

Aus der Medizinischen Klinik I für Gastroenterologie

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Jochen Hampe

---

# **Klinische und genetische Prädiktoren der Divertikelerkrankung**

Untersuchung der Kandidatengene

*ELN* und *FBLN5*

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Leonora Pietzsch

aus Dresden

Dresden 2020

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis .....	9
1. Einleitung.....	10
1.1 Definitionen der Divertikelerkrankung .....	10
1.2 Divertikulose des Kolons .....	12
1.2.1 Epidemiologie.....	12
1.2.2 Anatomische Voraussetzungen .....	13
1.2.3 Lokalisation .....	15
1.2.4 Klinik.....	15
1.2.5 Diagnostik .....	17
1.2.6 Therapie .....	17
1.3 Divertikulitis .....	17
1.3.1 Klinik.....	19
1.3.2 Diagnostik .....	20
1.3.3 Therapie .....	21
1.4 Ätiologie und Risikofaktoren der Divertikulose.....	23
1.4.1 Beeinflussbare Risikofaktoren .....	23
1.4.2 Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren .....	27
1.5 Möglicher Einfluss genetischer Risikofaktoren auf die Divertikelerkrankung .....	31
1.5.1 Familiäre Risikofaktoren .....	32
1.5.2 Assoziation der Divertikulose mit genetischen Erkrankungen .....	34
1.5.3 Mögliche Kandidatengene für die Divertikulose .....	39
1.5.4 Bereits bekannte Risikogene für die Divertikulose .....	39
1.5.5 Die Gene <i>ELN</i> und <i>FBLN5</i> .....	40
1.5.6 Komplexe genetische Erkrankungen .....	42
1.5.7 Hypothesengesteuerte Studien - Kandidatengenstudien .....	44
1.5.8 Einzelnukleotid-Polymorphismus .....	45
2. Zielsetzung .....	47
3. Material und Methoden .....	48
3.1 Patientenrekrutierung .....	48
3.1.1 Überregionale Patientenrekrutierung .....	50

3.1.2	Rekrutierungsplattform PopGen .....	50
3.1.3	Ein und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv .....	51
3.2	Datenschutz und Ethik .....	53
3.3	Genotypisierung .....	54
3.3.1	Labortechnische Methoden - DNA-Extraktion .....	54
3.3.2	Labortechnische Methoden - Genotypisierungsverfahren .....	55
3.3.3	Imputation der Daten .....	56
3.4	Kandidatengenansatz.....	57
3.5	Genetische Assoziationsstudien .....	58
3.6	Metaanalysen.....	59
3.7	Kopplungsungleichgewicht .....	59
3.8	Odds-Ratio .....	60
3.9	Chi-Quadrat-Test .....	61
3.10	Power-Schätzung .....	62
3.11	Bonferroni-Korrektur .....	62
4.	Ergebnisse .....	64
4.1	Demographie des Patientenkollektivs.....	64
4.2	Ergebnisse der Analyse der <i>ELN</i> -Genregion .....	69
4.2.1	Genetische Varianten des <i>ELN</i> -Gens und ihre Assoziation zur Transkriptionsrate und zum alternativen Spleißen .....	73
4.3	Ergebnisse der Analyse des <i>FBLN5</i> -Gens .....	75
5.	Diskussion .....	79
5.1	Gegenwärtiger Kenntnisstand zu identifizierten Risikoloci der Divertikelerkrankung .....	79
5.2	Ergebnisse für die Analysen der Kandidatengene <i>ELN</i> und <i>FBLN5</i> .....	80
5.2.1	Quantitative Trait Locus.....	85
5.3	Limitationen der Untersuchung.....	87
5.4	Ausblick und medizinethische Schlussfolgerungen.....	89
6.	Zusammenfassung .....	92
6.1	Hintergrund .....	92
6.2	Zielsetzung.....	92
6.3	Material und Methoden.....	93
6.4	Ergebnisse .....	93
6.5	Diskussion.....	94
7.	English summary .....	96
7.1	Background .....	96

7.2	Objective .....	96
7.3	Material and methods.....	97
7.4	Results .....	97
7.5	Discussion.....	98
8.	Literaturverzeichnis .....	99
9.	Anlagen .....	121
9.1	Anlage 1: Fragebogen der Fallgruppe .....	122
9.2	Anlage 2: Einverständniserklärung und Merkblatt.....	133
9.3	Anlage 3: Fragebogen der Kontrollgruppe.....	135
9.4	Anlage 4: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des Gens <i>ELN</i> .....	143
9.5	Anlage 5: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des Gens <i>FBLN5</i> .....	148
9.6	Anlage 6: Bekannte Risikoloci für die Divertikelerkrankung .....	156

Danksagung

Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften

Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

## Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
Abb.	Abbildung
ABCG8	<i>ATP-binding cassette sub-family G member 8</i>
ADCL	Autosomal-dominante Cutis laxa
ALT	Alternatives Allel
<i>ALDH18A1</i> -Gen	Gen für <i>aldehyde dehydrogenase 18 family member A1</i>
ARCL	Autosomal-rezessive Cutis laxa
ARCL1	Autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 1
ARCL2	Autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 2
ARCL3	Autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 3
ASO	Modifizierte antisense Oligonukleotide
<i>ATG16L1</i> -Gen	Gen für <i>autophagy related 16 like 1 protein</i>
<i>ATP6V0A2</i> -Gen	Gen für <i>V-type proton ATPase 116 kDa subunit a isoform 2</i>
<i>ATXN3</i> -Gen	Gen für Ataxin-3
BB	Blutbild
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDD	Klassifikation der Divertikelerkrankung ( <i>classification of diverticular disease</i> )
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
<i>COLQ</i> -Gen	Gen für <i>collagen-like tail subunit of asymmetric acetylcholinesterase</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
<i>CTLA4</i> -Gen	Gen für <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4</i>
ddNTP	Didesoxyribonukleosidtriphosphat

DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DNase	DNA-spaltendes Enzym
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
EZM	Extrazelluläre Matrix
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EH	Essentielle Hypertonie
<i>EIF4H</i> -Gen	Gen für <i>eukaryotic translation initiation factor 4H</i>
<i>ELN</i> -Gen	Elastin-Gen
eQTL	<i>Expression Quantitative Trait Loci</i>
<i>FAM155A</i> -Gen	Gen für <i>family with sequence similarity 155A</i>
<i>FBN1</i> -Gen	Fibrillin-1-Gen
<i>FBLN5</i> -Gen	Fibulin-5-Gen
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GDNF	<i>Glial cell line derived neurotrophic factor</i>
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GTPase	Guanosintriphosphat hydrolysierendes Enzym
H0	Nullhypothese
HA	Alternativhypothese
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (Hardy-Weinberg-Equilibrium)
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i> (siehe CED)
IBD	<i>Identity by decent</i>
<i>IBD5</i> -Gen	Gen für <i>inflammatory bowel disease 5</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases, Version 10</i>

<i>IL23R</i> -Gen	Gen für Interleukin-23-Rezeptor
ISH	Isolierte systolische Hypertonie
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung ( <i>intrauterine growth retardation</i> )
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LD	Kopplungsungleichgewicht ( <i>linkage disequilibrium</i> )
LP(a)	Lipoprotein (a)
LTBP	<i>Latent transforming growth factor <math>\beta</math>-binding protein</i>
MAF	Allelfrequenz des seltenen Allels ( <i>minor allele frequency</i> )
MDS	Multidimensionale Skalierungsanalyse
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
Ng	Nanogramm
NGFN	Nationale Genomforschungsnetz
<i>NOD2</i> -Gen	Gen für <i>nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2</i>
OHS	Okzipitalhorn-Syndrom
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR	Odds-Ratio
PCR	Polymerasekettenreaktion ( <i>polymerase chain reaction</i> )
PKD	Polyzystische Nieren ( <i>polycystic kidney disease</i> )
<i>PNPLA-3</i> -Gen	Gen für <i>patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i>
PYCR	Pyrrolin-5-Carboxylatreduktase 1
P5CS	Delta-1-Pyrrolin-5-Carboxylat-Synthetase
QTL	<i>Quantitative Trait Loci</i>
RhoA	<i>Ras homolog gene family, member A</i>
RNA	Ribonukleinsäure ( <i>ribonucleic acid</i> )

RGD	Aminosäuresequenz aus Arginin, Glycin und Asparaginsäure
RR	Relatives Risiko
SCDD	Segmentale Kolitis mit Divertikeln ( <i>segmental colitis associated with diverticular disease</i> )
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus ( <i>single nucleotide polymorphism</i> )
SUDD	Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit ( <i>symptomatic uncomplicated diverticular disease</i> )
SVAS	Subvalvuläre Aortenstenose
Sono	Sonographie
sQTL	<i>Splicing Quantitative Trait Loci</i>
syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TC2N-Gen	Gen für <i>tandem C2 domains nuclear protein</i>
TDT	<i>Transmission disequilibrium test</i>
TGFBR	<i>Transforming growth factor-beta (TGF-β) receptor</i>
TGFβ	<i>Transforming growth factor β</i>
THBS1-Gen	Gen für Thrombospondin 1
TNFSF15-Gen	Gen für <i>tumor necrosis factor superfamily member 15</i>
US	Ultraschall
WBS	Williams-Beuren-Syndrom
WGA	<i>Whole genome amplification</i>
αSMA	<i>α-Smooth muscle actin</i>



## Abbildungsverzeichnis

- 1: Definitionen der Divertikelerkrankung
- 2: Anatomie des Dickdarms
- 3: Die Divertikelerkrankung und ihre Komplikationen
- 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine Sigmadivertikulitis
- 5: Prävalenz der Komplikationen der Divertikelerkrankung
- 6: Unterformen der Cutis laxa und die von Mutationen betroffenen zugrunde liegenden Gene
- 7: Berechnung der allelischen OR
- 8: Altersverteilung der deutschen Studienkohorte
- 9: Verteilung des BMI in der deutschen Studienkohorte
- 10: Altersverteilung der österreichischen Studienkohorte
- 11: Verteilung des BMI in der österreichischen Studienkohorte
- 12: Regionaler Assoziationsplot für das *ELN*- und *LIMK1*-Gen
- 13: Regionaler Assoziationsplot Divertikulose gegen Kontrollen des Gens *FBLN5*

## Tabellenverzeichnis

- 1: Stadieneinteilung der Divertikulose und Divertikulitis nach Hansen und Stock und *Classification of diverticular disease (CDD)*
- 2: Strukturelle und funktionelle Veränderungen der Darmwand bei der Divertikelerkrankung
- 3: Klinische Manifestationen des Cutis-laxa-Syndroms
- 4: Größen der Fall- und Kontrollgruppen, welche in die genetischen Analysen einbezogen wurden
- 5: Altersstruktur, Geschlechtsverteilung und BMI der Studienpopulation
- 6: Beteiligte Kliniken und ihr Rekrutierungsstand der Fallgruppe in Deutschland
- 7: Beteiligte Kliniken und ihr Rekrutierungsstand der Kontrollgruppe in Deutschland
- 8a: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des *ELN*-Gens und dessen Nachbargens *LIMK1* (sortiert nach p-Wert)
- 8b: Allelfrequenzen in Fällen und Kontrollen
- 9: eQTL Analyse der gewebespezifischen Genexpression für den SNP rs34208922
- 10: sQTL Analyse der gewebespezifischen Genexpression für den SNP rs34208922
- 11: Ergebnis der Assoziationsanalyse des Gens *FBLN5* mit der Divertikelerkrankung (sortiert nach p-Wert)
- 12: Funktionen von Genvarianten, die mit der Divertikelerkrankung assoziiert sind

# 1. Einleitung

## 1.1 Definitionen der Divertikelerkrankung

Die Divertikulose ist eine Erkrankung des Darms. Meist ist das Colon sigmoideum, also der vierte und letzte Teil des Dickdarms betroffen. Da die Divertikulose ätiologisch mit ballaststoffarmer Ernährung, Obstipation und Bewegungsmangel im Zusammenhang steht, wundert es nicht, dass sie sich längst als eine Zivilisationskrankheit der westlichen Industrienationen darstellt.

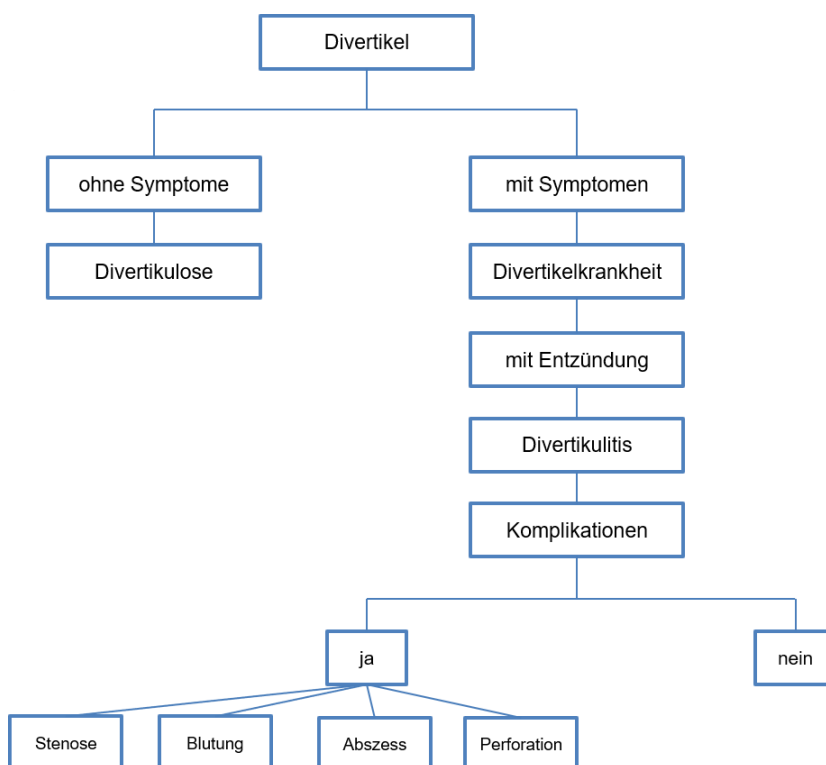
Das Wort „Divertikel“ stammt vom lateinischen Verb „*devertere*“, „*deverto*“ ab. „*Diverticulum*“ bedeutet so viel wie „Seitenweg“, „Abweg“ oder auch „Schlupfwinkel“. Als Divertikel wird in der Medizin die umschriebene Ausstülpung eines Hohlorgans bezeichnet. Bei einem echten Divertikel (*Diverticulum verum*) sind alle Wandschichten des Organs betroffen, während sich beim falschen Divertikel (*Diverticulum spurium*) lediglich die innere Wandschicht durch eine Schwachstelle der restlichen Wand nach außen stülpt. In diesem Sinne handelt es sich also bei Divertikeln des Dickdarms eigentlich um falsche bzw. um Pseudodivertikel. Hier prolabiert die Schleim- und Unterschleimhaut in oder durch die äußere Muskelschicht der Darmwand. Allgemeinhin werden diese Pseudodivertikel des Dickdarms dennoch als Divertikel bezeichnet (Germer et al., 2018).

Eine erste Erwähnung von Dickdarmdivertikeln findet sich in Giovanni Battista Morgagnis Werk „*De sedibus et causis morborum - per anatomen indagatis libri quinque*“ aus dem Jahr 1761. Im Jahr 1815 formulierte der Erlangener Anatom und Physiologe Gottfried Fleischmann die noch heute gültigen Begriffe der echten, falschen und gemischten Divertikel (Schumpelick & Kasperk, 2001). Die erste umfassende Beschreibung der Dickdarmdivertikel, welche auch pathologisch sehr präzise war, nahm der Erlangener Chirurg Ernst Graser Ende des 19. Jahrhunderts vor. Noch heute wird das Eponym „Graser-Divertikel“ verwendet. Auch der Begriff der Peridivertikulitis - als wichtiger Ausgangspunkt der Komplikationen einer Divertikulose - stammt von Ernst Graser (Graser, 1899).

Die Divertikulose und ihre Komplikationen spielten im 20. Jahrhundert epidemiologisch noch keine große Rolle. Dies änderte sich zusammen mit den verbesserten Lebensbedingungen der industriell hochentwickelten Länder. Inzwischen wird die Prävalenz der Divertikulose, abhängig vom Alter, mit 20 - 60 % angegeben (Humes, 2012; Jun & Stollman, 2002). Auch wenn die Divertikulose *per*

se noch keinen Krankheitswert besitzt, sondern erst das Auftreten von Komplikationen zur Krankheit der Patienten führt, kann verglichen mit den Prävalenzen der KHK (ca. 15 %), des Diabetes mellitus (ca. 12 %) oder der Adipositas (ca. 24 %) durchaus von einer Volkskrankheit gesprochen werden (Gößwald et al., 2013; Hauner et al., 2003; Mensink et al., 2005).

Bei ca. 20 % der Divertikelträger führt das einst asymptomatische Vorhandensein der Divertikulose zum Auftreten von Komplikationen. In diesem Fall sprechen wir von der Divertikelkrankheit. Die divertikelassoziierten Beschwerden treten hierbei ohne Entzündungszeichen in der Bildgebung oder im Labor in Erscheinung. Die Divertikulitis - als Komplikation der Divertikulose - entsteht durch eine klinisch apparente Entzündung der Divertikel, die auf benachbartes Gewebe übergreifen (Peridivertikulitis, Perikolitis) und zu komplizierten Verläufen mit Darmperforation, Blutungen, Abszess, Stenosen oder Fisteln führen kann (Germer et al., 2018; Kruis, 2014; Wedel et al., 2015).



**Abb. 1:** Definitionen der Divertikelerkrankung (Köhler et al., 1999)

Bei den sehr vielschichtigen klinischen Manifestationsformen der Divertikulose und einer bisher nur unvollständig verstandenen Pathophysiologie entsteht gegenwärtig eine schrittweise verbesserte und spezifizierte Behandlung der Erkrankung (Kruis, 2014; Rahden & Germer, 2012). Zusätzlich wandelt sich aktuell das Paradigma der Divertikulose als akute Erkrankung hin zur Sichtweise einer chronischen Darmerkrankung, die sich aus intermittierenden abdominalen Symptomen und beträchtlichem psychosozialem Einfluss speist.

## **1.2 Divertikulose des Kolons**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Divertikulose stellt vor allem in den westlichen Industrienationen (USA, Europa und Australien) die häufigste strukturelle Erkrankung des Kolons dar (Gerok, 2007). Sie ist in erster Linie eine Erkrankung des älteren Menschen. Die genaue Prävalenz der Divertikulose lässt sich - bei häufig asymptomatischen Verläufen - nur schätzungsweise bestimmen. Bei den unter 50-jährigen liegt die Prävalenz bei ca. 13 %, für Personen zwischen 50 und 70 Jahren bei ca. 30 %, für Personen zwischen 70 und 85 Jahren bei ca. 50 % und für die über 85-jährigen Personen bei ca. 66 % (Delvaux, 2003; Humes, 2012; Jun & Stollman, 2002).

Allerdings ist es nicht das Alter *per se*, welches die vermehrte Anfälligkeit für die Ausbildung von Divertikeln bedingt, sondern die damit einhergehenden physiologischen Veränderungen der funktionellen Eigenschaften der Darmwand. Mit zunehmender Alterung des Darms lassen sich Veränderungen des Binde-, Muskel- und Nervengewebes, der Dehn- und Zugkraft sowie der aktiven Kontraktionsleistung und der daraus resultierenden intestinalen Passagezeit beobachten. Entstehen diese genannten Veränderungen des strukturellen Aufbaus der Darmwand schon vorzeitig, können sich bei jüngeren Patienten ebenso Divertikel ausbilden (Wedel et al., 2015). Die Daten zu Geschlechtsunterschieden sind inhomogen (Humes, 2012; Jun & Stollman, 2002). In früheren Studien wurde zunächst davon ausgegangen, dass eher Männer von der Divertikel-Krankheit betroffen sind (Weizman & Nguyen, 2011). In US-Studien aus den Jahren 1998 und 1999 wurde ein Anteil von 60,7 % Frauen bei den Divertikulose-bedingten Krankenhausaufnahmen gefunden, der bis 2007 auf 57,8 % zurückging (Masoomi et al., 2011; Weizman & Nguyen, 2011). Interessant ist die

Beobachtung, dass sich die Relation von weiblichen zu männlichen Patienten, mit zunehmendem Alter zur weiblichen Seite hin verschiebt (Kyle et al., 1967).

Die Inzidenz der Divertikulose ist im letzten Jahrhundert dramatisch gestiegen (Weizman & Nguyen, 2011). Bei der Gesamtbevölkerung rechnet man mit einer Inzidenz von 28 - 45 %. In Deutschland geht man von 14 Mio. Divertikelträgern aus. Von diesen weisen ca. 450.000 Symptome auf und bei ca. 100.000 besteht die Indikation zur Operation (Arastéh & Baenkler, 2013).

Eine Entwicklung der Inzidenz in den USA im Zeitraum von 1998 bis 2005 wurde von Etzioni et al. beschrieben. Gestützt auf das landesweite Register aller stationär behandelten Patienten, stiegen die Behandlungen der Divertikulose in den betrachteten 7 Jahren bis 2005 um 26 %. In diesem Zeitraum sank das Durchschnittsalter der Betroffenen von 64,6 auf 61,8 Jahre. Die Inzidenz lag 1998 bei 2.447/Mio. für die über 75-jährigen Personen. Bei den 65-74-jährigen lag sie bei 1.360/Mio., bei den 45-64-jährigen bei 659/Mio. und bei 151/Mio. für die 18-44-jährigen. In diesem Zeitraum stieg die Inzidenz am stärksten bei den 18-44-jährigen - auf 251/Mio. In der Gruppe der 45-64-jährigen stieg die Inzidenz auf 777/Mio. Dagegen blieb die Inzidenz bei den 65-74-jährigen stabil und fiel sogar in der Gruppe der über 75-jährigen (Etzioni et al., 2009).

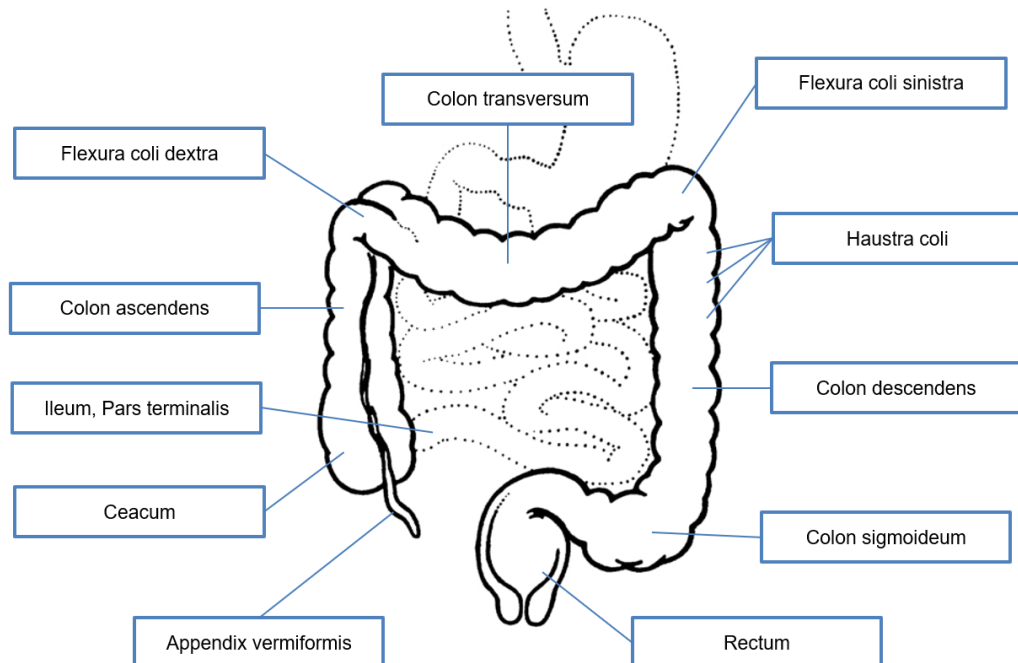
In Asien und Afrika liegt die Prävalenz der Divertikulose lediglich bei < 10 % (Herold, 2016). Zudem weisen Patienten des asiatischen Raums meist eine rechtsseitige Divertikulose mit in der Regel „echten Divertikeln“ auf. Als häufigste Komplikation tritt in Asien nicht die Divertikulitis, sondern die Divertikelblutung auf (Fong et al., 2011; Radhi et al., 2011).

## **1.2.2 Anatomische Voraussetzungen**

Morphologische Veränderungen der Kolonwand spielen eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung von Divertikeln. Hierbei sind alle Schichten der Darmwand betroffen. Das Darmrohr besteht aus der inneren Schleimhautschicht und einem äußeren „Muskelmantel“. Dazwischen liegt die flexible und dehnbare Tela submucosa, welche als Verschiebeschicht fungiert. Die hernierende Schleimhaut bildet den Divertikelsack. Die Ringmuskulatur führt zur Ausbildung von sogenannten Druckkammern und hält den intraluminalen Druck aufrecht (Becker, 1983).

Die relativ dünne Längsmuskulatur des Dickdarms ist zu drei bandartigen Zügen geformt, den Tänien (Taenia coli). Diese längsverlaufenden Muskelbündel werden aus

dem Stratum longitudinale der Tunica muscularis gebildet und an ihnen befinden sich die Fettanhängsel (Appendices epiploicae). Bei Muskelanspannung treten im Inneren des Darmrohrs zirkuläre Wandfalten auf (Plicae semilunares), zwischen denen Aussackungen (Haustren) zu erkennen sind. Diese kammerartigen Aussackungen können sich unterschiedlichen Füllungsständen anpassen und besitzen mit den Plicae semilunares auch beträchtliche Schleimhautreserven (Aumüller et al., 2017).



**Abb. 2:** Anatomie des Dickdarms (Aumüller et al., 2017)

Kolon und Caecum sind vor allem für die Rückresorption von Wasser und somit für die Eindickung des Speisebreis zuständig. Etwa 90 % der gesamten Darmpassagezeit entfallen auf diesen Darmabschnitt. Mit aufwendiger Peristaltik (anterograde, retrograde und Pendelperistaltik) verbleibt der Darminhalt nicht nur besonders lange im Kolon, sondern ist das Kolon auch einer erheblichen mechanischen Belastung ausgesetzt. Auf diesem Weg können Schädigungen durch erhöhte Druckbelastungen und Entzündungen durch Translokation intraluminaler Keime entstehen (Aumüller et al., 2017; Germer et al., 2018).

Präformierte mechanische Schwachstellen des Kolons sind die als Vasa recta bezeichneten Endarterien der Mesenterialgefäße. Diese kleinen Gefäße treten durch Muskellücken seitlich entlang der Tánien in die Darmwand ein und schieben sich

schräg oder stufenförmig durch diese hindurch bis sie zur Schleimhaut gelangen. In diesen als Bruchpforten fungierenden vaskuläre Gleitschienen schiebt sich die Schleimhaut bei steigendem intraluminalen Druck oder bindegewebiger Lockerung nach außen vor. Die dehnbare Tela submucosa und der bestehende Überfluss an Schleimhaut sind Voraussetzungen, dass es hier zu einer Bildung von Ausstülpungen kommen kann (Wedel et al., 2015).

### **1.2.3 Lokalisation**

Divertikel treten bevorzugt im Colon sigmoideum auf (Aldoori et al., 1998; Jun & Stollman, 2002; Parks, 1969; Riede & Werner, 2017). Hier ist die Schleimhaut besonders großzügig mit Vasa recta ausgestattet und verfügt somit über viele präformierte Schwachstellen. Zudem ist das Colon sigmoideum im Vergleich zu proximalen Dickdarmabschnitten besonders eng gestellt und zugleich der letzte Tännien-tragende Abschnitt. Am proximalen Rektum findet sich wieder eine einheitliche Längsmuskulatur, sodass sich die peristaltischen Wellen am rektosigmoidalen Übergang prellbockartig brechen und zu Hochdruckzonen im Lumen des Colon sigmoideums führen können (Aumüller et al., 2017; Wedel et al., 2015).

Jedoch können alle Abschnitte des Dickdarms Divertikel ausbilden. Am zweithäufigsten von Divertikeln betroffen ist das Colon descendens, gefolgt von weiter proximal gelegenen Darmabschnitten. Mit steigendem Alter scheint sowohl die Anzahl der Divertikel, als auch ein Befall proximaler Darmabschnitte zuzunehmen (Jun & Stollman, 2002).

Bislang ist noch unklar, warum in Asien umgekehrte Verhältnisse vorliegen und dort die „Rechtsdivertikulose“ (65 % Divertikulose des Zäkums) häufiger vorkommt (Rosenbusch et al., 1993; Schumpelick & Kasperk, 2001).

### **1.2.4 Klinik**

Die Divertikulose verläuft bei einem Großteil der Patienten (> 70 %) asymptomatisch. Häufig wird sie lediglich als Zufallsbefund bei einer Koloskopie erhoben (Arastéh & Baenkler, 2013; Gerok, 2007). Wenn eine Symptomatik besteht, ist diese meist unspezifisch und könnte auch auf das irritable Kolon hinweisen. Einige Patienten geben abdominelle Schmerzen, Unwohlsein, Flatulenzen und



Stuhlunregelmäßigkeiten an. Häufig besteht anamnestisch eine habituelle Obstipation. Aufgrund der Nähe zur Harnblase können auch dysurische Beschwerden auftreten (Kvasnovsky et al., 2017).

Von einer symptomatischen Divertikulose spricht man bei krampfartigen abdominellen Schmerzen, die meist im linken Unterbauch bestehen, Stunden bis Tage anhalten und mit einer Druckempfindlichkeit einhergehen (Caspary et al., 2005). Blutungen unterschiedlichen Ausmaßes können vorkommen und treten vor allem bei älteren Patienten auf (Gerok, 2007).

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung der Divertikulose und Divertikulitis nach Hansen und Stock und *Classification of diverticular disease (CDD)* (Kruis, 2014)

<b>Stadium</b>	<b>Hansen und Stock (1999)</b>	<b><i>Classification of diverticular disease - CDD (2014)</i></b>
<b>0</b>	Asymptomatische Divertikulose	Asymptomatische Divertikulose
<b>I</b>	Akute, unkomplizierte Divertikulitis	Akute, unkomplizierte Divertikulitis  Ia: Ohne Umgebungsreaktion Ib: Mit phlegmonöser Umgebungsreaktion
<b>II</b>	Akute, komplizierte Divertikulitis  IIa: Peridivertikulitis mit Phlegmone IIb: Abszess/Fistel/Gedechte Perforation IIc: Freie Perforation	Akute, komplizierte Divertikulitis  IIa: Mikroabszess  IIb: Makroabszess  IIc: Freie Perforation
<b>III</b>	Chronisch-rezidivierende Divertikulitis	Chronische Divertikelkrankheit  IIIa: Symptomatische, unkomplizierte Divertikelkrankheit IIIb: Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen IIIc: Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen
<b>IV</b>	Nicht vorhanden	Divertikelblutung

### **1.2.5 Diagnostik**

Divertikel zeigen sich meist als Zufallsbefunde einer Koloskopie. Die Divertikulose lässt sich endoskopisch und radiologisch darstellen. Die Endoskopie bietet den Vorteil gleichzeitig ein Kolonkarzinom als wichtigste Differentialdiagnose ausschließen zu können. Anamnestisch sollte erfragt werden, ob Beschwerden durch Divertikel vorliegen und ob Komplikationen zu erwarten sind. Insbesondere sollte nach Medikamenten mit schädigendem Potential (u.a. NSAR, Immunsuppressiva) und Tabakkonsum gefragt werden (Kruis, 2014).

### **1.2.6 Therapie**

Eine Therapiemöglichkeit zur „Rückbildung“ der Divertikel besteht nicht. Zur Prophylaxe des Fortschreitens der Divertikulose und zur Verhinderung der Komplikationen, werden stuhlregulierende Maßnahmen empfohlen. Hierzu dient zum Beispiel ballaststoffreiche Kost unter Zusatz von Weizenkleie oder Quellmitteln (Mukofalk, Agiocur) bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr (Claassen et al., 2006). Der Verzehr von fetthaltiger Nahrung und rotem Fleisch sollte reduziert werden. Laxantien können den Stuhl aufweichen und damit Komplikationen durch Stuhlretention in den Divertikeln vorbeugen (Arastéh & Baenkler, 2013). Schmerzen können durch lokale Wärmeanwendung gelindert werden, zusätzlich kommen auch Anticholinergika, Spasmolytika, sowie Analgetika zum Einsatz (Arastéh & Baenkler, 2013; Claassen et al., 2006). Eine prophylaktische Operation bei nicht-symptomatischer Divertikulose ist nicht indiziert (Hirner et al., 2004).

