

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

# **Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Asthma bronchiale anhand von Polymorphismen**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2023

Vorgelegt von

Kevin Marco Paul

Geboren 02.09.1994 in Neunkirchen(Saar)

Tag der Promotion: 11.03.2024

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

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Heinrike Wilkens

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Aktueller Kenntnisstand	5
2.1. Definition	5
2.2. Prävalenz	5
2.3. Ätiologie	6
2.4. Protektive und Risikofaktoren	7
2.5. Diagnostik	9
2.6. Therapie	10
2.7. Untersuchte Gene	12
2.7.1. ORMDL3	14
2.7.2. ADRB2	14
2.7.3. ADAM33	16
2.7.4. Linkage Disequilibrium und Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	16
3. Material und Methodik	18
3.1. Arbeitshypothese und Fragestellung	18
3.2. Literaturrecherche	19
3.3. Statistische Auswertung	20
4. Ergebnisse	26
4.1. ORMDL3 Polymorphismus rs7216389	26
4.1.1. Analyse des Polymorphismus rs7216389 im dominanten Modell	29
4.1.2. des Polymorphismus rs7216389 im rezessiven Modell	36
4.2. ADRB2 Polymorphismus rs1042713	43
4.2.1. Analyse des Polymorphismus rs1042712 im dominanten Modell	47
4.2.2. Analyse des Polymorphismus rs1042712 im rezessiven Modell	54
4.3. ADAM33	60
4.3.1. ADAM33 Polymorphismus rs2280090	60
4.3.1.1. Analyse des Polymorphismus rs2280090 im dominanten Modell	63
4.3.1.2. Analyse des Polymorphismus rs2280090 im rezessiven Modell	69
4.3.2. ADAM33 Polymorphismus rs2280091	75
4.3.2.1. Analyse des Polymorphismus rs2280091 im dominanten Modell	79
4.3.2.2. Analyse des Polymorphismus rs2280091 im rezessiven Modell	85
5. Diskussion	91
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	93
5.1.1. rs7216389	94
5.1.2. rs1042713	95
5.1.3. rs2280090	96
5.1.4. rs2280091	97
5.2. Limitationen und Bedeutung der Metaanalyse	98

6. Literaturverzeichnis	100
7. Abkürzungsverzeichnis	108
8. Danksagung	109
9. Lebenslauf	110

---

## 1. Zusammenfassung

Asthma ist eine chronische Erkrankung der Atemwege, welche durch eine chronische Entzündung der Atemwege, eine bronchiale Hyperreagibilität sowie ein Remodeling der Atemwege charakterisiert ist. Die Symptomatik kann dabei im zeitlichen Verlauf sowie zwischen den Patienten variieren<sup>[34]</sup> und äußert sich beispielsweise in einer thorakalen Enge, Dyspnoe, Husten oder Giemen.

Im Jahr 2019 litten etwa 262 Millionen Menschen an Asthma<sup>[83]</sup>, in Deutschland liegt die Prävalenz zwischen 4,5%<sup>[85]</sup> und 5,9%<sup>[15]</sup>. Hierbei ist die Tendenz weltweit zunehmend. Multiple Faktoren wirken dabei risikoerhöhend, an Asthma zu erkranken. Bereits pränatal kann eine mütterliche Einnahme von Antibiotika oder Paracetamol zu einer Entwicklung von Asthma beitragen<sup>[16]</sup>. Auch bestimmte virale Infektionen im Kindesalter bewirken eine Steigerung dieses Risikos<sup>[16, 78]</sup>, demgegenüber steht eine Reduktion des Risikos durch Exposition von Bakterien<sup>[16]</sup>. Ebenfalls ist eine genetische Komponente lange bekannt, das Risiko, an Asthma zu erkranken, ist um bis zu 315% höher, falls die Mutter Asthmatikerin ist<sup>[16]</sup>.

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung von Asthma ist die genetische Komponente ein weit erforschtes Feld, so wurden bereits 878 SNPs mit Asthma assoziiert<sup>[22]</sup>. Die Studienlage zu den einzelnen SNPs ist jedoch sehr heterogen und liefert zum Teil gegensätzliche Ergebnisse, weshalb in dieser Metaanalyse vier Polymorphismen auf drei Genen näher betrachtet wurden.

In Studien sowie Mausmodellen wurde bei diesen Genen eine Assoziation zu Asthma sowie der charakteristischen Trias festgestellt, so wurde bei ORMDL3 gezeigt, dass eine Überexpression zu einer Steigerung des Remodelling und verstärkten bronchialen Hyperreagibilität führt<sup>[55]</sup>, der untersuchte Polymorphismus rs7216389 führt zu einer vermehrten Expression von ORDML3<sup>[58]</sup>. Bei ADRB2 konnte gezeigt werden, dass eine chronische Aktivierung der  $\beta$ 2-Adrenozeptoren ein Remodeling der Atemwege durch vermehrtes Auftreten von mukösen Drüsen sowie eine verstärkte bronchiale Hyperreagibilität führt<sup>[59]</sup>, außerdem erhöht ein dauerhafter Gebrauch von  $\beta$ 2-Mimetika die Sterblichkeit bei Asthmapatienten<sup>[19]</sup>. Der hier betrachtete SNP rs1042713 führt zu einem Austausch der Aminosäure Glycin zu Arginin im Protein und hat eine geringere Downregulation des Rezeptors zur Folge<sup>[42]</sup>. ADAM33 konnte eine Beteiligung am Remodeling der Atemwege sowie bei der bronchialen Hyperreagibilität nachgewiesen werden<sup>[17]</sup>, hier wurden die beiden Polymorphismen rs2280090 sowie rs2280091 untersucht. Weiterhin erfolgten Analysen, ob das Alter oder die Herkunft einen moderierenden Einfluss auf den Effekt des Polymorphismus hat.

Für rs7216389 konnte sowohl im dominanten als auch rezessiven Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden mit einer Odds Ratio von 1,35 (95%-KI 1,18 - 1,56)

respektive 1,39 (95%-KI 1,27 - 1,52). Es konnte kein signifikanter Effekt der Moderatorvariablen festgestellt werden.

Bei dem Polymorphismus rs1042713 zeigte sich in beiden Modellen kein signifikantes Ergebnis, in der Moderatoranalyse bezüglich der Herkunft zeigte sich in der arabischen Subgruppe eine signifikant erniedrigte Wahrscheinlichkeit, an Asthma zu erkranken, mit einer Odds Ratio von 0,41 (95%-KI 0,26 - 0,63). Auch konnte ein signifikanter Unterschied zu den weiteren Studien gezeigt werden, sodass hier eine moderierende Wirkung der Herkunft anzunehmen ist. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Subgruppe aus lediglich vier Studien gebildet wurde und somit die Aussagekraft beschränkt ist.

Sowohl bei rs2280090 als auch rs2280091 zeigten sich in beiden Modellen kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Moderatoranalyse bezüglich des Alters zeigte bei rs2280091 im dominanten Modell ein signifikantes Ergebnis für Kinder und Jugendliche mit einer Odds Ratio von 1,82 (95%-KI 1,003 - 3,310), jedoch konnte das Alter nicht als Moderatorvariable identifiziert werden. Vielmehr ist der Unterschied zur Gruppe der Erwachsenen durch die hohe Heterogenität zwischen den einzelnen Studien sowie einen hohen Standardfehler zu erklären.

,

---

## Summary

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by chronic airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and airway remodeling. Symptoms may vary over time as well as between patients<sup>[34]</sup>, who can present dyspnoea, cough, wheezing or chest tightness. The prevalence in Germany is between 4,5%<sup>[85]</sup> and 5,9%<sup>[15]</sup>, globally speaking there were approximately 262 million people who suffered from asthma in 2019 with an increasing trend in the last decades<sup>[83]</sup>.

Multiple factors have been identified, which are correlated to an increased risk of developing asthma. Starting in the womb, a maternal intake of antibiotics or acetaminophen can increase this risk<sup>[16]</sup>. Certain viral infections in the childhood can also increase the risk of developing asthma<sup>[16, 78]</sup>, on the other hand it has been shown that exposure to bacteria can decrease the risk<sup>[16]</sup>. Furthermore, a genetic influence is also well known; the risk of developing asthma is up to 315% higher if the mother is asthmatic<sup>[16]</sup>.

Due to the increasing importance of asthma, the genetic component is a widely researched field, with 878 SNPs already associated with asthma<sup>[22]</sup>. However, studies on single SNPs are quite heterogenous and sometimes show contradictory results. Therefore, this meta-analysis examined four polymorphisms on three different genes in more detail.

In studies as well as mouse models, these genes were found to be associated with asthma as well as the characteristic triad. For ORMDL3, it was shown that overexpression leads to an increase in remodeling and enhanced bronchial hyperresponsiveness<sup>[55]</sup>, the investigated polymorphism rs7216389 leads to increased expression of ORMDL3<sup>[58]</sup>. In ADRB2, chronic activation of  $\beta$ 2-adrenoceptors has been shown to lead to airway remodeling due to mucous metaplasia as well as increased bronchial hyperresponsiveness<sup>[59]</sup>. In addition, prolonged use of  $\beta$ 2-mimetics raises mortality in asthma patients<sup>[19]</sup>. The observed SNP rs1042713 causes a variation of the amino acid glycine to arginine, which results in a lower down regulation of the receptor<sup>[42]</sup>. ADAM33 was related to airway remodeling and bronchial hyperresponsiveness<sup>[17]</sup>. Two polymorphisms were analyzed, rs2280090 as well as rs2280091. Additionally, analyses have been conducted in order to examine whether age or origin had a moderating impact on the effect of the polymorphism.

For rs7216389 a statistically significant result could be shown in both the dominant and recessive model with an odds ratio of 1.35 (95% CI 1.18 - 1.56) and 1.39 (95% CI 1.27 - 1.52), respectively. No significant effect of the moderator variables could be detected.

Regarding the SNP rs1042713, there was no significant result found in both models. However, the moderator analysis of the Arab subgroup presented a statistically significant result with an odds ratio of 0,41 (95%-CI 0,26 - 0,63), also there was a significant difference between the Arab and the Asian subgroup, also between the Arab and the non-Arab studies. Nevertheless, this underlies some limitation due to the relatively small sample size of the Arab subgroup.

Concerning ADAM33, neither rs2280090 nor rs2280091 showed a statistically significant result in either model. Moderator analysis of origin also presented no significant finding in both SNPs. The exploration of a potentially moderating effect of the age showed for the dominant model of rs2280091 a statistically significant result for the subgroup of the children with an odds ratio of 1,82 (95%-CI 1,003 - 3,310), but age could not be verified as a moderator variable. More likely, the difference to the adult subgroup can be attributed to the high between-study heterogeneity as well as the high standard error in each subgroup.

---

## 2. Aktueller Kenntnisstand zu Asthma

### 2.1 Definition

Asthma (bronchiale) (ICD-10: J45.-) ist durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert. Die möglichen Symptome wie Dyspnoe, Giemen, Husten oder einem thorakalen Engegefühl sind interindividuell sowie im zeitlichen Verlauf unterschiedlich ausgeprägt. Einhergehend mit einer bronchialen Hyperreagibilität kommt es zu einer variablen Verminderung der expiratorischen Atemleistung, welche reversibel ist. Die Symptomatik kann wechselhaft, von asymptomatischen Phasen bis hin zur potentiell lebensbedrohlichen Exacerbation ausgeprägt sein. [15, 31, 34]

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, welche sich in verschiedene Phänotypen unterteilen lässt. Die häufigsten hierbei sind<sup>[34]</sup>:

- Allergisches Asthma: Das allergische Asthma beginnt oft in der Kindheit und ist häufig mit einer Eigen- oder Familienanamnese von weiteren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, wie die atopische Dermatitis oder die allergische Rhinokonjunktivitis assoziiert.
- Nichtallergisches Asthma: Das nichtallergische Asthma kann durch respiratorische Infekte, einer Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidale Antirheumatika oder durch körperliche Anstrengung verursacht sein
- Late-onset-Asthma: Diese Form des Asthmas tritt erstmalig bei Erwachsenen, vorrangig bei Frauen, auf und ist meist nichtallergischer Genese.
- Cough-Variant-Asthma: Diese Variante des Asthmas zeichnet sich durch einen chronischen, unproduktiven Husten sowie eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität aus. Weitere Asthmasymptome fehlen.
- Asthma mit Adipositas, da Adipositas sowohl die Krankheitsentwicklung und -ausprägung als auch mögliche Therapien beeinflusst

Da sowohl die nationale Versorgungsleitlinie<sup>[15]</sup> als auch die Global Initiative for Asthma<sup>[31]</sup> nur ‚Asthma‘ als Bezeichnung verwenden, wird analog hierzu in dieser Publikation ebenfalls diese Bezeichnung verwendet. Hiervon abzugrenzen und nicht Teil dieser Arbeit ist das Asthma cardiale, welches bei Linksherzinsuffizienz auftreten kann.

### 2.2 Prävalenz

Die Prävalenz von Asthma in Deutschland beträgt etwa 5,9% bei den Erwachsenen und 5,1% bei Kindern und Jugendlichen, errechnet aus den Abrechnungsdaten der kassenärztlichen Versorgung 2016<sup>[15]</sup>. Eine Studie der AOK aus dem Jahr 2018 zeigte eine deutschlandweite Prävalenz von 4,5% an Asthma erkrankten Patienten bzw. 4.2%, welche eine medikamentöse Therapie erhalten<sup>[85]</sup>.

Weltweit gab es im Jahr 2019 etwa 262 Millionen an Asthma erkrankte Personen sowie 461.000 Todesfälle durch Asthma. Hier zeigt sich eine Zunahme der Fälle im Zeitraum von 2010 bis 2019 um 15,7% [83].

## 2.3 Ätiologie

Die Ätiologie von Asthma bronchiale sowie die Zunahme der Prävalenz ist multifaktoriell bedingt.

Eine zentrale Rolle in der Ätiologie nimmt die chronische Entzündung der Atemwege ein, welcher eine komplexe Pathophysiologie zugrunde liegt. Hier werden verschiedenste Zellen, wie T-Zellen, Mastzellen, Makrophagen oder eosinophile Granulozyten involviert, welche durch Ausschüttung von proinflammatorischen oder zytotoxischen Mediatoren die Entzündungsreaktion ebenfalls modulieren können<sup>[12]</sup>.

Durch Aktivierung der glatten Muskulatur während dieser Entzündungsreaktion kommt es bedingt durch die Tonuserhöhung zu einer Obstruktion der Atemwege. Mediatoren wie Histamin oder Cysteinyl-Leukotriene (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>) können hierbei eine Kontraktion der Muskulatur initiieren, Entzündungsmediatoren erhöhen die Kontraktilität der glatten Muskulatur<sup>[50]</sup>, was verstärkend auf die bronchiale Obstruktion wirkt. Die Ausschüttung von Histamin durch Mastzellen oder Cysteinyl-Leukotriene durch vorrangig eosinophile Granulozyten führt zu einer Ödembildung in den Atemwegen sowie einer verstärkten Sekretion von Mukus, wodurch die Obstruktion ebenfalls begünstigt wird<sup>[12,50]</sup>.

Die bronchiale Hyperreagibilität wird ebenfalls durch die chronische Entzündungsreaktion, unter anderem durch Ausschüttung der Cytokine TNF- $\alpha$  oder GM-CSF moduliert<sup>[12]</sup>, hier konnte auch eine genetische Komponente und ein Zusammenhang mit dem Serum-IgE-Spiegel identifiziert werden<sup>[62]</sup>.

Eine weitere Folge der chronischen Entzündung der Atemwege ist der Umbau (Remodeling) der Atemwege<sup>[12, 34]</sup>. Hierbei kommt es zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur, welche bei Asthmatischer auf das bis zu drei- bis vierfache erhöht sein kann. Dies führt konsekutiv zu einer Einengung des Lumens sowie eines stark erhöhten Atemwegwiderstandes bei Bronchokonstriktion. Ebenso kann ein vermehrtes Auftreten von mukösen Drüsen beobachtet werden, teilweise auch in den peripheren Bronchiolen, wo diese in der Regel bei Gesunden nicht auftreten. Dies spielt vor allem bei letal verlaufenden Exazerbationen eine Rolle. Hier lässt sich bei der Mehrheit der Fälle eine Verlegung der Atemwege durch die stark gesteigerte Mukusproduktion feststellen, wodurch ein suffizienter Gasaustausch letztendlich verhindert wird<sup>[50]</sup>.

Im Rahmen des Remodelings kommt es außerdem noch zu weiteren Umbauvorgängen, so kann in der Lamina fibroreticularis eine Einlagerung von Retikulin beobachtet werden, was zu einer ‚Fibrosierung‘ und Verdickung der Membran führt. Auch kann eine verstärkte Vaskularisierung beobachtet werden. Hierbei ist eine Zunahme des Lumens der subendothelialen Kapillaren zu beobachten, zudem ist eine Angiogenese zu beobachten.

Diese neu gebildeten Gefäße haben eine gesteigerte Permeabilität und tragen somit zu dem bestehenden Ödem bei, auch kommt es durch Zunahme der Gefäße zu einer Verdickung der Bronchialwand und somit zu einer weiteren mechanischen Verengung der Atemwege. Da diese Umbauvorgänge zum Teil irreversibel sind, kommt es besonders bei Patienten mit schwerem Asthma im Verlauf der Krankheit zu einer kontinuierlichen Abnahme der Lungenfunktion<sup>[50]</sup>.

## **2.4 Protektive sowie Risikofaktoren für die Entstehung von Asthma**

So heterogen wie sich Asthma bei dem einzelnen Patienten präsentieren kann, so heterogen sind auch die Risikofaktoren. Generell ist Asthma eine multifaktoriell bedingte Krankheit, es konnten verschiedene Faktoren sowohl auf der genetischen Ebene als auch bedingt durch Umwelteinflüsse, beginnend von der Pränatalperiode bis im späteren Heranwachsen identifiziert werden<sup>[16, 33, 78]</sup>.

Metaanalysen konnten zeigen, dass das Risiko, an Asthma zu erkranken, signifikant erhöht ist, wenn ein Elternteil bereits an Asthma leidet. Mehrere Studien zeigten eine Risikoerhöhung um 2,85 bis 3,15, falls die Mutter Asthma hat und eine Risikoerhöhung um 2,4 bis 2,6, falls der Vater Asthmatiker ist<sup>[16]</sup>.

Faktoren, die die Entwicklung von Asthma bereits während der Pränatalperiode begünstigen, sind beispielsweise eine starke Gewichtszunahme oder Adipositas der Mutter während der Schwangerschaft, mit einem um bis zu 21% erhöhten Risiko für das Kind, Asthma zu entwickeln. Auch stellt die Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft ein Risiko dar. So erhöht die Einnahme von Antibiotika (vor allem während dem dritten Trimenon), das Risiko für kindliches Asthma oder rezidivierendes Giemen um das 1,2-Fache. Die Einnahme von Paracetamol während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für kindliches Asthma um bis zu 49%<sup>[16]</sup>.

In der Postnatalperiode können ebenfalls unterschiedliche Faktoren die Entstehung von Asthma modulieren. So zeigten zwei Metaanalysen von 8 bzw. 22 Studien ein erhöhtes Risiko um das 1,5 - 2-Fache für die Einnahme von Antibiotika im ersten Lebensjahr in retrospektiven Studien. Unter Berücksichtigung von ausschließlich prospektiver Studien ließ sich hier kein statistisch signifikantes Ergebnis darstellen<sup>[16]</sup>. Auch die Ernährung respektive das Stillen von Säuglingen hat einen Einfluss auf die Entwicklung von Asthma. Die Studienlage zu Stillen ist heterogen, eine Metaanalyse aus 12 Studien zeigte ein um 30% reduziertes Risiko für die Entwicklung von Asthma, wohingegen eine Metaanalyse aus 31 Studien keinen signifikanten Unterschied zeigen konnte. Zwei weitere Metaanalysen aus 113 respektive 42 Studien zeigten ein um 24% respektive 12% reduziertes Risiko für Asthma. Weiterhin konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass eine mediterrane Ernährung sowie eine ausreichende Menge an Früchten das Asthmarisiko senken können<sup>[16]</sup>.

Ein zentraler Aspekt der Asthma-Entwicklung in der Kindheit stellt die Hygiene-Hypothese dar. Diese sagt, dass typische Infektionen durch Bakterien, Parasiten und Hakenwürmer zu einer gesunden Ausbildung des Immunsystems führt und somit vor der Entwicklung von Asthma und Allergien im weiteren Verlauf schützt<sup>[24, 78]</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder, welche auf einem Bauernhof aufwachsen, ein um 23% erniedrigtes Risiko haben, an Asthma zu erkranken, als Kinder, die nicht diesem Umfeld exponiert waren<sup>[16]</sup>. Jedoch konnte ebenfalls festgestellt werden, dass der Kontakt mit bakteriellen Antigenen in bereits vorsensibilisierten Personen Entzündungsreaktionen hervorruft, welche die Schwere von Asthma oder Allergien steigern können<sup>[78]</sup>. Hierbei ist die Inzidenz von Asthma innerhalb einer Population negativ korreliert mit der mikrobiologischen Flora, welcher diese Population typischerweise ausgesetzt ist. Je diverser sich diese Flora darstellt, desto geringer ist die Inzidenz von Asthma und vice versa<sup>[24]</sup>. Virale Infektionen, vor allem die der unteren Atemwege konnten in multiplen Studien mit der Entstehung von Asthma assoziiert werden, wie beispielsweise das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)<sup>[78]</sup>. Eine Metaanalyse aus 15 Studien mit Kindern, welche aufgrund RSV-Infektion stationär behandelt werden mussten, zeigte ein 3,84-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma oder Giemen in der Kindheit<sup>[16]</sup>.

Weiterhin gibt es verschiedene Umwelteinflüsse, welche sich auf die Entwicklung von Asthma auswirken. Der Konsum von Zigaretten durch den Patienten selbst erhöht das Risiko von Asthma<sup>[78]</sup>, das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft erhöht bereits das Risiko für kindliches Asthma um bis zu 52%<sup>[16]</sup>. Passivrauchen in der Kindheit durch Rauchen der Eltern erhöht das Risiko, Asthma zu entwickeln, ebenfalls<sup>[16, 78]</sup>.

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Asthma ist die Luftverschmutzung<sup>[16, 78]</sup>. Hier konnte vor allem eine Assoziation von Distickstoffmonoxid, Stickstoffdioxid und Kohlenmonoxid gezeigt werden, mit einer Steigerung der Prävalenz von Asthma von 2%, 5% sowie 6%<sup>[16]</sup>. Auch eine höhere Feinstaubbelastung ist assoziiert mit verstärkten Asthmasymptomen sowie einem vermehrten Gebrauch der Bedarfsmedikation<sup>[68]</sup>.

Ein weiterer Aspekt, der die Entstehung von Asthma begünstigt und Einfluss auf den Therapieverlauf hat, ist Übergewicht bzw. Adipositas. Asthma mit Adipositas bildet deshalb einen eigenen Phänotyp<sup>[34]</sup>. Eine Metaanalyse zeigte, dass Übergewicht in der Kindheit (mit einem BMI über der 85. Perzentile), das Risiko, an Asthma zu erkranken, um 20% erhöht. Adipositas (BMI über der 95. Perzentile) erhöht das Risiko um 50%<sup>[16]</sup>. In den USA ist die Prävalenz von Asthma bei Adipösen bei 11,1%, bei normalgewichtigen Erwachsenen bei 7,1%. Der Krankheitsverlauf wird durch Adipositas ebenfalls beeinflusst: Das Risiko, aufgrund von Asthma hospitalisiert zu werden, ist im Vergleich zu normalgewichtigen Asthmatiker bei adipösen Patienten um 4-6fach erhöht, außerdem wird ein schlechteres Ansprechen auf die Medikation beschrieben<sup>[61]</sup>

## 2.4 Diagnostik

Asthma wird vor allem klinisch diagnostiziert<sup>[15]</sup>. Wichtig hierbei ist vor allem eine genaue Anamnese. Es ist zu beachten, die Symptome des Patienten genau zu explorieren, auch sollten das Auftreten sowie die Ausprägung der Symptome im zeitlichen Verlauf erfasst werden. Des Weiteren sollten mögliche Trigger und Risikofaktoren eruiert werden.

Ergänzend sind möglicherweise bestehende Komorbiditäten zu erfragen<sup>[15]</sup>.

In der körperlichen Untersuchung ist bei bestehender Symptomatik ein Giemen bzw. ein Brummen bei der Auskultation zu hören<sup>[34]</sup>, was im symptomfreien Intervall jedoch fehlen kann.

Anschließend erfolgt die apparative Diagnostik. Die Lungenfunktionsmessung zeigt einen reduzierten Tiffeneau-Index. Dies ist der Quotient aus Einsekundenkapazität FEV1 (= Volumen, welches bei forcierter Exploration in einer Sekunde ausgeatmet werden kann) sowie der forcierten Vitalkapazität FVC (=Volumen, welches nach kompletter Inspiration forciert ausgeatmet werden kann). Ein erniedrigter Quotient deutet auf eine obstruktive Störung hin. Zur Steigerung der Validität und Bewertung der Compliance des Patienten sollte diese Messung dreifach durchgeführt werden<sup>[15]</sup>.

Zur Bestätigung der Diagnose sollte ein Bronchospasmoanalyse-Test durchgeführt werden. Falls nach Gabe eines SABA die FEV1 um mehr als 12% oder 200ml ansteigt, ist die Diagnose Asthma wahrscheinlich<sup>[15, 34]</sup>, ein fehlender Anstieg schließt die Diagnose Asthma jedoch nicht aus<sup>[15]</sup>.

Falls sich keine hinreichende Zunahme der FEV1 zeigt, sollte eine vierwöchige antiinflammatorische Therapie durchgeführt werden und anschließend erneut die Lungenfunktion beurteilt werden<sup>[34]</sup>.

Bei Verdacht auf Asthma mit Normalbefunden in der Lungenfunktionsdiagnostik kann der Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität über einen Provokationstest erfolgen. Die Provokation kann entweder durch Belastung oder medikamentös durch Methacholin erzeugt werden<sup>[15]</sup>.

Bei Abfall der FEV1 um mindestens 20% ist der Test als positiv zu werten<sup>[34]</sup>.

Besteht der Verdacht auf ein allergisches Asthma, sollte versucht werden, das verursachende Allergen zu identifizieren. Hierzu dient eine entsprechende Anamnese, um Zeit und Ort des Auftretens der entsprechenden Symptomatik zu ermitteln, auch sollte eine Familien- und Berufsanamnese erfolgen<sup>[15]</sup>. Um den Verdacht auf eine Allergie zu erhärten, kann ein Karenzversuch unternommen werden, bei welchem der Patient den Kontakt zu dem vermuteten Allergen unterlässt, beispielsweise bei Verdacht auf Haustierallergie oder beruflichen Allergenen<sup>[34]</sup>.

Zum Nachweis einer spezifischen Allergie kommen Prick- oder Intrakutantests zum Einsatz, welche bei manifester Sensibilisierung eine entsprechende Hautreaktion hervorrufen. Auch wird eine immunologische Diagnostik durchgeführt. Hier erfolgt die Bestimmung von Gesamt-IgE (erhöht bei multiplen Allergenen, jedoch auch bei 1/3 der Patienten mit nichtallergischem Asthma) sowie die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper<sup>[34]</sup>.

## 2.5 Therapie

Ziel der Therapie ist eine Reduktion von akuten und chronischen Krankheitserscheinungen sowie die Beeinträchtigung des Patienten im Alltag sowie bei der körperlichen, psychischen und kognitiven Entwicklung zu vermeiden<sup>[15]</sup>.

Hierzu ist eine gute Symptomkontrolle sowie ein Erhalt der normalen Aktivität des Patienten anzustreben, das Risiko für asthmabedingte Todesfälle oder Exazerbationen sollte ebenfalls reduziert werden. Ein weiteres Ziel ist die Vermeidung von Nebenwirkungen, bedingt durch entsprechende Pharmaka<sup>[34]</sup>.

Um die Wirksamkeit einer Therapie evaluieren und möglicherweise anpassen zu können, erfolgt die Einteilung von Asthma in Schweregrade, aufgeteilt in Kinder und Jugendliche, sowie erwachsene Patienten<sup>[15]</sup>.

Die Kriterien, anhand derer die Einteilung in Schweregrade durchgeführt wird, sind in Tabelle 1 dargestellt. Diese beziehen sich jeweils auf den Zeitraum der letzten vier Wochen. Hier ist erkennbar, dass ein geringes Auftreten von Symptomen bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen noch tolerabel ist (bei Kindern ist das Kriterium der Symptome bei einmaligem Auftreten tagsüber erfüllt, bei Erwachsenen erst bei Auftreten mehr als zweimal pro Woche).

Erwachsene	Kinder und Jugendliche
Symptome >2x / Woche tagsüber	Symptome tagsüber
Nächtliches Erwachen durch Asthma	Nächtliches Erwachen durch Asthma
Gebrauch von Bedarfsmedikation >2x/Woche	Gebrauch von Bedarfsmedikation
Aktivitätseinschränkung durch Asthma	Aktivitätseinschränkung durch Asthma

Tabelle 1: Kriterien zur Beurteilung der Asthmakontrolle<sup>[15]</sup>

Ein gut kontrolliertes Asthma liegt vor, wenn keine Kriterien erfüllt sind. Sind ein bis zwei Kriterien erfüllt, so spricht man von einem teilweise kontrolliertem Asthma, bei drei bis vier Kriterien liegt ein nicht kontrolliertes Asthma vor<sup>[15]</sup>.

Bei einer Exazerbation in der aktuellen Woche ist dies als unkontrolliertes Asthma einzustufen<sup>[34]</sup>.

Die pharmakologische Therapie des Asthmas ist in Stufen eingeteilt, und je nach Schwere der Symptomatik des Patienten erfolgt dann eine Eskalation auf die höhere bzw. Deeskalation auf die niedrigere Stufe. Bei der Deeskalation ist zu beachten, dass die Symptomatik des Patienten mindestens drei Monate lang als kontrolliert einzustufen ist<sup>[15]</sup>.

Im Rahmen der Therapie kommen verschiedene Wirkstoffklassen zum Einsatz. Diese sind<sup>[15, 34]</sup>:

- SABA: kurzwirksame Beta-2-Sympatomimetika (bspw. Salbutamol)
- LABA: langwirksame Beta-2-Sympatomimetika (bspw. Formoterol)
- LAMA: langwirksame Anticholinergika (bspw. Tiotropium)
- ICS: inhalative Corticosteroide (bspw. Budesonid)
- LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten (bspw. Montelukast)
- OCS: orale Corticosteroide
- Biologicals: Antikörper gegen IgE (Omalizumab), Interleukin-5 (Mepolizumab) bzw. Interleukin-5-Rezeptor (Benralizumab), Interleukin-4 und Interleukin-13 (Dupilumab)

Hierbei ist jede Stufe in eine dauerhafte, antiinflammatorische Komponente („Controller“) sowie eine bedarfsorientierte Komponente mit bronchodilatatorischer Wirkung („Reliever“) unterteilt<sup>[34]</sup>. Lediglich in der ersten Stufe der Therapie kann erwogen werden, ob man nur eine bedarfsgesteuerte Therapie durchführt<sup>[15]</sup>.

Bei Erwachsenen gliedert sich das Stufenschema wie folgt<sup>[15]</sup>:

- Stufe 1: Bedarfstherapie SABA oder Fixkombination ICS niedrigdosiert + Formoterol
- Stufe 2: Langzeittherapie ICS niedrigdosiert + SABA bei Bedarf oder nur bedarfsweise Fixkombination ICS niedrigdosiert + Formoterol, alternativ LTRA als Controller + SABA bei Bedarf
- Stufe 3: Langzeittherapie ICS niedrigdosiert + LABA oder ICS mitteldosiert, alternativ ICS + LAMA oder ICS + LTRA
- Stufe 4: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA oder ICS + LABA + LAMA, alternativ ICS + LABA + LTRA
- Stufe 5: ICS in Höchstdosis + LABA + LABA, sowie den Einsatz von Biologicals erwägen. Alternativ oder zusätzlich kann der Einsatz von OCS erwogen werden.

Die Bedarfstherapie in Stufe 3 bis 5 ist ein SABA bzw. eine Fixkombination aus ICS + Formoterol, falls diese auch die Langzeittherapie darstellt, solche Fixkombinationen sind auf dem deutschen Markt von verschiedenen Herstellern erhältlich.

Bei Kindern besteht das Therapieschema aus sechs Stufen und gliedert sich wie folgt<sup>[15]</sup>:

- Stufe 1: Bedarfstherapie SABA oder Fixkombination ICS + Formoterol
- Stufe 2: ICS niedrigdosiert oder LTRA + SABA bei Bedarf, alternativ Fixkombination ICS + Formoterol bedarfsweise
- Stufe 3: ICS mitteldosiert + SABA bei Bedarf
- Stufe 4: ICS mitteldosiert + LABA oder ICS + LTRA oder ICS + LABA + LTRA, bei unzureichender Symptomkontrolle ICS + LABA + LAMA + LTRA
- Stufe 5: ICS hochdosiert + je nach Symptomkontrolle LABA, LAMA, LTRA oder eine Kombination aus ein bis drei dieser Wirkstoffklassen

Stufe 6: zusätzlich Gabe von Biologicals, ggf. Gabe von OCS zusätzlich oder alternativ erwägen

Die Bedarfsmedikation der Stufen 4 bis 6 stellt ein SABA oder die Fixkombination aus ICS + Formoterol dar, falls diese die Langzeittherapie darstellt.

Bei Kindern ist weiterhin das Alter des Patienten zu berücksichtigen, so ist die Fixkombination ICS + Formoterol bei Kindern sowie Dupilumab erst ab dem 12. Lebensjahr, Tiotropium sowie Omalizumab und Mepolizumab ab dem 6. Lebensjahr zugelassen<sup>[15]</sup>.

## 2.6 Untersuchte Gene

Das Vorliegen einer genetischen Komponente von Asthma als multifaktoriell bedingter Erkrankung ist schon lange bekannt<sup>[15,34, 78]</sup>.

Es ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung, genetische sowie epigenetische Faktoren zu identifizieren. Die Epigenetik beschäftigt sich mit Veränderung der Genexpression ohne Veränderung des DNA-Strangs, hier konnte bereits ein Einfluss der DNA-Methylierung, der Modifizierung von Histonen sowie die Expression von microRNA identifiziert werden<sup>[60]</sup>.

Zur genaueren Analyse der genetischen Komponente erfolgt die weitere Betrachtung von SNPs. SNPs (single nucleotide polymorphisms) sind Variationen auf Nukleotidebene, bei welchen es zu dem Austausch der jeweiligen Base kommt.

Bereits 2018 konnten in einer Metaanalyse 878 SNPs identifiziert werden, welche auf einem Signifikanzniveau von  $p \leq 5 * 10^{-8}$  mit Asthma assoziiert sind<sup>[22]</sup>. Eine Auswertung der UK Biobank (einer Datenbank mit knapp 450.000 sequenzierten Exomen) zeigte für 57.594 Fälle und 314.417 Kontrollen auf einem Niveau von  $p \leq 0,01$  9695 Variante of Interest (VOI), auf einem Signifikanzniveau von  $p \leq 2 * 10^{-9}$  insgesamt 302 allelische VOIs<sup>[86]</sup>.

Zur Erlangung eines Überblicks über die bisher untersuchten SNPs, erfolgte die Suche nach Publikationen zu den einzelnen Polymorphismen. Ein Anhalt lieferte die Arbeit von Kim und Ober<sup>[46]</sup>, welche einen Überblick über bisher untersuchte und replizierte SNPs berichteten.

Zu diesen SNPs wurde jeweils die Anzahl der Publikationen in PubMed gesucht. In Abbildung 1 ist die Anzahl der Studien zu den dort replizierten SNPs dargestellt.

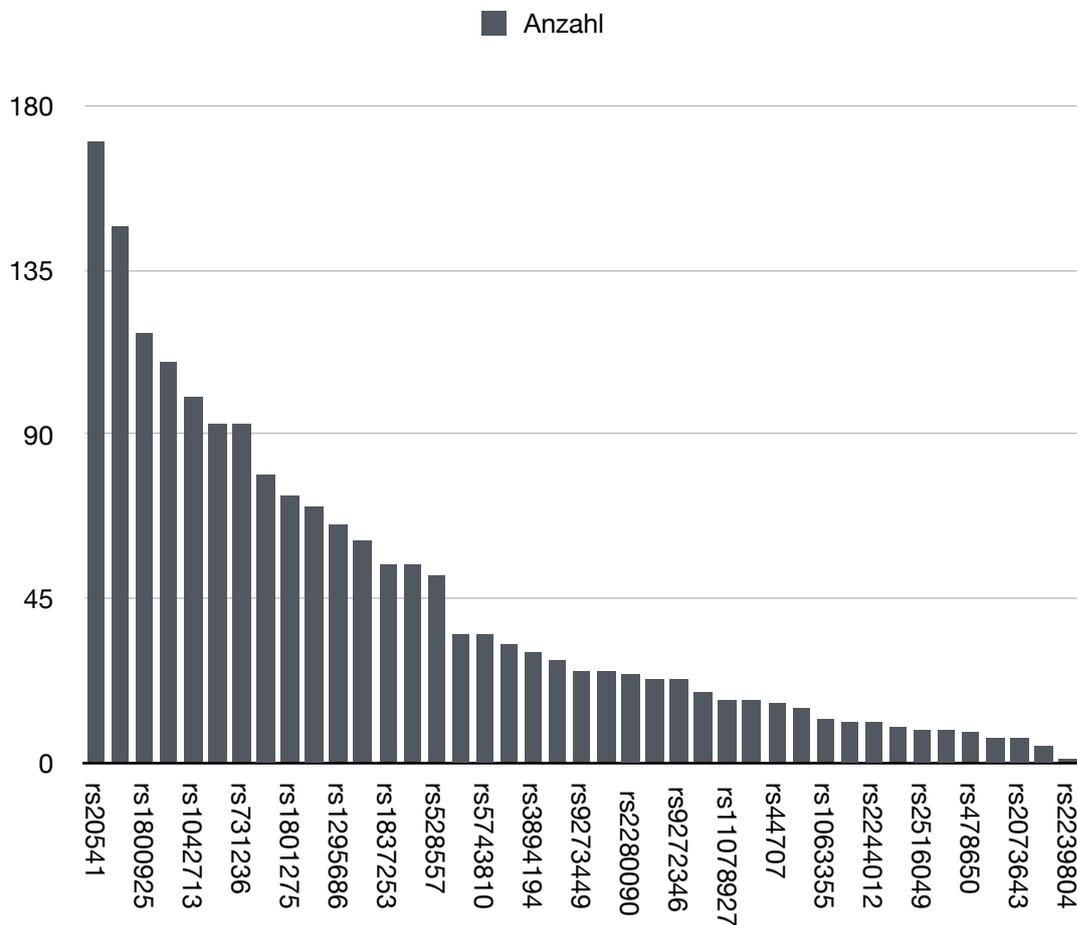


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen zu den SNPs

Die meisten Publikationen fanden sich zu SNPs des IL-13 respektive IL-4-Gens, gefolgt von dem ORMDL3 sowie ADRB2-Gen.

Um eine hinreichende Aussagekraft der Metaanalyse zu erreichen, erfolgte die Auswahl der SNPs anhand der Anzahl der Publikationen. Da IL-4 sowie IL-13 bereits das Ziel des Therapeutikums Dupilumab sind, erfolgte die Auswahl des SNP rs7216389 des ORMDL3-Gens sowie rs1042713 des ADRB2-Gens. Weiterhin erfolgte die Untersuchung zweier Polymorphismen des ADAM33-Gens (rs2280090 und rs2280091), welche sich im Linkage Disequilibrium (LD) befinden.

### 2.6.1 ORMDL3

Das ORMDL3-Gen (ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3) ist Teil der ORM1(Orosomucoid1)-Genfamilie und auf 17q21 lokalisiert<sup>[13]</sup>. Die Genfamilie wurde 2002 von Hjelmqvist et al. entdeckt und besteht beim Menschen aus ORMDL1-3. Das ORMDL3-Gen kodiert ein Protein aus 153 Aminosäuren<sup>[38]</sup>. Diese Proteine sind im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und sind an der Regulation des Sphingolipid-Stoffwechsels beteiligt<sup>[13]</sup>. Sphingosine sind Bestandteile von Membranen und wirken bei der Signaltransduktion mit, so können sphingolipidreiche Membranabschnitte Rezeptoren für T- und B-Zellen ausbilden. Ceramide, ein Zwischenschritt der Biosynthese von Sphingolipiden<sup>[14]</sup>, können die Apoptose einer Zelle induzieren. Auch können Sphingolipide eine Funktion als extrazelluläre Signalmoleküle einnehmen, wie bspw. das Sphingosin-1-Phosphat. Dieses nimmt eine wichtige regulatorische Rolle ein bei der Herzentwicklung, der Migration von Osteoklasten-Vorläuferzellen zwischen Knochen und Blut sowie bei der Chemotaxis. Auch bei Immunprozessen wie der T-Zell-Differenzierung oder allergischen Reaktionen konnte für Sphingosin-1-Phosphat eine entsprechende Beteiligung gezeigt werden<sup>[14]</sup>.

Die ORMDL-Gene sind negative Regulatoren der Ceramid-Biosynthese, wobei ORMDL3 hier einen insgesamt geringeren Einfluss als ORMDL1 und 2 hat<sup>[74]</sup>. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von humanem ORMDL3 in Mäusen zu einem erhöhten Remodeling der Atemwege führt<sup>[55]</sup>, so kam es zu einer Zunahme der glatten Muskulatur und einer subepithelialen Fibrosierung, auch ohne vorangegangene Entzündungsreaktion. Auch eine erhöhte Schleimsezernierung konnte nachgewiesen werden. Weiterhin zeigten diese Mäuse einen erhöhten Serum-IgE-Spiegel sowie eine verstärkte bronchiale Hyperreagibilität<sup>[55]</sup>.

Ebenso konnte festgestellt werden, dass ORMDL3 die Expression von Genen beeinflussen kann, welche für Entzündungsreaktionen oder Glycolyse zuständig sind, ebenso wie die Zytokinexpression durch CD4+-T-Helferzellen reguliert wird<sup>[20]</sup>. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ORMDL3 die Autophagie in B-Zellen, Mastzellen und bronchialen Epithelzellen fördert<sup>[20]</sup>.

Der untersuchte SNP rs7216389 befindet sich im ersten Intron des benachbarten GSDML-Gens und zeigt eine signifikante Erhöhung der ORMDL3-Expression<sup>[58]</sup>. Bei diesem SNP kommt es zu einem Austausch der Base Cytosin zu Thymin, wobei Thymin das risikoerhöhende Allel darstellt<sup>[71]</sup>.

### 2.6.2 ADRB2

Das Adrenoceptor-beta-2-Gen befindet sich auf Chromosom 5q31-32 und kodiert den gleichnamigen  $\beta$ 2-Adrenozeptor. Dieser wurde zuerst sequenziert durch Kobilka et al. 1986<sup>[48]</sup>.

Der aus 413 Aminosäuren bestehende Rezeptor ist Teil der  $\beta$ -Adrenozeptorenfamilie, bestehend aus  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_3$ , welche typischerweise im Herzgewebe, in der glatten Muskulatur der Atemwege bzw. im Fettgewebe zu finden sind<sup>[42]</sup>. Auch beispielsweise in epithelialen und endothelialen Zellen der Lunge sind  $\beta_2$ -Rezeptoren zu finden, jedoch in einem geringeren Ausmaß.

Der  $\beta_2$ -Adrenozeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor mit sieben Transmembrandomänen<sup>[41]</sup>. Bei Aktivierung koppelt der Rezeptor an über ein  $G_s$  - Protein an die Adenylatzyklase und katalysiert somit die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Das cAMP führt unter anderem über eine Hemmung der Ausschüttung von Calcium-Ionen zu einer Relaxierung der glatten Muskulatur<sup>[42]</sup>.

Diese relaxierende Wirkung machen sich Asthmatherapeutika (SABA und LABA) zu Nutze, um durch eine Relaxation der Muskulatur eine bestehende Obstruktion der Atemwege zu verringern. Kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten sind hierbei hydrophil und können von extrazellulär an die aktive Bindungsstelle des Rezeptors koppeln, was den raschen Wirkeintritt erklärt. Die Wirkdauer der SABAs wird hier durch die Kopplungszeit am Rezeptor limitiert. Langwirksame  $\beta_2$ -Agonisten sind lipophil und werden in die Zellmembran aufgenommen, von wo aus eine Diffusion in Richtung  $\beta_2$ -Adrenozeptor stattfindet. Da der Prozess der Diffusion länger dauert, ist der Wirkeintritt der LABAs verzögert. Aufgrund einer Depotbildung in der Zellmembran und einer Bindung an die hydrophobe Seitenkette des Rezeptors wirken diese Pharmaka jedoch entsprechend länger<sup>[42]</sup>.

Allerdings konnte festgestellt werden, dass ein dauerhafter Gebrauch von  $\beta_2$ -Agonisten die asthmabedingte Sterblichkeit erhöht<sup>[19]</sup>.

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die chronische Aktivierung von  $\beta_2$ -Rezeptoren das Auftreten von Mukus-sezernierenden Zellen in den Atemwegen sowie eine verstärkte Mukussekretion fördert. Auch konnte eine Zunahme der Eosinophilie sowie eine gesteigerte bronchiale Hyperreagibilität gezeigt werden<sup>[59]</sup>.

Im Folgenden wird der SNP rs1042713 analysiert. Hier erfolgt ein Austausch der Base Guanin zu Adenin, was in der Transkription zu einem Austausch der Aminosäure an Position 16 des Proteins von Glycin zu Arginin führt. Das Vorliegen von Glycin führt zu einer verstärkten Downregulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren bei Gabe eines Agonisten im Vergleich zu dem Vorliegen von Arginin, was folglich eine höhere Bronchodilatatoreranz bedingt<sup>[42]</sup>. Bei Patienten, welche homozygot für das Risikoallel sind, konnte bei regelmäßiger Gabe von Salbutamol eine Abnahme des Peak Expiratory Flows um mehr als 30 l / min festgestellt werden<sup>[40]</sup>. Bei Kindern mit Asthma, welche mit ICS + LABA behandelt werden, ist das Risiko für Exazerbationen um 52% pro Adenin-Allel erhöht, verglichen mit einem Guanin-homozygoten Patienten<sup>[79]</sup>. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das erhöhte Risiko für Exazerbationen unabhängig von dem Polymorphismus auf Position 27 ist, ebenso konnte gezeigt werden, dass bei einer Monotherapie mit ICS oder der zusätzlichen Gabe von LTRA kein signifikant erhöhtes Risiko vorliegt<sup>[36]</sup>.

### 2.6.3 ADAM33

Das ADAM33-Gen auf 20p13 kodiert das gleichnamige „a disintegrin and metalloprotease 33“-Enzym und wird in Lungenfibroblasten sowie der glatten Muskulatur der Lunge exprimiert<sup>[25, 80]</sup>.

ADAM33 gehört zur ADAM-Genfamilie, eine Untergruppe der Zink-abhängigen Metalloproteinasen Superfamilie<sup>[25]</sup>. ADAM33 ist bei interzellulärer Interaktion sowie Zell-Matrix-Interaktionen beteiligt und hat eine physiologische Funktion bei der Bildung von Muskeln und Nerven, Fertilisation, dem Modulieren von Immunantworten sowie der Apoptose<sup>[17, 54]</sup>. Auch spielen ADAM-Proteine eine Rolle bei Zell-Zell-Adhäsionen und Signaltransduktion<sup>[5]</sup>. Es konnte bei ADAM33 ebenfalls eine Proteasefähigkeit nachgewiesen werden<sup>[5]</sup>. Auch wirkt ADAM33 aktivierend auf Wachstumsfaktoren sowie TH2-Zytokine, hierdurch entsteht eine proinflammatorische Wirkung<sup>[54]</sup>.

Bei Asthma konnte eine Beteiligung bei dem Remodeling der Atemwege sowie der bronchialen Hyperreagibilität gezeigt werden<sup>[5, 17, 25]</sup>. Außerdem wird ADAM33 im Lungengewebe von Asthmatiker vermehrt exprimiert im Vergleich zu Nichtasthmatiker<sup>[80]</sup>. Weiterhin konnte eine Verbindung zwischen ADAM33 mit schlechterer Lungenfunktion sowie einer schnelleren Abnahme der Lungenfunktion demonstriert werden<sup>[54]</sup>.

Das ADAM33-Gen besteht aus insgesamt 22 Exonen<sup>[5]</sup>. In dieser Arbeit werden die beiden SNPs rs2280090 sowie rs2280091 untersucht, welche sich beide auf dem Exon 20 befinden<sup>[6]</sup>.

Bei rs2280090 kommt es zu einer Variation von Guanin im Wildtyp zu Adenin im Risikotyp. Hierbei kommt es bei der Translation zu einer Variation der Aminosäure Prolin auf Position 774 zu Serin<sup>[2]</sup>. Der SNP rs2280091 führt zu einer Variation von Adenin zu Guanin. Dies führt dazu, dass statt Methionin an Position 764 im Wildtyp die Aminosäure Threonin kodiert wird<sup>[2]</sup>.

Diese beiden SNPs befinden sich im linkage disequilibrium<sup>[80]</sup>.

