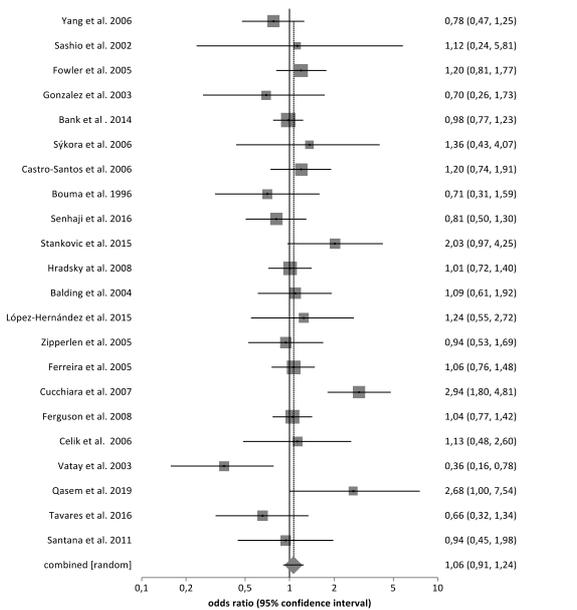


Abbildung 89 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1050152

Abbildung 90 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1050152

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

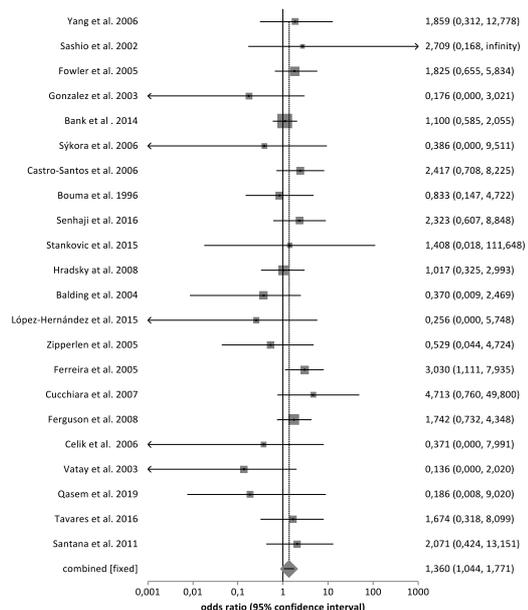


Abbildung 91 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629

Abbildung 92 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629

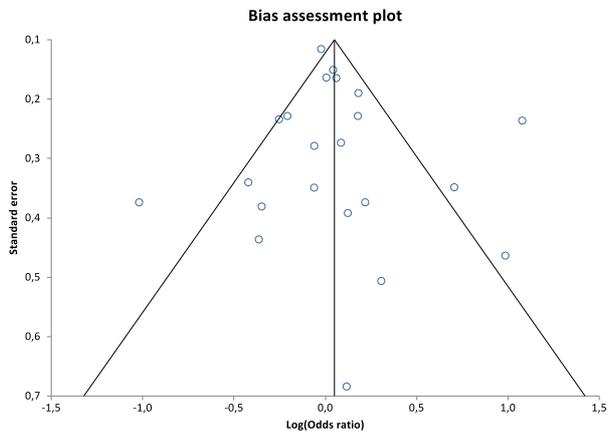


Abbildung 93 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (AA+AG vs. GG) rs1800629

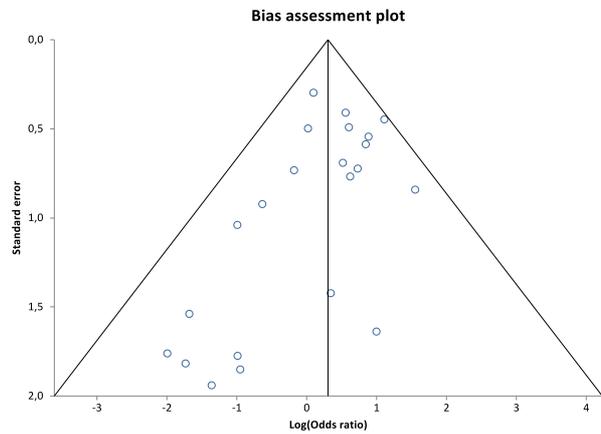


Abbildung 94 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (AA vs. AG+GG) rs1800629

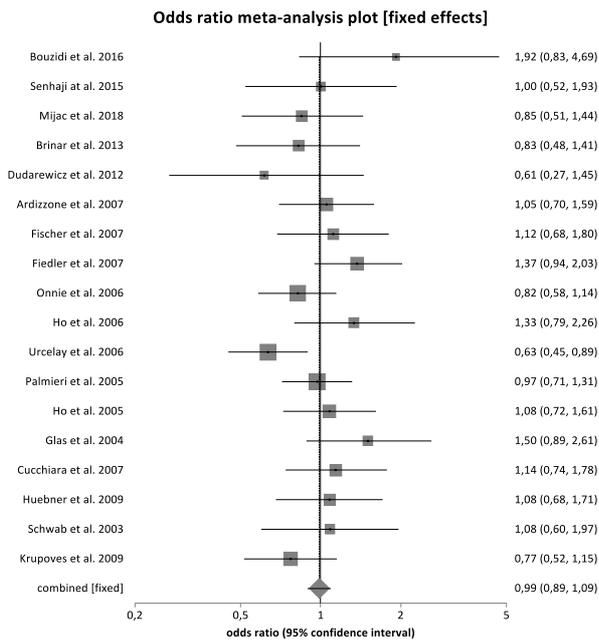


Abbildung 95 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642

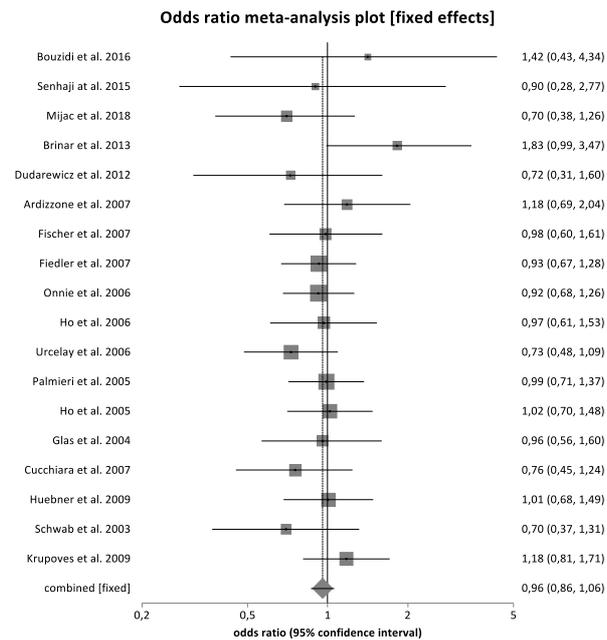


Abbildung 96 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642

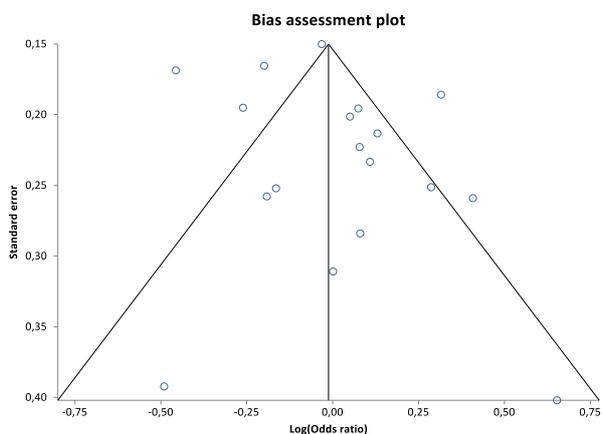


Abbildung 97 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (TT+CT vs. CC) rs1045642

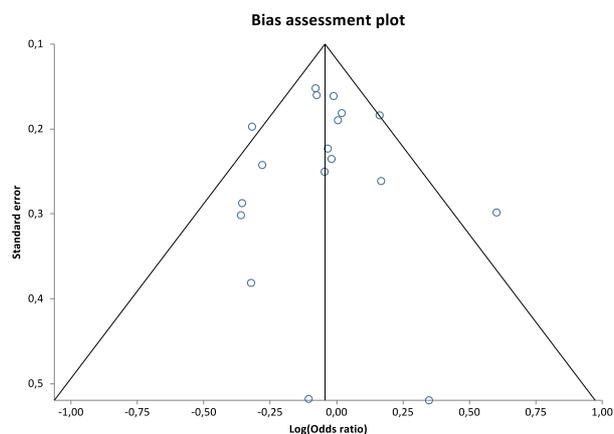


Abbildung 98 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (TT vs. CT+CC) rs1045642