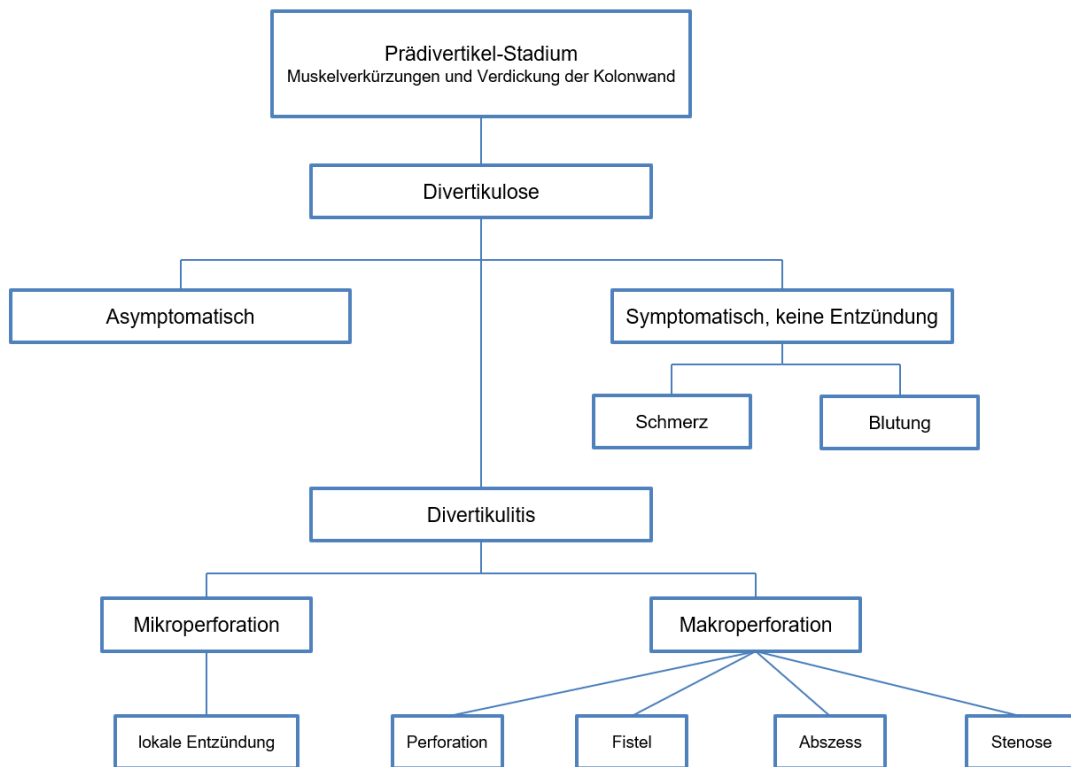
## **1.3 Divertikulitis**

Als Divertikulitis wird die Entzündung eines Divertikels bezeichnet. Es entzünden sich vor allem inkomplette bzw. intramurale Divertikel. Diese befinden sich innerhalb der Ringmuskelschicht und es erfolgt keine komplette Herniation zur Darmschleimhaut. Der enge Divertikelhals verhindert zum einen die Entleerung des mit Fäzes gefüllten Divertikelsacks und zum anderen die suffiziente Durchblutung des prolabierte Gewebes (Germer et al., 2018; Wedel et al., 2015).

Die Divertikulitis ist die häufigste Komplikation der Divertikulose. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 10 - 25 % der Divertikulose-Patienten eine akute Divertikulitis entwickeln. Als initiales Ereignis ist die Mikroperforation eines Divertikels zu betrachten, die zur Peridivertikulitis oder Phlegmone führt. Dies wird als unkomplizierte Divertikulitis bezeichnet. Als Folge der initialen Schleimhautulzerationen können Abszesse entstehen, die zu peridivertikulitischen Entzündungsherden, Fistelbildungen oder Darmwandperforationen führen können. Treten diese Komplikationen auf, wird von einer komplizierten Divertikulitis gesprochen (Caspary et al., 2005).

Nach Abklingen der akuten Entzündung entstehen häufig lokale Vernarbungen und fibrotische Verhärtungen der Darmwand, die bis zur Stenosierung des betroffenen Darmabschnittes führen können (Genser et al., 2013; Mizrahi et al., 2018).

Ca. 10 bis 25 % der Patienten mit asymptomatischer Divertikulose entwickeln im Laufe ihres Lebens eine symptomatische Episode einer Divertikulitis oder Divertikelblutung (Stollman & Raskin, 1999; Weizman & Nguyen, 2011). Ca. 20 % dieser Patienten erkranken mehrfach. Etwa 25 % aller Divertikulitis-Patienten erleiden eine komplizierte Divertikulitis und bei 15 % kommt es zu Komplikationen wie Abszessen, Fisteln oder Perforationen (Bogardus, 2006; Tursi, 2011). 5 bis 10 % der Betroffenen erleiden Blutungskomplikationen und es stellt sich die Indikation zur Operation (Hirner et al., 2004). Während man früher davon ausging, dass das Risiko einer komplizierten Divertikulitis mit der Anzahl der akuten Episoden steigt, so spricht die heutige Datenlage dagegen (Rahden & Germer, 2012).



**Abb. 3:** Die Divertikelerkrankung und ihre Komplikationen (Caspary et al., 2005)

### 1.3.1 Klinik

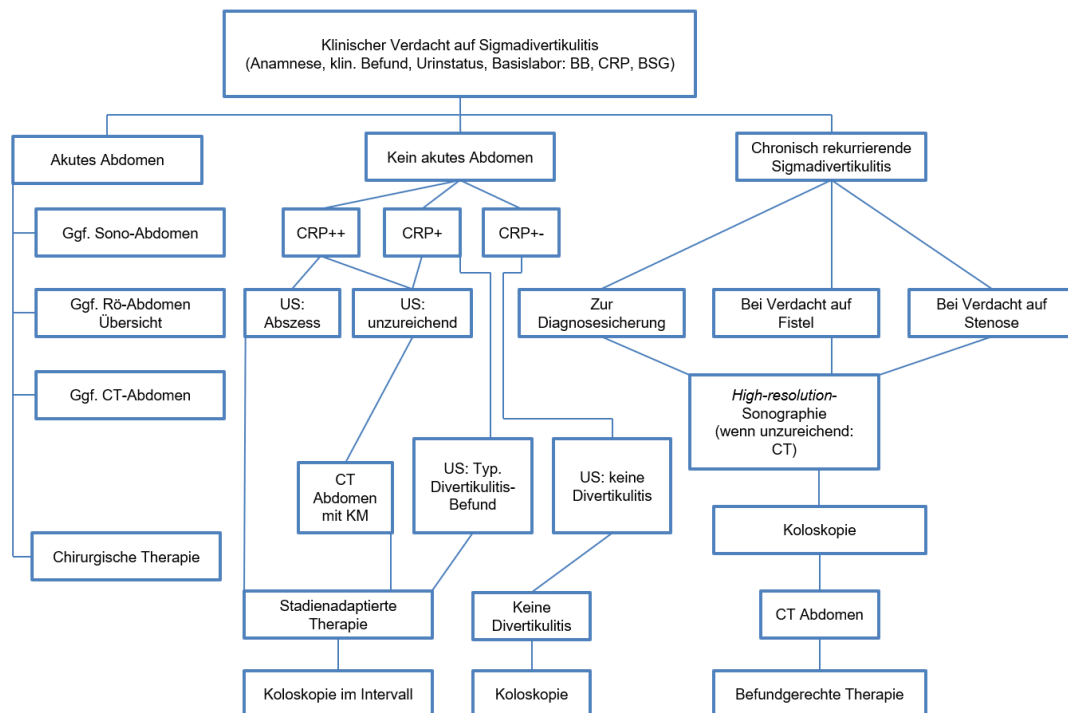
Die Divertikulitis kann sich als hochakutes Krankheitsbild präsentieren. Typische Beschwerden von Patienten mit akuter Divertikulitis sind Schmerzen im linken Unterbauch und Fieber. Oft treten erhöhte Entzündungsparameter auf. Zudem bestehen auch häufig Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, aber auch Diarrhö und Dysurie. Eine walzenförmige Resistenz kann tastbar sein. Da die Divertikulitis meist am Sigma-Descendens-Übergang auftritt, spricht man auch von der "Linksseitenappendizitis" (Arastéh & Baenkler, 2013; Germer et al., 2018). Bei ca. 25 % der Patienten mit einer akuten Divertikulitis kommt es zu Blutbeimengungen des Stuhls. Nicht selten zeigt sich eine Ileussyptomatik (Gerok, 2007).

Atypische und eher symptomarme Verläufe finden sich insbesondere bei immunsupprimierten Patienten und Patienten höheren Alters (Caspary et al., 2005).

### 1.3.2 Diagnostik

Am Anfang jeder diagnostischen Abklärung einer Divertikulitis sollte eine gründliche körperliche Untersuchung und ausführliche Anamneseerhebung stehen. Zur Diagnosestellung der akuten Divertikulitis sind die qualifizierte abdominelle Sonographie und die Computertomographie die Methoden der Wahl (Kruis et al., 2014). In der Laboruntersuchung, welche in der Frühphase durchgeführt werden sollte, dienen der Anstieg des klassischen Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein) und die BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) sowie eine Leukozytose, eventuell mit deutlicher Linksverschiebung, als Indikatoren der Entzündungsaktivität (Arastéh & Baenkler, 2013; Gerok, 2007; Herold, 2016).

Dieser Algorithmus nach Kruis et al. zeigt ein sinnvolles diagnostisches Vorgehen bei Divertikulitis:



**Abb. 4:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine Sigmadivertikulitis (Kruis, 2014)

### 1.3.3 Therapie

Die Therapie der akuten Divertikulitis richtet sich nach der genauen Einschätzung des Schweregrads gemäß der Klassifikation der aktuellen S2k-Leitlinie (Kruis, 2014). Anhand der Schwere und des Verlaufs der Symptome, der Kooperationsfähigkeit des Patienten, sowie der Möglichkeit engmaschiger ärztlicher Kontrollen und der Abwesenheit von Risikofaktoren (z.B. Alter, Nebenerkrankungen, Immunsuppression) kann eine Entscheidung getroffen werden, ob die ambulante Behandlung möglich oder eine stationäre Aufnahme erforderlich ist.

Die akute, unkomplizierte Divertikulitis wird in der täglichen Praxis meist konservativ behandelt. Eine Indikation zur operativen Therapie besteht in der Regel nicht. Meist wird eine Doppelantibiose, z. B. Cefuroxim bzw. Ciprofloxacin und Metronidazol oder Amoxicillin und Sulbactam eingesetzt (Kruis, 2014; You et al., 2019). Die Antibiotikagabe war bislang gängige Praxis vieler Kliniken, auch bei unkomplizierter Divertikulitis. Der generalisierte Einsatz von Antibiotika unterliegt nun einer vermehrt kritischen Betrachtung (Chabok et al., 2012; Huston et al., 2018; Jaung et al., 2020). Eine aktuelle Metaanalyse beschreibt das Ergebnis der Behandlung von Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis mit und ohne antibiotische Therapie. Bei Verzicht auf Antibiotikagabe verlängerte sich die Dauer des Krankenhausaufenthalts nicht signifikant. Auch die Komplikationsrate war nicht signifikant erhöht. Die Schlussfolgerung über die verschiedenen Therapiestudien war daher, dass Patienten mit milder, unkomplizierter Divertikulitis zunächst ohne antibiotische Therapie therapiert werden können (van Dijk et al., 2020).

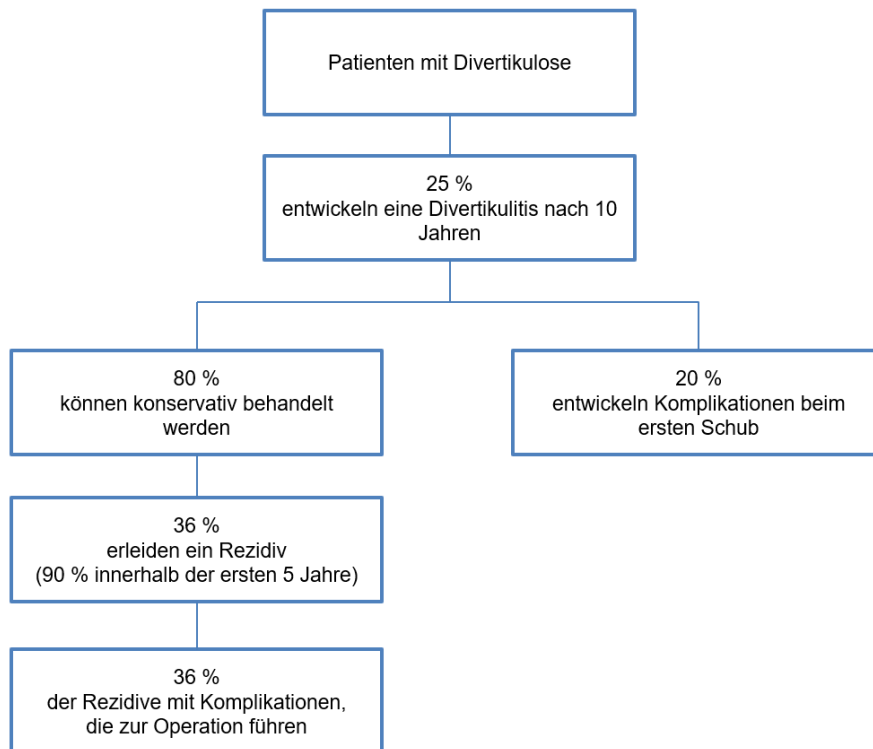
Die deutsche Leitlinie spricht bei einer unkomplizierten Divertikulitis im Stadium 1 (siehe Tabelle 1) die Kann-Empfehlung zum Verzicht auf Antibiotika aus. Eine Antibiotikatherapie sollte daher der Therapie schwerer und komplizierter Verläufe vorbehalten sein (Germer et al., 2018; Kruis, 2014). Wenn auf eine Antibiose verzichtet wird, kann ein Therapieversuch mit Mesalazin bei leichter, unkomplizierter Divertikulitis eine gute Schmerzkontrolle erreichen (Tursi, 2013).

Eine Nahrungskarenz bei akuter Divertikulitis wird kontrovers diskutiert, kann jedoch bei divertikulitis-bedingten Schmerzen eine analgetische Wirkung haben, da die Erweiterung des Darmlumens durch Stuhlfüllung die Schmerzen triggern kann.

Die Notfallindikation zur operativen Therapie besteht bei komplizierter Divertikulitis (Stadium 2) mit freier Perforation (siehe Tabelle 1). Bei unzureichender Versorgung droht hier die Peritonitis. Als Alternative zur Hartmann-Operation kann in der frühen

Phase auch eine laparoskopische Lavage mit Drainageeinlage versucht werden (Abraha et al., 2017; Ponzano et al., 2017).

Die deutsche Leitlinie empfiehlt eine elektive Operation im entzündungsfreien Intervall nach ca. 4 - 6 Wochen, da das Rezidivrisiko nach erfolgreich konservativ behandelter komplizierter Divertikulitis relativ hoch ist. Jedoch wird auch hier in der Literatur ein konservatives Prozedere diskutiert.



**Abb. 5:** Prävalenz der Komplikationen der Divertikelerkrankung (Caspary et al., 2005)

Bridoux et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2014 zeigen, dass ein konservatives Vorgehen bei komplizierter Divertikulitis möglich ist. Von den 114 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit akuter komplizierter Divertikulitis, konnten 81 vom abwartenden Verhalten der Behandler profitieren, ohne dass es bei ihnen zu einem weiteren Krankenhausaufenthalt kam. Von diesen 81 Patienten, traten bei 13 Patienten abdominelle Beschwerden auf, 68 Patienten blieben im weiteren Verlauf asymptomatisch. Bridoux und Kollegen schlussfolgerten, dass zur Indikationsstellung der Resektion des betroffenen Darmabschnitts, nicht allein die Divertikulitisepisode *per se* herangezogen werden sollte, sondern auch weitere individuelle Faktoren betrachtet werden müssen (Bridoux et al., 2014).

Auch Fistelbildungen und Stenosen können Indikationen für ein operatives Vorgehen sein (Bolkenstein et al., 2017). Eine Divertikelblutung stellt dagegen oft keine Notwendigkeit zur Operation dar. Divertikelblutungen sistieren meist spontan und oft ist eine endoskopische Behandlung, bei geringem Rezidivrisiko möglich (Taki et al., 2017). Lediglich eine nicht beherrschbare Blutung mit Transfusionsbedarf stellt die Indikation zur Notfalloperation dar (Fejleh & Tabibian, 2020).

## **1.4 Ätiologie und Risikofaktoren der Divertikulose**

Die Divertikelerkrankung gehört mittlerweile zu den häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen mit zum Teil erheblicher Morbidität und gesundheitsökonomischen Belastungen. Trotz dessen finden sich im Gegensatz zu anderen Volkskrankheiten, wie dem Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus oder der koronaren Herzkrankheit, nur wenige Literaturdaten zur Pathogenese der Divertikulose.

Die Entstehung der Divertikulose mitsamt ihren Komplikationen geschieht multifaktoriell. Hierbei spielen genetische Ursachen, Auswirkungen des Lebensstil, bestimmte Muster der Schleimhautentzündung und neuromuskuläre Funktionsstörungen eine Rolle (Kupcinskas et al., 2019).

### **1.4.1 Beeinflussbare Risikofaktoren**

#### **1.4.1.1 Ernährung und die besondere Rolle der Ballaststoffe**

Eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Divertikeln spielt die Ernährung. Wegweisend für die Erforschung der Rolle der Ernährung an der Pathogenese der Divertikulose waren die Untersuchungen von Painter und Burkitt in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts. Eine faserarme, fettreiche und rotes Fleisch enthaltende Kost sowie ein chronischer Bewegungsmangel steigern das Risiko, an Divertikulose zu erkranken. Im Gegensatz dazu wird durch eine ballaststoffreiche Kost, reichlich Obst und Gemüse sowie körperliche Aktivität das Risiko, zu erkranken erheblich reduziert (Heller & Hackler, 1978; Painter & Burkitt, 1971, 1975). Entsprechend zeigen Vegetarier mit hoher Ballaststoffzufuhr die niedrigste Prävalenz für die Divertikelerkrankung (Commane et al., 2009).



In verschiedenen Studien stellten Painter und Burkitt die Hypothese auf, dass Divertikulose durch zu hohe intraluminale Drücke, welche durch einen diätetischen Ballaststoffmangel hervorgerufen wurden, entsteht. Sie machten die Beobachtung, dass die Häufigkeit der Divertikelerkrankung dramatisch anstieg, nachdem es im Zuge der Industrialisierung zur Umstellung der Ernährung auf ballaststoffarme Kost gekommen war. In Regionen mit traditionell eher ballaststoffreicher Ernährung wie Afrika oder Asien ist die Prävalenz dagegen deutlich geringer (Painter & Burkitt, 1971, 1975; Painter & Truelove, 1964). Eindrücklich war hierzu die Feststellung, dass Einwanderer aus Ländern mit niedriger Prävalenz nach Übernahme der westlichen Ernährungsgewohnheiten einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit der Divertikelerkrankung mit Angleichung der bei den Einheimischen bestehenden Inzidenz zeigten (Sato et al., 1976; Stemmermann et al., 1985). Dasselbe Phänomen wurde auch in Afrika beobachtet. In ländlichen Regionen, mit überwiegend ballaststoffreicher Ernährung, tritt hier die Divertikulose nur selten auf (Rahden & Germer, 2012). Personen, die aus dieser ländlichen Umgebung in Städte zogen, waren jedoch häufiger von der Divertikelerkrankung betroffen (Gear et al., 1979). Painter und Burkitt prägten auch den Begriff der "Westernization" zur Beschreibung von Lebensstilfaktoren, die die Inzidenz der Divertikelerkrankung steigern (Painter & Burkitt, 1971).

Eine verminderte Aufnahme von Ballaststoffen, führt zur Verkleinerung des Stuhlvolumens. Dadurch kommt es zur Engstellung des Kolonlumens. Ausgehend vom Laplace-Gesetz für Hohlorgane, nach dem sich der Druck in einem Zylinder invers proportional zum Radius verhält, können sich in einem kleineren Darmlumen deutlich höhere Drücke aufbauen. Diese erhöhten Drücke leisten der Divertikelbildung Vorschub (Wedel et al., 2015). Dies gilt insbesondere für die Hochdruckzone des Kolons: die rektosigmoidale Übergangszone (Stollman & Raskin, 1999).

Eine ballaststoffreiche Ernährung scheint vor der Ausbildung von Divertikeln zu schützen. Allerdings besteht kein gesicherter Anhalt dafür, dass bei bereits bestehender Divertikulose diätetische Maßnahmen das Auftreten von Beschwerden, d.h. einen symptomatischen Verlauf, verhindern können (Bassotti et al., 2003). Auch Peery und Kollegen fanden in einer Querschnittsstudie mit 2.104 Teilnehmer keinen protektiven Effekt einer ballaststoffreichen Diät, sondern stellten sogar die pathogenetische Bedeutung der ballaststoffreichen Ernährung in Frage (Peery et al., 2012).

Für den Vergleich zwischen einer liberalisierten und eingeschränkten Ballaststoffernährung für die stationäre Behandlung zur Verbesserung der

Krankenhausverweildauer, der Genesung, der gastrointestinalen Symptome und des Wiederauftretens liegt keine gesicherte Evidenzqualität vor (Dahl et al., 2018).

Eberhardt et al. beschrieben in einer 2019 durchgeführten Metaanalyse, dass die Zufuhr von Ballaststoffen und Probiotika zur Ernährung von Patienten mit Divertikelerkrankung das Stuhlgewicht zwar erhöhte, jedoch konnte kein signifikanter Einfluss auf gastrointestinale Symptome oder die Stuhltransitzeit nachgewiesen werden. Sie schlussfolgerten, dass eine Nahrungsergänzung mit Ballaststoffen auf individueller Basis in Betracht gezogen werden sollte, um die Darmfunktion zu verbessern, während jede Empfehlung zu symbiotischen Nahrungsergänzungsmitteln weitere gut durchdachte Forschungsarbeiten erfordert (Eberhardt et al., 2019).

#### **1.4.1.2 Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsum**

Alkohol-, Koffein- und Nikotinkonsum stellen offenbar keine direkten Risikofaktoren für die Divertikulose dar (Pigott et al, 1995). Allerdings legen verschiedene Studien einen besonderen Zusammenhang des Rauchens mit schweren komplizierten Verlaufsformen der Divertikelkrankheit, wie z.B. der Perforation nahe (Humes, 2012; Papagrigroriadis et al., 1999; Turunen et al., 2010; Usai et al., 2011). Auch Hjern und Kollegen beschreiben den Zusammenhang zwischen intensivem Rauchen und Divertikulose (Hjern et al., 2012). Dieses Ergebnis konnte in einer Studie von Kupcinkas et al. aus dem Jahr 2019 bestätigt werden (Kupcinkas et al., 2019).

#### **1.4.1.3 Physische Aktivität**

Die Rolle der physischen Aktivität an der Pathogenese der Divertikelerkrankung wird kontrovers diskutiert. Bewegung im Allgemeinen und Kraftübungen im Speziellen können das Auftreten einer symptomatischen Divertikulose vermindern. Das Risiko, zu erkranken besteht vor allem in der Kombination aus einem physisch inaktivem Lebensstil und ballaststoffarmer Ernährung (Pigott et al, 1995). In einer schwedischen Publikation wurde für Frauen ein um 42 % erhöhtes Risiko für die Divertikelerkrankung bei einem Trainingsaufwand von  $\leq 30$  min/Tag gegenüber der Gruppe, die  $> 30$  min/Tag übte gefunden (Hjern et al., 2012; Kupcinkas et al., 2019).

In der Studie von Peery et al. mit 2.104 Teilnehmern wurde kein Zusammenhang zwischen Divertikulose und körperlicher Aktivität gefunden (Peery et al., 2013).

Mahayekhi et al. wiesen in einer koloskopiebasierten Kohorte nach, dass vor allem Adipositas, gemessen am BMI, auch nach Anpassung an traditionelle Risikofaktoren, signifikant mit einem erhöhten Risiko für die Divertikulose des Kolons assoziiert ist. Die Divertikuloserate war in dieser Studie bei Personen mit höherer körperlicher Aktivität niedriger, wobei das Ergebnis keine statistische Signifikanz erreichte (Mashayekhi et al., 2018).

#### **1.4.1.4 Körpergewicht**

Patienten mit Übergewicht scheinen ein höheres Risiko zu tragen, an Divertikulose zu erkranken (Mashayekhi et al., 2018). In einer israelischen Koloskopie-basierten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 3.175 Probanden war Adipositas mit einem BMI > 30 mit einem 1,4-fach erhöhten Risiko für das Bestehen einer Divertikulose assoziiert (Kopylov et al., 2012). Auch wenn die genauen Faktoren noch unklar sind, scheinen der erhöhte intraabdominelle Druck, ein verändertes Zytokin-Profil (Shoelsen et al, 2007) und eine veränderte Mikroflora des Darms (Ley et al, 2006) zur Entstehung von Divertikulose beizutragen (Rahden, Germer, 2012).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 konnte zeigen, dass bereits ein moderater Anstieg des BMI das Auftreten der Divertikelerkrankung und ihrer Komplikationen begünstigt (Aune et al., 2017).

Pathogenetisch besteht dabei die Vorstellung, dass eine Über- und Fehlernährung zur Erweiterung und Verfettung viszeraler Gefäßkanäle führt. Präformierte Schwachstellen entlang der Blutgefäßscheiden können nun als Bruchpforten für die Mukosaherniation fungieren (Rintelen et al., 2015).

Die zentrale Fettleibigkeit hat möglicherweise durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus dem viszeralen Fettgewebe eine besondere Bedeutung bei der Entstehung der Divertikelerkrankung (Hjern et al., 2012; Strate, 2012).

## 1.4.2 Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren

### 1.4.2.1 Strukturelle Veränderungen der Darmwand

Neben einem erhöhten intraluminalen Druck im Kolon, ist zur Ausbildung einer Ausstülpung der Schleimhaut auch eine geschwächte Darmwand notwendig. Durch einen altersbedingt nachlassenden Gewebeturgor, Fettschwund und Bindegewebsatrophie können sich die präformierten Schwachstellen entlang der Blutgefäßcheiden so weitens, dass sie als Bruchpforten für die Ausstülpung der Mukosa wirken. Außerdem kann auch eine generelle, altersunabhängige Bindegewebschwäche der Darmwand für die Herniation verantwortlich gemacht werden (Stollman & Raskin, 1999; Wedel et al., 2015).

Dass eine Störung des Bindegewebes und die damit einhergehenden Strukturstörungen der Darmwand zur Ausbildung von Divertikeln prädestinieren, wird eindrücklich durch das gehäufte Auftreten von Divertikeln bei Patienten mit systemischen Bindegewebskrankungen gezeigt, wie z.B. beim Ehlers-Danlos- oder beim Marfan-Syndrom (Beighton et al., 1969; Rintelen et al., 2015; Suster et al., 1984). Die Darmwand unterliegt, wie andere innere Organe auch, einem im Alter zunehmend veränderten Stoffwechsel der extrazellulären Matrix (EZM). Ab dem 40. Lebensjahr lässt sich eine erhöhte Quervernetzung der Kollagenfibrillen („*cross-linking*“) beobachten. Bei Patienten mit Divertikulose sind diese Quervernetzungen deutlich ausgeprägter als bei einem gleichaltrigen Patientenkollektiv (Wess et al., 1995). Dies führt zu einer größeren Rigidität der Darmwand. Intraluminale Drücke können vom Darmrohr schlechter ausgeglichen werden und so ist es anfälliger für die Ausbildung von Divertikeln (Mimura et al., 2002). Bei Patienten mit Divertikulose liegen außerdem Veränderungen der für den Kollagenstoffwechsel verantwortlichen Matrixmetalloproteinasen vor (Rosemar et al., 2007; Stumpf et al., 2001).

Stumpf et al. und Bode et al. berichteten auch über eine erhöhte Synthese des weniger stabilen Kollagens (Typ III) statt der Synthese des reifen und stabilen Kollagens (Typ I) bei Patienten mit Divertikulose. Dies kann ebenfalls zu einer Schwächung der Darmwand führen (Bode et al., 2000; Stumpf et al., 2001).

Des Weiteren wurde bei Patienten, die Divertikel aufwiesen, eine Verdickung der Tunica muscularis und zwar sowohl der Ring- als auch Längsmuskulatur, gefunden (Morson, 1963). Auch eine vermehrte Einlagerung von Elastin in die Darmwand konnte festgestellt werden. Diese Veränderung betrifft vor allem die Längsmuskelschicht. Die Ringmuskelschicht zeigt dagegen einen normalen

Elastingehalt auf und verdickt sich offenbar infolge des komprimierenden TÄnienzugs (Golder et al., 2007; Whiteway & Morson, 1985).

#### **1.4.2.2 Funktionelle Veränderungen der Darmwand**

Bei der Entstehung eines Divertikels ist vor allem ein erhöhter intraluminaler Druck, mit der die Schleimhaut durch die Darmwand nach außen geschoben wird treibende Kraft. Painter et al. konnten bereits in den Sechzigerjahren durch simultane Manometrie und Röntgenuntersuchungen verstärkte Hypersegmentationsbewegungen mit Ausbildung von Hochdruckkammern im Darmrohr bei Patienten mit Divertikulose nachweisen (Painter & Truelove, 1964).

Zudem zeigten symptomatische Divertikelträger einen erhöhten Motilitätsindex, während Patienten mit asymptomatischer Divertikulose normale Druckverläufe aufwiesen (Cortesini & Pantalone, 1991). Die Phasen der erhöhten Druckaktivität sind bei Patienten mit Divertikulose verlängert und treten häufig mit krampfartigen abdominalen Schmerzen auf (Bassotti et al., 2003).

Bassotti et al. zeigten auch, dass diese starken, chronisch-segmentalen Kontraktionen, zu einer Ziehharmonika-ähnlichen Kolonwand („Blasen- bzw. Ziehharmonika-Kolon“) führen können (Bassotti et al., 2001).

Weitere Motilitätsstudien konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen der Divertikulose und einer Hochdruckaktivität des Kolons nachweisen (Weinreich et al., 1977).

Verschiedene neuropathologische und neurophysiologische Befunde legen außerdem die Hypothese nahe, dass der Divertikelerkrankung eine intestinale Innervationsstörung zugrunde liegt. Diese führt zu abnormen Motilitätsmustern und prädestiniert die Darmwand zur Ausbildung von Divertikeln. Macbeth und Hawthorne fanden morphologische Auffälligkeiten im Plexus myentericus bei Patienten mit Divertikulose (Macbeth & Hawthorne, 1965). Andere Studien konnten bei Patienten mit Divertikulose eine signifikante Abnahme der myenterischen Nervenzelldichte (Hypoganglionose), des glialen Gewebes und der intramuskulären Nervenfaserdichte nachweisen (Bassotti et al., 2005; Deduchovas et al., 2008; Iwase et al., 2005; Wedel et al., 2010).

Diese morphologischen Veränderungen des enterischen Nervensystems spiegeln sich in funktionellen Defiziten wider. Bei Patienten mit Divertikulose wurden Störungen des cholinergen (Golder et al., 2003; Huizinga et al., 1999) und nitrergen Systems

(Golder et al., 2007; Tomita et al., 2000), sowie eine verminderte Wirkung von Tachykininen (Burcher et al., 2008; Maselli et al., 2004) und Endocannabinoiden (Guagnini et al., 2006) bei In-vitro-Untersuchungen der Darmmuskulatur gefunden.

**Tabelle 2:** Strukturelle und funktionelle Veränderungen der Darmwand bei der Divertikelerkrankung (Wedel et al., 2015)

<b>Bindegewebe des Darms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunahme des allgemeinen Bindegewebsinhalts</li> <li>• Veränderte Zusammensetzung der Kollagene</li> <li>• Zunahme der Vernetzung der Kollagenfasern</li> <li>• Zunahme der Elastinfasern</li> <li>• Gestörter Bindegewebsstoffwechsel</li> </ul>
<b>Darmmuskulatur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdickung der zirkulären und longitudinalen Muskulatur („Myochosis coli“)</li> <li>• Gestörte Architektur der Muskelfasern</li> <li>• Verlust von Myofilamenten</li> <li>• Fibrotische Degeneration</li> </ul>
<b>Enterisches Nervensystem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligo-neuronale Hypoganglionose</li> <li>• Ungleichgewicht von Neurotransmittern und Rezeptoren</li> <li>• Mangel an neurotrophen Faktoren</li> <li>• Remodeling von Nervenfasern</li> <li>• Zunahme des schmerzvermittelnden Neurotransmittersystems</li> <li>• Verlust von intestinalen Cajalzellen</li> </ul>
<b>Intestinale Motilität <i>in vivo</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunahme des intraluminalen Drucks</li> <li>• Zunahme des Motilitätsindex</li> <li>• Zunahme von hochamplitudigen Kontraktionen</li> <li>• Viszerale Hypersensitivität</li> </ul>
<b>Intestinale Motilität <i>in vitro</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderte spontane Kontraktionsmuster</li> <li>• Abnahme der nitrergen Relaxation</li> <li>• Zunahme der Kontraktion</li> </ul>

### **1.4.2.3 Fecolith-Hypothese**

Kotsteine entstehen nach Retention und Eindickung von Kot in den Divertikeln. Bei der Fecolith-Hypothese wird davon ausgegangen, dass sich Kotsteine im Kolon einklemmen und es so zu Drucknekrosen mit anschließender Abszessbildung kommt (Rahden & Germer, 2012). Der Entzündungsprozess kann auf die Umgebung übergreifen und so auch zu Stenosen, Fisteln oder gar zur Perforation führen (Arastéh, 2013).