### 2.6.4 Linkage disequilibrium und Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Das linkage disequilibrium (LD, zu Deutsch: Kopplungsungleichgewicht) beschreibt das nichtzufällige Auftreten zweier Allele und somit eine Abweichung von der erwarteten Häufigkeit des Haplotyps der beiden Allele<sup>[63]</sup>.

Bei einem zufälligen Auftreten zweier Allele A und B ergibt sich die Häufigkeit des Haplotyps AB aus dem Produkt der Häufigkeiten von A und B. Wenn die Häufigkeit des Haplotyps höher oder niedriger liegt, spricht man von einem LD<sup>[63, 75]</sup>. Ein LD tritt über Generationen hinweg auf und wird beispielsweise durch natürliche Selektion oder durch vorübergehende starke Einschnitte in der Anzahl der Individuen der Population verstärkt, nähert sich bei einer idealen Population jedoch einem Kopplungsgleichgewicht<sup>[63]</sup>. Das Kopplungsgleichgewicht

bezeichnet eine statistische Unabhängigkeit zweier Allele und ähnelt somit dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE)<sup>[75]</sup>.

Ein HWE liegt vor, wenn die Häufigkeit eines Allels auf einem Chromosom im diploiden Chromosomensatz unabhängig von der Häufigkeit des Allels auf dem homologen Chromosom ist<sup>[75]</sup>. Im Gegensatz zu dem Kopplungsgleichgewicht tritt das HWE bereits nach einer Generation auf.

Benachbarte SNPs, welche für eine bestimmte Erkrankung prädisponieren, haben oft ein hohes LD und bilden einen sogenannten Haplotyp-Block<sup>[75]</sup>. Die Analyse dieser Haplotyp-Blöcke hat zum raschen Fortschritt der Entdeckung diverser signifikanter SNPs in genomweiten Assoziationsstudien geführt, indem ein SNP aus dem Haplotyp-Block ausgewählt wurde, welcher signifikant mit der untersuchten Krankheit assoziiert war und somit die Anzahl der zu untersuchenden SNPs reduzierte<sup>[75]</sup>.

Jedoch kann ein LD das Untersuchungsergebnis einer Studie beeinflussen, wenn man fälschlicherweise einem SNP einen Krankheitseinfluss zuschreibt, der sich durch den im LD befindlichen SNP oder durch eine kumulative Wirkung des Haplotyps ergibt<sup>[75]</sup>.

---

## 3. Material und Methodik

### 3.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Asthma ist eine heterogene Erkrankung und multifaktoriell bedingt. Hierbei ist eine genetische Komponente schon lange bekannt, auch konnten bisher schon zahlreiche SNPs identifiziert werden, welche potentiell einen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Asthma haben.

Asthma ist charakterisiert durch eine chronische Entzündung der Atemwege, eine bronchiale Hyperreagibilität sowie durch das Remodelling der Atemwege<sup>[34]</sup>. Für das hier untersuchte ORMDL3-Gen konnte bisher eine Beteiligung bei der Entzündungsreaktion sowie dem Remodeling gezeigt werden<sup>[20, 55]</sup>. ADRB2 spielt eine Rolle bei Remodeling sowie Hyperreagibilität, außerdem wurde ein durch Polymorphismen geändertes Ansprechen auf Therapeutika sowie eine erhöhte Rate von Exazerbationen gezeigt<sup>[42, 59]</sup>. ADAM33 zeigt einen Einfluss auf das Remodeling sowie die bronchiale Hyperreagibilität<sup>[25]</sup>. Auch konnte ein rascherer Abfall der Lungenfunktion bei Asthmatiker gezeigt werden, welche einen Polymorphismus im ADAM33-Gen vorweisen können<sup>[54]</sup>.

In den letzten Jahrzehnten erfolgte durch Verbesserung der technischen Voraussetzung sowie Reduktion der Genotypisierungskosten die Vereinfachung der Durchführung von genomweiten Assoziationsstudien<sup>[75]</sup>. Mit modernen Verfahren ist es möglich, mehrere hunderttausend Polymorphismen effizient zu genotypisieren. Dies führt jedoch dazu, dass die Effektstärke der einzelnen SNPs, welche als signifikant identifiziert werden, sehr gering ist<sup>[46]</sup>.

Bisher wurden 878 SNPs identifiziert<sup>[22]</sup>, wobei die Anzahl der Publikationen zu den einzelnen SNPs stark schwankend ist. Weiterhin ist die Studienlage zu einzelnen SNPs sehr heterogen, auch große Metaanalysen präsentieren zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. In der nationalen Versorgungsleitlinie<sup>[15]</sup> findet sich bisher nur die Erwähnung einer genetischen Komponente, mögliche Polymorphismen werden nicht erwähnt. Auch die Leitlinie der Global Initiative for Asthma<sup>[31]</sup> nimmt keine Stellung zu genetischen Polymorphismen als möglichen prädisponierenden Faktor für Asthma.

Die hier untersuchten Polymorphismen respektive die Gene, auf denen diese lokalisiert sind, beeinflussen die Hauptcharakteristika von Asthma: Entzündungsreaktion, Hyperreagibilität sowie Remodelling.

Da die Ergebnisse der einzelnen Studien sehr heterogen sind und Metaanalysen zu den einzelnen Polymorphismen ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse liefern bzw. neuere Studien hier nicht inkludiert sind, ist es notwendig, eine erneute Metaanalyse durchzuführen. Dies dient zum Zusammenfassen der bisherigen Forschungsergebnisse sowie durch erneute Analysen mit einer Vielzahl an Probanden Erhöhung der statistischen Power, um somit die

Effektstärke und letztendlich den Einfluss der untersuchten Polymorphismen auf Asthma feststellen zu können.

### 3.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte in der Datenbank PubMed der National Library of Medicine und wurde am 12.02.2023 abgeschlossen.

Es erfolgte die Suche nach den Publikationen über einen standardisierten MeSH Term, welcher für jeden gesuchten SNP angewendet wurde.

Um ein erstes Lagebild über die Studienlage zu gewinnen, erfolgte initial die Suche nach Übersichtsarbeiten. Nach Identifikation der Arbeit von Kim und Ober<sup>[46]</sup> konnte schließlich die Darstellung der am häufigsten publizierten SNPs (vgl. Kapitel 2.6, Abb. 1) erstellt werden. Hieraus erfolgte die Entscheidung, die oben genannten SNPs genauer zu analysieren.

Die standardisierten MeSH Terms gestalteten sich wie folgt:

rs7216389:

```
("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("snp"[All Fields]) AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "predisposition"[All Fields]) AND rs7216389[All Fields]
```

rs1042713:

```
("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("snp"[All Fields]) AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "predisposition"[All Fields]) AND rs1042713[All Fields]
```

rs2280090:

```
("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("snp"[All Fields]) AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "predisposition"[All Fields]) AND rs2280090[All Fields]
```

rs2280091:

```
("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("snp"[All Fields]) AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "predisposition"[All Fields]) AND rs2280091[All Fields]
```

Die gefundenen Studien wurden anschließend gesichtet und auf Eignung zur Metaanalyse geprüft. Diese lag vor, wenn die Studie entweder im Volltext verfügbar war oder im Abstract bereits alle Informationen extrahiert werden konnten. Die notwendigen Informationen, welche mindestens vorliegen mussten, waren: Name des Autos, Jahr der Veröffentlichung, Anzahl

der Fälle und Kontrollen sowie die Häufigkeiten der Genotypen. Erfolgte die Angabe der Odds Ratio von dominantem und rezessivem Modell, wurde die Studie ebenfalls inkludiert. Bei fehlenden Angaben erfolgte der Versuch, den Autor der Studie zu kontaktieren, um die entsprechenden Informationen zu gewinnen.

Falls angegeben wurde das Herkunftsland der Fälle und Kontrollen, das durchschnittliche Alter sowie Standardabweichung, das Hardy-Weinberg-Kriterium sowie die Verteilung der Geschlechter extrahiert. Weiterhin wurde das Studiendesign sowie das Genotypisierungsverfahren in die Auswertung aufgenommen.

Bei Metaanalysen erfolgte die Sichtung der Primärstudien, sofern diese verfügbar waren. Nur falls hier ebenfalls die genannten Kriterien erfüllt waren, wurde die Primärstudie zur Metaanalyse zugelassen.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm R in der Version 4.2.2. Zur Erstellung der Metaanalyse wurde das metafor-Paket in der Version 3.9-21 verwendet<sup>[81]</sup>.

Zur Durchführung einer Metaanalyse gibt es verschiedene statistische Modelle, zum einen das fixed-effect-Modell sowie das random-effects-Modell<sup>[11]</sup>. Diese unterscheiden sich von den statistischen Grundannahmen, weshalb sie im Folgenden kurz erörtert werden.

Das fixed-effect-Modell geht davon aus, dass alle Studien eine gemeinsame Effektstärke teilen<sup>[11]</sup>. Somit wird die wahre Effektstärke innerhalb der Studien als gleich angenommen, die Unterschiede in Effektstärken ergeben sich aus den der jeweiligen Studien immanenten Fehlern bei der Bestimmung der Effektstärke<sup>[11]</sup>. Im fixed-effect-Modell erfolgt die Bestimmung des gemeinsamen Mittelwertes der Effektstärke. Hierzu werden die Studien anhand ihrer Varianz  $V$  gewichtet. Die Wichtung der Studie  $i$  ergibt sich aus:

$$W_i = \frac{1}{V_i}$$

Da die Varianz sich aus dem Quadrat des Standardfehlers einer Studie ergibt, und sich der Standardfehler mit zunehmender Stichprobengröße verringert, wird  $W_i$  mit zunehmender Anzahl der Probanden größer. Dies führt dazu, dass Studien mit weniger Probanden entsprechend geringer gewichtet werden<sup>[11]</sup>.

Im random-effects-Modell erfolgt die Annahme, dass nicht *eine* wahre Effektstärke vorliegt, sondern dass die Studien eine Verteilung der wahren Effektstärken vorliegt. Es wird in der Berechnung berücksichtigt, dass nicht nur Varianz innerhalb der Studien vorliegt, sondern auch Varianz zwischen den Studien  $T^2$ <sup>[11]</sup>.

Die einzelne Studie  $i$  wird dementsprechend gewichtet mit

$$W_i = \frac{1}{(V_i + T^2)}$$

$T^2$  ist für alle Studien konstant. Dies führt dazu, dass Studien mit vielen Probanden im Vergleich zum fixed-effect-Modell einen weniger starken Einfluss gegenüber kleineren Studien haben. An dieser Gleichung ist ein Sonderfall erkennbar: wenn  $T^2$  gleich 0 ist, ist die Wichtung der einzelnen Studien gleich der Wichtung im fixed-effect-Modell.

Zu Auswahl des statistischen Modells wird in einigen Studien erst ein Heterogenitätstest durchgeführt, und bei statistisch signifikanter Heterogenität zum random-effects-Modell gewechselt. Jedoch haben diese Tests oft zu wenig Aussagekraft und können ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis liefern, wenn eine signifikante Heterogenität vorliegt<sup>[11]</sup>.

In dieser Metaanalyse werden verschiedene Studien aus unterschiedlichen Ethnien, Altersklassen oder unterschiedlichen Studiendesigns betrachtet. Auch unterscheiden sich die Studien von der Genotypisierungsmethode oder der Geschlechtsverteilung.

Da Heterogenität zwischen Studien häufig vorliegt und sich die inkludierten Studien teilweise stark unterscheiden, wird ein random-effects-Modell nach der Methode von DerSimonian und Laird<sup>[23]</sup> angewendet.

Um den Einfluss des Polymorphismus untersuchen zu können, wurde jeweils das dominante und das rezessive Modell berechnet. Für ein SNP mit den Allelen A und B, wobei A das Allel ist, welches das Risiko erhöht, gilt:

dominantes Modell: ‚AA + AB‘ vs ‚BB‘

rezessives Modell: ‚AA‘ vs ‚AB + BB‘ <sup>[92]</sup>

Die Modelle für die untersuchten Polymorphismen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Polymorphismus	Wildtyp	Risikoallel	Dominantes Modell	Rezessives Modell
rs7216389	Cytosin	Thymin	TT + TC vs CC	TT vs TC + CC
rs1042713	Guanin	Adenin	AA + AG vs GG	AA vs AG + GG
rs2280090	Guanin	Adenin	AA + AG vs GG	AA vs AG + GG
rs2280091	Adenin	Guanin	GG + GA vs AA	GG vs GA + AA

Tabelle 2: Darstellung der genetischen Modelle

Durch Angabe der Häufigkeiten der Genotypen in den jeweiligen Studien konnte eine entsprechende Kontingenztabelle mit 6 Feldern erstellt werden, welche gemäß obiger Angabe in dem dominanten bzw. rezessiven Modell zu einer entsprechenden 2x2-Kontingenztabelle modifiziert wurde. Hieraus erfolgte dann die Kalkulation der Odds Ratios. Da bei beiden Polymorphismen des ADAM33 Gens multiple Studien (genaue Angabe siehe im jeweiligen Kapitel) jeweils 0 Homozygote des Risikoallels bei Fällen oder Kontrollen angegeben hatten, hätte hier im rezessiven Modell aufgrund Division durch 0 keine Berechnung der Odds Ratio durchgeführt werden können. Deshalb erfolgte eine Yates-Korrektur durch Addieren von 0,5 zu jedem Feld der Vierfeldertafel. Eine Kalkulation der gemeinsamen Odds Ratio mit der Mantel-Haenszel-Methode wäre hier prinzipiell ebenfalls möglich gewesen, da diese Methode auch mit Zellhäufigkeiten von 0 arbeiten kann<sup>[72]</sup>. Dies wurde jedoch verworfen, zum einen zur Vergleichbarkeit mit den restlichen, analysierten Polymorphismen und zum anderen, da diese Methode ein fixed-effect-Modell voraussetzt<sup>[72]</sup>.

Als Nullhypothese  $H_0$  wird angenommen, dass sich die Ausprägung des SNPs zwischen Fällen und Kontrollen nicht unterscheidet und somit der SNP die Entstehung von Asthma nicht beeinflusst. Die Alternativhypothese  $H_1$  nimmt an, dass das im dominanten Modell ‚AA+AB‘ häufiger in der Fallgruppe vorkommt als in der Kontrollgruppe bzw. im rezessiven Modell ‚AA‘ und somit der SNP die Entstehung von Asthma beeinflusst. Bei einem  $\alpha$ -Fehler von 5% wird bei  $p < 0,05$  die Nullhypothese statistisch signifikant abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen.

Die Darstellung der Ergebnisse der Analyse mit Odds Ratio (OR) sowie 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) erfolgt in Forest Plots<sup>[72]</sup>. Die prozentuale Wichtung jeder Studie ist in dem Plot ebenfalls angegeben.

Weiterhin wurde die Heterogenität der Studien analysiert und so versucht, mögliche Ausreißer, welche die Analyse verzerren könnten, zu identifizieren. Die Heterogenität wurde mittels zweier Testverfahren ermittelt. Zum einen erfolgte die Durchführung des Cochran's Q-Test, welcher die quadrierten Differenzen der Abweichung jeder einzelnen Studie zum Gesamtergebnis addiert sowie wichtet und anschließend mit einer  $\chi^2$  (Chi-Quadrat)-Verteilung mit  $k-1$  Freiheitsgraden ( $k$  = Anzahl der Studien) vergleicht und so einen p-Wert ermittelt<sup>[35]</sup>. Um die Heterogenität zu quantifizieren, erfolgt die Bestimmung von Higgins  $I^2$ .  $I^2$  stellt einen Prozentwert dar, der bei Fehlen von Heterogenität bei 0% liegt und mit Zunahme der Heterogenität ansteigt<sup>[30]</sup>. Dieser Wert errechnet sich aus:

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

Wobei Q für das Ergebnis des Cochran's Q-Test und df für die Anzahl der Freiheitsgrade steht<sup>[35]</sup>.

Die Heterogenität lässt sich nun anhand von  $I^2$  wie folgt charakterisieren<sup>[36]</sup>:

0-40%: kaum Heterogenität

30-60%: moderate Heterogenität

50-90%: erhebliche Heterogenität

75-100%: sehr starke Heterogenität

Hierbei ist zu beachten, dass sich die einzelnen Stufen überschneiden und es eine weitere Einordnung der Ergebnisse in den Kontext bedarf<sup>[36]</sup>.

Der Einfluss der einzelnen Studien auf die Heterogenität der Analysen wurde anschließend in einem Baujat-Plot<sup>[7]</sup> dargestellt.

Auf der x-Achse ist der Wert dargestellt, den die Studie zum Ergebnis des Cochran's Q-Test beiträgt. Für Studie  $i$  gilt:

$$x_i = \frac{(\theta_i - \theta)^2}{V_i}$$

Hierbei ist  $\theta_i$  der Effekt (in der Analyse die Odds Ratio) der Studie  $i$  und  $\theta$  der gemittelte Gesamteffekt.  $V_i$  ist die Varianz der Studie  $i$ . Somit wird die Differenz von dem Effekt der Studie zu dem Gesamteffekt quadriert und mit der Varianz der Studie gewichtet<sup>[7]</sup>.

Der Gesamteffekt der Metaanalyse ergibt sich hier aus:

$$\theta = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{\theta_i}{V_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{V_i}}$$

Wobei  $k$  die Anzahl der Studien darstellt, welche in die Metaanalysen inkludiert wurden.

Zur Berechnung des Gesamteffekts wird die Summe der einzelnen Effekte, gewichtet mit der Varianz der jeweiligen Studie berechnet, anschließend wird diese Summe durch die Summe der reziproken Varianz geteilt<sup>[7]</sup>.

Auf der y-Achse ist der Einfluss der Studie  $i$  auf das Gesamtergebnis aufgetragen. Hier gilt für Studie  $i$ :

$$y_i = \frac{(\theta_{-i} - \theta)^2}{V_{-i}}$$

Hier wird die Differenz des Effekts ohne Studie  $i$  ( $\theta_{-i}$ ) und dem Gesamteffekt quadriert und anschließend mit der Varianz ohne Studie  $i$   $V_{-i}$  gewichtet<sup>[7]</sup>.

Der Effekt ohne Studie i ergibt sich aus

$$\theta_{-i} = \frac{\sum_{j \neq i} \frac{\theta_j}{V_j}}{\sum_{j \neq i} \frac{1}{V_j}}$$

Wobei hier die Studie i in der Berechnung der Summe ausgeschlossen wird ( $j \neq i$ ) und somit  $k-1$  Studien berücksichtigt werden<sup>[7]</sup>.

Somit lässt sich hiermit visualisieren, welchen Einfluss eine Studie sowohl auf den Cochran's Q-Test für Heterogenität, als auch auf das Gesamtergebnis  $\theta$  der Metaanalyse hat<sup>[7]</sup>.

Die Analysen wurden auf das Vorliegen eines Publication Bias getestet. Ein Publication Bias, also lediglich die Veröffentlichung von Studien, die ein signifikantes Ergebnis zeigen, würde das Ergebnis der Metaanalyse verzerren. Hierzu erfolgte die Erstellung von Funnel Plots. Auf der x-Achse werden in dieser Analyse die logarithmierten Odds Ratios aufgetragen, die y-Achse stellt den Standardfehler dar, wobei die Werte für den Standardfehler in Richtung Abszisse zunehmen. Da kleinere Studien einen höheren Standardfehler haben, führt dies zu einer breiteren Streuung, weshalb der sich der Funnel Plot als Dreieck präsentiert<sup>[72]</sup>.

Bei Vorliegen eines Publication Bias würde man dies in einer Asymmetrie im Funnel Plot sehen, außerdem kann auf Vorliegen einer Asymmetrie getestet werden. Hierzu wurden der Rang-Korrelationstest nach Begg und Mazumdar sowie der Regressionstest nach Egger durchgeführt<sup>[81]</sup>.

Bei einem  $p < 0,05$  zeigen die Tests ein signifikantes Ergebnis, somit wäre vom Vorliegen eines Publication Bias auszugehen.

Falls ein Publication Bias festgestellt werden konnte, wurde die Trim and Fill Methode von Duval und Tweedie angewandt<sup>[81]</sup>. Mit dieser Methode kann ermittelt werden, wie viele Studien hinzugefügt werden müssen, damit der Funnel Plot symmetrisch erscheint.

Die Extremform des Publication Bias wird von Robert Rosenthal als ‚file drawer problem‘ (Schubladenproblem) beschrieben<sup>[67]</sup>. Dieser postuliert, dass lediglich 5% der Studien, welche einen Fehler erster Art, also eine fälschlicherweise vorgenommene Ablehnung der Nullhypothese, zeigen, veröffentlicht werden und die restlichen 95% der Studien, welche ein nicht signifikantes Ergebnis zeigen, in den Schubladen ‚verschwinden‘ und nicht veröffentlicht werden<sup>[67]</sup>.

Deshalb publizierte er eine Methode, um zu ermitteln, wie viele Studien mit Nulleffekt hinzugefügt werden müssten, damit das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant wäre<sup>[67, 81]</sup>. Diese Fail-Safe-N-Methode wurde auch in der Metaanalyse bei signifikanten Ergebnissen angewendet, um die Robustheit der Analysen zu überprüfen.

Da sich die Studien in ihren Merkmalen wie Herkunft oder Alter stark unterscheiden, erfolgten entsprechende Subgruppenanalysen. Auch wurde geprüft, ob das entsprechende

Merkmal als Moderator Einfluss auf das Ergebnis der jeweiligen Analysen hat. Hierzu wurde der Test of Moderators, ein Omnibustest auf Unabhängigkeit zwischen den Subgruppen<sup>[81]</sup>, verwendet. Um bezüglich der Herkunft hinreichend große Subgruppen bilden zu können, erfolgte eine Einteilung gemäß der Ethnie, so werden bspw. Japan und China zur Subgruppe Asien zusammengefasst.

Analysen bezüglich des Alters vergleichen Effekte zwischen Kindern und Jugendlichen sowie erwachsenen Probanden. Die Studien werden hierbei anhand des durchschnittlichen Alters der Fälle entsprechend eingeteilt.

Hier ist zu beachten, dass vor allem bei der Einteilung nach Herkunft sich teilweise nur kleine Subgruppen bilden ließen, deren Aussagekraft entsprechend beschränkt ist.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 ORMDL3 Polymorphismus rs7216389 C>T

Der Suchalgorithmus auf PubMed lieferte 111 Ergebnisse. Hiervon konnten letztendlich 14 Studien, welche 19 Populationen beschreiben, in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Die Abbildung 2 verdeutlicht als Flussdiagramm den Ablauf der Recherche.

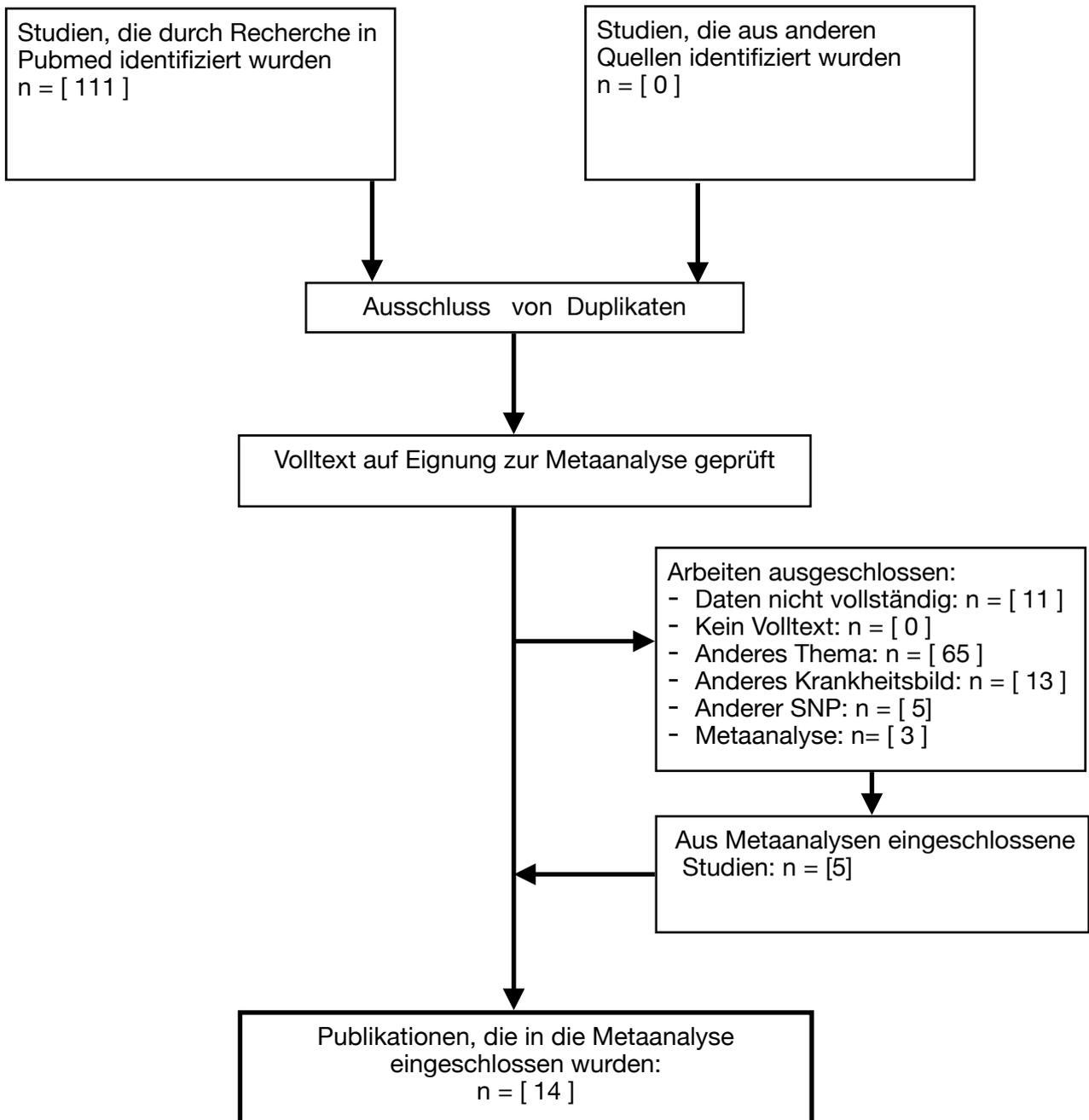


Abbildung 2: Flussdiagramm zu rs7216389

Die 19 Populationen umfassen insgesamt 6002 Patienten mit Asthma sowie 11608 Kontrollen. Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 2008 von Galanter et al.<sup>[28]</sup>, die aktuellsten Studien stammen aus dem Jahr 2022 von Jin et al.<sup>[41]</sup> sowie Imraish et al.<sup>[28]</sup> Es stammen jeweils sechs Populationen aus Asien und Europa, drei Populationen aus dem arabischen Raum sowie jeweils zwei Populationen aus dem nord- beziehungsweise lateinamerikanischen Raum. Weitere Informationen über die jeweils untersuchten Probanden zeigten sich heterogen sowohl in Angabe der einzelnen Häufigkeiten in prozentualen oder absoluten Werten als auch bei der generellen Beschreibung der Population. Zur einheitlicheren Darstellung erfolgte jeweils die Umrechnung in absolute Werte. Falls in den Studien die Standardabweichung bezüglich des Alters angegeben wurde, erfolgte diese Angabe in der Tabelle, ansonsten erfolgte (falls möglich) die Angabe der Variationsbreite. Genaue Angaben zu den jeweiligen Studien können der Tabelle 3 entnommen werden.

Bei Acevedo et al.<sup>[1]</sup> erfolgte keine Angabe über die Geschlechtsverteilung, bei Schwantes et al.<sup>[71]</sup> erfolgte nur die Angabe der Geschlechtsverteilung der Gesamtpopulation. Die Studie von Miyake et al.<sup>[57]</sup> untersuchte ausschließlich Frauen als Fälle und Kontrollen. Die Studie mit dem höchsten Anteil an männlichen Fällen wird von Imraish et al.<sup>[39]</sup> beschrieben, mit insgesamt 67,3% in der Population der dort untersuchten Kinder.

Insgesamt elf Populationen beschreiben Kinder und Jugendliche, welchen in sieben Studien eine Kontrollpopulation ebenfalls aus Kindern und Jugendlichen entgegen gestellt wird. Hirota et al.<sup>[37]</sup> berichten über eine Fallgruppe bestehend aus Kindern im Durchschnittsalter von 9,5 Jahren und als Kontrollgruppe Erwachsene im Durchschnittsalter von 49 Jahren. Die afroamerikanische Population von Galanter et al.<sup>[28]</sup> besteht aus Jugendlichen und Adoleszenten von zwölf bis 24 Jahre, mit einem Mittelwert von 16,1 Jahren. Die Kontrollgruppe besteht aus gesunden Afroamerikaner zwischen 8 und 40 Jahren, hier erfolgte keine Angabe eines Durchschnittsalters.

Auch die lateinamerikanischen Populationen von Galanter et al.<sup>[28]</sup> -Puerto Rico und Mexiko- sind in der Fallgruppe im Durchschnitt 12,0 und 13,1 Jahre, diese werden im Rahmen einer Case-Parent-Triad mit ihren Eltern betrachtet. Hier ist zu beachten, dass es bei Galanter et al. zu einer Abweichung zwischen den initial eingeschlossenen sowie den tatsächlich genotypisierten Fällen und Kontrollen kam:

- in Puerto Rico: 399 Fälle sowie 798 Kontrollen, hiervon genotypisiert: 363 Fälle, 736 Kontrollen
- in Mexiko: 301 Fälle sowie 602 Kontrollen, hiervon genotypisiert: 289 Fälle, 566 Kontrollen
- Afroamerikaner: 261 Fälle, 176 Kontrollen, hiervon genotypisiert: 258 Fälle, 169 Kontrollen.

In der Tabelle 3 wird aufgrund der Populationscharakteristik die gesamte Population berichtet, weiteren Berechnungen beziehen sich jeweils auf die tatsächlich genotypisierten Fälle.

Autoren	Publikationsjahr	Studiendesign	Herkunft	Anzahl Fälle	Anzahl Kontrollen	Anzahl Frauen Fälle	Anzahl Männer Fälle	Anzahl Männer Fälle	Mittleres Alter Fälle	Standardabweichung	Mittleres Alter	Standardabweichung	Genotypisierungsverfahren
Jin et al. <sup>[41]</sup>	2022	Case-Control	China	310	60	187	48	123	12	34	34		TaqMan
Zhang et al. <sup>[91]</sup>	2021	Case-Control	China	608	839	240	385	368	454	6,1	2	6,96	2,01 MassARRAY
F F Yang et al. <sup>[88]</sup>	2012	Case-Control	China	152	190	60	80	92	110	5,9	3	6	3 MassARRAY
Klaasen et al. <sup>[47]</sup> (ADEM)	2015	Case-Control	Niederlande	76	122	30	59	46	63	6	0,1	6	0,1 MassARRAY
Klaasen et al. <sup>[47]</sup> (KOALA)	2015	Birth Cohort Studie	Niederlande	57	191	20	83	37	108	6,5	0,6	6,1	0,5 PCR
Acevedo et al. <sup>[1]</sup>	2015	Case-Control	Schweden	219	1310				<4				
Acevedo et al. <sup>[1]</sup>	2015	Case-Control	Schweden	285	1261				<8				
Miyake et al. <sup>[57]</sup>	2014	Case-Control	Japan	202	1289	202	1289	-	-	31,5	4,2	30,6	4,2 TaqMan
Galanter et al. <sup>[28]</sup>	2008	Case-Parent triad	Puerto Ricaner	399	798	176	399	223	399	12	10-15		TaqMan
Galanter et al. <sup>[28]</sup>	2008	Case-Parent triad	Mexikaner	301	602	138	301	163	301	13,1	11-19		TaqMan
Galanter et al. <sup>[28]</sup>	2008	Case-Control	African American	261	176	156		105	16,1	12-24			TaqMan
Tavendale et al. <sup>[75]</sup>	2008	Case-Control	UK	1054	1465	430	724	624	741	10,4	7-13,1	7,5	6,6-8,5 TaqMan
Binia et al. <sup>[10]</sup>	2011	Case-Control	UK	226	1329	75	664	151	665	48,95	13,55	53 (Geburtskohorte 1958)	TaqMan
Hirota et al. <sup>[37]</sup>	2008	Case-Control	Japan	545	737	219	200	326	537	9,5	3,6-17	49	19-78 TaqMan
Saba et al. <sup>[86]</sup>	2018	Case-Control	Pakistan	333	200	185	112	148	88	40	0,93	30	0,97 TaqMan
Fang et al. <sup>[26]</sup>	2011	Case-Control	China	710	656	365	346	345	310	28,7	22-37	29,1	20-42 PCR
Schwantes et al. <sup>[71]</sup>	2018	Case-Control	USA	160	95	Gesamt: 145		Gesamt: 110		Gesamt: 18-55			TaqMan
Imraish et al. <sup>[39]</sup>	2022	Case-Control	Jordanien	46	112	15	43	31	69	5,64	4,43	7,58	4,82 PCR
Imraish et al. <sup>[39]</sup>	2022	Case-Control	Jordanien	123	111	89	51	34	69	44,02	14,95	38,6	14,85 PCR

Tabelle 3: Übersicht der inkludierten Populationen zu rs7216389

#### 4.1.1 Analyse des Polymorphismus rs7216389 im dominanten Modell

Das random-Effects-Modell für den dominanten Erbgang (TT+TC vs. CC) zeigte eine signifikant höhere mittlere Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen vs. Nicht-Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken (OR = 1.35, 95%-Konfidenzintervall 1.18-1.56,  $p < 0,001$ ). Somit wird die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese signifikant abgelehnt.

Es war eine signifikante, moderate Heterogenität zwischen den Effekten der Studien vorhanden ( $I^2 = 40.96\%$ ,  $Q(df=18) = 30.48$ ,  $p = 0,033$ ). In Abbildung 3 wird der Forest Plot der Metaanalyse dargestellt.

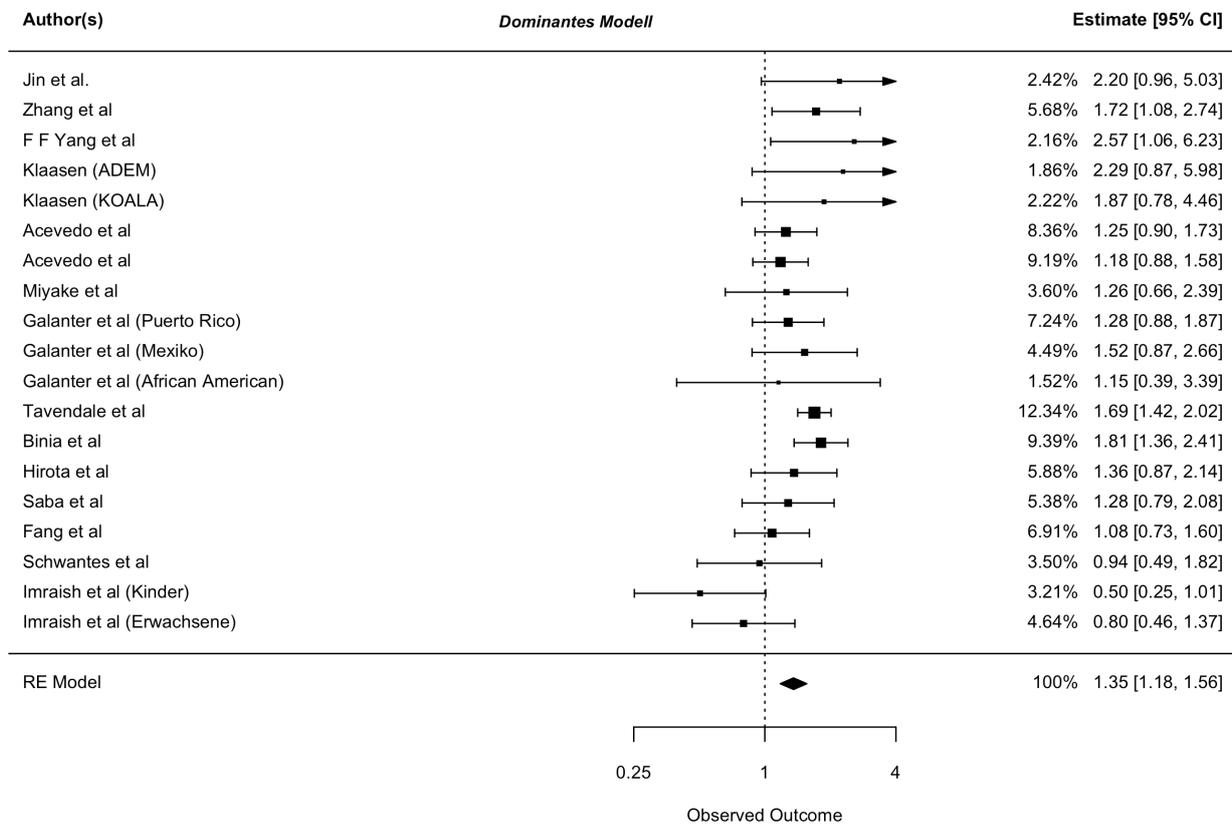


Abbildung 3: Forest Plot zu rs7216389 im dominanten Modell

Den größten Einfluss auf die Heterogenität der Metaanalyse und auf die kumulierte Odds Ratio hat die von Imraish et al.<sup>[39]</sup> untersuchte Population der Kinder (18). Auch die Population der Erwachsenen (19) von Imraish et al.<sup>[39]</sup> trägt hier deutlich zur Heterogenität bei, was im Baujat-Plot in Abbildung 4 ersichtlich ist.

Aufgrund des hohen Einflusses sowohl auf Ergebnis der Metaanalyse als auch auf die Heterogenität erfolgte eine Betrachtung der beiden Populationen von Imraish et al. als Ausreißer im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse. Einen kausalen Anhalt, warum diese beiden Populationen wesentlich mehr zur Heterogenität beitragen, findet sich in der Publikation nicht, jedoch ist im Forest Plot erkennbar, dass das obere 95%-Konfidenzintervall der Population der Kinder kleiner ist als das untere 95%-Konfidenzintervall der Metaanalyse.

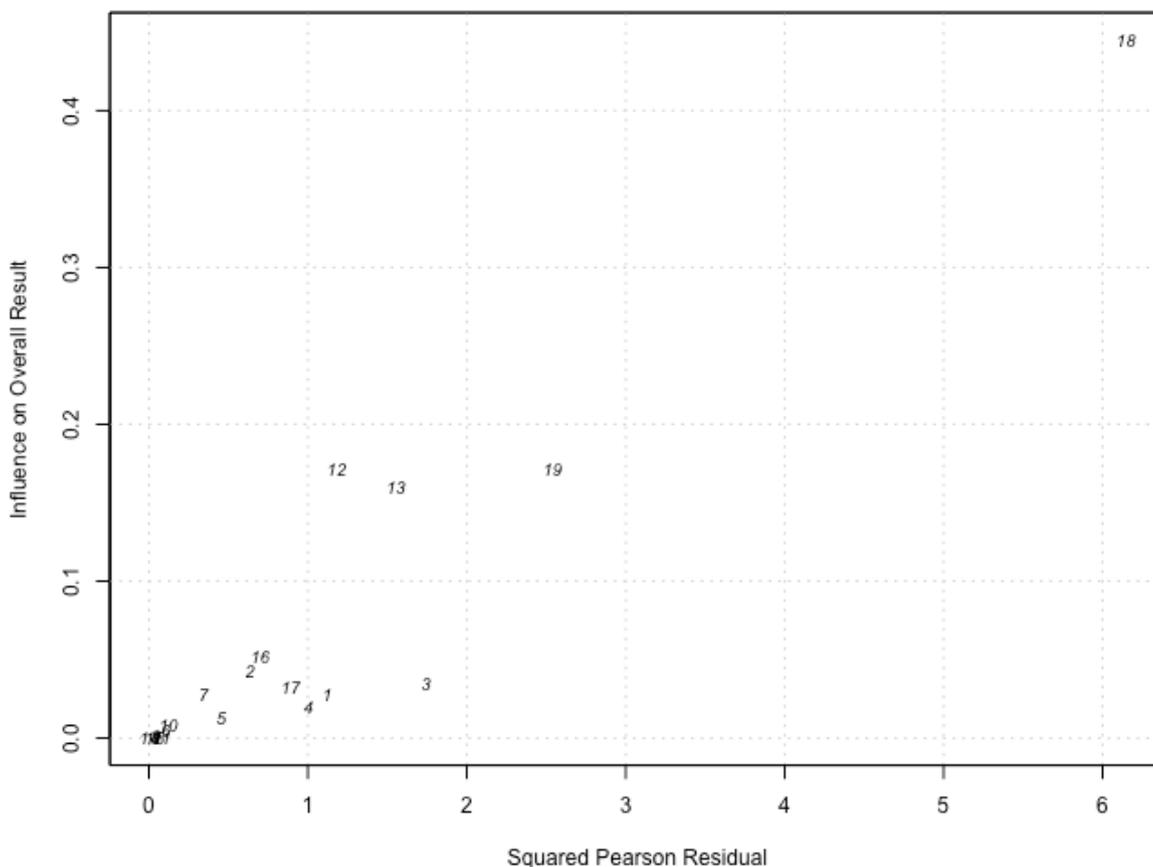


Abbildung 4: Baujat-Plot zu rs7216389 im dominanten Modell

Nach Ausschluss der beiden Populationen konnte im Cochran's Q Test mit 16 Freiheitsgraden ein Wert von  $Q(df = 16) = 17,0332$ ,  $p = 0,38$  ermittelt werden. Higgins  $I^2$  beträgt 6,07%. Somit liegt nur eine geringe, statistisch nicht signifikante Heterogenität zwischen den einzelnen Studien vor.

In der Metaanalyse ohne Ausreißer zeigte sich eine Odds Ratio von 1,46 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,32 - 1,62. Die Nullhypothese ist auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  abzulehnen. Der Forest Plot zu dieser Analyse wird in Abbildung 5 visualisiert.

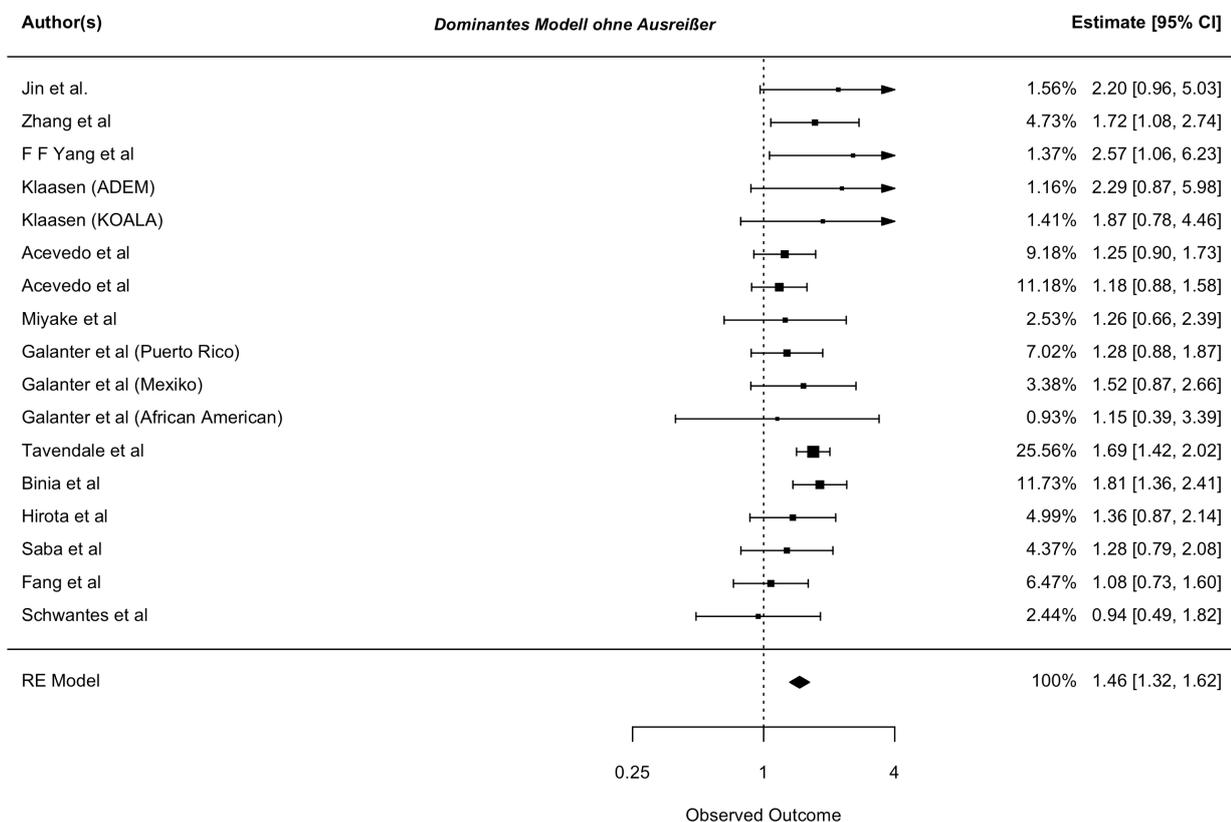


Abbildung 5: Forest Plot zu rs7216389 ohne Ausreißer im dominanten Modell

Es erfolgte sowohl für die Analyse mit inkludierten Ausreißer als auch nach Exklusion die Untersuchung auf ein Publication Bias. Hierzu wurden jeweils Funnel Plots zu den Analysen erstellt, außerdem wurde auf Symmetrie der Funnel Plots getestet.

Die Funnel Plots sind in Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

In der Analyse mit Ausreißer zeigte der Rang-Korrelationstest nach Begg und Mazumdar ein nicht-signifikantes Ergebnis mit  $p = 0,7825$ . Auch im Regressionstest nach Egger konnte mit  $p = 0,2932$  kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden. Somit zeigten sich die Funnel Plots symmetrisch verteilt und es kann kein Anhalt für ein Publication Bias ermittelt werden.

Auch in der Analyse nach Exklusion der Ausreißer zeigt sich mit  $p = 0,4397$  im Rang-Korrelationstest sowie im Regressionstest mit  $p = 0,7464$  kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit lag hier ebenfalls kein Anhalt für ein Publication Bias vor.

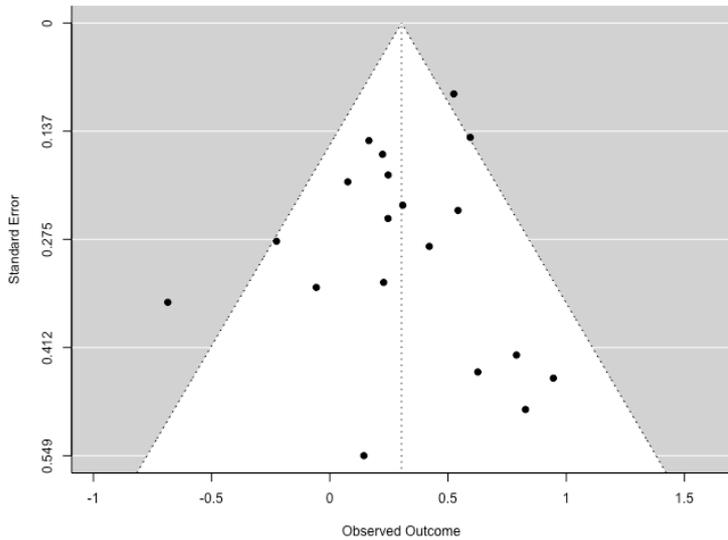


Abbildung 6: Funnel Plot zu rs7216389 im dominanten Modell

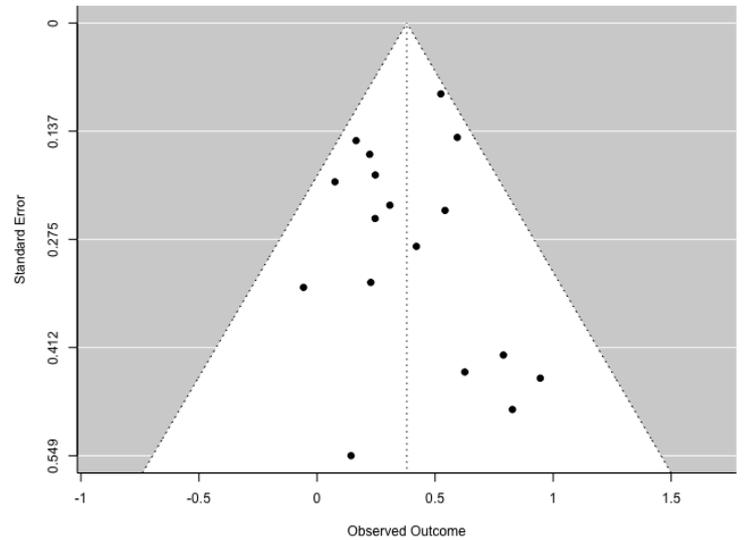


Abbildung 7: Funnel Plot zu rs7216389 ohne Ausreißer im dominanten Modell

Um die Robustheit des Ergebnisses zu testen, erfolgte die Fail-Safe-N-Kalkulation nach dem Rosenthal-Ansatz. Hier zeigte sich, dass man  $N = 216$  Studien in der Analyse mit Ausreißer, respektive  $N = 272$  Studien in der Analyse ohne Ausreißer, jeweils mit einem Nulleffekt, hinzufügen müsste, damit das gefundene Gesamtergebnis als statistisch nicht mehr signifikant zu bezeichnen wäre. Verglichen mit der Anzahl der Populationen, in der Gesamtanalyse 19, nach Ausschluss der Ausreißer 17, bedeutet dies eine Steigerung um 1137% bzw 1600%. Somit ist das Ergebnis sehr robust gegen ein mögliches Publication Bias.