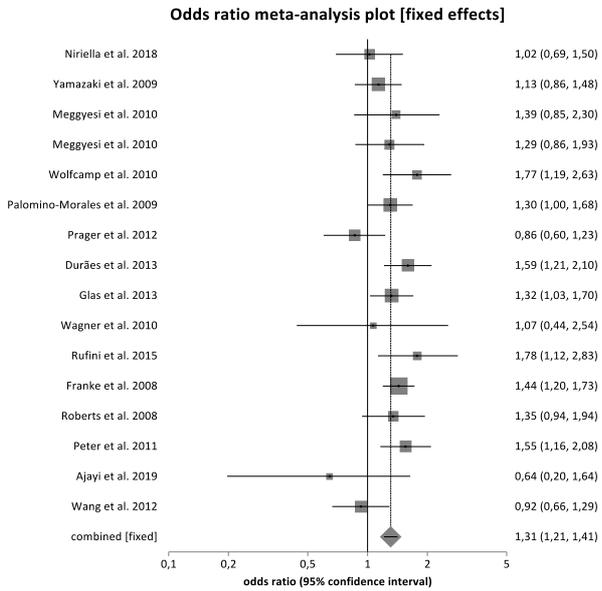


Abbildung 99 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189

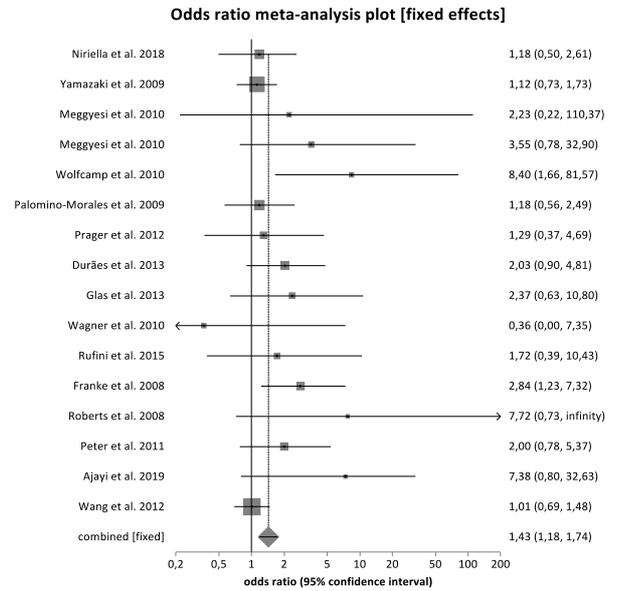


Abbildung 100 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189

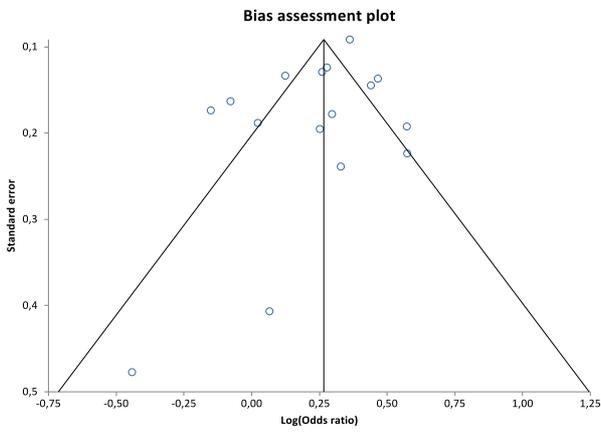


Abbildung 101 - Funnel Plot HWE erfüllt – dominantes Modell (CC+CT vs. TT) rs13361189

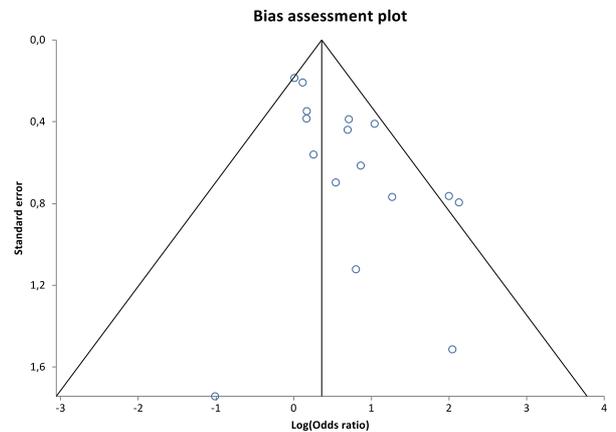


Abbildung 102 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (CC vs. CT+TT) rs13361189

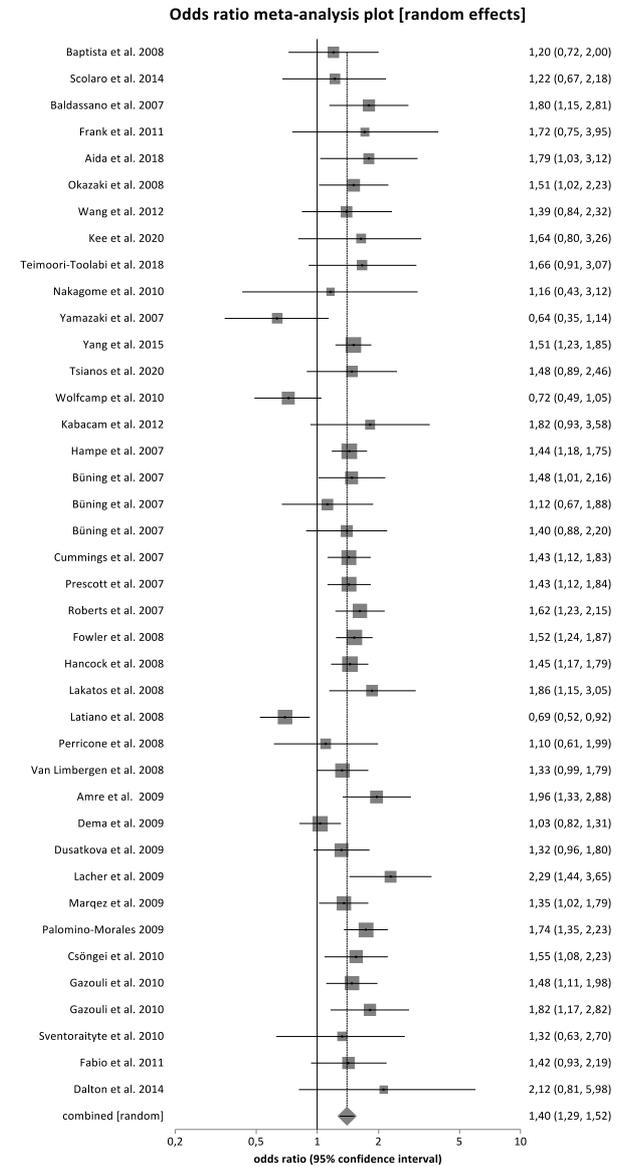
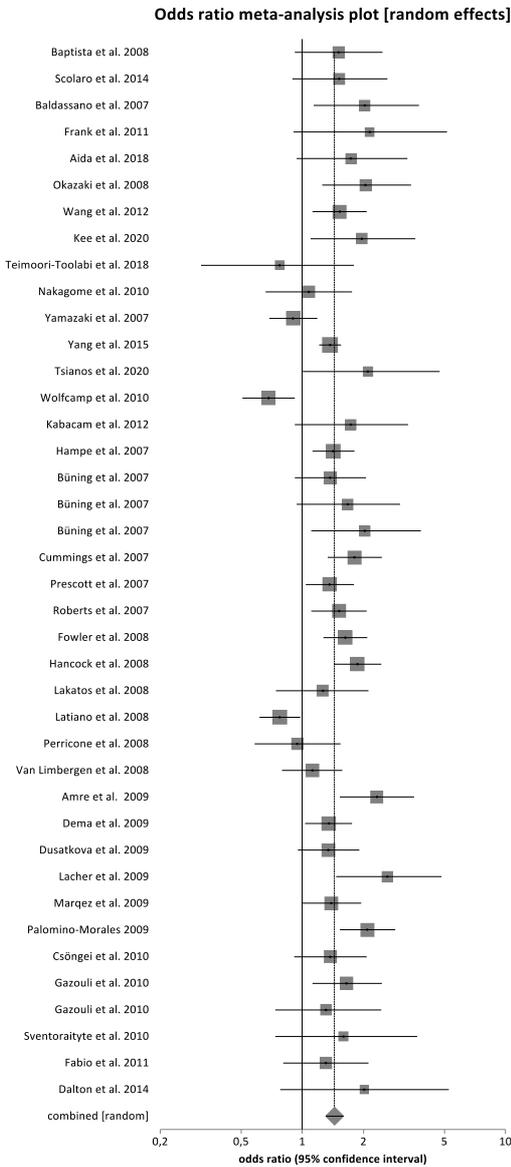


Abbildung 103 - Forest Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880

Abbildung 104 - Forest Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880

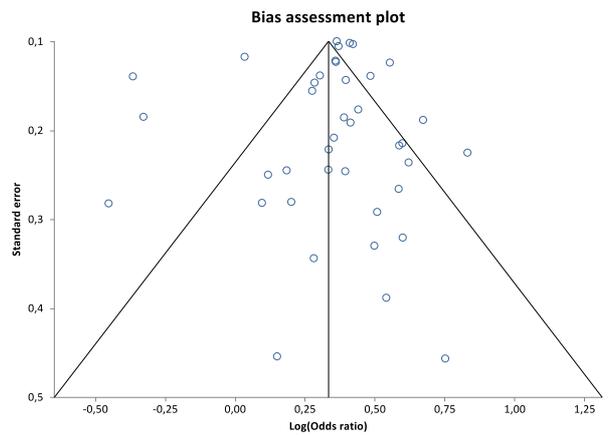
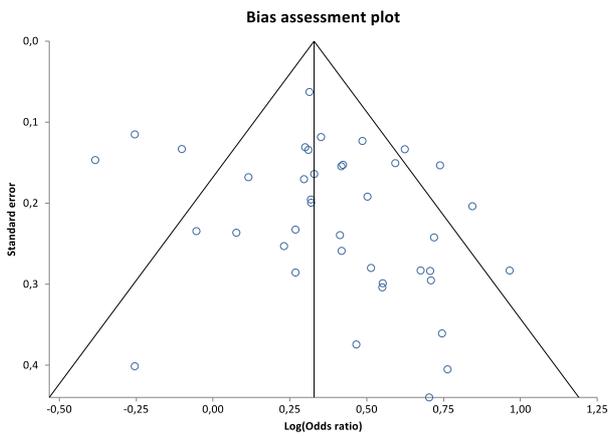


Abbildung 105 - Funnel Plot HWE erfüllt - dominantes Modell (GG+AG vs. AA) rs2241880

Abbildung 106 - Funnel Plot HWE erfüllt - rezessives Modell (GG vs. AG+AA) rs2241880