## **1.5 Möglicher Einfluss genetischer Risikofaktoren auf die Divertikelerkrankung**

Lange Zeit wurde die Pathogenese der Divertikelerkrankung weitgehend auf umweltbedingte Risikofaktoren, wie die Ernährung zurückgeführt, bis neuere epidemiologische Daten auf den zusätzlichen Beitrag genetischer Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung hinwiesen. Zunächst weisen die topographischen Unterschiede der Prävalenz, die sich innerhalb ethnischer Gruppen unterscheidet, auf genetische Risikofaktoren für die Divertikulose hin. Untersuchungen von Geschwistern (siehe Kapitel 1.5.1) und familiären Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung stützen diese Hypothese (Commane et al., 2009).

Hinzu kommen anatomische Beobachtungen. Die Divertikulose ist in den westlichen Ländern am häufigsten im linken Kolon lokalisiert, während sie in asiatischen Ländern vorwiegend im rechten Kolon lokalisiert ist (Rajendra & Ho, 2005). Darüber hinaus legen Studien zur Migration der Bevölkerung nahe, dass es trotz der Übernahme neuer Umweltfaktoren durch die Bevölkerung, möglicherweise keine nachträglichen Veränderungen in der Inzidenz der Divertikulose gibt (Rezapour et al., 2018). Eine Studie zeigte, dass türkische Migranten in der Zaanstreek-Region in den Niederlanden eine viel geringere Inzidenz von Divertikulose aufweisen als die einheimische niederländische Bevölkerung, nämlich 7,5 % im Vergleich zu 50 % (Loffeld, 2005). Auch in der japanischen Bevölkerung, die auf Hawaii lebt und sich westlicher ernährt, bleiben die Divertikel vorwiegend rechtsseitig (Stemmermann, 1970).

Die Divertikelerkrankung tritt häufig zusammen mit genetischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der polyzystischen Nierenerkrankung auf (Sharp et al., 1999). Außerdem weist die erhöhte Inzidenz der Divertikulose bei Patienten mit einer erblich bedingten



Bindegewebschwäche auf einen Einfluss genetischer Faktoren hin (Pepin et al., 2000; Scheff et al., 1980). So weisen zum Beispiel Patienten, die am Marfan-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom oder dem WBS leiden, signifikant häufiger und früher Divertikel auf (Leganger et al., 2016; Morris et al., 1990; Suster et al., 1984; Thomas et al., 2008). Diesen Erkrankungen ist gemein, dass sie mit der Ausprägung einer fehlerhaften bindegewebigen Matrix verbunden sind. Störungen in der EZM, bewirken eine Ansammlung von Elastin oder Kollagen in der glatten Muskulatur des Darms, was auch eine Voraussetzung bei der Entstehung sporadischer Divertikel zu sein scheint (Commane et al., 2009).

Der Anteil genetischer Faktoren an der Entstehung von Divertikeln wird derzeit auf ca. 40 % geschätzt, dagegen tragen Umweltfaktoren zu ca. 60 % zur Entstehung der Erkrankung bei (Granlund et al., 2012).

### **1.5.1 Familiäre Risikofaktoren**

Verschiedene klinische Fallberichte wiesen auf familiäre Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung hin. Insbesondere die Fallbeschreibungen bei Geschwistern und Zwillingen weisen darauf hin, dass eine genetische Komponente bei diesen Krankheitsfällen anzunehmen ist. Richtungsweisend sind hierbei die familiäre Häufung und das atypische Auftreten von Divertikeln und deren Komplikationen bei meist jüngeren Patienten.

Bereits 1946 berichtete Harold L. Schlotthauer über sieben amerikanische Brüder im Alter zwischen 40 und 70 Jahren, die an Divertikulose erkrankten, ihre beiden Schwestern blieben jedoch unbetroffen (Schlotthauer, 1946). Omojale und Mangete beschrieben drei Geschwister mit Divertikulose in einer Bevölkerungsgruppe Nigerias mit sehr niedriger Prävalenz der Divertikulose (Omojola & Mangete, 1988). Claassen et al. beschrieben zwei 20-jährige Geschwister in Holland, bei denen Divertikulose auftrat. Zudem wurde bei ihnen eine Hypermotilität der Gelenke festgestellt, vielleicht ein Hinweis auf eine Bindegewebserkrankung (Claassen et al., 2006).

Diese Fallberichte veranlassten zur Prüfung der familiären bzw. genetischen Ätiologie der Divertikelerkrankung. In Dänemark und Schweden wurden umfangreiche nationale Patientenregister geführt, in denen detaillierte Informationen zu Erkrankungen und familiären Beziehungen miteinander korreliert werden können.

In einer populationsbasierten Studie in Dänemark wurden 10.420 Geschwister und 923 Zwillinge untersucht. Das relative Risiko, an Divertikulose zu erkranken lag bei

den Geschwistern des Index-Patienten bei 2,92 (95 % Konfidenzintervall (CI), 2,50 - 3,39). Dies bedeutet, dass Geschwister von Divertikulosepatienten ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko haben, ebenfalls zu erkranken. Bei Zwillingen zeigten sich noch beeindruckendere Ergebnisse. Die Konkordanzraten lagen bei den monozygoten Zwillingen etwa doppelt so hoch wie bei den dizygoten Zwillingen. Das relative Risiko des Zwillings eines Indexpatienten betrug 14,5 (95 % CI, 8,9 - 23) für eineiige und 5,5 (95 % CI, 3,3 - 8,6) für zweieiige Zwillinge. Die Autoren der Studie wiesen auf den demzufolge großen Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Divertikelerkrankung hin und nahmen an, dass ca. 50 % der Wahrscheinlichkeit an Divertikulose zu erkranken, auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (Strate et al., 2013).

Ein ähnliches Ergebnis konnte auch in einer skandinavischen Zwillingsstudie erreicht werden. In dieser wurde das schwedische Krankenhauspatientenregister mit dem Zwillingsregister verbunden. Hierbei konnten alle Zwillingspaare mit der Diagnose Divertikelerkrankung, die zwischen 1886 - 1980 geboren wurden, identifiziert werden. Von 104.452 Zwillingen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, trugen 2.296 die Diagnose einer Divertikelerkrankung. Die Odds-Ratio für die Entwicklung der Divertikelerkrankung für den zweiten Zwillings betrug 7,15 (95 % CI, 4,82 - 10,61) für monozygote Zwillinge und 3,2 (95 % CI, 2,21 - 4,63) für dizygoten Zwillinge gleichen Geschlechts. Die Autoren vermuteten einen Anteil der erblichen Faktoren an der Divertikelentstehung von 40 % (Granlund et al., 2012).

Geschwister wachsen mit denselben Gegebenheiten der Umwelt auf, was helfen könnte die familiären Muster der Divertikulose zu erklären. Dies trifft nicht für Fallberichte von Geschwistern mit Divertikulose in Populationen mit sehr niedriger Prävalenz oder das Auftreten der Divertikulose in sehr jungem Alter zu. Natürlich könnten diese Fallberichte statistische Raritäten darstellen. Jedoch spricht ihre Verknüpfung mit dem Alter der Patienten bei Auftreten der Erkrankung und die Beobachtung der anatomischen Gegebenheiten der Divertikulose eher für eine genetische Komponente der Divertikelerkrankung (Commane et al., 2009).

## **1.5.2 Assoziation der Divertikulose mit genetischen Erkrankungen**

Es gibt Assoziationen zwischen einigen seltenen genetischen Erkrankungen und der Divertikulose. Zu diesen Erkrankungen zählen das Marfan-Syndrom (Clunie & Mason, 1962; Eliashar et al., 1998), das Ehlers-Danlos-Syndrom (Bristow et al., 2005; Lindor & Bristow, 2005), das Williams-Beuren-Syndrom (WBS) (Deshpande et al., 2005), das Coffin-Lowry-Syndrom (Machin et al., 1987) sowie die polyzystische Nierenerkrankung (Lederman et al., 2000). Diesen Syndromen gemeinsam sind Defekte des Aufbaus des Bindegewebes bzw. der EZM. Dabei entwickeln die Betroffenen die Kolondivertikel bereits in einem jüngeren Lebensalter (Afzal & Thomson, 2002; Jun & Stollman, 2002).

### **1.5.2.1 Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom**

Das Marfan-Syndrom ist eine Bindegewebserkrankung die autosomal-dominant vererbt wird oder als Neumutation auftritt. Die Erkrankung entsteht durch einen Gendefekt auf dem langen Arm des Chromosoms 15. Durch eine Mutation im Fibrillin-1-Gen kommt es zu defekter Mikrofibrillen-Synthese, die zu multiplen pathologischen Veränderungen verschiedener Organsysteme führt (Sakai et al., 2016). Charakteristisch finden sich bei den Patienten ein Hochwuchs, sehr lange und dünne Extremitäten, sog. Spinnenfinger (Arachnodaktylie), eine Hyperelastizität der Gelenke, Thoraxdeformitäten, ein meist längliches Gesicht, ein sehr hoher Gaumen, sowie Fehlbildungen von Herz und Aorta (insbesondere Aneurysmata und Dissektionen). 80 % der Patienten haben Subluxationen der Augenlinsen und häufig eine deutliche Myopie (Bitterman & Sponseller, 2017; Dietz, 1993; Siegenthalers Differenzialdiagnose, 2005).

Auch beim Ehlers-Danlos-Syndrom kommt es zu einer fehlerhaften Synthese des Bindegewebes. Die unterschiedlichen Ausprägungen beruhen im Wesentlichen auf Mutationen im Kollagen 1, 3 und 5. Diese autosomal-dominant/-rezessiv oder X-chromosomal vererbte, heterogene Gruppe von Erkrankungen manifestiert sich unter anderem durch Hyperelastizität der Haut und der Gelenke sowie durch Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine leichte Verletzbarkeit des Gefäßsystems und der Haut. Leichte und spontane Blutungen sind

richtungsweisend für dieses Syndrom. Die Hämophilie stellt daher die wichtigste Differentialdiagnose dar (Arastéh & Baenkler, 2013; Bowen et al., 2017).

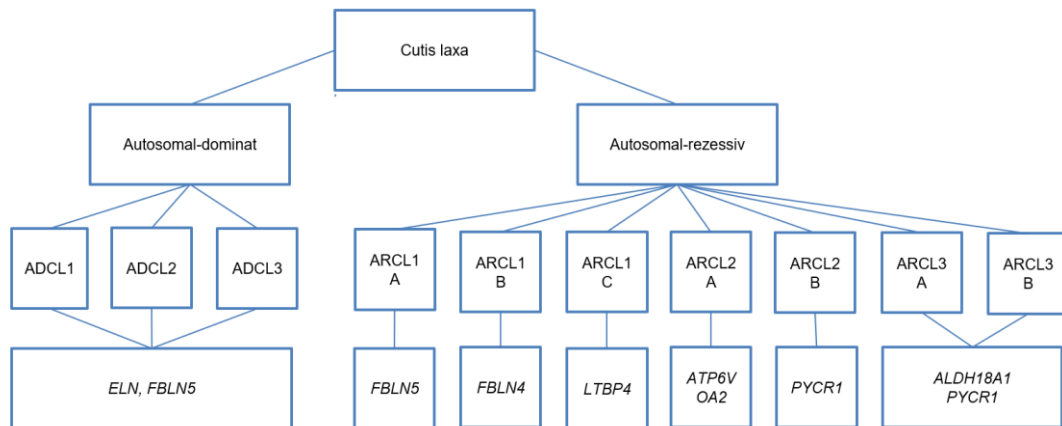
Diese Krankheiten zeigen eindrücklich, wie strukturelle Veränderungen der Darmwand durch einen veränderten Fibrillin- oder Kollagenstoffwechsel, zur Ausbildung von Divertikeln beitragen.

### **1.5.2.2 Cutis laxa**

Cutis laxa („lockere Haut“) umfasst eine genetisch heterogene Gruppe von Bindegewebserkrankungen. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass die Haut der Patienten locker und faltig ist, sie erscheint überschüssig und unelastisch.

Verursacht wird diese Laxheit der Haut durch eine fehlerhafte Elastinsynthese oder strukturelle Anomalien der EZM (Morava et al., 2009). Im Gegensatz zur hyperelastischen Haut beim Ehlers-Danlos-Syndrom, wirkt sie wie ein zu großes „Übergewand“, das sich in Falten abheben lässt, ohne dass diese zurückschnellen. Bei Patienten mit Cutis laxa kommt es auch zu Skelett - und Entwicklungsanomalien. In einigen Fällen sind schwere systemische Beteiligungen beschrieben. Es existieren autosomal-dominante Formen: ADCL1 (OMIM: 123700), ADCL2 (OMIM:614434) und ADCL3 (OMIM:616603) und autosomal-rezessive Formen: ARCL1A (OMIM:219100), ARCL1B (OMIM:614437), ARCL1C (OMIM:613177), ARCL2A (OMIM:219200), ARCL2B (OMIM:612940), ARCL3A (OMIM:219150) und ARCL3B (OMIM:614438). Diese sind genetisch heterogen und klinisch schwer voneinander abgrenzbar. Die wichtigste Differentialdiagnose der Cutis laxa ist das Ehlers-Danlos-Syndrom. Die Prävalenz der Cutis laxa wird auf 1:1.000.000 geschätzt, in der Literatur wurden bisher nur etwa 200 Fälle beschrieben (Kariminejad et al., 2017; Lentze et al., 2001; Morava et al., 2005).

**Abb. 6:** Unterformen der Cutis laxa und die von Mutationen betroffenen zugrunde liegenden Gene (Mohamed et al., 2014)



Das autosomal-dominante Cutis-laxa-Syndrom (ADCL) ist durch faltige, hängende und unelastische Haut charakterisiert. Typisch ist bei dieser Erkrankung auch die Beteiligung innerer Organe. Es treten Hernien, kardiovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale Divertikel und Emphyseme auf (van Maldergem et al., 1989). Die Diagnose wird oft schon in der frühen Kindheit gestellt. Faziale Dismorphiezeichen sind ein langes Philtrum, ein hoher, schmaler Kopf, lange Ohren und eine schnabelförmige Nase (Duz et al., 2017). Die ADCL ist eine heterogene Erkrankung: es fanden sich Mutationen des Elastin-Gens (*ELN*) und des Fibulin-5-Gens (*FBLN5*) (Hu et al., 2006).

Bei homozygoten Mutationen des *FBLN5*-Gens kommt es zu einer schwereren Form des Cutis-laxa-Syndroms mit weitgreifender systemischer Beteiligung (autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 1A; ARCL1A). Meist wird die ARCL1A bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Schon im frühen Kindesalter entwickeln sich Lungenemphyseme, die zum Lungenversagen führen können (Elahi et al., 2006). Auch bei Patienten mit ARCL1A wurde das vermehrte Auftreten von Divertikeln beobachtet (Callewaert & Urban, 1993). Die autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 1C (ARCL1C), auch bekannt als *LTBP4*-verwandte Cutis laxa ist assoziiert mit schweren kardiovaskulären, pulmonalen, gastrointestinalen und urogenitalen Fehlbildungen und Symptomen wie Hernien und gastrointestinalen Divertikeln (Callewaert et al., 2012; Su et al., 2015).

Die autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 2 (ARCL2A und ARCL2B) ist meist mit Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen assoziiert (Morava et al., 2005; Noordam et al., 2009; van Maldergem et al., 1989). Die ARCL2A wird durch eine Mutation im *ATP6V0A2*-Gen verursacht (Huchtagowder et al., 2009). Ursächlich für die ARCL2B sind Mutationen im *PYCR1*-Gen, welches für ein mitochondriales Enzym kodiert, das am Prolin-Stoffwechsel beteiligt ist (Guernsey et al., 2009). Es treten nur selten systemische Manifestationen, wie Lungenemphyse oder Herzerkrankungen auf. Die ARCL2A kann sich allerdings mit schweren Defekten des zentralen Nervensystems präsentieren. Zu den charakteristischen Merkmalen der ARCL2B gehören eine dreieckige dysmorphe Fazies mit progeroidem Aussehen und Mikrozephalie (Al-Gazali et al., 2001; Reversade et al., 2009).

Die autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 3 gliedert sich in ARCL3A und ARCL3B. Typ 3A wird durch eine Mutation im *ALDH18A1*-Gen oder *P5CS*-Gen verursacht (Zampatti et al., 2012). Typ 3B wird auch als De Barsy-Syndrom bezeichnet und kann sich klinisch mit neurologischen Symptomen, Dystonie, Spastizität und Augenanomalien, einschließlich Hornhauttrübung und Katarakt präsentieren. Mehrere Merkmale überschneiden sich mit der ARCL2, darunter die Hautsymptome, Gesichtszüge, Schädelanomalien und Wachstumsverzögerung. Das De Barsy-Syndrom ist genetisch heterogen und wird unter anderem durch eine Mutation im *PYCR1*-Gen verursacht. In einem einzigen Fall wurde es mit *ATP6V0A2*-Mutationen in Verbindung gebracht (Leao-Teles et al., 2010).

**Tabelle 3:** Klinische Manifestationen des Cutis-laxa-Syndroms (Berk et al., 2012; Callewaert & Urban, 1993)

Manifestation	ADCL1-3	ARCL1A	ARCL1B	ARCL1C	ARCL2A	ARCL2B	ARCL3A/B
Mutationen im Gen	<i>ELN, FBNL5</i>	<i>FBNL5</i>	<i>EFEMP2 (FBN4)</i>	<i>LTBP4</i>	<i>ATP6V0A2</i>	<i>PYCR1</i>	<i>ALDH18A1, P5CS</i>
Vererbungsmodus	autosomal dominant	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv
Darmdivertikel	+	+	-	+	-	-	-
Laxheit der Haut	+	+	+	+	+	+	+
Retrognathie	-	+	-	+	+	+	-
Hypertelorismus	-	+	-	-	-	-	-
Prominente Ohren	+	+	+	+	-	-	-
Emphyseme	+	+	+	+	-	-	-
Aortenaneurysmen	+	+	-	-	+	-	-
SVAS	-	-	+	+	-	-	-
Geschlängelte Aorta	-	+	+	-	-	-	-
Hernien	+	+	+	+	+	+	+
Blasendivertikel	-	-	+	+	+	-	-
Mentale Retardierung	-	-	-	-	+	+	+
Verzögerte motorische Entwicklung	-	+	+	+	+	-	+
Kongenitale Hüftluxation	-	+	-	-	+	+	+
Laxheit der Gelenke	-	+	-	+	+	+	+
IUGR	-	-	-	+	+	+	+
Hypotonie	-	+	-	+	+	-	+
Skoliose	-	-	-	-	+	+	+
Athetoide Bewegungen	-	-	-	-	-	+	+
Kornealtrübung	-	-	-	-	-	+	+

Zur Diagnosestellung der unterschiedlichen Formen der Cutis laxa ist neben der molekulargenetischen Untersuchung das Vorliegen des typischen Phänotyps erforderlich (Callewaert & Urban, 1993).

Die Cutis laxa kann lediglich symptomatisch behandelt werden. Kosmetisch-chirurgische Korrekturen der Hautveränderungen sind bei den erblichen Cutis-laxa-Formen meist nicht indiziert. Die Prognose ist je nach Form unterschiedlich und reicht vom in der Regel letalen Ausgang im Kindesalter bei ARCL1 bis zu normaler Lebenserwartung bei den weniger schweren Formen (Morava et al., 2005).

Gelegentlich wird auch das Okzipitalhorn-Syndrom (OHS) zum Formenkreis der Cutis laxa gezählt. Das OHS war früher bekannt als Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IX oder X-chromosomale Cutis laxa und ist eine seltene Erkrankung, die durch prominente Bindegewebsanomalien wie Laxheit der Haut, Hernien, Gelenklaxheit und Blasendivertikel sowie den pathognomonischen Exostosen mit "Okzipitalhörnern"

oder nach unten weisenden Exostosen in den Sehnenansätzen der Muskeln Sternocleidomastoideus und Trapezius gekennzeichnet ist. Darüber hinaus können die Patienten eine leichte bis mittlere geistige Behinderung aufweisen (Tümer & Møller, 2010). Da es allelisch mit der Menkes-Krankheit einhergeht, gilt das OHS als das mildere Ende des phänotypischen Spektrums aufgrund von pathogenen Varianten im *ATP7A*-Gen, welches einen Kupfertransporter kodiert (Kaler, 2011; Møller et al., 2000).

### 1.5.3 Mögliche Kandidatengene für die Divertikulose

Mögliche Kandidatengene, die für die Entstehung der Divertikulose eine Rolle spielen könnten, leiten sich auch aus den im Abschnitt 1.5.2 genannten Erkrankungen ab. Diese gehen mit einem gehäuften Auftreten von Divertikeln einher. Bei der ADCL kommt es ebenfalls zu einem vermehrten Auftreten von gastrointestinalen Divertikeln. Die ADCL ist eine Erkrankung die durch Mutationen des *ELN*- und des *FBLN5*-Gens verursacht wird (Hu et al., 2006). Dementsprechend sind mögliche Kandidatengene für die Divertikulose das *ELN*- und *FBLN5*-Gen.

### 1.5.4 Bereits bekannte Risikogene für die Divertikulose

Die ersten Loci, die in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) mit dem Phänotyp Divertikulose assoziiert sind, wurden 2017 von Sigurdsson et al. identifiziert. In einer Fallkontrollstudie bei über 15.000 Isländern konnten mehrere Sequenzvarianten in den Genen *ARHGAP15*, *COLQ* und *FAM115A* gefunden werden, die mit der Divertikelerkrankung assoziiert sind. Dafür wurde eine Sequenzierung des gesamten Genoms der Probanden durchgeführt und über 32 Mio. SNPs statistisch ausgewertet.

Die stärkste Assoziation fanden die Autoren für 45 Sequenzvarianten im Gen *ARGHAP15* im Chromosom 2 (OR 1,23). Die Varianten werden durch den SNP rs4662344-T repräsentiert, er vermittelt sowohl das Risiko für eine Divertikulitis wie auch für die unkomplizierte Divertikulose. *ARHGAP15* kodiert das Rho GTPase-aktivierende Protein 15, welches unter anderem bedeutsam für Proliferation, Apoptose und die Motilität von Zellen ist. Eine Aktivierung der GTPasen durch *ARHGAP15*



beeinflusst das Aktin-Zytoskelett und die Zellmorphogenese. Die Ergebnisse der Studie wurden anschließend in einer dänischen Kohorte nachuntersucht und bestätigt. Für den einzelnen intronischen SNP rs7609897-T des Gens *COLQ* auf Chromosom 3 konnte ebenfalls eine Assoziation (OR 0,87) zur Divertikelerkrankung festgestellt werden. Das Gen wird in verschiedenen Gewebearten exprimiert. Es kodiert eine Untereinheit eines kollagenähnlichen Moleküls, welches mit einer Acetylcholinesterase verknüpft ist. Eine Mutation kann zu einer Reduktion der Acetylcholinesterase führen. Aus dieser Reduktion kann eine verzögerte Signalleitung zwischen Nerven und Muskeln resultieren, welche zur Schwächung der Muskulatur führen kann.

Die Autoren konnten auch einen möglicherweise spezifischen Marker für die Entstehung einer Divertikulitis identifizieren. Die Assoziation scheint dabei im Gen *FAM115A* auf dem 13. Chromosom zu bestehen. Der SNP rs67153654-A zeigte Hinweise auf eine Assoziation mit Divertikulitis (Sigurdsson et al., 2017).

### **1.5.5 Die Gene *ELN* und *FBLN5***

Die elastischen Eigenschaften vieler Gewebe, wie Lunge, Dermis, den großen Blutgefäßen und auch des Darms beruhen auf dem Vorhandensein von elastischen Fasern im extrazellulären Raum.

Elastin ist ein Faserprotein bei Wirbeltieren und gehört zu den Strukturproteinen, da es in seiner Funktion für Formgebung und Halt verantwortlich ist. Elastin besteht hauptsächlich aus Glycin, Prolin und hydrophoben Resten und enthält mehrere Lysin-abgeleitete Vernetzungen, wie die Desmosine, die die einzelnen Polypeptidketten zu einem gummiartigen Netzwerk verbinden. Mutationen im *ELN*-Gen können erbliche Erkrankungen verursachen, wie die Dermatochalasis, das WBS (Heinz et al., 2016), die Cutis laxa und die subvalvuläre angeborene Aortenstenose (SVAS) (Mora Huertas et al., 2016; Paterakis et al., 2017; Rosenbloom et al., 1995).

Bei Patienten mit Divertikelerkrankung konnte eine 200-prozentige Zunahme des Elastingehalts der Taenia Coli, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nachgewiesen werden. Der Elastingehalt der zirkulären Muskulatur zeigte sich dabei unverändert (Whiteway & Morson, 1985). Der erhöhte Elastingehalt der Tánien bei Divertikelträgern wird als „Elastosis coli“ bezeichnet und führt vermutlich zu einer Verkürzung bzw. Kontraktur der Tánien. Diese Verkürzung trägt zu vermehrten

Schleimhautaufwerfungen bei und kann sich als „zierharmonikaförmige“ Kontraktion präsentieren (Wedel & Böttner, 2014).

Bei einem Mädchen aus Singapur mit Cutis laxa und Aortenaneurysma haben Szabo et al. eine Heterozygotie für eine De-novo-1-bp-Deletion (2159delC) im Exon 30 des *ELN*-Gens identifiziert. Die Mutation wurde weder bei ihren Eltern, noch bei 121 Kontrollen gefunden (Szabo et al., 2006). Bei einem Jungen mit schwerer Cutis laxa, einer schweren angeborenen Lungenerkrankung und einer supra-avalvulären Pulmonalarterienstenose identifizierten Graul-Neumann et al. eine In-Frame-Deletion im *ELN*-Gen. Die gleiche Mutation war beim klinisch gesunden Vater vorhanden, nicht aber bei der Mutter, den Großeltern väterlicherseits oder 96 gesunden Kontrollen. Die Analyse der *ELN*-Expression in Fibroblasten zeigte die gleiche Menge an vollständiger *ELN*-mRNA des Probanden wie bei gesunden, altersangepassten Kontrollen, wohingegen der Vater eine mehr als 50-prozentige Verringerung der *ELN*-mRNA-Expression im Vergleich zu entsprechenden altersangepassten Kontrollen aufwies. Im Gegensatz dazu verursachte die Zugabe des Translationsinhibitors Puromycin einen Anstieg der Gesamt-*ELN*-mRNA-Expression beim Vater. Graul-Neumann et al. folgerten, dass die variable Verarbeitung eines identisch mutierten Gens (dominant negativ beim Kind und Haploinsuffizienz beim Vater) das hochvariable klinische Erscheinungsbild der ADCL in dieser Familie verursacht (Graul-Neumann et al., 2008).

Das *FBLN5*-Gen kodiert beim Menschen das Fibulin-5-Protein. Fibulin-5 ist ein sezerniertes extrazelluläres Matrixprotein, das ein Arg-Gly-Asp (RGD)-Motiv und Calcium-bindende EGF-ähnliche Domänen enthält (Kobayashi et al., 2007).

Durch die Interaktion von Integrinen und dem RGD-Motiv fördert *FBLN5* die Adhäsion von Endothelzellen. Dadurch fungiert Fibulin-5 auch als Brückenmolekül zwischen den Zellen und der EZM. Es findet sich in juvenilen Arterien und in geringerem Maß auch beim Erwachsenen in der Arterienwand. Die Expression steigt jedoch beim verletzten Gefäß und atherosklerotischen Läsionen, insbesondere in glatten vaskulären Muskelzellen und Endothelzellen. Daher spielt Fibulin-5 eine Rolle bei der vaskulären Entwicklung und beim Remodeling (Nakamura et al., 1999). Fibulin-5 ist außerdem an der Fibrogenese und Organogenese beteiligt (Vega et al., 2009).

Im Darm ist Fibulin-5 hauptsächlich im Stroma lokalisiert und konnte in verringertem Maß im Drüsenepithel nachgewiesen werden. Beim kolorektalem Karzinom sind die Expressionswerte des Fibulin-5-Proteins herunterreguliert. Zudem konnte gezeigt werden, dass die niedrige Expression von Fibulin-5 signifikant mit negativen

prognostischen Merkmalen für diese maligne Erkrankung korreliert ist (Chen et al., 2018).

Mutationen im *FBLN5*-Gen wurden im Zusammenhang mit der Makuladegeneration und bei verschiedenen Formen der Cutis laxa gefunden (Mullins et al., 2007; Nakamura et al., 2002).

Nakamura et al. fanden in einem Fibulin-5-Knockout-Mausmodell phänotypische Anomalien, die an eine ARCL1A erinnerten. Bei den untersuchten Tieren fand sich auch ein Lungenemphysem und eine arterielle Beteiligung (Nakamura et al., 2002).

Loeys et al. zeigten, dass ein genetischer Defekt im *FBLN5*-Gen zur rezessiven Form der Cutis laxa beim Menschen führen kann. Es wurde eine türkische Familie mit 4 Patienten untersucht, die von ARCL1 betroffen waren und eine homozygote Missense-Mutation im *FBLN5*-Gen aufwiesen (Loeys et al., 2002). Bei einem Patienten mit ADCL2 konnten Markova et al. eine 22-kb-Tandemverdopplung im *FBLN5*-Gen identifizieren (Markova et al., 2003).

### **1.5.6 Komplexe genetische Erkrankungen**

Seit den 1980er Jahren ist es durch den Einsatz molekularbiologischer Instrumente in der Humangenetik möglich, Gene zu identifizieren, die an der Ätiologie von Erkrankungen beteiligt sind. Besonderer Erfolg zeigte sich bei Krankheiten mit Mendelschem genetischen Determinismus, wie zum Beispiel der zystischen Fibrose, der Achondroplasie oder neurologischen Erkrankungen wie der Duchenne-Muskeldystrophie oder Chorea Huntington. Bei vielen Krankheiten mit erblicher Komponente konnte dagegen keine kausale genetische Anomalie identifiziert werden (Libioulle & Bours, 2012).

Komplexe genetische Erkrankungen werden sowohl durch Umweltfaktoren als auch durch genetische Faktoren verursacht. Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen sind mehrere Gene an der Krankheitsentstehung beteiligt. Zu diesen komplexen genetischen Erkrankungen zählen neben der Divertikulose auch weitere gastroenterologische Erkrankungen wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), Leberzirrhose oder Cholezystolithiasis, atopische Erkrankungen wie Asthma, Atopische Dermatitis und Heuschnupfen, metabolische Erkrankungen wie der Diabetes mellitus Typ 2, sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologische

Erkrankungen, wie Schizophrenie oder Morbus Alzheimer und verschiedene Krebserkrankungen (Murken et al., 2017).

Für die CED konnte *NOD2* als Risikogen identifiziert werden (Cuthbert et al., 2002; Hampe et al., 2002). Assoziationen konnten außerdem auch zwischen Mutationen in den Genen *ATG16L*, *IBD5*, *CTLA4*, *TNFSF15* und *IL23R* und Morbus Crohn nachgewiesen werden (Hampe et al., 2007; Massey & Parkes, 2007; Naser et al., 2012).

Für das Gallensteinleiden konnte ein internationales Forscherteam in einer GWAS mehrere sog. Gallenstein-Gene identifizieren, dabei wurden 4 Loci in Genen einer europäischen Population gefunden, die mutmaßliche Funktionen im Cholesterinmetabolismus und Transport und Sulfonylierung von Gallensäuren oder Hydroxysteroiden haben und somit zur Bildung von Gallensteinen beitragen (Joshi et al., 2016). Buch et al. konnten 2007 mit Hilfe eines genomweiten Assoziations-Scans den hepatischen Cholesterin-Transporter *ABCG8* als Anfälligkeitsfaktor für das Gallensteinleiden identifizieren (Buch et al., 2007).

Eine GWAS konnte den Zusammenhang zwischen Variationen des *PNPLA3*-Gens und dem Leberfettgehalt nachweisen und weitere Studien zeigten, dass Veränderungen im *PNPLA3*-Gen mit der alkoholischen Leberzirrhose assoziiert sind (Buch et al., 2015; Romeo et al., 2008; Stickel et al., 2011; Stickel & Hampe, 2012).