Weiterhin wurden verschiedene Moderatoren innerhalb der Populationen identifiziert, welche in den folgenden Sensitivitätsanalysen genauer exploriert werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Herkunftsländer der Populationen erfolgte eine Moderatoranalyse in Bezug auf die Ethnien. Hierzu erfolgte eine Einteilung in Asien, Europa, USA, Lateinamerika sowie den arabischen Raum. In der Moderatoranalyse wurden auch die beiden Populationen von Imraish et al. eingeschlossen, welche vorher als Ausreißer identifiziert wurden.

Eine signifikant höhere mittlere Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen vs. Nicht-Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken konnte sowohl in asiatischen (OR = 1,44, 95 % KI 1,14 - 1,81,  $p = 0,003$ ) als auch in europäischen Populationen (OR = 1,53, 95 % KI 1,28-1,82,  $p < .001$ ) Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 8 dargestellt.

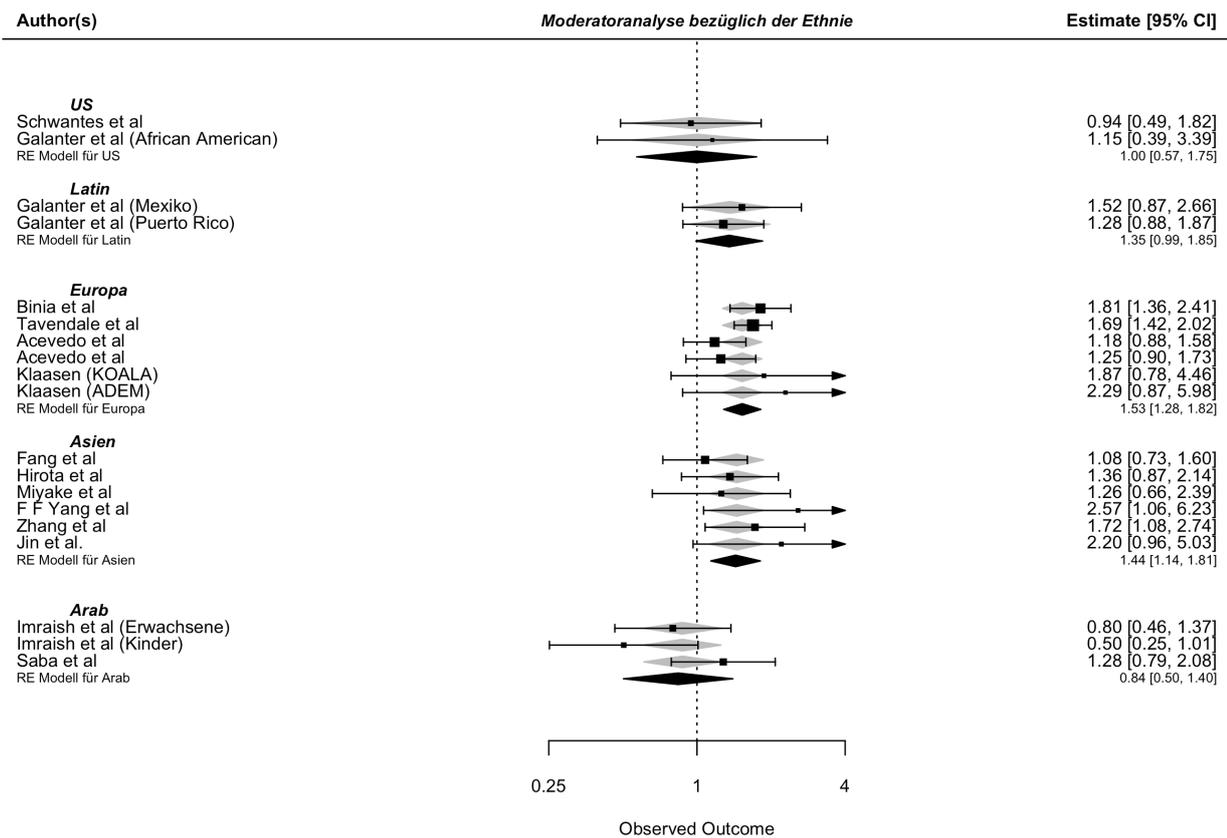


Abbildung 8: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs7216389 im dominanten Modell

Hier ist zu beachten, dass die Anzahl der einzelnen Studien besonders für die Subgruppen USA, Lateinamerika sowie den arabischen Raum sehr gering ist. In einer weiteren Moderatoranalyse erfolgt die Zusammenlegung der amerikanischen sowie europäischen Subgruppe zu einer kaukasischen Subgruppe, welche mit der asiatischen Subgruppe verglichen wird.

Hier zeigte sich für die kaukasische Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer OR von 1,48 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,25-1,75 ( $p < 0,001$ ). Das Ergebnis ist somit ebenfalls als statistisch signifikant zu werten. Der Forest Plot zu der Analyse ist in Abbildung 9 dargestellt.

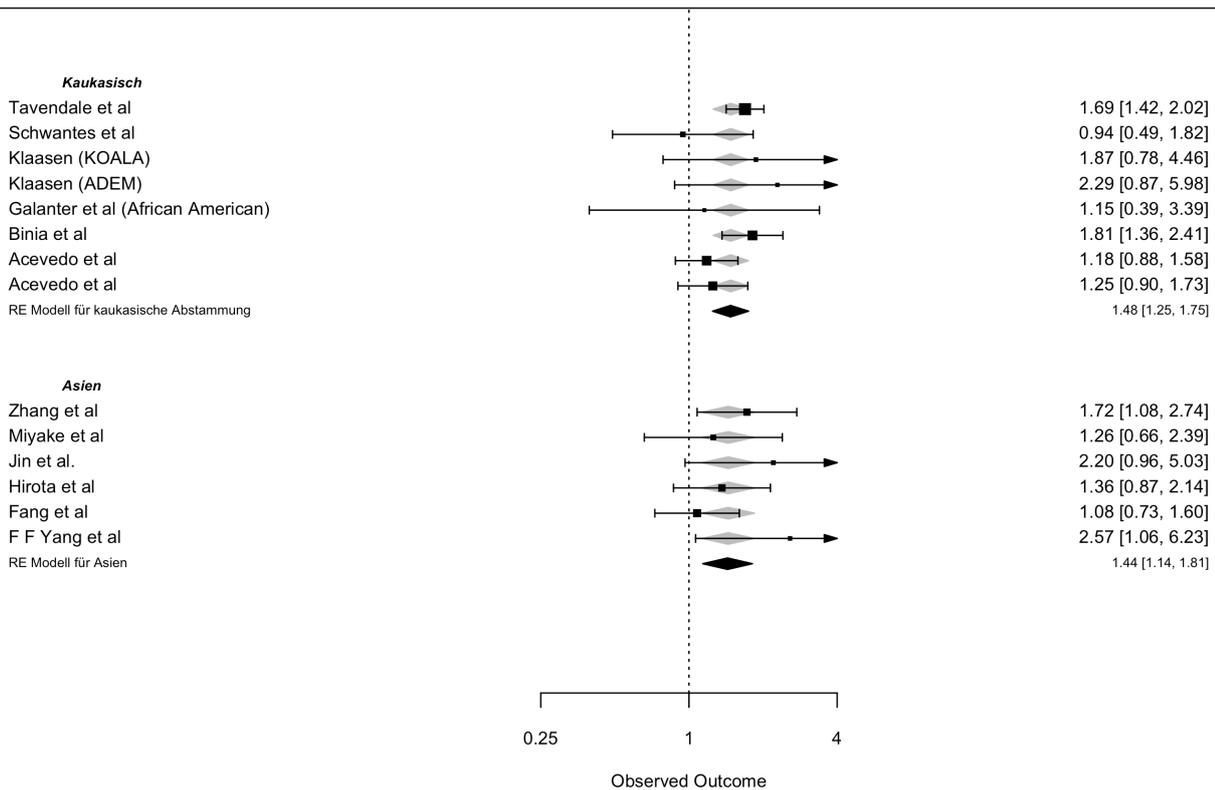


Abbildung 9: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs7216389 bei kaukasischer und asiatischer Abstammung im dominanten Modell

Es konnte jedoch mit dem Test of Moderators gezeigt werden, dass sich kein signifikanter Unterschied ( $OR = 1,02$ , 95 % KI 0,76-1,37) zwischen den beiden Subgruppen gab. Hier zeigte sich ein  $QM(df = 1) = 0.0245$ ,  $p = 0.8756$ , somit ist der Test nicht als statistisch signifikant zu werten.

Herkunft moderiert also nicht den Effekt des Polymorphismus auf das Auftreten von Asthmaerkrankungen zwischen der kaukasischen und der asiatischen Subgruppe.

Da rs7216389 die Entwicklung von Asthma bei Kindern begünstigen soll, erfolgte eine weitere Moderatoranalyse bezüglich des Alters. Hierfür wurden die Studien anhand des Durchschnittsalters der Fälle in zwei Gruppen eingeteilt. Die Population der Afroamerikaner von Galanter et al.<sup>[28]</sup> wurde aufgrund des Durchschnittsalters von 16,1 Jahren ebenfalls zur Subgruppe der Kinder und Jugendlichen gezählt, obwohl es in der Fallpopulation auch Probanden über dem Alter von 18 Jahren gab.

Hier zeigte sich sowohl in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen ein signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,33 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,11-1,60 ( $p < 0,01$ ) als auch in der Gruppe der Erwachsenen ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,36 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,10-1,60 ( $p < 0,01$ ). Der Forest Plot ist in Abbildung 10 dargestellt

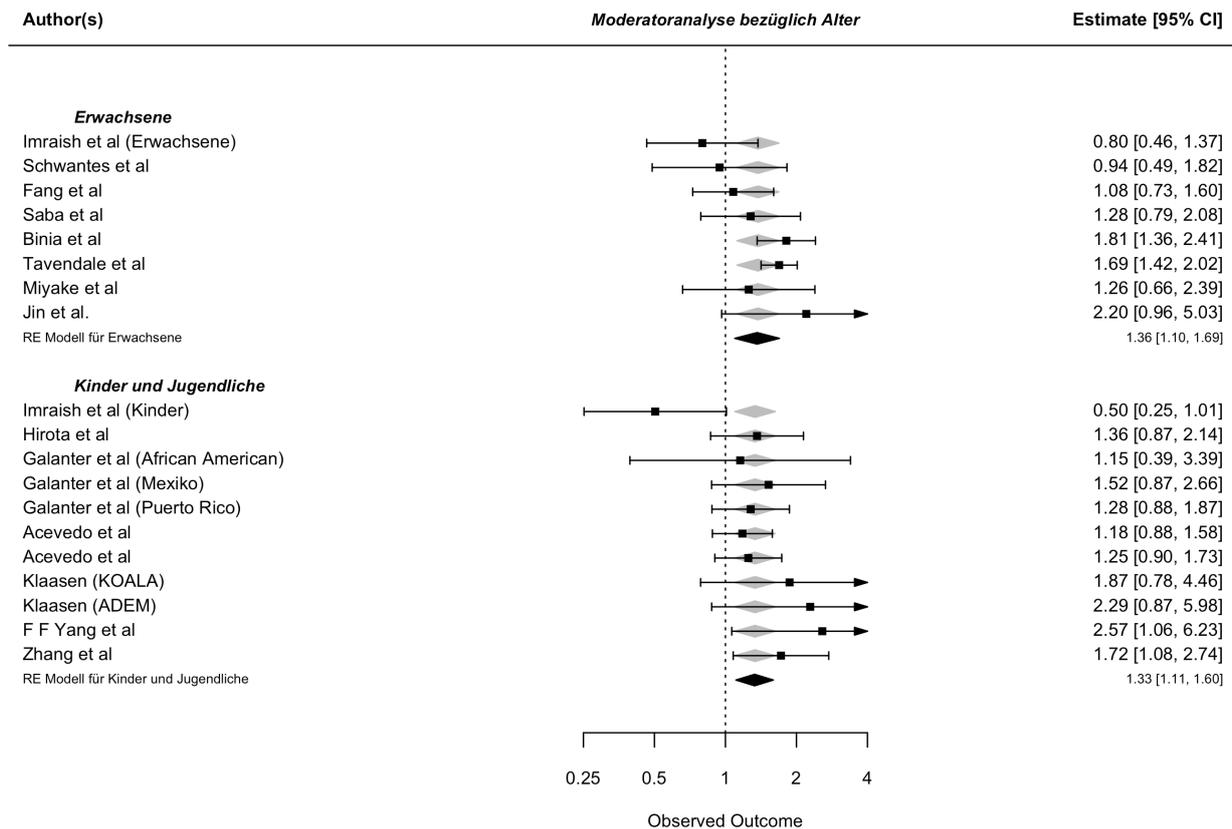


Abbildung 10: Moderatoranalyse bezüglich Alter bei rs7216389 im dominanten Modell

Der Unterschied zwischen den beiden Populationen zeigte sich statistisch nicht signifikant mit einer Odds Ratio von 1,02 sowie einem 95%-KI von 0,78 - 1,37. Der Test of Moderators QM(df = 1) ergab 0,0392,  $p = 0,8430$ . Somit kann hier keine moderierende Wirkung des Alters auf den Effekt des Polymorphismus gezeigt werden.

#### 4.1.2 Analyse des Polymorphismus rs7216389 im rezessiven Modell

Im rezessiven Modell TT vs CT+CC zeigte die Metaanalyse im random-effects-Modell eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken, mit einer Odds Ratio von 1,39 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,27 - 1,52. Die Nullhypothese kann auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt werden.

Auch in diesem Modell wurde die Heterogenität exploriert. Im Cochrane's Q-Test zeigte sich ein Ergebnis von  $Q(df=18)$  liegt bei 26,85,  $p=0,08$ . Für  $I^2$  konnte ein Wert von 32,96% kalkuliert werden. Im Vergleich zum dominanten Modell erscheint hier die Heterogenität geringer, insgesamt kann man von kaum bis moderat ausgeprägter Heterogenität sprechen, welche statistisch nicht signifikant ist.

Der Forest Plot zur Metaanalyse ist in Abbildung 11 dargestellt.

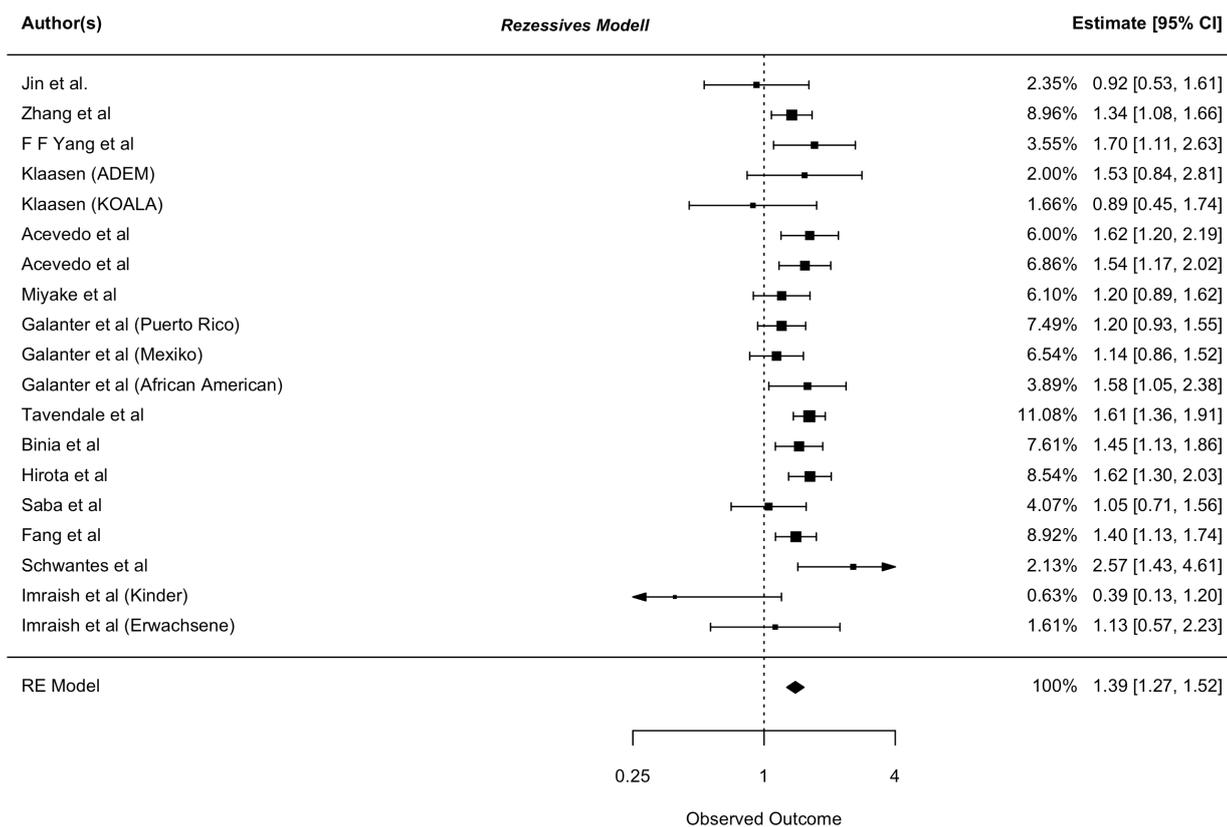


Abbildung 11: Forest Plot zu rs7216389 im rezessiven Modell

Obschon ein nur geringes Maß an Heterogenität vorlag, erfolgte hier ebenfalls eine Heterogenitätsanalyse, um mögliche Ausreißer zu identifizieren. Im Baujat-Plot (Abbildung 12) konnten vor allem die Studien von Imraish et al.<sup>[39]</sup> mit der Population der Kinder (18) sowie die Studie von Schwantes et al.<sup>[71]</sup>, im Plot mit (17) bezeichnet, als Ausreißer identifiziert werden. Auch hier ist analog dem dominanten Modell auffällig, dass bei Imraish et al. das obere 95%-Konfidenzintervall kleiner ist als das untere 95%-KI der Metaanalyse. Bei Schwantes et al. konnte eine OR von 2,57 kalkuliert werden, was dem 1,85-Fachen der Odds Ratio der Metaanalyse entspricht. Ein Anhalt, warum die Odds Ratio sich hier in diesem Maße präsentiert, ergibt sich aus dem Studiendesign: Die gesamte Studienkohorte bestand aus Probanden, welche an „Asthma und / oder allergische Rhinitis“<sup>[71]</sup> erkrankt waren und somit keine gesunden Kontrollen, sondern ebenfalls Probanden mit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis.

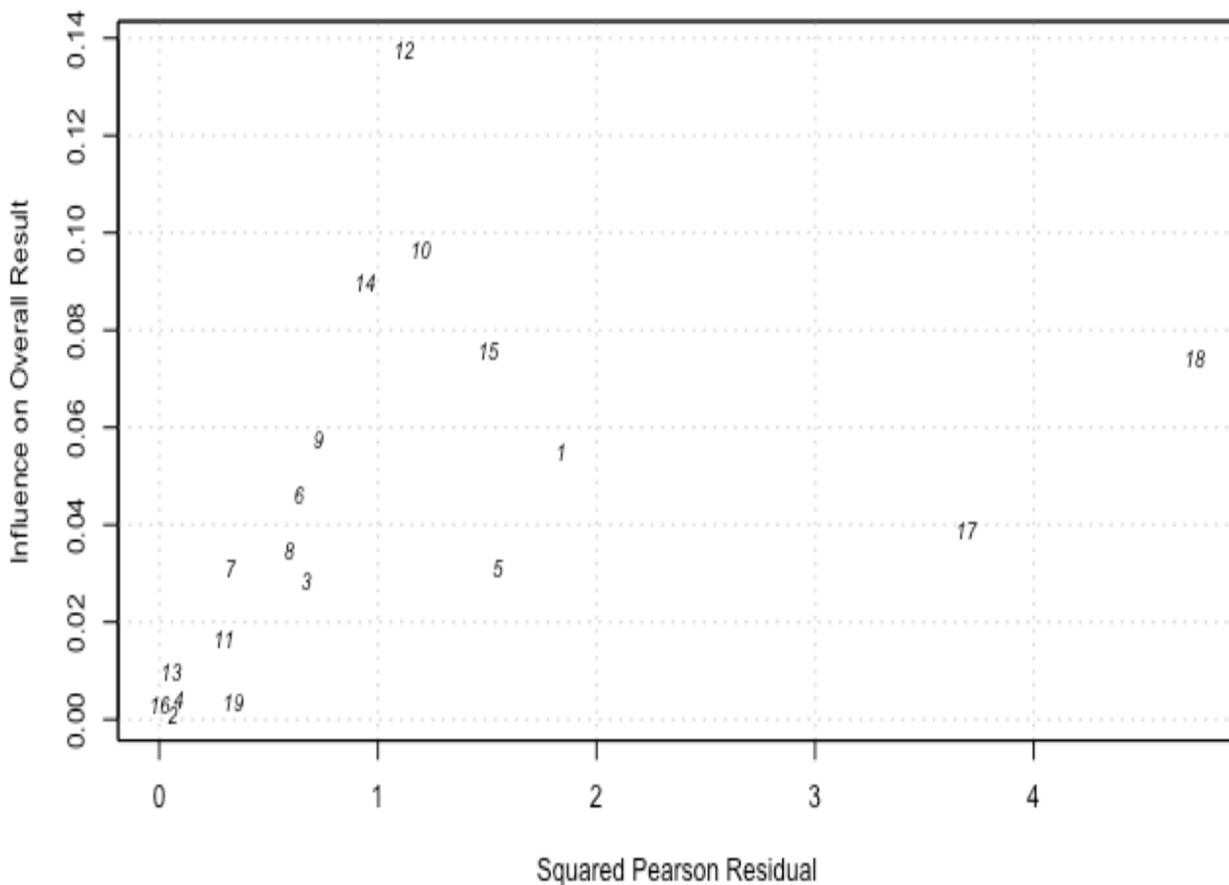


Abbildung 12: Baujat-Plot zu rs7216389 im rezessiven Modell

Im rezessiven Modell erfolgte der Ausschluss der beiden oben genannten Populationen, sowie eine erneute Berechnung der gemeinsamen Odds Ratio. Es zeigte sich eine Reduktion der Heterogenität auf  $I^2 = 10,25\%$  mit einem Chi-Quadrat-Test von  $Q(df=16) = 17,83$ ,  $p = 0,33$ . Somit war die Heterogenität zwischen den Studien kaum ausgeprägt und statistisch nicht signifikant.

Auch hier zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken mit einer OR von 1,40 und einem 95%-KI von 1,30 - 1,51,  $p < 0,001$ . Das Ergebnis ist somit als statistisch signifikant zu werten. Der Forest Plot hierzu ist in Abbildung 13 dargestellt.

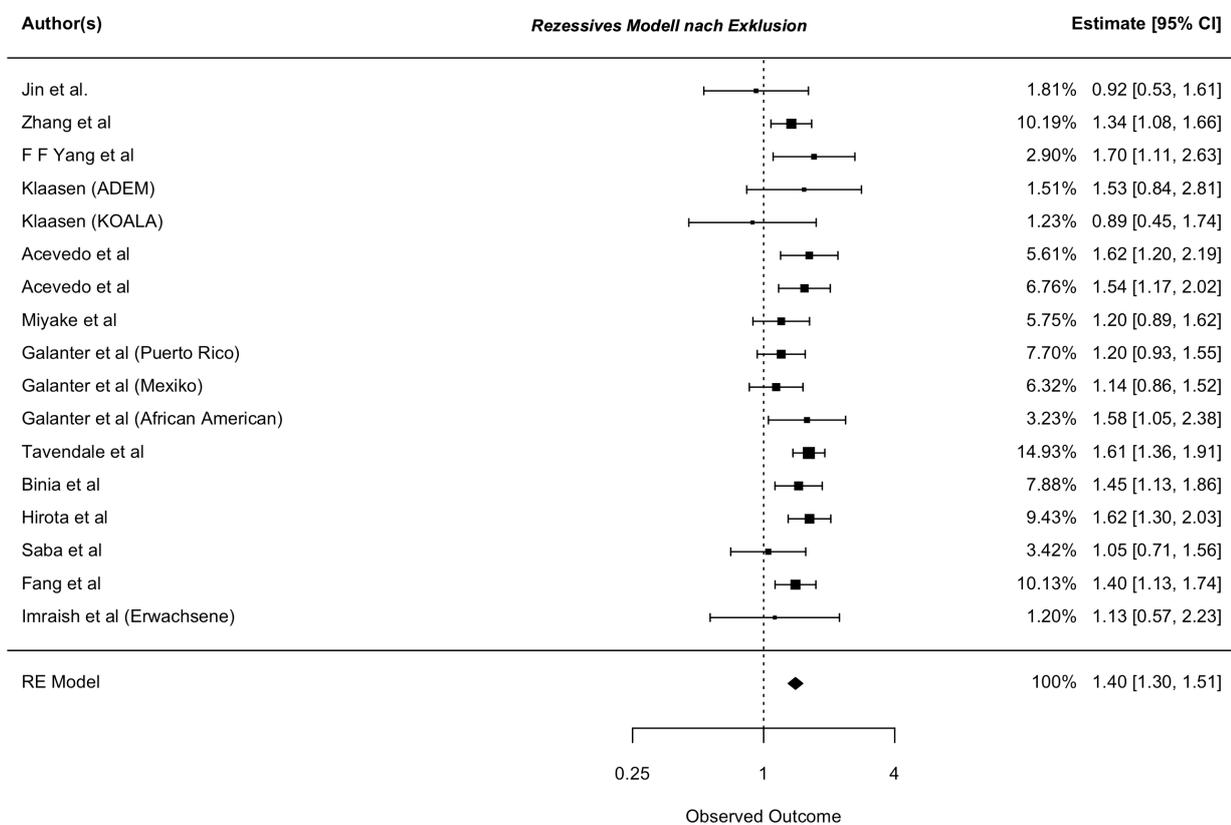


Abbildung 13: Forest Plot zu rs7216389 ohne Ausreißer im rezessiven Modell

Für die Analyse mit Ausreißer zeigte sich weder im Rang-Korrelationstest ( $p = 0,21$ ) noch im Regressionstest ( $p = 0,11$ ) ein signifikantes Ergebnis. Nach Ausschluss der Ausreißer zeigte sich im Rang-Korrelationstest mit  $p = 0,20$  und im Regressionstest mit  $p = 0,07$  ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Die Funnel Plots zu den Analysen sind in Abbildungen 14 und 15 dargestellt. Somit konnte kein Anhalt für ein Publication Bias gefunden werden.

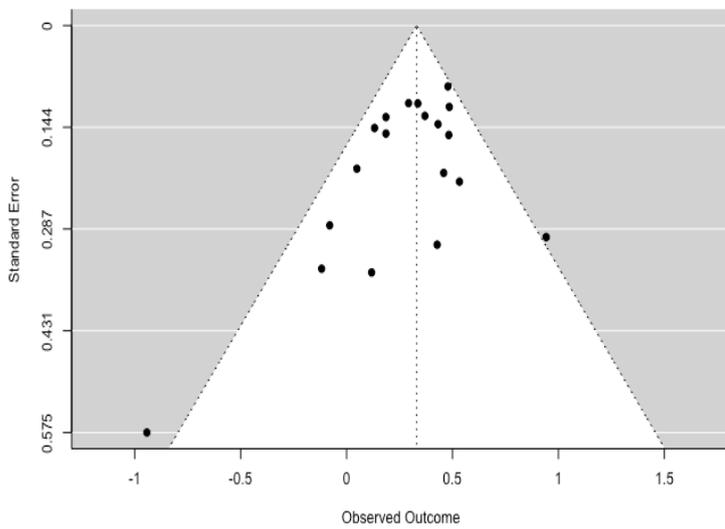


Abbildung 14: Funnel Plot zu rs7216389 im rezessiven Modell

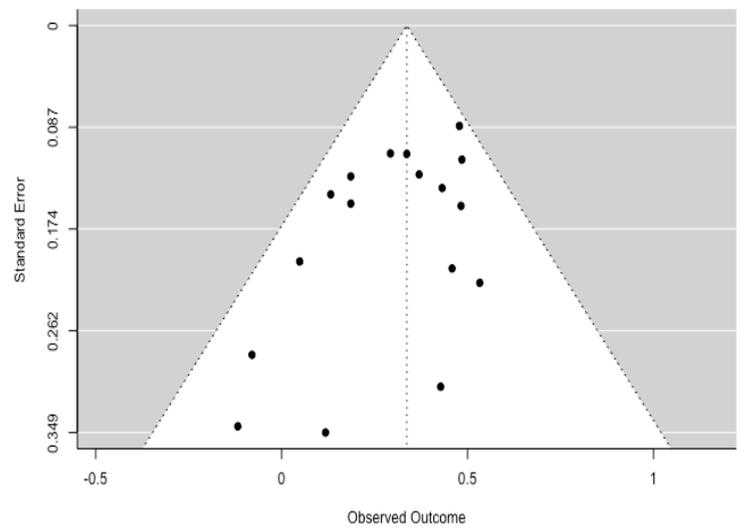


Abbildung 15: Funnel Plot zu rs7216389 im rezessiven Modell ohne Ausreißer.

Im rezessiven Modell lieferte die Fail-Safe-N-Kalkulation ein Ergebnis von  $N = 451$  Studien, wenn man alle Studien berücksichtigt, in der Analyse ohne Ausreißer ein Ergebnis von  $N = 414$  Studien, welche man jeweils mit Nulleffekt hinzufügen müsste, damit das Ergebnis der kumulierten Odds Ratio nicht mehr signifikant wird. Somit wären in der Gesamtanalyse mit 19 Populationen, die 23,7-Fache Anzahl, nach Ausschluss der Ausreißer die 24,35-Fache Anzahl an Studien notwendig, damit das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant wäre.

Auch im rezessiven Modell wurden analog dem dominanten Modell Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Moderatoranalyse bezüglich der Herkunft erbrachte in der Subgruppe der asiatischen Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,40 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,24 - 1,56 ( $p < 0,001$ ). Auch die europäische Subgruppe zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,54 und einem 95%-KI von 1,38 - 1,72 ( $p < 0,001$ ). Konträr zum dominanten Modell zeigte die amerikanische Subgruppe eine Odds Ratio von 1,92 und ein 95%-KI von 1,21 - 3,06 ( $p < 0,001$ ). Das Ergebnis ist somit ebenfalls als statistisch signifikant zu werten. Die Subgruppen Lateinamerika mit einer OR von 1,18 und einem 95%-KI von 0,97-1,42 ( $p = 0,093$ ) sowie die Subgruppe der arabischen Populationen mit einer OR von 0,94 und einem 95%-KI von 0,60 - 1,46 ( $p = 0,9$ ) sind als statistisch nicht signifikant zu werten. Der entsprechende Forest Plot wird in Abbildung 16 veranschaulicht.

Auch hier ist die Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie den gleichen Limitationen wie im dominanten Modell: die arabische, die lateinamerikanische und die US-Subgruppen inkludieren nur eine geringe Anzahl an Studien.

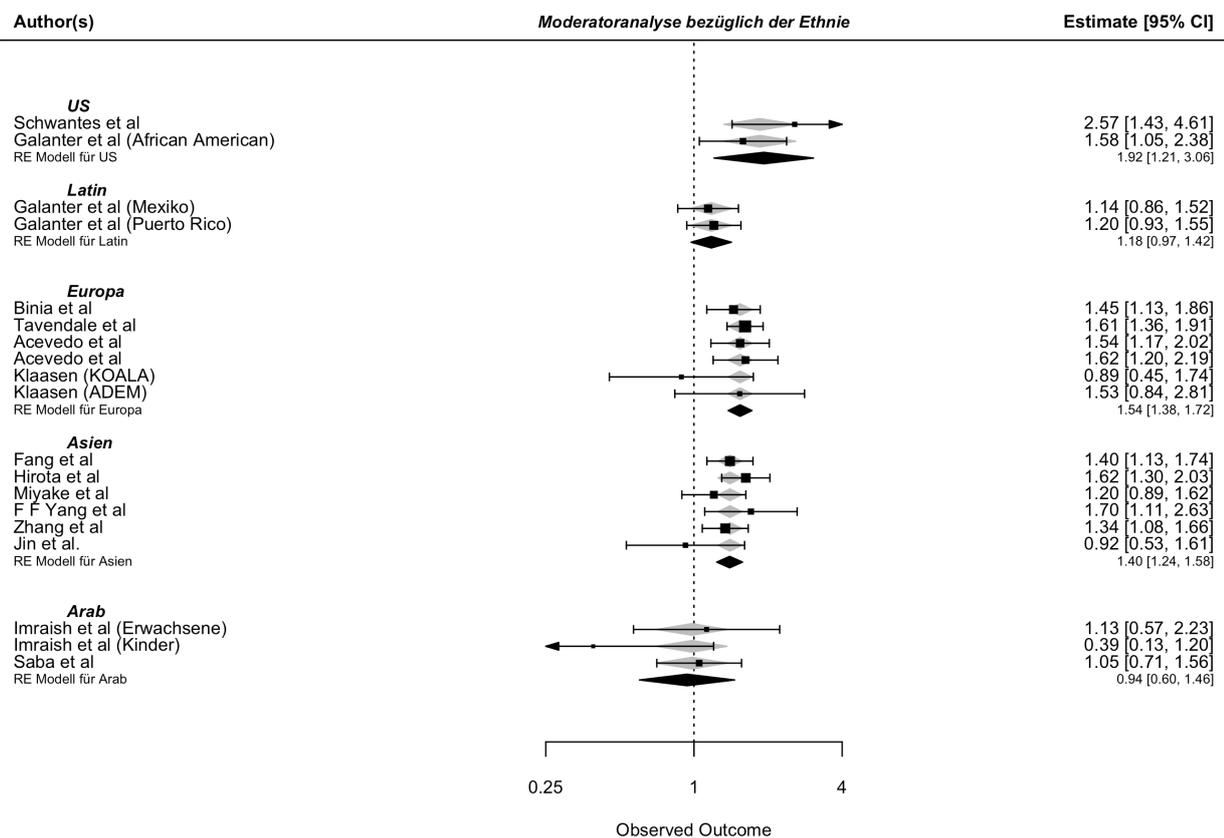


Abbildung 16: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs7216389 im rezessiven Modell

Deshalb erfolgte auch in diesem Modell die Bildung einer kaukasischen Subgruppe aus den europäischen und amerikanischen Studien.

In dieser Subgruppe zeigt sich eine Odds Ratio von 1,57 (95%-KI: 1,41 - 1,74,  $p < 0,001$ ).

Somit ist das Ergebnis als statistisch signifikant zu werten.

Der Unterschied zwischen der asiatischen und kaukasischen Population ist mit  $OR = 1,12$  (95%-KI 0,96 - 1,31) und einem Test of Moderators von  $QM(df = 1) = 2,129$ ,  $p = 0,1446$  als statistisch nicht signifikant zu werten.

Diese Moderatoranalyse lieferte keinen Anhalt für einen moderierenden Einfluss der Herkunft auf den Effekt des Polymorphismus im rezessiven Modell.

In Abbildung 17 ist diese Analyse durch einen Forest Plot visualisiert

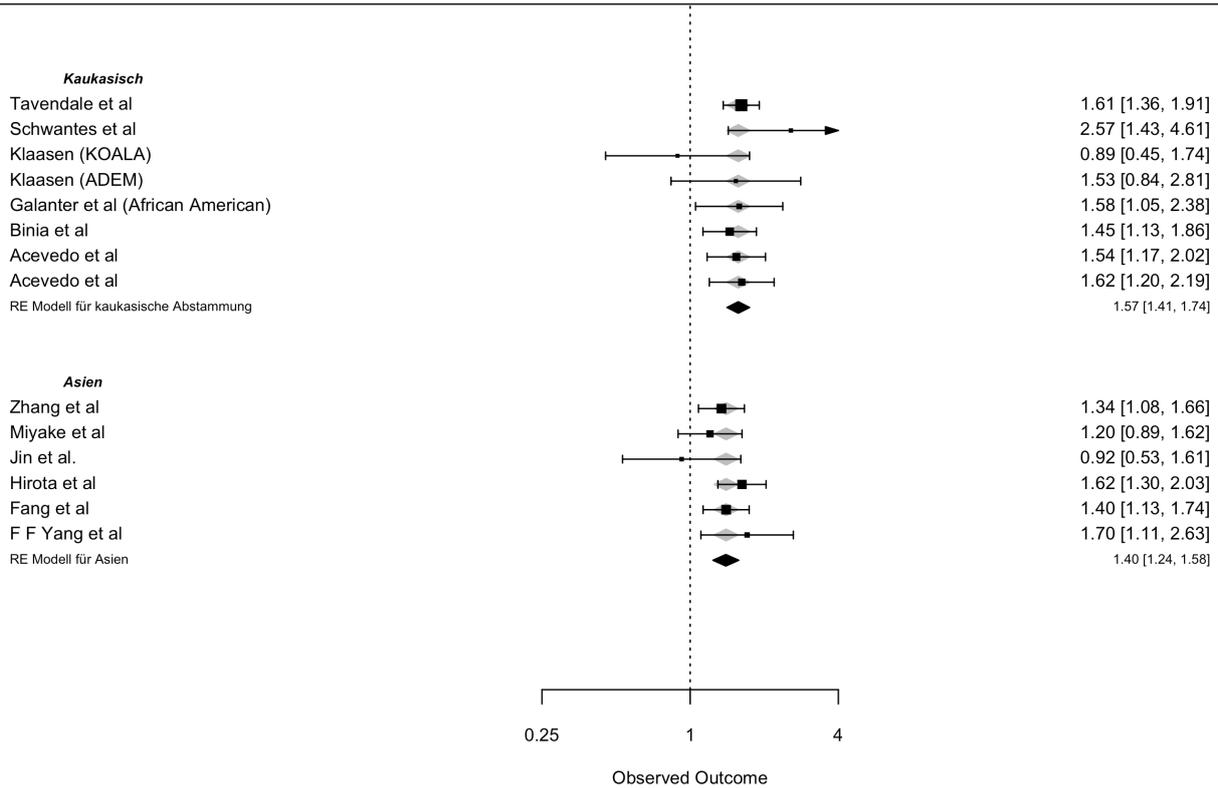


Abbildung 17: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs7216389 bei kaukasischer und asiatischer Abstammung im rezessiven Modell

Weiterhin wurde im rezessiven Modell eine Moderatoranalyse bezüglich des Alters gemacht. Analog zum dominanten Modell erfolgte die Bildung zweier Subgruppen anhand des Durchschnittsalters der Fälle.

In der Gruppe der Erwachsenen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,38 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,19 - 1,61 ( $p < 0,001$ ). Bei der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,39 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,23 - 1,57 ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse sind somit jeweils als statistisch signifikant zu werten. Der Forest Plot ist in Abbildung 18 dargestellt.

Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen zeigte sich mit einer Odds Ratio von 0,99 (95%-KI 0,82 - 1,21) und einem Test of Moderators mit  $QM(df = 1) = 0,0018$ ,  $p = 0,966$  als nicht statistisch signifikant. Somit konnte kein moderierender Einfluss des Alters der Patienten auf den Effekt des Polymorphismus gezeigt werden.

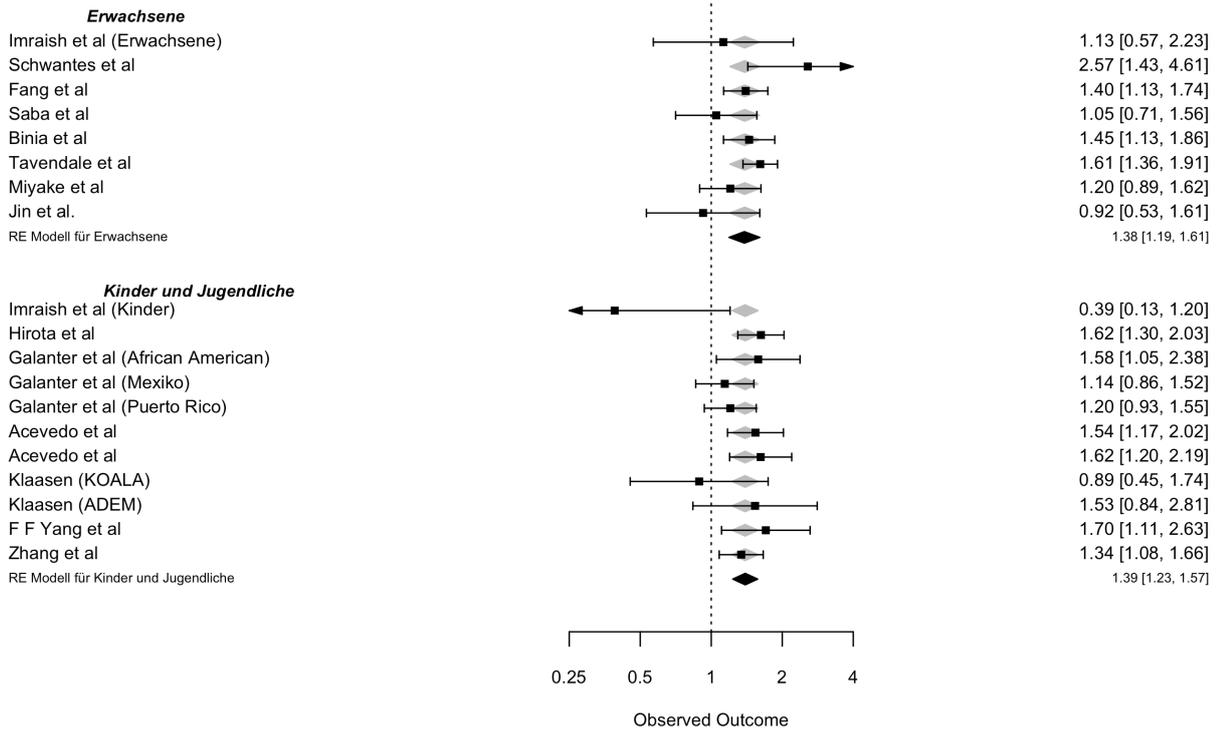


Abbildung 18: Moderatoranalyse bezüglich Alter bei rs7216389 im rezessiven Modell

## 4.2 ARDB2 Polymorphismus rs1042713 G>A

Der Suchalgorithmus auf PubMed lieferte 100 Ergebnisse. Hiervon konnten letztendlich 14 Studien, welche 15 Populationen beschreiben, in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Die Abbildung 19 verdeutlicht als Flussdiagramm den Ablauf der Recherche.

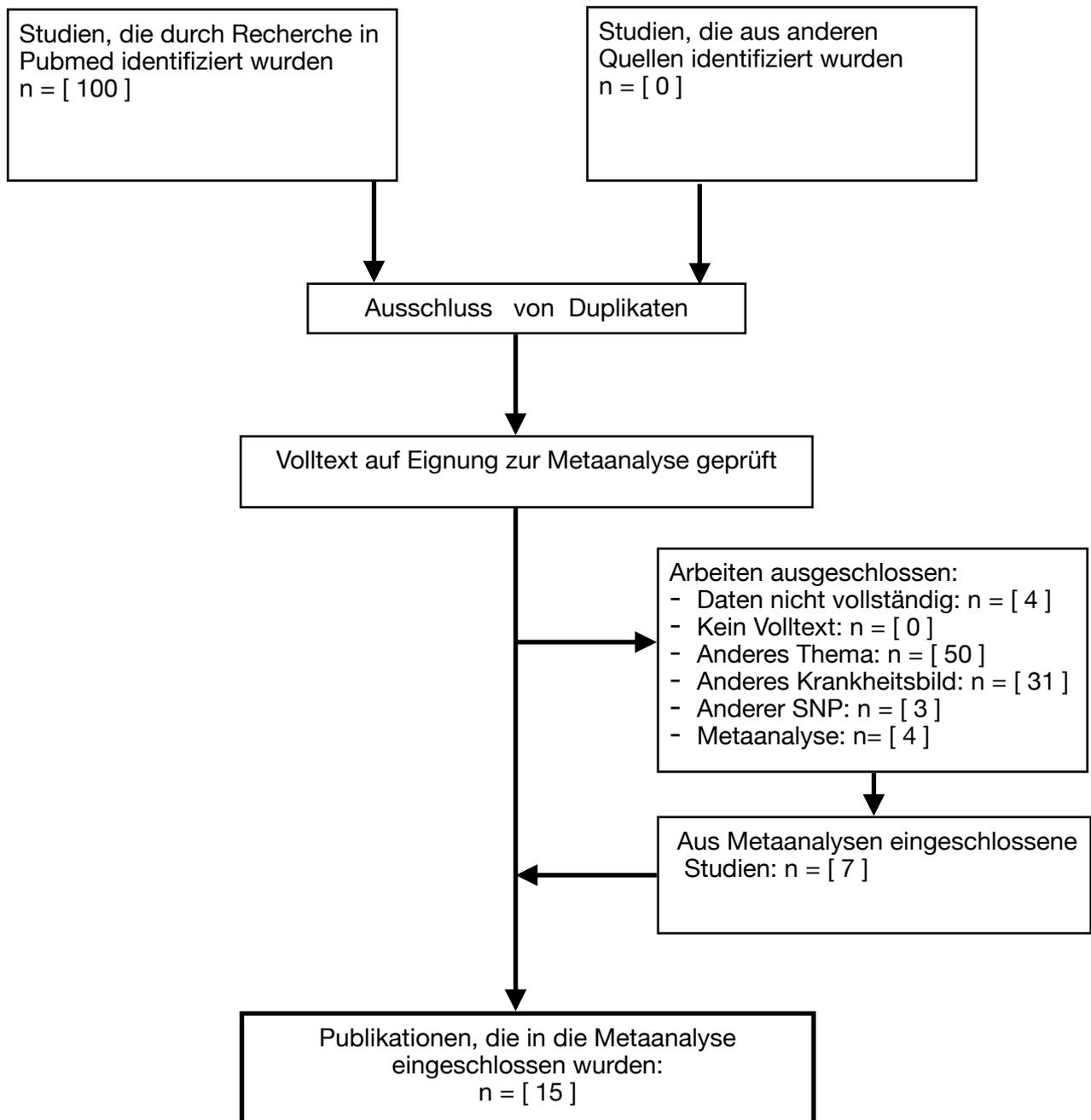


Abbildung 19: Flussdiagramm zu rs1042713

Die 15 Populationen umfassen insgesamt 3275 Patienten mit Asthma sowie 3754 Kontrollen. Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 2003 von Santillan et al.<sup>[69]</sup>, die aktuellsten Studien stammen aus dem Jahr 2021 von Zhang et al.<sup>[91]</sup> Es stammen fünf Populationen aus dem asiatischen Raum, vier aus dem arabischen Raum. Insgesamt drei Studien stammen aus dem lateinamerikanischen Raum, zwei Studien (Ramphul 2014<sup>[65]</sup> sowie 2015<sup>[66]</sup>) wurden auf Mauritius durchgeführt. Lediglich eine Studie aus dem europäischen Raum konnte für die Metaanalyse eingeschlossen werden.

Die weiteren Populationsbeschreibungen gestalteten sich sehr unterschiedlich detailliert, so erfolgten teilweise keine Angaben zum Alter oder Geschlecht der Studienteilnehmer. Zur einheitlichen Darstellung erfolgte ebenfalls die Umrechnung der angegebenen Werte in absolute Werte.

Genauere Angaben zu den jeweiligen Studien können der Tabelle 4 entnommen werden.

Bei Ramphul et al.<sup>[65]</sup> erfolgte in der Studie 2014 keine Angaben bezüglich Geschlecht und Alter der Mauritius-Population, lediglich die Angabe, dass die Fälle Kinder seien. Die chinesische Population sei ‚gleichmäßig aufgeteilt‘ bezüglich des Geschlechts, bezüglich des Alters erfolgte die Angabe, dass die Fälle zwischen 3 und 12 Jahre alt seien. In der Studie 2015<sup>[66]</sup> erfolgte eine Angabe bezüglich der Variationsbreite des Alters, jedoch keine Angaben zur Geschlechtsverteilung der Patienten. Die Angabe zur Geschlechtsverteilung fehlte ebenfalls bei de Paiva et al.<sup>[21]</sup> ebenfalls. Bei der Studie von Kaymak et al.<sup>[43]</sup> konnten die Genotypisierungsdaten aus dem Abstract extrahiert werden, der Volltext und somit eine genaue Populationsbeschreibung waren hier nicht verfügbar.

Die Studie mit dem höchsten angegebenen Frauenanteil ist die Studie von Santillan et al.<sup>[69]</sup> mit 74%, den höchsten angegebenen Männeranteil findet man in der Studie von Algobashy et al.<sup>[4]</sup> mit 61,5%.

In allen Studien wurde ein Case-Control-Design gewählt. Kinder und Jugendliche bilden in insgesamt 8 Studien die Fallkohorte und werden mit Ausnahme der Studien von Ramphul et al. 2015<sup>[66]</sup> sowie de Paiva et al.<sup>[21]</sup> mit Gleichaltrigen verglichen. Bei Ramphul und de Paiva ist die Vergleichskohorte im Alter von 18 bis 22 respektive 18 bis 25. In vier Studien werden erwachsene Asthmatiker mit erwachsenen Kontrollen verglichen, in 3 Populationen lässt sich hierzu keine Angabe machen.