Literaturverzeichnis

1. Aida I, Meddour Y, Kadiri H, Smara M, Bousselob A, Kecili L, Gamar L, Belhocine K, Boussafsaf MA, Debzi N, Aouichat-Bouguerra S, Chaib S (2018) T300A variant of AT16L1 gene in a cohort of Algerian Crohn disease patients. *Curr Res Transl Med* 66:9-14
2. Ajayi TA, Innes CL, Grimm SA, Rai P, Finethy R, Coers J, Wang X, Bell DA, McGrath JA, Schurman SH, Fessler MB (2019) Crohn's disease IRGM risk alleles are associated with altered gene expression in human tissues. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 316:G95-g105
3. AlQasrawi D, Qasem A, Naser SA (2020) Divergent Effect of Cigarette Smoke on Innate Immunity in Inflammatory Bowel Disease: A Nicotine-Infection Interaction. *Int J Mol Sci* 21
4. Amre DK, Mack DR, Morgan K, Krupoves A, Costea I, Lambrette P, Grimard G, Dong J, Feguery H, Bucionis V, Deslandres C, Levy E, Seidman EG (2009) Autophagy gene ATG16L1 but not IRGM is associated with Crohn's disease in Canadian children. *Inflamm Bowel Dis* 15:501-507
5. Amre DK, Mack DR, Morgan K, Israel D, Deslandres C, Seidman EG, Lambrette P, Costea I, Krupoves A, Fegury H, Dong J, Grimard G, Levy E (2010) Susceptibility loci reported in genome-wide association studies are associated with Crohn's disease in Canadian children. *Aliment Pharmacol Ther* 31:1186-1191
6. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Götz M, Katsanos KH, Kießlich R, Ordás I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R (2013) European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7:982-1018
7. Ardizzone S, Maconi G, Bianchi V, Russo A, Colombo E, Cassinotti A, Penati C, Tenchini ML, Bianchi Porro G (2007) Multidrug resistance 1 gene polymorphism and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13:516-523
8. Bahrehmand F, Kiani A, Vaisi-Raygani A, Bashiri H, Zobeiri M, Tanhapour M, Pourmotabbed T (2016) Pharmacogenetics of drug metabolizing enzyme: thiopurine methyl transferase phenotypes and multidrug resistance 1 gene polymorphism in inflammatory bowel disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 62:102-109
9. Baldassano RN, Bradfield JP, Monos DS, Kim CE, Glessner JT, Casalunovo T, Frackelton EC, Otieno FG, Kanterakis S, Shaner JL, Smith RM, Eckert AW, Robinson LJ, Onyiah CC, Abrams DJ, Chiavacci RM, Skraban R, Devoto M, Grant SF, Hakonarson H (2007) Association of the T300A non-synonymous variant of the ATG16L1 gene with susceptibility to paediatric Crohn's disease. *Gut* 56:1171-1173
10. Balding J, Livingstone WJ, Conroy J, Mynett-Johnson L, Weir DG, Mahmud N, Smith OP (2004) Inflammatory bowel disease: the role of inflammatory cytokine gene polymorphisms. *Mediators Inflamm* 13:181-187
11. Bank S, Skytt Andersen P, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, Ydegaard Turino S, Brodersen JB, Rashid S, Kaiser Rasmussen B, Avlund S, Bastholm Olesen T, Jürgen Hoffmann H, Kragh Thomsen M, Ostergaard Thomsen V, Frydenberg M, Andersen Nexø B, Sode J, Vogel U, Andersen V (2014) Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort. *PLoS One* 9:e98815
12. Baptista ML, Amarante H, Picheth G, Sdepanian VL, Peterson N, Babasukumar U, Lima HC, Kugathasan S (2008) CARD15 and IL23R influences Crohn's disease susceptibility but not disease phenotype in a Brazilian population. *Inflamm Bowel Dis* 14:674-679
13. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmada MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhardt AH, Targan SR, Xavier RJ, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossum A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghori J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Deloukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ (2008) Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 40:955-962
14. Bashashati M, Rezaei N, Bashashati H, Shafieyoun A, Daryani NE, Sharkey KA, Storr M (2012) Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 24:1102-e1566
15. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F (2009)

- Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 374:1617-1625
16. Bene J, Magyari L, Talián G, Komlósi K, Gasztonyi B, Tari B, Várkonyi A, Mózsik G, Melegh B (2006) Prevalence of SLC22A4, SLC22A5 and CARD15 gene mutations in Hungarian pediatric patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 12:5550-5553
 17. Bene J, Komlósi K, Magyari L, Talián G, Horváth K, Gasztonyi B, Miheller P, Figler M, Mózsik G, Tulassay Z, Melegh B (2007) Plasma carnitine ester profiles in Crohn's disease patients characterized for SLC22A4 C1672T and SLC22A5 G-207C genotypes. *Br J Nutr* 98:345-350
 18. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70:439-444
 19. Boada-Romero E, Serramito-Gómez I, Sacristán MP, Boone DL, Xavier RJ, Pimentel-Muiños FX (2016) The T300A Crohn's disease risk polymorphism impairs function of the WD40 domain of ATG16L1. *Nat Commun* 7:11821
 20. Boltin D, Perets TT, Vilkin A, Niv Y (2013) Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol* 47:106-111
 21. Bonyadi MJ, Gerami SM, Somi MH, Khoshbaten M (2013) Effect of the C3435T polymorphism of the multidrug resistance 1 gene on the severity of inflammatory bowel disease in Iranian Azeri Turks. *Saudi J Gastroenterol* 19:172-176
 22. Bouma G, Xia B, Crusius JB, Bioque G, Koutroubakis I, Von Blumberg BM, Meuwissen SG, Peña AS (1996) Distribution of four polymorphisms in the tumour necrosis factor (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 103:391-396
 23. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, Cosnes J, Simon T, Peyrin-Biroulet L, Beaugerie L (2016) Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 43:252-261
 24. Bouzidi A, Mesbah-Amroun H, Boukercha A, Benhassine F, Belboueb R, Berkouk K, Messadi W, Touil-Boukoffa C (2016) Association between MDR1 gene polymorphisms and the risk of Crohn's disease in a cohort of Algerian pediatric patients. *Pediatr Res* 80:837-843
 25. Brest P, Lapaquette P, Souidi M, Lebrigand K, Cesaro A, Vouret-Craviari V, Mari B, Barbry P, Mosnier JF, Hébuterne X, Harel-Bellan A, Mograbi B, Darfeuille-Michaud A, Hofman P (2011) A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat Genet* 43:242-245
 26. Brinar M, Cukovic-Cavka S, Bozina N, Ravic KG, Markos P, Ladic A, Cota M, Krznaric Z, Vucelic B (2013) MDR1 polymorphisms are associated with inflammatory bowel disease in a cohort of Croatian IBD patients. *BMC Gastroenterol* 13:57
 27. Büning C, Durmus T, Molnar T, de Jong DJ, Drenth JP, Fiedler T, Gentz E, Todorov T, Haas V, Buhner S, Sturm A, Baumgart DC, Nagy F, Lonovics J, Landt O, Kage A, Büning H, Nickel R, Büttner J, Lochs H, Schmidt HH, Witt H (2007) A study in three European IBD cohorts confirms that the ATG16L1 c.898A>G (p.Thr300Ala) variant is a susceptibility factor for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 1:70-76
 28. Cadwell K (2016) Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol* 16:661-675
 29. Can G, Tezel A, Gürkan H, Tozkir H, Ünsal G, Soyulu AR, Ümit HC (2016) Investigation of IL23R, JAK2, and STAT3 gene polymorphisms and gene-gene interactions in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Turkish population. *Turk J Gastroenterol* 27:525-536
 30. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF (2007) Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25:861-870
 31. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM (2017) Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 66:235-249
 32. Castro-Santos P, Suarez A, López-Rivas L, Mozo L, Gutierrez C (2006) TNFalpha and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency. *Am J Gastroenterol* 101:1039-1047
 33. Celik Y, Dagli U, Kiliç MY, Törüner M, Ozen SC, Ozkan M, Soykan I, Cetinkaya H, Ulker A, Ozden A, Bozdayi AM (2006) Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 41:559-565
 34. Cénit MC, Alcina A, Márquez A, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, de las Heras V, Izquierdo G, Arroyo R, Fernández O, de la Concha EG, Matesanz F, Urcelay E (2010) STAT3 locus in inflammatory bowel disease and multiple sclerosis susceptibility. *Genes Immun* 11:264-268

35. Chan SS, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Kaaks R, Kennedy H, Khaw KT, Riboli E, Hart AR (2011) Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 34:649-655
36. Chauhan S, Mandell MA, Deretic V (2015) IRGM governs the core autophagy machinery to conduct antimicrobial defense. *Mol Cell* 58:507-521
37. Cholapranee A, Ananthakrishnan AN (2016) Environmental Hygiene and Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 22:2191-2199
38. Chua KH, Lian LH, Kee BP, Thum CM, Lee WS, Hilmi I, Goh KL (2011) Identification of DLG5 and SLC22A5 gene polymorphisms in Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis* 12:459-466
39. Cordes F, Foell D, Ding JN, Varga G, Bettenworth D (2020) Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 26:4055-4075
40. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P (2012) Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 61:1140-1145
41. Cotterill L, Payne D, Levinson S, McLaughlin J, Wesley E, Feeney M, Durbin H, Lal S, Makin A, Campbell S, Roberts SA, O'Neill C, Edwards C, Newman WG (2010) Replication and meta-analysis of 13,000 cases defines the risk for interleukin-23 receptor and autophagy-related 16-like 1 variants in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 24:297-302
42. Cravo M, Ferreira P, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, Deus JR, Ministro P, da Silva JP, Correia L, Velosa J, Maio R, Brito M (2014) Clinical and genetic factors predicting response to therapy in patients with Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* 2:47-56
43. Croucher PJ, Mascheretti S, Foelsch UR, Hampe J, Schreiber S (2003) Lack of association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and inflammatory bowel disease in two independent Northern European populations. *Gastroenterology* 125:1919-1920; author reply 1920-1911
44. Csöngéi V, Járomi L, Sáfrány E, Sipeky C, Magyar L, Faragó B, Bene J, Polgár N, Lakner L, Sarlós P, Varga M, Melegh B (2010) Interaction of the major inflammatory bowel disease susceptibility alleles in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol* 16:176-183
45. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Canani RB, D'Incà R, Guariso G, Vieni G, De Venuto D, Riegler G, De'Angelis GL, Guagnozzi D, Bascietto C, Miele E, Valvano MR, Bossa F, Annese V (2007) Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44:171-179
46. Cucchiara S, Latiano A, Palmieri O, Staiano AM, D'Incà R, Guariso G, Vieni G, Rutigliano V, Borrelli O, Valvano MR, Annese V (2007) Role of CARD15, DLG5 and OCTN genes polymorphisms in children with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 13:1221-1229
47. Cummings JR, Cooney R, Pathan S, Anderson CA, Barrett JC, Beckly J, Geremia A, Hancock L, Guo C, Ahmad T, Cardon LR, Jewell DP (2007) Confirmation of the role of ATG16L1 as a Crohn's disease susceptibility gene. *Inflamm Bowel Dis* 13:941-946
48. Cushing K, Higgins PDR (2021) Management of Crohn Disease: A Review. *Jama* 325:69-80
49. Dalton JP, Desmond A, Shanahan F, Hill C (2014) Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in patients with Crohn's disease is unrelated to the presence of single nucleotide polymorphisms rs2241880 (ATG16L1) and rs10045431 (IL12B). *Med Microbiol Immunol* 203:195-205
50. Danoy P, Pryce K, Hadler J, Bradbury LA, Farrar C, Pointon J, Ward M, Weisman M, Reveille JD, Wordsworth BP, Stone MA, Maksymowych WP, Rahman P, Gladman D, Inman RD, Brown MA (2010) Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. *PLoS Genet* 6:e1001195
51. de Ridder L, Weersma RK, Dijkstra G, van der Steege G, Benninga MA, Nolte IM, Taminiu JA, Hommes DW, Stokkers PC (2007) Genetic susceptibility has a more important role in pediatric-onset Crohn's disease than in adult-onset Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 13:1083-1092
52. Dema B, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E, Núñez C (2009) Lack of association of NKX2-3, IRGM, and ATG16L1 inflammatory bowel disease susceptibility variants with celiac disease. *Hum Immunol* 70:946-949
53. Dudarewicz M, Barańska M, Rychlik-Sych M, Trzciński R, Dziki A, Skrętkowicz J (2012) C3435T polymorphism of the ABCB1/MDR1 gene encoding P-glycoprotein in patients with inflammatory bowel disease in a Polish population. *Pharmacol Rep* 64:343-350
54. Durães C, Machado JC, Portela F, Rodrigues S, Lago P, Cravo M, Ministro P, Marques M, Cremers I, Freitas J, Cotter J, Tavares L, Matos L, Medeiros I, Sousa R, Ramos J, Deus J, Caldeira P, Chagas C, Duarte MA, Gonçalves R, Loureiro R, Barros L, Bastos I, Cancela E, Moraes MC, Moreira MJ, Vieira AI, Magro F (2013) Phenotype-genotype profiles in Crohn's disease predicted by genetic markers in autophagy-related genes (GOIA study II). *Inflamm Bowel Dis* 19:230-239