Einige komplexe genetische Erkrankungen können in Familien ein scheinbar monogenes Mendelsches Übertragungsmuster aufweisen, aber in der überwiegenden Mehrheit der Familien folgt die Verteilung der betroffenen Individuen keinem klassischen Mendelschen Übertragungsmuster. Zur Aufklärung der molekularen Mechanismen, die zu diesen Erkrankungen führen, spielen neben funktionellen Analysen, Expressionsstudien und Tiermodellen, genetische Kopplungs- und Assoziationsstudien in Humanpopulationen eine wichtige Rolle (Thomas Illig, 2005). Bezüglich der Divertikulose ist kein Fall einer monogenetisch bedingten Erkrankung bekannt und es konnte bisher keine isolierte ursächliche Mutation identifiziert werden (Reichert & Lammert, 2015).

### 1.5.7 Hypothesengesteuerte Studien - Kandidatengenstudien

In den letzten Jahren haben sich Genotypisierungsverfahren erheblich verbessert und ihre Durchführung ist preiswerter geworden. Dadurch können aktuell für verschiedene Erkrankungen genetische Analysen durchgeführt werden. Eine Kandidatengenanalyse dient dem Screenen einer begrenzten Anzahl spezifischer Gene, bei denen hypothesengestützt eine Beteiligung an der Pathogenese einer Erkrankung vermutet wird (Patnala et al., 2013). Kandidatengene sind Gene, die aufgrund von bestimmten Eigenschaften (z.B. Lokalisation, Expression, Funktion oder Homologie zu anderen Systemen) möglicherweise Assoziationen mit dem Auftreten von genetisch beeinflussten Krankheiten aufweisen, wie im Falle der vorliegenden Arbeit bei den publizierten Risikogenen für Cutis laxa (Ziegler, 2002). Dabei werden anhand einer zugrunde liegenden Hypothese, Gene auf eine Assoziation mit der interessierenden Erkrankung geprüft.

Methoden können dabei Einzelnukleotid-Polymorphismus-Analysen (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*; SNP-Analysen), Linkage-Analysen oder Genotypisierungen mehrerer, repräsentativer SNPs pro Gen sein (Collins et al., 1997). Angewandt werden diese Methoden im Rahmen von Familien-Studien oder in Fall-Kontroll-Studien.

Familien-Studien werden mit Familien-Trios (Vater, Mutter, Kind) durchgeführt, wobei das Kind erkrankt ist und die Eltern gesund sind. In Fall-Kontroll-Studien werden Proben von Patienten, die an der interessierenden Erkrankung leiden, mit solchen ohne Krankheitsbild, verglichen. Mit Hilfe statistischer Tests können so beispielsweise SNPs ermittelt werden, die gehäuft bei erkrankten Personen auftreten (Zhu & Zhao, 2007).

Wurde ein Kandidatengen ermittelt, muss mit Hilfe von biochemischen Verfahren die genaue Art der Beteiligung des Gens bzw. des Gen-Produktes (Proteine, regulatorische RNA) am Verlauf der Erkrankung geklärt werden. Kandidatengene können zur Aufklärung von Krankheitsursachen und -verläufen dienen, aber auch zur genetischen Diagnostik genutzt werden. Die genetischen Auffälligkeiten, beispielsweise SNPs, werden dann als Marker für das Risiko der Entstehung einer Erkrankung verwendet. Dadurch können auch schwer fassbare Krankheitsbilder, beispielsweise Morbus Alzheimer, früh erkannt und von anderen Krankheitsbildern unterschieden werden (Kwon & Goate, 2000).

## 1.5.8 Einzelnukleotid-Polymorphismus

Existieren in einer Population zwei Sequenzvarianten, dann bezeichnet man diese Variationen als Polymorphismen (Alberts et al., 2017). Mit dem Begriff Einzelnukleotid-Polymorphismus wird eine Variation eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Strang bezeichnet. SNPs sind geerbte und vererbare genetische Varianten, dagegen bedeutet der Begriff der Mutation, eine Veränderung, die in der Regel neu aufgetreten ist. Diese Varianten bewirken kleinste Unterschiede in der DNA-Sequenz des Menschen und machen mit ca. 90 % die verbreitetste Form genetischer Varianten innerhalb des humanen Genoms aus (Shen et al., 1999). Sie treten nicht gleichmäßig verteilt auf, sondern ungleichmäßig stark an bestimmten Regionen. Zwei Drittel aller SNPs bestehen aus dem Austausch von Cytosin durch Thymin, da Cytosin im Wirbeltier-Genom durch Methylierung in 5-Methylcytosin umgewandelt werden kann. Dieses 5-Methylcytosin kann wiederum zu Thymin desaminieren (Cichon, 2002; Collins et al., 1998).

SNPs sind genetische Veränderungen, die sich zu einem gewissen Grad im Genpool einer Population durchgesetzt haben, also darin zu erblichen Veränderungen geworden sind. Einige SNPs korrelieren beispielsweise mit bestimmten Reaktionen des Organismus bei Infektionen oder der Anfälligkeit für bestimmte Erkrankungen bzw. Krankheitsresistenz (Cichon, 2002).

Des Weiteren sind SNPs mit Arzneimittelreaktionen verknüpft (Kleyn & Vesell, 1998). Infolgedessen haben die Bemühungen zur Entdeckung von SNPs in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Die Häufigkeit von SNPs variiert zwischen genomischen Regionen und zwischen kodierenden und nicht-kodierenden Sequenzen. Eine Reihe von Substitutionen einzelner Basenpaare, verändern wesentliche Sequenzelemente für das Spleißen, die Prozessierung und die Translation menschlicher mRNA (Chakravarti, 1999; Coleman & Roesser, 1998; Shen et al., 1999).

Methoden zur Identifikation von SNPs sind z.B. die DNA-Sequenzierung, Microarrays und in Verbindung mit allelspezifischen Oligonukleotiden die Polymerase-Kettenreaktion und die isothermale DNA-Amplifikation (Altmann et al., 2012; Semagn et al., 2014).

Mit Beginn des Humangenomprojekts und der Sequenzierung des Genoms 2001 gab es neue Möglichkeiten der genetischen Ursachenforschung bei verschiedensten Krankheiten (Cichon, 2002; Green et al., 2015). Erschwingliche Genomsequenzierungstechnologien ermöglichen umfassende Studien, die alle

Klassen der Genomvariation, über das gesamte Allel-Frequenzspektrum hinweg befragen. Laufende Projekte weltweit sequenzieren im Rahmen verschiedener Genkartierungsstudien, Biodatenbanken und klinischer Programme viele Tausende - und bald Millionen - menschlicher Genome (Lappalainen et al., 2019).

## 2. Zielsetzung

Viele Risikofaktoren der Divertikelerkrankung sind bekannt. An der Ätiologie sind genetische, strukturelle und umweltbedingte Faktoren beteiligt. Die Verbindung zu erblichen Bindegewebserkrankungen, ein gehäuftes familiäres Auftreten und die Erkrankung von Patienten in einem sehr frühen Alter, sind Hinweise auf die Bedeutung der Genetik, bei der Entstehung der Divertikulose. Allerdings verbleiben zur Genese der Divertikelentstehung offene Fragen. Der Anteil genetischer Faktoren wird in verschiedenen Studien auf 40 - 50 % geschätzt, unklar ist, wie hoch dieser Anteil tatsächlich ist und ob Strukturgene des Bindegewebes an der Ätiologie der Divertikelerkrankung beteiligt sind (Granlund et al., 2012; Strate et al., 2013).

Verschiedene Hinweise auf eine genetische Disposition der Divertikelerkrankung wurden in den vergangenen Kapiteln zusammengetragen.

Ziel dieser Arbeit soll sein, die Assoziation zweier Kandidatengene mit der Divertikelerkrankung zu testen. Im Speziellen sind jene Kandidatengene von Interesse, welche zu einer strukturellen Schwächung der Darmwand führen können und den Darm damit für die Divertikulose prädestinieren könnten. In dieser Arbeit soll die Hypothese geprüft werden, ob an der Entstehung der Divertikulose die Kandidatengene *ELN*- und *FBLN5* beteiligt sind, welche als Strukturgene des Bindegewebes den Aufbau der Kolonwand beeinflussen. Mutationen in beiden Genen sind ursächlich für die ADCL. Diese Unterform des Cutis-laxa-Syndroms ist mit einer erhöhten Prävalenz von Divertikulose assoziiert. Methodisch wurde die Kandidatengenanalyse gewählt.

Eine Auseinandersetzung mit den genetischen Faktoren der Divertikelerkrankung kann aufzeigen, weshalb Patienten mit sehr ähnlichen Lebensbedingungen in ungleichem Maße an Divertikulose erkranken.

Vor allem die Komplikationen der Divertikulose können zur schweren Erkrankung von Patienten führen. Genetische Untersuchungen können hier möglicherweise Daten erheben, die eine individuelle Risikostratifizierung erlauben. Daraus können sich insbesondere für jüngere Patienten personalisierte Diagnostik- und Therapiekonzepte ergeben, die das Auftreten von Komplikationen reduzieren.



### **3. Material und Methoden**

Für die vorliegende Arbeit zu den genetischen Grundlagen der Divertikulose bestand eine enge Kooperation zwischen den Universitätskliniken Halle (Saale), Kiel und Dresden und der Biodatenbank PopGen in Kiel. Dabei erfolgte die Teilnahme der Patientenpopulation an einer bundesweiten multizentrischen Studie zu diesem Thema. Ziel war es, eine repräsentative Patientenkohorte und eine entsprechende Kontrollgruppe für diese Fragestellung zu erreichen.

#### **3.1 Patientenrekrutierung**

Die Probanden der Studie wurden zum einen am Universitätsklinikum Halle (Saale) rekrutiert. Hierzu wurden zunächst die Daten der Patienten eingesehen, bei denen im Jahr 2015 oder 2016 eine Koloskopie durchgeführt wurde. Unter den rekrutierten Patienten befanden sich sowohl Probanden der Fall- als auch der Kontrollgruppe. Für die Kontrollgruppe wurden Patienten ausgewählt, bei denen im Rahmen einer Koloskopie durch einen erfahrenen Untersucher keine Divertikel festgestellt werden konnten. Für die Suche der Patienten wurde das Krankenhaussystem der Universitätsklinik Halle (Saale), welche das ORBIS-Informationssystem verwendet, genutzt. Die Viewpoint-Software des Krankenhaussystems dient der Befundung von bildgebender Diagnostik. Mit eben jener Software konnten die erhobenen Befunde eingesehen werden. In den Befunden, konnten mit den entsprechenden Diagnosecodes nach ICD-10 (Codes: K57.20 bis K57.93) oder der entsprechenden Beschreibung einer Divertikelerkrankung, Patienten der Fallgruppe zugeordnet werden. Patienten, deren Schleimhautverhältnisse als unauffällig beschrieben wurden und bei denen keine Nebenerkrankungen des Darms vorlagen, konnten auf diesem Weg für die Kontrollgruppe rekrutiert werden.

Auch in der gastroenterologischen Praxis von Dr. Steffen Palm in Dippoldiswalde wurden Patienten rekrutiert. Hier konnten die Patienten mit Divertikelerkrankung über die entsprechenden Diagnosecodes direkt auffindig gemacht werden. Auch die Patienten ohne pathologische Befundung der Schleimhautverhältnisse konnten direkt eingesehen werden.

Mit Hilfe des Informationssystems der Universitätsklinik Halle (Saale) war es auch möglich, Arztbriefe und Epikrisen der Patienten einzusehen. Diese Briefe wurden

genutzt, um an Informationen über potenzielle Ausschlusskriterien zu gelangen. Patienten, die mutmaßlich nicht in der Lage waren, an der Materialgewinnung, also einer Blutentnahme, teilzunehmen oder den zur Untersuchung zugehörigen Fragebogen hinreichend zu beantworten, wurden ausgeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten deshalb auch Demenz- und andere psychiatrische Erkrankungen, aktive Suchterkrankungen, höhergradige geistige oder motorische Störungen nach einem Apoplex. Bewohner von Pflegeheimen wurden ebenfalls von der Untersuchung ausgeschlossen. Auch maligne und andere schwerwiegende Erkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium führten zum Ausschluss. Patienten mit einem kolorektalem Karzinom oder einer CED wurden ausgeschlossen, um eine mögliche statistische Verzerrung bezüglich koexistierender Erkrankungen des Darmes zwischen Fällen und Kontrollen zu vermeiden.

Am Universitätsklinikum Halle (Saale) konnten insgesamt 164 Patienten mit Divertikelerkrankung und 280 Personen für die Kontrollgruppe angeschrieben werden. Die Rücklaufquote in der Fallgruppe betrug 49 %, 80 Patienten stimmten der Teilnahme an der Untersuchung zu. Die Rücklaufquote in der Kontrollgruppe betrug 31 % und 84 Personen bekundeten ihre Teilnahme an der Studie.

In der Praxis von Herrn Dr. Palm in Dippoldiswalde konnten 313 Divertikelträger angeschrieben werden und 300 Personen für die Kontrollgruppe. Die Rücklaufquoten der Fall- und Kontrollgruppen betrugen hier 65 % bzw. 39 % und 203 Patienten mit Divertikelerkrankung und 117 Personen ohne eben jene stimmten der Teilnahme an der Untersuchung zu.

Die Personen, welche sich zur Teilnahme an der Studie entschlossen, erhielten durch die Mitarbeiter von PopGen (siehe Kapitel 3.1.2) einen Fragebogen (siehe Anlage 1 und Anlage 3) sowie ein Blutabnahmeset für die genetischen Untersuchungen. Mit Hilfe des Fragebogens wurden Angaben zur Herkunft, der Familienanamnese, der Divertikelerkrankung und dem aktuellen Gesundheitszustand der Patienten erfasst. Außerdem wurden 30 ml peripher venöses Blut in ebenfalls zugesandten Serum-Monovetten benötigt. Die Blutabnahme bei den Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurde von mir in den Räumlichkeiten der gastroenterologischen Ambulanz des Klinikums durchgeführt oder konnte im Rahmen einer Routineuntersuchung beim Hausarzt erfolgen. Die Blutabnahme der Patienten der Praxis von Herrn Dr. Palm konnte beim nächsten Termin innerhalb der Praxis erfolgen oder ebenfalls im Rahmen einer Routineuntersuchung beim Hausarzt. Der beantwortete Fragebogen und die Monovetten konnten per Rückumschlag an das Studienzentrum gesandt werden.

Ein Großteil der Probanden der Studie wurde über die zum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein gehörende Biodatenbank PopGen rekrutiert.

### **3.1.1 Überregionale Patientenrekrutierung**

Um eine repräsentative Patientenpopulation und Kontrollgruppe für die genetischen Analysen stellen zu können, flossen die Probanden der Universitätskliniken Halle (Saale), Dresden und Kiel in eine bundesweit angelegte Akquise von Patienten mit Divertikelerkrankung und divertikelfreien Kontrollpersonen ein. In Deutschland beteiligten sich an der Befragung 15 Kliniken. Zu diesen Kliniken zählten neben den oben genannten, unter anderem das Städtische Krankenhaus Kiel, das Gastroenterologisch-Hepatologische Zentrum Kiel, das Klinikum Lüneburg, das Klinikum Osnabrück, das Evangelische Krankenhaus Köln-Kalk, das Diakonissenkrankenhaus Dresden, das Elblandklinikum Riesa, die Weißeritztal-Klinik, das Krankenhaus Freiberg und das Universitätsklinikum Erlangen. Die Sammlung der Daten der Patienten und Testung der Proben erfolgte unter dem Dach der Biodatenbank PopGen. Die genutzten Fragebögen waren hierbei identisch.

Insgesamt wurden für die deutsche Studienpopulation zwischen 2012 und 2018, 10.944 mögliche Probanden, bei denen mit Hilfe der Koloskopie eine Divertikulose nachgewiesen wurde, angeschrieben. Für die Kontrollgruppe der Studie, wurden 5.621 Personen, bei denen nach einer Koloskopie keine Divertikel beschrieben wurden, zur Teilnahme an der Studie angefragt.

Zusätzlich erfolgte eine Teilnahme von Probanden aus Österreich. Eine detaillierte Übersicht aller teilnehmenden Kliniken und Praxen, sowie die Gesamtheit der Studienpopulation wird im Kapitel Ergebnisse dargestellt (siehe Kapitel 4.1).

### **3.1.2 Rekrutierungsplattform PopGen**

Bei PopGen handelt es sich um eine Biomaterial- und Datenbank für populationsbasierte und krankheitsspezifische Fragestellungen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Sie wird seit 2008 von den beiden Medizinischen Fakultäten des Landes Schleswig-Holstein, Kiel und Lübeck, gemeinsam betrieben. Als Rekrutierungsplattform dient PopGen der Erforschung von molekularen und nicht-molekularen Risikofaktoren für

zahlreiche Zivilisationserkrankungen wie Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, entzündlichen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen oder Tumorerkrankungen. PopGen betreibt ein Lager für Bioproben und ein Datenbanksystem mit demografischen, phäno- und genotypischen Daten mehrerer tausend Patienten und Kontrollprobanden.

Die Kliniken, Praxen und PopGen wandten sich mit einer gleichlautenden Bitte zur Teilnahme an der Studie, an jene Patienten, die den Aufnahmekriterien entsprachen. Bei ausbleibender Antwort wurde eine erneute Aufforderung zur Teilnahme an der Studie an die Patienten versandt. Die Zustimmung der Patienten erfolgte durch das Rücksenden einer Antwortkarte. Die Studienzentrale PopGen sendete dann ein Studienset, bestehend aus einer schriftlichen Aufklärung zur Studie mit Einwilligungserklärung, einem umfangreichen Anamnesebogen, sowie jeweils drei EDTA-Monovetten (für 30 ml peripher venöses Blut) mit Entnahmehilfen für die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt und geeigneten Versandbehältern an die Studienteilnehmer. Die Blutentnahme sollte von den beteiligten Kliniken oder Praxen und alternativ von der behandelnden Hausärztin oder dem Hausarzt durchgeführt werden, der sie dann per Post im vorfrankierten und adressierten Rückumschlag an die Studienzentrale zurück zu senden hatte. Der Fragebogen erfasste pseudonymisiert Angaben zu Herkunft, Gesundheitszustand (Co-Erkrankungen), Lebensweise, der Divertikelerkrankung und Familienanamnese. Letzteres erfolgte, um Information zu eventuell familiär auftretender Divertikulose bzw. Divertikulitis zu ermitteln. Die Aufklärung informierte die Probanden darüber, was mit ihren Proben und den damit verbundenen Informationen geschieht. Mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung stimmten die Probanden der Speicherung ihrer Daten und dem Eigentumsübergang der Blutspende zu (siehe Anlage 2).

### **3.1.3 Ein und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv**

In die Fallgruppe wurden Patienten mit der Diagnose einer Divertikulose oder Divertikulitis aller Schweregrade (ICD 10 Code (GM 2015) K57) eingeschlossen, die nach 1940 geboren wurden.

In die Kontrollgruppe wurden Patienten eingeschlossen, bei denen in einer Koloskopie unauffällige Schleimhautverhältnisse vorlagen und keine Divertikulose oder Divertikulitis auftrat. Außerdem mussten die Patienten der Kontrollgruppe vor 1970 geboren worden sein.

Das Alter gilt als gesicherter Risikofaktor für die Entstehung der Divertikelerkrankung. Ziel der Altersbeschränkungen der Fall- und Kontrollgruppe war es deshalb, Patienten mit Divertikelerkrankung zu eruieren, die möglichst nicht zu alt waren und Personen mit gesunden Schleimhautverhältnissen des Kolons ausfindig zu machen, die möglichst nicht zu jung waren und es allein deshalb noch nicht zur Ausbildung von Divertikeln kam.

Die möglichen Probanden wurden anhand der Krankenhausinformationssysteme bzw. der Praxissysteme identifiziert.

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

1. Minderjährige Personen
2. Personen mit kolorektalem Karzinom
3. Personen mit CED
4. Personen mit Zöliakie
5. Patienten mit Kolonpolypen, der Wien-Klassifikation größer oder gleich IV
6. Palliativpatienten
7. Alle Individuen mit mehr als 5 % fehlenden Genotypen (*genotype call rate* 95 %) nach der Chip Genotypisierung (Qualitätskontrolle der Genotypisierung).
8. Alle verwandten Individuen mit einer Verwandtschaft von IBD (*Identity by Decent*)  $> 0.185$  (18,5 %), ermittelt anhand der Anzahl der gemeinsamen DNA-Segmente; z.B. Cousinsen 2. Grades. 0,185 ist ein Kürzungs-/Anhaltewert, der auf der Hälfte der erwarteten IBD für dritt- und zweitgradige Verwandte liegt.
9. Alle Individuen, die mehr als die sechsfache Standardabweichung vom Mittelwert der Heterozygotie-Rate (*heterozygosity rate*) liegen (Qualitätskontrolle der Genotypisierung).
10. Alle genetischen Nicht-Europäer. Es wurde eine MDS (Multidimensionale Skalierungs) - Analyse unseres Datensatzes zusammen mit den Hapmap3 Populationen (1.301 Proben) durchgeführt. Diese Hapmap-Populationen sind repräsentativ für alle weltweiten Hauptpopulationen. Ausgeschlossen wurden dabei alle Individuen, die die 2,5-fache Standardabweichung vom Mittelpunkt (dem Median) der ersten beiden Hauptkomponenten der MDS entfernt lagen. Ob alle Probanden nun genetisch den Europäern zugeordnet werden können, wurde nicht überprüft, allerdings sollte ausreichend sein, dass die genetische Ähnlichkeit der Probanden (Fälle und Kontrollen) durch die MDS - Analyse

überprüft wurde. Ein Vergleich von Populationen unterschiedlicher ethnischer Herkunft könnte zu dem Phänomen der „Populationsstratifikation“ führen, wenn in Subpopulationen verschiedene Allelhäufigkeiten vorliegen. Hierdurch könnte es zu statistischen Verzerrungen (falsch positiven oder falsch negativen Assoziationen) kommen.

### **3.2 Datenschutz und Ethik**

Die Patientendaten für die Studie wurden zum Zweck des Datenschutzes pseudonymisiert. Nach Eingang erfolgte die getrennte Speicherung von persönlichen Daten und denen der Proben. Danach war die Zuordnung der gesammelten Informationen aus den pseudonymisierten Fragebögen und der genetischen Blutanalysen zu den einsendenden Personen nicht mehr möglich.

Über die Verfahren der Speicherung der Patientendaten und die Möglichkeit des schriftlichen Widerrufs der Teilnahme wurden die Patienten im Rahmen eines Merkblattes zur Einwilligungserklärung aufgeklärt (Anlage 2).

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel überprüfte die eingereichten Unterlagen des Studienplanes: PopGen-populationsrepräsentative Stichprobe für die populationsgenetische Exploration im NGFN; genetische Ursachen des Dickdarmkrebses (Aktenzeichen A 156/03) auf berufsethische und berufsrechtliche Bedenken. Die Kommission stimmte der Durchführung der Studie zu. Auch der Antrag vom 19.06.2011 zur Erweiterung der Untersuchung auf Divertikulose und Divertikulitis wurde genehmigt.

In Sachsen wurde die Teilnahme an der Studie „Discovery of genetic risk factors for diverticulosis and diverticulitis“ durch die Ethikkommission an der TU Dresden geprüft und genehmigt (Aktenzeichen EK 470122013).

### 3.3 Genotypisierung

#### 3.3.1 Labortechnische Methoden - DNA-Extraktion

Die genetischen Analysen aus den Blutproben der Patienten und Kontrollprobanden wurden in den Laboren des populationsgenetischen Projekts PopGen durchgeführt. Mit Hilfe des FlexiGene DNA Kits von Qiagen (Hilden, Deutschland) wurde die Extraktion der DNA aus 10 ml Vollblut vorgenommen. Dazu wurden 25 ml eines Lyse-Puffers (FG1) und das Blut des Patienten in ein 50 ml umfassendes Röhrchen gefüllt. Bis zur vollständigen Lyse der Blutzellen wurde einige Male geschwenkt. Die anschließende Zentrifugation des Röhrchens für fünf Minuten bei 2000 ×g, führte zur Sedimentation von Zellkernen, Mitochondrien und Zelldebris am Boden des Röhrchens. Anschließend wurde der Überstand sorgfältig abpipettiert. Es wurden 50 µl Proteaselösung und 5 ml des Denaturierungspuffers (FG2) hinzugefügt. Dieser Puffer enthielt ein chaotropes Salz, welches in der Lage war, Makromoleküle wie Proteine und DNA-spaltende Enzyme (DNAsen), nicht jedoch die DNA, zu denaturieren. Direkt nach Zugabe dieser zwei Substanzen wurde die Probe sorgfältig gemischt. In dem Röhrchen befand sich nun eine homogene Flüssigkeit. Danach wurde die Probe in einem 65°C warmen Wasserbad für 15 Minuten inkubiert. Durch die Protease kam es zur enzymatischen Aufspaltung der enthaltenen zellulären Proteine und der DNA-gebundenen Histonproteine. Der nächste Schritt war das Hinzufügen von 5 ml Isopropanol und das Umschwenken des Röhrchens, damit sich das Isopropanol mit der Probe vermischt. Nach einigen Sekunden fiel die DNA in Form einer weißen und fädigen Substanz aus. Nach einer zweiten Zentrifugation für drei Minuten bei 2000 ×g, konzentrierte sich nun die DNA am Boden des Röhrchens. Der nächste Schritt war das sorgfältige Dekantieren des Überstands. Um zelluläre Verunreinigungen und verbliebenes Salz zu entfernen, erfolgte im Anschluss ein Waschschrift des DNA-Pellet mit Hilfe von 5 ml 70%igem Ethanol. Nun erfolgte eine weitere Zentrifugation für drei Minuten bei 2000 ×g und erneut wurde der Überstand verworfen. Anschließend folgte die Trocknung der DNA an der Luft, um Reste des Ethanols zu entfernen. Im letzten Schritt wurde das Erbmateriale durch die Zugabe des Hydratationspuffers (FG3) und durch Inkubation in einem 65°C warmen Wasserbad für eine Stunde gelöst.

Mittels Agarose-Gelelektrophorese wurde die DNA-Qualität der Proben überprüft und mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffes Picogreen (Molecular Probes-Invitrogen,

Carlsbad, Ca, USA) erfolgte dann quantitativ die Ermittlung der DNA-Konzentration. Die DNA-Konzentration der Proben wurde auf 50 ng/µl eingestellt.

### 3.3.2 Labortechnische Methoden - Genotypisierungsverfahren

Die Genotypisierung des in den oben genannten Schritten gewonnenen Materials erfolgte für die Proben aus Deutschland mit dem Infinium® CoreExome-24 Kit der Firma Illumina. Dieser Genotypisierungchip enthält über 550.000 genetische Marker, die simultan ausgelesen werden können. Die hohe Markerdichte an SNPs, welche untersucht werden können, ermöglicht eine genomweite Informationsabdeckung. Auf diesem Weg werden genomweite Genotypisierungsuntersuchungen und gezielte Kandidatengenstudien ermöglicht.

Mit Hilfe des Genchips kann die Genotypinformation durch allelspezifische Verlängerung der DNA-Einzelbasen detektiert werden. Hierfür werden auf den Chips Siliziumkugeln mit einer Größe von 3 µm, die sogenannten Beads, mit hunderten markerspezifischen Sonden verknüpft. Die Sonden sind jeweils 50 Basenpaare lang, zudem enthält jede der Kugeln eine gesonderte Identifikationskennzeichnung für die Analyse. Für jede der Kugeln besteht eine etwa 30-fache Redundanz auf jedem der Chips.

Um eine hochwertige Genotypisierung zu erreichen, erfolgte im ersten Schritt die Amplifikation, d.h. die Vervielfältigung, der DNA. Hierfür wird nur wenig Proben-DNA benötigt (200 ng in einer 50 ng/µl Verdünnung). In einem nächsten Schritt wurde die amplifizierte DNA enzymatisch fragmentiert, präzipitiert (d.h. aus der Suspension ausgefällt) und wieder resuspendiert. In einem dritten Schritt wurde die DNA nun an die auf den Siliziumkugeln gebundenen Sonden hybridisiert bzw. angelagert. Die locuspezifischen Sonden hybridisieren selektiv mit der fragmentierten DNA und stoppen eine Base vor dem abgefragten SNP. Die Spezifität der Sonden wird anschließend durch enzymatische Einzelbasenverlängerung gewährleistet. Hierzu wurde die in mehreren Waschschritten gereinigten hybridisierten DNAs durch eine Polymerase spezifisch um ein komplementäres didesoxy-Nukleotid (ddNTP, Stopp-Nukleotid) verlängert. Hiernach wurde ein sogenannter Antikörper-Sandwich-Assay durchgeführt und im Folgenden mit zwei spezifischen Fluoreszenzfarbstoffen (Cyanine 3 und Cyanine 5) angefärbt. Im letzten Schritt wurden die Chips mit Hilfe des *iScan* Scanners der Firma Illumina ausgelesen und mittels der *GenomeStudio* Software in Genotypinformation transformiert.



Für die österreichische Kohorte wurde ein anderes Genotypisierungsverfahren angewandt. Die Proben aus Österreich wurden mittels des Affymetrix 6.0 Array genotypisiert. Bei diesem Verfahren ist die gleichzeitige Genotypisierung von mehr als 906.600 SNPs möglich, ohne dass locus-spezifische Primer für die Analyse benötigt werden. Die genomische DNA wurde in zwei getrennten Probenansätzen mit Hilfe von Restriktionsenzymen „verdaut“ und an eine Adapter-DNA ligiert. Im nächsten Schritt erfolgte die Amplifikation der gebundenen DNA-Fragmente mit einem allgemeinen Primer und das Zusammenfügen der beiden getrennten Ansätze. Eine Reinigung geschah mit Polystyren-Kügelchen und nachfolgender Markierung. Die Hybridisierung erfolgte mit dem Affymetrix 6.0 Array. Auf diesem Chip befinden sich allelspezifische Sonden, an die die DNA-Fragmente binden. Die Allelspezifität der gebundenen DNA wurde mittels Messung der Fluoreszenzintensitäten an vordefinierten Positionen geprüft. Die Fluoreszenzinformation wurde mit Hilfe des *Affymetrix Scanners* ausgelesen und in sogenannten CEL-Dateien gespeichert. Anschließend konnten die Genotypen mit der „*Affymetrix Power Tools*“-Software bestimmt werden.

### 3.3.3 Imputation der Daten

Bei der Imputation handelt es sich um ein statistisches Verfahren, bei dem fehlende Daten, sogenannte Antwortausfälle, in der Datenmatrix vervollständigt werden. In den letzten Jahren entstanden Kooperationsprojekte welche den Untersuchern Allelhäufigkeiten von SNPs und ihre Korrelationsmuster (Haplotypen) liefern (Abecasis et al., 2012; “The International HapMap Project,” 2003). Die Allele bei der DNA nicht verwandter Individuen existieren in unterschiedlichen Haplotypen. Haplotypen können als evolutionär konservierte DNA-Segmente definiert werden, die zusammen vererbt werden (Lappalainen et al., 2019). Referenzgenotyp- und Haplotypinformationen aus Referenzpopulationen sind über das internationale „*HapMap-Projekt*“ oder das „*1000 Genomes Project Phase 3*“ verfügbar (Auton et al., 2015). Bei genetischen Untersuchungen wird die Methode der Imputation genutzt um die Genotypinformationen ausgewählter SNPs einer Chromosomenregion zu schätzen, die selbst nicht direkt genotypisiert wurden. Dies geschieht über die Nutzung von Haplotypinformationen aus Referenzdatensätzen (Li et al., 2009). Bei der Auswertung genetischer Daten, die mit unterschiedlichen Genotypisierungsmethoden erzeugt wurden, hat dieses Verfahren eine besondere Bedeutung. Bei der vorliegenden Arbeit ist dies durch die Datenanalyse mit dem

Illumina Infinium CoreExome Chip sowie dem Affymetrix 6.0 Array der Fall. Mit Hilfe der Imputation konnten beide Datensätze gemeinsam im Rahmen einer Metaanalyse ausgewertet werden. Die komplementären Genotypinformationen beider Kohorten wurden aus der Imputation auf die gemeinsame Referenz „1000 Genomes Project Phase 3“ erzielt. Die Fallzahl der Gesamtanalyse und somit die statistische Power genetische Effekte nachzuweisen, erhöhte sich durch die Methode der Metaanalyse.

### 3.4 Kandidatengenansatz

Mittels des Kandidatengenansatzes werden spezifische Gene untersucht, bei denen hypothesengestützt eine Beteiligung an der Pathogenese einer Erkrankung vermutet wird. Dabei wird untersucht, ob das Auftreten bzw. Fehlen eines bestimmten phänotypischen Merkmals mit einer unterschiedlichen Allelfrequenz eines spezifischen genetischen Markers zwischen erkrankten und nicht erkrankten Personen assoziiert ist. Im Fall der vorliegenden Arbeit betrifft das phänotypische Merkmal, das Auftreten der Divertikelerkrankung bei den betrachteten Probanden der Studie. Nach der Ermittlung eines oder mehrerer Kandidatengene, kann mittels biochemischer Verfahren und funktioneller Analysen die genaue Art der Beteiligung der Gene am Verlauf der untersuchten Erkrankung geklärt werden. Neben der Aufklärung von Ursachen und Verläufen der Erkrankung, können Kandidatengene auch zur genetischen Diagnostik dienen. Hierfür werden genetische Auffälligkeiten in diesen Genen, zum Beispiel SNPs, als Marker für das Risiko einer Erkrankung verwendet (Kwon & Goate, 2000).