In der Analyse fällt auf, dass bei Saba et al.<sup>[68]</sup> über 333 Fälle und 200 Kontrollen berichtet wird, jedoch wurden nur 324 Fälle und 171 Kontrollen genotypisiert. Da sich die Angaben von Saba et al. bezüglich Geschlecht und Alter auf die gesamte Population beziehen, wird diese in Tabelle 4 mit der Gesamtzahl von Fällen und Kontrollen dargestellt. Die weiteren Berechnungen beziehen sich jedoch auf die tatsächlich genotypisierte Population.

Autor	Publikationsjahr	Studiendesign	Herkunft	Anzahl Fälle	Anzahl Kontrollen	Anzahl Frauen Fälle	Anzahl Frauen Kontrolle	Anzahl Männer Fälle	Anzahl Männer Kontrolle	Anzahl Männer Fälle	Anzahl Männer Kontrolle	Mittleres Alter Fälle	Mittleres Alter Kontrolle	Standardabweichung bzw Variationsbreite	Standardabweichung bzw Variationsbreite	Genotypisierungsvorfahren
Zhang et al. <sup>[91]</sup>	2021	Case-Control	China	608	839	240	385	368	454	6,1	2	6,96	2,01	2,01	MassARRAY	
Saba et al. <sup>[66]</sup>	2018	Case-Control	Pakistan	333	200	185	112	148	88	40	0,93	30	0,97	0,97	TaqMan	
Ramphul et al. <sup>[65]</sup>	2014	Case-Control	Mauritian Indian	192	188						Kinder				TaqMan	
Ramphul et al. <sup>[65]</sup>	2014	Case-Control	China	192	192	96	96	96	96		3-12		18-22	18-22	PCR	
Ramphul et al. <sup>[66]</sup>	2015	Case-Control	Mauritius	191	188						3-12		18-22	18-22	TaqMan	
Al-Rubaish et al. <sup>[3]</sup>	2011	Case-Control	Saudi-Arabien	73	85	33	30	40	55	10,4	4,6	12,6	4,2	4,2	PCR	
Algobashy et al. <sup>[4]</sup>	2018	Case-Control	Ägypten	104	52	40	24	64	28	8,85	2,44	8,96	1,78	1,78	PCR	
Santillan et al. <sup>[69]</sup>	2003	Case-Control	Mexiko	303	604	224	374	79	230	42	14	35	12	12	PCR	
Guo et al. <sup>[32]</sup>	2015	Case-Control	China	340	340	156,0	171,0	184,0	169,0	6,125	3,3	6,34	3,33	3,33	PCR	
De Paiva et al. <sup>[21]</sup>	2014	Case-Control	Brasilien	88	141					10,38	2,93		18-25	18-25	PCR	
Berenguer et al. <sup>[9]</sup>	2014	Case-Control	Madeira	98	105	40	58	58	58	13,6	4,3				PCR	
Karam et al. <sup>[43]</sup>	2013	Case-Control	Ägypten	90	110	55	62	35	48	10,3	2,4	9,8	2,8	2,8	PCR	
ZQ Liu et al. <sup>[53]</sup>	2014	Case-Control	China	429	483	259	262	170	221	45,15	16,1	43,51	12,1	12,1	PCR	
Kaymak et al. <sup>[45]</sup>	2016	Case-Control	Türkei	129	127											
Larocca et al. <sup>[49]</sup>	2012	Case-Control	Venezuela	105	100	76	77	29	23	44,4	15,2	42,6	13,9	13,9	PCR	

Tabelle 4: Übersicht der inkludierten Populationen zu rs1042713

Weiterhin ist zu bemerken, dass Ramphul et al.<sup>[65]</sup> die relative Häufigkeit der Genotypen angegeben hat. In der Mauritius-Population erfolgte bei den Fällen die Häufigkeitsangaben

-AA: 0,885

-AG: 0,503

-GG: 0,298

Da die einzelnen Häufigkeiten hier summiert 1,686 ergeben, und somit die Grundgesamtheit übersteigen, kann mit den angegebenen Werten keine weitere Berechnung erfolgen.

In der chinesischen Population der Studie wurden bei den Fällen für AA und GG jeweils 0,240 und AG 0,521 als relative Häufigkeiten angegeben. Dies ergibt in der Summe eine Grundgesamtheit von 1,01, kann jedoch als Rundungsfehler angesehen werden, da sich in absoluter Häufigkeit 46 AA, 100 AG und 46 GG Genotypen ergeben, was der Anzahl an Patienten entspricht.

Es werden verschiedene Möglichkeiten dargestellt, wie man mit dieser Studie weiter verfahren kann.

Zum einen kann aufgrund der falschen Daten der Ausschluss der kompletten Studie erfolgen. Da man in der chinesischen Population die Gesamthäufigkeit von 1,01 als Rundungsfehler werten kann, da die absolute Häufigkeit dennoch korrekt errechnet werden kann, ist eine Exklusion von der Mauritius-Population mit weiterer Berücksichtigung der asiatischen Population in der Metaanalyse möglich. Dies verringert die Anzahl der in der Metaanalysen berücksichtigten Populationen auf 14.

Weiterhin wäre es möglich, unter der Annahme, dass lediglich die Häufigkeit für AA falsch angegeben ist, diese nachträglich zu errechnen. Somit würde sich eine relative Häufigkeit für AA von  $1 - (0,503 + 0,298) = 0,199$  ergeben.

Da sich nicht sicher sagen lässt, ob der Fehler lediglich in der Häufigkeitsangabe von AA liegt, erfolgt eine Metaanalyse mit der oben kalkulierten Häufigkeit und der daraus folgenden Berechnungen sowie eine Metaanalyse nach Ausschluss der entsprechenden Population.

Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wurde in 12 Populationen als erfüllt angegeben, in den Studien von Algobashy et al., Kaymak et al. sowie Larocca et al. erfolgte keine Angabe diesbezüglich. Rechnerisch zeigte es sich in diesen Studien als erfüllt, in der Mauritius-Population von Ramphul kam es aufgrund der oben geschilderten Problematik zur Abweichung.

In dieser Population zeigte sich eine Allelhäufigkeit von A von 44,79167% und eine Allelhäufigkeit von G von 54,68750% in der Fallgruppe.

Bei Zhang et al.<sup>[91]</sup> erfolgte die Angabe der Häufigkeit von A mit 44% in der Fallgruppe, bei Santillan<sup>[69]</sup> et al. erfolgte die Angabe von 45% A sowie 55% G in der Fallgruppe und bei Al-Rubaish<sup>[3]</sup> 44,5% A sowie 55,5% G. Somit ist die errechnete Allelhäufigkeit in der Mauritius-Population vergleichbar mit den weiteren inkludierten Studien. Da das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht besagt, dass die Summe der Allelhäufigkeiten  $p+q = 1$  ist, und sich die Häufigkeiten bei Ramphul et al. zu 0,9947917 addieren, gilt das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht als nicht erfüllt.

#### 4.2.1 Analyse des Polymorphismus rs1042713 im dominanten Modell

Das random-effects-Modell für den dominanten Erbgang (AA + AG vs. GG) zeigte in der Analyse inklusive der Mauritius-Population von Ramphul et al. eine Odds Ratio von 1,20 und ein 95%-Konfidenzintervall von 0,98 - 1,47. Mit  $p = 0,075$  konnte die Nullhypothese nicht auf dem festgelegten Signifikanzniveau abgelehnt werden. Somit konnte in dieser Analyse kein signifikanter Einfluss des Polymorphismus auf die Entstehung von Asthma gezeigt werden. Es war eine signifikante, stark ausgeprägte Heterogenität zwischen den Effekten der Studien vorhanden ( $I^2 = 63,84\%$ ,  $Q(df = 14) = 38,7$ ,  $p = 0,0004$ ). Abbildung 20 veranschaulicht Forest Plot der Metaanalyse.

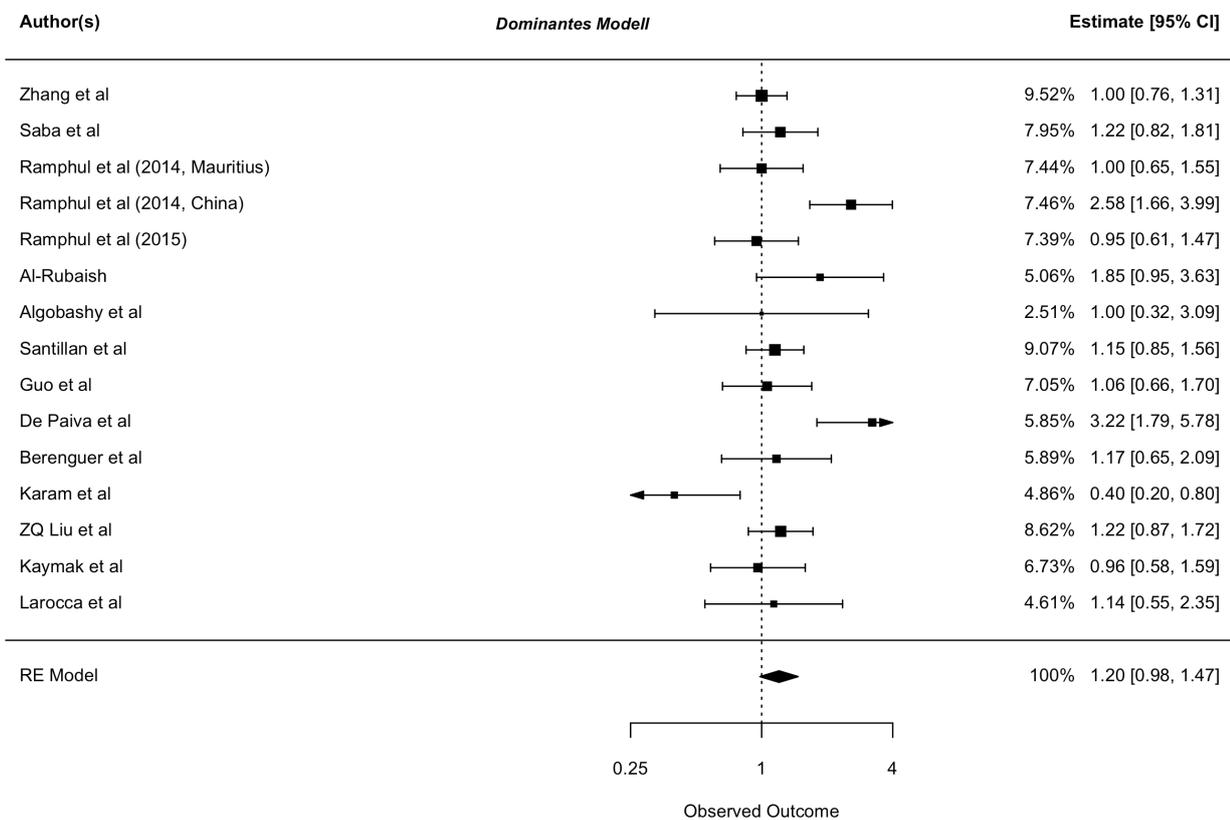


Abbildung 20: Forest Plot zu rs1042713 im dominanten Modell

Nach Exklusion der Mauritius-Population zeigt die Analyse im random-effects-Modell für den dominanten Erbgang für das Vorliegen vs. Nicht-Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken eine Odds Ratio von 1,22 und ein 95%-Konfidenzintervall 0,98 - 1,51. Auch hier ist mit  $p = 0,073$  kein Ablehnen der Nullhypothese auf dem festgelegten

Signifikanzniveau möglich. Das Ergebnis ist somit ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu werten.

Auch nach Ausschluss der Population zeigte sich eine signifikante Heterogenität, welche mit  $I^2 = 65,89\%$ ,  $Q(df = 13) = 38,1$ ,  $p=0,0003$  stark ausgeprägt ist. Der Forrest Plot wird in Abbildung 21 dargestellt.

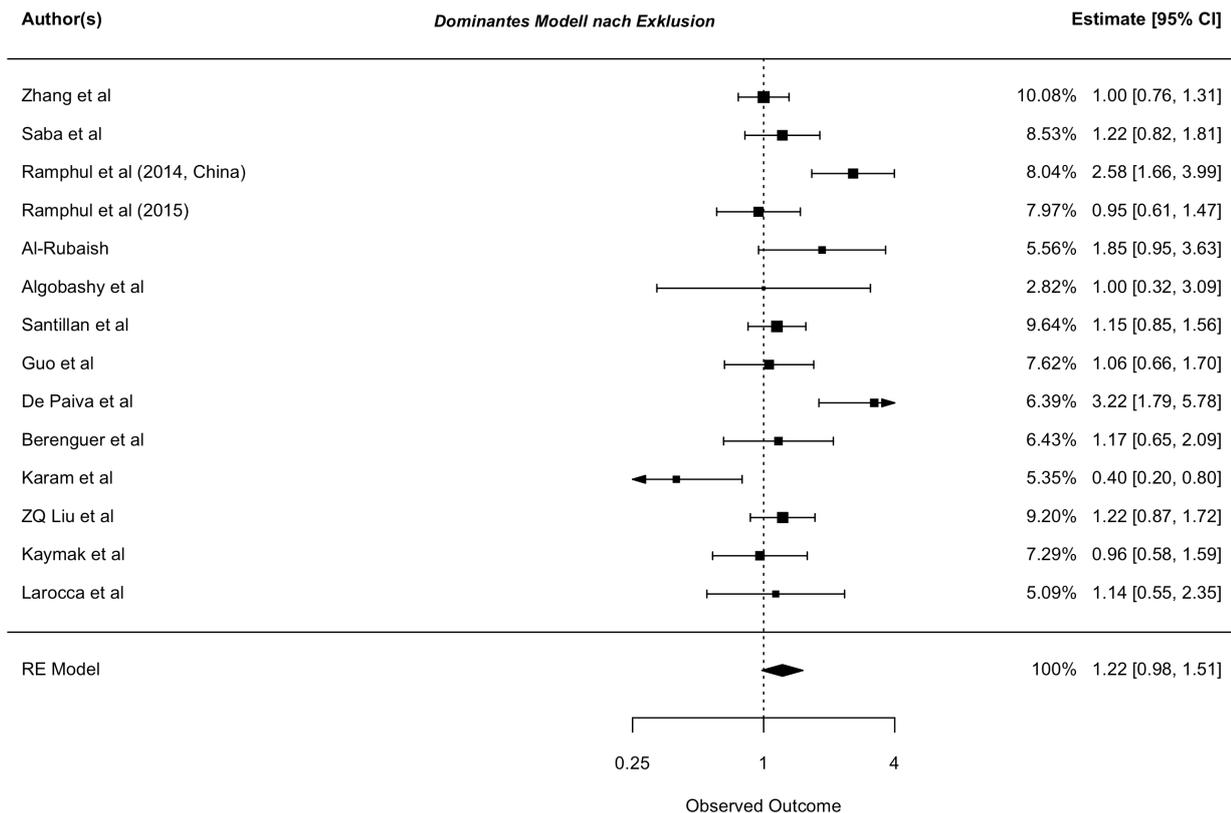


Abbildung 21: Forest Plot zu rs1042713 im dominanten Modell nach Ausschluss der Mauritius-Population

Insgesamt zeigt sich, dass die Mauritius-Population aus der Studie von Ramphul et al. mit insgesamt 7,44% gewichtet wird, insgesamt jedoch nur einen geringfügigen Einfluss auf die errechnete Gesamt-Odds Ratio (OR vor Exklusion: 1,20, OR nach Exklusion: 1,22) hat, auch die statistische Signifikanz zeigt sich mit  $p = 0,075$  vor Exklusion sowie  $p = 0,073$  nach Exklusion nur geringfügig verändert.

Weiterhin erfolgte eine Analyse der Heterogenität, um mögliche Ausreißer identifizieren zu können.

Im Baujat-Plot (vgl. Abbildung 22) konnten drei Studien als Ausreißer identifiziert werden: die Studie von Karam et al.<sup>[43]</sup>, mit (12) gekennzeichnet, die Studie von de Paiva et al.<sup>[21]</sup>, (10) sowie Ramphul et al.<sup>[65]</sup>, jedoch mit der chinesischen Population.

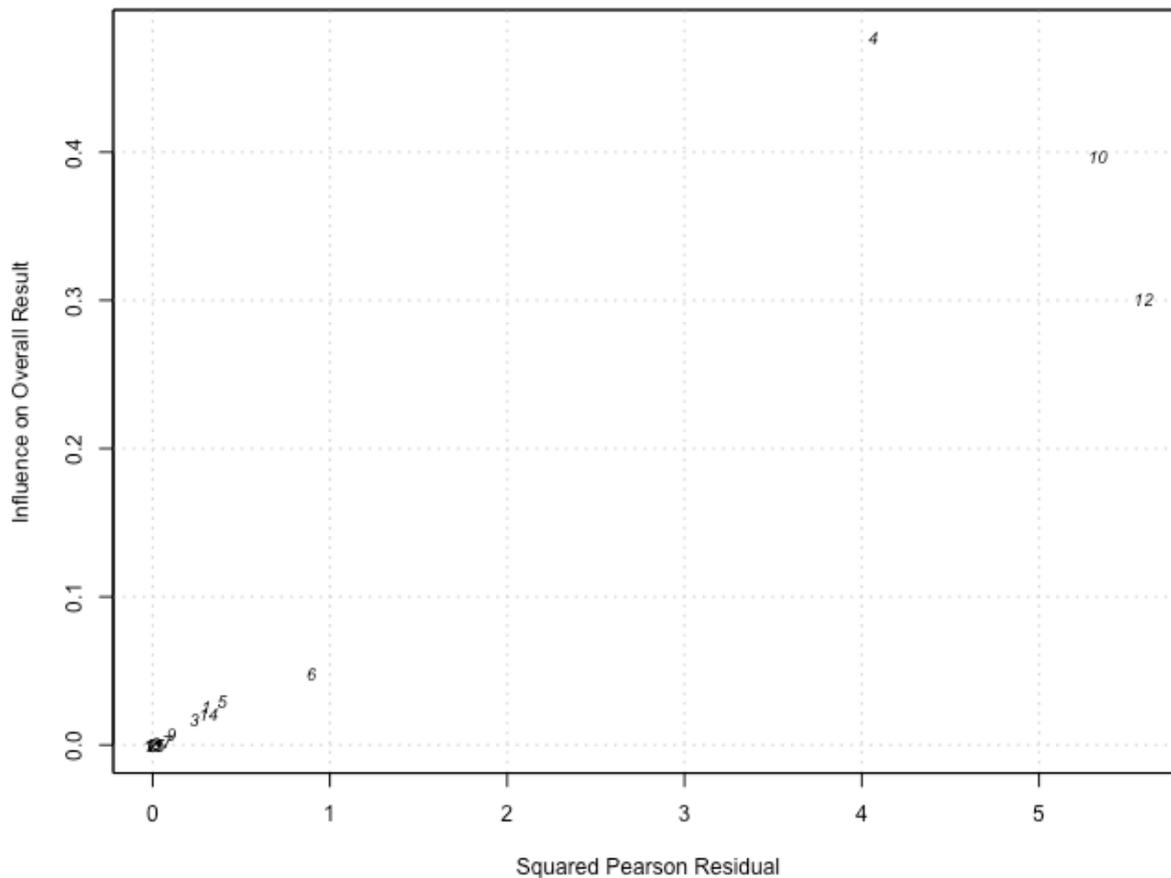


Abbildung 22: Baujat-Plot zu rs1042713 im dominanten Modell

Das obere 95%-Konfidenzintervall von Karam et al. ist mit 0,8 kleiner als das untere 95%-KI der Metaanalyse, welches bei 0,98 liegt. In der Studie können zwei Anhalte gefunden werden, warum diese Studie stark zur Heterogenität beiträgt: Zum einen waren die Patienten mit ‚nächtlichem Asthma‘<sup>[43]</sup> diagnostiziert worden, also Symptomen vorrangig in der Nacht. Zum anderen wird in dieser Studie angenommen, dass die Aminosäure Arginin (kodiert an der Stelle des SNPs durch Adenin) der Wildtyp sei und Glycin (kodiert durch Guanin) das Risikoallel sei. Dementsprechend kalkulierte die Studie eine Odds Ratio von 3,2 (95%-KI 1,3 - 7,7) für die Risikoerhöhung bei Vorliegen von einer Homozygotie für Guanin. Jedoch ist in der Literatur und den weiteren inkludierten Studien Adenin als Risikoallel beschrieben<sup>[3, 40, 79]</sup>. Die hier durchgeführte Berechnung der Odds Ratio blieb davon jedoch unberührt. In der Analyse von de Paiva et al.<sup>[21]</sup> ist auffällig, dass die dort ermittelte untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls mit 1,79 größer ist, als die obere Grenze des 95%-KI der Metaanalyse mit 1,47. Auch in der Studie selbst wurde für den Genotyp AA eine erhöhte Odds Ratio mit 6,782 (95%-KI 3,07 - 16,03) ermittelt<sup>[21]</sup>. Aufgrund des breiten Konfidenzintervalls und somit einer größeren Unsicherheit beim Schätzen der wahren Effektstärke ist hier von einem höheren Standardfehler auszugehen. Bei Ramphul et al.<sup>[65]</sup> konnte in der Publikation kein Anhalt für den Beitrag zur Heterogenität gefunden werden. Auch hier ist auffällig, dass die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervall mit 1,66 größer ist als die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Metaanalyse.

Es erfolgte der Ausschluss dieser Populationen sowie eine erneute Metaanalyse. Hier zeigte sich eine Odds Ratio von 1,10 (95%-KI: 0,97 - 1,25),  $p = 0,123$ . Das Ergebnis ist somit nicht statistisch signifikant. Es zeigte sich hier keine signifikante Heterogenität mit  $Q(df = 11) = 4,52$ ,  $p = 0,952$  sowie ein Wert von  $I^2 = 0,0\%$ . Der Forest Plot ist in Abbildung 23 dargestellt.

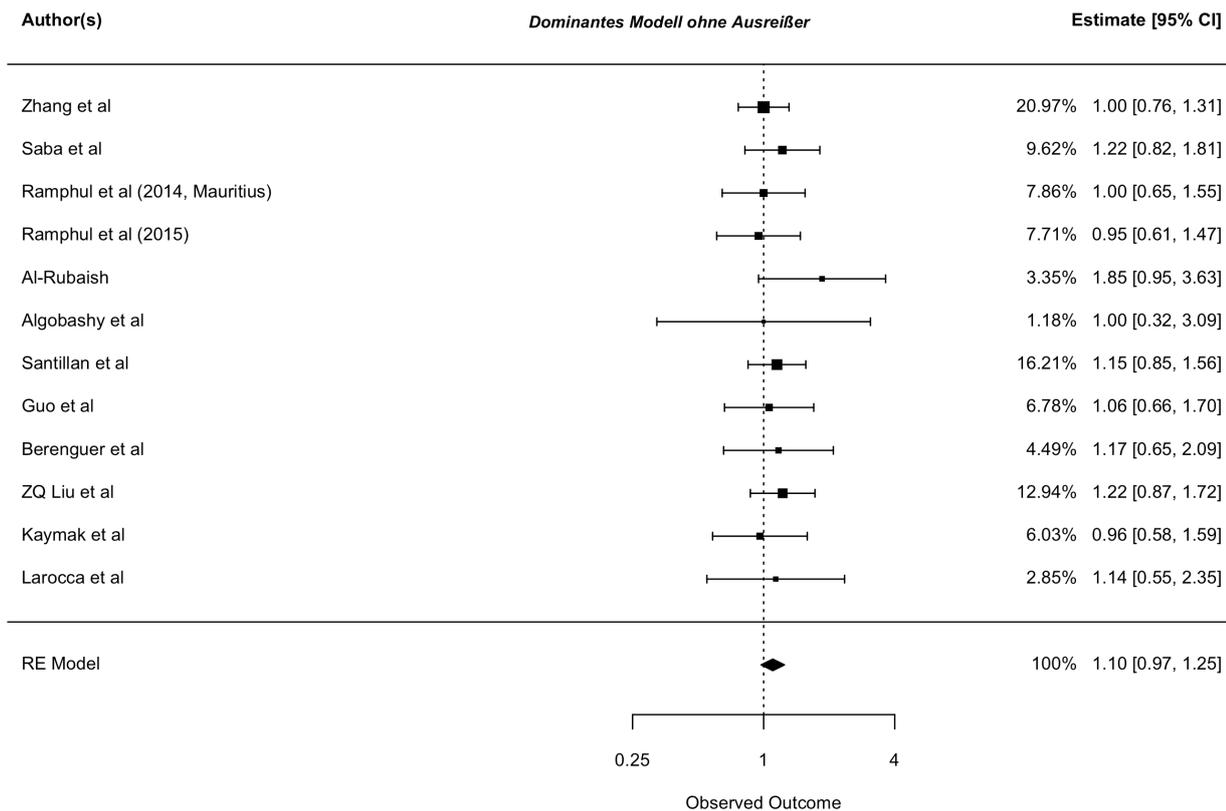


Abbildung 23: Forest Plot zu rs1042713 ohne Ausreißer im dominanten Modell

Bezüglich den weiteren Sensitivitäts- und Moderatoranalysen wurde der Entschluss gefasst, die Mauritius-Population von Ramphul et al. weiter zu berücksichtigen. Es konnte gezeigt werden, dass die errechnete Allelhäufigkeit mit den Allelhäufigkeiten in anderen inkludierten Studien konkordant ist und sich nicht als Ausreißer im Baujat-Plot äußert. Auch konnten Ramphul et al. die Ergebnisse 2015<sup>[65]</sup> in einer erneuten Studie in Mauritius replizieren.

Um ein mögliches Publication Bias zu überprüfen, wurden für Analyse vor und nach Ausschluss der Ausreißer Funnel-Plots erstellt. Anschließend wurde mittels Rang-Korrelationstest und der Regressionstest auf Asymmetrie der Plots getestet. Die Funnel-Plots sind in Abbildungen 24 und 25 dargestellt. In der Analyse inklusive Ausreißer zeigte sich mit  $p = 1$  im Rang-Korrelationstest und  $p = 0,8$  im Regressionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis. In der Analyse ohne Ausreißer konnte ebenfalls mit  $p = 0,8$  im Rang-Korrelationstest sowie  $p = 0,5$  im Regressionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Somit konnte kein Anhalt für ein Publication Bias festgestellt werden.

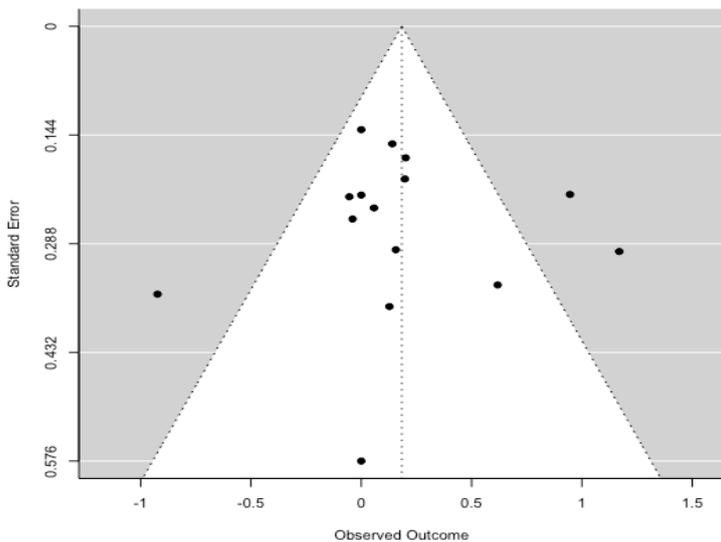


Abbildung 23: Funnel Plot zu rs1042713 im dominanten Modell

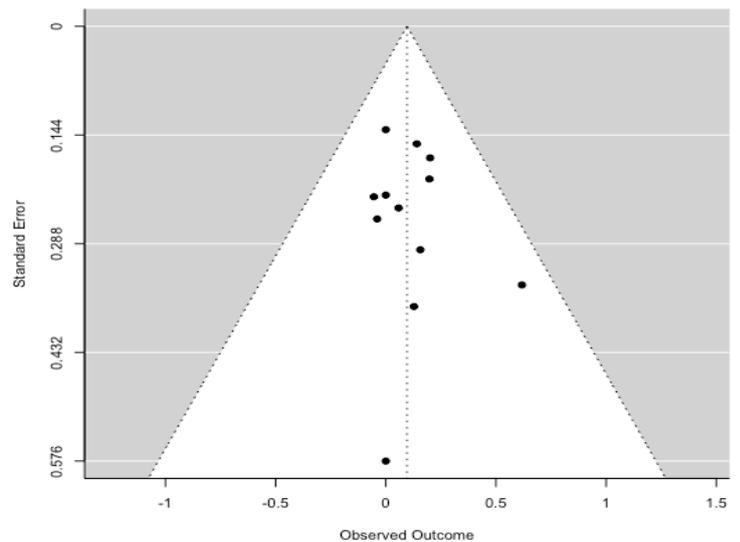


Abbildung 24: Funnel Plot zu rs1042713 im dominanten Modell ohne Ausreißer.

Auch für diesen Polymorphismus erfolgte die Analyse auf eine moderierende Wirkung der Herkunft auf den Effekt des Polymorphismus.

Es erfolgte eine Einteilung in Subgruppen, hier erfolgte die Einteilung in den arabischen Raum, Asien und Lateinamerika. Die beiden Studien von Ramphul et al., welche auf Mauritius durchgeführt worden sind<sup>[65, 66]</sup>, behandeln Probanden mit ‚Mauritian Indian‘-Abstammung, also Probanden, deren Vorfahren aus Indien nach Mauritius kamen. Da diese ethnologisch nicht eindeutig der asiatischen Kohorte zuzuordnen sind, bilden die zwei Studien ihre eigene Subgruppe. Für diese Subgruppe gilt wie für die europäische Subgruppe, welche aus einer Studie besteht, die gleiche Limitation, welche schon in Kapitel 4.1.1 beschrieben wurde.

Zur Vollständigkeit werden diese beiden Subgruppen ebenfalls im Forest Plot in Abbildung 26 dargestellt.

In der lateinamerikanischen Gruppe zeigte sich eine Odds Ratio von 1,60 (95%-KI 0,82 - 3,12,  $p = 0,093$ ). In den beiden in Mauritius durchgeführten Studien konnte eine Odds Ratio

von 0,97 (95%-KI 0,71 - 1,33,  $p = 0,93$ ) ermittelt werden. In der asiatischen Subgruppe konnte eine Odds Ratio von 1,30 (95%-KI 0,96 - 1,77,  $p = 0,194$ ) ermittelt werden und in der arabischen Population eine Odds Ratio von 0,92 (95%-KI 0,48 - 1,74,  $p = 0,745$ ). Somit zeigte keine Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es konnte dementsprechend keine moderierende Wirkung der Ethnie auf den Effekt des Polymorphismus gezeigt werden.

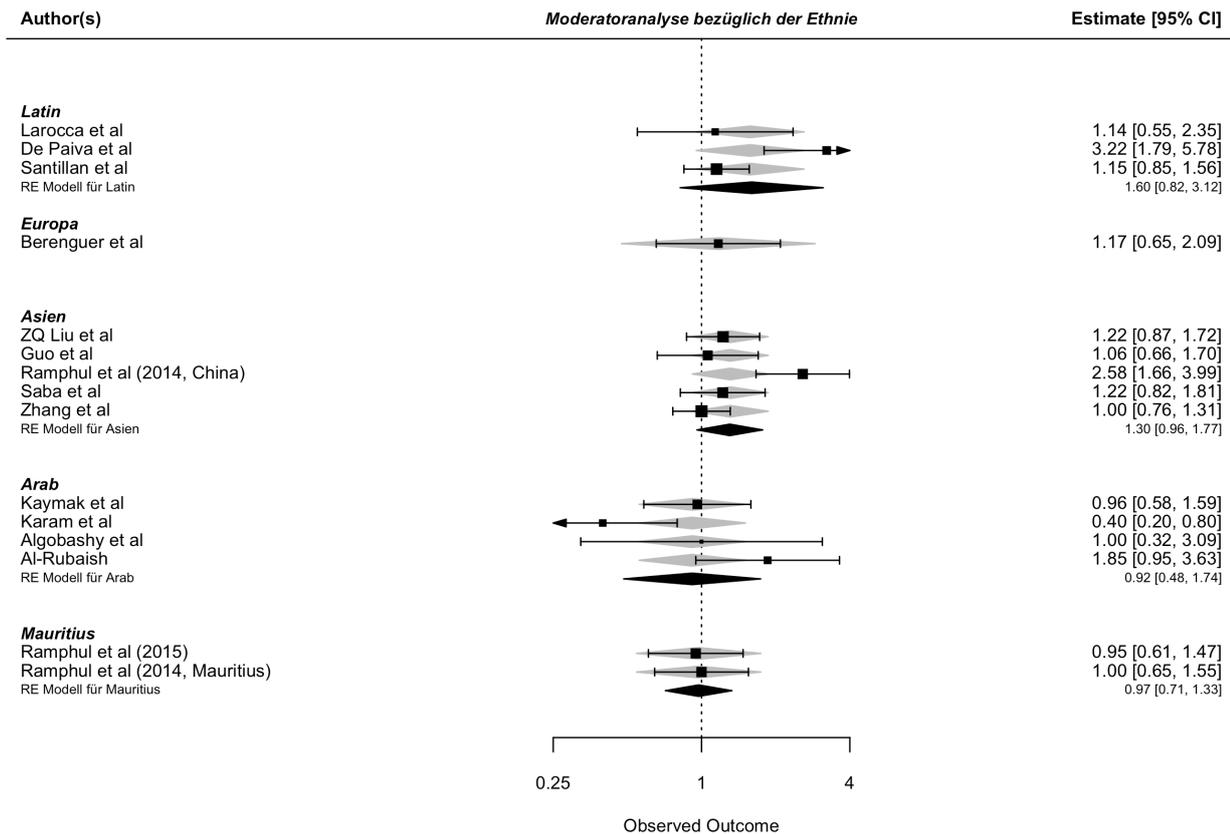


Abbildung 26: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs1042713 im dominanten Modell

Weiterhin erfolgte eine Analyse, ob das Alter der Probanden als Moderator einen Einfluss auf den Effekt des Polymorphismus wirkt.

Hierzu erfolgte die Einteilung in zwei Subgruppen anhand des Durchschnittsalters der Fälle. Da hierzu die Angabe in bei Kaymak et al.<sup>[45]</sup> fehlte, konnten letztendlich 14 Studien in die Analyse mit eingeschlossen werden. Jeweils sieben Studien wurden zu der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen sowie zur Subgruppe der Erwachsenen zusammengefasst.

In der Gruppe der Erwachsenen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,27 (95%-KI 0.88 - 1.84,  $p = 0,206$ ). In der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,19 (95%-KI 0,90 - 1,59,  $p = 0,227$ ). Das Ergebnis ist in beiden Subgruppen als nicht statistisch signifikant zu werten.

Der Forest Plot ist in Abbildung 27 dargestellt. Es konnte keine moderierende Wirkung des Alters auf den Effekt des Polymorphismus gezeigt werden.

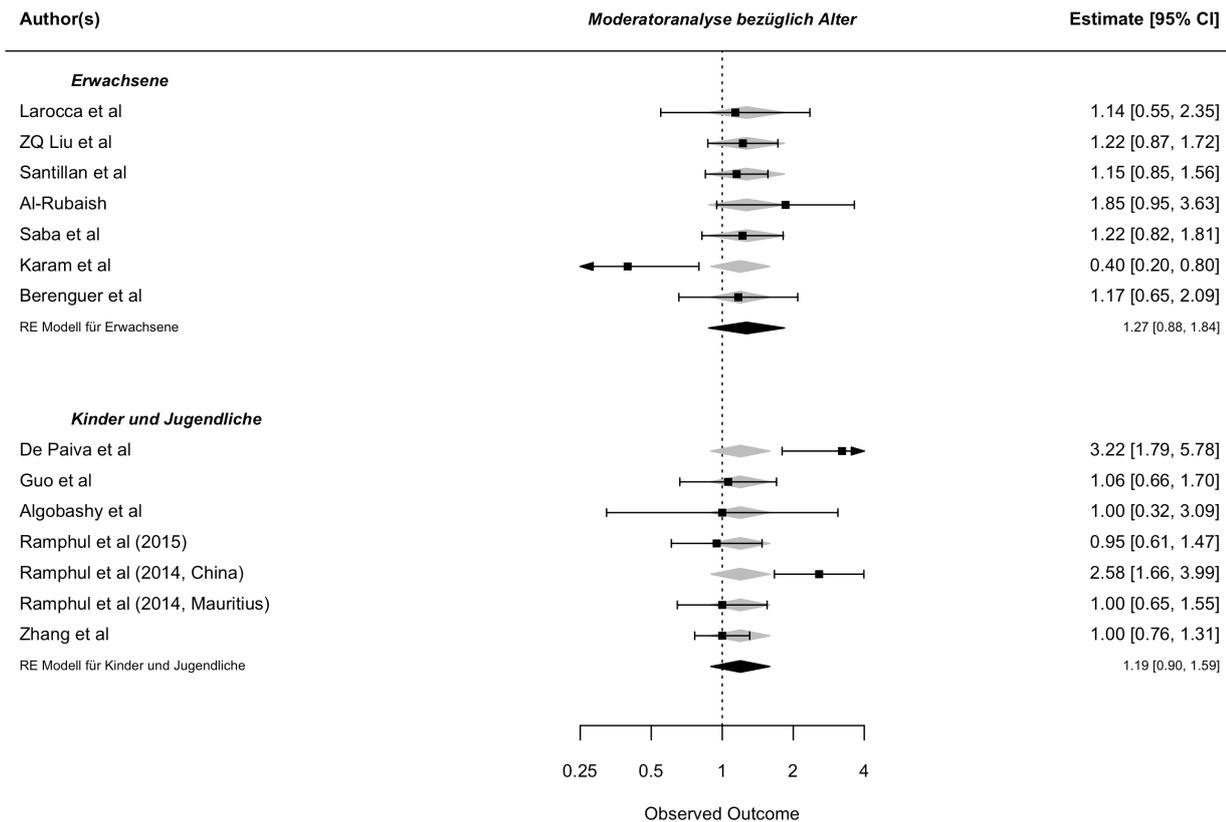


Abbildung 27: Moderatoranalyse bezüglich des Alters bei rs1042713 im dominanten Modell

### 4.2.1 Analyse des Polymorphismus rs1042713 im rezessiven Modell

Im rezessiven Modell AA vs. AG + GG wird erneut eine Analyse inklusive sowie exklusive der Mauritius-Population von Ramphul et al.<sup>[65]</sup> durchgeführt.

Inklusive der Mauritius-Population konnte im random-effects-Modell eine Odds Ratio bei Vorliegen vs Nicht-Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken, von 0,85 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,59 - 1,20 kalkuliert werden. Mit  $p = 0,35$  ist es nicht möglich, die Nullhypothese auf dem festgelegten Signifikanzniveau abzulehnen.

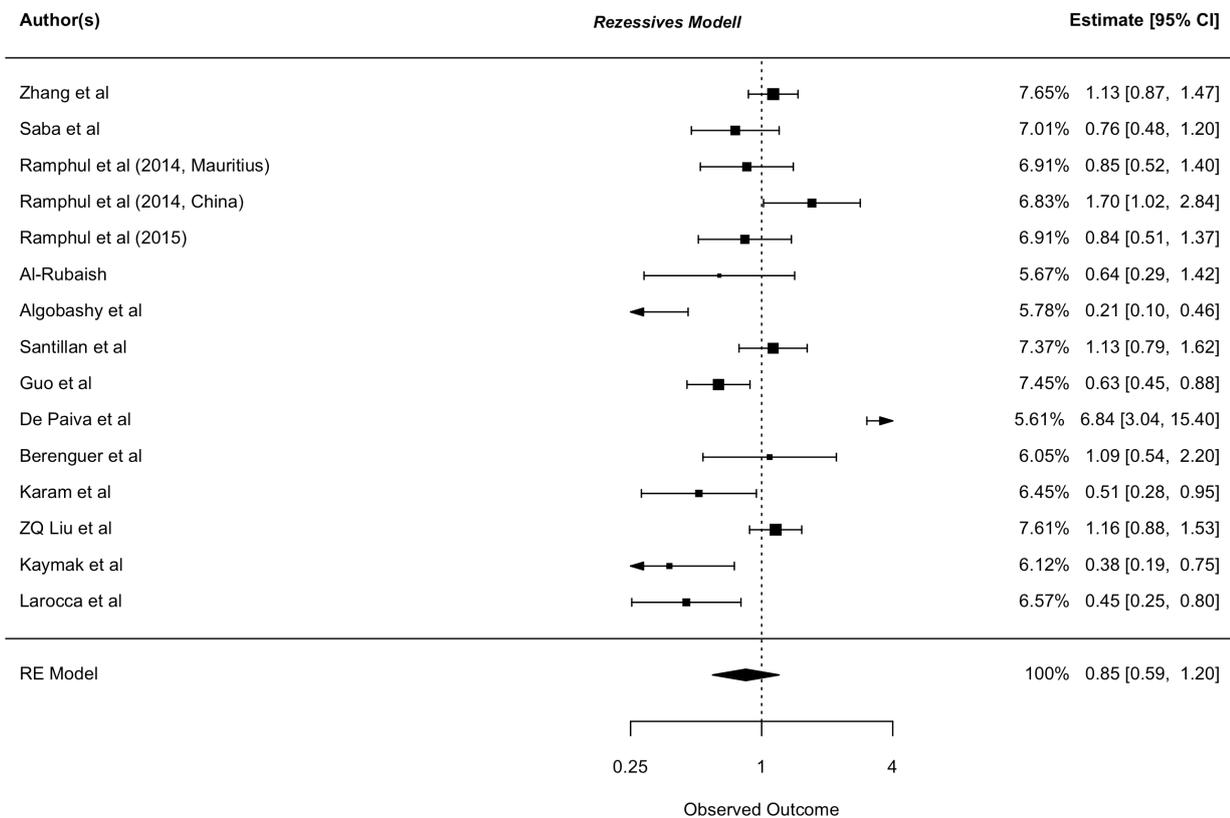


Abbildung 28: Forest Plot zu rs1042713 im rezessiven Modell

Auch im rezessiven Modell konnte mit  $I^2 = 88,22\%$  und  $Q(df = 14) = 71,86$ ,  $p < 0,001$  eine statistisch signifikante, stark ausgeprägte Heterogenität gezeigt werden.

Nach Exklusion der Mauritius-Population zeigt sich hier eine Odds Ratio von 0,85 (95%-KI 0,63 - 1,14,  $p = 0,277$ ). Das Ergebnis ist somit ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu betrachten. Auch nach Exklusion der Studie lag eine stark ausgeprägte Heterogenität vor mit  $I^2 = 81,89\%$ ,  $Q(df=13) = 71,7759$ ,  $p < 0,0001$ . Die Forest Plots sind in Abbildung 28 und 29 dargestellt.

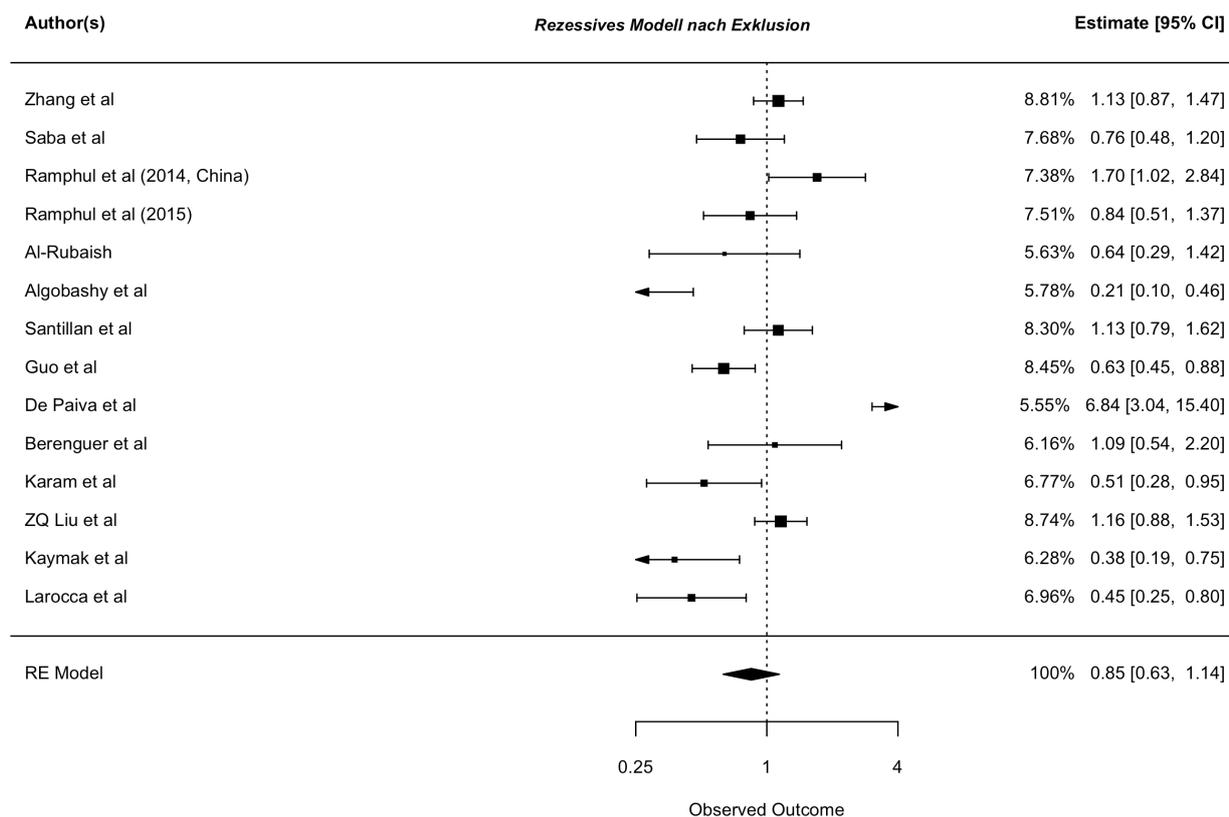


Abbildung 29: Forest Plot zu rs1042713 im dominanten Modell nach Ausschluss der Mauritius-Population

Es erfolgte weiterhin eine Analyse bezüglich der Heterogenität. Im Baujat-Plot (vgl. Abbildung 30) konnten vor allem zwei Studien identifiziert werden, welche maßgeblich zur Heterogenität beitragen: die Studie von Algobashy et al.<sup>[4]</sup> (7 im Plot) sowie die Studie von de Paiva et al.<sup>[21]</sup> (10 im Baujat-Plot). Bezüglich des Beitrags zu der Heterogenität von de Paiva et al. fällt auf, dass erneut das Konfidenzintervall mit der unteren Grenze von 3,04 deutlich größer ist als die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Metaanalyse, welche mit 1,14 hier berechnet wurde.

Bei Algobashy et al. wurde als obere Grenze des 95%-KI ein Wert von 0,46 berechnet, was kleiner ist als die untere Grenze des 95%-KI der Metaanalyse mit 0,59. Hier ist in der Studie auffällig, dass 78,8% der Kontrollen mit dem homozygoten Risikoallel AA genotypisiert wurden<sup>[4]</sup>

Nach Identifikation der Ausreißer erfolgte ein Ausschluss sowie eine erneute Metaanalyse. Es zeigte sich eine OR von 0,83 (95%-KI 0,67 - 1,04.  $p = 0,109$ ). Die Heterogenität reduzierte sich auf  $I^2 = 67,63\%$ ,  $Q(df = 12) = 34,39$ ,  $p = 0,0006$ . Somit ist das Ergebnis der Odds Ratio als statistisch nicht signifikant zu bewerten, es lag jedoch eine starke, statistisch signifikante Heterogenität vor.

Der Forest Plot zu der Analyse ohne Ausreißer ist in Abbildung 31 dargestellt.