55. Dusatkova P, Hradsky O, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Kotalova R, Bajero K, Vitek L, Lukas M, Cinek O (2009) Association of IL23R p.381Gln and ATG16L1 p.197Ala with Crohn disease in the Czech population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49:405-410
56. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 315:629-634
57. Egger M, Smith GD (1998) Bias in location and selection of studies. *Bmj* 316:61-66
58. Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS (2009) Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1792:163-172
59. Fabio RR, Concetta RM, Giuseppe C, Sara R, Ambrogio O, Aurelio M, Mario C (2011) ATG16L1 contribution to Crohn's disease risk in Sicily. *Inflamm Bowel Dis* 17:1635-1636
60. Ferguson LR, Huebner C, Petermann I, Gearry RB, Barclay ML, Demmers P, McCulloch A, Han DY (2008) Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk. *World J Gastroenterol* 14:4652-4661
61. Ferguson LR, Han DY, Fraser AG, Huebner C, Lam WJ, Morgan AR, Duan H, Karunasinghe N (2010) Genetic factors in chronic inflammation: single nucleotide polymorphisms in the STAT-JAK pathway, susceptibility to DNA damage and Crohn's disease in a New Zealand population. *Mutat Res* 690:108-115
62. Ferreira AC, Almeida S, Tavares M, Canedo P, Pereira F, Regalo G, Figueiredo C, Trindade E, Seruca R, Carneiro F, Amil J, Machado JC, Tavela-Veloso F (2005) NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 11:331-339
63. Fiedler T, Büning C, Reuter W, Pitre G, Gentz E, Schmidt HH, Büttner J, Ockenga J, Gerloff T, Meisel C, Lochs H, Roots I, Köpke K, John A (2007) Possible role of MDR1 two-locus genotypes for young-age onset ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 63:917-925
64. Fischer S, Lakatos PL, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szilvasi A, Tulassay Z, Osztoivits J, Papp J, Demeter P, Schwab R, Tordai A, Andrikovics H (2007) ATP-binding cassette transporter ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) variants are not associated with disease susceptibility, disease phenotype response to medical therapy or need for surgery in Hungarian patients with inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 42:726-733
65. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ, Nimmo ER, Massey D, Berzuini C, Johnson C, Barrett JC, Cummings FR, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson CE, Blaszczyk K, Inouye M, Ewels P, Ravindrarajah R, Keniry A, Hunt S, Carter M, Watkins N, Ouwehand W, Lewis CM, Cardon L, Lobo A, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Mansfield JC, Deloukas P, Mathew CG, Parkes M, Satsangi J (2008) Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 40:710-712
66. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC (2017) ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 36:321-347
67. Fowler EV, Eri R, Hume G, Johnstone S, Pandeya N, Lincoln D, Templeton D, Radford-Smith GL (2005) TNFalpha and IL10 SNPs act together to predict disease behaviour in Crohn's disease. *J Med Genet* 42:523-528
68. Fowler EV, Doecke J, Simms LA, Zhao ZZ, Webb PM, Hayward NK, Whiteman DC, Florin TH, Montgomery GW, Cavanaugh JA, Radford-Smith GL (2008) ATG16L1 T300A shows strong associations with disease subgroups in a large Australian IBD population: further support for significant disease heterogeneity. *Am J Gastroenterol* 103:2519-2526
69. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E (2011) Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 17:179-184
70. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Hedderich J, May S, Lu T, Schuldt D, Nikolaus S, Rosenstiel P, Krawczak M, Schreiber S (2008) Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 40:713-715
71. Fromm MF (2002) Genetically determined differences in P-glycoprotein function: implications for disease risk. *Toxicology* 181-182:299-303
72. Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, Hu S, Alverdy J, Kohgo Y, Schneewind O, Jabri B, Chang EB (2007) The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe* 1:299-308
73. Gaj P, Habiorek A, Mikula M, Ostrowski J (2008) Lack of evidence for association of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis with risk alleles for Crohn's disease in Polish patients. *BMC Med Genet* 9:81

74. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG (2018) A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon* 64:20-57
75. Gazouli M, Zacharatos P, Gorgoulis V, Mantzaris G, Papalambros E, Ikonomopoulos J (2004) The C3435T MDR1 gene polymorphism is not associated with susceptibility for ulcerative colitis in Greek population. *Gastroenterology* 126:367-369
76. Gazouli M, Mantzaris G, Archimandritis AJ, Nasioulas G, Anagnou NP (2005) Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 11:7525-7530
77. Gazouli M, Pachoula I, Panayotou I, Mantzaris G, Chrousos G, Anagnou NP, Roma-Giannikou E (2010) NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 16:1753-1758
78. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 11:135-149
79. Glas J, Török HP, Schiemann U, Folwaczny C (2004) MDR1 gene polymorphism in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 126:367
80. Glas J, Seiderer J, Czamara D, Pasciuto G, Diegelmann J, Wetzke M, Olszak T, Wolf C, Müller-Myhsok B, Balschun T, Achkar JP, Kamboh MI, Franke A, Duerr RH, Brand S (2012) PTGER4 expression-modulating polymorphisms in the 5p13.1 region predispose to Crohn's disease and affect NF- κ B and XBP1 binding sites. *PLoS One* 7:e52873
81. Glas J, Seiderer J, Bues S, Stallhofer J, Fries C, Olszak T, Tsekeri E, Wetzke M, Beigel F, Steib C, Friedrich M, Göke B, Diegelmann J, Czamara D, Brand S (2013) IRGM variants and susceptibility to inflammatory bowel disease in the German population. *PLoS One* 8:e54338
82. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 11:3-25
83. González S, Rodrigo L, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Fuentes D, Niño P, Cadahía V, Saro C, Dieguez MA, López-Larrea C (2003) TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 98:1101-1106
84. Gutiérrez A, Scharl M, Sempere L, Holler E, Zapater P, Almenta I, González-Navajas JM, Such J, Wiest R, Rogler G, Francés R (2014) Genetic susceptibility to increased bacterial translocation influences the response to biological therapy in patients with Crohn's disease. *Gut* 63:272-280
85. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häsler R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S (2007) A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 39:207-211
86. Hancock L, Beckly J, Geremia A, Cooney R, Cummings F, Pathan S, Guo C, Warren BF, Mortensen N, Ahmad T, Jewell D (2008) Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 14:1667-1677
87. Hansen JJ (2015) Immune Responses to Intestinal Microbes in Inflammatory Bowel Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 15:61
88. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ (2005) Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 129:50-65
89. Hayashino Y, Noguchi Y, Fukui T (2005) Systematic evaluation and comparison of statistical tests for publication bias. *J Epidemiol* 15:235-243
90. He L, Chen J, Sun J, Peng J, He Q (2018) Protective association of TNFSF15 polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 24:201-210
91. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleynen I, Franke A, Schreiber S, Rutgeerts P, Vermeire S (2009) Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:972-980.e972
92. Higgins JP, Thompson SG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*
93. Hirano A, Yamazaki K, Umeno J, Ashikawa K, Aoki M, Matsumoto T, Nakamura S, Ninomiya T, Matsui T, Hirai F, Kawaguchi T, Takazoe M, Tanaka H, Motoya S, Kiyohara Y, Kitazono T, Nakamura Y,