Untersucht wurden dabei genetische Marker der Gene *ELN* und *FBLN5*, welche eine mögliche funktionelle Rolle für die Entstehung der Erkrankung haben können. Durch die Genotypisierung und Imputation repräsentativer genetischer Marker und Assoziationsanalyse der Daten kann die Hypothese anschließend bestätigt oder widerlegt werden.

Mit Hilfe von statistischen Analysen wurden die Allelfrequenzen genetischer Marker der Gene *ELN* and *FBLN5* zwischen Personen, die an Divertikulose oder Divertikulitis erkrankt sind, mit denen von Personen ohne Darmdivertikel (Kontrollgruppe) verglichen. Falls eine genetische Variante die kausale Ursache der Divertikulose oder Divertikulitis sein sollte oder mit einer kausalen Variante im Kopplungsgleichgewicht stehen sollte, dann wäre ein signifikanter Unterschied der Allelfrequenzen zwischen Patienten mit Divertikulose und Personen ohne Divertikulose zu erwarten.

Zur Sicherung der Qualität der Analyse müssen die erzeugten Genotypdaten gewisse Qualitätskriterien erfüllen. Zu diesen gehört, dass von den Probanden, bei denen eine Genotypisierung durchgeführt wurde, mehr als 95 Prozent der Marker erfolgreich genotypisiert sein müssen, um in die Analysen aufgenommen zu werden. Außerdem wurden die genetischen Marker, die sich nicht im HWE-Gleichgewicht (Signifikanzschwelle  $p < 1 \times 10^{-07}$ ) befanden, von den Analysen ausgeschlossen, um Genotypisierungsartefakte zu vermeiden.

Die Frequenz des seltenen Allels musste über 1 Prozent (*minor allele frequency* - MAF > 1 %) liegen, um imputationsbedingte Artefakte zu minimieren und eine ausreichende statistische Power zu gewährleisten. Eine Limitation in dieser Methode besteht jedoch darin, dass seltenere genetische Varianten dadurch nicht erfasst werden.

### 3.5 Genetische Assoziationsstudien

Genetische Risikofaktoren, die mit komplexen Erkrankungen, wie beispielsweise der Divertikelerkrankung, assoziiert sind, können auf verschiedenen Wegen identifiziert werden. GWAS (genomweite Assoziationsstudien) nutzen Hochdurchsatz-Genotypisierungsmethoden, bei denen hunderttausende SNPs analysiert werden und statistisch auf ihren Zusammenhang mit Erkrankungen getestet werden (Christensen & Murray, 2007).

Bei einer GWAS werden die genetischen Variationen des gesamten Genoms eines Organismus untersucht. So können mögliche Assoziationen von Einzelbasenpolymorphismen mit bestimmten Erkrankungen über das gesamte Genom hinweg geprüft werden. Ziel einer GWAS ist es, die Allele zu identifizieren, die gemeinsam mit einem Merkmal auftreten. Dabei findet nicht die Untersuchung eines Genes direkt, sondern eines Markers, zum Beispiel eines SNPs, statt. Mit Hilfe dieses Verfahrens können hypothesenfrei neue Krankheitsloci identifiziert werden.

Im Unterschied dazu werden bei Kandidatengen-Assoziationsstudien Polymorphismen ausgewählter Gene untersucht, bei denen man vermutet, sie könnten für die Ätiologie der Erkrankung von Bedeutung sein. Für diesen hypothesenbasierten Ansatz ist das Verständnis der Pathomechanismen der Krankheit Voraussetzung (Tabor et al., 2002).

### 3.6 Metaanalysen

Bei einer Metaanalyse werden frühere Forschungsarbeiten mit quantitativen und statistischen Mitteln zu Metadaten zusammengefasst. Im Unterschied zu Übersichtsarbeiten werden die Primäruntersuchungen nicht kritisch gewürdigt. Es erfolgt lediglich die statistische Aufarbeitung der früheren Ergebnisse. Ziel der Metaanalyse ist die Bündelung der Arbeiten aus einem ähnlichen Forschungsgebiet, um nachzuweisen, dass ein bestimmter Effekt vorliegt bzw. nicht vorliegt. Dabei können durch Metaanalysen Studien zusammengefasst werden, deren Stichproben für sich genommen zu gering sind, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen. Die Zusammenfassung der Studien erfolgt häufig über die Effektstärken der Einzelstudien und deren Standardfehler (Bühner & Ziegler, 2012).

Da in den Primärstudien häufig unterschiedliche Methoden oder Definitionen genutzt wurden und die Stichproben nicht immer aus derselben Grundgesamtheit gezogen wurden, muss eine standardisierte Effektgröße verwendet werden. In einer Metaanalyse können auch Einflüsse identifiziert und so gewertet werden, dass eingeschätzt werden kann, ob trotzdem ein valides Gesamtbild möglich ist.

Die graphische Darstellung einer Metaanalyse geschieht oft mit einem sogenannten Forrest-Plot bzw. Wald-Diagramm. Dazu wird das Ergebnis jeder Einzelstudie als Kästchen auf einer horizontalen Achse repräsentiert. Mit der Größe dieses Kästchens kann die Trennschärfe der Studie dargestellt werden (Gaus & Muche, 2017).

### 3.7 Kopplungsungleichgewicht

Ein Kopplungsungleichgewicht liegt vor, wenn zwei Allele an unterschiedlichen Genorten, häufiger gemeinsam vererbt werden, als es durch Zufall zu erwarten wäre (Murken et al., 2017). Auch SNPs die gemeinsam vererbt werden, werden als gekoppelt bezeichnet. Kommen Allele benachbarter SNP-Loci häufiger gemeinsam auf einem DNA-Abschnitt vor, als es nach dem Kreuzprodukt der Häufigkeiten der Allele zufällig statistisch auftreten sollte, besteht ein Kopplungsungleichgewicht (LD, *linkage disequilibrium*). Die LD-Information zwischen den SNP-Markern von benachbarten Genen erlaubt eine präzise Lokalisation des Assoziationssignals. Marker-SNPs für Kandidatengenstudien sollten dabei aus Genen stammen, die mit

der Erkrankung in einem plausiblen Zusammenhang stehen (Mueller, 2004; Murken et al., 2017; Reich et al., 2001).

Aufgrund der explosionsartigen Zunahme von Methoden zur Bewertung der genetischen Variation auf einer feinen Skala, nutzen Evolutionsbiologen und Humangenetiker das LD zunehmend, um vergangene evolutionäre und demographische Ereignisse zu verstehen. Mit Hilfe des LD konnten Gene kartiert werden, die mit quantitativen Merkmalen und Erbkrankheiten assoziiert sind, was wiederum zu einem besseren Verständnis gemeinsamer Evolution verknüpfter Gegensätze führte (Slatkin, 2008).

### 3.8 Odds-Ratio

Die Odds-Ratio (OR) ist eine statistische Maßzahl, die das Risiko- oder Chancenverhältnis zweier Gruppen vergleicht und etwas über die Stärke des statistischen Zusammenhangs zweier Merkmale aussagt. Dabei vergleicht man Personen mit einem potenziellen Risikofaktor mit solchen Personen, die diesen Risikofaktor nicht aufweisen. Die OR zeigt dann um welchen Faktor größer die Chance in der Gruppe der Personen, die den Risikofaktor aufweisen ist, zu erkranken, verglichen mit der Chance der Gruppe, die diesen nicht aufweisen (Hedderich & Sachs, 2018).

Risikoallele	Krankheit	
	Ja	Nein
Ja	A	B
Nein	C	D

A = Allelzahl bei exponierten Fällen  
 B = Allelzahl bei exponierten Kontrollen  
 C = Allelzahl bei nicht-exponierten Fällen  
 D = Allelzahl bei nicht-exponierten Kontrollen

OR = Odds bei Exposition/Odds bei Nicht-Exposition  
 $= (A/B) / (C/D) = (A \cdot D) / (B \cdot C)$

**Abb. 7:** Berechnung der allelischen OR (Szumilas, 2010)

ORs werden am häufigsten in Fall-Kontroll-Studien verwendet, sie können jedoch auch mit einigen Modifikationen in Querschnitts- und Kohortenstudien verwendet werden (Szumilas, 2010).

In einer genetischen Untersuchung zeigt die OR, ob ein bestimmtes Risikoallel bei einem Erkrankten häufiger auftritt als in einer vergleichbaren Kontrollgruppe gesunder Personen, welche dieses Allel dennoch tragen können. Eine OR von 1 bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen besteht. Eine OR > 1 zeigt dagegen ein erhöhtes Risiko, die OR < 1 ein vermindertes Risiko an, in der Gruppe der Allelträger den Phänotyp, das heißt die betreffende Erkrankung, zu entwickeln (Viera, 2008).

### **3.9 Chi-Quadrat-Test**

Der Chi-Quadrat-Test ist auch bekannt als Pearson-Chi-Quadrat-Test und eine der nützlichsten Werkzeuge zum Testen von Hypothesen, wenn die Variablen nominal sind, wie es in der klinischen Forschung häufig vorkommt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Statistiken kann der Chi-Quadrat-Test nicht nur Informationen über die Signifikanz der beobachteten Unterschiede liefern, sondern auch detaillierte Informationen darüber, welche Kategorien genau die gefundenen Unterschiede erklären (McHugh, 2013; Pandis, 2016).

Um die Assoziationen der SNPs zur Divertikelerkrankung zu testen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistisches Verfahren zur Untersuchung zweier Merkmale auf ihre stochastische Unabhängigkeit voneinander. Mit Hilfe eines Vierfelder-Testes wurden die Häufigkeiten eines Genotypes jeweils zwischen den Patienten- und Kontrollkohorten verglichen (Hedderich & Sachs, 2018). Für diesen Test lauten die Hypothesen: H<sub>0</sub>: Genotypfrequenzen des SNPs in Fall- und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht. H<sub>A</sub>: Genotypfrequenzen des SNPs in Fall- und Kontrollgruppe unterscheiden sich.

Bei signifikanten p-Werten  $\leq 0,05$  wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen. Wie alle nicht-parametrischen Statistiken ist der Chi-Quadrat-Test robust in Bezug auf die Verteilung der Daten. Er erfordert keine Gleichheit der Varianten zwischen den Studiengruppen. Er erlaubt die Auswertung sowohl dichotomischer unabhängiger Variablen als auch Studien mit mehreren Gruppen (McHugh, 2013).

### 3.10 Power-Schätzung

Eine Power-Schätzung erfolgte zur Prüfung der statistischen Aussagekraft der verwendeten Fall- und Kontrollkohorte, um eine mögliche Assoziation zwischen einer Genvariante und dem Auftreten der Divertikelerkrankung nachzuweisen.

Die Power eines Testes beschreibt dessen Trennschärfe, also die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese abzulehnen, wenn die spezielle Alternativhypothese richtig ist und damit die Fähigkeit eines Testes, Unterschiede (Effekte) zu erkennen, wenn sie tatsächlich vorhanden sind (Gaus & Muche, 2014). Ist die statistische Power hoch, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit, einen Typ-II-Fehler zu begehen bzw. festzustellen, dass es keinen Effekt gibt, wenn es diesen tatsächlich gibt. Für das Studiendesign wird für gewöhnlich das Powerniveau festgelegt. Oft wird eine statistische Power von 80 % gewählt, so auch in unserer Studie. Ein tatsächlicher Unterschied wird so in 20 % der Fälle nicht erkannt (Hedderich & Sachs, 2018; Petrie, 2010).

Die Anzahl der Probanden, die für diese Studie erforderlich ist, hängt von den folgenden vier Konzepten ab: 1) der Größe des hypothetischen Effekts (d.h. Effektstärke eines SNPs ausgedrückt über die OR); 2) der zugrunde liegenden Variabilität der gemessenen Ergebnisse (Variabilität der beobachteten Effektstärken in der Metaanalyse); 3) dem gewünschten Signifikanzniveau (z.B.  $\alpha = 0,05$  bzw. nach Bonferroni-Korrektur (siehe 3.11)  $\alpha = 0,05/n$  (Tests bzw. untersuchte SNPs)); 4) der gewünschten Power (typischerweise 80 %) (Greenland et al., 2016; Livingston & Cassidy, 2005).

### 3.11 Bonferroni-Korrektur

In der experimentellen Forschung wird eine wissenschaftliche Schlussfolgerung aus der statistischen Prüfung von Hypothesen gezogen, wobei ein akzeptabler Wahrscheinlichkeitsgrenzwert, wie z.B. 0,05 oder 0,01, für die Entscheidungsfindung verwendet wird. Die Bonferroni-Korrektur kommt zur Anwendung, um der Alphafehlerkumulierung entgegenzuwirken. Bei statistischen Hypothesentests wird die Nullhypothese dann abgelehnt, wenn die Signifikanz unter das zuvor festgelegte Alphaniveau fällt. Ein Alphafehler (Fehler I. Art) liegt beim Testen einer Hypothese dann vor, wenn die Nullhypothese zurückgewiesen wird, obwohl sie wahr ist (Chen et al., 2017; Fahrmeir et al., 2016).

Bei einem Alphaniveau von 5 % wäre zu erwarten, dass die Nullhypothese in einem von 20 Tests zu Unrecht abgelehnt werden würde. Das also ein Alphafehler begangen wird. Bei 20 durchgeführten Tests müsste einer aufgrund dieses Alphafehlers signifikant werden. Die Bonferroni-Korrektur wird verwendet, um dem entgegenzuwirken und passt sich dem an, indem sie das Signifikanzniveau durch die Anzahl der Tests dividiert ("Etymologia: Bonferroni Correction," 2015).

An der Bonferroni-Korrektur wird kritisiert, dass sie sich auf die Nullhypothese fokussiert, dass die Interpretation eines Befundes von der Anzahl der anderen durchgeführten Tests abhängt und die Wahrscheinlichkeit von Typ-II-Fehlern erhöht wird, so dass tatsächliche Unterschiede als nicht signifikant betrachtet werden (Kaler & Purcell, 2019; Perneger, 1998).



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographie des Patientenkollektivs

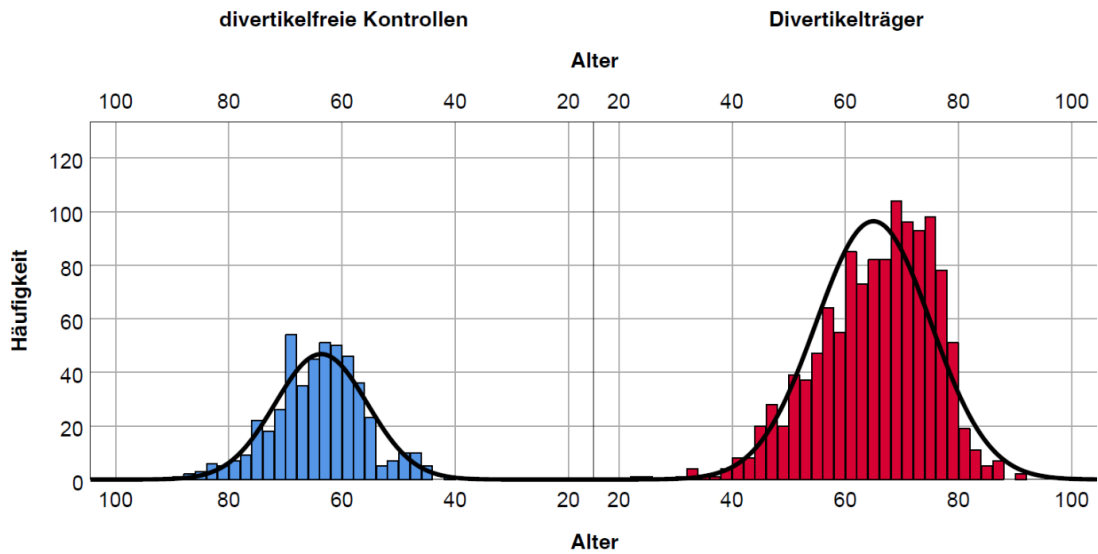
Für die deutsche Studienpopulation wurden zwischen 2012 und 2018 insgesamt 10.944 mögliche Probanden, bei denen mit Hilfe der Koloskopie eine Divertikulose nachgewiesen wurde, angeschrieben. An der Befragung beteiligten sich 15 Kliniken aus allen Teilen Deutschlands. Für die Kontrollgruppe der Studie, wurden 5.621 Personen, bei denen nach einer Koloskopie keine Divertikel beschrieben wurden, zur Teilnahme an der Studie angefragt.

Die Studie konnte insgesamt 2.871 Patienten mit Divertikelerkrankung sowie 1.167 Personen in der Kontrollgruppe einschließen, welche die erforderlichen Unterlagen, d.h. Einwilligungserklärung, ausgefüllte Fragebögen sowie eine Blutprobe, an das Studienzentrum PopGen zurückgesandt haben. Die Tabellen (Tabelle 6 und 7) zeigen einen Gesamtüberblick über die Rekrutierung der deutschen Studienkohorte.

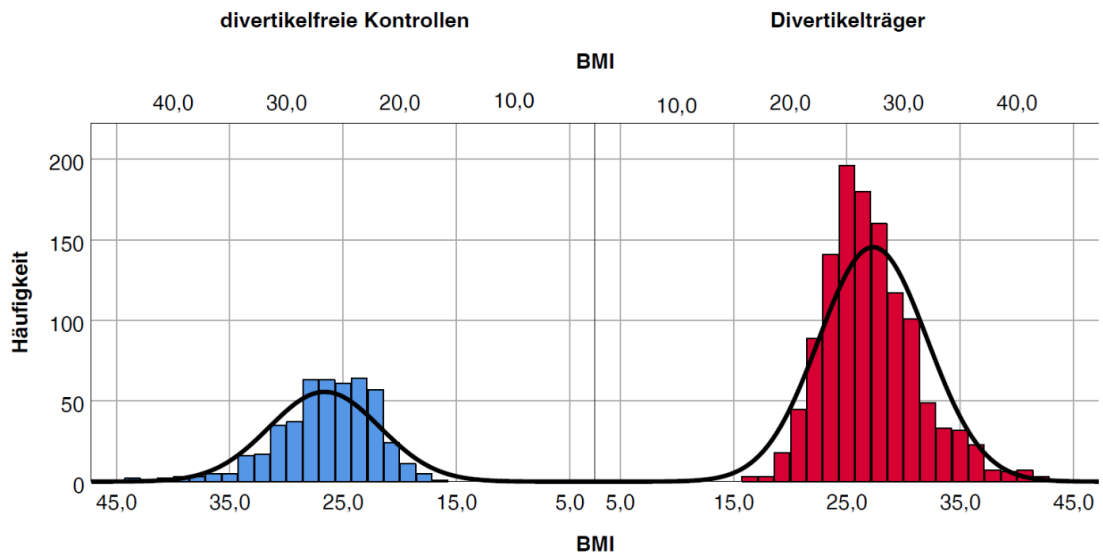
Von den von uns angeschriebenen Patienten lehnten 1.162 Personen eine Studienteilnahme ab oder reagierten nicht auf die Anfrage. Außerdem führte das Zusenden unvollständiger Unterlagen zum Ausschluss weiterer Personen. Einige potenzielle Probanden lehnten die Teilnahme auch nach initialer Zusage wieder ab. Zu weiteren 1.634 Personen konnte durch Tod oder Umzug kein Kontakt hergestellt werden.

Bei insgesamt 16.565 angeschriebenen Personen für die deutsche Studienpopulation (Divertikelträger und Kontrollen) konnte eine Teilnahme von 4.038 Personen erreicht werden. Dies entspricht einer guten Teilnahmequote von insgesamt 24,37 %.

Um aussagefähige Kohorten zu erhalten, wurden die Fälle und Kontrollen gematcht. Dies geschah, indem eine alters- und geschlechtsspezifische Anpassung durchgeführt wurde. So konnten wir alters- und geschlechtsbedingte Abweichungen ausschließen.

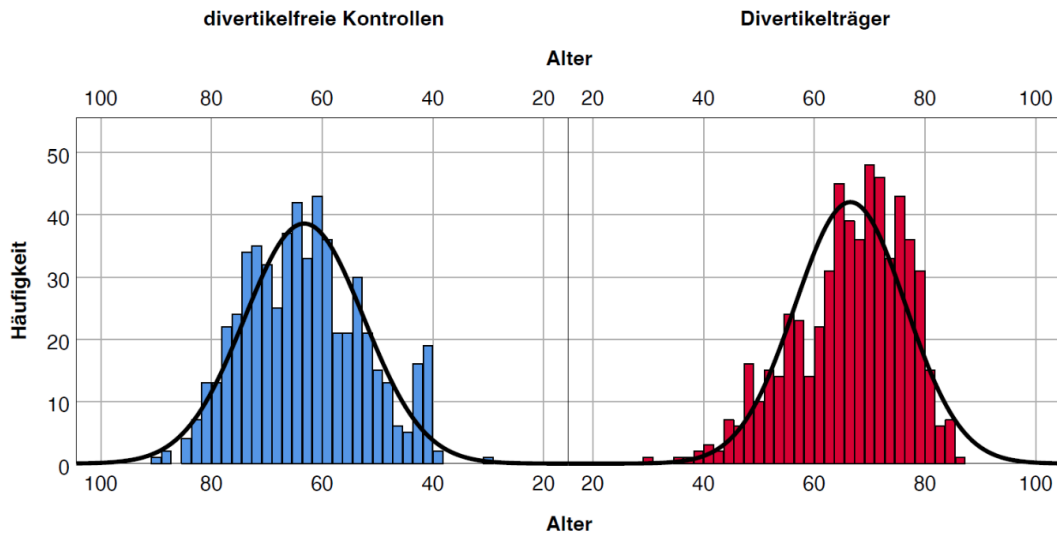


**Abb. 8:** Altersverteilung der deutschen Studienkohorte

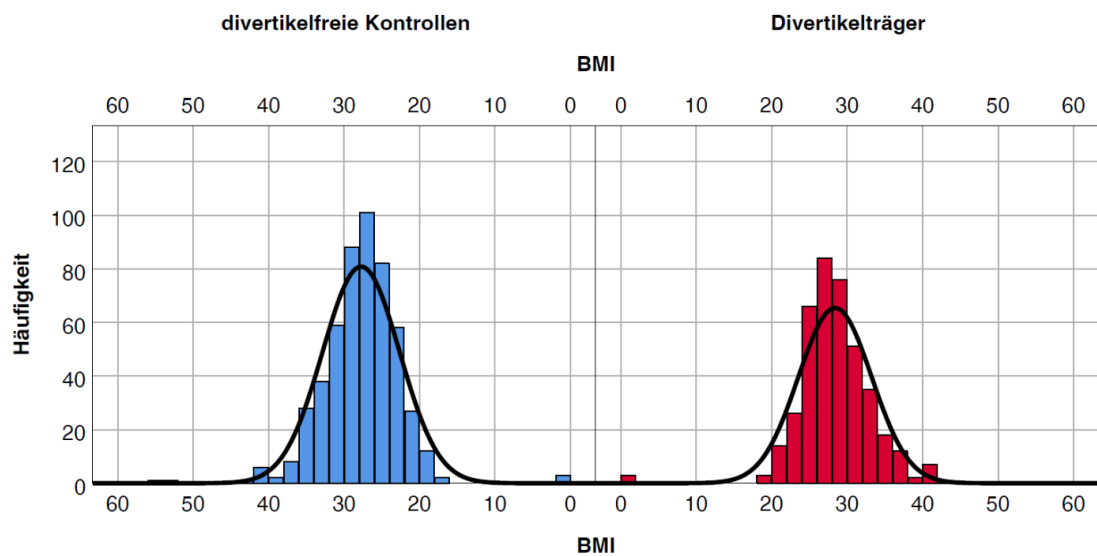


**Abb. 9:** Verteilung des BMI in der deutschen Studienkohorte

Für die Studienpopulation aus Österreich erfolgte eine analoge Rekrutierung, dabei wurden 585 Probanden und 577 Kontrollen in die Analyse eingeschlossen. Mit insgesamt 3.459 Divertikelpatienten und 1.744 gesunden Kontrollpersonen liegt für die o.g. Kandidatengene die bisher größte Studienkohorte im deutschsprachigen Raum vor.



**Abb. 10:** Altersverteilung der österreichischen Studienkohorte



**Abb. 11:** Verteilung des BMI in der österreichischen Studienkohorte

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 4) demonstriert die Summe der deutschen und österreichischen Kohorten und damit die für die genetischen Analysen verwendeten Daten. Tabelle 5 zeigt den Median des Alters, das Geschlecht und den Median des BMI der Fall- und Kontrollgruppen in Deutschland und Österreich.

**Tabelle 4:** Größen der Fall- und Kontrollgruppen, welche in die genetischen Analysen einbezogen wurden

	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Deutschland	2.871	1.167
Österreich	585	577
<b>Gesamt</b>	<b>3.459</b>	<b>1.744</b>

**Tabelle 5:** Altersstruktur, Geschlechtsverteilung und BMI der Studienpopulation

Variable	Deutschland		Österreich	
	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Fallgruppe	Kontrollgruppe
<b>Alter</b> (Jahre, Median)	66,0	63,0	67,7	64,0
<b>Geschlecht</b> (% Männer)	47,7	47,8	60,4	58,1
<b>BMI</b> (Median)	26,6	26,0	28,0	27,4

**Tabelle 6:** Beteiligte Kliniken und ihr Rekrutierungsstand der Fallgruppe in Deutschland

Klinik/Praxis	Angeschrieben	Zusage	Absage	Verzogen/ Verstorben	Teilnahme	Rücklaufquote
UKSH Kiel (2012)	1.371	345	128	157	630	28,42 %
UKSH Kiel Reminder (2013)	743	58	40	206	304	10,80 %
UKSH Kiel (2014)	55	23	0	1	24	42,59 %
Städtisches Krankenhaus Kiel (2012)	752	286	46	6	338	38,34 %
Klinikum Lüneburg Chirurgie (2012)	693	261	48	84	393	42,86 %
Klinikum Lüneburg Chirurgie Reminder (2014)	303	46	17	40	103	17,49 %
Klinikum Lüneburg Chirurgie (2015)	200	81	6	13	100	43,32 %

Klinikum Lüneburg Chirurgie (2016)	332	128	15	29	172	42,24 %
Klinikum Lüneburg Innere (2012)	627	158	44	42	244	27,01 %
Förde Praxis Kiel (2012)	1.374	455	99	11	565	33,38 %
Klinikum Osnabrück (2012)	724	216	27	11	254	30,29 %
Klinikum Osnabrück Reminder (2014)	465	33	14	124	171	9,68 %
Evangelisches Krankenhaus Köln-Kalk (2013)	1.529	293	73	412	778	26,23 %
Gastroenterologisch- Hepatologisches Zentrum Kiel (2012)	2	2	0	0	2	100,00 %
Diakonissen- krankenhaus Dresden (2014)	454	132	18	1	151	29,14 %
Uniklinik Dresden (März 2014 und erneut April 2014)	150	4	0	0	4	2,67 %
Uniklinik Dresden (2017)	132	52	10	0	62	39,39 %
Weißeritztal-Klinik Freital (2014)	500	147	57	1	205	29,46 %
Weißeritztal-Klinik Freital (2015)	388	91	43	50	184	26,92 %
Weißeritztal-Klinik Freital (2016)	168	42	22	4	68	25,61 %
Krankenhaus Freiberg (2014)	150	46	5	0	51	30,67 %
Krankenhaus Freiberg (2015)	150	33	6	2	41	22,30 %
Elblandklinik Riesa (Direktrekrutierung 2015)	13	13	0	0	13	100,00 %
Elblandklinik Riesa (Direktrekrutierung 2016)	24	21	0	0	21	87,50 %
Einschluss über Dritte (Selbsthilfegruppe) (2015)	40	34	0	0	34	85,00 %
Uniklinik Erlangen (2016)	639	205	44	8	257	32,49 %
Praxis Dr. Palm (ab Juni 2017)	313	203	43	0	246	64,86 %
Uniklinik Halle (ab Oktober 2017)	164	80	9	1	90	49,08 %
<b>Summe</b>	<b>10.944</b>	<b>3.488</b>	<b>814</b>	<b>357</b>	<b>5.505</b>	<b>34,50 %</b>

**Tabelle 7:** Beteiligte Kliniken und ihr Rekrutierungsstand der Kontrollgruppe in Deutschland

Klinik/Praxis	Angeschrieben	Zusage	Absage	Verzogen/ Verstorben	Teilnahme	Rücklaufquote
Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel (2012/2013)	903	330	69	0	399	36,54 %
Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel 2 (2014)	377	156	28	0	184	41,38 %
Evangelisches Krankenhaus Köln-Kalk (2013) Normalbefund	1.549	241	54	263	558	18,74 %
Evangelisches Krankenhaus Köln-Kalk (2013)	332	49	17	69	135	18,63 %
Weißeritztal-Klinik Freital (ab 2015)	914	168	92	79	339	20,12 %
Weißeritztal-Klinik Freital (04.08.2017)	160	36	14	10	60	24,00 %
Uniklinik Dresden Direktrekrutierung Ang. RAPS (2016)	30	5	0	0	5	16,67 %
Praxis Dr. Focke Dresden (ab Juli 2016)	240	64	11	0	75	26,67 %
Uniklinik Dresden (ab Juni 2017)	536	84	21	3	108	15,76 %
Praxis Dr. Palm (ab April 2017)	300	117	12	0	129	39,00 %
Uniklinik Halle (ab Oktober 2017)	280	84	30	7	121	30,77 %
<b>Summe</b>	<b>5.621</b>	<b>1.334</b>	<b>348</b>	<b>54</b>	<b>2.113</b>	<b>25,70 %</b>

## 4.2 Ergebnisse der Analyse der ELN-Genregion

Untersucht wurden 77 SNPs des *ELN*-Gens und 123 SNPs der stromabwärts angrenzenden Region inklusive des Nachbargens *LIMK1*. Die Untersuchung dieser angrenzenden Region war notwendig, da sich nach Analyse der *LD*-Information des *ELN* Locus das Assoziationssignal über einen Bereich von ca. 60 Kb ausdehnte 73,48 Mb bis 73,54 Mb (vgl. Abb. 12).

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 8a) zeigt die Ergebnisse der Assoziationsanalyse der getesteten Varianten für den Phänotyp Divertikulose. An dieser Stelle werden nur die Top 10 der SNPs, sortiert nach dem p-Wert dargestellt. Die vollständige Tabelle kann aufgrund der Anzahl der SNPs (220) hier nicht dargestellt werden. Die komplette Liste, aufsteigend sortiert nach p-Wert befindet sich im Anhang (Anlage 4).