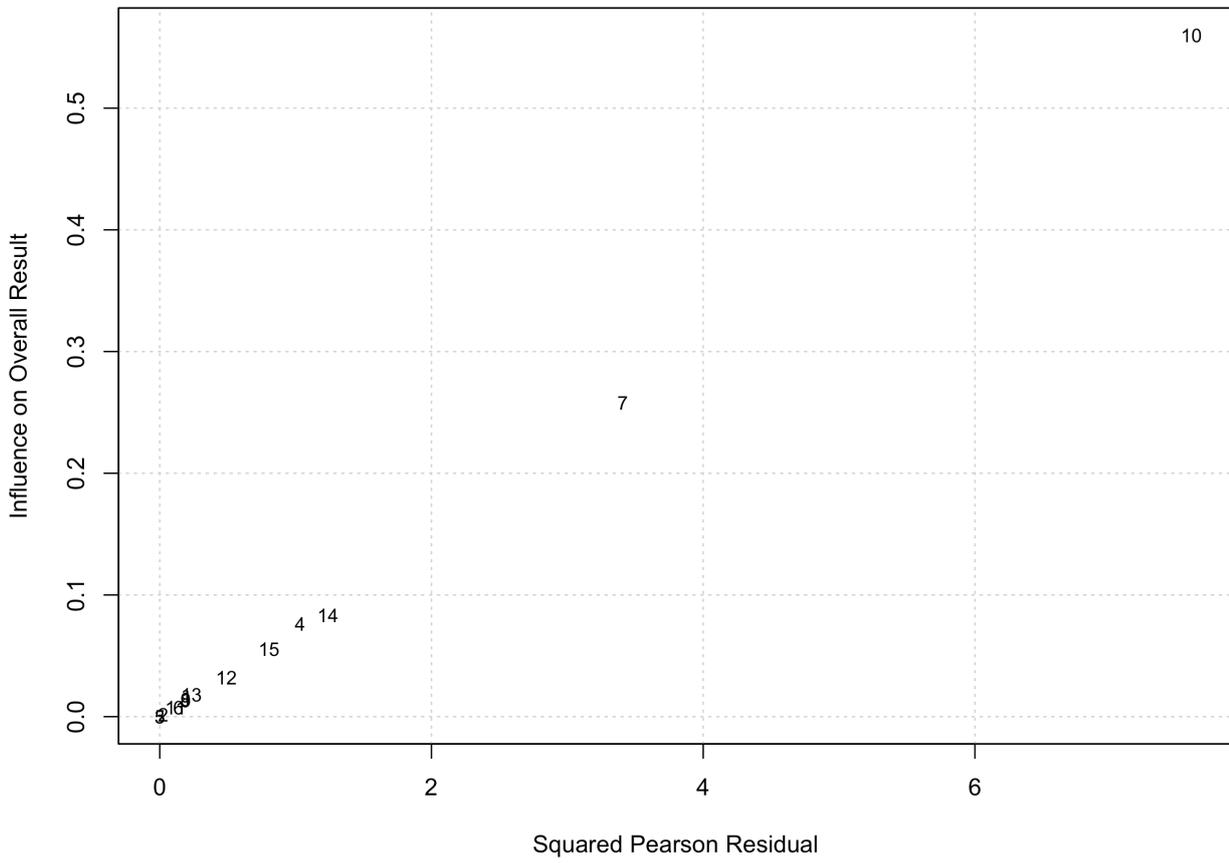


Abbildung 30: Baujat-Plot zu rs1042713 im rezessiven Modell

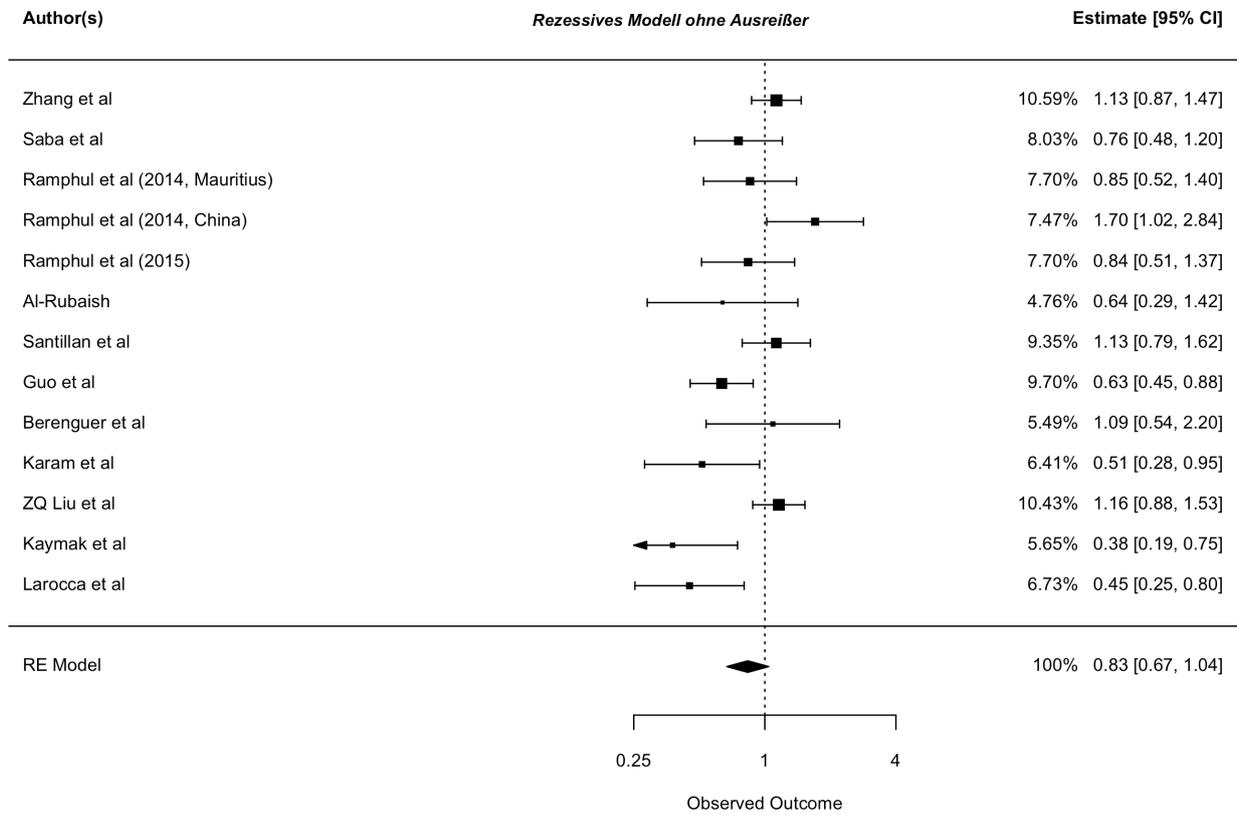


Abbildung 31: Forest-Plot zu rs1042713 im rezessiven Modell ohne Ausreißer

Ebenso erfolgte im rezessiven Modell die Untersuchung auf ein Publication Bias. Sowohl für die Analyse mit als auch ohne Ausreißer erfolgte die Erstellung eines Funnel Plots sowie die Durchführung des Rang-Korrelationstests und des Regressionstests. In der Analyse mit Ausreißer zeigten sowohl der Rang-Korrelationstest mit  $p = 0,328$  als auch der Regressionstest mit  $p = 0,368$  kein statistisch signifikantes Ergebnis, somit lag kein Anhalt für ein Publication Bias vor. Der entsprechende Funnel Plot ist in Abbildung 32 dargestellt. In der Analyse nach Exklusion der Ausreißer konnte mit  $p = 0,164$  im Rank-Korrelationstest sowie  $p = 0,075$  im Regressionstest ebenfalls kein Anhalt für ein Publication Bias gefunden werden. Der Funnel-Plot hierzu ist in Abbildung 33 dargestellt.

Auch hier erfolgte aus bereits in Kapitel 4.2.1 genannten Gründen der Entschluss, die weiteren Sensitivitätsanalysen mit weiterhin inkludierter Mauritius-Population von Ramphul et al. durchzuführen.

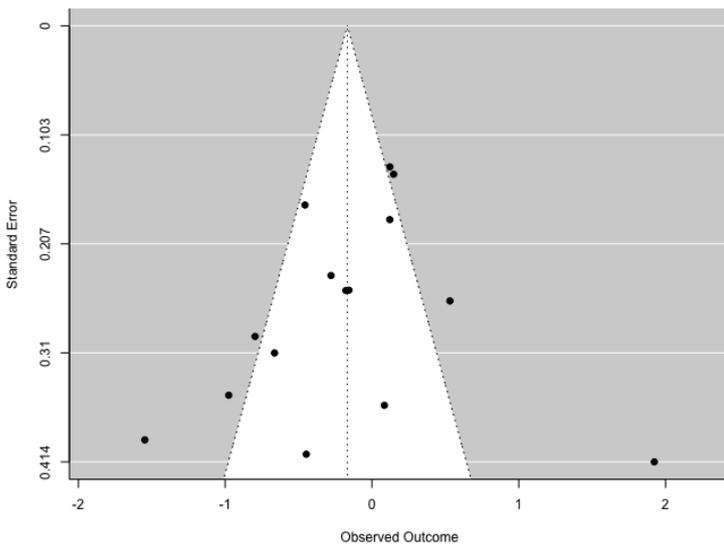


Abbildung 32: Funnel Plot zu rs1042713 im rezessiven Modell

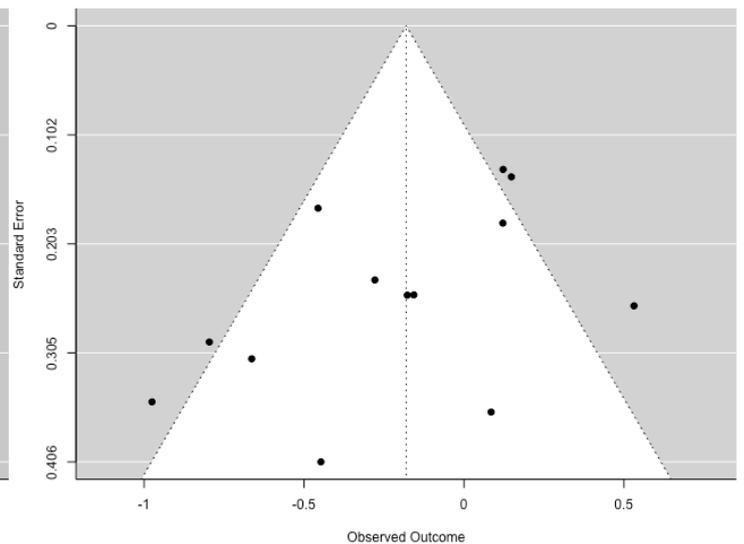


Abbildung 33: Funnel Plot zu rs1042713 im rezessiven Modell ohne Ausreißer.

Um einen Einfluss der Herkunft auf den Effekt des Polymorphismus zu überprüfen, erfolgte hier eine Moderatoranalyse.

Hierzu erfolgte die Einteilung in Subgruppen (Lateinamerika, Europa, Asien, arabischer Raum sowie eine eigene Subgruppe für die beiden Studien aus Mauritius). Hier ist zu beachten, dass die Subgruppen Europa (eine Studie), Mauritius (2 Studien) sowie Lateinamerika (drei Studien) zu klein sind, um eine valide Aussage über die entsprechende Ethnie zuzulassen, zur Vollständigkeit werden diese dennoch berichtet.

Es konnte für die lateinamerikanische Population kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden (OR: 1,46, 95%-KI 0,43-4,97). Ebenso zeigten weder die Mauritius-Subgruppe (OR: 0,85, 95%-KI: 0,60 - 1,20) noch die asiatische Subgruppe (OR: 1,00, 95%-KI: 0,74 -

1,35) ein statistisch signifikantes Ergebnis. In der arabischen Population konnte für das Vorliegen vs. Nicht-Vorliegen des Polymorphismus eine statistisch signifikant verringerte Wahrscheinlichkeit, an Asthma zu erkranken, gezeigt werden (OR: 0,41, 95%-KI 0,26 - 0,63,  $p < 0,01$ ). Der Forest Plot ist in Abbildung 34 dargestellt.

Ferner wurde getestet, ob die Unterschiede zwischen der asiatischen und der arabischen Gruppe kausal dem SNP zu attribuieren sind.

Es zeigte sich ein Unterschied mit einer Odds Ratio von 2,46 (95%-KI 1,43 - 4,21). Der Test of Moderators zeigte mit QM (df = 1) = 10,69,  $p = 0,0011$  ein statistisch signifikanter Unterschied. Somit moderiert die Herkunft den Effekt des Polymorphismus zwischen der arabischen und asiatischen Subpopulation. Im Vergleich der arabischen Subgruppe mit allen nicht-arabischen Studien zeigte der Test of Moderators QM (df = 1) = 6,9829,  $p = 0,0082$  und somit ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für die arabische Subgruppe wurde ebenfalls eine Fail-Safe-N-Analyse durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, insbesondere vor dem Hinblick, dass eine vergleichsweise geringe Studienanzahl inkludiert wurde. Hier konnte ein  $N = 33$  ermittelt werden, somit müsste man hypothetisch die 8,25-fache Anzahl an Studien hinzufügen, um ein nicht signifikantes Ergebnis zu erzielen.

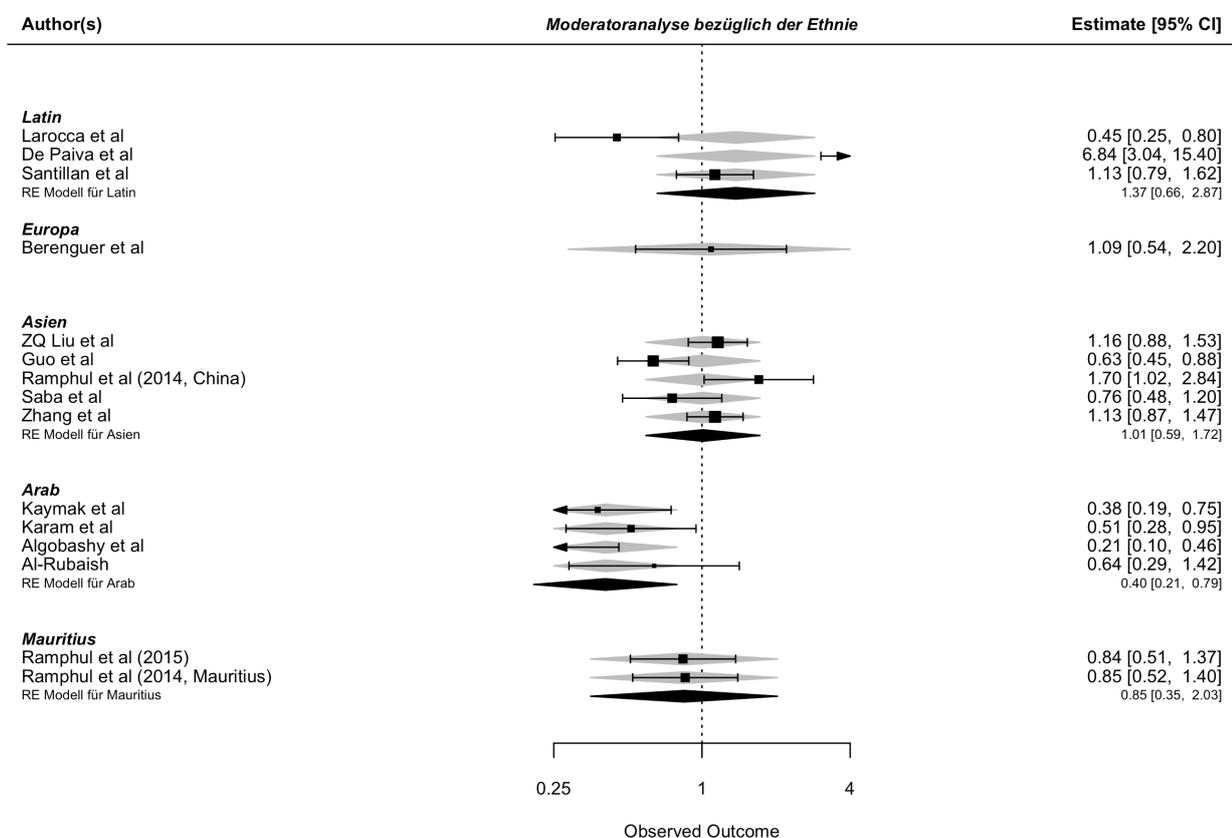


Abbildung 34: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs1042713 im rezessiven Modell

Ebenso erfolgte im rezessiven Modell eine Analyse, ob das Alter als Moderator auf den Effekt des Polymorphismus Einfluss hat.

Es erfolgte eine Analyse nach Einteilung in Kinder und Jugendliche sowie erwachsene Patienten analog dem dominanten Modell.

In der Kohorte der Erwachsenen zeigte sich eine Odds Ratio von 0,81 (95%-KI 0,50 - 1,32,  $p = 0,767$ ). Das Ergebnis ist somit statistisch nicht signifikant. In der Kohorte der Kinder und Jugendlichen konnte eine Odds Ratio von 0,95 (95%-KI 0,65 - 1,37,  $p = 0,31$ ) ermittelt werden, was ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu werten ist. Das Alter moderiert somit nicht den Effekt des Polymorphismus auf das Auftreten von Asthma im rezessiven Modell. Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 35 dargestellt.

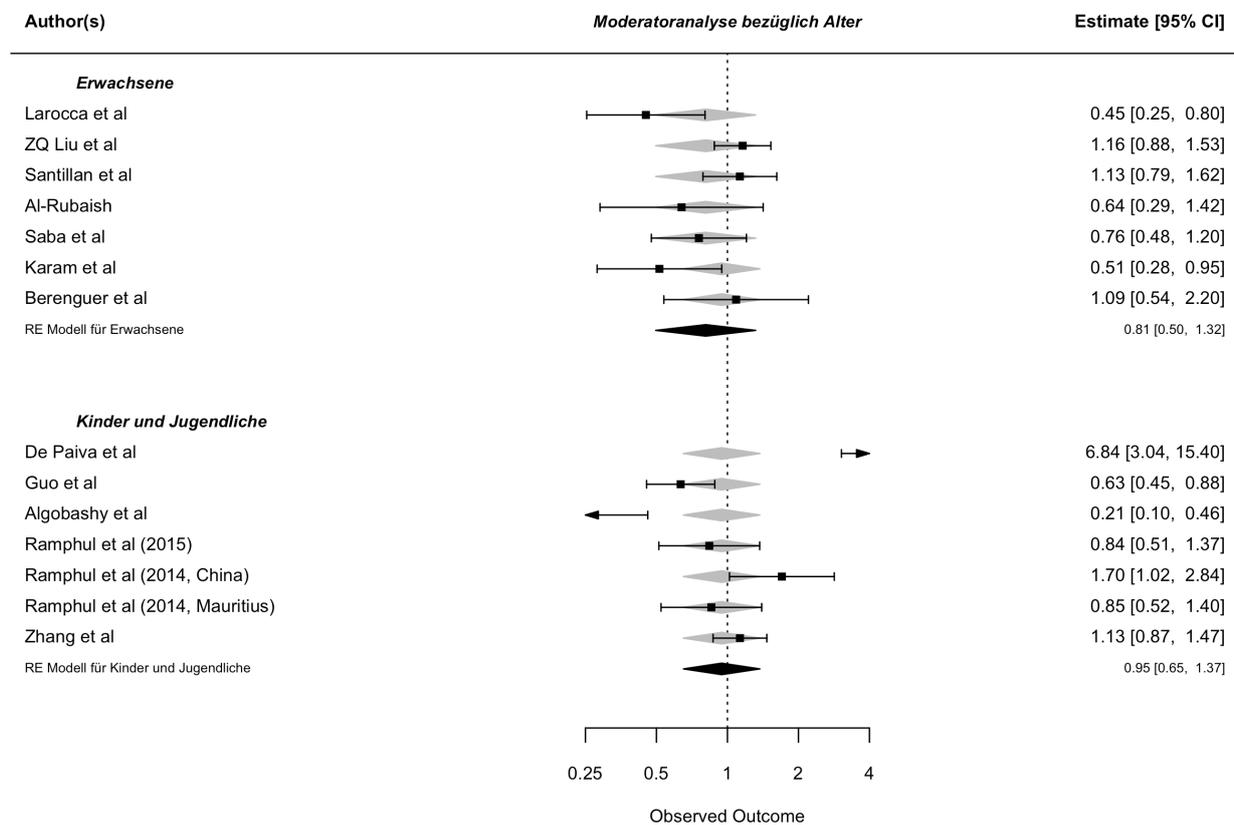


Abbildung 35: Moderatoranalyse bezüglich des Alters bei rs1042713 im rezessiven Modell

### 4.3 ADAM33

Es werden die Polymorphismen rs2280090 sowie rs2280091 untersucht, welche sich im Linkage Disequilibrium befinden. Es konnten insgesamt sieben Studien identifiziert werden, welche beide Polymorphismen behandeln. Diese Studien sind in den Tabellen der Populationsbeschreibung fett gedruckt.

#### 4.3.1 ADAM33 Polymorphismus rs2280090 G>A

Der Suchalgorithmus auf Pubmed lieferte 24 Ergebnisse. Hiervon konnten 12 Studien, welche insgesamt 13 Populationen beschreiben, in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 36 verdeutlicht den Ablauf der Recherche.

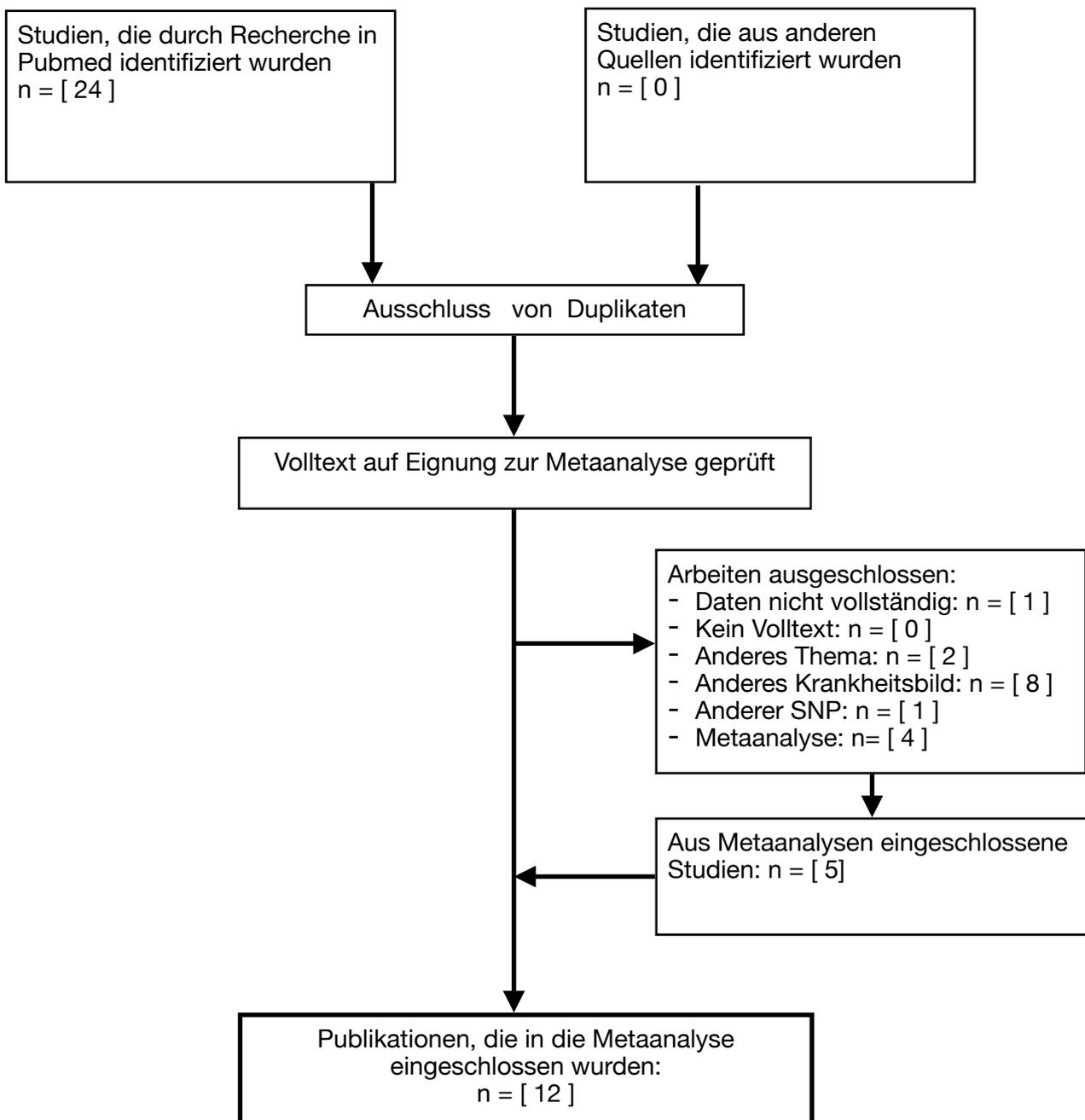


Abbildung 36: Flussdiagramm zu rs2280090

In den 13 Populationen werden insgesamt 2909 Fälle mit Asthma sowie 4370 Kontrollen beschrieben. Die älteste inkludierte Studie stammt aus dem Jahr 2006 von Schedel et al.<sup>[70]</sup>, die aktuellste Studie ist aus dem Jahr 2019 von Ghani et al.<sup>[30]</sup> Insgesamt zehn Studien stammen aus dem asiatischen Raum, jeweils eine Studie stammt aus dem arabischen Raum (Al-Khayyat et al.<sup>[21]</sup>), eine aus Lateinamerika (Vergara et al.<sup>[80]</sup>) sowie eine (Schedel et al.<sup>[70]</sup>) aus Europa.

Die genaue Beschreibung der einzelnen Populationen kann der Tabelle 4 entnommen werden.

Alle Studien verwenden ein Case-Control-Design. In der Studie von Schedel et al.<sup>[70]</sup> werden zwei Populationen beschrieben, eine Case-Control-Studie und eine Kohortenstudie. Da nur für die Case-Control-Studie die Genotypen vorlagen, erfolgte nur von dieser Population der Einschluss zur Metaanalyse. Hier wurden Fälle und Kontrollen im Kindesalter gewählt, eine genaue Beschreibung bezüglich der Geschlechtsverteilung erfolgte nicht.

Bei drei weiteren Studien wurden Fälle aus dem Kinder- bis Jugendalter gewählt, acht Populationen beschreiben Erwachsene. Bei Ghani et al. erfolgte die Angabe der Anzahl an Fällen und Kontrollen unter, sowie über 14 Jahren, jedoch ohne Angabe eines Mittelwertes oder der Standardabweichung, sodass sich hieraus kein einheitlicher Wert berechnen ließ. Der höchste Anteil an weiblichen Fällen lag bei Miyake et al. vor, diese Studie untersuchte ausschließlich japanische Frauen. Die Studie mit dem höchsten Anteil an männlichen Fällen wurde von Awasthi et al. durchgeführt, mit insgesamt 68.4% männlichen Asthmatiker.

Bei der Berechnung der Odds Ratios sowie Konfidenzintervalle konnte festgestellt werden, dass die Studien von Dongju Su et al.<sup>[76]</sup> und Wang et al.<sup>[84]</sup> keine homozygoten Träger des Risikoallels in der Kontrollgruppe enthielten. Da somit die Berechnung der Odds Ratio im rezessiven Modell nicht möglich wäre, erfolgte in der Vierfeldertafel die Addition von 0,5 zu jedem Feld.

Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wird in 12 Populationen als erfüllt angegeben, bei Li et al.<sup>[56]</sup> erfolgte hierzu keine Angabe. Rechnerisch wurde das HWE in allen Populationen erfüllt.

Author	Publikationsjahr	Studiendesign	Herkunft	Anzahl Fälle	Anzahl Kontrollen	Anzahl Frauen Fälle	Anzahl Frauen Kontrolle	Anzahl Männer Fälle	Anzahl Männer Kontrolle	Mittleres Alter Fälle	Mittleres Alter Kontrolle	Standardabweichung bzw. Variationsbreite	Standardabweichung bzw. Variationsbreite	Mittleres Alter	Standardabweichung bzw. Variationsbreite	Genotypisierungsverfahren
Al-Khayyat et al. <sup>[2]</sup>	2012	Case-Control	Saudi-Arabien	107	87	37	37	70	70	7,2	4,9					TaqMan
Vergara et al. <sup>[89]</sup>	2010	Case-Control	Kolumbien	429	401	286	228	163	173	36,15	18,32			34,98	17,8	TaqMan
Hongbin Li et al. <sup>[91]</sup>	2014	Case-Control	China	299	311	133	136	166	175	10,6	2,7			10,4	2,9	PCR
Dongju Su et al. <sup>[76]</sup>	2008	Case-Control	China	181	151	67	54	114	97	36,69	11,53			37,18	10,6	PCR
Shufen Zhu et al. <sup>[90]</sup>	2018	Case-Control	China	130	134	58	58	72	72	44	13,4					PCR
Shufen Zhu et al. <sup>[90]</sup>	2018	Case-Control	Mongolei	118	122	60	60	58	58	37	11,5					PCR
Siqiao Liang et al. <sup>[20]</sup>	2016	Case-Control	China	107	119	63	70	44	49	37,69	12,23			34,67	11,46	PCR
Ghani et al. <sup>[93]</sup>	2019	Case-Control	Pakistan	296	343	100	126	130	173							PCR
Miyake et al. <sup>[96]</sup>	2012	Case-Control	Japan	88	1281	88	1281			30,4	4,2			31,5	4,2	TaqMan
Wang et al. <sup>[94]</sup>	2014	Case-Control	China	125	125	60	60	66	66	41,06	9,75			40,58	9,24	PCR
Schedel et al. <sup>[70]</sup>	2006	Case-Control	Deutschland	460	751					9-11						MassARRAY
Awasthi et al. <sup>[6]</sup>	2016	Case-Control	Indien	386	390	122	93	264	297	18,7	15,9			22,87	14,54	PCR
Yifihamu et al. <sup>[89]</sup>	2014	Case-Control	China	183	155	110	89	73	66	42,93	13,48			41,14	14,07	PCR

Tabelle 5: Übersicht der inkludierten Populationen zu rs2280090

### 4.3.1.1 Analyse des Polymorphismus rs2280090 im dominanten Modell

Das random-effects-Modell für den dominanten Erbgang (AA + AG vs. GG) zeigte eine Odds Ratio von 1,19 sowie ein 95%-Konfidenzintervall 0,84 - 1,69. Mit  $p = 0,325$  ist es hier nicht möglich, die Nullhypothese abzulehnen. Das Ergebnis ist somit als nicht statistisch signifikant zu werten.

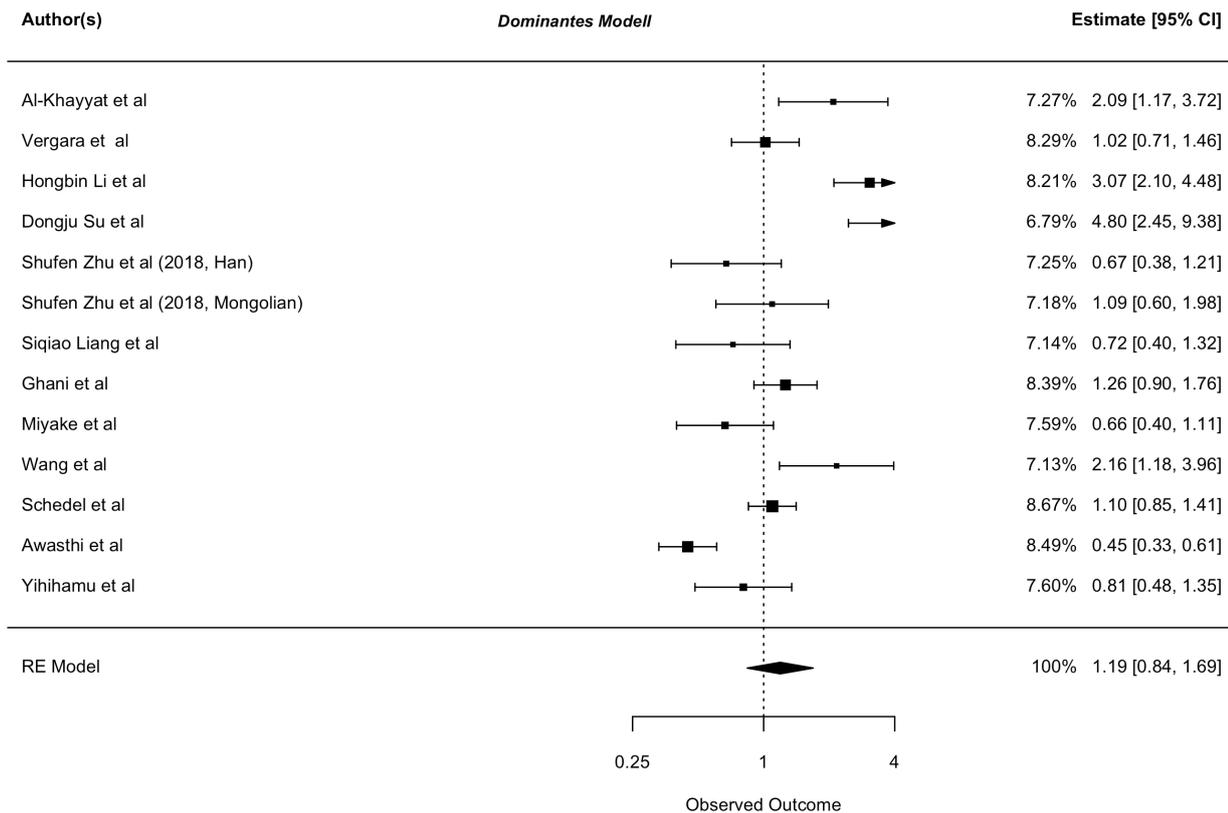


Abbildung 37: Forest Plot zu rs2280090 im dominanten Modell

Es war eine signifikante, stark ausgeprägte Heterogenität zwischen den Effekten der Studien vorhanden ( $I^2 = 88,0\%$ ,  $Q(df = 12) = 99,96$ ,  $p < 0,0001$ ).

In Abbildung 37 wird der Forest Plot der Metaanalyse dargestellt.

Auch für diesen Polymorphismus wurde die Heterogenität weiter exploriert.

In dem Baujat-Plot zu der Analyse (vgl. Abbildung 38) ließen sich drei Studien erkennen, welche maßgeblich zur Heterogenität beitragen: die Studie von Su et al.<sup>[76]</sup> (4 im Plot), die Studie von Li et al.<sup>[51]</sup> (3 im Plot) sowie die Studie von Awasthi et al.<sup>[6]</sup>, mit 12 im Plot markiert.

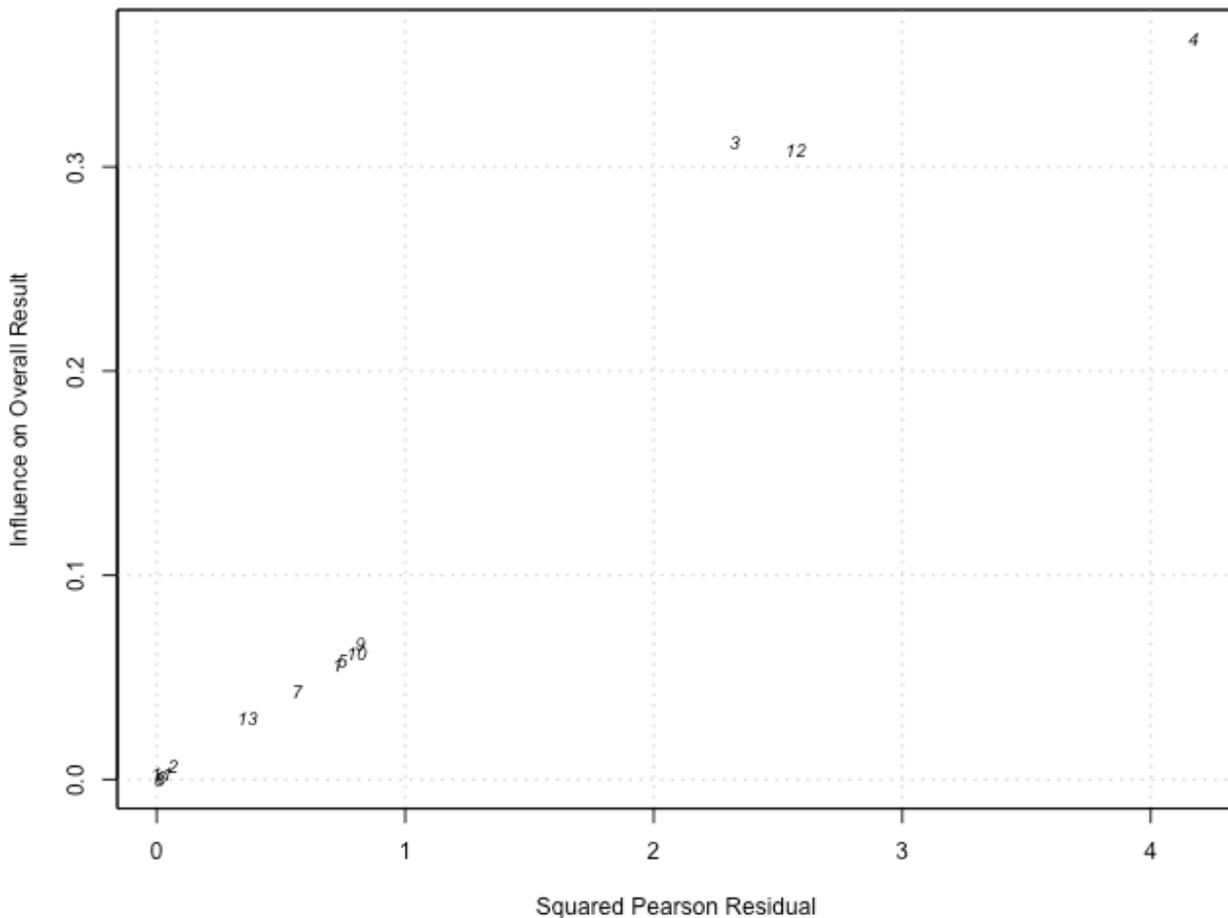


Abbildung 38: Baujat-Plot zu rs2280090 im dominanten Modell

Bei Su et al. und Li et al. fällt auf, dass die dort errechneten ORs und 95%-Konfidenzintervalle deutlich über dem errechneten Ergebnis der Metaanalyse liegen. So ist die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls bei 2,10 respektive 2,45, wohingegen die obere Grenze des Konfidenzintervalls der Metaanalyse bei 1,69 liegt. Bei Su et al.<sup>[76]</sup> fällt auf, dass in der Kontrollgruppe 92,05% homozygot für den Wildtyp GG sind, bei 7,95% wurde AG genotypisiert. Der Genotyp AA lag bei den gesunden Kontrollen in der Häufigkeit 0 vor. Bei den Fällen lag der Genotyp AA zu 2,21%, AG zu 27,07% und GG zu 70,72% vor. Hieraus kalkuliert sich die hohe Odds Ratio, wodurch sich durch Wichtung mit der Varianz einen hohen Beitrag zur Heterogenität ergibt.

Bei Li et al.<sup>[51]</sup> zeigt sich ein ähnliches Bild, hier liegt der Wildtyp GG bei 83,3% der Kontrollen und bei 61,9% der Fälle vor. Der heterozygote Genotyp AG liegt bei 15,4% der Kontrollen und 30,8% der Fälle und ein homozygoter Genotyp AA liegt bei 1,3% der Kontrollen und 7,3% der Fälle vor.

Die Studie von Awasthi et al.<sup>[6]</sup> liefert entgegengesetzte Ergebnisse zu den Studien von Su und Li et al.: Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls ist mit 0,61 geringer als die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Metaanalyse mit 0,84. Ähnlich wie bei den beiden vorherigen Studien ist dies auf die Genotypisierung der Probanden zurückzuführen, der Genotyp AA lag bei 14% der Fällen, jedoch 25,9% der Kontrollen vor. AG wurde in 43,5%

bzw. 49,2% der Fälle und Kontrollen genotypisiert und der Genotyp GG lag bei 42,5% der Fälle sowie 24,9% der Kontrollen vor. Dementsprechend kam die Studie von Awasthi et al. auch auf das Ergebnis, dass der Polymorphismus das Asthmarisiko signifikant erhöhe mit einer OR von 3,2 (95%-KI 2,1 - 4,8), da diese von Guanin als Risikoallel ausgingen<sup>[6]</sup>. Da in der Literatur<sup>[2, 51, 56, 76]</sup> und in dieser Metaanalyse Adenin als Risikoallel behandelt wird und die Berechnungen dementsprechend durchgeführt wurden, kommt es zu der im Vergleich zur Originalpublikation geringen Odds Ratio von 0,45.

Deshalb erfolgte eine Betrachtung der drei Studien als Ausreißer sowie eine erneute Metaanalyse,

Hier zeigte sich eine Odds Ratio von 1,06 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,85 - 1,32,  $p = 0,59$ . Das Ergebnis ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Die Heterogenität konnte auf  $I^2 = 54,87\%$ ,  $Q(df = 9) = 19,94$ ,  $p = 0,018$  reduziert werden. Somit liegt weiterhin eine statistisch signifikante Heterogenität vor, welche moderat bis stark ausgeprägt ist. Der entsprechende Forest Plot ist in Abbildung 39 dargestellt.

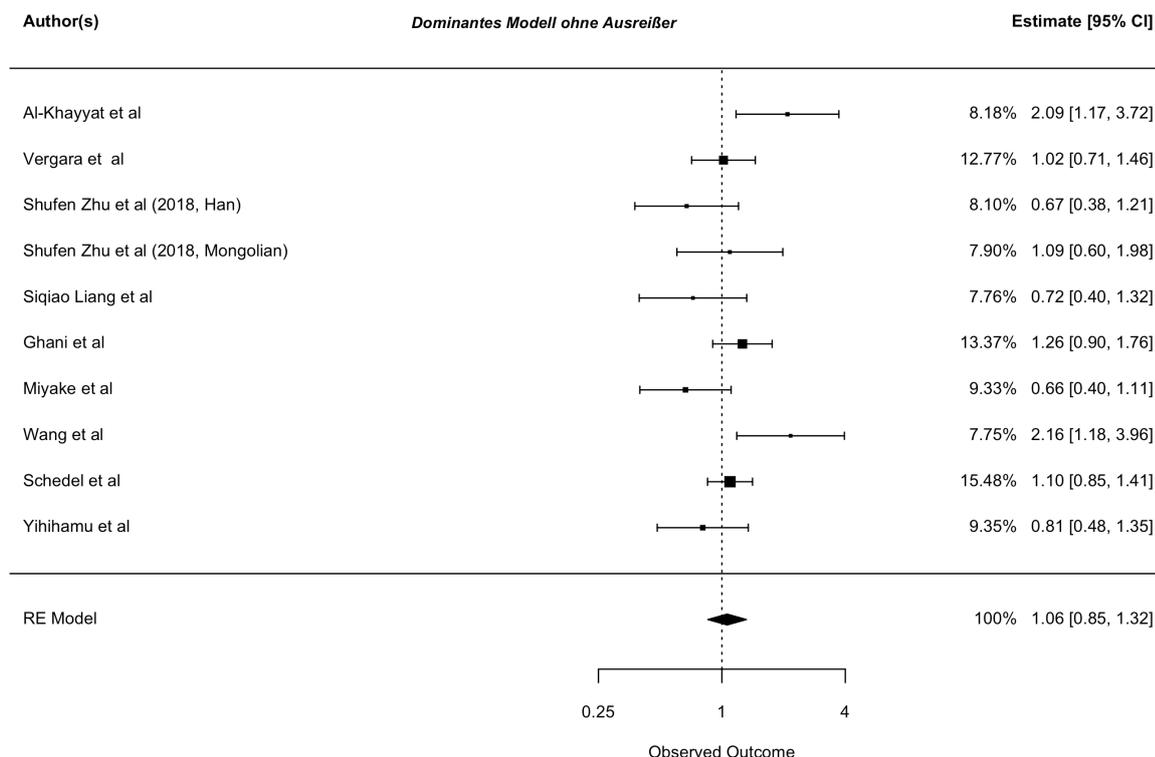


Abbildung 39: Forest Plot zu rs2280090 ohne Ausreißer im dominanten Modell

Es erfolgte außerdem eine Untersuchung auf ein mögliches Publication Bias. Hierzu wurden jeweils für das Modell mit und ohne Ausreißer Funnel Plots erstellt, anschließend wurde mittels Rang-Korrelationstest nach Begg und Mazumdar sowie der Regressionstest nach Eggers auf eine entsprechende Asymmetrie getestet.

Die Funnel Plots sind in Abbildungen 40 und 41 dargestellt. In der Analyse ohne Ausreißer konnte im Rang-Korrelationstest mit  $p = 0,44$  sowie im Regressionstest mit  $p = 0,4$  kein Anhalt für ein Publication Bias gefunden werden. In der Analyse nach Ausschluss der Ausreißer konnte mit  $p = 1,0$  im Rang-Korrelationstest sowie  $p = 0,84$  im Regressionstest ebenfalls kein Anhalt für ein Publication Bias gefunden werden.

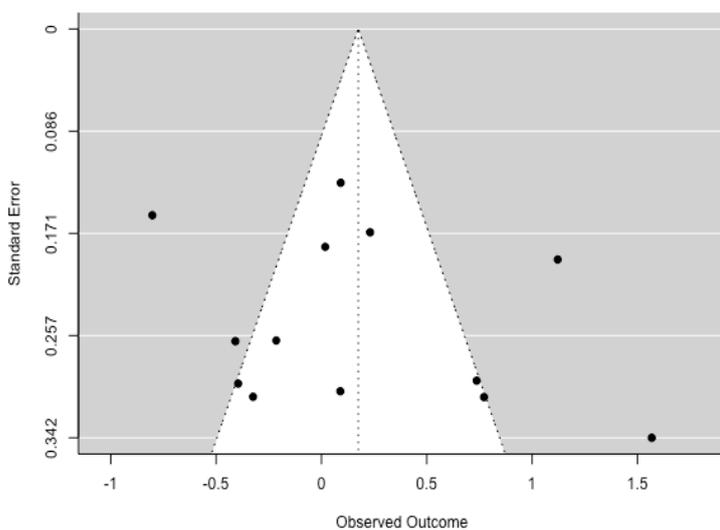


Abbildung 40: Funnel Plot zu rs2280090 im dominanten Modell

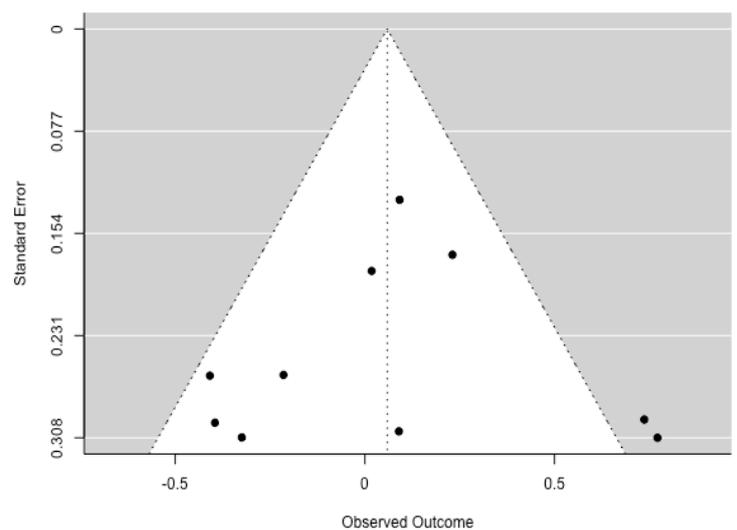


Abbildung 41: Funnel Plot zu rs2280090 im dominanten Modell ohne Ausreißer.

Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, ob die ethnische Herkunft einen Einfluss auf den Effekt des Polymorphismus hat. Da ein Großteil der Studien asiatische Populationen beschreibt und andere Ethnien jeweils nur einfach in der Gesamtpopulation vertreten sind, konnte nur für die asiatische Subgruppe eine gemeinsame Odds Ratio kalkuliert werden. Im dargestellten Forest Plot in Abbildung 40 sind die übrigen Populationen zur Vollständigkeit weiter enthalten.

Für die asiatische Population konnte eine Odds Ratio von 1,17 (95%-KI 0,72 - 1,89,  $p = 0,5$ ) ermittelt werden. Das Ergebnis ist somit statistisch nicht signifikant.

Abbildung 42 visualisiert die Analyse in einem Forest Plot.

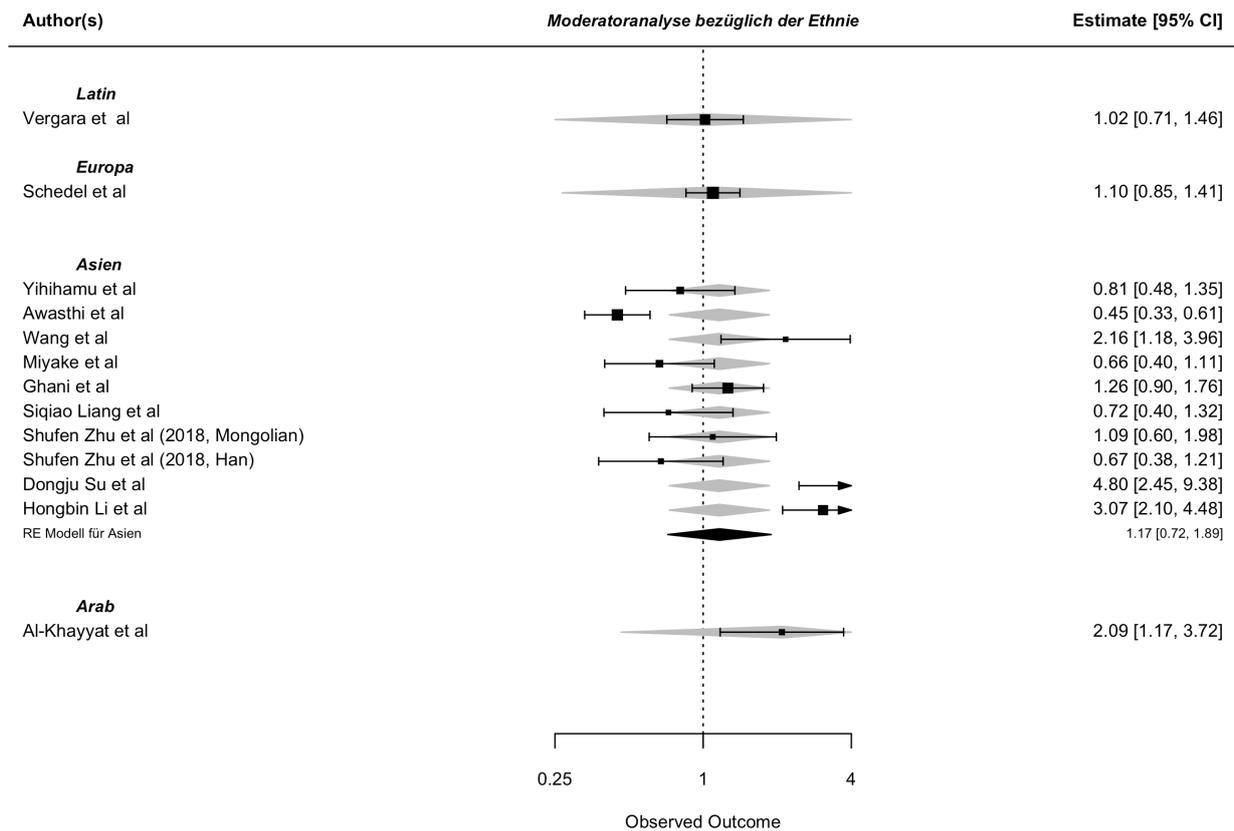


Abbildung 42: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs2280090 im dominanten Modell

Um eine potentielle Auswirkung des Alters der Probanden auf den Effekt des SNPs zu untersuchen, erfolgte eine weitere Moderatoranalyse. Hierzu wurden anhand des mittleren Alters der Fälle die Subgruppen der Kinder und Jugendlichen mit insgesamt 5 Studien sowie die Subgruppe der Erwachsenen mit 7 Populationen gebildet. Die Studie von Ghani et al. konnte aufgrund fehlender Altersangabe nicht betrachtet werden

In der Subgruppe der Erwachsenen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,13 (95%-KI 0,68 - 1,89,  $p = 0,64$ ). Das Ergebnis ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,31 (95%-KI von 0,65 - 2,63,  $p = 0,45$ ). Dies ist folglich ebenfalls nicht als statistisch signifikant zu werten. Mithin konnte kein moderierender Effekt des Alters auf den Effekt des Polymorphismus nachgewiesen werden.