- Kamatani N, Kubo M (2013) Association study of 71 European Crohn's disease susceptibility loci in a Japanese population. *Inflamm Bowel Dis* 19:526-533
94. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C, Arnott ID, Satsangi J (2005) Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 128:288-296
 95. Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER, Tenesa A, Goldstein DB, Satsangi J (2006) ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis: discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Hum Mol Genet* 15:797-805
 96. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johné A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U (2000) Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:3473-3478
 97. Hradsky O, Lenicek M, Dusatkova P, Bronsky J, Nevoral J, Valtrova V, Kotalova R, Sztitanyi P, Petro R, Starzykova V, Bortlik M, Vitek L, Lukas M, Cinek O (2008) Variants of CARD15, TNFA and PTPN22 and susceptibility to Crohn's disease in the Czech population: high frequency of the CARD15 1007fs. *Tissue Antigens* 71:538-547
 98. Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Duricova D, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Cinek O (2011) Two independent genetic factors responsible for the associations of the IBD5 locus with Crohn's disease in the Czech population. *Inflamm Bowel Dis* 17:1523-1529
 99. Huebner C, Browning BL, Petermann I, Han DY, Philpott M, Barclay M, Geary R, McCulloch A, Demmers P, Ferguson LR (2009) Genetic analysis of MDR1 and inflammatory bowel disease reveals protective effect of heterozygous variants for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15:1784-1793
 100. Jakobsen C, Cleynen I, Andersen PS, Vermeire S, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V (2014) Genetic susceptibility and genotype-phenotype association in 588 Danish children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8:678-685
 101. Jaźwińska-Tarnawska E, Jęskowiak I, Waszczuk E, Mulak A, Głowacka K, Hurkacz M, Paradowski L, Zaleska Z, Wiela-Hojeńska A (2015) Genetic polymorphism of ABCB1 gene (C3435T) in patients with inflammatory bowel diseases. Is there any gender dependency? *Pharmacol Rep* 67:294-298
 102. Jung C, Colombel JF, Lemann M, Beaugerie L, Allez M, Cosnes J, Vernier-Massouille G, Gornet JM, Gendre JP, Cezard JP, Ruemmele FM, Turck D, Merlin F, Zouali H, Libersa C, Dieudé P, Soufir N, Thomas G, Hugot JP (2012) Genotype/phenotype analyses for 53 Crohn's disease associated genetic polymorphisms. *PLoS One* 7:e52223
 103. Kabacam G (2012) Interleukin 23 Receptor, and ATG16L1 Gene Polymorphisms in Inflammatory Bowel Diseases, and the Association With the Clinical Course. *Gastroenterology*
 104. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J (2008) The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 103:2925-2931
 105. Karlsen TH, Hampe J, Wiencke K, Schrumpf E, Thorsby E, Lie BA, Broomé U, Schreiber S, Boberg KM (2007) Genetic polymorphisms associated with inflammatory bowel disease do not confer risk for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 102:115-121
 106. Kato Y, Kubo Y, Iwata D, Kato S, Sudo T, Sugiura T, Kagaya T, Wakayama T, Hirayama A, Sugimoto M, Sugihara K, Kaneko S, Soga T, Asano M, Tomita M, Matsui T, Wada M, Tsuji A (2010) Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm Res* 27:832-840
 107. Kee BP, Ng JG, Ng CC, Hilmi I, Goh KL, Chua KH (2020) Genetic polymorphisms of ATG16L1 and IRGM genes in Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis* 21:29-37
 108. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, Panaccione R, Bitton A, Paré P, Vermeire S, D'Haens G, MacIntosh D, Sandborn WJ, Donner A, Vandervoort MK, Morris JC, Feagan BG (2015) Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 386:1825-1834
 109. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW (2002) Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 285:1-24
 110. Krupoves A, Seidman EG, Mack D, Israel D, Morgan K, Lambrette P, Costea I, Deslandres C, Grimard G, Law L, Levy E, Amre DK (2009) Associations between ABCB1/MDR1 gene polymorphisms and Crohn's disease: a gene-wide study in a pediatric population. *Inflamm Bowel Dis* 15:900-908
 111. Kuenzig ME, Yim J, Coward S, Eksteen B, Seow CH, Barnabe C, Barkema HW, Silverberg MS, Lakatos PL, Beck PL, Fedorak R, Dieleman LA, Madsen K, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan GG (2017) The NOD2-Smoking Interaction in Crohn's Disease is likely Specific to the 1007fs Mutation and may be Explained by Age at Diagnosis: A Meta-Analysis and Case-Only Study. *EBioMedicine* 21:188-196

112. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, Sleiman PM, Imielinski M, Guthery SL, Cucchiara S, Kim CE, Frackelton EC, Annaiah K, Glessner JT, Santa E, Willson T, Eckert AW, Bonkowski E, Shaner JL, Smith RM, Otieno FG, Peterson N, Abrams DJ, Chiavacci RM, Grundmeier R, Mamula P, Tomer G, Piccoli DA, Monos DS, Annese V, Denson LA, Grant SF, Hakonarson H (2008) Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 40:1211-1215
113. Lacher M, Schroepf S, Ballauff A, Lohse P, von Schweinitz D, Kappler R, Koletzko S (2009) Autophagy 16-like 1 rs2241880 G allele is associated with Crohn's disease in German children. *Acta Paediatr* 98:1835-1840
114. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L (2007) Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 13:6134-6139
115. Lakatos PL, Szamosi T, Szilvasi A, Molnar E, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H (2008) ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. *Dig Liver Dis* 40:867-873
116. Lakner L, Csöngéi V, Sarlós P, Járomi L, Sáfrány E, Varga M, Orosz P, Magyari L, Bene J, Miheller P, Tulassay Z, Melegh B (2009) IGR2096a_1 T and IGR2198a_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. *Int J Colorectal Dis* 24:503-507
117. Lappalainen M, Halme L, Turunen U, Saavalainen P, Einarsdottir E, Färkkilä M, Kontula K, Paavola-Sakki P (2008) Association of IL23R, TNFRSF1A, and HLA-DRB1*0103 allele variants with inflammatory bowel disease phenotypes in the Finnish population. *Inflamm Bowel Dis* 14:1118-1124
118. Latiano A, Palmieri O, Valvano MR, D'Inca R, Cucchiara S, Riegler G, Staiano AM, Ardizzone S, Accomando S, de Angelis GL, Corritore G, Bossa F, Annese V (2008) Replication of interleukin 23 receptor and autophagy-related 16-like 1 association in adult- and pediatric-onset inflammatory bowel disease in Italy. *World J Gastroenterol* 14:4643-4651
119. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I (2006) The case of the misleading funnel plot. *Bmj* 333:597-600
120. Laukens D, Georges M, Libioulle C, Sandor C, Mni M, Vander Cruyssen B, Peeters H, Elewaut D, De Vos M (2010) Evidence for significant overlap between common risk variants for Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *PLoS One* 5:e13795
121. Lauriola M, Ugolini G, Rivetti S, Nani S, Rosati G, Zanotti S, Montroni I, Manaresi A, Zattoni D, Belluzzi A, Castellani L, D'Uva G, Mattei G, Taffurelli M, Strippoli P, Solmi R (2011) IL23R, NOD2/CARD15, ATG16L1 and PHOX2B polymorphisms in a group of patients with Crohn's disease and correlation with sub-phenotypes. *Int J Mol Med* 27:469-477
122. Leung E, Hong J, Fraser AG, Merriman TR, Vishnu P, Krissansen GW (2006) Polymorphisms in the organic cation transporter genes SLC22A4 and SLC22A5 and Crohn's disease in a New Zealand Caucasian cohort. *Immunol Cell Biol* 84:233-236
123. Li H, Jin Z, Li X, Wu L, Jin J (2017) Associations between single-nucleotide polymorphisms and inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers in inflammatory bowel disease patients: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 19:1018-1027
124. Li JH, Wu N, Yang HM, Tang HB, Bao DP, Ji JM (2016) Interaction between STAT3 gene polymorphisms and smoking on Crohn's disease susceptibility: a case-control study in a Chinese Han population. *Inflamm Res* 65:573-578
125. Li M, Gao X, Guo CC, Wu KC, Zhang X, Hu PJ (2008) OCTN and CARD15 gene polymorphism in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14:4923-4927
126. Li Y, Feng ST, Yao Y, Yang L, Xing Y, Wang Y, You JH (2014) Correlation between IRGM genetic polymorphisms and Crohn's disease risk: a meta-analysis of case-control studies. *Genet Mol Res* 13:10741-10753
127. Li Y, Chen P, Sun J, Huang J, Tie H, Li L, Li H, Ren G (2016) Meta-analysis of associations between DLG5 R30Q and P1371Q polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Sci Rep* 6:33550
128. Libioulle C, Louis E, Hansoul S, Sandor C, Farnir F, Franchimont D, Vermeire S, Dewit O, de Vos M, Dixon A, Demarche B, Gut I, Heath S, Foglio M, Liang L, Laukens D, Mni M, Zelenika D, Van Gossum A, Rutgeerts P, Belaiche J, Lathrop M, Georges M (2007) Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS Genet* 3:e58
129. Limketkai BN, Parian AM, Shah ND, Colombel JF (2016) Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 22:1209-1218

130. Lin Z, Nelson L, Franke A, Poritz L, Li TY, Wu R, Wang Y, MacNeill C, Thomas NJ, Schreiber S, Koltun WA (2010) OCTN1 variant L503F is associated with familial and sporadic inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 4:132-138
131. Lin Z, Wang Z, Hegarty JP, Lin TR, Wang Y, Deiling S, Wu R, Thomas NJ, Floros J (2017) Genetic association and epistatic interaction of the interleukin-10 signaling pathway in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 23:4897-4909
132. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK (2015) Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 47:979-986
133. López-Hernández R, Valdés M, Campillo JA, Martínez-García P, Salama H, Salgado G, Boix F, Moya-Quiles MR, Minguela A, Sánchez-Torres A, Miras M, García A, Carballo F, Álvarez-López MR, Muro M (2014) Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) promoter gene and response to TNF- α inhibitors in Spanish patients with inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet* 41:63-68
134. López-Hernández R, Valdés M, Campillo JA, Martínez-García P, Salama H, Bolarin JM, Martínez H, Moya-Quiles MR, Minguela A, Sánchez-Torres A, Botella C, Salgado G, Miras M, Carballo F, Muro M (2015) Pro- and anti-inflammatory cytokine gene single-nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet* 42:38-45
135. Lu XC, Tao Y, Wu C, Zhao PL, Li K, Zheng JY, Li LX (2013) Association between variants of the autophagy related gene--IRGM and susceptibility to Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *PLoS One* 8:e80602
136. Lv C, Yang X, Zhang Y, Zhao X, Chen Z, Long J, Zhang Y, Zhong C, Zhi J, Yao G, Jiang B, Zhi F (2012) Confirmation of three inflammatory bowel disease susceptibility loci in a Chinese cohort. *Int J Colorectal Dis* 27:1465-1472
137. Maddox JS, Soltani K (2008) Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use. *Inflamm Bowel Dis* 14:1425-1431
138. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R (2013) European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7:827-851
139. Mao YQ, Dong SQ, Gao M (2015) Association between TNF- α rs1799724 and rs1800629 polymorphisms and the risk of Crohn's disease. *Genet Mol Res* 14:15811-15821
140. Márquez A, Núñez C, Martínez A, Mendoza JL, Taxonera C, Fernández-Arquero M, Díaz-Rubio M, de la Concha EG, Urcelay E (2009) Role of ATG16L1 Thr300Ala polymorphism in inflammatory bowel disease: a Study in the Spanish population and a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 15:1697-1704
141. Martin PK, Cadwell K (2020) Regulation of interferon signaling in response to gut microbes by autophagy. *Gut Microbes* 11:126-134
142. Martínez A, Martín MC, Mendoza JL, Taxonera C, Díaz-Rubio M, de la Concha EG, Urcelay E (2006) Association of the organic cation transporter OCTN genes with Crohn's disease in the Spanish population. *Eur J Hum Genet* 14:222-226
143. Medicine NLo. Medical subject heading <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html> (letzte Aktualisierung 8. Dezember 2020)
144. Medicine NLo. dbSNP pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?cmd=search> (letzte Aktualisierung 26. Mai 2020)
145. Meggyesi N, Kiss LS, Koszarska M, Bortlik M, Duricova D, Lakatos L, Molnar T, Leniček M, Vitek L, Altörjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H, Lukas M, Lakatos PL (2010) NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to IBD in Eastern European patients. *World J Gastroenterol* 16:5233-5240
146. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW (2007) Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 13:2960-2966
147. Melbourne Uo. Human Genome Variation Society <http://www.hgvs.org> (letzte Aktualisierung 23. November 2020)

148. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD (2015) A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 110:444-454
149. Mijac D, Vukovic-Petrovic I, Mijac V, Perovic V, Milic N, Djuranovic S, Bojic D, Popovic D, Culafic D, Krstic M, Jankovic G, Pravica V, Markovic M (2018) MDR1 gene polymorphisms are associated with ulcerative colitis in a cohort of Serbian patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 13:e0194536
150. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul JL, Riché F, Leleu G, Arbibe L, Mignon A, Delpech M, Dhainaut JF (1999) Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama* 282:561-568
151. Mittal RD, Manchanda PK, Bid HK, Ghoshal UC (2007) Analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in inflammatory bowel disease: study from northern India. *J Gastroenterol Hepatol* 22:920-924
152. Moher D (2009, July 16) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Plos Medicine*
153. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T (2015) Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* 110:564-571
154. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142:46-54.e42; quiz e30
155. Morgan SL (2013) *Handbook of Casual Analysis for Social Research*, Springer Dordrecht Heidelberg New York London).
156. Murthy A, Li Y, Peng I, Reichelt M, Katakam AK, Noubade R, Roose-Girma M, DeVoss J, Diehl L, Graham RR, van Lookeren Campagne M (2014) A Crohn's disease variant in Atg16l1 enhances its degradation by caspase 3. *Nature* 506:456-462
157. Na SY, Park SS, Seo JK (2015) Genetic Polymorphisms in Autophagy-Associated Genes in Korean Children With Early-Onset Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61:285-291
158. Nakagome S, Takeyama Y, Mano S, Sakisaka S, Matsui T, Kawamura S, Oota H (2010) Population-specific susceptibility to Crohn's disease and ulcerative colitis; dominant and recessive relative risks in the Japanese population. *Ann Hum Genet* 74:126-136
159. NCBI M. SNPedia <https://www.snpedia.com> (letzte Aktualisierung 7. September 2019)
160. Negoro K, Kinouchi Y, Hiwataishi N, Takahashi S, Takagi S, Satoh J, Shimosegawa T, Toyota T (1999) Crohn's disease is associated with novel polymorphisms in the 5'-flanking region of the tumor necrosis factor gene. *Gastroenterology* 117:1062-1068
161. Newman WG, Zhang Q, Liu X, Amos CI, Siminovitch KA (2009) Genetic variants in IL-23R and ATG16L1 independently predispose to increased susceptibility to Crohn's disease in a Canadian population. *J Clin Gastroenterol* 43:444-447
162. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG (2017) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 390:2769-2778
163. Niriella MA, Liyanage IK, Kodisinghe SK, Silva AP, Rajapakshe N, Nanayakkara SD, Luke D, Silva T, Nawarathne M, Peiris RK, Kalubovila UP, Kumarasena SR, Dissanayake VHW, Jayasekara RW, de Silva HJ (2018) Genetic associations of inflammatory bowel disease in a South Asian population. *World J Clin Cases* 6:908-915
164. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, Ho GT, Tenesa A, Smith L, Anderson N, Arnott ID, Satsangi J (2005) The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 129:1854-1864
165. Nuij V, Peppelenbosch MP, van der Woude CJ, Fuhler GM (2017) Genetic polymorphism in ATG16L1 gene is associated with adalimumab use in inflammatory bowel disease. *J Transl Med* 15:248
166. Okazaki T, Wang MH, Rawsthorne P, Sargent M, Datta LW, Shugart YY, Bernstein CN, Brant SR (2008) Contributions of IBD5, IL23R, ATG16L1, and NOD2 to Crohn's disease risk in a population-based case-control study: evidence of gene-gene interactions. *Inflamm Bowel Dis* 14:1528-1541
167. Onnie CM, Fisher SA, Pattni R, Sanderson J, Forbes A, Lewis CM, Mathew CG (2006) Associations of allelic variants of the multidrug resistance gene (ABCB1 or MDR1) and inflammatory bowel disease and their effects on disease behavior: a case-control and meta-analysis study. *Inflamm Bowel Dis* 12:263-271
168. Oostenbrug LE, Dijkstra G, Nolte IM, van Dullemen HM, Oosterom E, Faber KN, de Jong DJ, van der Linde K, te Meerman GJ, van der Steege G, Kleibeuker JH, Jansen PL (2006) Absence of association

- between the multidrug resistance (MDR1) gene and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 41:1174-1182
169. Orlando G, Law PJ, Palin K, Tuupainen S, Gylfe A, Hänninen UA, Cajuso T, Tanskanen T, Kondelin J, Kaasinen E, Sarin AP, Kaprio J, Eriksson JG, Rissanen H, Knekt P, Pukkala E, Jousilahti P, Salomaa V, Ripatti S, Palotie A, Järvinen H, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A, Böhm J, Mecklin JP, Al-Tassan NA, Palles C, Martin L, Barclay E, Tenesa A, Farrington S, Timofeeva MN, Meyer BF, Wakil SM, Campbell H, Smith CG, Idziaszczyk S, Maughan TS, Kaplan R, Kerr R, Kerr D, Buchanan DD, Win AK, Hopper J, Jenkins M, Lindor NM, Newcomb PA, Gallinger S, Conti D, Schumacher F, Casey G, Taipale J, Cheadle JP, Dunlop MG, Tomlinson IP, Aaltonen LA, Houlston RS (2016) Variation at 2q35 (PNKD and TMBIM1) influences colorectal cancer risk and identifies a pleiotropic effect with inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 25:2349-2359
170. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL (2017) Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 29:1064-1070
171. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A (2008) The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:917-923
172. Ouellette AJ (2010) Paneth cells and innate mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol* 26:547-553
173. Palmieri O, Latiano A, Valvano R, D'Inca R, Vecchi M, Sturniolo GC, Saibeni S, Bossa F, Latiano T, Devoto M, Andriulli A, Annese V (2005) Multidrug resistance 1 gene polymorphisms are not associated with inflammatory bowel disease and response to therapy in Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 22:1129-1138
174. Palmieri O, Latiano A, Valvano R, D'Inca R, Vecchi M, Sturniolo GC, Saibeni S, Peyvandi F, Bossa F, Zagaria C, Andriulli A, Devoto M, Annese V (2006) Variants of OCTN1-2 cation transporter genes are associated with both Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 23:497-506
175. Palomino-Morales RJ, Oliver J, Gómez-García M, López-Nevot MA, Rodrigo L, Nieto A, Alizadeh BZ, Martín J (2009) Association of ATG16L1 and IRGM genes polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis approach. *Genes Immun* 10:356-364
176. Pang Z (2011) Correlation of NOD2, IRGM, ATG16L1 and STAT4 Gene Polymorphism with Crohn's Disease in Chinese Han Population. *Chinese Journal of Gastroenterology*
177. Panwala CM, Jones JC, Viney JL (1998) A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr1a*, spontaneously develop colitis. *J Immunol* 161:5733-5744
178. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV, Jr., Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M (2011) Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 17:1415-1422
179. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO (2014) Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 8:717-725
180. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC, Cardon L, Mathew CG (2007) Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 39:830-832
181. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovitch KA (2004) Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 36:471-475
182. Peng LL, Wang Y, Zhu FL, Xu WD, Ji XL, Ni J (2017) IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8:4849-4863
183. Perricone C, Borgiani P, Romano S, Ciccacci C, Fusco G, Novelli G, Biancone L, Calabrese E, Pallone F (2008) ATG16L1 Ala197Thr is not associated with susceptibility to Crohn's disease or with phenotype in an Italian population. *Gastroenterology* 134:368-370
184. Peter I, Mitchell AA, Ozelius L, Erazo M, Hu J, Doheny D, Abreu MT, Present DH, Ullman T, Benkov K, Korelitz BI, Mayer L, Desnick RJ (2011) Evaluation of 22 genetic variants with Crohn's disease risk in the Ashkenazi Jewish population: a case-control study. *BMC Med Genet* 12:63