**Tabelle 8a:** Ergebnisse der Assoziationsanalyse des *ELN*-Gens und dessen Nachbargens *LIMK1* (sortiert nach p-Wert)

Gen	SNP Annotation	SNP rsid	Position	MAF	OR [CI]	p-Wert
<i>LIMK1</i>	Intronisch	rs810536	73504233	0,28	0,73 [0,63-0,84]	1,37×10 <sup>-05</sup>
	Intergenisch	rs1091812	73490656	0,27	0,73 [0,63-0,84]	1,93×10 <sup>-05</sup>
<i>LIMK1</i>	Intronisch	rs2855726	73517114	0,29	0,74 [0,64-0,86]	3,81×10 <sup>-05</sup>
	Intergenisch	rs810552	73489298	0,29	0,74 [0,64-0,86]	5,49×10 <sup>-05</sup>
<i>ELN</i>	3'UTR	rs34208922	73483531	0,25	0,73 [0,62-0,85]	6,87×10 <sup>-05</sup>
	Intergenisch	rs150866	73541615	0,30	0,77 [0,68-0,88]	9,36×10 <sup>-05</sup>
	Intergenisch	rs150867	73540806	0,30	0,77 [0,68-0,88]	9,47×10 <sup>-05</sup>
<i>LIMK1</i>	Intronisch	rs178410	73532609	0,30	0,78 [0,68-0,89]	9,52×10 <sup>-05</sup>
<i>LIMK1</i>	Intronisch	rs178404	73513004	0,30	0,77 [0,68-0,88]	0,15×10 <sup>-04</sup>
	Intergenisch	rs150868	73540059	0,31	0,78 [0,68-0,88]	0,13×10 <sup>-04</sup>

MAF = Allelfrequenz des seltenen Allels

**Tabelle 8b:** Allelfrequenzen in Fällen und Kontrollen

Kohorte	Gen	SNP rsid	REF/ALT	Häufiges Allel	Seltenes Allel	Frequenz seltenes Allel	
						Fälle	Kontrollen
Deutschland	<i>ELN</i>	rs34208922	- / A	(-)	A	0.22	0.25
Österreich	<i>ELN</i>	rs34208922	- / A	(-)	A	0.19	0.24
Deutschland	<i>LIMK1</i>	rs810536	G / A	A	G	0.25	0.29
Österreich	<i>LIMK1</i>	rs810536	G / A	A	G	0.22	0.29

REF = Referenzallel in der Referenz des menschlichen Genoms; ALT = alternatives Allel;  
Fälle = Divertikelträger; Kontrollen = Personen, bei denen keine Divertikel nachgewiesen wurden

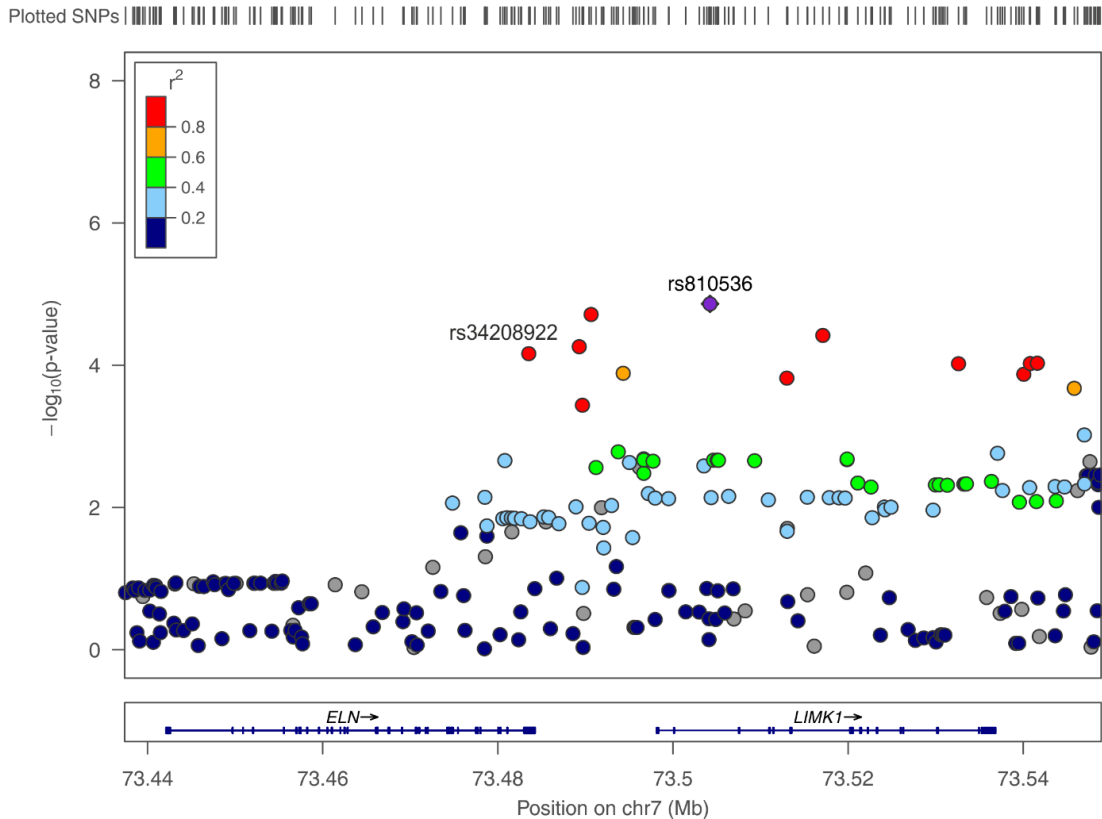
Die Spalte der Tabelle 8a „SNP rsid“ enthält den Namen des analysierten SNPs, die Spalte „SNP Annotation“ gibt die Lage des SNPs im Gen bzw. intergenischen Bereich an. Gezeigt wird die jeweilige OR mit den entsprechenden Konfidenzintervallen (CI 95 %) in den eckigen Klammern. Die OR bezieht sich auf das seltenere, alternative

Allel (ALT). Die letzte Spalte der Tabelle zeigt den errechneten Signifikanzwert (p-Wert).

Die SNPs rs810536, rs1091812, rs2855726, rs810552, rs34208922, rs150866, rs150867, rs178410, rs178404, rs150868 und rs1091814 erreichten jeweils die nominale Signifikanzschwelle (p-Wert < 0,05). Die Signifikanz der Ergebnisse konnte auch nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bestätigt werden. Hierzu wurde zunächst die Anzahl nicht miteinander gekoppelter SNPs berechnet, um eine überkonservative Korrektur für multiples Testen zu vermeiden. Der verwendete Schwellenwert der Korrelation betrug  $r^2 < 0,5$ . Die Anzahl aller untersuchten SNPs am Locus war  $n = 220$ , die Anzahl nicht gekoppelter SNPs war  $n = 41$ . Die Signifikanzschwelle nach Bonferroni Korrektur betrug  $p < 0,0012$  ( $0,05/41$ ). Somit ergab die Untersuchung der SNPs für das *ELN*- und *LIMK1* -Gen eine Assoziation zum Auftreten einer Divertikulose.

Die beigefügte Tabelle (Tabelle 8b) zeigt die Allelfrequenzen der SNPs rs34208922 und rs810536 für die Fall- und Kontrollgruppe der deutschen und österreichischen Kohorte. In der Kontrollgruppe tritt das seltene Allel (A) weniger häufig auf als in der Fallgruppe. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass das seltene Allel (A) vor einer Divertikelerkrankung zu bewahren scheint. Die Auswirkungen des SNPs rs34208922 sind jedoch nicht bekannt, sodass weitere genetische Untersuchungen erforderlich sind, um diese Hypothese zu ergründen.





**Abb. 12:** Regionaler Assoziationsplot für das *ELN*- und *LIMK1*-Gen

In der Graphik (Abb. 12) werden die untersuchten SNPs als farbige Punkte dargestellt, die nach dem p-Wert und der Position des SNP auf dem Chromosom aufgetragen wurden. Dabei zeigt die X-Achse das *ELN*- und das *LIMK1*-Gen auf dem Chromosom 7 in ihrer genomischen Position mit der Promotorregion. Um die Skala des p-Werts anzupassen, erfolgte dabei die Auftragung der p-Werte als Minuswert des dekadischen Logarithmus ( $-\log_{10}$ ).

Die farbliche Kodierung der Punkte steht für das LD, sie gibt also an, wie die SNPs untereinander gekoppelt sind. Bei einem  $r^2$ -Wert von 1 sind die SNPs zu einem bestimmten Marker-SNP (in diesem Fall Hauptvariante rs810536, lila Punkt) absolut gekoppelt. Diese absolute Kopplung bedeutet, dass die Varianten gemeinsam vererbt werden.

Die Beachtung des LD kann den Bereich eingrenzen, in welchem ein kausativer SNP vermutet wird, um in diesem Abschnitt weitere Analysen zu beginnen. Die LD-Information zwischen den SNP-Markern von benachbarten Genen erlaubt eine präzise Lokalisation des Assoziationssignals (Slatkin, 2008).

Die genetische Hauptvariante (rs810536) mit dem stärksten Assoziationssignal befindet sich im intronischen Bereich des *LIMK1*-Gens, jedoch in absoluter Nähe zum

untersuchten Kandidatengen *ELN*. Die Variante rs810536 im *LIMK1* Gen ist mit der Variante rs34208922 im 3'UTR des *ELN* Gens mit einem  $r^2 = 0,878$  stark gekoppelt. Es kann also statistisch nicht diskriminiert werden, ob genetische Varianten des *ELN*- oder des *LIMK1*-Gens mit der Divertikelerkrankung assoziiert sind, oder ob beide Gene eine Rolle bei der Entwicklung einer Divertikulose spielen. Auch bei der Entstehung einer seltenen, genetisch bedingten Entwicklungsstörung, dem WBS ist sowohl das *LIMK1*- als auch das *ELN*-Gen betroffen (Osborne et al., 1996; Schubert, 2009).

#### **4.2.1 Genetische Varianten des *ELN*-Gens und ihre Assoziation zur Transkriptionsrate und zum alternativen Spleißen**

Eine genetisch zur Hauptvariante (rs810536) gekoppelte Variante (rs34208922), welche sich im Bereich 3'UTR des *ELN*-Gens befindet, wurde auch im Zusammenhang mit hypertensiven Erkrankungen und deren Entstehung durch strukturelle Veränderungen des Bindegewebes beschrieben (Deng et al., 2009; Iwai et al., 2006).

Mit Hilfe der GTEx Expressionsdatenbank konnten Assoziationen des SNPs rs34208922 zum alternativen Spleißen geprüft werden. Das Projekt Genotype-Tissue Expression (GTEx) versucht, eine umfassende öffentliche Ressource zur Untersuchung der gewebespezifischen Genexpression und -regulation aufzubauen. Hierfür wurden Proben von 54 nicht erkrankten Gewebestellen bei fast 1000 Individuen gesammelt, hauptsächlich für molekulare Assays und RNA-Sequenzierungen. Das GTEx-Portal bietet offenen Zugriff auf Daten wie die Genexpression, QTLs und Histologiebilder. Tabelle 9 zeigt die Assoziationen des SNPs rs34208922 in Bezug auf die gewebespezifische Genexpression (eQTL) der Gene *LIMK1* und *EIF4H*.

Das *EIF4H*-Gen kodiert einen Translationsinitiationsfaktor. Beim WBS liegt eine Deletion des *EIF4H*-Gens vor (Plaja et al., 2015).

**Tabelle 9:** eQTL Analyse der gewebespezifischen Genexpression für den SNP rs34208922 (The Broad Institute of MIT and Harvard, 2019)

Gen	SNP	REF/ALT	p-Wert (eQTL)	NES	Gewebe
<i>LIMK1</i>	rs34208922	-/A	$7,3 \times 10^{-20}$	-0.33	Blut
<i>LIMK1</i>	rs34208922	-/A	$5,3 \times 10^{-16}$	0.26	Skelettmuskulatur
<i>LIMK1</i>	rs34208922	-/A	$5,1 \times 10^{-8}$	-0.17	Ösophagusmukosa
<i>LIMK1</i>	rs34208922	-/A	$1,3 \times 10^{-7}$	-0.12	Lunge
<i>LIMK1</i>	rs34208922	-/A	$2,2 \times 10^{-7}$	-0.29	Milz
<i>EIF4H</i>	rs34208922	-/A	$8,8 \times 10^{-6}$	-0.095	Blut
<i>LIMK1</i>	rs34208922	-/A	0,00018	-0.088	Subkutanes Fettgewebe

NES = Normalisierte Effektgröße

Die normalisierte Effektgröße (NES), wird als Steigung der linearen Regression definiert und als Effekt des ALTs relativ zum Referenzallel (REF) in der Referenz des menschlichen Genoms. Das eQTL-Effekt-Allel bei dem SNP rs34208922 entspricht hierbei dem ALT-Allel. NES werden in einem normalisierten Raum berechnet, in dem die Größe keine direkte biologische Interpretation ermöglicht. Die Beziehung zwischen REF und ALT verhält sich wie folgt, REF ist das Referenzallel in der menschlichen Genomreferenz und ALT steht für Allele, die sich relativ zu dieser Referenz abwechseln.

Der SNP rs34208922 ist signifikant mit alternativem Spleißen (sQTL) des Genes *ELN* assoziiert und ist in der 3'untranslatierten Region (3'UTR) des Genes *ELN* annotiert. Für das alternative Allel A des SNPs rs34208922 ergibt sich eine Assoziation zu einer verminderten Intronausschneiderate der prä-mRNA des *ELN*-Genes in der Tunica muscularis des Ösophagus (Tabelle 10). Eine Assoziation speziell zur Darmwand konnte nicht detektiert werden. Mit alternativem Spleißen des *LIMK1*-Genes ist der SNP rs34208922 nicht assoziiert.

**Tabelle 10:** sQTL Analyse der gewebespezifischen Genexpression für den SNP rs34208922 (The Broad Institute of MIT and Harvard, 2019)

Gen	SNP	REF/ALT	p-Wert	NES (sQTL)	Gewebe
<i>ELN</i>	rs34208922	-/A	$1,7 \times 10^{-8}$	- 0,30	Ösophagus (Tunica muscularis)
<i>ELN</i>	rs34208922	-/A	0,0000038	- 0,25	Nervus Tibialis

Die Ergebnisse der gewebespezifischen Genexpressionsanalyse legen nahe, dass die SNPs rs34208922 und rs810536 im Bereich des *LIMK1*-Gens Expression Quantitative Trait Locus (eQTL) sind und Auswirkungen auf die Expression des Genes *LIMK1* haben könnten. Für das Gen *ELN* legen die Ergebnisse nahe, dass die Variante rs3408922 einen Splicing Quantitative Trait Locus (sQTL) darstellt und somit Auswirkungen auf das alternative Spleißen der Prä-mRNA des Genes haben könnte (Monlong et al., 2014). Diese Assoziationen betreffen gewebespezifisch die Tunica muscularis des Ösophagus. Jedoch sei an dieser Stelle erwähnt, dass der histologische Aufbau der Speiseröhre, als Teil des Verdauungstraktes, in struktureller und funktioneller Form, der des Darms ähnelt. Die identifizierte Variante rs34208922 könnte somit direkt über Veränderungen der Genexpression von *ELN* oder über die Häufigkeitsveränderungen bestimmter mRNA Spleißformen von *ELN* zu funktionellen Veränderungen in den Strukturen der Tunica muscularis der Darmwand führen und diese so zur Ausbildung von Divertikeln prädestinieren.

### 4.3 Ergebnisse der Analyse des *FBLN5*-Gens

Zunächst erfolgte die Untersuchung von 315 repräsentativen SNPs des *FBLN5*-Gens, im Vergleich von Patienten mit Divertikelerkrankung gegen divertikelfreie Probanden. Nachfolgende Tabelle (Tabelle 11) zeigt die Top-10-Daten der Analyse im Detail. Die Struktur der Tabelle entspricht der Darstellung der Ergebnisse des *ELN*-Gens. Die kompletten Daten werden im Anhang angefügt (Anlage 5).

**Tabelle 11:** Ergebnis der Assoziationsanalyse des Gens *FBLN5* mit der Divertikelerkrankung (sortiert nach p-Wert)

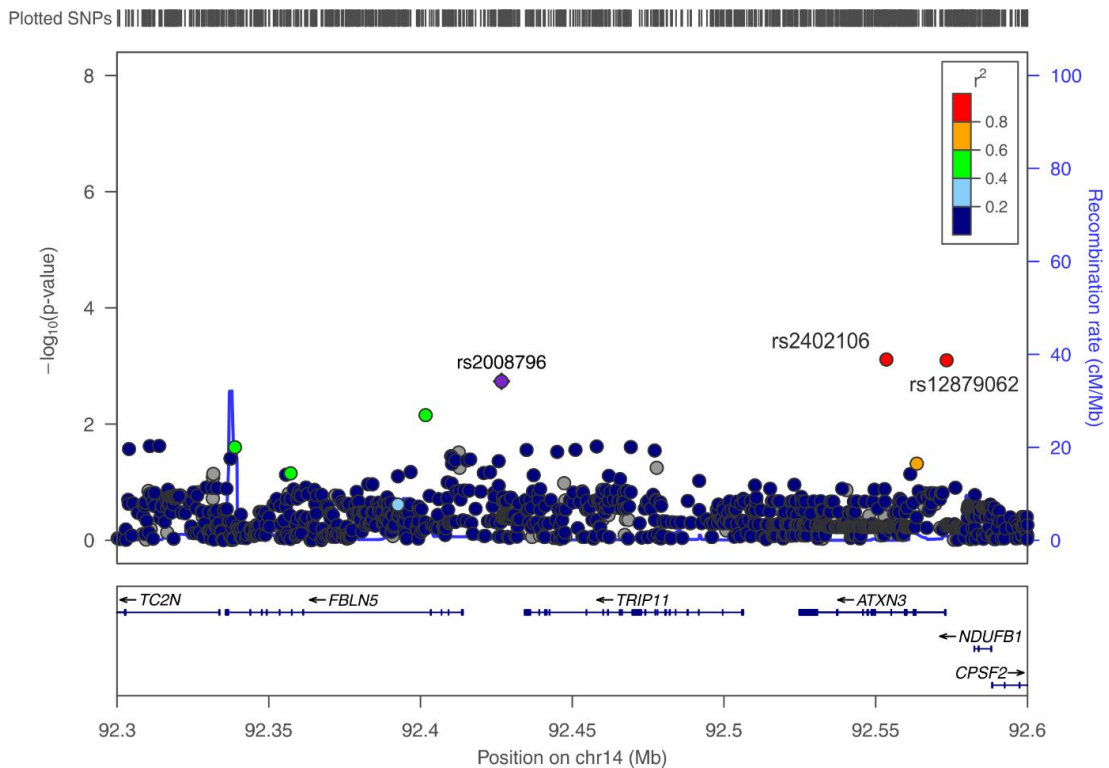
Gen	SNP Annotation	SNP rsid	Position	MAF	OR [CI]	p-Wert
	intergenisch	rs2008796	92426711	0,02	0,48 [0,31-0,76]	0,0018
<i>FBLN5</i>	Intronisch	rs2474026	92401699	0,03	0,58 [0,39-0,86]	0,0070
<i>FBLN5</i>	Intronisch	rs11365622	92412626	0,45	1,14 [1,01-1,28]	0,0308
<i>FBLN5</i>	Intronisch	rs12432450	92410099	0,45	1,13 [1,01-1,27]	0,0357
<i>FBLN5</i>	Intronisch	rs10133540	92410501	0,45	1,13 [1,01-1,26]	0,0381
	intergenisch	rs2498852	92416364	0,45	1,12 [1,01-1,26]	0,0406
<i>FBLN5</i>	Intronisch	rs8015218	92411485	0,45	1,12 [1-1,26]	0,0421
	intergenisch	rs2474030	92415320	0,45	1,12 [1-1,26]	0,0421
	intergenisch	rs2498831	92425776	0,12	1,2 [1,43-1,01]	0,0433
<i>FBLN5</i>	Intronisch	rs55895055	92410392	0,45	1,12 [1-1,26]	0,0481

Für den SNP rs2008796 konnte ein p-Wert von 0,0018 nachgewiesen werden (OR 0,48 [CI 0,31-0,76]). Allerdings bestätigte sich die Signifikanz nicht nach der Bonferroni-Korrektur. Es ist nicht klar ob sich die Assoziation zufällig ergab. In einer Studie aus dem Jahr 2019, in der 31.964 Patienten mit Divertikelerkrankung und 419.135 Kontrollpersonen betrachtet wurden, konnte *FBLN5* jedenfalls nicht als Risikogen identifiziert werden (Schafmayer et al., 2019).

Auch alle weiteren getesteten SNPs des Gens erreichten die Bonferroni korrigierte Signifikanzschwelle (p-Wert < 0,0007 (0,05/68)) nicht.

Die Untersuchung der SNPs für das *FBLN5*-Gen ergab somit keine Assoziation zum Auftreten der Divertikulose oder Divertikulitis. Entsprechend den Graphiken der Analysen zum *ELN*-Gen (siehe Kapitel 4.2) wurde auch für die Untersuchung des Gens *FBLN5* ein sogenannter regionaler Assoziationsplot (Abb. 13) erstellt, der das Ergebnis graphisch widerspiegelt. In dieser Graphik werden die untersuchten SNPs als farbige Punkte dargestellt, die nach dem p-Wert und der Position des SNP auf dem Chromosom aufgetragen wurden. Dabei zeigt die X-Achse das *TC2N*-, das *FBLN5*-, das *TRP11*- und das *ATXN3*-Gen auf dem Chromosom 14 in ihrer genomischen Position mit der Promotorregion. Um die Skala des p-Werts anzupassen, erfolgte

dabei die Auftragung der p-Werte als Minuswert des dekadischen Logarithmus ( $-\log_{10}$ ).



**Abb. 13:** Regionaler Assoziationsplot Divertikulose gegen Kontrollen des Gens *FBLN5*

Die blaue Linie im Hintergrund zeigt die Rekombinationshäufigkeit an. Die Peaks auf dieser Linie stehen dabei für Orte mit hoher genetischer Rekombination. Die Farben der Punkte kodieren das LD, geben also an, wie die SNPs untereinander gekoppelt sind. Bei einem  $r^2$ -Wert von 1 sind die SNPs zu einem bestimmten Marker-SNP (in dem Fall der SNP mit dem niedrigsten p-Wert, lila Punkt, rs2008796) absolut gekoppelt, d.h. sie werden gemeinsam vererbt. Die Beachtung des LD kann - im Falle einer echten Signifikanz - den Bereich eingrenzen, in welchem ein kausativer SNP vermutet wird, um in diesem Abschnitt weitere Analysen zu beginnen.

Gekoppelte SNPs (die beiden roten Punkte, SNP rs2402106  $r^2 = 1$  und rs12879062  $r^2 = 1$ ) befinden sich im Bereich des *ATXN3*-Gens. *ATXN3* kodiert für das Ataxin-3-Protein. Von klinischer Bedeutung ist *ATXN3* aufgrund des Machado-Joseph-Syndroms, auch bekannt als spinozerebelläre Ataxie-3. Diese autosomal-dominant vererbte neurologische Krankheit entsteht durch CAG-Repeats in der kodierenden

Region (Matos et al., 2019). Eine Assoziation zur Divertikelerkrankung ist nicht bekannt.

Es konnte insgesamt kein Zusammenhang zwischen der Divertikelerkrankung und den genetischen Varianten im *FBLN5*-Gen nachgewiesen werden.

## 5. Diskussion

Die Divertikelerkrankung entsteht durch genetische, strukturelle und Umweltfaktoren. Der Anteil genetischer Faktoren auf die Entstehung von Divertikeln wird auf ca. 40 % geschätzt, dagegen tragen Umweltfaktoren zu ca. 60 % zur Entstehung der Erkrankung bei (Granlund et al., 2012).

Ziel dieser Arbeit war es, die Assoziation zweier Kandidatengene mit der Divertikelerkrankung zu testen. Es sollte geprüft werden, ob an der Entstehung der Divertikelerkrankung, die Kandidatengene *ELN*- und *FBLN5* beteiligt sind, welche als Strukturgene den Aufbau der Kolonwand beeinflussen. Methodisch wurde die Kandidatengenanalyse gewählt.

Der hypothesenbasierte Kandidatengen-Ansatz wurde als effektiver und günstiger Weg gewählt (Tabor et al., 2002). Mit Hilfe dieser Methode wurden bereits mehrere genetische Varianten entdeckt und bestätigt, welche das Verständnis der Pathogenese komplexer, multifaktorieller Erkrankungen erheblich verbesserten.

### 5.1 Gegenwärtiger Kenntnisstand zu identifizierten Risikoloci der Divertikelerkrankung

Bis 2018 konnten drei Loci (*ARHGAP15*, *FAM155A*, *COLQ*) von genomweiter Bedeutung für die Divertikelerkrankung identifiziert werden (siehe Kapitel 1.5.4) (Sigurdsson et al., 2017). Während der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit detektierten Maguire und Kollegen mit Hilfe der Replikationsanalyse einer GWAS 37 weitere Loci mit genomweiter Bedeutung. 8 dieser Loci konnten in einer Bevölkerungskohorte aus Michigan repliziert werden (Maguire et al., 2018). Durch die eigene Arbeitsgruppe wurde kurz darauf eine GWAS-Analyse veröffentlicht, welche anhand von 31.964 Fällen und 419.135 Kontrollen durchgeführt wurde. Die Assoziationen konnten in einer europäischen Stichprobe mit 3.893 Fällen und 2.829 Kontrollen repliziert werden. In diese Analyse flossen bereits Daten der hier vorliegenden Arbeit ein. Insgesamt konnten dabei 48 Risikoloci identifiziert werden, von denen 12 neu sind. Die bedeutendste neue Risikovariante rs9960286 befindet sich in der Nähe von *CTAGE1* (*cutaneous T-cell lymphoma-associated antigen 1*) (OR 1,14) (Schafmayer et al., 2019). Eine jüngst veröffentlichte Übersichtsarbeit prüft in einer vergleichenden Analyse dieser 3 Untersuchungen die erhaltenen Ergebnisse



hinsichtlich ihrer biologischen Plausibilität, was den Stellenwert der hier vorliegenden Arbeit unterstreicht (Camilleri et al., 2020). Im Anhang befindet sich eine Tabelle, welche die Funktionen einiger der assoziierten Genvarianten benennt (siehe Anlage 6).

## **5.2 Ergebnisse für die Analysen der Kandidatengene *ELN* und *FBLN5***

Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im *ELN*- und *FBLN5*-Gen zu ADCL bzw. ARCL1A führen können (Loeys et al., 2002; Markova et al., 2003; Nakamura et al., 2002; Szabo et al., 2006). Diese Unterformen der Cutis laxa Erkrankung zeichnen sich unter anderem durch die vermehrte Ausbildung von gastrointestinalen Divertikeln aus (Callewaert & Urban, 1993; Pagon et al., 1993; van Maldergem et al., 1989). Eine Assoziation der Divertikelerkrankung mit genetischen Erkrankungen wurde beispielsweise beim Marfan-Syndrom (Suster et al., 1984; Clunie & Mason, 1962; Eliashar et al., 1998), dem Ehlers-Danlos-Syndrom (Bristow et al., 2005; Lindor & Bristow, 2005), dem WBS (Deshpande et al., 2005), dem Coffin-Lowry-Syndrom (Machin et al., 1987) und der polyzystische Nierenerkrankung (Lederman et al., 2000) nachgewiesen. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen eine Veränderung des Bindegewebes.

Da auch bei der Divertikulose Veränderungen bindegewebiger Strukturen der Darmwand, an der Entstehung der Divertikel beteiligt sind, wurden die Gene *ELN* und *FBLN5* als strukturdierende Kandidatengene für diese Studie ausgewählt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Genotypisierung konnte keine Assoziation des Kandidatengens *FBLN5* mit der Divertikelerkrankung aufzeigen. Sämtliche getesteten Einzelbasenpolymorphismen erreichten nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nicht das notwendige Signifikanzniveau, um die Nullhypothese zu verwerfen. Die Arbeitshypothese konnte somit für das Gen *FBLN5* nicht bestätigt werden. Die große Teilnehmerzahl aus unterschiedlichen Kliniken in Deutschland und Österreich garantierte der Studie dabei eine ausreichend hohe Studienpower um fundierte Aussagen zur genetischen Assoziation der getesteten Gene treffen zu können.

In der oben genannten GWAS-Studie aus dem Jahr 2019 konnte *FBLN5* ebenfalls nicht als Risikogen identifiziert werden (Schafmayer et al., 2019).

Eine genetische Assoziation des Kandidatengens *ELN* zur Divertikelerkrankung konnte dagegen statistisch nachgewiesen werden. Zwölf der getesteten Einzelbasenpolymorphismen der *ELN* Genregion erreichten nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen das notwendige Signifikanzniveau, um die Nullhypothese zu verwerfen. Die Arbeitshypothese konnte somit für das Gen *ELN* angenommen werden. Allerdings lässt sich mit dem verwendeten methodischen Ansatz das Assoziationssignal nicht ausschließlich dem Kandidatengens *ELN* zuordnen da auch Varianten in dessen Nachbarn *LIMK1* mit der Divertikelerkrankung assoziiert sind.

Das *LIMK1*-Gen kodiert beim Menschen für das Enzym LIM-Kinase 1. Es wird vermutet das *LIMK1* als Bestandteil eines intrazellulären Signalwegs an der Entwicklung des Gehirns beteiligt ist, außerdem wurden Zusammenhänge zwischen *LIMK1* und dem Glioblastomwachstum, sowie dem Morbus Alzheimer gefunden (Chen et al., 2020; Frendo et al., 2019; Kang & Woo, 2019). Eine Homozygotität von *LIMK1* ist mit der beeinträchtigten visuospatialen konstruktiven Wahrnehmung des WBS verknüpft (Wang et al., 1998). Ursächlich für das WBS ist eine Mikrodeletion in der Region q11.23 eines der beiden Chromosomen Nr. 7, welche mittels einer FISH-Analyse diagnostiziert werden kann. In den meisten Fällen ist diese Mikrodeletion ein sporadisches Ereignis. Infolgedessen kommt es zum Verlust verschiedener Gene, u.a. sind das *LIMK1*-Gen und das *ELN*-Gen betroffen (Osborne et al., 1996; Schubert, 2009). Tatsächlich ist es also möglich, dass beide Gene eine Rolle in der Veränderung bindegewebiger Strukturen spielen und damit die Entstehung von Divertikeln und deren Komplikation beeinflussen. Allerdings lässt sich auch nicht ausschließen, dass lediglich *LIMK1* mit der Divertikelerkrankung assoziiert ist. Jedoch wurde das vermehrte Auftreten von Divertikeln im Rahmen des WBS, welches sowohl mit Veränderungen im *ELN*-Gen als auch im *LIMK1*-Gen assoziiert ist, eher auf eine Mikrodeletion im *ELN*-Gen zurückgeführt. Zudem weist der stark erhöhte Elastingehalt der *Taenia Coli* bei Patienten mit Divertikulose auf die Rolle des Elastins bei der Pathogenese der Divertikelerkrankung hin (Wedel & Böttner, 2014).

Auch hier garantiert die große Teilnehmerzahl aus unterschiedlichen Kliniken in Deutschland und Österreich eine ausreichend hohe Studienpower um fundierte Aussagen zur genetischen Assoziation der getesteten Gene treffen zu können. *ELN* konnte auch in der oben genannten GWAS-Studie als Risikogen für die Divertikelerkrankung identifiziert werden, *LIMK1* wurde in dieser Studie nicht identifiziert (Schafmayer et al., 2019).

Die Hypothese, dass andere häufigere Genvarianten im Gen *FBLN5*, die nicht zur Ausprägung des Phänotyps „Cutis laxa“ führen, über Veränderungen in den Strukturen des Bindegewebes der Darmwand die Ausbildung von Divertikeln begünstigen könnten, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Allerdings lässt sich dieses Ergebnis nicht auf andere hereditäre Bindegewebserkrankungen verallgemeinern. Patienten mit Ehlers-Danlos-Syndrom oder WBS neigen ebenfalls vermehrt zur Divertikelbildung (siehe Kapitel 1.5.2). Die relevanten Krankheitsgene dieser Syndrome stellen weitere potenzielle Kandidatengene für die Divertikelerkrankung dar. Weitere Studien können hier spezifische SNPs oder Genvarianten identifizieren, die mit einem erhöhten genetischen Risiko der Divertikulose verbunden sind. Dies wird auch durch das zweite Ergebnis der Studie unterstrichen. Die Hypothese, dass andere Genvarianten im Gen *ELN* bzw. *LIMK1*, die nicht zur Ausprägung des Phänotyps „Cutis laxa“ führen, allerdings über Veränderungen in den Strukturen des Bindegewebes der Darmwand die Ausbildung von Divertikeln begünstigen können, konnte durch die Ergebnisse der Untersuchung bestätigt werden.

Die Ergebnisse der oben genannten GWAS-Studie aus dem Jahr 2019 deuten darauf hin, dass der Divertikelerkrankung eine Störung der neuromuskulären Darmfunktion, eine gestörte Funktion der glatten Gefäßmuskulatur des Darms und ein gestörter Aufbau des Bindegewebes zugrunde liegen (Schafmayer et al., 2019). Dies kann durch die Ergebnisse der Untersuchung zu den Kandidatengenen *ELN* bzw. dessen Nachbarn *LIMK1* unterstrichen werden.

Auch bei der ARCL1C kommt es zur vermehrten Ausbildung von gastrointestinalen Divertikeln. Die ARCL1C wird durch eine Mutation im *LTBP4*-Gen verursacht. In der Literatur ist ein Syndrom beschrieben, bei dem es durch rezessive Mutationen im *LTBP4*-Gen zu pulmonalen, gastrointestinalen, urinalen, muskuloskelettalen, kraniofazialen und dermalen Entwicklungsstörungen kommt. Die beschriebenen Patienten wiesen Hernien auf und litten an Divertikeln des gesamten Darmtraktes. Auch bei ihnen war eine Laxheit der Haut beschrieben (Urban et al., 2009). In weiteren Studien könnte die Hypothese geprüft werden, ob Genvarianten im *LTBP4*-Gen die Ausprägung von Divertikeln begünstigen können.

Es zeigte sich eine starke Kopplung der Variante rs810536 im *LIMK1* Gen mit der Variante rs34208922 im 3'UTR des *ELN* Gens. In einer in China durchgeführten Studie mit 358 Patienten mit isolierter systolische Hypertonie (ISH), 413 Patienten mit essentieller Hypertonie (EH) und 244 normotensiven Kontrollen, wurde der Genotyp des *ELN*-Gens identifiziert und fünf SNPs untersucht. ISH war statistisch signifikant

mit dem SNP rs34208922 assoziiert und wahrscheinlich auch mit dem SNP rs207130. Schließlich konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass Varianten des *ELN*-Gens mit einem erhöhten Risiko an ISH zu erkranken und mit einer „Steifheit“ der Aorta innerhalb der chinesischen Han Population assoziiert sind (Deng et al., 2009).