Der Forest Plot zu der Moderatoranalyse ist in Abbildung 43 dargestellt.

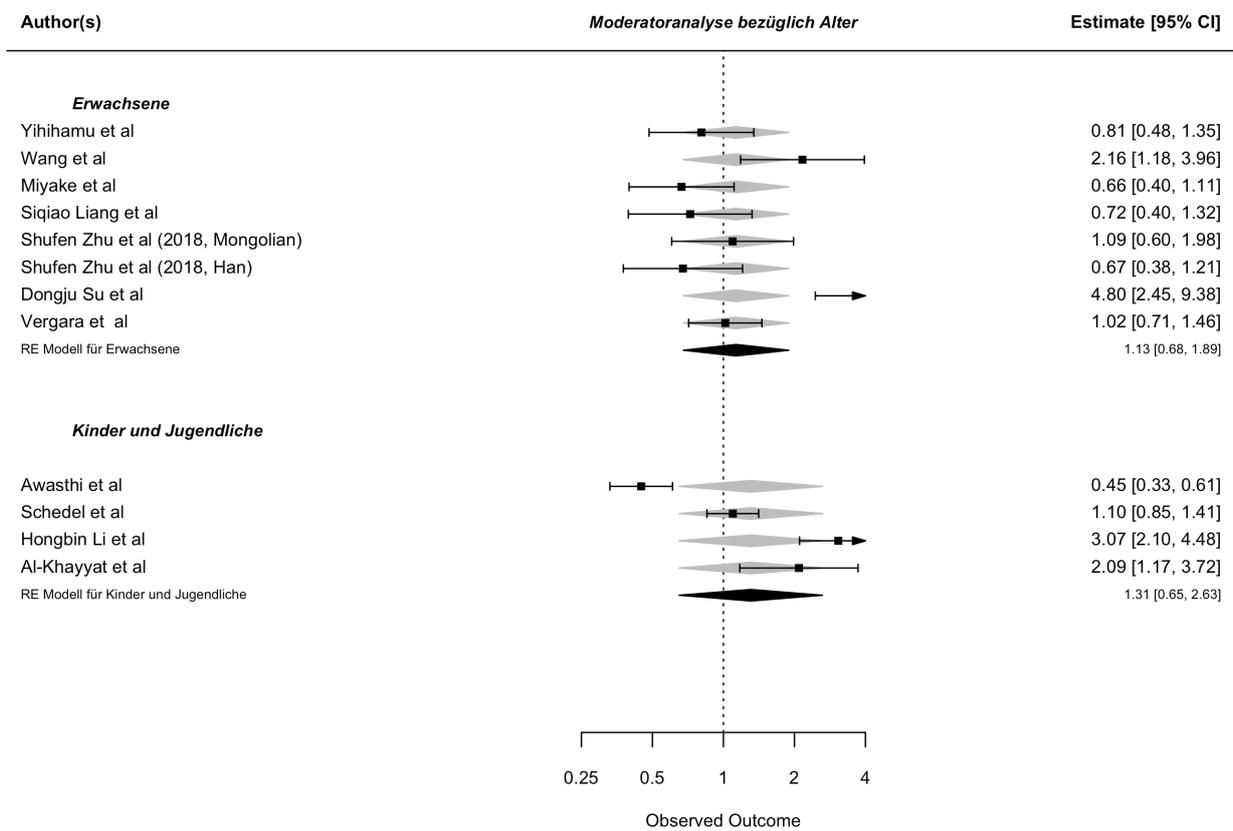


Abbildung 43: Moderatoranalyse bezüglich des Alters bei rs2280090 im dominanten Modell

### 4.3.1.2 Analyse des Polymorphismus rs2280090 im rezessiven Modell

Das random-effects-Modell für den rezessiven Erbgang (AA vs. AG + GG) zeigte eine Odds Ratio von 1,02 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,62 - 1,69. Mit  $p = 0,93$  ist eine Ablehnung der Nullhypothese nicht möglich, somit ist das Ergebnis als nicht statistisch signifikant zu werten. In Abbildung 44 wird der Forest Plot der Metaanalyse dargestellt. Es fällt auf, dass die Studien von Li et al. sowie Su et al. sehr breite Konfidenzintervalle haben, welche auf die Yates-Korrektur zurückzuführen sind. Diese Studien wurden im Vergleich deutlich niedriger gewichtet.

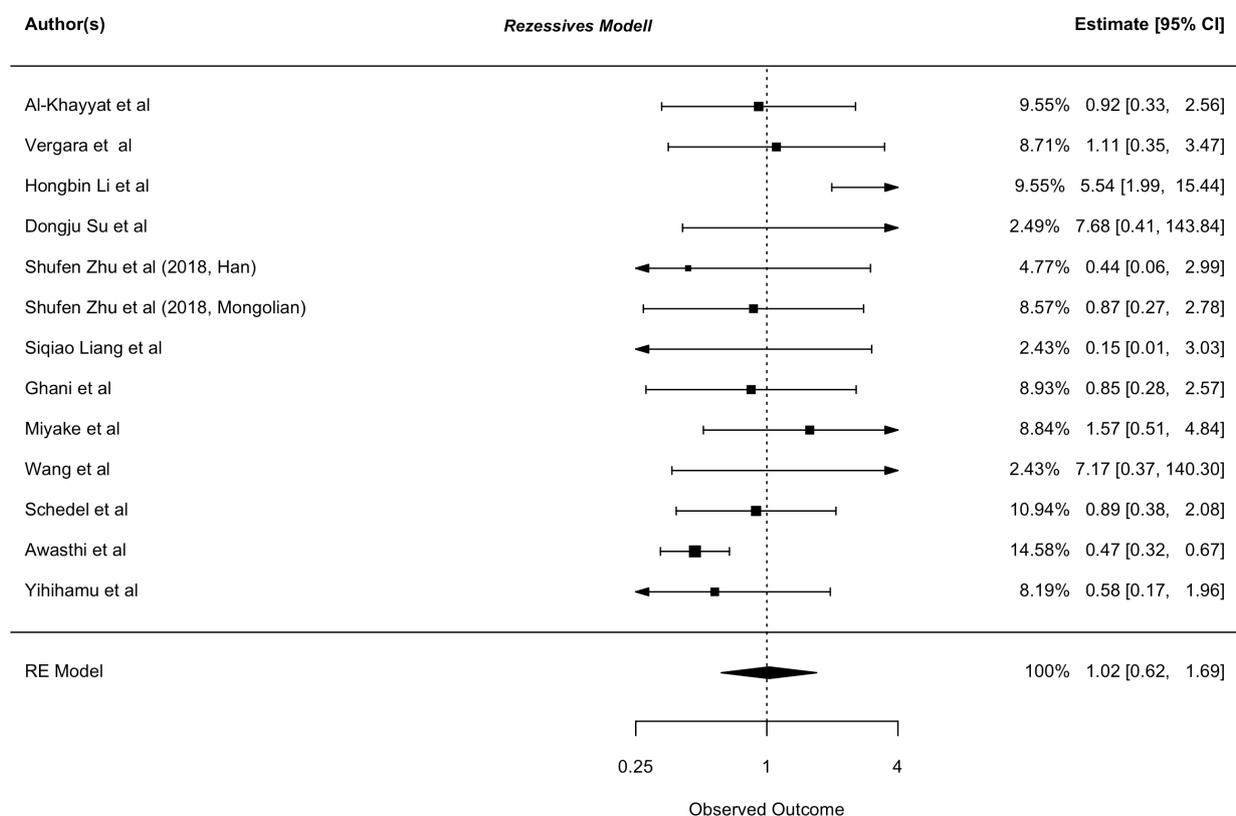


Abbildung 44: Forest Plot zu rs2280090 ohne Ausreißer im rezessiven Modell

Es war eine signifikante, moderat bis stark ausgeprägte Heterogenität zwischen den Effekten der Studien vorhanden ( $I^2 = 59,73\%$ ,  $Q(df = 12) = 29,779$ ,  $p = 0,003$ ).

Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität erfolgte die Darstellung eines Baujat-Plots.

Dieser ist in Abbildung 45 dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass vor allem die Studie von Li et al. entscheidend zur Heterogenität der Metaanalyse beiträgt.

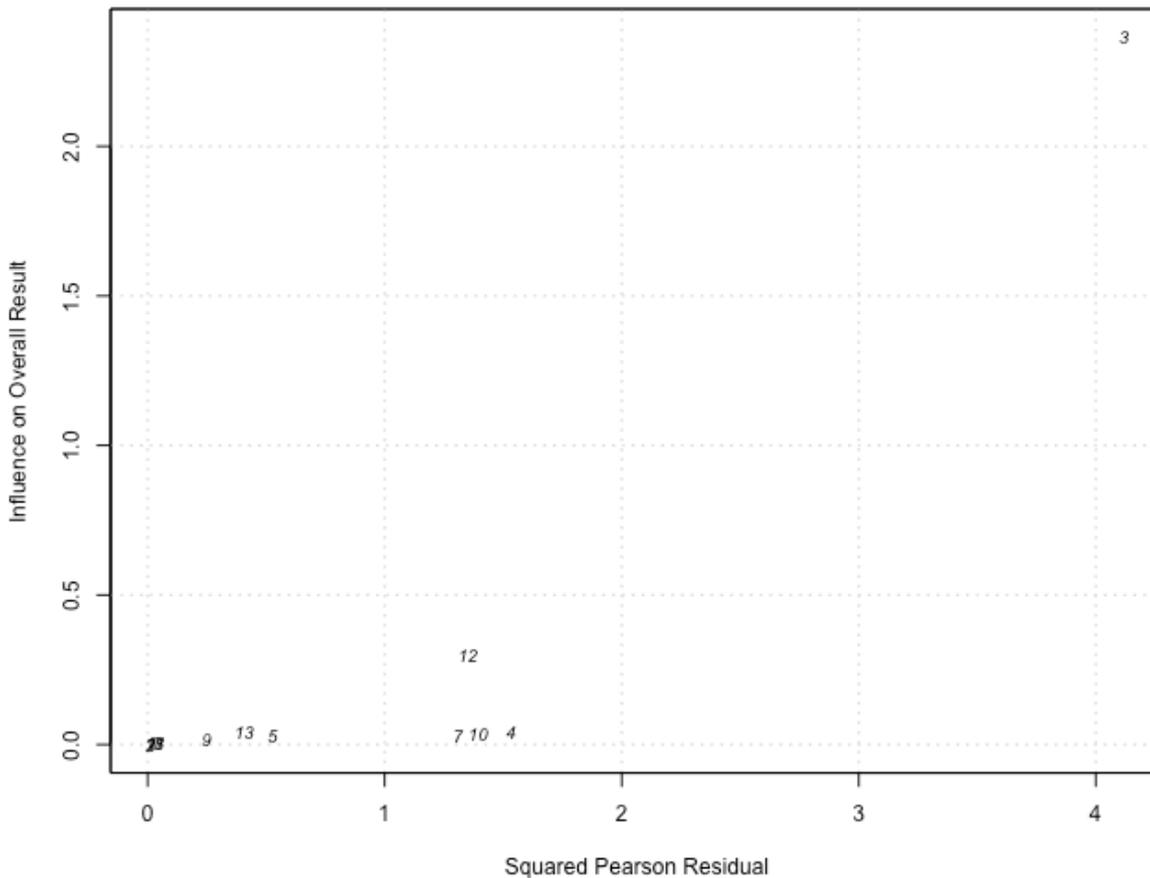


Abbildung 45: Baujat-Plot zu rs2280090 im rezessiven Modell

Bei Li et al.<sup>[51]</sup>, hier mit 3 im Baujat-Plot gekennzeichnet, lässt sich feststellen, dass bedingt durch die bereits in Kapitel 4.3.1.1 geschilderte Genotypisierung die errechnete Odds Ratio sowie das 95%-Konfidenzintervall deutlich größer ist als das Ergebnis der Metaanalyse, so ist die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls mit 1,99 größer als die obere Grenze des 95%-KIs der Metaanalyse mit 1,69.

Der Beitrag von Su et al.<sup>[76]</sup>, Nummer 4 im Plot, trägt im Vergleich zum dominanten Modell hier weniger zur Heterogenität bei, da in diesem Modell die Varianz größer ist als im dominanten Modell und diese in den Nenner der Formel<sup>[6]</sup> zur Berechnung der Heterogenität eingeht.

Die Studie von Li et al. wurde daraufhin als Ausreißer betrachtet und eine erneute Metaanalyse durchgeführt. Hier zeigte sich eine Reduktion der Heterogenität auf  $I^2 = 21,99\%$ ,  $Q(df = 11) = 14,1$ ,  $p = 0,23$ . Somit zeigte sich kaum, statistisch nicht signifikante Heterogenität.

Nach Ausschluss des Ausreißers zeigte sich eine Odds Ratio von 0,77 (95%-Ki 0,53 - 1,11,  $p = 0,157$ ). Das Ergebnis ist somit als statistisch nicht signifikant zu betrachten.

Der Forest Plot zur Analyse nach der Exklusion ist in Abbildung 46 visualisiert.

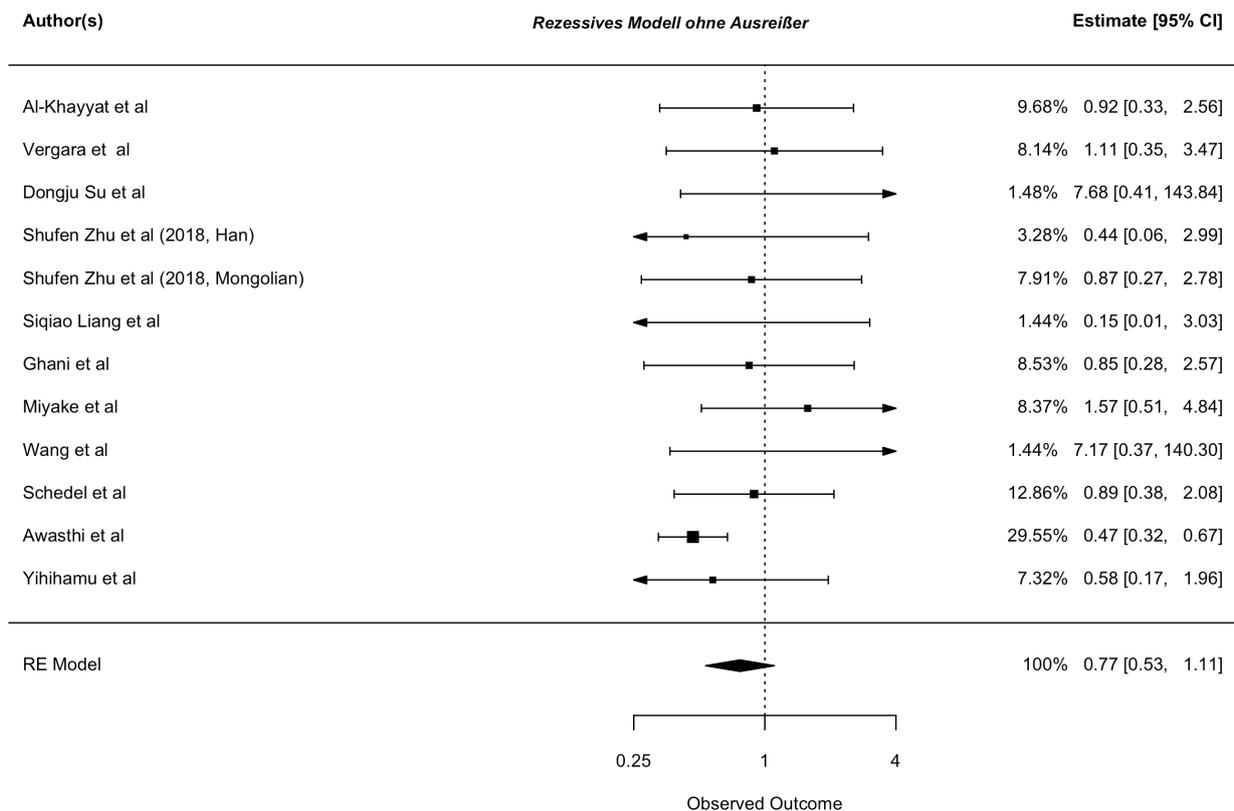


Abbildung 46: Forest Plot zu rs2280090 ohne Ausreißer im rezessiven Modell

Ferner erfolgte auch in dem rezessiven Modell erfolgte die Untersuchung auf ein Publication Bias.

Hierzu wurden jeweils für die Analyse mit und ohne Ausreißer Funnel Plots erstellt, außerdem erfolgte die Berechnung des Rang-Korrelationstests sowie des Regressionstests. In der Analyse mit Ausreißer zeigte sich mit  $p = 0,86$  im Rang-Korrelationstest sowie mit  $p = 0,06$  im Regressionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis und somit Anhalt für ein Publication Bias. Der Funnel Plot ist in Abbildung 47 dargestellt.

In der Analyse nach Ausschluss der Ausreißer zeigte sich der Rang-Korrelationstest mit  $p = 0,95$  nicht signifikant, jedoch zeigte der Regressionstest mit  $p = 0,027$  ein signifikantes Ergebnis im Sinne einer Asymmetrie des Funnel Plots. Dieser ist in Abbildung 48 dargestellt.

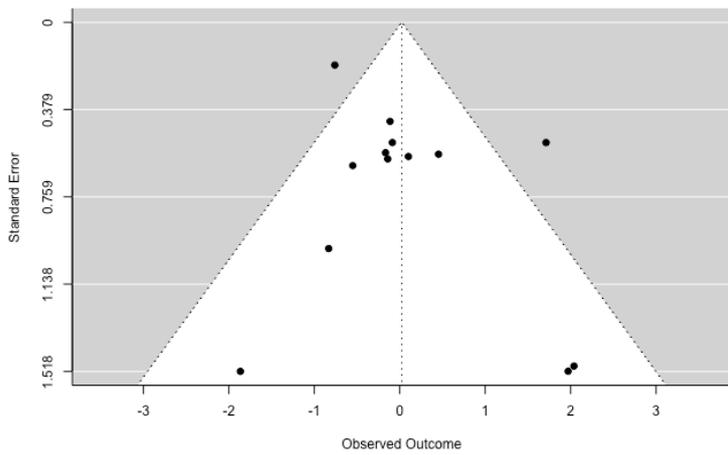


Abbildung 47: Funnel Plot zu rs2280090 im rezessiven Modell

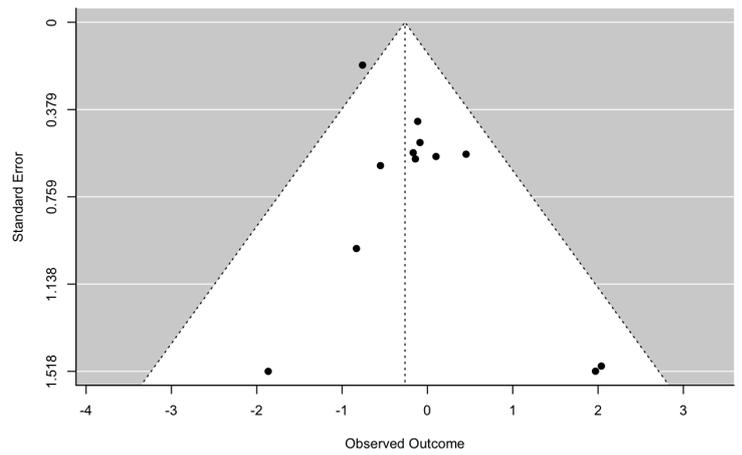


Abbildung 48: Funnel Plot zu rs2280090 im rezessiven Modell ohne Ausreißer.

In den Funnel Plots ist zu erkennen, dass die ausgeschlossene Studie in der rechten Hälfte lag.

Auf der x-Achse sind die logarithmierten Odds Ratios aufgetragen, die vertikale Linie kennzeichnet die ermittelte OR der Metaanalyse. Da sich die OR nach Exklusion des Ausreißers von 1,02 auf 0,77 verringerte, wird der Funnel Plot in Richtung negativer Werte verschoben. Folglich bildet sich eine Asymmetrie mit mehr Werten auf der rechten als der linken Hälfte des Funnel Plots.

Mit der Trim-Fill-Analyse wurde ermittelt, dass nach Ausschluss der Ausreißer 4 Studien auf der linken Seite des Funnel Plots fehlen, um einen symmetrisch verteilten Funnel Plot zu erzielen. Dieser ist in Abbildung 49 dargestellt, dabei sind die weißen Kreise mit schwarzem Rand die hypothetisch ermittelten Studien, welche zur Symmetrie fehlen würden.

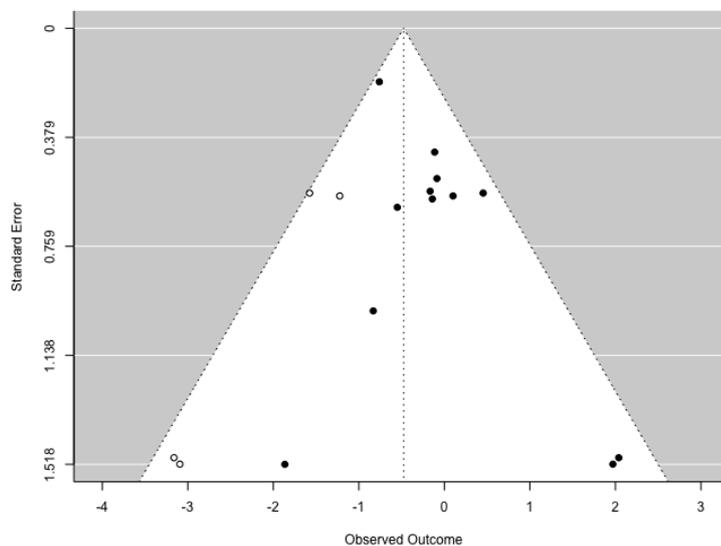


Abbildung 49: Funnel Plot nach Trim-Fill-Methode zu rs2280090

Auch im rezessiven Modell wurde eine Analyse bezüglich der ethnischen Herkunft durchgeführt. Wie bereits bei dem dominanten Modell geschildert, lässt sich nur eine asiatische Subgruppe bilden und für diese eine Subgruppenanalyse durchführen. Zur Vollständigkeit werden alle Studien, aufgeteilt in die einzelnen ethnischen Ursprungsregionen, im Forest Plot in Abbildung 50 dargestellt.

Für die asiatische Subgruppe konnte eine Odds Ratio von 1,08 (95%-KI 0,53 - 2,19,  $p = 0,841$ ).

Somit ist in der asiatischen Subgruppe kein statistisch signifikanter Effekt des Polymorphismus nachzuweisen.

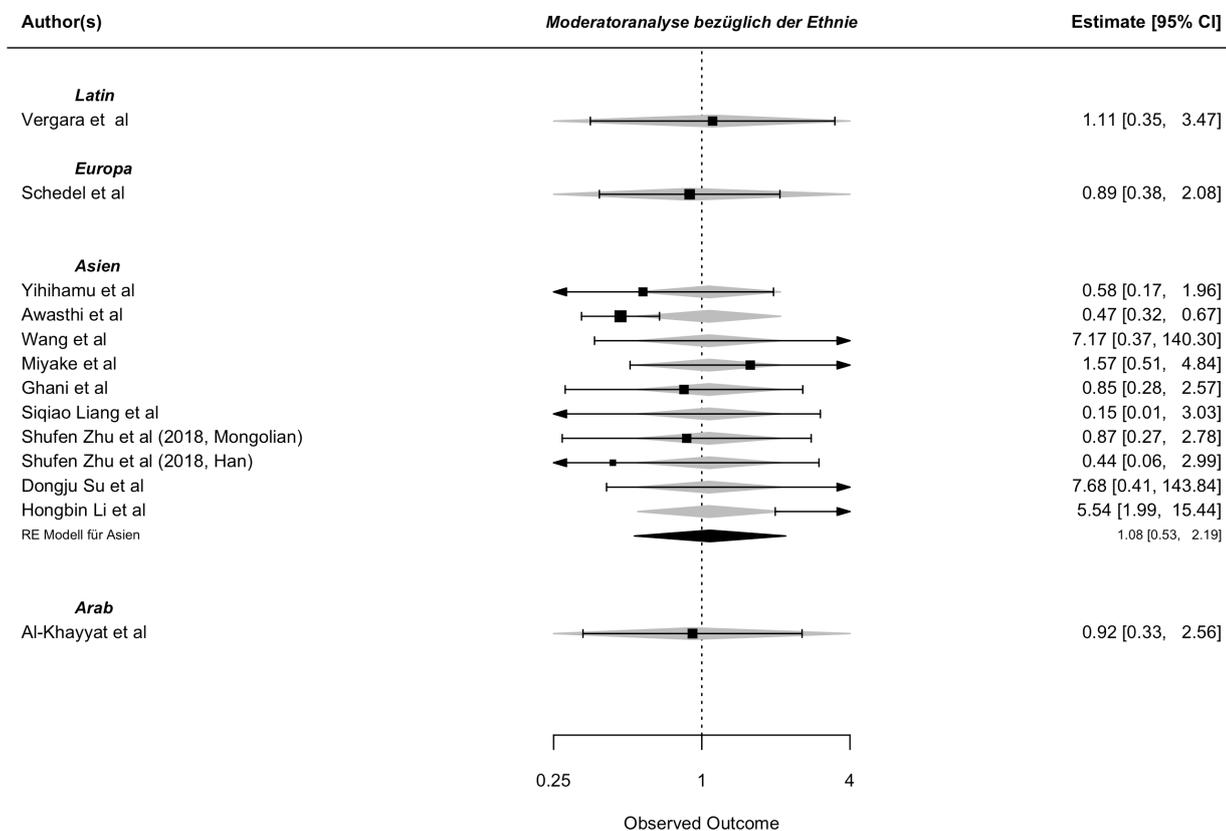


Abbildung 50: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs2280090 im rezessiven Modell

Ebenso wurde untersucht, ob das Alter einen moderierenden Einfluss auf den Effekt des Polymorphismus im rezessiven Modell hat. Nach dichotomer Einteilung der Studien in Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene analog dem dominanten Modell zeigte sich in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Effekt.

Für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,13 (95%-KI 0,41 - 3,12,  $p = 0,81$ ). In der Kohorte der Erwachsenen konnte eine Odds Ratio von 1,00 ermittelt werden mit einem 95%-KI von 0,58 - 1,72,  $p = 0,81$ .

Somit konnte kein moderierender Effekt des Alters auf den Effekt des Polymorphismus gefunden werden.

Der Forest Plot wird in Abbildung 51 dargestellt.

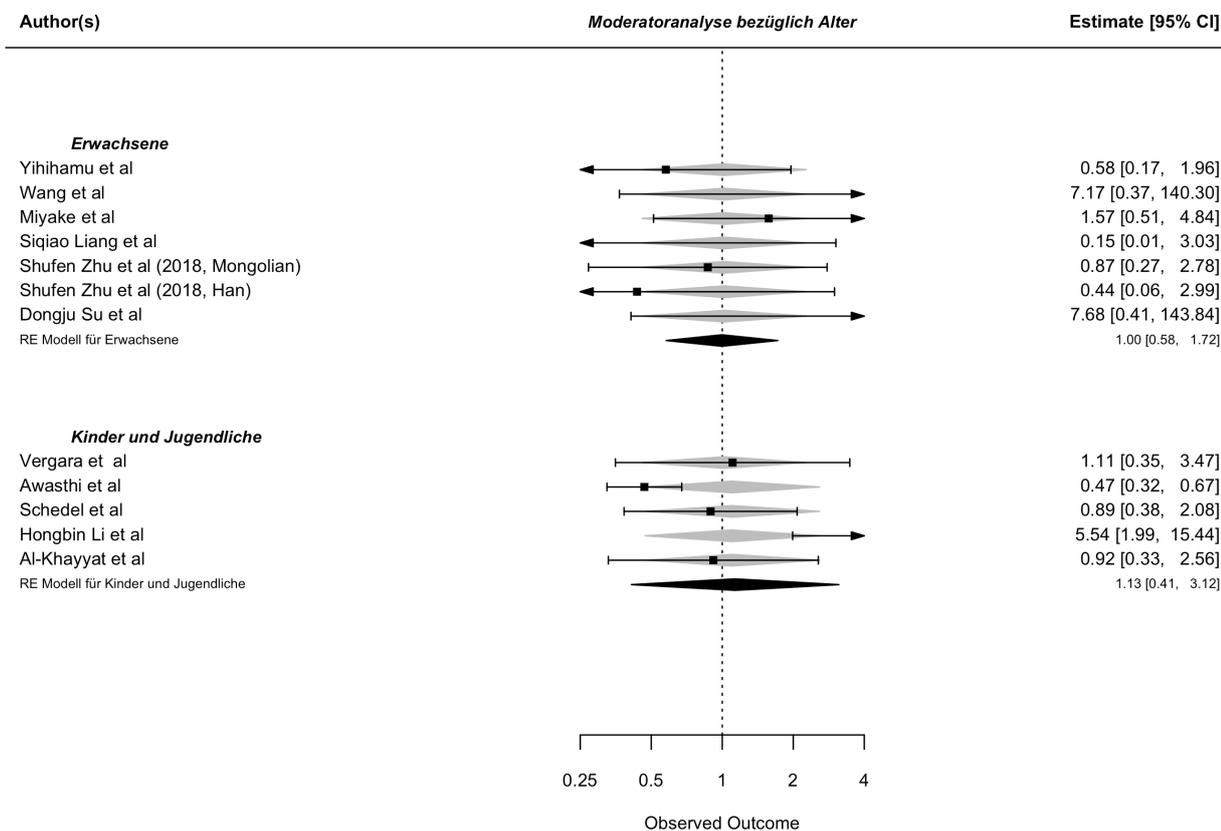


Abbildung 51: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs2280090 im rezessiven Modell

### 4.3.2 ADAM33 Polymorphismus rs2280091 A > G

Der Suchalgorithmus auf Pubmed lieferte 33 Ergebnisse. Es konnten 17 Populationen, welche in 16 Studien beschrieben wurden, für die Metaanalyse inkludiert werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 52 verdeutlicht den Ablauf der Recherche.

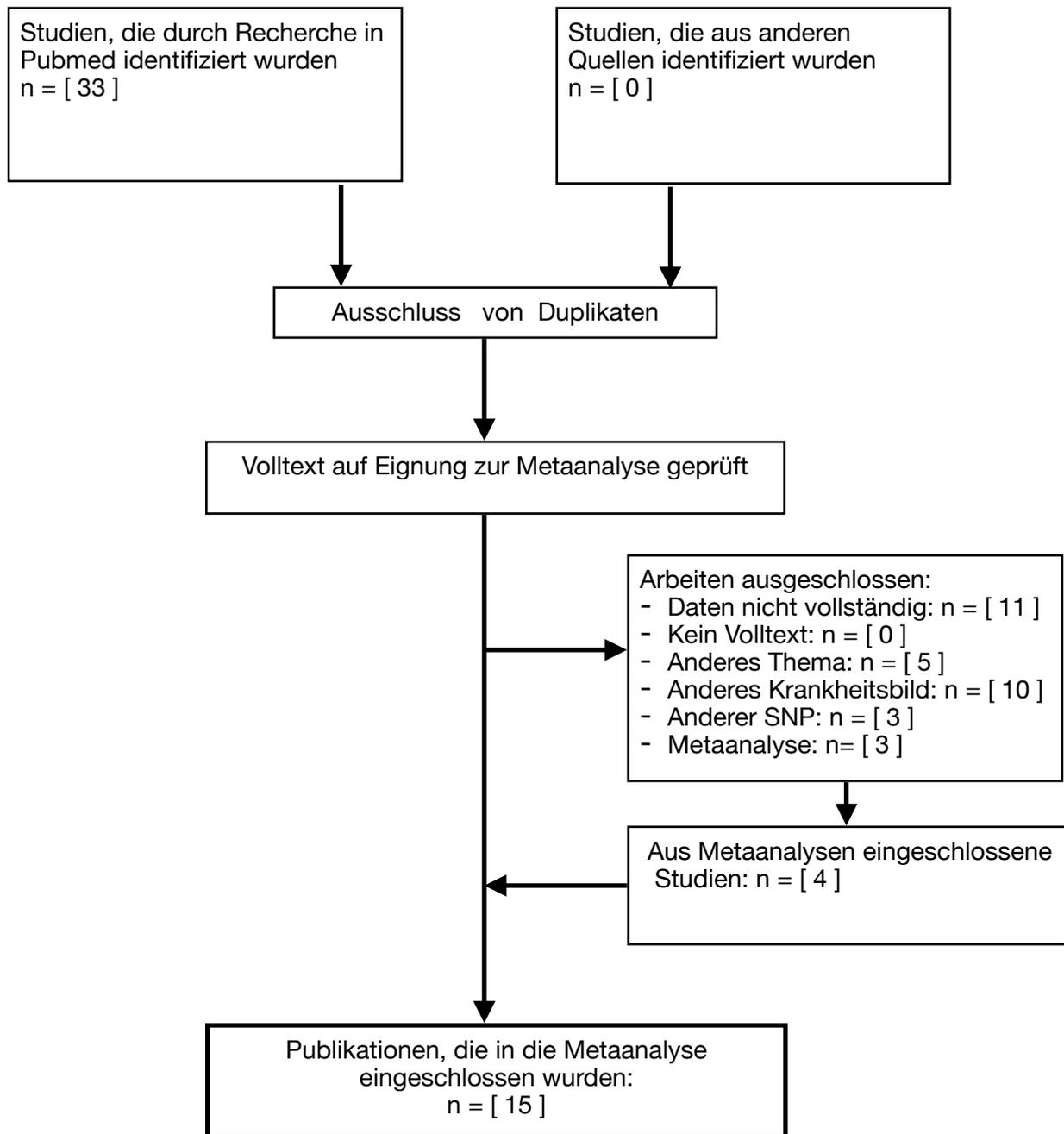


Abbildung 52: Flussdiagramm zu rs2280091

In den 17 Populationen werden insgesamt 4535 Fälle mit Asthma sowie 4553 Kontrollen beschrieben. Die älteste inkludierte Studie stammt aus dem Jahr 2006 von Schedel et al.<sup>[70]</sup>, die aktuellste Studie ist aus dem Jahr 2023 von Vishweswaraiah et al.<sup>[82]</sup>

Insgesamt elf Studien stammen aus dem asiatischen Raum. Vier Studien wurden im arabischen Raum durchgeführt, jeweils eine Studie stammt aus Lateinamerika (Vergara et al.<sup>[80]</sup>) sowie eine (Schedel et al.) aus Europa. Alle Studien verwendeten ein Case-Control-Design.

Die genaue Beschreibung der einzelnen Populationen kann der Tabelle 6 entnommen werden.

Analog zu rs2280090 beschrieben Schedel et al.<sup>[70]</sup> in der Studie zwei Populationen. Auch hier erfolgte nur von der Case-Control-Population der Einschluss zur Metaanalyse aufgrund der fehlenden Angabe der Genotypisierungen in der Kohortenstudie. Initial erfolgte die Angabe von 624 Patienten und 1248 Kontrollen, jedoch wurden 458 Fälle und 751 Kontrollen tatsächlich genotypisiert. Auch bei Chiang et al.<sup>[18]</sup> zeigte sich hier eine Abweichung, von den angegebenen 476 Fällen wurden 382 Fälle genotypisiert. Ebenfalls konnten bei Vergara et al.<sup>[80]</sup> (429 Fälle, 401 Kontrollen, davon genotypisiert: 428 Fälle, 400 Kontrollen), Bijanzandeh et al.<sup>[9]</sup> (80 der 100 Fälle genotypisiert) sowie bei Saba et al.<sup>[68]</sup> (333 Fälle, 200 Kontrollen, hiervon 318 Fälle sowie 169 Kontrollen genotypisiert) Abweichungen festgestellt werden. Die weiteren Berechnungen beziehen sich jeweils auf die tatsächlich genotypisierten Studienteilnehmer.

Bei fünf Studien wurden Fälle aus dem Kinder- bis Jugendalter gewählt, acht Populationen beschreiben Erwachsene. In der Studie von Ghani et al.<sup>[30]</sup> erfolgte die Angabe der Anzahl an Fällen und Kontrollen unter, sowie über 14 Jahren, jedoch ohne Angabe eines Mittelwertes oder der Standardabweichung, sodass sich hieraus kein einheitlicher Wert berechnen ließ. Bei Bijanzandeh et al.<sup>[9]</sup> wurden Patienten von 6 Monaten bis 80 Jahren eingeschlossen. Hierbei erfolgte die Aufteilung in eine Gruppe aus 47 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 6,55 Jahren (Standardabweichung 4,34 Jahre) sowie eine Gruppe aus 53 Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 39,10 Jahre (Standardabweichung 16,52 Jahre). Somit würde sich ein Durchschnittsalter von 20,72 Jahren mit einer Standardabweichung von 17,08 Jahren ergeben.

Gleiches gilt bei der Studie von Farjadian et al.<sup>[27]</sup> Hier bestand die Fallkohorte aus Patienten zwischen 5 und 82 Jahren, hierbei waren 44 Fälle unter, sowie 106 Fälle über 14 Jahre. Die Gruppe der unter 14-Jährigen zeigte ein Durchschnittsalter von 8,93 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,39 Jahren (Variationsbreite 5 - 12). In der Gruppe der über 14-Jährigen lag ein Durchschnittsalter von 37,849 Jahren mit einer Standardabweichung von 17,44 Jahren (Variationsbreite 13 - 82). Somit liegt hier rechnerisch ein Durchschnittsalter von 28,99 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,52 Jahren vor. Aufgrund der bezüglich des Alters stark heterogenen Studienpopulationen erfolgte hier keine Angabe eines Durchschnittsalters in Tabelle 6. Auch wurden diese Studien nicht in der Moderatoranalyse

bezüglich des Alters betrachtet, da keine Aufschlüsselung der Genotypen nach den Altersklassen erfolgte.

Der höchste Anteil an weiblichen Fällen lag bei Vergara et al.<sup>[80]</sup> vor, hier bestand die Fallkohorte aus 62,1% Frauen. Die Studie mit dem höchsten Anteil an männlichen Fällen wurde von Al-Khayyat et al.<sup>[2]</sup> durchgeführt, mit insgesamt 65,4% männlichen Asthmatiker.

Bei der Berechnung der Odds Ratios sowie Konfidenzintervalle wurde festgestellt, dass die Studie von Shen et al.<sup>[73]</sup> sowie Bijanzadeh et al.<sup>[9]</sup> keine homozygoten Träger des Risikoallels in der Kontrollgruppe enthielt. Da somit die Berechnung der Odds Ratio im rezessiven Modell nicht möglich wäre, erfolgte auch hier analog zu dem Vorgehen bei rs2280090 die Addition von 0,5 zu jedem Feld der Vierfeldertafel.

Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht wird in zwölf Populationen als erfüllt angegeben, bei 4 Populationen erfolgte hierzu keine Angabe. Bei Vishweswaraiah et al.<sup>[82]</sup> erfolgte die Angabe, dass das HWE in der Kontrollgruppe nicht erfüllt sei.

In der eigenen Berechnung konnte das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht jedoch für alle Studien als erfüllt ermittelt werden.

Autor	Publikationsjahr	Studiendesign	Herkunft	Anzahl Fälle	Anzahl Kontrollen	Anzahl Frauen Fälle	Anzahl Frauen Kontrolle	Anzahl Männer Fälle	Anzahl Männer Kontrolle	Mittleres Alter Fälle	Standardabweichung bzw. Variationsbreite	Mittleres Alter Kontrolle	Standardabweichung bzw. Altersspanne	Genotypisierungsverfahren
Ghani et al. <sup>[90]</sup>	2019	Case-Control	Pakistan	296	343	100	126	130	173	7,2	4,9	7,2	4,9	PCR
Al-Khayyat et al. <sup>[2]</sup>	2012	Case-Control	Saudi-Arabien	107	87	37		70						TaqMan
Saba et al. <sup>[68]</sup>	2018	Case-Control	Pakistan	333	200	185	112	148	88	40	0,93	40	0,93	TaqMan
Vergara et al. <sup>[69]</sup>	2010	Case-Control	Kolumbien	429	401	266	228	163	173	36,15	18,32	34,98	17,8	TaqMan
Farjadan et al. <sup>[27]</sup>	2018	Case-Control	Iran	150	149	90		60						PCR
Hongbin Li et al. <sup>[51]</sup>	2014	Case-Control	China	299	311	133	136	166	175	10,6	2,7	10,4	2,9	PCR
Dongju Su et al. <sup>[76]</sup>	2008	Case-Control	China	181	151	67	54	114	97	36,69	11,53	37,18	10,60	PCR
Schedel et al. <sup>[70]</sup>	2006	Case-Control	Deutschland	624	1248						9-11			MassARRAY
Shufen Zhu et al. <sup>[93]</sup>	2018	Case-Control	China	130	134	58		72		44	13,4			PCR
Shufen Zhu et al. <sup>[93]</sup>	2018	Case-Control	Mongolei	118	122	60		58		37	11,5			PCR
Zainaly et al. <sup>[90]</sup>	2017	Case-Control	Iran	190	180	111	106	79	74	25,84	15,08	27,43	15,54	PCR
CH Chiang et al. <sup>[16]</sup>	2012	Case-Control	Taiwan	476	115	231	53	245	62	45	20	44	17	TaqMan
Vishweswaraih et al. <sup>[82]</sup>	2023	Case-Control	Indien	503	486	234	250	252	253					MassARRAY
Bo Shen et al. <sup>[73]</sup>	2017	Case-Control	China	150	100	58	41	92	59	22,37	19,72	21,71	20,64	PCR
Bijanazadeh et al.	2010	Case-Control	Indien	100	50	45	6	55	44					PCR
Ghaemi	2019	Case-Control	Iran	63	86	22		38		10	3			PCR
Awasthi et al. <sup>[6]</sup>	2016	Case-Control	Indien	386	390	122	93	264	297	18,7	15,9	22,87	14,54	PCR

Tabelle 6: Übersicht der inkludierten Populationen zu rs2280091

### 4.3.2.1 Analyse von rs2280091 im dominanten Modell

Im dominanten Modell GG + GA vs. AA zeigte das random-effects-Modell eine Odds Ratio von 1,21 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,91 - 1,62. Mit  $p = 0,192$  ist es nicht möglich, die Nullhypothese abzulehnen, deshalb ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Mit  $I^2 = 87,34\%$  und einem  $Q(df = 16) = 126,4$ ,  $p < 0,0001$  lag eine sehr stark ausgeprägte, statistisch signifikante Heterogenität vor. Der Forest Plot ist in Abbildung 53 dargestellt.

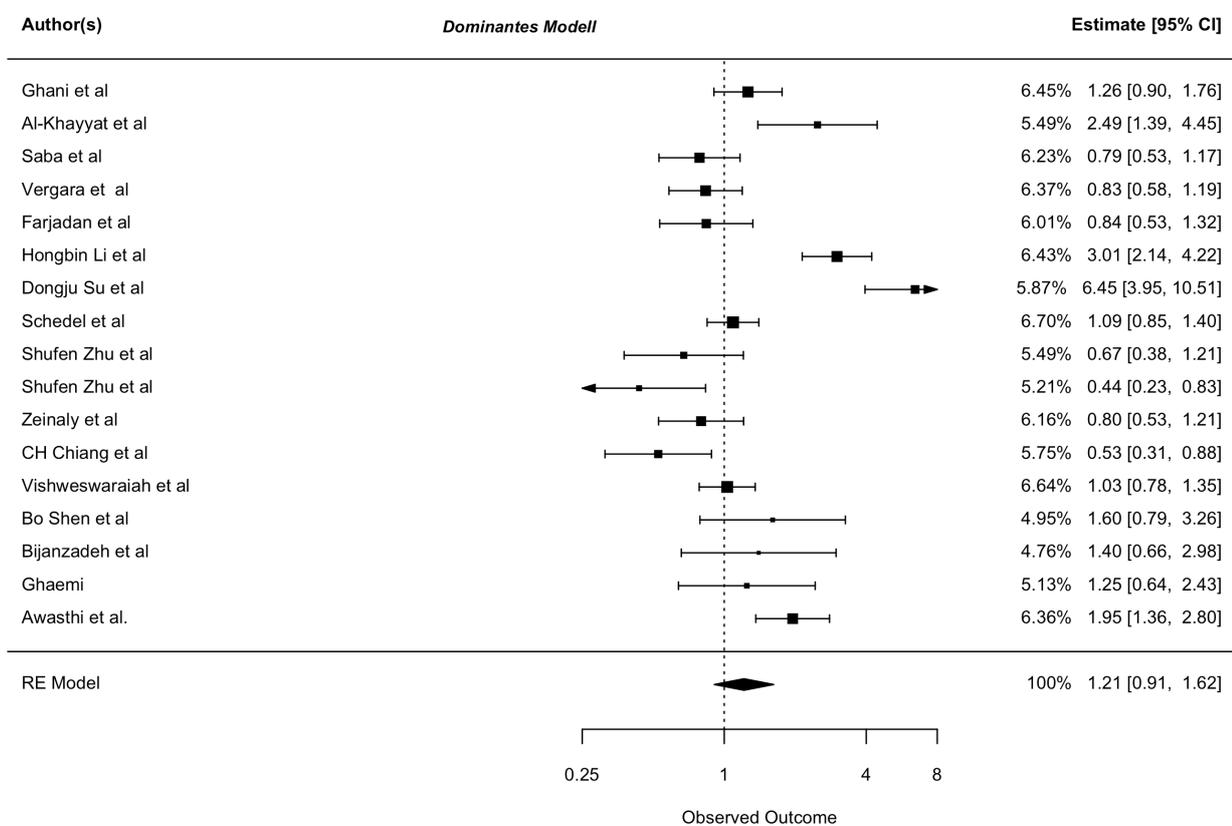


Abbildung 53: Forest Plot zu rs2280091 im dominanten Modell

Um die hohe Heterogenität weiter zu explorieren, erfolgte die Erstellung eines Baujat-Plots, welcher in Abbildung 54 dargestellt ist.

Hier fällt auf, dass die Studie von Su et al.<sup>[76]</sup>(im Baujat-Plot mit 7 gekennzeichnet) maßgeblich zur Heterogenität beiträgt. Auch die Studie von Li et al.<sup>[61]</sup>(6) sowie die Studie von Zhu et al.<sup>[93]</sup> mit der mongolischen Population (10) zeigen sich hier stark heterogen. Einen geringeren Beitrag zur Heterogenität trägt die Studie von Chiang et al.<sup>[18]</sup> bei, mit 12 im Baujat-Plot gekennzeichnet.