185. Peterson N, Guthery S, Denson L, Lee J, Saeed S, Prahalad S, Biank V, Ehlert R, Tomer G, Grand R, Rudolph C, Kugathasan S (2008) Genetic variants in the autophagy pathway contribute to paediatric Crohn's disease. *Gut* 57:1336-1337; author reply 1337
186. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ (2014) Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 63:88-95
187. Polgar N, Csonge V, Szabo M, Zambo V, Melegh BI, Sumegi K, Nagy G, Tulassay Z, Melegh B (2012) Investigation of JAK2, STAT3 and CCR6 polymorphisms and their gene-gene interactions in inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet* 39:247-252
188. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M (2004) Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 5:530-539
189. Prager M, Büttner J, Haas V, Baumgart DC, Sturm A, Zeitz M, Büning C (2012) The JAK2 variant rs10758669 in Crohn's disease: altering the intestinal barrier as one mechanism of action. *Int J Colorectal Dis* 27:565-573
190. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC (2014) [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol* 52:1431-1484
191. Preiß JC (2014, Januar). Aktualisierte S3-leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ 2014
192. Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, Hampe J, Onnie CM, Soars D, Bagnall R, Mirza MM, Sanderson J, Forbes A, Mansfield JC, Lewis CM, Schreiber S, Mathew CG (2007) A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 132:1665-1671
193. Prescott NJ, Dominy KM, Kubo M, Lewis CM, Fisher SA, Redon R, Huang N, Stranger BE, Blaszczyk K, Hudspith B, Parkes G, Hosono N, Yamazaki K, Onnie CM, Forbes A, Dermitzakis ET, Nakamura Y, Mansfield JC, Sanderson J, Hurles ME, Roberts RG, Mathew CG (2010) Independent and population-specific association of risk variants at the IRGM locus with Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 19:1828-1839
194. Pugazhendhi S, Baskaran K, Santhanam S, Ramakrishna BS (2017) Association of ATG16L1 gene haplotype with inflammatory bowel disease in Indians. *PLoS One* 12:e0178291
195. Qasem A, Ramesh S, Naser SA (2019) Genetic polymorphisms in tumour necrosis factor receptors (TNFRSF1A/1B) illustrate differential treatment response to TNF α inhibitors in patients with Crohn's disease. *BMJ Open Gastroenterol* 6:e000246
196. Raelson JV, Little RD, Ruether A, Fournier H, Paquin B, Van Eerdewegh P, Bradley WE, Croteau P, Nguyen-Huu Q, Segal J, Debrus S, Allard R, Rosenstiel P, Franke A, Jacobs G, Nikolaus S, Vidal JM, Szego P, Laplante N, Clark HF, Paulussen RJ, Hooper JW, Keith TP, Belouchi A, Schreiber S (2007) Genome-wide association study for Crohn's disease in the Quebec Founder Population identifies multiple validated disease loci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:14747-14752
197. Repnik K, Potočnik U (2011) Haplotype in the IBD5 region is associated with refractory Crohn's disease in Slovenian patients and modulates expression of the SLC22A5 gene. *J Gastroenterol* 46:1081-1091
198. Repnik K, Potočnik U (2016) eQTL analysis links inflammatory bowel disease associated 1q21 locus to ECM1 gene. *J Appl Genet* 57:363-372
199. Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS, Lindblad K, Steinhart H, Cohen Z, Delmonte T, Kocher K, Miller K, Guschwan S, Kulbokas EJ, O'Leary S, Winchester E, Dewar K, Green T, Stone V, Chow C, Cohen A, Langelier D, Lapointe G, Gaudet D, Faith J, Branco N, Bull SB, McLeod RS, Griffiths AM, Bitton A, Greenberg GR, Lander ES, Siminovitch KA, Hudson TJ (2001) Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet* 29:223-228
200. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR (2007) Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 39:596-604
201. Roberts RL, Geary RB, Hollis-Moffatt JE, Miller AL, Reid J, Abkevich V, Timms KM, Gutin A, Lanchbury JS, Merriman TR, Barclay ML, Kennedy MA (2007) IL23R R381Q and ATG16L1 T300A are strongly associated with Crohn's disease in a study of New Zealand Caucasians with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 102:2754-2761

202. Roberts RL, Hollis-Moffatt JE, Gearry RB, Kennedy MA, Barclay ML, Merriman TR (2008) Confirmation of association of IRGM and NCF4 with ileal Crohn's disease in a population-based cohort. *Genes Immun* 9:561-565
203. Rufini S, Ciccacci C, Di Fusco D, Ruffa A, Pallone F, Novelli G, Biancone L, Borgiani P (2015) Autophagy and inflammatory bowel disease: Association between variants of the autophagy-related IRGM gene and susceptibility to Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 47:744-750
204. Ryan BM, Wolff RK, Valeri N, Khan M, Robinson D, Paone A, Bowman ED, Lundgreen A, Caan B, Potter J, Brown D, Croce C, Slattery ML, Harris CC (2014) An analysis of genetic factors related to risk of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer Epidemiol* 38:583-590
205. Salem M, Nielsen OH, Nys K, Yazdanyar S, Seidelin JB (2015) Impact of T300A Variant of ATG16L1 on Antibacterial Response, Risk of Culture Positive Infections, and Clinical Course of Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 6:e122
206. Santana G, Bendicho MT, Santana TC, Reis LB, Lemaire D, Lyra AC (2011) The TNF- α -308 polymorphism may affect the severity of Crohn's disease. *Clinics (Sao Paulo)* 66:1373-1378
207. Santos MPC, Gomes C, Torres J (2018) Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 31:14-23
208. Sashio H, Tamura K, Ito R, Yamamoto Y, Bamba H, Kosaka T, Fukui S, Sawada K, Fukuda Y, Tamura K, Satomi M, Shimoyama T, Furuyama J (2002) Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively. *Immunogenetics* 53:1020-1027
209. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55:749-753
210. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, Stange E, Herfarth H, Schoelmerich J, Gregor M, Walker S, Cascorbi I, Roots I, Brinkmann U, Zanger UM, Eichelbaum M (2003) Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124:26-33
211. Scolari BL, dos Santos E, Ferreira LE, França PH, Kleinubing H, Jr., Kotze PG, Pinho Mde S (2014) T300A genetic polymorphism: a susceptibility factor for Crohn's disease? *Arq Gastroenterol* 51:97-101
212. Senhaji N, Kassogue Y, Fahimi M, Serbati N, Badre W, Nadifi S (2015) Genetic Polymorphisms of Multidrug Resistance Gene-1 (MDR1/ABCB1) and Glutathione S-Transferase Gene and the Risk of Inflammatory Bowel Disease among Moroccan Patients. *Mediators Inflamm* 2015:248060
213. Senhaji N, Serrano A, Badre W, Serbati N, Karkouri M, Zaid Y, Nadifi S, Martin J (2016) Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort. *Genes Immun* 17:60-65
214. Serbati N, Senhaji N, Diakite B, Badre W, Nadifi S (2014) IL23R and ATG16L1 variants in Moroccan patients with inflammatory bowel disease. *BMC Res Notes* 7:570
215. Seth P, Wu X, Huang W, Leibach FH, Ganapathy V (1999) Mutations in novel organic cation transporter (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter, with differential effects on the organic cation transport function and the carnitine transport function. *J Biol Chem* 274:33388-33392
216. Shao BZ, Yao Y, Zhai JS, Zhu JH, Li JP, Wu K (2021) The Role of Autophagy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Physiol* 12:621132
217. Shen X, Wan Q, Zhao R, Wu Y, Wang Y, Cui Y, Su X, Wu X (2021) Inflammatory bowel diseases and the risk of adverse health outcomes: Umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Dig Liver Dis*
218. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV, Jr., Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF (2005) Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19 Suppl A:5a-36a
219. Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V (2006) Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science* 313:1438-1441
220. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M (2008) Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 14:40-46
221. Slatkin M (2008) Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet* 9:477-485

222. Song Y, Wu KC, Zhang L, Hao ZM, Li HT, Zhang LX, Qiao TD, Li CN, Fan DM (2005) Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis* 6:170-174
223. Stankovic B, Dragasevic S, Popovic D, Zukic B, Kotur N, Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Lukic S, Milosavljevic T, Nikcevic G, Pavlovic S (2015) Variations in inflammatory genes as molecular markers for prediction of inflammatory bowel disease occurrence. *J Dig Dis* 16:723-733
224. Strisciuglio C, Auricchio R, Martinelli M, Staiano A, Giugliano FP, Androozzi M, De Rosa M, Giannetti E, Gianfrani C, Izzo P, Troncone R, Miele E (2014) Autophagy genes variants and paediatric Crohn's disease phenotype: a single-centre experience. *Dig Liver Dis* 46:512-517
225. Su Y, Zhao H (2020) Predisposition of Inflammatory Bowel Disease Is Influenced by IL-8, IL-10, and IL-18 Polymorphisms: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*:1-8
226. Sugimoto K (2008) Role of STAT3 in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14:5110-5114
227. Sun W, Han X, Wu S, Yang C (2016) Tonsillectomy and the risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 31:1085-1094
228. Sventoraityte J, Zvirbliene A, Franke A, Kwiatkowski R, Kiudelis G, Kupcinskis L, Schreiber S (2010) NOD2, IL23R and ATG16L1 polymorphisms in Lithuanian patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 16:359-364
229. Sýkora J, Subrt I, Didek P, Siala K, Schwarz J, Machalová V, Varvarovská J, Pazdiora P, Pozler O, Stozický F (2006) Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G-->A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42:479-487
230. Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, Sai Y, Oku A, Shimane M, Tsuji A (1997) Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett* 419:107-111
231. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, Takahashi M, Kurata Y, Kigawa J, Higuchi S, Terakawa N, Otsubo K (2001) Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 297:1137-1143
232. Tang Y, Tan SA, Iqbal A, Li J, Glover SC (2019) STAT3 Genotypic Variant rs744166 and Increased Tyrosine Phosphorylation of STAT3 in IL-23 Responsive Innate Lymphoid Cells during Pathogenesis of Crohn's Disease. *J Immunol Res* 2019:9406146
233. Tavares M, de Lima C, Fernandes W, Martinelli V, de Lucena M, Lima F, Telles A, Brandão L, de Melo Júnior M (2016) Tumour necrosis factor-alpha (-308G/A) promoter polymorphism is associated with ulcerative colitis in Brazilian patients. *Int J Immunogenet* 43:376-382
234. Teimoori-Toolabi L, Samadpoor S, Mehtash A, Ghadir M, Vahedi H (2018) Among autophagy genes, ATG16L1 but not IRGM is associated with Crohn's disease in Iranians. *Gene* 675:176-184
235. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC (1987) Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:7735-7738
236. Tomer G, Wetzler G, Keddache M, Denson LA (2009) Polymorphisms in the IBD5 locus are associated with Crohn disease in pediatric Ashkenazi Jewish patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48:531-537
237. Törkvist L, Noble CL, Lördal M, Sjöqvist U, Lindfors U, Nimmo ER, Löfberg R, Russell RK, Satsangi J (2007) Contribution of the IBD5 locus to Crohn's disease in the Swedish population. *Scand J Gastroenterol* 42:200-206
238. Török HP, Glas J, Tonenchi L, Lohse P, Müller-Myhsok B, Limbersky O, Neugebauer C, Schnitzler F, Seiderer J, Tillack C, Brand S, Brännler G, Jagiello P, Epplen JT, Griga T, Klein W, Schiemann U, Folwaczny M, Ochsenkühn T, Folwaczny C (2005) Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut* 54:1421-1427
239. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L (2017) Crohn's disease. *Lancet* 389:1741-1755
240. Tosa M, Negoro K, Kinouchi Y, Abe H, Nomura E, Takagi S, Aihara H, Oomori S, Sugimura M, Takahashi K, Hiwatashi N, Takahashi S, Shimosegawa T (2006) Lack of association between IBD5 and Crohn's disease in Japanese patients demonstrates population-specific differences in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 41:48-53
241. Tsianos VE, Kostoulas C, Gazouli M, Frilingos S, Georgiou I, Christodoulou DK, Katsanos KH, Tsianos EV (2020) ATG16L1 T300A polymorphism is associated with Crohn's disease in a Northwest Greek cohort, but ECM1 T130M and G290S polymorphisms are not associated with ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol* 33:38-44

242. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel JF, Atreja A (2014) Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 109:1728-1738
243. Urcelay E, Mendoza JL, Martín MC, Mas A, Martínez A, Taxonera C, Fernandez-Arquero M, Díaz-Rubio M, de la Concha EG (2006) MDR1 gene: susceptibility in Spanish Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 12:33-37
244. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Drummond HE, Smith L, Anderson NH, Davies G, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Wilson DC, Satsangi J (2008) Autophagy gene ATG16L1 influences susceptibility and disease location but not childhood-onset in Crohn's disease in Northern Europe. *Inflamm Bowel Dis* 14:338-346
245. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Drummond HE, G D, Wilson DC, Satsangi J (2009) Germline variants of IRGM in childhood-onset Crohn's disease. *Gut* 58:610-611
246. Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, Fekete B, Karádi I, Füst G (2003) Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics* 55:247-252
247. Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, Claessens G, van Schuerbeeck N, Joossens S, Ferrante M, Henckaerts L, Bueno de Mesquita M, Vlietinck R, Rutgeerts P (2005) Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology* 129:1845-1853
248. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP (2007) The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 50:839-855
249. Wagner J, Sim WH, Ellis JA, Ong EK, Catto-Smith AG, Cameron DJ, Bishop RF, Kirkwood CD (2010) Interaction of Crohn's disease susceptibility genes in an Australian paediatric cohort. *PLoS One* 5:e15376
250. Waller S, Tremelling M, Bredin F, Godfrey L, Howson J, Parkes M (2006) Evidence for association of OCTN genes and IBD5 with ulcerative colitis. *Gut* 55:809-814
251. Wang H, Zhou S, Zhang J, Lei S, Zhou J (2019) Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 49 case-control studies. *Immunol Res* 67:142-150
252. Wang J, Wang X, Yang H, Wu D, Wang L, Qian J (2011) Contribution of the IBD5 locus to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Hum Genet* 129:597-609
253. Wang MH, Okazaki T, Kugathasan S, Cho JH, Isaacs KL, Lewis JD, Smoot DT, Valentine JF, Kader HA, Ford JG, Harris ML, Oliva-Hemker M, Cuffari C, Torbenson MS, Duerr RH, Silverberg MS, Rioux JD, Taylor KD, Nguyen GC, Wu Y, Datta LW, Hooker S, Dassopoulos T, Kittles RA, Kao LW, Brant SR (2012) Contribution of higher risk genes and European admixture to Crohn's disease in African Americans. *Inflamm Bowel Dis* 18:2277-2287
254. Wang Q, Xu KQ, Qin XR, Wen L, Yan L, Wang XY (2016) Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 48:1425-1431
255. Wang Z, Xu B, Zhang H, Fan R, Zhou J, Zhong J (2014) Association between STAT3 gene polymorphisms and Crohn's disease susceptibility: a case-control study in a Chinese Han population. *Diagn Pathol* 9:104
256. Waterman M, Xu W, Stempak JM, Milgrom R, Bernstein CN, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Silverberg MS (2011) Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlations with pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 17:1936-1942
257. Weersma RK, Zhernakova A, Nolte IM, Lefebvre C, Rioux JD, Mulder F, van Dullemen HM, Kleibeuker JH, Wijmenga C, Dijkstra G (2008) ATG16L1 and IL23R are associated with inflammatory bowel diseases but not with celiac disease in the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 103:621-627
258. Weersma RK, Stokkers PC, Cleynen I, Wolfkamp SC, Henckaerts L, Schreiber S, Dijkstra G, Franke A, Nolte IM, Rutgeerts P, Wijmenga C, Vermeire S (2009) Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort. *Am J Gastroenterol* 104:630-638
259. Wei SC, Ni YH, Yang HI, Su YN, Chang MC, Chang YT, Shieh MJ, Wang CY, Wong JM (2011) A hospital-based study of clinical and genetic features of Crohn's disease. *J Formos Med Assoc* 110:600-606
260. Wilson AG (1993) An Allelic Polymorphism within the Human Tumor Necrosis Factor α Promoter Region Is Strongly Associated with HLA A1, B8, and DR3 Alleles. *Journal of Experimental Medicine* Volume 177
261. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW (1997) Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:3195-3199

262. Wolfkamp SC, Te Velde AA, Weersma RK, Ponsioen CY, Stokkers PC (2010) Is there a role for Crohn's disease-associated autophagy genes ATG16L1 and IRGM in formation of granulomas? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:933-937
263. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN (2017) Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 46:780-789
264. Xuan C, Zhang BB, Yang T, Deng KF, Li M, Tian RJ (2012) Association between OCTN1/2 gene polymorphisms (1672C-T, 207G-C) and susceptibility of Crohn's disease: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 27:11-19
265. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Iida A, Onouchi Y, Hata A, Nakamura Y (2004) Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn disease. *J Hum Genet* 49:664-668
266. Yamazaki K, Onouchi Y, Takazoe M, Kubo M, Nakamura Y, Hata A (2007) Association analysis of genetic variants in IL23R, ATG16L1 and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients. *J Hum Genet* 52:575-583
267. Yamazaki K, Takahashi A, Takazoe M, Kubo M, Onouchi Y, Fujino A, Kamatani N, Nakamura Y, Hata A (2009) Positive association of genetic variants in the upstream region of NKX2-3 with Crohn's disease in Japanese patients. *Gut* 58:228-232
268. Yang QF, Chen BL, Zhang QS, Zhu ZH, Hu B, He Y, Gao X, Wang YM, Hu PJ, Chen MH, Zeng ZR (2015) Contribution of MDR1 gene polymorphisms on IBD predisposition and response to glucocorticoids in IBD in a Chinese population. *J Dig Dis* 16:22-30
269. Yang SK, Lee SG, Cho YK, Lim J, Lee I, Song K (2006) Association of TNF-alpha/LTA polymorphisms with Crohn's disease in Koreans. *Cytokine* 35:13-20
270. Yang SK, Ye BD, Song K (2015) ATG16L1 contributes to Crohn's disease susceptibility in Koreans: overmuch concern for ethnic difference? *Gut* 64:687-688
271. Zallot C, Peyrin-Biroulet L (2012) Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis* 30 Suppl 3:67-72
272. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD (2007) Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 56:61-72
273. Zeng L, Pang Z (2011) Association of IRGM and ATG16L1 gene polymorphisms with Crohn's disease in the Chinese Han population. *Chinese Journal of Gastroenterology*
274. Zhang BB, Liang Y, Yang B, Tan YJ (2017) Association between ATG16L1 gene polymorphism and the risk of Crohn's disease. *J Int Med Res* 45:1636-1650
275. Zhang J, Chen J, Gu J, Guo H, Chen W (2014) Association of IL23R and ATG16L1 with susceptibility of Crohn's disease in Chinese population. *Scand J Gastroenterol* 49:1201-1206
276. Zhang J, Wu J, Peng X, Song J, Wang J, Dong W (2014) Associations between STAT3 rs744166 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *PLoS One* 9:e109625
277. Zintzaras E (2012) Is there evidence to claim or deny association between variants of the multidrug resistance gene (MDR1 or ABCB1) and inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 18:562-572
278. Zipperlen K, Peddle L, Melay B, Hefferton D, Rahman P (2005) Association of TNF-alpha polymorphisms in Crohn disease. *Hum Immunol* 66:56-59

Danksagung

Abschließend gilt mein Dank all denjenigen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Als erstes möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer, Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, danken, welcher mir das Thema dieser Arbeit übertragen hat. Er unterstützte mich mit seiner fachkundigen Expertise während der Literaturrecherche, sowie der statistischen Auswertung und dem Schreibprozess selbst. Auch in schwierigen Zeiten der Corona Pandemie war er via MS Teams oder per Telefon immer erreichbar und beantwortete mit geduldig alle meine Fragen - dafür möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Des Weiteren gilt ein besonderer Dank meinem Freund, Dominik Dannehl, der mir ebenfalls mit seiner langjährigen wissenschaftlichen Erfahrung beratend zur Seite stand und mich immer unterstützte. Wenn Unklarheiten bestanden, konnte ich mich immer an ihn wenden. Danke dafür!

Ein besonderer Dank gilt zudem den Doktoranden Laura Stini und Lukas Schmitt, welche ebenfalls unter Prof. Dr. Wagenpfeil promovierten und bei jeglichen Fragen ein offenes Ohr hatten. Beide gaben mir zahlreiche Tipps während der Literaturrecherche und der statistischen Auswertung. Danke Euch beiden!

Zuletzt gilt ein großer Dank meinen Eltern, Ernst und Manuela Fetzer, die mich während meiner gesamten schulischen und akademischen Laufbahn unterstützten. Ohne sie wäre dieses Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen und dafür möchte ich mich von ganzem Herzen bei Euch bedanken!

Lebenslauf

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