Bereits Iwai et al. konnten eine Assoziation des SNP rs34208922 mit Bluthochdruck und der Pulswellengeschwindigkeit zeigen (Iwai et al., 2006). Außerdem berichteten Akagawa et al., dass der SNP rs34208922 mit einer Reduktion von *ELN* mRNA Transkripten *in vitro* und *ex vivo* assoziiert ist (Akagawa et al., 2006). Des Weiteren wurde *ELN* als potentielles Kandidatengen für die hereditäre Form intrakranieller Aneurysma und der Subarachnoidalblutung in Betracht gezogen (Farnham et al., 2004; Onda et al., 2001; Ruigrok et al., 2004). Bei beiden Erkrankungen liegen Störungen der inneren elastischen Lamina vor. Auch die Ergebnisse unserer Untersuchung unterstrichen die Bedeutung des SNPs rs34208922.

Die genetische Variante rs34208922 befindet sich im Bereich der 3' untranslatierten Region (3' UTR) des *ELN*-Gens, der Region zwischen dem Stopcodon und dem Start der poly(A)-Sequenz. In dieser Region befinden sich regulatorische Sequenzen, die für die Stabilität, Lokalisation, Translation und Degradation der mRNA von Bedeutung sind (Matoulkova et al., 2012). Dies unterstreicht die Bedeutung der Region für die Funktion des Elastins. Die genetische Variante rs34208922 könnte sich möglicherweise auf die Stabilität der mRNA des *ELN* Genes oder deren Transport auswirken.

Für den SNP rs34208922 in Bezug zum *ELN*-Gen ergibt sich eine Assoziation zu einem veränderten gewebespezifischen alternativen Spleißen des *ELN* Gens in der Tunica muscularis des Ösophagus. Eine Assoziation speziell zur Darmwand konnte nicht detektiert werden. Allerdings ähnelt der histologische Aufbau des Ösophagus, als Teil des Verdauungssystems, dem des Darms. Die Wand der Speiseröhre besteht von innen nach außen aus Tunica mucosa, Tela submucosa (mit den mukösen Glandulae oesophageales) und der Tunica muscularis. Der Ösophagus ist besonders durch den speziellen Aufbau der Tunica mucosa von den anderen Abschnitten des Verdauungstrakts zu unterscheiden: Die Lamina epithelialis besteht aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, die Lamina propria ist reich an Kollagenfasern und die Muscularis mucosae ist breiter als in den folgenden Abschnitten (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Die Assoziation des SNP rs34208922 ergab sich zur Tunica muscularis des Ösophagus, aber auch bei der Entstehung von Divertikeln spielen Veränderungen der Tunica muscularis des Darms eine entscheidende Rolle, da eine geschwächte

Darmwand die Entstehung der Ausstülpungen ermöglicht. Die identifizierte Variante rs34208922 könnte somit direkt über Veränderungen der Genexpression von *ELN* oder über die Häufigkeitsveränderung bestimmter mRNA Spleißformen von *ELN* zu funktionellen Veränderungen in den Strukturen der Tunica muscularis der Darmwand führen, welche die Ausbildung von Divertikeln begünstigen. In weiteren genetischen Untersuchungen muss jedoch zunächst bestätigt werden, dass der SNP rs3408922 zu einem veränderten Spleißen führt. Weitere Untersuchungen müssen auch zeigen, ob der SNP rs308922 sich auf die Menge des Proteins Elastin im Darmgewebe auswirkt. Eine „Elastosis coli“, also die Zunahme des Elastingehalts der Tänen, wurde bei Patienten mit Divertikelerkrankung nachgewiesen und führt vermutlich zu einer Verkürzung der Taenia Coli (Wedel & Böttner, 2014).

Wie viele andere Gene auch, wird *ELN* einem umfangreichen alternativen Spleißen unterzogen, was zu einer Isoformdiversität führt. Obwohl die funktionellen Konsequenzen des alternativen Spleißens unklar sind, legt die strenge Regulierung dieses Prozesses während der Entwicklung eine wichtige Rolle für variante Transkripte in der Elastinfunktion nahe (Barrineau et al., 1981). Elastin wird als ein Monomer (Tropoelastin) sezerniert, das im extrazellulären Raum vernetzt wird, um das funktionelle Polymer zu bilden. Studien zur funktionellen Kartierung haben Domänen in der C-terminalen Region des Tropoelastin-Proteins, das von den Exons 30 und 36 kodiert wird, identifiziert, die für die Tropoelastin-Selbstassoziation und für die Interaktion mit Zellen und akzessorischen Assembly-Proteinen entscheidend sind (Kozel et al., 2003). Mutationen mit Funktionsverlust, die diese Region des Gentranskripts löschen, führen zu einer Elastin-Haploinsuffizienz und können zur SVAS führen (Curran et al., 1993).

Jene Elastinmutationen, die zur ADCL führen können, erzeugen eine Missense-Sequenz, am 3' Ende des Transkripts, welches die Sequenzen kodiert, die für den Faseraufbau und die Elastinfunktion wichtig sind (Callewaert et al., 2011).

Ergebnisse der Studie von Sugitani et al. bestätigen die kritische Rolle der C-terminalen Region von Tropoelastin beim elastischen Faseraufbau und deuten auf gewebespezifische Unterschiede in der Elastin-Assemblierung hin (Sugitani et al., 2012). Auch die genetische Variante rs34208922 befindet sich im Bereich 3'UTR des *ELN*-Gens in der C-terminalen Region. Dies unterstreicht die Bedeutung der Region für die Funktion des Elastins. Weitere genetische Untersuchungen könnten die Funktionen des SNPS rs34208922 detektieren, eine Differenzierung zur gekoppelten genetischen Hauptvariante (rs810536) erlauben und die Rolle des alternativen Spleißens für die Pathogenese der genannten Erkrankungen ergründen.

Zusätzlich zu den Effekten seltener und häufiger Genvarianten muss ein Beitrag von "sekundären" genetischen Effekten (ohne Variationen in der Nukleotidsequenz der DNA) untersucht werden, wie z.B. Effekte aufgrund intergenerischer Interaktionen (Epistase), aber auch epigenetische Effekte aufgrund von Veränderungen im funktionellen Zustand des Chromatins (DNA-Methylierung, posttranskriptionelle Veränderungen der Histone) (Scheen & Junien, 2012).

### 5.2.1 Quantitative Trait Locus

Für das Verständnis, auf welchem Weg die identifizierte Variante rs34208922 über eine Veränderung der Genexpression von *ELN* oder über die Häufigkeitsveränderung bestimmter mRNA Spleißformen von *ELN* zu funktionellen Veränderungen in der Darmwand und damit zur Ausbildung von Divertikeln führen könnte, folgt eine Auseinandersetzung mit dem Quantitative Trait Locus (QTL).

Als QTL bezeichnet man einen Abschnitt eines Chromosoms, für den ein Einfluss auf die Ausprägung eines quantitativen phänotypischen Merkmals des betreffenden Organismus nachgewiesen werden konnte (Jansen et al., 2009). Zur Analyse von QTL werden unter anderem SNP-Polymorphismen als Marker genutzt. In diesen Studien werden die Ausprägungen eines bestimmten Merkmals in Relation zu Variationen von genetischen Markern untersucht. Diese Marker sind Abschnitte in der DNA-Sequenz, die in unterschiedlichen Formen, den Allelen, auftreten. Für QTL-Analysen sind vor allem Genmarker mit einem hohen Polymorphismusgrad von Interesse (Borevitz & Chory, 2004).

Die genetische Varianz des Expressionstyps eines Gens, kann mit Hilfe des Expression Quantitative Trait Locus (eQTL) erklärt werden. Der eQTL ist ein Genlocus, der das Expressionslevel der mRNA beeinflusst. Mit Hilfe von eQTL-Analysen können Allele bzw. Genotypen von genetischen Varianten mit der (quantitativen) Expressionsstärke von Transkripten korreliert werden. Auf diese Weise können Genvarianten identifiziert werden, die die Expressionsstärke von Genen regulieren (Brem et al., 2005; Nica & Dermitzakis, 2013). Die Standard-eQTL-Analyse umfasst einen direkten Assoziationstest zwischen Markern genetischer Variationen mit den jeweiligen Genexpressionsniveaus. Einer der Hauptvorteile der eQTL-Zuordnung mit Hilfe des GWAS-Ansatzes (siehe Kapitel 3.5) ist, dass er die Identifizierung neuer funktioneller Genorte ermöglicht, ohne dass Vorkenntnisse über bestimmte cis- oder transregulatorische Regionen vorhanden sein müssen. In der

eQTL-Kartierungsliteratur werden regulatorisch wirkende Genvarianten in der Regel als *cis* oder *trans* charakterisiert, je nachdem welche Art der Interaktion stattfindet und abhängig von der physischen Entfernung von dem Gen, welches reguliert wird (Nica & Dermitzakis, 2013). Als *cis*-Variante bezeichnet man üblicherweise eine Variante mit einer positionellen Entfernung kleiner als 1 Mb (Megabasen) auf beiden Seiten der *transcription start site* (TSS) eines Gens. Ist die Variante mindestens 5 Mb stromabwärts oder -aufwärts der TSS, bzw. auf einem anderen Chromosomen, so wird sie als *trans* bezeichnet (Nica & Dermitzakis, 2013).

Die Variante rs34208922, für welche sich eine Assoziation zu einem veränderten gewebespezifischen alternativen Spleißen des *ELN*-Gens ergab, befindet sich in *cis* in der 3'UTR Region des Genes *ELN*.

Die Identifikation zellspezifischer regulatorischer Genvariationen kann auch zur Aufklärung des Pathomechanismus multifaktorieller Krankheiten (siehe Kapitel 1.5.6) dienen. Die Verknüpfung von Expressionsdaten mit den Ergebnissen von GWAS kann aufzeigen, inwieweit die Störung von Genen und Signalwegen Krankheiten verursachen (Chen et al., 2008; Nica et al., 2010; Nica & Dermitzakis, 2008). Die in der lymphoblastischen Zelllinie entdeckten eQTL konnten helfen, GWAS-Assoziationen bei kindlichem Asthma und M. Crohn, also zwei autoimmun entzündlichen Erkrankungen, zu erklären (Libioulle et al., 2007; Moffatt et al., 2007). Trotz des beeindruckenden Erfolgs der GWAS gibt es eine beträchtliche Kluft zwischen den entdeckten Genvarianten und dem Verständnis wie diese jeweiligen Loci zur Erkrankung beitragen. Häufig bilden solche Loci genomische Regionen ab, die nicht-kodierend sind oder das LD lässt keine Schlussfolgerungen über funktionale Effekte zu. Dann ist nicht klar, welche die kausale Variante ist und auf welche Funktion bzw. welches Gen sie sich auswirkt. Diese Umstände zeigten, dass zusätzlich zu den GWAS-Ergebnissen Informationen notwendig sind, um diese zu interpretieren (Nica & Dermitzakis, 2013). Dies könnte im Rahmen von eQTL Analysen geschehen, welche eine Interpretation ermöglichen oder durch funktionelle Studien zu den Genvarianten. Mitunter reicht die Power (siehe Kapitel 3.10) einer Studie bzw. ihre Ergebnisse, beim Vergleich der Expressionsniveaus einzelner Gene zwischen Fällen und Kontrollen, nicht aus, um signifikante Unterschiede zu erkennen (Cookson et al., 2009). Dann kann nicht zwischen kausaler und reaktiver Änderung des Expressionsniveaus unterschieden werden. Allerdings ist die Assoziation genetischer Marker, eQTLs und der Ausprägung der Krankheit interessant: wenn ein Allel in den Fällen häufiger auftritt, als bei den Kontrollen, so liegt nahe, dass eine Kausalität festgestellt werden kann (Nica & Dermitzakis, 2013).

Splicing Quantitative Trait Loci (sQTL) sind quantitative Merkmalsvarianten, die das alternative Spleißen von Prä-mRNA regulieren (Li et al., 2016; Takata et al., 2017). Die RNA-Sequenzierung bietet zusätzlich zu den globalen Genexpressionsniveaus eine Quantifizierung der Häufigkeit einzelner Spleißereignisse (Spleißverbindungen, Exons, Transkripte usw.). Wenn Transkriptome in großen Kohorten genotypisierter Individuen überwacht werden, können Methoden eingesetzt werden, um genetische Varianten zu identifizieren, die das Spleißmuster von Genen beeinflussen. Spleißveränderungen können einen phänotypischen Einfluss haben, selbst wenn keine Änderungen in der gesamten Genexpression vorliegen (Monlong et al., 2014). In der Tat sind Spleißdefekte, die durch DNA-Mutationen verursacht werden, mit der Entstehung genetischer Erkrankungen, wie der Zystischen Fibrose oder der Progerie, verknüpft (Cáceres & Kornblihtt, 2002; Eriksson et al., 2003; Guillermit et al., 1993; Wang & Cooper, 2007). Um SNPs zu identifizieren, die mit Änderungen der Einschlussniveaus von Exons verbunden sind, werden eQTL-Verfahren eingesetzt (Zhao et al., 2013). Exons sind jedoch keine unabhängigen Transkriptionseinheiten, sondern zu Transkripten verknüpft. Daher können dramatische Veränderungen im Spleißmuster eines Gens auftreten, die sich nicht in Veränderungen der Einschlussniveaus einzelner Exons widerspiegeln (Monlong et al., 2014).

### 5.3 Limitationen der Untersuchung

Die Studienpopulation unserer Untersuchung (siehe Kapitel 4.1) ist mit 3.459 Divertikelpatienten und 1.744 gesunden Kontrollpersonen die bisher zahlenmäßig stärkste Kohorte im deutschsprachigen Raum zur Erforschung des genetischen Hintergrunds der Divertikelerkrankung. Doch auch bei dieser Populationsgröße könnte die Anzahl der teilnehmenden Patienten und Kontrollpersonen zu gering gewesen sein, um wahre ORs statistisch signifikant nachzuweisen (Fehler 2. Art). Für die getesteten Kandidatengene wäre dann also keine ausreichende statistische Power gegeben.

Für den SNP rs2008796 des Gens *FBLN5* wurde in der Metaanalyse Divertikulose gegen Kontrollen zwar ein signifikanter p-Werte von 0,0018 erreicht, diese Signifikanz bestätigte sich allerdings nicht nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen. Möglicherweise kann durch eine weitere Rekrutierung eine Steigerung der Studienpower und somit ein signifikantes Ergebnis erreicht werden. Allerdings ist auch möglich, dass diese häufige Genvariante nur zufällig diesen p-Wert erreichte.



In einem ergänzenden Studienansatz könnten spezielle Subgruppen der Kohorten im Rahmen einer posthoc-Analyse der Kandidatengene verglichen werden. Es wäre möglich Subgruppenanalysen bezüglich des Geschlechts oder des Alters der Patienten durchzuführen.

Die Rekrutierung der Patienten und Kontrollpersonen erfolgte nicht nur an der Universitätsklinik Halle (Saale) und dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, sondern auch in 13 weiteren klinischen Einrichtungen. Die Genotypisierung, das Erstellen und Auswerten der Fragebögen, die logistische Koordination, sowie die statistischen Analysen wurden durch die Biodatenbank PopGen in Kiel ausgeführt. In den insgesamt 15 an der Rekrutierung der Probanden beteiligten Kliniken waren unterschiedliche ärztliche Kollegen und Doktoranden für die Auswahl der potenziellen Studienteilnehmer verantwortlich. Nicht auszuschließen ist, dass diese die Auswahlkriterien der Probanden unterschiedlich anwandten. Dies kann zum einen zu Fehlern in der Eingruppierung der Fälle zu den Gruppen Divertikulose oder Divertikulitis führen und zum anderen potenzielle Probanden von der Studie ausschließen.

Im Zuge der Rekrutierung am Universitätsklinikum Halle (Saale) und in der Praxis von Herrn Dr. Palm in Dippoldiswalde zeigten sich bereits technische Unterschiede, die sich durch das Informationssystem des Krankenhauses bzw. der Praxissoftware ergaben. So war die Rekrutierungsarbeit mit Hilfe der Praxissoftware um ein Vielfaches schneller möglich, da die Informationen über die potenziellen Probanden sehr übersichtlich dargestellt waren und es möglich war, auf alle Daten zuzugreifen. Zudem konnten die Probanden über eine Suche der Diagnoseschlüssel auffindig gemacht werden. In Halle (Saale) wurde der Umweg über sämtliche, durchgeführte Koloskopien der Jahre 2015 und 2016 genutzt. Die Rekrutierungsarbeit am Universitätsklinikum Halle (Saale) wurde durch ein kompliziertes System von Zugangsrechten innerhalb des Krankenhausinformationssystems erschwert. Aufgrund dessen konnten teilweise Arztbriefe und Epikrisen, die in anderen Kliniken des Krankenhauses angefertigt wurden, nicht eingesehen werden. Dies führte möglicherweise zum Übersehen von potenziellen Ausschlusskriterien, wie z.B. einer malignen Erkrankung.

Unterschiede zeigten sich auch in den Rücklaufquoten, insbesondere der Fallgruppe (65 % in der Praxis von Herrn Dr. Palm vs. 49 % am Universitätsklinikum Halle (Saale)). Diese Unterschiede lassen sich teilweise mit dem persönlichen Verhältnis erklären, welches die Patienten der Praxis zu ihrem Arzt haben. Im von ihm

unterzeichneten Anschreiben, war für die Patienten so auf den ersten Blick ersichtlich, von wem das Anliegen zur Teilnahme an der Studie vorgetragen wurde.

Allerdings stand uns während der Phase der Rekrutierung und Auswertung der Daten, mit dem Institut PopGen, ein erfahrenes und anerkanntes Studienzentrum als Partner zur Verfügung (siehe Kapitel 3.1.2). Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die Rekrutierung der Probanden und Kontrollpopulation nach geprüften Standards und fest vorgegebenen Regeln durchgeführt wurde, von denen alle beteiligten Zentren gleichermaßen Kenntnis hatten. Die Genanalyse durch das PopGen Institut ermöglichte uns so qualitativ hochwertige und reproduzierbare Ergebnisse. Die PopGen Mitarbeiter sorgten durch eine intensive Beschäftigung mit den nicht-antwortenden von uns angeschriebenen potenziellen Probanden, zu einer hohen Rückläufer- und Teilnehmerquote. Dies gilt auch für das Nacherheben von Daten bei unvollständigen Fragebögen oder unklaren Informationen. Die festen Ein- und Ausschlusskriterien sorgten für ein repräsentatives Probandenprofil. Insgesamt führten diese genannten Gründe dazu, dass die Stichprobe insgesamt als statistisch repräsentativ gelten kann.

## **5.4 Ausblick und medizinethische Schlussfolgerungen**

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den genetischen Hintergrund für die Divertikelerkrankung zu ergründen. Dies könnte zum Beispiel im Rahmen von GWAS geschehen. Die Erkennung spezieller Gene, die mit dem Auftreten insbesondere der Divertikulitis verbunden sind, kann helfen, schon frühzeitig zu erkennen, bei welchen Patienten das Risiko eines komplizierten Verlaufs besonders hoch ist. Möglicherweise gelingt durch dieses Wissen die Entwicklung spezieller Tests oder Risiko-Scores, die bei der Therapieentscheidung von Nutzen sein können. Weitere Arbeiten müssen nun zeigen, dass die Testung weiterer Gene den Patienten einen diagnostischen und therapeutischen Nutzen für ihre Erkrankung erbringt.

In den letzten Jahren wurden hohe Summen aufgewandt um Genvarianten zu identifizieren, die an der Ätiologie komplexer Erkrankungen beteiligt sind (Libioulle & Bours, 2012). Gerechtfertigt wurde dieses Vorgehen durch die Hoffnung auf wesentliche medizinische Vorteile für die Patienten. Es muss eingeräumt werden, dass sich diese Hoffnung bisher nur teilweise erfüllt hat. Die Identifizierung der Gene, die mit komplexen Pathologien verbunden sind, öffnet jedoch verschiedene Türen. Einerseits identifiziert dieses neue Wissen molekulare Mechanismen, deren Rolle in

der Ätiologie dieser Krankheiten noch nicht geklärt ist und ermöglicht so die Erforschung neuer therapeutischer Entwicklungen. Auf der anderen Seite zeigen diese genetischen Studien deutlich die große genetische Heterogenität der untersuchten Erkrankungen. Letztlich soll die Definition von Untergruppen, die genetisch und damit physiopathologisch homogener sind, ein differenziertes und zielgerichtetes therapeutisches Management, sowie die Definition präziserer prognostischer und prädiktiver Faktoren ermöglichen. Vor allem die Definition eines individuellen Risikos für größere komplexe Pathologien sollte die Durchführung von Präventivmaßnahmen ermöglichen, die an dieses Risiko angepasst sind.

Genetische Untersuchungen veranlassen zur Hoffnung auf eine Medizin des 21. Jahrhunderts in der weniger „diagnostiziert und geheilt“, sondern viel mehr „vorhergesagt und verhindert“ wird. Diese Entwicklung liegt im Blick auf die komplexen, genetischen Erkrankungen noch in weiter Ferne, dennoch dürfte es bei einigen Erkrankungen durch die kombinierte Ermittlung von Dutzenden von prädiktiven Faktoren bald möglich sein, ein individuelles genetisches Risiko zu definieren (Libioule & Bours, 2012).

Eine zunehmende Aufklärung molekularer Strukturen und das Verständnis von Arzneistoffinteraktionen mit Proteinstrukturen ermöglicht zudem die Entwicklung neuer Medikamente. In der Pharmakologie ist daher das Aufspüren „molekularer Targets“ für die gezielte Behandlung von Erkrankungen von Bedeutung.

Auch auf dem Gebiet der gezielten Manipulation von Spleißprozessen besteht Hoffnung auf neue Therapiekonzepte. Durch modifizierte antisense Oligonukleotide (ASO) lassen sich Spleißprozesse beeinflussen. Klinische Studien nutzen dies, um Therapien für Krankheiten zu entwickeln die durch Spleißdefekte ausgelöst wurden. Die Bindung von modifizierten Oligonukleotiden an die Spleißstelle in der prä-mRNA verhindert die für Exon-Inklusion benötigte Bindung des Spleißosoms, ohne zu einem Abbau der Zielsequenz zu führen (Heyd, 2014). Denkbar sind solche Werkzeuge für Erkrankungen, bei denen eine direkte Korrelation zu einer Fehlregulation des alternativen Spleißens besteht. Dies ist beispielsweise bei der Spinalen Muskelatrophie, der Duchenne-Muskeldystrophie, der Thalassämie und der zystischen Fibrose der Fall (Zhou et al., 2012).

Diese technologischen Fortschritte bieten Anlass zur Hoffnung in Blick auf die Prävention und Behandlung komplexer Erkrankungen. Auf der anderen Seite werfen sie jedoch auch Fragen zu den sozialen und psychologischen Konsequenzen auf, die sie für Personen haben könnten, die prädiktive Tests außerhalb eines geeigneten medizinischen Rahmens anwenden. Mit dem Angebot solcher Tests im Internet mit

"offenem Zugang", wird es möglich sein, das Risiko der Entwicklung einer komplexen Krankheit bei einem gesunden Menschen "vorherzusagen" ohne dass es auch wirksame Präventions- und Behandlungsmaßnahmen gibt. Diese Entwicklung wirft die Frage auf, welchen Nutzen der betreffende Test einem gesunden Menschen bringen kann. Allein die Vorhersage der Möglichkeit der Entstehung einer Erkrankung, könnte sich in ein gefühltes unabdingbares Schicksal für die Person verwandeln, mit eventuell erheblichen psychologischen Konsequenzen. Die prädiktive Medizin muss sich also auch ethischen Überlegungen stellen, um nicht vom primären Zweck der Medizin abzuweichen (Libiouille & Bours, 2012).

## 6. Zusammenfassung

### 6.1 Hintergrund

Die Divertikelerkrankung ist eine Erkrankung des Darms, welche eine Zivilisationskrankheit der westlichen Industrienationen darstellt. Ihre Prävalenz beträgt im Alter über 65 Jahre mehr als 65 - 70 % (Matrana & Margolin, 2009). Die Divertikulose verläuft bei einem Großteil der Patienten (> 70 %) asymptomatisch. Häufig wird sie lediglich als Zufallsbefund bei einer Koloskopie erhoben, ihre häufigste Komplikation ist die Divertikulitis (Arastéh & Baenkler, 2013; Gerok, 2007). Als gesicherter Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung wird das Alter angesehen, zahlreiche weitere Risikofaktoren, wie Diät, Körpergewicht, körperliche Aktivität und Mikroflora des Darms, werden teilweise kontrovers diskutiert.

Eine besondere Bedeutung kommt den funktionellen und strukturellen Veränderungen der Darmwand zu (Stollman & Raskin, 1999; Wedel et al., 2015). Der Anteil genetischer Faktoren auf die Entstehung von Divertikeln wird auf ca. 40 % geschätzt, dagegen tragen Umweltfaktoren zu ca. 60 % zur Entstehung der Erkrankung bei (Granlund et al., 2012). Auch weist das gehäufte Auftreten von Divertikeln bei Patienten mit erblichen Bindegewebserkrankungen auf einen Einfluss genetischer Faktoren hin (Pepin et al., 2000; Scheff et al., 1980). Bei Unterformen der Cutis laxa, einer genetisch heterogenen Gruppe von Bindegewebserkrankungen, fanden sich Mutationen des Elastin-Gens und des Fibulin-5-Gens ursächlich für die Erkrankung (Hu et al., 2006). Elastin ist ein Faserprotein und gehört zu den Strukturproteinen, da es in seiner Funktion für Formgebung und Halt verantwortlich ist. *FBLN5* ist Mitglied der Fibulin-Familie und ein extrazelluläres Matrixprotein.

### 6.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die Assoziation der Kandidatengene *ELN* und *FBLN5* mit der Divertikelerkrankung zu testen. Im Speziellen interessierte die Fragestellung, ob an der Entstehung der Divertikelerkrankung, diese Kandidatengene beteiligt sind, welche als Strukturgene den Aufbau der Kolonwand beeinflussen. Methodisch wurde die Kandidatengenanalyse gewählt.

### 6.3 Material und Methoden

In die Fallgruppe konnten insgesamt 2.871 Patienten mit Divertikelerkrankung eingeschlossen werden. Die Kontrollgruppe umfasste 1.167 Personen. In die Fallgruppe wurden Patienten mit der Diagnose einer Divertikulose oder Divertikulitis aller Schweregrade (ICD 10 Code (GM 2015) K57) eingeschlossen, die nach 1940 geboren wurden. Für die Kontrollgruppe wurden Patienten ausgewählt, bei denen im Rahmen einer Koloskopie durch einen erfahrenen Untersucher eine Divertikelerkrankung ausgeschlossen werden konnte und die vor 1970 geboren wurden. Es bestand eine enge Kooperation zwischen den Universitätskliniken Halle (Saale), Kiel und Dresden und der Biodatenbank PopGen in Kiel. Dabei erfolgte die Teilnahme der Patientenpopulation an einer bundesweiten multizentrischen Studie zu diesem Thema. Ziel war es, eine repräsentative Patientenkohorte und eine entsprechende Kontrollgruppe für diese Fragestellung zu erreichen.

Die genetischen Analysen aus den Blutproben der Patienten und Kontrollprobanden wurden in den Laboren des populationsgenetischen Projekts PopGen durchgeführt. Hierfür wurden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in diesen Genen genotypisiert und auf eine Risikoassoziation mit der Erkrankung getestet. Mit Hilfe von statistischen Analysen wurde die Genotyp- und Allelfrequenz zwischen Personen, die an Divertikulose oder Divertikulitis erkrankt sind, mit denen gesunder Personen aus der Kontrollgruppe verglichen. Falls eine genetische Variante die kausale Ursache der Divertikulose oder Divertikulitis sein sollte oder mit einer kausalen Variante im Kopplungsungleichgewicht stehen sollte, dann wäre ein signifikanter Unterschied der Genotyp- bzw. Allelfrequenzen zwischen Patienten mit Divertikulose und Personen ohne Divertikel zu erwarten.

### 6.4 Ergebnisse

Untersucht wurden 77 SNPs des *ELN*-Gens und 123 SNPs der stromabwärts angrenzenden Region inklusive des Nachbargens *LIMK1*. Zwölf dieser SNPs erreichten jeweils die Signifikanzschwelle ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ). Die Signifikanz der Ergebnisse konnte auch in der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bestätigt werden. Somit ergab die Untersuchung der SNPs für das *ELN*- und *LIMK1* -Gen eine Assoziation zum Auftreten einer Divertikulose.

Die Ergebnisse der gewebespezifischen Genexpressionsanalyse legen nahe, dass der SNP rs34208922 im 3'UTR Bereich des *ELN*-Genes signifikant mit alternativem Spleißen (sQTL) des Genes *ELN* assoziiert ist. Es wurden 315 repräsentative SNPs des *FBLN5*-Gens untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Divertikelerkrankung und den genetischen Varianten im *FBLN5*-Gen nachgewiesen werden.

## 6.5 Diskussion

Die Studienpopulation unserer Untersuchung ist die bisher zahlenmäßig stärkste Kohorte im deutschsprachigen Raum zur Erforschung des genetischen Hintergrunds der Divertikelerkrankung.

Die genetische Assoziation des Kandidatengens *ELN* zur Divertikelerkrankung konnte bestätigt werden. Allerdings war eine genaue Diskriminierung zwischen unserem Kandidatengen *ELN* und dessen Nachbarn *LIMK1* nicht möglich, da das Assoziationssignal beide Gene überspannte.

Die große Teilnehmerzahl aus unterschiedlichen Kliniken in Deutschland und Österreich garantiert der Studie dabei eine ausreichend hohe Power, um fundierte Aussagen zur genetischen Assoziation der getesteten Gene treffen zu können.

Für den SNP rs34208922 in Bezug zum *ELN*-Gen ergab sich eine Assoziation zu einem veränderten gewebespezifischen Spleißen des *ELN* Genes in der Tunica muscularis des Ösophagus. Eine Assoziation speziell zu Veränderungen der Darmwand konnte nicht detektiert werden. Allerdings ähnelt der histologische Aufbau des Ösophagus, als Teil des Verdauungssystems, strukturell und funktionell dem des Darms. Die Hypothese, dass andere Genvarianten im Gen *FBLN5*, die nicht zur Ausprägung des Phänotyps Cutis laxa führen, jedoch über Veränderungen in den Strukturen des Bindegewebes der Darmwand die Ausbildung von Divertikeln begünstigen, konnte durch die Untersuchung nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis lässt sich nicht verallgemeinern. Weitere Studien können hier spezifische SNPs oder Genvarianten identifizieren, die mit einem erhöhten genetischen Risiko der Divertikulose verbunden sind.

So können weitere Risikogene im Bereich der neuronalen Innervation des Dickdarms oder der neuromuskulären Signaltransmission vermutet werden. Gene, die die Motilität und Druckverläufe des Darms beeinflussen, könnten ebenso eine Rolle spielen. Auch könnten GWAS dazu beitragen, den genetischen Hintergrund für die Divertikelerkrankung genauer zu ergründen.

Die Erkennung spezifischer Gene, die mit dem Auftreten, insbesondere der Divertikulitis verbunden sind, kann helfen, schon frühzeitig zu erkennen, bei welchen Patienten das Risiko eines komplizierten Verlaufs besonders hoch ist. Möglicherweise gelingt durch dieses Wissen die Entwicklung spezieller Tests oder Risiko-Scores, die bei der Therapieentscheidung von Nutzen sein können. Weitere Arbeiten müssen nun zeigen, dass die Untersuchung weiterer Gene den Patienten einen diagnostischen und therapeutischen Nutzen für ihre Erkrankung bringt .



## 7. English summary

### 7.1 Background

Diverticular disease is a disorder of the intestine, which is a malady of civilization in the western industrial nations. Its prevalence is more than 65 - 70 % in people over 65 years of age (Matrana & Margolin, 2009). The disease is asymptomatic in the majority of patients (> 70 %). Often it is only a random finding during a colonoscopy. Its most frequent complication is diverticulitis (Arastéh & Baenkler, 2013; Gerok, 2007). Age is considered an established risk factor for the development of the disease, and numerous other risk factors, such as diet, body weight, physical activity and intestinal microflora are controversially discussed.

Of particular importance are functional and structural changes of the intestinal wall (Stollman & Raskin, 1999; Wedel et al., 2015). The proportion of genetic factors in the development of diverticula is estimated at 40 %, whereas environmental factors contribute to about 60 % of the development of the disease (Granlund et al., 2012). The increased incidence of diverticula in patients with systemic connective tissue diseases also indicate an influence of genetic factors (Scheff et al., 1980; Pepin et al., 2000). In a subform of Cutis laxa, a genetically heterogeneous group of connective tissue diseases, mutations of the elastin gene and the fibulin-5 gene were found (Hu et al., 2006). Elastin belongs to the structural proteins, as its function is responsible for shaping and support. Fibulin-5 is a member of the fibulin family and an extracellular matrix protein.