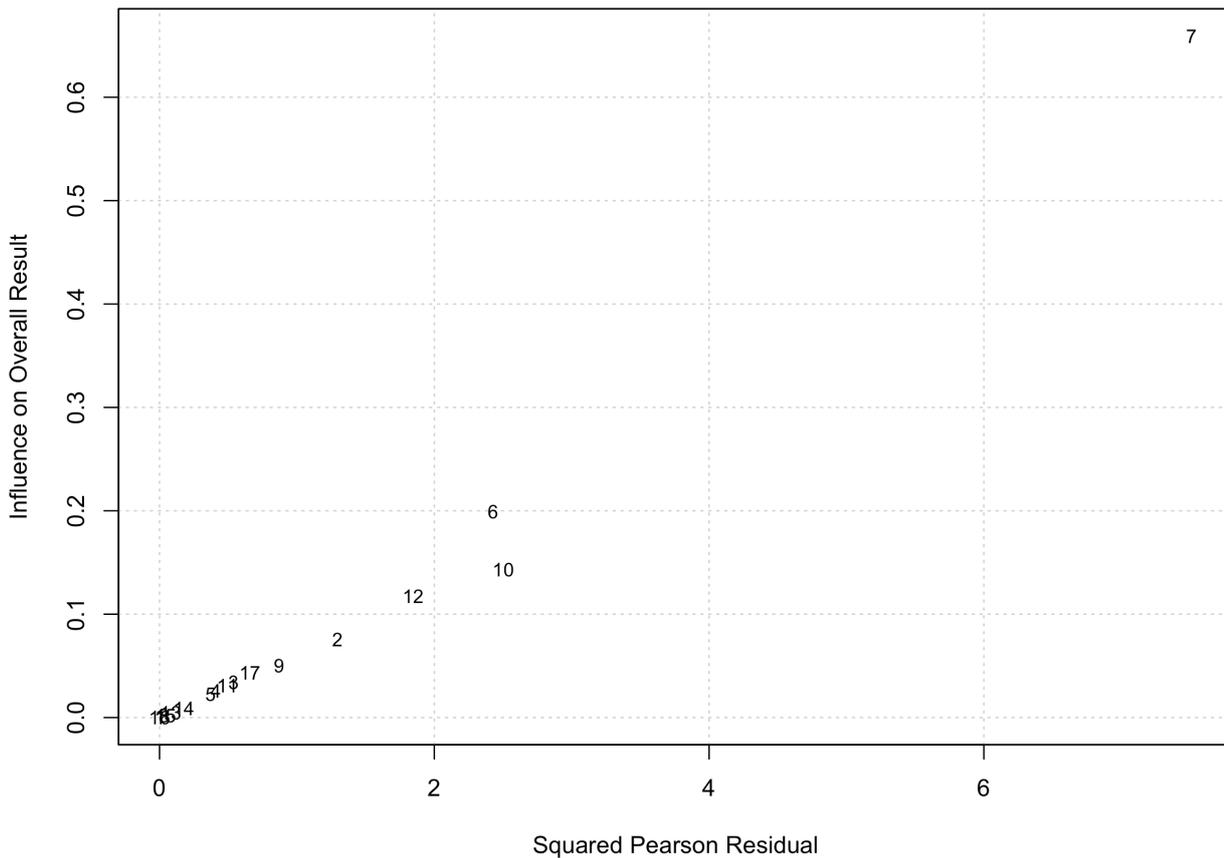


Abbildung 54: Baujat-Plot zu rs2280091 im dominanten Modell

Bei den Studien von H. Li et al. sowie D. Su et al. fällt auf, dass die Studien mit ihren errechneten Odds Ratios sowie 95%-Konfidenzintervallen deutlich größer sind, als die entsprechenden Werte der Metaanalyse. So ist die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls bei Su et al.<sup>[76]</sup> bei 3,95 respektive bei Li et al.<sup>[51]</sup> bei 2,14 und damit größer als die obere Grenze des 95%-KIs der Metaanalyse mit 1,62. Dies ergibt sich - analog zu rs2280090 - durch die vergleichsweise geringen Raten an Trägern des Risikoallels in der Kontrollgruppe. So lässt sich bei Su et al.<sup>[76]</sup> feststellen, dass 3,31% der Kontrollen homozygot und 19,21% heterozygot für das Risikoallel Guanin sind, bei den Fällen liegen jedoch 22,1% homozygote und 43,09% heterozygote Träger vor. Vergleichbare Ergebnisse liegen bei Li et al.<sup>[51]</sup> vor, hier wurden bei den Fällen 10,7% mit GG und 41,1% mit GA genotypisiert, wohingegen bei den Kontrollen lediglich 3,5% sich homozygot sowie 22,9% heterozygot präsentierten.

Hiervon abweichend zeigte sich die Studie von S. Zhu et al.<sup>[93]</sup> Das Ergebnis der Analyse der mongolischen Population zeigt sich deutlich geringer als das Ergebnis der Metaanalyse, die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls ist mit 0,83 kleiner als die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Metaanalyse mit 0,91. Konträr zu Su et al. und Li et al. zeigen sich hier in Fall- und Kontrollgruppen 2,54% bzw. 2,46% Probanden (in absoluten Werten: jeweils 3) mit dem Genotyp GG, jedoch trat der homozygote Wildtyp bei den Fällen mit 85,59% signifikant häufiger ( $p = 0,011$ ) auf als bei der gesunden Population mit 72,13%.

Ein ähnliches Resultat zeigt sich ebenso bei Chiang et al.<sup>[18]</sup> Auch hier ist die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls mit 0,88 geringer als die untere Grenze des 95%-KIs der Analyse. Die Genotypisierung der Probanden gestaltete sich vergleichbar mit Zhu et al., so zeigten 86,1% der Asthmatiker und 76,5% der Kontrollen den homozygoten Wildtyp, homozygot für das Risikoallel zeigten sich 2,6% der Kontrollen sowie lediglich 0,5% der Fälle.

Diese vier Studien wurden daraufhin als Ausreißer betrachtet und eine erneute Metaanalyse durchgeführt. Der Forest Plot hierzu ist in Abbildung 55 dargestellt.

In der Analyse zeigte sich die Heterogenität zwar reduziert, lag jedoch mit  $I^2 = 65,10\%$  noch in erheblicher Ausprägung vor und war mit  $Q(df = 12) = 31,199, p = 0,0018$  statistisch signifikant.

Hier zeigte das random-effects-Modell eine Odds Ratio von 1,11 (95%-KI 0,91 - 1,36,  $p = 0,293$ ).

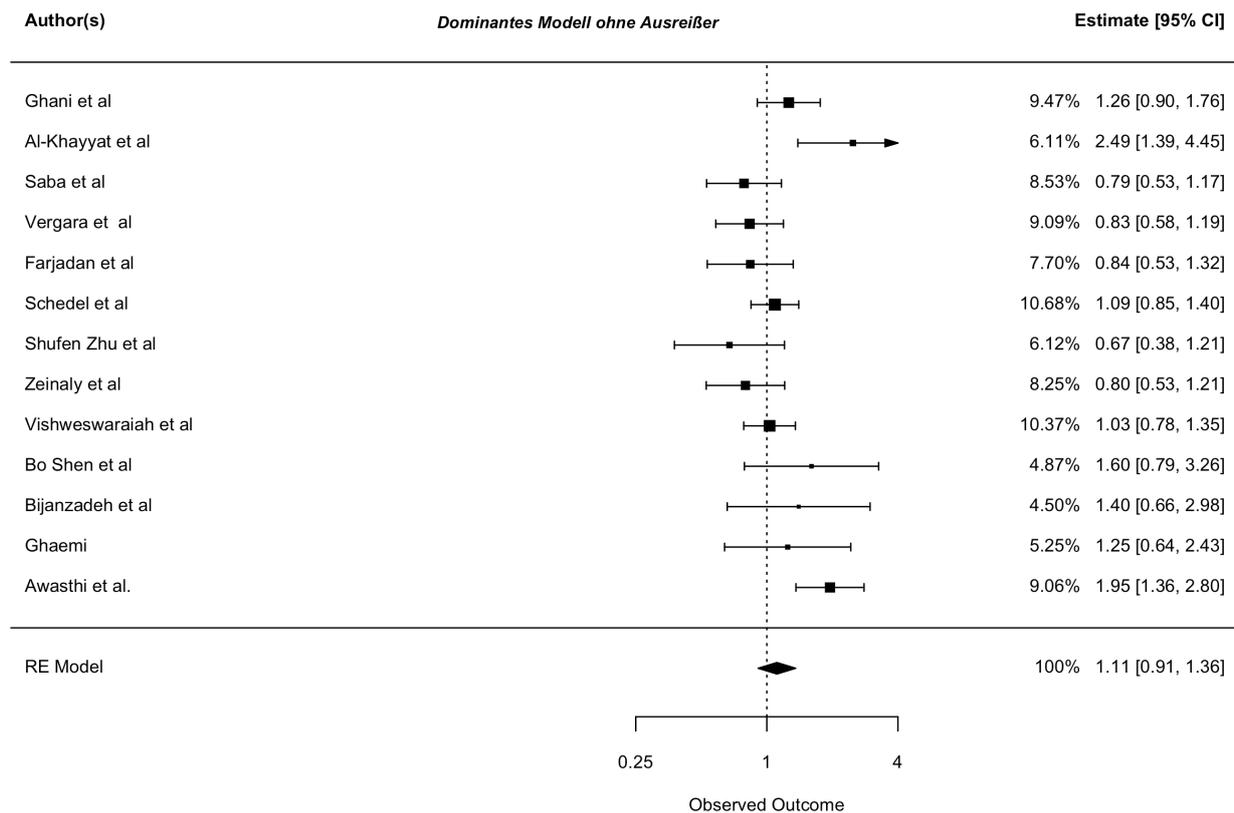


Abbildung 55: Forest Plot zu rs2280091 ohne Ausreißer im dominanten Modell

Auch dieser Polymorphismus wurde auf das Vorliegen eines Publication Bias untersucht. Die Funnel Plots zu den Analysen inklusive und exklusive Ausreißer sind in Abbildungen 56 und 57 dargestellt.

In der Analyse inklusive der Ausreißer konnte mit  $p = 1,0$  im Rang-Korrelationstest sowie mit  $p = 0,625$  kein signifikantes Ergebnis und somit kein Anhalt für ein Publication Bias gefunden werden.

Nach Ausschluss der Ausreißer zeigten der Rang-Korrelationstest mit  $p = 0,59$  sowie der Regressionstest mit  $p = 0,625$  ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis und somit ebenfalls keinen Anhalt für ein Publication Bias.

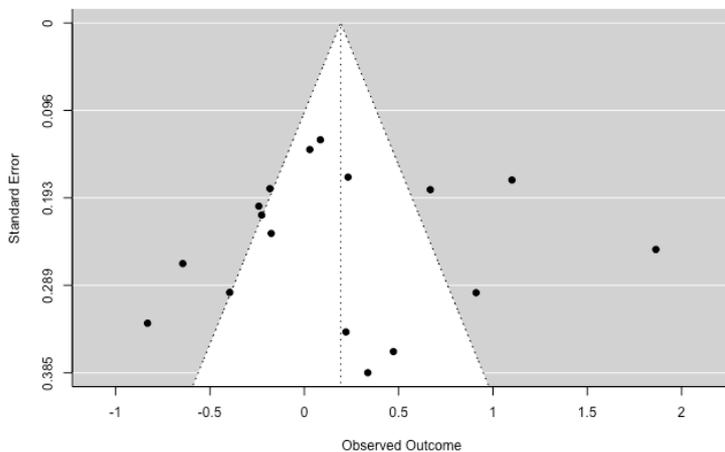


Abbildung 54: Funnel Plot zu rs2280091 im dominanten Modell

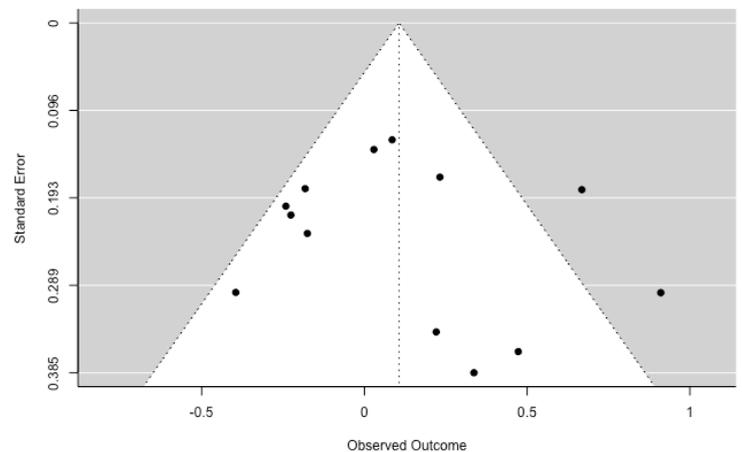


Abbildung 55: Funnel Plot zu rs2280091 im dominanten Modell ohne Ausreißer.

Des Weiteren ist eine Untersuchung auf einen moderierenden Einfluss der Herkunft auf den Effekt des Polymorphismus durchgeführt worden. Hierbei erfolgte eine Einteilung in die Subgruppen Asien, Europa, Lateinamerika sowie der arabische Raum. Die Subgruppen Europa und Lateinamerika inkludierten nur jeweils eine Studie, weshalb hier keine valide Aussage bezüglich eines möglichen Effekts der Herkunft getroffen werden kann, zur Übersicht werden diese dennoch im Forest Plot in Abbildung 58 dargestellt.

Für die asiatische Kohorte zeigt sich eine Odds Ratio von 1,28 und ein 95%-Konfidenzintervall von 0,85 - 1,93,  $p = 0,233$ . Das Ergebnis ist als statistisch nicht signifikant zu werten. Für die arabische Subgruppe zeigte sich eine Odds Ratio von 1,18 (95%-KI 0,57 - 2,45,  $p = 0,634$ ) und somit ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit zeigt die Ethnie keinen moderierenden Einfluss auf den Effekt des Polymorphismus.

Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie

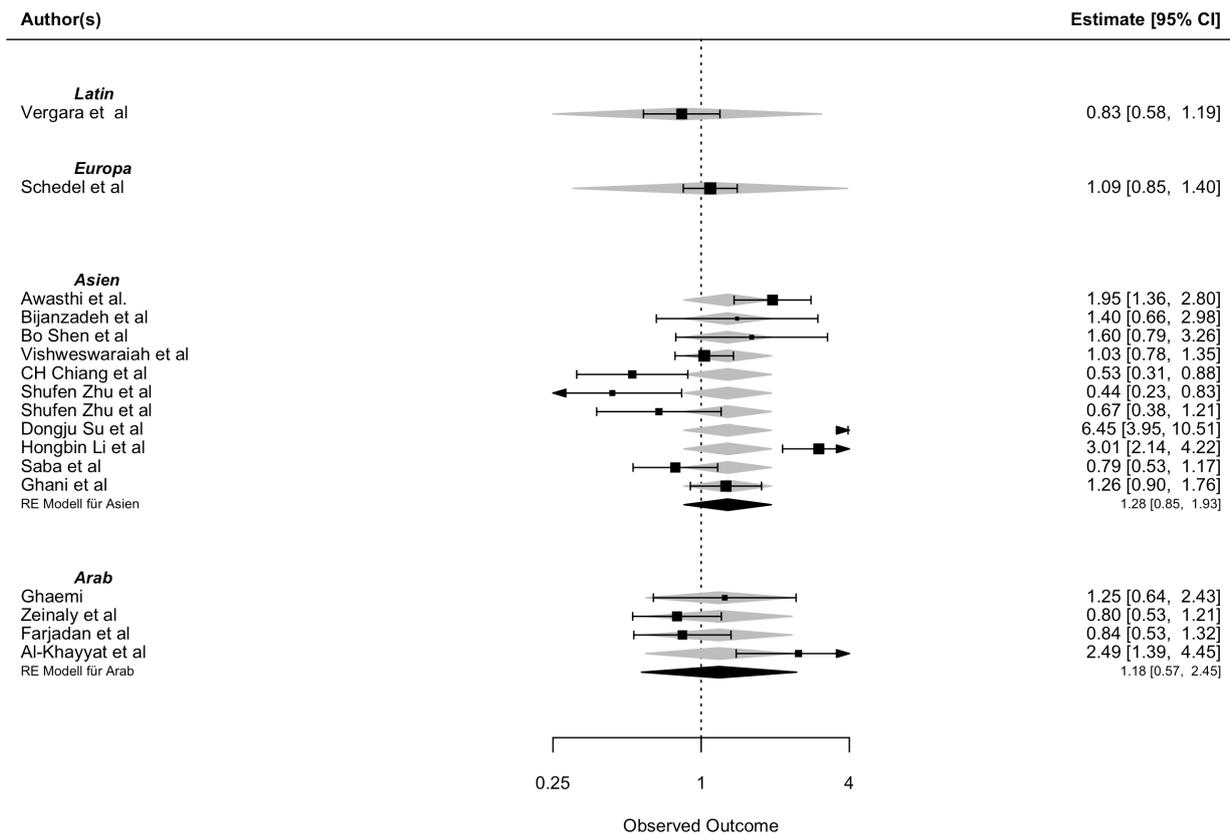


Abbildung 58: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs2280091 im dominanten Modell

Ebenfalls erfolgte eine Untersuchung auf einen möglichen moderierenden Einfluss des Alters auf den Effekt des Polymorphismus. Hierzu erfolgte die Bildung von den Subgruppen Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene. Aufgrund fehlender oder stark heterogener Angaben konnten letztendlich 13 Studien analysiert werden, aufgeteilt in 8 Populationen mit erwachsenen Asthmatiker sowie 5 Studien über Kinder und Jugendliche. Der Forest Plot ist in Abbildung 59 dargestellt.

Die Gruppe der Erwachsenen zeigte eine Odds Ratio von 0,98 (95%-KI 0,60 - 1,58,  $p = 0,93$ ) und somit kein statistisch signifikantes Ergebnis.

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen konnte eine Odds Ratio von 1,82 ermittelt werden mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,003 - 3,31,  $p = 0,049$ . Somit kann hier die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt werden, das Ergebnis ist als statistisch signifikant zu betrachten.

Der Test of Moderators QM(df = 1) zeigte ein Ergebnis von 2,5061, p = 0,1134. Somit ist der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant, einen moderierenden Einfluss des Alters auf den Effekt des Polymorphismus konnte so nicht gezeigt werden. Es konnte jedoch eine weiterhin verbleibende, hohe Heterogenität ( $I^2 = 89,07\%$ ) identifiziert werden. Außerdem lag mit einem Standardfehler von SE = 0,305 bei den Kindern und Jugendlichen sowie SE = 0,246 bei den Erwachsenen eine hohe Unsicherheit bei der Bestimmung der wahren Effektstärke vor, was man auch an den breiten Konfidenzintervallen sieht.

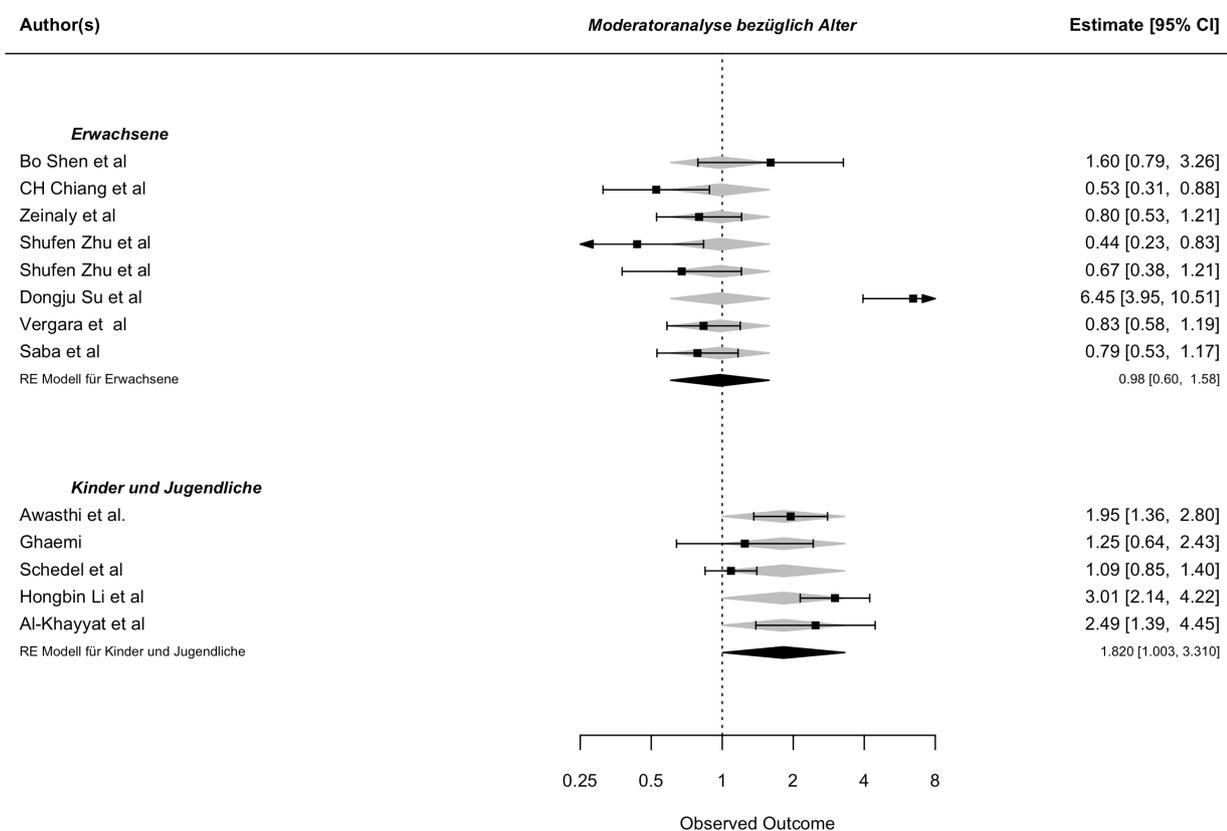


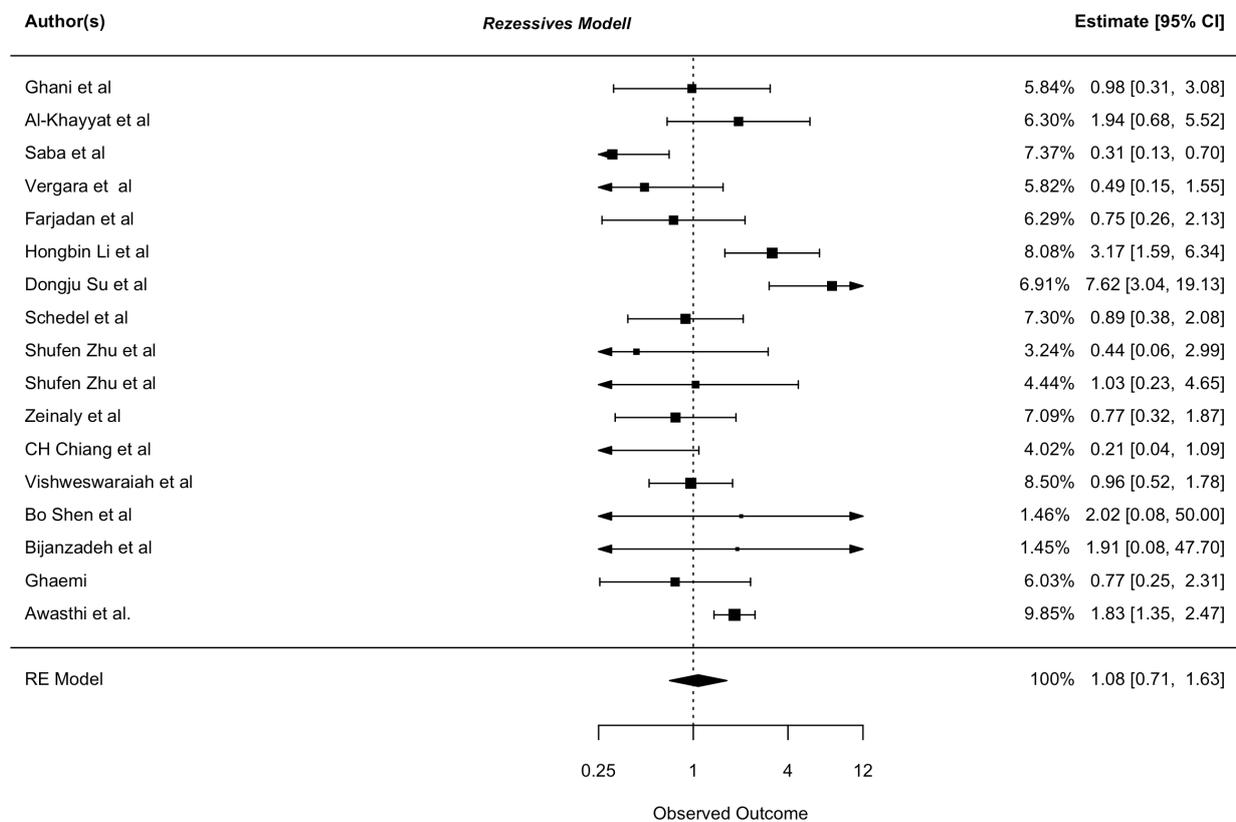
Abbildung 59: Moderatoranalyse bezüglich des Alters bei rs2280091 im dominanten Modell

### 4.3.2.2 Analyse von rs2280091 im rezessiven Modell

Im rezessiven Modell GG vs. GA + AA konnte im random-effects-Modell eine Odds Ratio von 1,08 sowie ein 95%-Konfidenzintervall von 0,71 - 1,63 ermittelt werden. Mit  $p = 0,7335$  konnte die Nullhypothese nicht abgelehnt werden, weshalb das Ergebnis als statistisch nicht signifikant zu werten ist.

Mit  $I^2 = 69,07\%$  lag ein erhebliches Maß an Heterogenität vor, welches mit  $Q(df = 16) = 51,7324$ ,  $p < 0,001$  statistisch signifikant ist.

Der Forest Plot zu der Metaanalyse ist in Abbildung 60 dargestellt.



Im Baujat-Plot (Abbildung 61) lässt sich erkennen, dass vier Studien einen wesentlichen Beitrag zur Gesamtheterogenität haben.

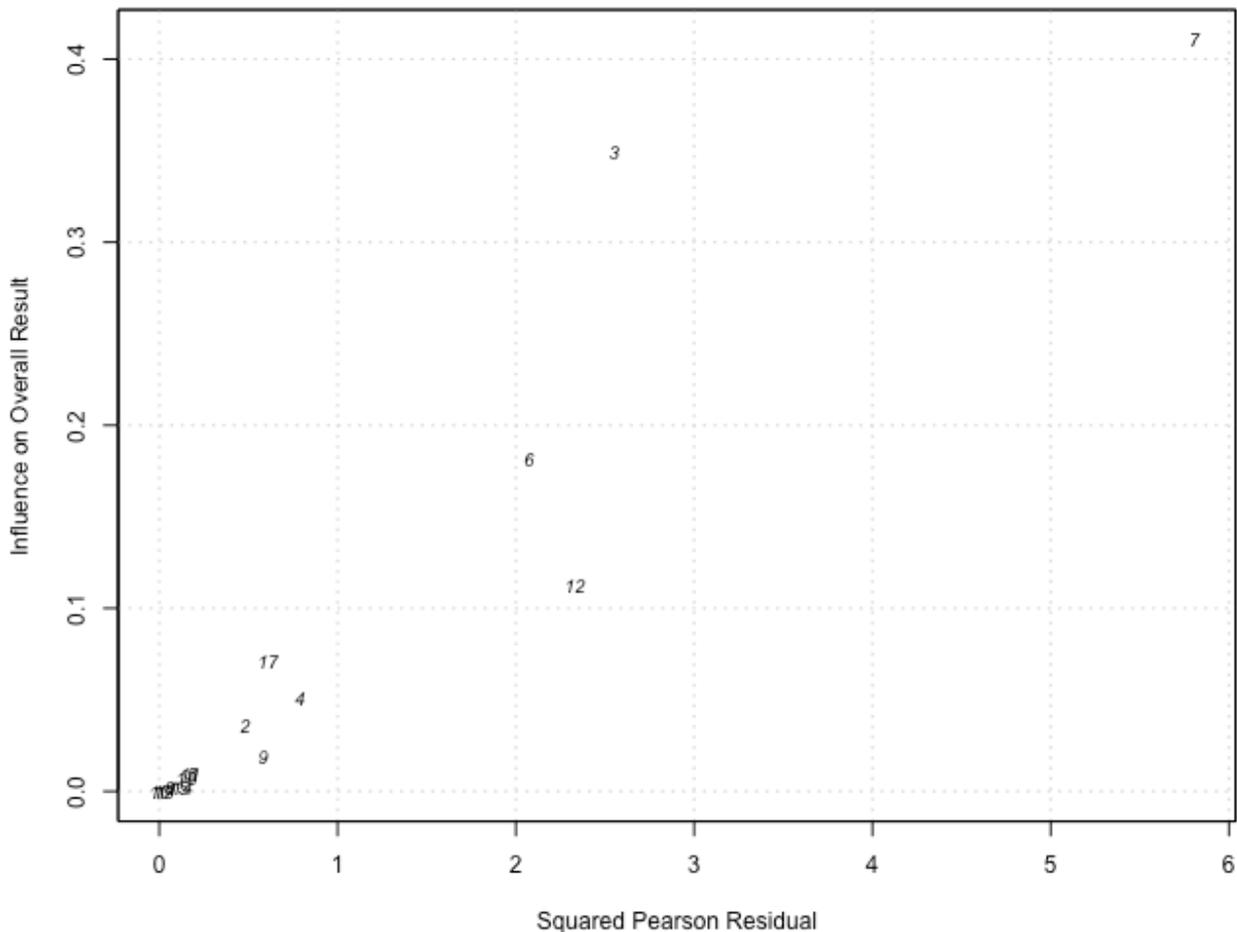


Abbildung 59: Baijat-Plot zu rs2280091 im rezessiven Modell

Wie bei dem dominanten Modell fällt auf, dass die Studie von Su et al.<sup>[76]</sup>(7 im Plot) den größten Einfluss auf die Heterogenität hat. Ebenfalls lassen sich erneut die Studie Chiang et al.<sup>[18]</sup> (12) und Li et al.<sup>[61]</sup>(6) identifizieren. Im rezessiven Modell ist weiterhin die Studie von Saba et al.<sup>[68]</sup> (mit 3 gekennzeichnet) an der Heterogenität ausschlaggebend beteiligt. Analog zu dem dominanten Modell lässt sich feststellen, dass bei Li et al. sowie Su et al. eine deutlich höhere Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalle vorliegen. Während die untere Grenze des 95%-KI von Li et al. mit 1,59 noch geringer ist als die obere Grenze des 95%-KI der Analyse mit 1,63, ist bei Su et al. erneut die untere Grenze des 95%-KI mit 3,04 größer als die obere Grenze des 95%-KI der Metaanalyse. Bei Chiang et al. ist die ermittelte Odds Ratio von 0,21 deutlich geringer als die Odds Ratio der Metaanalyse mit 1,08, das 95%-Konfidenzintervall mit 0,04 - 1,09 überschneidet sich partiell mit dem der Metaanalyse. Bei Saba et al.<sup>[68]</sup> ist das Ergebnis insgesamt deutlich geringer als die Metaanalyse, das obere 95%-Konfidenzintervall ist mit 0,70 kleiner als das untere 95%-KI der Metaanalyse mit 0,71 und die Odds Ratio konnte mit 0,31 ermittelt werden. Auch hier zeigte sich ein häufigeres Auftreten des homozygoten Risikoallels in der Kontrollgruppe ( 8,8% vs. 2,8% der Fälle), wohingegen der homozygote Wildtyp bei der Fallkohorte mit 69,8% häufiger auftrat als bei den Kontrollen mit 64,5%.

Diese vier Studien wurden daraufhin als Ausreißer betrachtet und eine erneute Metaanalyse durchgeführt.

Hier zeigte sich eine Odds Ratio von 1,11. Mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,83 - 1,48 und  $p = 0,488$  war das Ergebnis nicht als statistisch signifikant zu werten.

Es zeigte sich jedoch eine ausgeprägte Reduktion der Heterogenität. Mit  $I^2 = 19,64\%$  und  $Q(df = 12) = 14,933$ ,  $p = 0,2451$  lag lediglich ein geringes Maß an Heterogenität, welches insgesamt statistisch nicht signifikant war, vor.

Der Forest Plot zu der Analyse ohne Ausreißer wird in Abbildung 62 präsentiert.

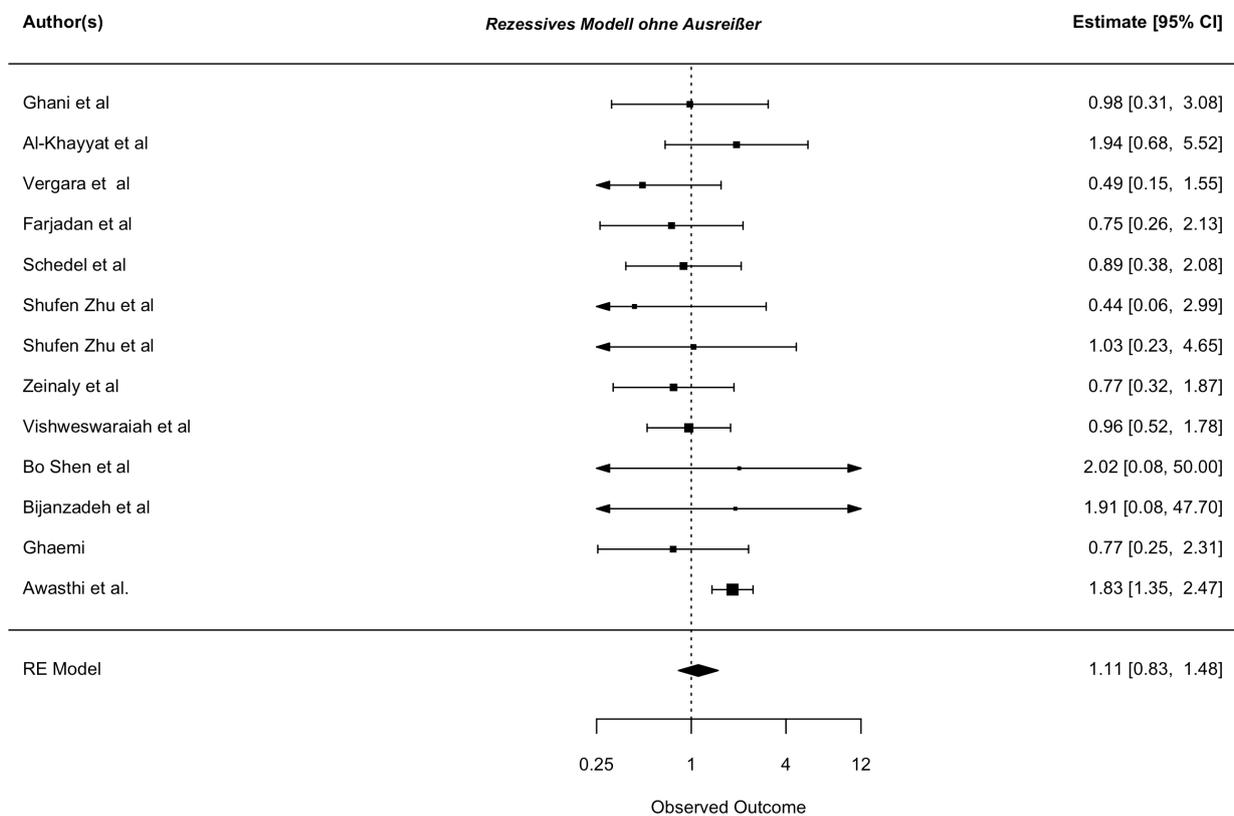


Abbildung 62: Forest Plot zu rs2280091 ohne Ausreißer im rezessiven Modell

Im rezessiven Modell erfolgte ebenfalls die Überprüfung auf das Vorliegen eines Publication Bias. Die Forest Plots sind in Abbildungen 63 und 64 dargestellt.

Die Analyse inklusive Ausreißer zeigte mit  $p = 0,715$  im Rang-Korrelationstest sowie mit  $p = 0,1458$  im Regressionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis. Nach Ausschluss der Ausreißer konnte im Rang-Korrelationstest ein  $p = 0,9524$  kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden, im Regressionstest zeigte sich jedoch mit  $p = 0,0246$  ein statistisch signifikantes Ergebnis.

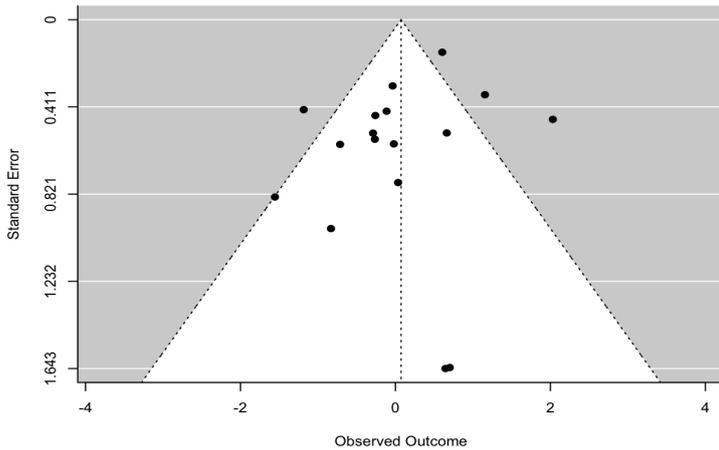


Abbildung 63: Funnel Plot zu rs2280091 im rezessiven Modell

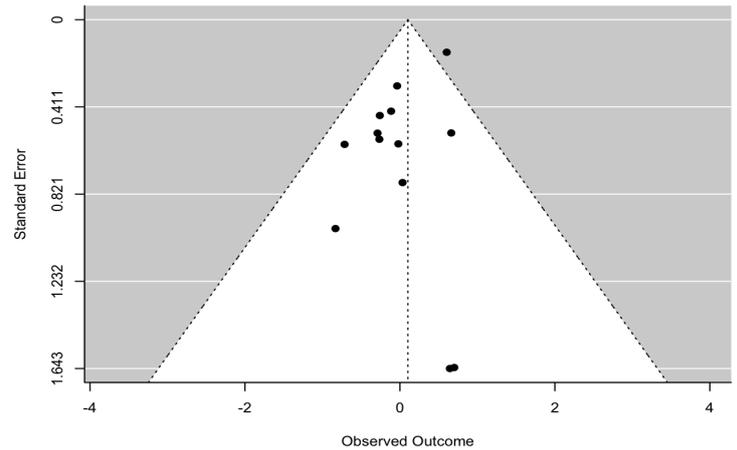


Abbildung 64: Funnel Plot zu rs2280091 im rezessiven Modell ohne Ausreißer.

Im Funnel-Plot zur Analyse nach Exkursion der Ausreißer ist zu erkennen, dass sich mehr Studien auf der linken Seite befinden und somit eine Asymmetrie entsteht.

Erneut wurde die Trim-Fill-Methode angewendet, um die fehlende Anzahl an Studien zu ermitteln.

Hier zeigte sich, dass eine Studie auf der rechten Seite des Funnel Plots hinzugefügt werden müsste, um eine Symmetrie zu erzielen. Im Funnel Plot in Abbildung 65 ist diese mit einem weißen Kreis gekennzeichnet.

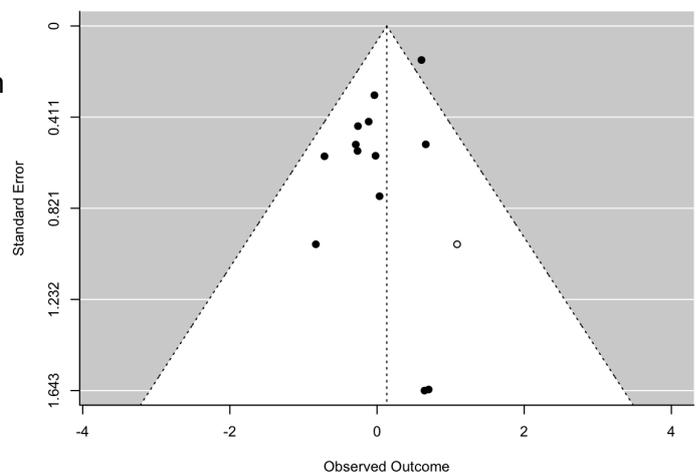


Abbildung 65: Funnel Plot nach Trim-Fill-Methode zu rs2280091

Auch im rezessiven Modell erfolgte eine Untersuchung, ob die Herkunft oder das Alter der Fälle als Moderatorvariable auf den Polymorphismus einwirken.

Um den Einfluss des potentiellen Moderators Herkunft zu betrachten, erfolgte die Einteilung in Subgruppen analog zu dem dominanten Modell. Auch hier ist zu beachten, dass die lateinamerikanische und europäische Subgruppe keine hinreichende Studienanzahl inkludieren, um eine valide Aussage bezüglich einer moderierenden Wirkung in der jeweiligen Subgruppe treffen zu können.

In der asiatischen Subgruppe zeigte sich eine Odds Ratio von 1,24 und ein 95%-Konfidenzintervall von 0,71 - 2,15. Mit  $p = 0,456$  ist das Ergebnis als statistisch nicht signifikant zu werten.

Auch in der arabischen Subgruppe konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden, hier wurde eine Odds Ratio von 1,05 (95%-KI 0,41 - 2,26,  $p = 0,923$ ) ermittelt. Der Forest Plot zu der Analyse ist in Abbildung 66 dargestellt.

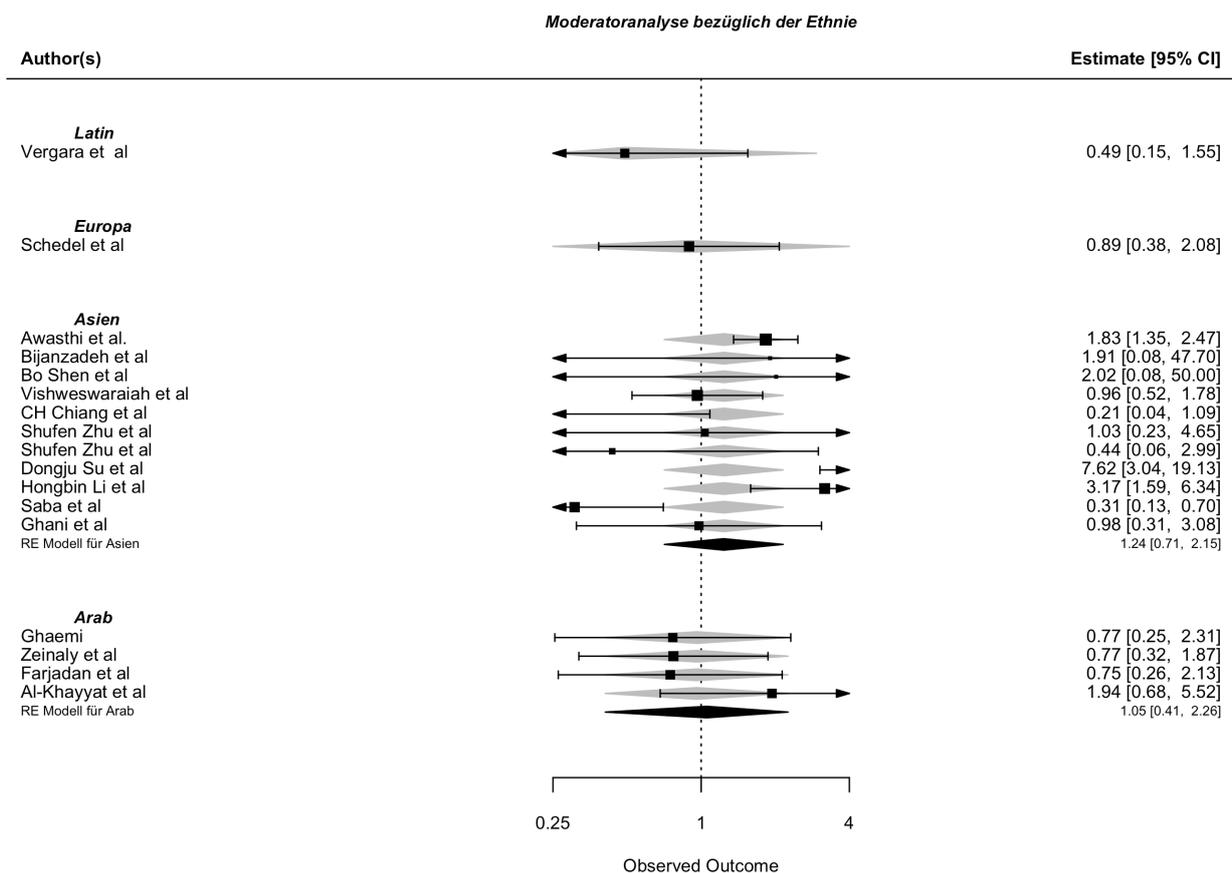


Abbildung 66: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs2280091 im rezessiven Modell

Des Weiteren erfolgte die Betrachtung des Alters als möglicher Moderator auf den Effekt des Polymorphismus im rezessiven Modell. In Anlehnung an das dominante Modell erfolgte hier ebenfalls die Einteilung in die Gruppe der Kinder und Jugendlichen sowie die Gruppe der Erwachsenen.

In der Gruppe der Erwachsenen wurde eine Odds Ratio von 0,80 (95%-KI 0,40 - 1,64,  $p = 0,5496$ ) ermittelt. Das Ergebnis ist somit statistisch nicht signifikant. Für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigte sich eine Odds Ratio von 1,56 (95%-KI 0,73 - 3,32,  $p = 0,2474$ ), und somit ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der Test of Moderators zeigte mit  $QM(df = 1) = 1,5681$ ,  $p = 0,2105$  ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Forest Plot hierzu wird in Abbildung 67 visualisiert.

Somit konnte hier keine moderierende Wirkung des Alters auf den Effekt des Polymorphismus gezeigt werden.

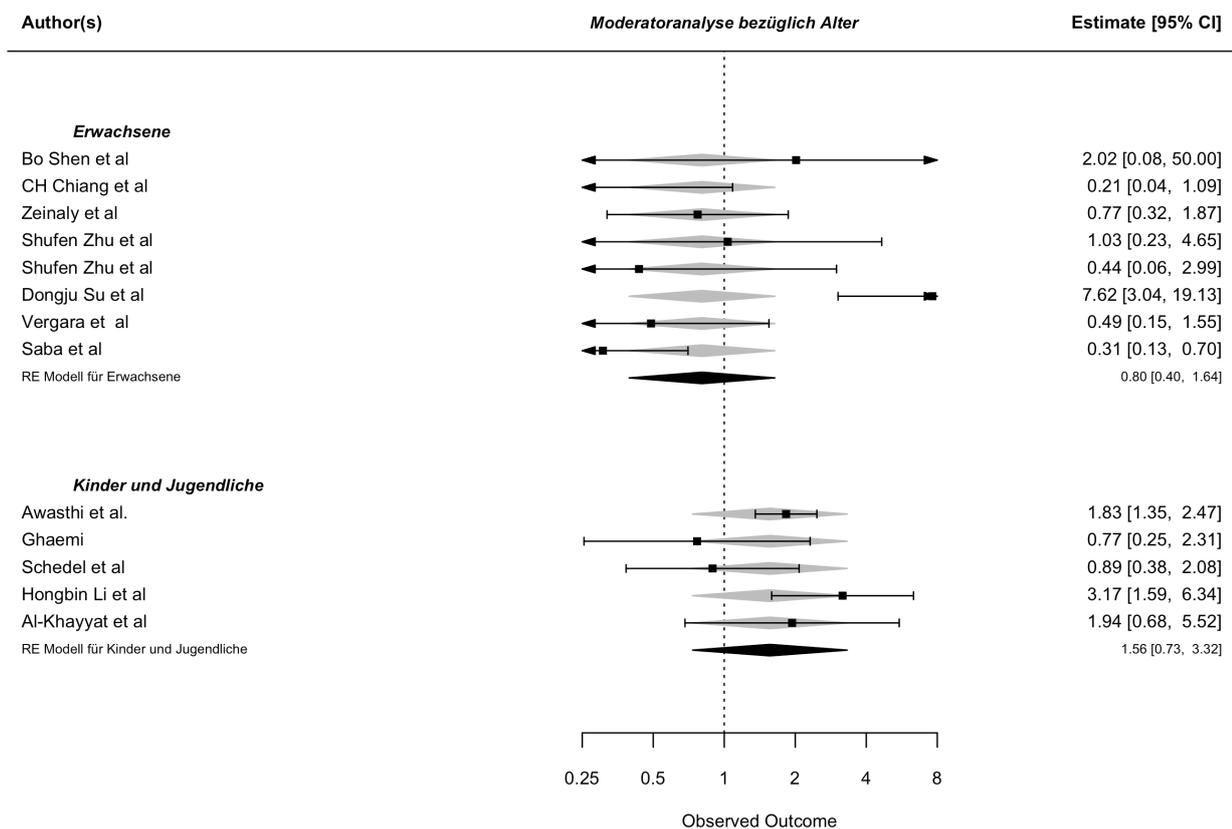


Abbildung 67: Moderatoranalyse bezüglich der Ethnie bei rs2280091 im rezessiven Modell

---

## 5. Diskussion

Asthma ist eine chronische Erkrankung der Atemwege und durch drei Hauptcharakteristika geprägt: Zum einen besteht bei den Patienten eine chronische Entzündung der Atemwege, zum anderen leiden die Patienten unter einer bronchialen Hyperreagibilität. Die Trias wird durch das Remodeling der Atemwege<sup>[12, 34]</sup> komplementiert.

Dies führt über verschiedene pathophysiologische Mechanismen wie beispielsweise Ödembildung durch die Entzündungsreaktion oder Aktivierung und Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege zu einer bronchialen Obstruktion, was eine variable Symptomatik hervorrufen kann. Typische Symptome wie Dyspnoe, Giemen oder Husten können im zeitlichen Verlauf in unterschiedlicher Intensität vorliegen<sup>[34]</sup>.

In Deutschland liegt die Prävalenz von Asthma je nach Quelle zwischen 4,5%<sup>[85]</sup> und 5,9%<sup>[15]</sup>, weltweit sind etwa 262 Millionen Menschen<sup>[83]</sup> betroffen, mit stetig zunehmender Tendenz. Die zunehmende Tendenz ist unter anderem bedingt durch eine steigende Industrialisierung und Urbanisierung sowie damit einhergehende ansteigende Exposition von Noxen.

Generell ist Asthma eine multifaktoriell bedingte Krankheit<sup>[16, 78]</sup>. Bereits in utero kann eine mütterliche Einnahme von Medikamenten wie Antibiotika oder Paracetamol das Asthmarisiko erhöhen<sup>[16]</sup>. Während der kindlichen Entwicklung bietet laut der Hygienehypothese eine Exposition gegenüber Bakterien oder Parasiten einen Schutz vor Asthma<sup>[16]</sup>, wohingegen virale Infekte, insbesondere mit dem RSV-Virus, das Risiko steigern können, an Asthma zu erkranken<sup>[16, 78]</sup>.

Ebenso wirken sich Umwelteinflüsse wie Luftverschmutzung und Feinstaubbelastung oder die Exposition gegenüber Tabakrauch in der Kindheit risikosteigernd auf die Entwicklung von Asthma aus<sup>[16,78]</sup>.

Eine genetische Komponente von Asthma ist ebenfalls lange bekannt, es konnte bereits gezeigt werden, dass das Risiko, an Asthma zu erkranken, zwischen 2,4- und 3,15-fach erhöht ist, falls Vater oder Mutter Asthmatiker sind<sup>[16]</sup>.

Genetisch prädisponierende Faktoren sind weit erforscht, so konnten auf Ebene der Nukleotide bereits 878 SNPs festgestellt werden, welche mit Asthma assoziiert sind<sup>[22]</sup>.

Da hier die Studienlage jedoch sehr heterogen ist und teilweise gegensätzliche Ergebnisse präsentiert wurden, erfolgte in dieser Metaanalyse die Untersuchung von 4 Polymorphismen, welche auf 3 unterschiedlichen Genen lokalisiert sind. Insgesamt erfolgte die Betrachtung von 16721 Fällen und 24285 Kontrollen in den einzelnen Analysen, respektive 13818 Fälle und 20898 Kontrollen unter der Berücksichtigung, dass einige Studien zu mehreren SNPs entsprechende Daten lieferten.

Genauer betrachtet wurden das ORMDL3-, das ADRB2- und das ADAM33-Gen.

ORMDL3 ist an der Regulation des Sphingolipid-Stoffwechsels beteiligt<sup>[14]</sup>. Ceramide, eine Vorstufe von Sphingolipiden, können die Apoptose von Zellen einleiten und werden von ORMDL1-3 reguliert<sup>[74]</sup>. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ORMDL3 einen Einfluss auf die Expression von proinflammatorischen Genen hat<sup>[20]</sup>. Eine Überexpression von ORMDL3 in Mäusen führte zu einem erhöhten Remodeling der Atemwege sowie zu einer verstärkten bronchialen Hyperreagibilität<sup>[55]</sup>.

Der untersuchte Polymorphismus rs7216389 führt zu einer gesteigerten ORMDL3-Expression und wurde 2007 erstmalig mit Asthma assoziiert<sup>[58]</sup>.

Das ADRB2-Gen kodiert den  $\beta$ 2-Adrenozeptor, welcher in der Lunge expliziert wird und bei Aktivierung dort für eine Relaxierung der glatten Muskulatur und folglich eine Weitstellung der Atemwege verantwortlich ist<sup>[42]</sup>. Der  $\beta$ 2-Adrenozeptor ist Ziel von SABA und LAMA in der Therapie, jedoch erhöht ein dauerhafter Gebrauch von  $\beta$ 2-Mimetika die Sterblichkeit<sup>[19]</sup>. Im Mausmodell konnte zudem gezeigt werden, dass eine chronische Aktivierung dieser Rezeptoren zu einem Remodeling der Atemwege durch verstärktes Auftreten von mukösen Drüsen führt, ebenso eine verstärkte Mukussektion sowie eine erhöhte bronchiale Hyperreagibilität<sup>[59]</sup>.

In der Metaanalyse wurde der SNP rs1042713 betrachtet, welcher für einen Austausch der Aminosäure Glycin zu Arginin an Position 16 des Rezeptors führt. Diese Mutation führt zu einer geringeren Downregulation bei Aktivierung<sup>[42]</sup>, weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, welche homozygot für das Risikoallel Adenin sind, die Peak-Expiratory-Flow-Rate bei regelmäßiger Gabe von Salbutamol stark abfällt<sup>[40]</sup>. Unter einer Therapie mit ICS + LABA zeigten die Patienten ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen, welches bei Monotherapie mit ICS oder zusätzlicher Gabe von einem LTRA nicht auftrat<sup>[44, 79]</sup>.

Das ADAM33-Gen kodiert das gleichnamige „a disintegrin and metalloprotease 33“-Enzym, welches in der Lunge in Fibroblasten und in der glatten Muskulatur exprimiert wird<sup>[25]</sup>. Unter anderem ist dieses zuständig für Zell-Zell- sowie Zell-Matrix-Interaktion, Zell- Zell-Adhäsion sowie Signaltransduktion<sup>[24, 54]</sup>. Auch konnte eine Rolle bei der Freisetzung von Wachstumsfaktoren und TH2-Zytokinen<sup>[80]</sup> gezeigt werden.

Bei Asthma wurde ADAM33 eine Beteiligung am Remodeling der Atemwege sowie der bronchialen Hyperreagibilität nachgewiesen<sup>[17]</sup>, darüber hinaus konnte eine schlechtere Lungenfunktion sowie eine schnellere Abnahme der Lungenfunktionsparameter gezeigt werden<sup>[54]</sup>. Es wurden 2 SNPs von ADAM33 genauer betrachtet, welche beide im Exon 20 des Gens lokalisiert sind. Der Polymorphismus rs2280090 führt zu einem Austausch der Aminosäure Prolin zu Serin bei der Translation, bei dem Polymorphismus rs2280091 kommt es zu einer Variation von Methionin zu Threonin<sup>[2]</sup>

## 5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den einzelnen Studien wurden die Analysen jeweils im random-effects-Modell durchgeführt.

Die Methode nach DerSimonian und Laird berücksichtigt die Heterogenität<sup>[23]</sup> bei der Metaanalyse, dennoch zeigte sich hier ein beträchtlicher Einfluss, weshalb die Suche nach Ausreißern erfolgte, um deren Einfluss auf das Ergebnis zu untersuchen.

Es wurde getestet, ob die Nullhypothese  $H_0$  („Ausprägung des SNPs unterscheidet sich nicht zwischen Fällen und Kontrollen nicht und beeinflusst die Entstehung von Asthma nicht“) auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  zugunsten der Alternativhypothese  $H_1$  („Ausprägung des SNPs unterscheidet sich zwischen Fällen und Kontrollen und beeinflusst die Entstehung von Asthma“) abgelehnt werden kann, weiterhin erfolgte die Bestimmung von Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervallen.

In Tabelle 7 ist ein Überblick über die untersuchten Polymorphismen und das jeweilige Ergebnis der Hypothesentests im dominanten und rezessiven Modell dargestellt. Hierbei steht  $H_0$  dafür, dass die Nullhypothese nicht auf dem festgelegten Signifikanzniveau abgelehnt werden konnte,  $H_1$  bedeutet, dass die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt wurde.

SNP	Dominantes Modell	Rezessives Modell
rs7216389	$H_1$	$H_1$
rs1042713	$H_0$	$H_0$
rs2280090	$H_0$	$H_0$
rs2280091	$H_0$	$H_0$

Tabelle 7: Überblick über die Ergebnisse der Hypothesentests

### 5.1.1 rs7216389

Insgesamt wurden 6002 Fälle und 11608 Kontrollen aus 19 Populationen in diese Metaanalyse inkludiert.

Sowohl im dominanten als auch im rezessiven Modell zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für das dominante Modell konnte eine Odds Ratio von 1,35 (95%-KI 1,18 - 1,56,  $p < 0,001$ ), für das rezessive Modell eine Odds Ratio von 1,39 (95%-KI 1,27 - 1,52,  $p < 0,001$ ) ermittelt werden.

Beim dominanten Modell konnte eine moderate Heterogenität ermittelt werden, nach Ausschluss von zwei Ausreißer zeigte sich die Heterogenität nicht mehr signifikant, es konnte eine Odds Ratio von 1,46 (95%-KI 1,32 - 1,62) ermittelt werden.

Die Moderatoranalyse bezüglich der Herkunft brachte sowohl in der kaukasischen als auch der asiatischen Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis, die arabische und lateinamerikanische Subgruppen zeigten keine Signifikanz, allerdings konnten in diese Gruppen zu wenige Studien inkludiert werden, um eine valide Aussage treffen zu können. Im rezessiven Modell zeigte sich bereits eine kaum bis moderat ausgeprägte Heterogenität, welche nach Ausreißerdiagnostik sich weiter reduzierte. Insgesamt war die Heterogenität nicht statistisch signifikant, nach Ausschluss der Ausreißer zeigte sich eine Odds Ratio von 1,40 (95%-KI 1,30 - 1,51).

Ebenfalls zeigte sich hier in der kaukasischen und asiatischen Subgruppe ein signifikantes Ergebnis, ein moderierender Effekt der Herkunft konnte zwischen kaukasischer und asiatischer Herkunft in beiden Modellen nicht aufgezeigt werden.

Da der SNP die Entwicklung von Asthma in der Kindheit begünstigen soll<sup>[58]</sup>, erfolgte eine Analyse auf die moderierende Wirkung des Alters. Hier zeigte sich in beiden Modellen sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen ein statistisch signifikantes Ergebnis, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Einteilung nach dem Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Studie und nicht nach dem Alter bei Erkrankungsbeginn erfolgte, da hierfür die Angaben fehlten.

In beiden Modellen wurde auf das Vorliegen eines Publication Bias getestet, ein Anhalt hierfür konnte nicht gefunden werden. Um die Robustheit der Analyse zu überprüfen, erfolgte die Fail-Safe-N-Kalkulation, welche ergab, dass man im dominanten Modell das 11-/16-Fache der Studien benötige, damit das Ergebnis nicht mehr signifikant wäre, und im rezessiven Modell das 23,7-/24,3-Fache der Studien, jeweils vor und nach Ausschluss der Ausreißer.

### 5.1.2 rs1042713

Die Untersuchung von 15 Populationen lieferte 3275 Patienten sowie 3754 Kontrollen. Im dominanten Modell zeigte sich zwar eine höhere mittlere Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken (OR 1,20), jedoch ist das Ergebnis mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,98 - 1,47 als nicht signifikant zu werten. Hier zeigte sich eine erhebliche Heterogenität, welche sich nach Ausschluss der Ausreißer auf einen Wert von  $I^2 = 0\%$  reduzieren ließ. In der erneuten Analyse wurde eine Odds Ratio von 1,10 (95%-KI 0,97 - 1,25) ermittelt, welches ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu werten ist. Eine Odds Ratio von 0,85 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,59 - 1,20 zeigte sich im rezessiven Modell und somit ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch hier zeigte sich die Heterogenität sehr stark ausgeprägt, nach dem Ausschluss von Ausreißern lag weiterhin eine erhebliche Heterogenität vor.

Sowohl im dominanten als auch rezessiven Modell konnte kein Anhalt für ein Publication Bias gefunden werden, auch konnte keine moderierende Wirkung des Alters auf den Effekt des Polymorphismus gezeigt werden.

Betrachtet man die Herkunft in einer Moderatoranalyse, findet man im dominanten Modell kein statistisch signifikantes Ergebnis. Im rezessiven Modell zeigt sich für die arabische Subgruppe eine signifikant erniedrigte Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen des Polymorphismus zu erkranken, mit einer Odds Ratio von 0,41 (95%-KI 0,26 - 0,63) Hier konnte ebenfalls die moderierende Wirkung der Herkunft im Vergleich zwischen der arabischen und asiatischen Subgruppe ( $p = 0,0011$ ) als auch im Vergleich arabisch vs. nicht-arabische Studien ( $p = 0,0082$ ) gezeigt werden. Als Limitation zu beachten ist jedoch die verhältnismäßig kleine Anzahl an Studien, welche diese Subgruppe bilden. Deshalb erfolgte hier erneut eine Fail-Safe-N-Kalkulation, um zu ermitteln, wie viele Studien mit Nulleffekt man hinzufügen müsste, damit das Ergebnis nicht mehr signifikant wäre. Es konnte ermittelt werden, dass man  $N = 33$  Studien zu den vier Studien der arabischen Subgruppe hinzufügen müsste, um ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zu erhalten, somit das 8,25-Fache der ursprünglich inkludierten Studien. Hier sind weitere Studien notwendig, um den Einfluss des Polymorphismus genauer zu untersuchen.

### 5.1.3 rs2280090

Für diesen Polymorphismus wurden 13 Populationen, bestehend aus insgesamt 2909 Fällen und 4370 Kontrollen, untersucht.

Die Metaanalyse im dominanten Modell zeigte eine höhere mittlere Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen vs. Nicht-Vorliegen des Polymorphismus an Asthma zu erkranken, mit einer Odds Ratio von 1,19 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,84 - 1,69. Das Ergebnis ist somit statistisch nicht signifikant. Hier zeigte sich eine sehr stark ausgeprägte Heterogenität, die sich nach Ausschluss von drei Studien immer noch moderat bis stark ausgeprägt präsentierte. Die Analyse nach Exklusion der Ausreißer präsentierte eine Odds Ratio von 1,06 (95%-KI 0,85 - 1,35) und war demnach nicht als statistisch signifikant zu werten. Einen Anhalt auf ein Publication Bias konnte nicht gefunden werden.

Die Betrachtung des rezessiven Modells lieferte eine Odds Ratio von 1,02 und ein 95%-Konfidenzintervall von 0,62 - 1,69, was ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu werten ist. Hier lag eine moderate bis starke Heterogenität vor, welche nach Ausschluss von einem Ausreißer auf ein geringes, statistisch nicht signifikantes Maß reduziert werden konnte. Die Odds Ratio reduzierte sich auf 0,77 (95%-KI 0,53 - 1,11), das Ergebnis ist ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu werten.

Vor Ausschluss des Ausreißers zeigte sich der Funnel Plot symmetrisch, somit lag kein Anhalt für ein Publication Bias vor. Nach Ausschluss des Ausreißers zeigten sich durch die Reduktion der Odds Ratio mehr Studien auf der rechten Seite, es konnte mittels Trim-Fill-Methode ermittelt werden, dass vier Studien auf der linken Seite des Funnel Plots für eine Symmetrie fehlten. Da die Studie von Li et al.<sup>[51]</sup> hier sowohl erheblich zur Heterogenität als auch zu dem Gesamtergebnis beiträgt, ist es wahrscheinlich, dass durch diesen Einfluss in der Analyse inklusive dieses Ausreißers das vorliegende Publication Bias kaschiert wurde. Dies zeigt erneut die Relevanz auf, die Heterogenität in Metaanalysen zu adressieren und zu untersuchen.

Für diesen Polymorphismus wurden ebenfalls Moderatoranalysen bezüglich des Alters und der Herkunft der Probanden gemacht. Da die meisten Studien aus dem asiatischen Raum stammten, konnte nur hierfür eine entsprechende Analyse gemacht werden, welche keinen statistisch signifikanten Effekt zeigte.

Die Studie von Al-Khayyat et al.<sup>[2]</sup> zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer OR von 2,09 (95%-KI 1,17 - 3,72) im dominanten Modell, dennoch werden hier zusätzliche Studien benötigt, um den Einfluss des Polymorphismus im arabischen Raum beurteilen zu können.

#### 5.1.4 rs2280091

In diese Metaanalyse wurden 17 Populationen eingeschlossen, welche insgesamt 4353 Fälle und 4553 Kontrollen beschreiben.

Im dominanten Modell zeigte sich eine Odds Ratio von 1,21 und ein 95%-KI von 0,91 - 1,62, und somit kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es konnte eine sehr stark ausgeprägte Heterogenität ermittelt werden, nach Ausschluss der Ausreißer lag diese weiterhin in einem erheblichen Maße vor. Die erneute Analyse nach Ausschluss der Ausreißer zeigte eine Odds Ratio von 1,11 (95%-KI 0,91 - 1,36), somit ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Einen Anhalt für ein Publication Bias konnte nicht gefunden werden.

Die Analyse im rezessiven Modell zeigte eine OR von 1,08 (95%-KI 0,78 - 1,63), somit ebenfalls statistisch nicht signifikant. Die sich in einem erheblichen Maße präsentierende Heterogenität konnte nach Ausschluss von vier Ausreißern auf ein geringes, statistisch nicht signifikantes Maß reduziert werden. Nach Exklusion zeigte sich in der Analyse mit einer Odds Ratio von 1,11 (95%-KI 0,83 - 1,48) kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Analog zu rs2280091 zeigte sich vor Exklusion kein Publication Bias, nach Ausschluss der vier Ausreißer konnte ermittelt werden, dass eine Studie auf der rechten Seite des Funnel Plots fehlt.

Beide statistischen Modelle wurden auf die Moderatorvariablen Alter sowie Herkunft untersucht. Die Untersuchung bezüglich der Herkunft brachte in beiden Modellen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Im rezessiven Modell konnte bezüglich des Alters der Probanden ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Bei der Betrachtung des Moderators Alter lässt sich im dominanten Modell bei den Kindern und Jugendlichen eine Odds Ratio von 1,82 (95%-KI 1,003 - 3,310) errechnen. Mit  $p = 0,049$  ist das Ergebnis als statistisch signifikant zu betrachten.

Die Untersuchung, ob das Alter hier kausal Einfluss auf den Effekt des Polymorphismus wirkt, zeigte im Test of Moderators kein statistisch signifikantes Ergebnis. Somit kann nicht gezeigt werden, dass das Alter der Probanden als Moderatorvariable dient. Vielmehr ist zu beachten, dass die verbleibende Heterogenität mit  $I^2 = 89,07\%$  sehr stark ausgeprägt ist, auch lassen sich in beiden Subgruppen hohe Standardfehler ermittelt, welche hier den Unterschied zwischen den Kohorten erklären.

Die ermittelten Odds Ratios sowie 95%-Konfidenzintervalle von rs2280090 sowie rs2280091 zeigen in beiden Modellen eine ähnliche Ausprägung.

Im dominanten Modell konnte für rs2280090 eine Odds Ratio von 1,19 (95%-KI 0,84 - 1,69) und für rs2280091 eine Odds Ratio von 1,21 (95%-KI 0,91 - 1,62) ermittelt werden, im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,02 (95%-KI 0,62 - 1,69) bzw. 1,08 (95%-KI 0,78 -

1,63). Dies erklärt sich dadurch, dass sich diese beiden Polymorphismen in einem linkage disequilibrium befinden.

Um die gemeinsame Odds Ratio der beiden Polymorphismen zu ermitteln, wäre die Durchführung einer Haplotyp-Analyse möglich, also der Vergleich von mehreren Mutationen miteinander, beispielhaft Träger von Risikoallelen bei rs2280090 und rs2280091 gegen den Wildtyp an beiden Mutationen.

Eine Metaanalyse der Haplotypen war aufgrund fehlender Angaben nicht möglich. So wurden zwar Haplotypen in den hier genannten Studien untersucht, wie bspw. bei Awasthi et al.<sup>[6]</sup> oder Li et al.<sup>[51]</sup>, jedoch erfolgte in den einzelnen Studien die Betrachtung von Haplotypen, welche zusätzlich multiple unterschiedliche SNPs inkludierten, sodass hier keine Datenextraktion und Metaanalyse aufgrund fehlender Vergleichbarkeit erfolgen konnte. Auch hier werden weitere Studien benötigt, um den Einfluss der beiden Polymorphismen genauer einordnen zu können.

## **5.2 Limitationen und Bedeutung der Metaanalyse**

Diese Metaanalyse unterliegt, wie jede Metaanalyse, diversen Limitationen. Es ist zu beachten, dass die Recherche der Studien durch eine einzelne Person durchgeführt wurde. Andere Metaanalysen beschreiben eine Recherche durch zwei oder mehr unabhängige Personen, somit ist ein mögliches Selection Bias durch fehlende Inklusion von Studien nicht auszuschließen. Auch berichten chinesische Metaanalysen oftmals von Studien, welche weder über PubMed noch über sonstige Suchmaschinen auffindbar waren, somit konnten diese in die vorliegende Metaanalyse nicht inkludiert werden.

Darüber hinaus kann trotz Untersuchung auf ein Publication Bias dieses nie vollständig ausgeschlossen werden. Um dies zu berücksichtigen, wurden bei den statistisch signifikanten Ergebnissen die Fail-Safe-N-Analyse durchgeführt und die Metaanalysen zu rs7216389 zeigten sich hier als sehr robust gegenüber möglicherweise unveröffentlichten Studien.

Ebenso ist bei der statistischen Auswertung zu beachten, dass die Odds Ratios im dominanten und rezessiven Modell berechnet wurden. Andere genetische Modelle, wie bspw. das allelische oder kodominante Modell, können andere Ergebnisse liefern. Auch kann die Anwendung von anderen statistischen Verfahren, wie eine bayessche Analyse, andere Resultate hervorbringen.

Ferner sei die Bedeutung dieser Arbeit hervorzuheben. Es konnte für den Polymorphismus rs7216389 gezeigt werden, dass dieser für die Entwicklung von Asthma prädisponiert.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Exploration der Heterogenität in Metaanalysen von essentieller Bedeutung ist und einen erheblichen Einfluss auf die Resultate der jeweiligen Analysen hat.

Abschließend sei noch anzumerken, dass insbesondere für die Gene ADRB2 sowie ADAM33 weitere Studien notwendig sind, um letztendlich den Einfluss der SNPs genauer einordnen zu können.

---

## 6. Literaturverzeichnis

1. Acevedo, Nathalie, Lovisa E. Reinius, Dario Greco, Anna Gref, Christina Orsmark-Pietras, Helena Persson, Göran Pershagen, u. a. 2015. „Risk of Childhood Asthma Is Associated with CpG-Site Polymorphisms, Regional DNA Methylation and mRNA Levels at the GSDMB/ORMDL3 Locus“. *Human Molecular Genetics* 24 (3): 875–90
2. Al-Khayyat, Arwa Ishaq, Mohammed Al-Anazi, Arjumand Warsy, Alejandro Vazquez-Tello, Abdullah Mohammed Alamri, Rabih Halwani, Abdullah Alangari, Abdurrahman Al-Frayh, Qutayba Hamid, und Saleh Al-Muhsen. 2012. „T1 and T2 ADAM33 Single Nucleotide Polymorphisms and the Risk of Childhood Asthma in a Saudi Arabian Population: A Pilot Study“. *Annals of Saudi Medicine* 32 (5): 479–86
3. Al-Rubaish, Abdullah. 2011. „B2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in Normal and Asthmatic Individuals in the Eastern Province of Saudi Arabia“. *Annals of Saudi Medicine* 31 (6): 586–90
4. Alghobashy, Ashgan Abdallah, Sahar A Elsharawy, Usama M Alkholy, Nermin Abdalmonem, Mohamed Ali Abdou, Maha A A Basset, und Heba Fouad Pasha. 2018. „B2 Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Effect on Childhood Asthma Severity and Response to Treatment“. *Pediatric Research* 83 (3): 597–605
5. Awasthi, Shally, Priya Tripathi, Subramaniam Ganesh, und Nuzhat Husain. 2011. „Association of ADAM33 Gene Polymorphisms with Asthma in Indian Children“. *Journal of Human Genetics* 56 (3): 188–95
6. Awasthi, Shally, Priya Tripathi, Rajendra Prasad, und Subramaniam Ganesh. 2016. „ASSOCIATION OF A DISINTEGRIN AND METALLOPROTEASE 33 GENE POLYMORPHISMS AND THEIR HAPLOTYPES WITH ASTHMA IN THE NORTH-INDIAN POPULATION“. *Indian Journal of Medical Sciences* 68 (1): 547.
7. Baujat, Bertrand, Cédric Mahé, Jean-Pierre Pignon, und Catherine Hill. 2002. „A Graphical Method for Exploring Heterogeneity in Meta-Analyses: Application to a Meta-Analysis of 65 Trials: GRAPHICAL METHOD FOR EXPLORING HETEROGENEITY IN META-ANALYSES“. *Statistics in Medicine* 21 (18): 2641–52
8. Berenguer, Anabela, Ana Fernandes, Susana Oliveira, Mariana Rodrigues, Pedro Ornelas, Diogo Romeira, Tânia Serrão, Alexandra Rosa, und Rita Câmara. 2014. „Genetic Polymorphisms and Asthma: Findings from a Case–Control Study in the Madeira Island Population“. *Biological Research* 47 (1): 40.
9. Bijanzadeh, Mahdi, Nallur B. Ramachandra, P. A. Mahesh, R. Savitha Mysore, Pradeep Kumar, B. S. Manjunath, und B. S. Jayaraj. 2010. „Association of IL-4 and ADAM33 Gene Polymorphisms with Asthma in an Indian Population“. *Lung* 188 (5): 415–22.
10. Binia, Aristeia, Nadia Khorasani, Pankaj K. Bhavsar, Ian Adcock, Chris E. Brightling, K. Fan Chung, William O. C. Cookson, und Miriam F. Moffatt. 2011. „Chromosome 17q21 SNP and Severe Asthma“. *Journal of Human Genetics* 56 (1): 97–98

11. Borenstein, Michael, Larry V. Hedges, Julian P.T. Higgins, und Hannah R. Rothstein. 2010. „A Basic Introduction to Fixed-Effect and Random-Effects Models for Meta-Analysis“. *Research Synthesis Methods* 1 (2): 97–111
12. Bousquet, Jean, Peter K. Jeffery, William W. Busse, Malcolm Johnson, und Antonio M. Vignola. 2000. „Asthma: From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (5): 1720–45
13. Breslow, David K., Sean R. Collins, Bernd Bodenmiller, Ruedi Aebersold, Kai Simons, Andrej Shevchenko, Christer S. Ejsing, und Jonathan S. Weissman. 2010. „Orm Family Proteins Mediate Sphingolipid Homeostasis“. *Nature* 463 (7284): 1048–53).
14. Breslow, David K., und Jonathan S. Weissman. 2010. „Membranes in Balance: Mechanisms of Sphingolipid Homeostasis“. *Molecular Cell* 40 (2): 267–79
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2020. *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1.*
16. Castro-Rodriguez, Jose A., Erick Forno, Carlos E. Rodriguez-Martinez, und Juan C. Celedón. 2016. „Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence?“ *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4 (6): 1111–22
17. Chae, Soo-Cheon, Kwon-Ha Yoon, und Hun-Taeg Chung. 2003. „Identification of Novel Polymorphisms in the Adam33 Gene“. *Journal of Human Genetics* 48 (5): 278–81
18. Chiang, Chi-Huei, Ming-Wei Lin, Ming-Yi Chung, und Ueng-Cheng Yang. 2012. „The Association between the IL-4, ADR $\beta$ 2 and ADAM 33 Gene Polymorphisms and Asthma in the Taiwanese Population“. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 75 (12): 635–43.
19. Chowdhury, Badrul A., und Gerald Dal Pan. 2010. „The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-Agonists in the Treatment of Asthma“. *New England Journal of Medicine* 362 (13): 1169–71.
20. Curtiss, Miranda L., und Jessy S. Deshane. 2022. „„Stick a Fork in Me; I’m Done‘: Epithelial Cell Expression of ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3 Mediates Autophagic Cell Death“. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 66 (6): 593–95
21. De Paiva, Ana Carolina Zimiani, Fernando Augusto de Lima Marson, José Dirceu Ribeiro, und Carmen Sílvia Bertuzzo. 2014. „Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms of the Beta2-Adrenergic Receptor Gene as Risk Factors“. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 10 (1): 8.
22. Demenais, Florence, Patricia Margaritte-Jeannin, Kathleen C. Barnes, William O. C. Cookson, Janine Altmüller, Wei Ang, R. Graham Barr, u. a. 2018. „Multiancestry Association Study Identifies New Asthma Risk Loci That Colocalize with Immune-Cell Enhancer Marks“. *Nature Genetics* 50 (1): 42–53
23. DerSimonian, Rebecca, und Nan Laird. 1986. „Meta-Analysis in Clinical Trials“. *Controlled Clinical Trials* 7 (3): 177–88.

24. Edwards, Michael R., Nathan W. Bartlett, Tracy Hussell, Peter Openshaw, und Sebastian L. Johnston. 2012. „The Microbiology of Asthma“. *Nature Reviews Microbiology* 10 (7): 459–71.
25. Eerdewegh, Paul Van, Randall D Little, Richard G Del Mastro, Kathy Falls, Jason Simon, Dana Torrey, Sunil Pandit, u. a. 2002. „Association of the ADAM33 Gene with Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness“. *Nature* 418.: 426-30
26. Fang, Qiurong, Hailing Zhao, Aihua Wang, Yaoqin Gong, und Qiji Liu. 2011. „Association of Genetic Variants in Chromosome 17q21 and Adult-Onset Asthma in a Chinese Han Population“. *BMC Medical Genetics* 12: 133
27. Farjadian, Shirin, Mozhgan Moghtaderi, Bent-Alhoda Hoseini-Pouya, Azin Ebrahimpour, und Mahboubeh Nasiri. 2018. „ADAM33 Gene Polymorphisms in Southwestern Iranian Patients with Asthma“. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, Juni.
28. Galanter, Joshua, Shweta Choudhry, Celeste Eng, Sylvette Nazario, José R. Rodríguez-Santana, Jesús Casal, Alfonso Torres-Palacios, u. a. 2008. „ORMDL3 Gene Is Associated with Asthma in Three Ethnically Diverse Populations“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177 (11): 1194–1200
29. Ghaemi, Mir Reza, Sara Hemmati, Arezou Rezaei, Maryam Sadr, Bahareh Mohebbi, Hoseinali Ghaffaripour, Nima Rezaei, und Seyed Alireza Mahdaviani. 2020. „Association of ADAM33 T1 Polymorphism With Subgroups of Pediatric Asthma Patients in Iran“. *ACTA MEDICA IRANICA*, Juni.
30. Ghani, Muhammad U., Muhammad F. Sabar, Iqbal Bano, Mariam Shahid, Muhammad Akram, Ifrah Khalid, Alishba Maryam, und Muhammad U. Khan. 2019. „Evaluation of ADAM33 Gene’s Single Nucleotide Polymorphism Variants against Asthma and the Unique Pattern of Inheritance in Northern and Central Punjab, Pakistan“. *Saudi Medical Journal* 40 (8): 774–80
31. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.
32. Guo, Xingqing, Hongying Zheng, Chenggang Mao, Enben Guan, und Hui Si. 2016. „An Association and Meta-Analysis Study of 4 SNPs from Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene with Risk of Asthma in Children“. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 34 (1): 11–20.
33. Hernandez-Pacheco, Natalia, Maura Kere, und Erik Melén. 2022. „Gene-environment Interactions in Childhood Asthma Revisited; Expanding the Interaction Concept“. *Pediatric Allergy and Immunology* 33 (5).
34. Herold, Gerd. 2023. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.
35. Higgins, J. P T. 2003. „Measuring Inconsistency in Meta-Analyses“. *BMJ* 327 (7414): 557–60.
36. Higgins, Julian P. T., James Thomas, Jackie Chandler, Miranda Cumpston, Tianjing Li, Matthew J. Page, und Vivian A Welch, Hrsg. 2020. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell

37. Hirota, Tomomitsu, Michishige Harada, Masafumi Sakashita, Satoru Doi, Akihiko Miyatake, Kimie Fujita, Tadao Enomoto, u. a. 2008. „Genetic Polymorphism Regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces Cerevisiae*) Expression Is Associated with Childhood Atopic Asthma in a Japanese Population“. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121 (3): 769–70.
38. Hjelmqvist, Lars, Miquel Tuson, Gemma Marfany, Enric Herrero, Susana Balcells, und Roser González-Duarte. o. J. „ORMDL Proteins Are a Conserved New Family of Endoplasmic Reticulum Membrane Proteins“.
39. Imraish, Amer, Tuqa Abu-Thiab, Tareq Alhindi, und Malek Zihlif. 2022. „GSDM Gene Polymorphisms Regulate the IgE Level in Asthmatic Patients“. *PLoS One* 17 (10): e0274951.
40. Israel, Elliot, Jeffrey M. Drazen, Stephen B. Liggett, Homer A. Boushey, Reuben M. Cherniack, Vernon M. Chinchilli, David M. Cooper, u. a. 2000. „The Effect of Polymorphisms of the  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor on the Response to Regular Use of Albuterol in Asthma“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (1): 75–80.
41. Jin, Zhengshuo, Zhouxian Pan, Ziran Wang, Lingjun Kong, Min Zhong, Yongshi Yang, Yaling Dou, und Jin-Lyu Sun. 2022. „CYSLTR1 Rs320995 (T927C) and GSDMB Rs7216389 (G1199A) Gene Polymorphisms in Asthma and Allergic Rhinitis: A Proof-of-Concept Study“. *Journal of Asthma and Allergy* 15: 1105–13
42. Johnson, Malcolm. 2006. „Molecular Mechanisms of Beta(2)-Adrenergic Receptor Function, Response, and Regulation“. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117 (1): 18–24;
43. Karam, RA, NA Sabbah, HE Zidan, und HMA Rahman. 2013. „Association between Genetic Polymorphisms of SS2 Adrenergic Receptors and Nocturnal Asthma in Egyptian Children“. *J Investig Allergol Clin Immunol* 23.
44. Karimi, Leila, Susanne J. Vijverberg, Marjolein Engelkes, Natalia Hernandez-Pacheco, Niloufar Farzan, Patricia Soares, Maria Pino-Yanes, u. a. 2021. „*ADRB2* Haplotypes and Asthma Exacerbations in Children and Young Adults: An Individual Participant Data Meta-analysis“. *Clinical & Experimental Allergy* 51 (9): 1157–71.
45. Kaymak, C, N Aygun Kocabas, N Aydın, D Oztuna, und AE Karakaya. 2016. „The Relationship Between Glutathione S-Transferase-P1 and Beta-2 Adrenoreceptor Genotypes with Asthmatic Patients in the Turkish Population.“ 1. *Genet Test Mol Biomarkers.*, September.
46. Kim, Kyung Won, und Carole Ober. 2019. „Lessons Learned From GWAS of Asthma“. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 11 (2): 170.
47. Klaassen, Ester M. M., John Penders, Quirijn Jöbsis, Kim D. G. van de Kant, Carel Thijs, Monique Mommers, Constant P. van Schayck, Guillaume van Eys, Gerard H. Koppelman, und Edward Dompeling. 2015. „An ADAM33 Polymorphism Associates with Progression of Preschool Wheeze into Childhood Asthma: A Prospective Case-Control Study with Replication in a Birth Cohort Study“. Herausgegeben von Weijing He. *PLOS ONE* 10 (3): e0119349.

48. Kobilka, Brian K, RICHARD A F DIXON<sup>t</sup>, Thomas Frielle, Henrik G Dohlman, Mark A Bolanowski, IRVING S SIGAL<sup>t</sup>, TERESA L YANG-FENG<sup>t</sup>, UTA FRANCKE<sup>t</sup>, Marc G Caron, und Robert J Lefkowitz. 1987. „CDNA for the Human  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor: A Protein with Multiple Membrane-Spanning Domains and Encoded by a Gene Whose Chromosomal Location Is Shared with That of the Receptor for Platelet-Derived Growth Factor“. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.
49. Larocca, Nancy, Dolores Moreno, Jenny Valentina Garmendia, Olga Velasquez, Joana Martin-Rojo, Carlos Talamo, Alexis Garcia, und Juan Bautista Sanctis. 2013. „Beta 2 Adrenergic Receptor Polymorphisms, at Codons 16 and 27, and Bronchodilator Responses in Adult Venezuelan Asthmatic Patients“. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 157 (4): 374–78.
50. Lemanske, Robert F., und William W. Busse. 2003. „6. Asthma“. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111 (2): S502–19
51. Li, Hongbin, Yuchun Li, Mingwu Zhang, Guangchui Xu, Xianjun Feng, Jingzhuan Xi, und Bing Zhao. 2014. „Associations of Genetic Variants in ADAM33 and TGF- $\beta$ 1 Genes with Childhood Asthma Risk“. *Biomedical Reports* 2 (4): 533–38.
52. Liang, Siqiao, Jingmin Deng, Xuan Wei, Zhangrong Chen, Chen Gong, Meiling Yang, und Zixiu Wang. 2016 „S2 and T2 ADAM33 Polymorphisms and Haplotype Associated with Asthma in the Zhuang Population in Guangxi, China“. *Int J Clin Exp Med* 9 (12): 23691-23696
53. Liu, Zi-Qi, Yi Jiao, Chan-Juan Liu, Hao-Cheng Zhang, und Bao-Rong Hu. o. J. „Association between Polymorphisms and Haplotypes of the Beta-2 Adrenergic Receptor Gene and Asthma in a Chinese Han Population“.
54. Makesh, P.A. 2013. „Unravelling the role of ADAM 33 in asthma“. *Indian J Med Res* 137 (März 2013).
55. Miller, Marina, Peter Rosenthal, Andrew Beppu, James L. Mueller, Hal M. Hoffman, Arvin B. Tam, Taylor A. Doherty, u. a. 2014. „ORMDL3 Transgenic Mice Have Increased Airway Remodeling and Airway Responsiveness Characteristic of Asthma“. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 192 (8): 3475–87
56. Miyake, Y., K. Tanaka, und M. Arakawa. 2012. „ADAM33 Polymorphisms, Smoking and Asthma in Japanese Women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study“. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 16 (7): 974–79.
57. Miyake, Yoshihiro, Keiko Tanaka, und Masashi Arakawa. 2014. „Association between 17q12-21 Variants and Asthma in Japanese Women: Rs11650680 Polymorphism as Potential Genetic Marker for Asthma“. *DNA and Cell Biology* 33 (8): 531–36.
58. Moffatt, Miriam F., Michael Kabesch, Liming Liang, Anna L. Dixon, David Strachan, Simon Heath, Martin Depner, u. a. 2007. „Genetic Variants Regulating ORM DL3 Expression Contribute to the Risk of Childhood Asthma“. *Nature* 448 (7152): 470–73.
59. Nguyen, Long P., Nour A. Al-Sawalha, Sergio Parra, Indira Pokkunuri, Ozozoma Omoluabi, Adedoyin A. Okulate, Elizabeth Windham Li, u. a. 2017. „ $\beta_2$ -Adrenoceptor Signaling in Airway Epithelial Cells Promotes Eosinophilic Inflammation, Mucous Metaplasia,

- and Airway Contractility“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114 (43): E9163–71
60. Ntontsi, Polyxeni, Andreas Photiades, Eleftherios Zervas, Georgina Xanthou, und Konstantinos Samitas. 2021. „Genetics and Epigenetics in Asthma“. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (5): 2412
61. Peters, Ubong, Anne E. Dixon, und Erick Forno. 2018. „Obesity and Asthma“. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141 (4): 1169–79
62. Postma, Dirkje S., Eugene R. Bleecker, Pamela J. Amelung, Kenneth J. Holroyd, Jianfeng Xu, Carolien I.M. Panhuysen, Deborah A. Meyers, und Roy C. Levitt. 1995. „Genetic Susceptibility to Asthma — Bronchial Hyperresponsiveness Coinherited with a Major Gene for Atopy“. *New England Journal of Medicine* 333 (14): 894–900
63. Pritchard, Jonathan K., und Molly Przeworski. 2001. „Linkage Disequilibrium in Humans: Models and Data“. *The American Journal of Human Genetics* 69 (1): 1–14.
64. Ramasamy, Adaikalavan, Mikko Kuokkanen, Sailaja Vedantam, Zofia K. Gajdos, Alexessander Couto Alves, Helen N. Lyon, Manuel A. R. Ferreira, u. a. 2012. „Genome-Wide Association Studies of Asthma in Population-Based Cohorts Confirm Known and Suggested Loci and Identify an Additional Association near HLA“. Herausgegeben von John RB. Perry. *PLoS ONE* 7 (9): e44008.
65. Ramphul, K., J. Lv, L. Hua, Q. H. Liu, D. Z. Fang, R. X. Ji, und Y. X. Bao. 2014. „Single Nucleotide Polymorphisms Predisposing to Asthma in Children of Mauritian Indian and Chinese Han Ethnicity“. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas* 47 (5): 394–97.
66. Ramphul, Kamleshun, Li Hua, Yi Xiao Bao, Jing Yang Li, Quan Hua Liu, Ruo Xu Ji, und Ding Zhu Fang. 2015. „Identification of IL13 C1923T as a Single Nucleotide Polymorphism for Asthma in Children from Mauritius“. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 28 (2): 92–95.
67. Rosenthal, Robert. 1979. „The ‚File Drawer Problem‘ and Tolerance for Null Results“. *Psychological Bulletin* 86 (3): 638–41.
68. Saba, Nusrat, Osman Yusuf, Sadia Rehman, Saeeda Munir, Amna Noor, Muhammad Saqlain, Atika Mansoor, und Ghazala Kaukab Raja. 2018. „Single Nucleotide Polymorphisms in Asthma Candidate Genes TBXA2R, ADAM33 FCER1B and ORMDL3 in Pakistani Asthmatics a Case Control Study“. *Asthma Research and Practice* 4: 4
69. Santillan, Alfredo A., Carlos A. Camargo, Alicia Ramirez-Rivera, Ivan Delgado-Enciso, Augusto Rojas-Martinez, Felipe Cantu-Diaz, und Hugo A. Barrera-Saldaña. 2003. „Association between Beta2-Adrenoceptor Polymorphisms and Asthma Diagnosis among Mexican Adults“. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112 (6): 1095–1100
70. Schedel, Michaela, Martin Depner, Carola Schoen, Stephan K Weiland, Christian Vogelberg, Bodo Niggemann, Susanne Lau, u. a. 2006. „The Role of Polymorphisms in ADAM33, a Disintegrin and Metalloprotease 33, in Childhood Asthma and Lung Function in Two German Populations“. *Respiratory Research* 7 (1): 91

71. Schwantes, Elizabeth A., Michael D. Evans, Alex Cuskey, Alex Burford, Judith A. Smith, Robert F. Lemanske, Nizar N. Jarjour, und Sameer K. Mathur. 2018. „Elevated Fractional Exhaled Nitric Oxide and Blood Eosinophil Counts Are Associated with a 17q21 Asthma Risk Allele in Adult Subjects“. *Journal of Asthma and Allergy* 11: 1–9.
72. Schwarzer, Guido, James R. Carpenter, und Gerta Rücker. 2015. *Meta-Analysis with R*. Use R! Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer.
73. Shen, Bo, Rong Lin, Cai-Chun Wang, Jing Rei, Yan Sun, Yong-Le Yang, und Ying-Ying Lin. 2017. „ADAM33 Gene Polymorphisms Identified to Be Associated with Asthma in a Chinese Li Population“. *Biomedical Reports* 6 (3): 323–28
74. Siow, Deanna L., und Binks W. Wattenberg. 2012. „Mammalian ORMDL Proteins Mediate the Feedback Response in Ceramide Biosynthesis“. *The Journal of Biological Chemistry* 287 (48): 40198–204
75. Slatkin, Montgomery. 2008. „Linkage Disequilibrium — Understanding the Evolutionary Past and Mapping the Medical Future“. *Nature Reviews Genetics* 9 (6): 477–85
76. Su, Dongju, Ximei Zhang, Hong Sui, Fuzhen Lü, Lianhong Jin, und Jing Zhang. 2008. „Association of ADAM33 Gene Polymorphisms with Adult Allergic Asthma and Rhinitis in a Chinese Han Population“. *BMC Medical Genetics* 9 (1): 82
77. Tavendale, Roger, Donald F. Macgregor, Somnath Mukhopadhyay, und Colin N. A. Palmer. 2008. „A Polymorphism Controlling ORMDL3 Expression Is Associated with Asthma That Is Poorly Controlled by Current Medications“. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121 (4): 860–63.
78. Toskala, Elina, und David W. Kennedy. 2015. „Asthma Risk Factors: Asthma Risk Factors“. *International Forum of Allergy & Rhinology* 5 (S1): S11–16.
79. Turner, Steve, Ben Francis, Susanne Vijverberg, Maria Pino-Yanes, Anke H. Maitland-van der Zee, Kaninika Basu, Lauren Bignell, u. a. 2016. „Childhood Asthma Exacerbations and the Arg16 B2-Receptor Polymorphism: A Meta-Analysis Stratified by Treatment“. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138 (1): 107-113.e5.
80. Vergara, Candelaria I., Nathalie Acevedo, Silvia Jiménez, Beatriz Martínez, Dilia Mercado, Leonor Gusmão, Kathleen C. Barnes, und Luis Caraballo. 2010. „A Six-SNP Haplotype of ADAM33 Is Associated with Asthma in a Population of Cartagena, Colombia“. *International Archives of Allergy and Immunology* 152 (1): 32–40.
81. Viechtbauer, Wolfgang. 2010. „Conducting Meta-Analyses in R with the **Metafor** Package“. *Journal of Statistical Software* 36 (3).
82. Vishweswaraiah, Sangeetha, Nallur B. Ramachandra, Neha Joshi, Ashwaghosha Parthasarathi, Mohammed Kaleem Ullah, Jayaraj Biligere Siddaiah, Amrutha D. Holla, Samarpana Chakraborty, Anurag Agrawal, und Padukudru Anand Mahesh. 2023. „Association between ADAM33 Single-Nucleotide Polymorphisms and Treatment Response to Inhaled Corticosteroids and a Long-Acting Beta-Agonist in Asthma“. *Diagnostics* 13 (3): 405.
83. Vos, Theo, Stephen S Lim, Cristiana Abbafati, Kaja M Abbas, Mohammad Abbasi, Mitra Abbasifard, Mohsen Abbasi-Kangevari, u. a. 2020. „Global Burden of 369 Diseases and

- Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019“. *The Lancet* 396 (10258): 1204–22.
84. Wang, J., M. Simayi, Q. Wushouer, Y. Xia, Y. He, F. Yan, J. Zhang, S. Cui, und H. Wen. 2014. „Association between Polymorphisms in ADAM33, CD14, and TLR4 with Asthma in the Uygur Population in China“. *Genetics and Molecular Research* 13 (2): 4680–90.
85. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO): 2020. „Gesundheitsatlas Deutschland Asthma bronchiale“
86. Wjst, Matthias. 2022. „Exome Variants Associated with Asthma and Allergy“. *Scientific Reports* 12 (1): 21028.
87. Wu, H., I. Romieu, J.-J. Sienra-Monge, H. Li, B. E. del Rio-Navarro, und S. J. London. 2009. „Genetic Variation in ORM1-like 3 ( *ORMDL3* ) and Gasdermin-like ( *GSDML* ) and Childhood Asthma“. *Allergy* 64 (4): 629–35.
88. Yang, F. F., Y. Huang, Q. B. Li, J. H. Dai, und Z. Fu. 2012. „Single Nucleotide Polymorphisms in the ORM1-like 3 Gene Associated with Childhood Asthma in a Chinese Population“. *Genetics and Molecular Research : GMR* 11 (4): 4646–53
89. Yilihamu, Nigela, Qimangul Wushouer, Kadiryra Arkin, Hu Xin, und Umesh Yadav. 2014. „Association of a Disintegrin and Metalloprotease 33 Gene Polymorphisms with Asthma“. *Molecular and Clinical Oncology* 2 (6): 1076–80.
90. Zeinaly, Ilghar, Mahnaz Sadeghi-Shabestari, Zohreh Babaloo, Alireza Razavi, Mohammad Sajay-Asbaghi, Saeed Sadigh-Eteghad, und Tohid Kazemi. 2017. „Investigating the Association of ADAM33 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) with Susceptibility to Allergic Asthma in Azerbaijan Population of Iran: A Case-Control Study“ 16 (5).
91. Zhang, Yu, Li Hua, Quan-Hua Liu, Shu-Yuan Chu, Yue-Xin Gan, Min Wu, Yi-Xiao Bao, Qian Chen, und Jun Zhang. 2021. „Household Mold Exposure Interacts with Inflammation-Related Genetic Variants on Childhood Asthma: A Case-Control Study“. *BMC Pulmonary Medicine* 21 (1): 114.
92. Zhao, Feifei, Manshu Song, Youxin Wang, und Wei Wang. 2016. „Genetic Model“. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 20 (4): 765–765.
93. Zhu, Shufen, Pengfei Li, Hong Suo, Jingsheng Dong, und Liying Cui. 2018. „Association of ADAM33 Gene Polymorphisms with Asthma in Mongolian and Han Groups in Inner Mongolia“. *Saudi Journal of Biological Sciences* 25 (8): 1795–99.

---

## 7. Abkürzungsverzeichnis

95%-CI	95% confidence interval
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
A	Adenin
bzgl.	Bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
et al.	et alia
G	Guanin
H <sub>0</sub>	Nullhypothese
H <sub>1</sub>	Alternativhypothese
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
ICS	inhalative Corticosteroide
LABA	LABA
LAMA	langwirksame Anticholinergika
LD	linkage disequilibrium
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
OCS	orale Corticosteroide
OR	Odds Ratio
SABA	kurzwirksame Beta-2-Sympatomimetika
SNP	Single nucleotide polymorphism
T	Thymin
vs.	Versus

---

## 8. Danksagung

Meinen besonderen Dank richte ich an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil für die Ermöglichung dieser Dissertation, die gute Betreuung und Unterstützung mit seiner fachlichen Expertise.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden.

---

## 9. Lebenslauf

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