### 7.2 Objective

The aim of this work was to test the association of the candidate genes *ELN* and *FBLN5* with diverticular disease. In particular, it was of interest to find out whether these candidate genes, which as structural genes influence the formation of the colon wall, are involved in the development of diverticular disease. Methodically, the candidate gene analysis was chosen.

### 7.3 Material and methods

A total of 2.871 patients with diverticular disease could be included in the case group. The control group comprised 1.167 persons. The case group included patients with the diagnosis of diverticulosis or diverticulitis of all degrees of severity (ICD 10 Code (GM 2015) K57) born after 1940. For the control group, patients were selected in whom diverticulosis could be ruled out during a colonoscopy by an experienced examiner and who were born before 1970. There was a close cooperation between the university hospitals of Halle (Saale), Kiel and Dresden and the biodatabase PopGen in Kiel. The patient population participated in a nationwide multicentre study on this topic. The aim was to achieve a representative patient cohort and a corresponding control group for this disease.

The genetic analyses from the patients' blood samples and control subjects were carried out in the laboratories of the PopGen population genetic project. Single nucleotide polymorphisms in these genes were used as markers for the risk of the disease. Statistical analyses were performed to compare the genotype and allele frequencies between persons suffering from diverticulosis or diverticulitis with that of healthy persons in the control group. If a genetic variant, is to be a causal variant for diverticular disease, or is in linkage-disequilibrium with a causal variant, then a significant difference in the genotype or allele frequencies between patients with diverticular disease and persons without diverticula would be expected.

### 7.4 Results

77 SNPs of the *ELN* gene and 123 SNPs of the downstream adjacent region including the neighbouring gene *LIMK1* were investigated. Twelve of these SNPs each reached the significance threshold (p-value < 0.05). The significance of the results was also confirmed in the Bonferroni correction for multiple testing. Thus, the investigation of the SNPs for the *ELN* and *LIMK1* genes revealed an association with the occurrence of diverticulosis.

The results of the tissue-specific gene expression analysis suggest that SNP rs34208922 is significantly associated with alternative splicing (sQTL) of the *ELN* gene. 315 representative SNPs of the *FBLN5* gene were examined. Overall, no association between the diverticular disease and the genetic variants in the *FBLN5* gene could be detected.

## 7.5 Discussion

The study population of our study is currently the numerically strongest cohort in the German-speaking area for research on the genetic background of diverticular disease. The genetic association of the candidate gene *ELN* to diverticular disease could be confirmed. Though, an exact discrimination between our candidate gene *ELN* and its neighbour gene *LIMK1* was not possible, as the association signal was located to both genes.

The large number of participants from different clinics in Germany and Austria guarantees that the study has sufficient statistical power to make well-founded statements on the genetic association of the tested genes.

For the SNP rs34208922 related to the *ELN* gene, an association to an altered tissue-specific splicing in the tunica muscularis of the esophagus was found. An association specifically to the intestinal wall could not be detected. However, the histological structure of the oesophagus, as part of the digestive system, is structurally and functionally similar to that of the intestine. The hypothesis that other gene variants in the gene *FBLN5*, which do not lead to the expression of the phenotype Cutis laxa, though, favour the formation of diverticula via changes in the structures of the connective tissue of the intestinal wall, could not be confirmed by the examination. Nevertheless, this result cannot be generalized. Further studies can identify specific SNPs or gene variants that are associated with an increased genetic risk of diverticulosis.

In addition, further risk genes in the area of neuronal innervation of the colon or neuromuscular signal transmission can be suspected. Genes that influence the motility and pressure courses of the intestine could also play a role. GWAS could also contribute to elucidate the genetic background of diverticular disease.

The identification of specific genes associated with the occurrence of diverticulitis in particular can help to identify at an early stage which patients are at particularly high risk of a complicated course. This knowledge may possibly lead to the development of special tests or risk scores that can be useful in making therapeutic decisions. Further work must now show that the testing of additional genes can provide patients with diagnostic and therapeutic benefits for their disease.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abecasis, G. R., Auton, A., Brooks, L. D., DePristo, M. A., Durbin, R. M., Handsaker, R. E., Kang, H. M., Marth, G. T. & McVean, G. A. (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 491(7422), 56–65. <https://doi.org/10.1038/nature11632>
- Abraha, I., Binda, G. A., Montedori, A., Arezzo, A. & Cirocchi, R. (2017). Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, CD009277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009277.pub2>
- Afzal, N. A. & Thomson, M. (2002). Diverticular disease in adolescence. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 16(4), 621–634.
- Akagawa, H., Tajima, A., Sakamoto, Y., Krischek, B., Yoneyama, T., Kasuya, H., Onda, H., Hori, T., Kubota, M., Machida, T., Saeki, N., Hata, A., Hashiguchi, K., Kimura, E., Kim, C.-J., Yang, T.-K., Lee, J.-Y., Kimm, K. & Inoue, I. (2006). A haplotype spanning two genes, ELN and LIMK1, decreases their transcripts and confers susceptibility to intracranial aneurysms. *Human molecular genetics*, 15(10), 1722–1734. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl096>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2017). *Molekularbiologie der Zelle* ((B. Häcker, Übers.)) (U. Schäfer, Hg.) (6. Auflage). Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527698448>
- Aldoori, W. H., Giovannucci, E. L., Rockett, H. R., Sampson, L., Rimm, E. B. & Willett, W. C. (1998). A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *The Journal of nutrition*, 128(4), 714–719.
- Al-Gazali, L. I., Sztriha, L., Skaff, F. & Haas, D. (2001). Gerodermia osteodysplastica and wrinkly skin syndrome: are they the same? *American journal of medical genetics*, 101(3), 213–220. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1352>
- Altmann, A., Weber, P., Bader, D., Preuss, M., Binder, E. B. & Müller-Myhsok, B. (2012). A beginners guide to SNP calling from high-throughput DNA-sequencing data. *Human genetics*, 131(10), 1541–1554. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1213-z>
- Arastéh, K. & Baenkler, H.-W. (2013). *Innere Medizin* (3. Aufl.). *Duale Reihe*. Thieme. <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-5209> <https://doi.org/10.1055/b-002-5209>
- Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S. & Reißig, D. (2017). *Anatomie* (4. Aufl.). *Thieme Electronic Book Library*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-005-143674>
- Aune, D., Sen, A., Leitzmann, M. F., Norat, T., Tonstad, S. & Vatten, L. J. (2017). Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European journal of nutrition*, 56(8), 2423–2438. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1443-x>
- Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., Garrison, E. P., Kang, H. M., Korbel, J. O., Marchini, J. L., McCarthy, S., McVean, G. A. & Abecasis, G. R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>

- Barrineau, L. L., Rich, C. B., Przybyla, A. & Foster, J. A. (1981). Differential expression of aortic and lung elastin genes during chick embryogenesis. *Developmental biology*, 87(1), 46–51. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(81\)90059-2](https://doi.org/10.1016/0012-1606(81)90059-2)
- Bassotti, G., Battaglia, E., Bellone, G., Dughera, L., Fisogni, S., Zambelli, C., Morelli, A., Mioli, P., Emanuelli, G. & Villanacci, V. (2005). Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *Journal of clinical pathology*, 58(9), 973–977. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.026112>
- Bassotti, G., Battaglia, E., Spinozzi, F., Pelli, M. A. & Tonini, M. (2001). Twenty-four hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease: Evidence for abnormal motility and propulsive activity. *Diseases of the colon and rectum*, 44(12), 1814–1820.
- Bassotti, G., Chistolini, F. & Morelli, A. (2003). Pathophysiological aspects of diverticular disease of colon and role of large bowel motility. *World journal of gastroenterology*, 9(10), 2140–2142.
- Becker, V. (1983). Divertikulose. Anatomische Aspekte [Diverticulosis. Anatomical aspects]. *Der Radiologe*, 23(12), 533–539.
- Beighton, P. H., Murdoch, J. L. & Votteler, T. (1969). Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut*, 10(12), 1004–1008.
- Berk, D. R., Bentley, D. D., Bayliss, S. J., Lind, A. & Urban, Z. (2012). Cutis laxa: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(5), 842.e1-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.01.004>
- Bitterman, A. D. & Sponseller, P. D. (2017). Marfan Syndrome: A Clinical Update. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 25(9), 603–609. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00143>
- Bode, M. K., Karttunen, T. J., Mäkelä, J., Risteli, L. & Risteli, J. (2000). Type I and III collagens in human colon cancer and diverticulosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(7), 747–752.
- Bogardus, S. T., JR (2006). What do we know about diverticular disease? A brief overview. *Journal of clinical gastroenterology*, 40 Suppl 3, S108-11. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000212603.28595.5c>
- Bolkenstein, H. E., van de Wall, B. J. M., Consten, E. C. J., Broeders, I. A. M. J. & Draaisma, W. A. (2017). Risk factors for complicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 32(10), 1375–1383. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2872-y>
- Borevitz, J. O. & Chory, J. (2004). Genomics tools for QTL analysis and gene discovery. *Current opinion in plant biology*, 7(2), 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2004.01.011>
- Bowen, J. M., Sobey, G. J., Burrows, N. P., Colombi, M., Lavalley, M. E., Malfait, F. & Francomano, C. A. (2017). Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 175(1), 27–39. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31548>

- Brem, R. B., Storey, J. D., Whittle, J. & Kruglyak, L. (2005). Genetic interactions between polymorphisms that affect gene expression in yeast. *Nature*, 436(7051), 701–703. <https://doi.org/10.1038/nature03865>
- Bridoux, V., Antor, M., Schwarz, L., Cahais, J., Khalil, H., Michot, F. & Tuech, J.-J. (2014). Elective operation after acute complicated diverticulitis: is it still mandatory? *World journal of gastroenterology*, 20(25), 8166–8172. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8166>
- Bristow, J., Carey, W., Egging, D. & Schalkwijk, J. (2005). Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers-Danlos syndrome. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 139C(1), 24–30. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30071>
- The Broad Institute of MIT and Harvard*. (2019). <https://gtexportal.org/home/snp/rs34208922>
- Buch, S., Schafmayer, C., Völzke, H., Becker, C., Franke, A., Eller-Eberstein, H. von, Kluck, C., Bäsmann, I., Brosch, M., Lammert, F., Miquel, J. F., Nervi, F., Wittig, M., Roskopf, D., Timm, B., Höll, C., Seeger, M., ElSharawy, A., Lu, T., . . . Hampe, J. (2007). A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nature genetics*, 39(8), 995–999. <https://doi.org/10.1038/ng2101>
- Buch, S., Stickel, F., Trépo, E., Way, M., Herrmann, A., Nischalke, H. D., Brosch, M., Rosendahl, J., Berg, T., Ridinger, M., Rietschel, M., McQuillin, A., Frank, J., Kiefer, F., Schreiber, S., Lieb, W., Soyka, M., Semmo, N., Aigner, E., . . . Hampe, J. (2015). A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nature genetics*, 47(12), 1443–1448. <https://doi.org/10.1038/ng.3417>
- Bühner, M. & Ziegler, M. (2012). *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler* (3. Aufl.). *Always learning*. Pearson Studium. <http://lib.myilibrary.com/detail.asp?id=404927>
- Burcher, E., Shang, F., Warner, F. J., Du, Q., Lubowski, D. Z., King, D. W. & Liu, L. (2008). Tachykinin NK2 receptor and functional mechanisms in human colon: Changes with indomethacin and in diverticular disease and ulcerative colitis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 324(1), 170–178. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.130385>
- Cáceres, J. F. & Kornblihtt, A. R. (2002). Alternative splicing: multiple control mechanisms and involvement in human disease. *Trends in genetics : TIG*, 18(4), 186–193. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(01\)02626-9](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(01)02626-9)
- Callewaert, B., Renard, M., Huchtagowder, V., Albrecht, B., Hausser, I., Blair, E., Dias, C., Albino, A., Wachi, H., Sato, F., Mecham, R. P., Loeys, B., Coucke, P. J., Paepe, A. D. & Urban, Z. (2011). New insights into the pathogenesis of autosomal-dominant cutis laxa with report of five ELN mutations. *Human mutation*, 32(4), 445–455. <https://doi.org/10.1002/humu.21462>
- Callewaert, B., Su, C.-T., van Damme, T., Vlummens, P., Malfait, F., Vanakker, O., Schulz, B., Neal, M. M., Davis, E. C., Lee, J. G.H., Salhi, A., Unger, S., Heimdal, K., Almeida, S. de, Kornak, U., Gaspar, H., Bresson, J.-L., Prescott, K., Gosendi, M. E., . . . Paepe, A. D. (2012).

- COMPREHENSIVE CLINICAL AND MOLECULAR ANALYSIS OF 12 FAMILIES WITH TYPE 1 RECESSIVE CUTIS LAXA. *Human mutation*, 34(1), 111–121.  
<https://doi.org/10.1002/humu.22165>
- Callewaert, B. L. & Urban, Z. (1993). LTBP4-Related Cutis Laxa. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. D. Bird, N. Ledbetter, H. C. Mefford, R. J. H. Smith & K. Stephens (Hrsg.), *GeneReviews*(®).
- Camilleri, M., Sandler, R. S. & Peery, A. F. (2020). Etiopathogenetic Mechanisms in Diverticular Disease of the Colon. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 9(1), 15–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.007>
- Caspary, W. F., Mossner, J. & Stein, J. (2005). *Therapie gastroenterologischer Krankheiten*. Springer.
- Chabok, A., Pählman, L., Hjern, F., Haapaniemi, S. & Smedh, K. (2012). Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *The British journal of surgery*, 99(4), 532–539. <https://doi.org/10.1002/bjs.8688>
- Chakravarti, A. (1999). Population genetics--making sense out of sequence. *Nature genetics*, 21(1 Suppl), 56–60. <https://doi.org/10.1038/4482>
- Chen, J., Ananthanarayanan, B., Springer, K. S., Wolf, K. J., Sheyman, S. M., Tran, V. D. & Kumar, S. (2020). Suppression of LIM Kinase 1 and LIM Kinase 2 Limits Glioblastoma Invasion. *Cancer research*, 80(1), 69–78. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1237>
- Chen, S.-Y., Feng, Z. & Yi, X. (2017). A general introduction to adjustment for multiple comparisons. *Journal of thoracic disease*, 9(6), 1725–1729.  
<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.34>
- Chen, Y., Zhu, J., Lum, P. Y., Yang, X., Pinto, S., MacNeil, D. J., Zhang, C., Lamb, J., Edwards, S., Sieberts, S. K., Leonardson, A., Castellini, L. W., Wang, S., Champy, M.-F., Zhang, B., Emilsson, V., Doss, S., Ghazalpour, A., Horvath, S., . . . Schadt, E. E. (2008). Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. *Nature*, 452(7186), 429–435.  
<https://doi.org/10.1038/nature06757>
- Chen, Z., Wang, Z., Chen, J. & Li, Z. (2018). Fibulin-5 is Down-Regulated in Colorectal Cancer and Correlated with Clinicopathologic Characteristics. *Clinical laboratory*, 64(1), 25–31.  
<https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170519>
- Christensen, K. & Murray, J. C. (2007). What genome-wide association studies can do for medicine. *The New England journal of medicine*, 356(11), 1094–1097.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMp068126>
- Cichon, S. (2002). Variabilität im menschlichen Genom: Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Deutsches Ärzteblatt*, 99(46), 3091–3101.
- Claassen, A. T. P. M., Mourad-Baars, P. E. C., Mearin, M. L., Hilhorst-Hofstee, Y. & van der Gerritsen Hoop, A. (2006). Two siblings below the age of 20 years with diverticular disease. *International journal of colorectal disease*, 21(2), 190–191.  
<https://doi.org/10.1007/s00384-004-0702-5>
- CLUNIE, G. J. & MASON, J. M. (1962). Visceral diverticula and the Marfan syndrome. *The British journal of surgery*, 50, 51–52.

- Coleman, T. P. & Roesser, J. R. (1998). RNA secondary structure: an important cis-element in rat calcitonin/CGRP pre-messenger RNA splicing. *Biochemistry*, *37*(45), 15941–15950. <https://doi.org/10.1021/bi9808058>
- Collins, F. S., Brooks, L. D. & Chakravarti, A. (1998). A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome research*, *8*(12), 1229–1231.
- Collins, F. S., Guyer, M. S. & Charkravarti, A. (1997). Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science (New York, N.Y.)*, *278*(5343), 1580–1581. <https://doi.org/10.1126/science.278.5343.1580>
- Commane, D. M., Arasaradnam, R. P., Mills, S., Mathers, J. C. & Bradburn, M. (2009). Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World journal of gastroenterology*, *15*(20), 2479–2488.
- Cookson, W., Liang, L., Abecasis, G., Moffatt, M. & Lathrop, M. (2009). Mapping complex disease traits with global gene expression. *Nature reviews. Genetics*, *10*(3), 184–194. <https://doi.org/10.1038/nrg2537>
- Cortesini, C. & Pantalone, D. (1991). Usefulness of colonic motility study in identifying patients at risk for complicated diverticular disease. *Diseases of the colon and rectum*, *34*(4), 339–342.
- Curran, M. E., Atkinson, D. L., Ewart, A. K., Morris, C. A., Leppert, M. F. & Keating, M. T. (1993). The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supraaortic stenosis. *Cell*, *73*(1), 159–168. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90168-p](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90168-p)
- Cuthbert, A. P., Fisher, S. A., Mirza, M. M., King, K., Hampe, J., Croucher, P. J. P., Mascheretti, S., Sanderson, J., Forbes, A., Mansfield, J., Schreiber, S., Lewis, C. M. & Mathew, C. G. (2002). The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *122*(4), 867–874. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32415>
- Dahl, C., Crichton, M., Jenkins, J., Nucera, R., Mahoney, S., Marx, W. & Marshall, S. (2018). Evidence for Dietary Fibre Modification in the Recovery and Prevention of Reoccurrence of Acute, Uncomplicated Diverticulitis: A Systematic Literature Review. *Nutrients*, *10*(2). <https://doi.org/10.3390/nu10020137>
- Deduchovas, O., Saladzinskas, Z., Tamelis, A., Pavalkis, D., Pauziene, N. & Pauza, D. H. (2008). Morphologic pattern of myenteric neural plexus in colonic diverticular disease. A whole-mount study employing histochemical staining for acetylcholinesterase. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*, *190*(6), 525–530. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2008.09.002>
- Delvaux, M. (2003). Diverticular disease of the colon in Europe: Epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *18 Suppl 3*, 71–74.
- Deng, L., Huang, R., Chen, Z., Wu, L. & Xu, D.-L. (2009). A study on polymorphisms of elastin gene in Chinese Han patients with isolated systolic hypertension. *American journal of hypertension*, *22*(6), 656–662. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.53>



- Deshpande, A. V., Oliver, M., Yin, M., Goh, T. H. & Hutson, J. M. (2005). Severe colonic diverticulitis in an adolescent with Williams syndrome. *Journal of paediatrics and child health*, 41(12), 687–688. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00761.x>
- Dietz, H. C. (1993). Marfan Syndrome. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. D. Bird, N. Ledbetter, H. C. Mefford, R. J. H. Smith & K. Stephens (Hrsg.), *GeneReviews*(®).
- Duz, M. B., Kirat, E., Coucke, P. J., Koparir, E., Gezdirici, A., Paepe, A. D., Callewaert, B. & Seven, M. (2017). A novel case of autosomal dominant cutis laxa in a consanguineous family: Report and literature review. *Clinical dysmorphology*, 26(3), 142–147. <https://doi.org/10.1097/MCD.000000000000179>
- Eberhardt, F., Crichton, M., Dahl, C., Nucera, R., Jenkins, J., Marx, W. & Marshall, S. (2019). Role of dietary fibre in older adults with asymptomatic (AS) or symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD): Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 130, 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.10.006>
- Elahi, E., Kalhor, R., Banihosseini, S. S., Torabi, N., Pour-Jafari, H., Houshmand, M., Amini, S. S. H., Ramezani, A. & Loeys, B. (2006). Homozygous missense mutation in fibulin-5 in an Iranian autosomal recessive cutis laxa pedigree and associated haplotype. *The Journal of investigative dermatology*, 126(7), 1506–1509. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700247>
- Eliashar, R., Sichel, J. Y., Biron, A. & Dano, I. (1998). Multiple gastrointestinal complications in Marfan syndrome. *Postgraduate medical journal*, 74(874), 495–497.
- Eriksson, M., Brown, W. T., Gordon, L. B., Glynn, M. W., Singer, J., Scott, L., Erdos, M. R., Robbins, C. M., Moses, T. Y., Berglund, P., Dutra, A., Pak, E., Durkin, S., Csoka, A. B., Boehnke, M., Glover, T. W. & Collins, F. S. (2003). Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 423(6937), 293–298. <https://doi.org/10.1038/nature01629>
- Etymologia: Bonferroni correction (2015). *Emerging infectious diseases*, 21(2), 289. <https://doi.org/10.3201/eid2102.et2102>
- Etzioni, D. A., Mack, T. M., Beart, R. W., JR & Kaiser, A. M. (2009). Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment. *Annals of surgery*, 249(2), 210–217. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181952888>
- Fahrmeir, L., Heumann, C., Künstler, R., Pigeot, I. & Tutz, G. (2016). *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse* (8. Aufl.). Springer-Lehrbuch. Springer Spektrum. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-50372-0>
- Farnham, J. M., Camp, N. J., Neuhausen, S. L., Tsuruda, J., Parker, D., MacDonald, J. & Cannon-Albright, L. A. (2004). Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Human genetics*, 114(3), 250–255. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-1044-z>
- Fejleh, M. P. & Tabibian, J. H. (2020). Colonoscopic management of diverticular disease. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 12(2), 53–59. <https://doi.org/10.4253/wjge.v12.i2.53>
- Fong, S. S., Tan, E. Y., Foo, A., Sim, R. & Cheong, D. M. O. (2011). The changing trend of diverticular disease in a developing nation. *Colorectal disease : the official journal of the*

- Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 13(3), 312–316.  
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02121.x>
- Frendo, M. E., da Silva, A., Phan, K. D., Riche, S. & Butler, S. J. (2019). The Cofilin/Limk1 Pathway Controls the Growth Rate of Both Developing and Regenerating Motor Axons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 39(47), 9316–9327. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0648-19.2019>
- Gaus, W. & Muche, R. (2014). *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. Schattauer.
- Gaus, W. & Muche, R. (2017). *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe* (2. Aufl.). Schattauer Verlag. [http://www.content-select.com/index.php?id=bib\\_view&ean=9783794590728](http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783794590728)
- Gear, J. S., Ware, A., Fursdon, P., Mann, J. I., Nolan, D. J., Brodribb, A. J. & Vessey, M. P. (1979). Symptomless diverticular disease and intake of dietary fibre. *Lancet (London, England)*, 1(8115), 511–514.
- Genser, L., Karoui, M., Vaillant, J.-C. & Hannoun, L. (2013). Traitement chirurgical de a diverticulite sigmoïdienne [Surgical treatment of sigmoid diverticulitis]. *La Revue du praticien*, 63(6), 827–830.
- Germer, C.-T., Leifeld, L. & Kruis, W. (Hrsg.). (2018). *Divertikulose und Divertikelkrankheit: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Springer.
- Gerok, W. (2007). *Die innere Medizin* (1. Aufl.). *Medizin*. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften. [http://www.content-select.com/index.php?id=bib\\_view&ean=9783794580194](http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783794580194)
- Golder, M., Burleigh, D. E., Ghali, L., Feakins, R. M., Lunniss, P. J., Williams, N. S. & Navsaria, H. A. (2007). Longitudinal muscle shows abnormal relaxation responses to nitric oxide and contains altered levels of NOS1 and elastin in uncomplicated diverticular disease. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 9(3), 218–228. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01160.x>
- Golder, M., Burleigh, D. E., Belai, A., Ghali, L., Ashby, D., Lunniss, P. J., Navsaria, H. A. & Williams, N. S. (2003). Smooth muscle cholinergic denervation hypersensitivity in diverticular disease. *Lancet (London, England)*, 361(9373), 1945–1951.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13583-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13583-0)
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Busch, M. A. (2013). Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 650–655. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1666-9>
- Granlund, J., Svensson, T., Olén, O., Hjern, F., Pedersen, N. L., Magnusson, P. K. E. & Schmidt, P. T. (2012). The genetic influence on diverticular disease--a twin study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(9), 1103–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05069.x>

- Graser, E. (1899). Das falsche Darmdivertikel. *Arch Klin Chir*(59), 638–647.
- Graul-Neumann, L. M., Hausser, I., Essayie, M., Rauch, A. & Kraus, C. (2008). Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. *American journal of medical genetics. Part A*, 146A(8), 977–983.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32242>
- Green, E. D., Watson, J. D. & Collins, F. S. (2015). Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. *Nature*, 526(7571), 29–31. <https://doi.org/10.1038/526029a>
- Greenland, S., Senn, S. J., Rothman, K. J., Carlin, J. B., Poole, C., Goodman, S. N. & Altman, D. G. (2016). Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *European journal of epidemiology*, 31(4), 337–350.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>
- Guagnini, F., Valenti, M., Mukenge, S., Matias, I., Bianchetti, A., Di Palo, S., Ferla, G., Di Marzo, V. & Croci, T. (2006). Neural contractions in colonic strips from patients with diverticular disease: Role of endocannabinoids and substance P. *Gut*, 55(7), 946–953.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2005.076372>
- Guernsey, D. L., Jiang, H., Evans, S. C., Ferguson, M., Matsuoka, M., Nightingale, M., Rideout, A. L., Provost, S., Bedard, K., Orr, A., Dubé, M.-P., Ludman, M. & Samuels, M. E. (2009). Mutation in Pyrroline-5-Carboxylate Reductase 1 Gene in Families with Cutis Laxa Type 2. *American journal of human genetics*, 85(1), 120–129.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.06.008>
- Guillermit, H., Jehanne, M., Quéré, I., Audrézet, M. P., Mercier, B. & Férec, C. (1993). A novel mutation in exon 3 of the CFTR gene. *Human genetics*, 91(3), 233–235.  
<https://doi.org/10.1007/BF00218262>
- Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., Till, A., Teuber, M., Huse, K., Albrecht, M., Mayr, G., La Vega, F. M. de, Briggs, J., Günther, S., Prescott, N. J., Onnie, C. M., Häsler, R., Sipos, B., Fölsch, U. R., Lengauer, T., Platzer, M., Mathew, C. G., . . . Schreiber, S. (2007). A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nature genetics*, 39(2), 207–211.  
<https://doi.org/10.1038/ng1954>
- Hampe, J., Frenzel, H., Mirza, M. M., Croucher, P. J. P., Cuthbert, A., Mascheretti, S., Huse, K., Platzer, M., Bridger, S., Meyer, B., Nürnberg, P., Stokkers, P., Krawczak, M., Mathew, C. G., Curran, M. & Schreiber, S. (2002). Evidence for a NOD2-independent susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16p. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(1), 321–326.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.261567999>
- Hauer, H., Köster, I. & Ferber, L. von (2003). Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen [Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 128(50), 2632–2637. <https://doi.org/10.1055/s-2003-812396>
- Hedderich, J. & Sachs, L. (2018). *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R* (16., überarbeitete und erweiterte Auflage). Springer Spektrum.

- Heinz, A., Huertas, A. C. M., Schröder, C. U., Pankau, R., Gosch, A. & Schmelzer, C. E. H. (2016). Elastins from patients with Williams-Beuren syndrome and healthy individuals differ on the molecular level. *American journal of medical genetics. Part A*, 170(7), 1832–1842. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37638>
- Heller, S. N. & Hackler, L. R. (1978). Changes in the crude fiber content of the American diet. *The American journal of clinical nutrition*, 31(9), 1510–1514.
- Herold, G. (Hrsg.). (2016). *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Selbstverlag.
- Heyd, F. (2014). Alternatives Spleißen--Prinzipien, funktionelle Konsequenzen und therapeutische Relevanz [Alternative splicing--principles, functional consequences and therapeutic implications]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 139(7), 339–342. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349570>
- Hirner, A., Weise, K. & Ziegler, M. (2004). *Chirurgie: Schnitt für Schnitt ; 234 Tabellen ; [inklusive CD-ROM mit 36 Videofilmen]*. Thieme.
- Hjern, F., Wolk, A. & Håkansson, N. (2012). Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: A prospective cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 107(2), 296–302. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.352>
- Hu, Q., Reymond, J.-L., Pinel, N., Zobot, M.-T. & Urban, Z. (2006). Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes. *The Journal of investigative dermatology*, 126(2), 283–290. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700047>
- Huchtagowder, V., Morava, E., Kornak, U., Lefeber, D. J., Fischer, B., Dimopoulou, A., Aldinger, A., Choi, J., Davis, E. C., Abuelo, D. N., Adamowicz, M., Al-Aama, J., Basel-Vanagaite, L., Fernandez, B., Grealley, M. T., Gillissen-Kaesbach, G., Kayserili, H., Lemyre, E., Tekin, M., . . . Urban, Z. (2009). Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. *Human molecular genetics*, 18(12), 2149–2165. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp148>
- Huizinga, J. D., Waterfall, W. E. & Stern, H. S. (1999). Abnormal response to cholinergic stimulation in the circular muscle layer of the human colon in diverticular disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 34(7), 683–688.
- Humes, D. J. (2012). Changing epidemiology: Does it increase our understanding? *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 30(1), 6–11. <https://doi.org/10.1159/000335692>
- Huston, J. M., Zuckerbraun, B. S., Moore, L. J., Sanders, J. M. & Duane, T. M. (2018). Antibiotics versus No Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Diverticulitis: Review of the Evidence and Future Directions. *Surgical infections*, 19(7), 648–654. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.115>
- The International HapMap Project (2003). *Nature*, 426(6968), 789–796. <https://doi.org/10.1038/nature02168>

- Iwai, N., Kajimoto, K., Kokubo, Y. & Tomoike, H. (2006). Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 48(5), 901–907. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000242485.23148.bb>
- Iwase, H., Sadahiro, S., Mukoyama, S., Makuuchi, H. & Yasuda, M. (2005). Morphology of myenteric plexuses in the human large intestine: Comparison between large intestines with and without colonic diverticula. *Journal of clinical gastroenterology*, 39(8), 674–678.
- Jansen, R. C., Tesson, B. M., Fu, J., Yang, Y. & McIntyre, L. M. (2009). Defining gene and QTL networks. *Current opinion in plant biology*, 12(2), 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2009.01.003>
- Jaung, R., Nisbet, S., Gosselink, M. P., Di Re, A., Keane, C., Lin, A., Milne, T., Su'a, B., Rajaratnam, S., Ctercteko, G., Hsee, L., Rowbotham, D., Hill, A. & Bissett, I. (2020). Antibiotics Do Not Reduce Length of Hospital Stay for Uncomplicated Diverticulitis in a Pragmatic Double-Blind Randomized Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.049>
- Joshi, A. D., Andersson, C., Buch, S., Stender, S., Noordam, R., Weng, L.-C., Weeke, P. E., Auer, P. L., Boehm, B., Chen, C., Choi, H., Curhan, G., Denny, J. C., Vivo, I. de, Eicher, J. D., Ellinghaus, D., Folsom, A. R., Fuchs, C., Gala, M., . . . Johnson, A. D. (2016). Four Susceptibility Loci for Gallstone Disease Identified in a Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies. *Gastroenterology*, 151(2), 351-363.e28. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.007>
- Jun, S. & Stollman, N. (2002). Epidemiology of diverticular disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 16(4), 529–542.
- Kaler, A. S. & Purcell, L. C. (2019). Estimation of a significance threshold for genome-wide association studies. *BMC genomics*, 20(1), 618. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5992-7>
- Kaler, S. G. (2011). ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nature reviews. Neurology*, 7(1), 15–29. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.180>
- Kang, D. E. & Woo, J. A. (2019). Cofilin, a Master Node Regulating Cytoskeletal Pathogenesis in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 72(s1), S131-S144. <https://doi.org/10.3233/JAD-190585>
- Kariminejad, A., Afroozan, F., Bozorgmehr, B., Ghanadan, A., Akbaroghli, S., Khorram Khorshid, H. R., Mojahedi, F., Setoodeh, A., Loh, A., Tan, Y. X., Escande-Beillard, N., Malfait, F., Reversade, B., Gardeitchik, T. & Morava, E. (2017). Discriminative Features in Three Autosomal Recessive Cutis Laxa Syndromes: Cutis Laxa IIA, Cutis Laxa IIB, and Geroderma Osteoplastica. *International journal of molecular sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030635>
- Kleyn, P. W. & Vesell, E. S. (1998). Genetic variation as a guide to drug development. *Science (New York, N.Y.)*, 281(5384), 1820–1821. <https://doi.org/10.1126/science.281.5384.1820>
- Kobayashi, N., Kostka, G., Garbe, J. H. O., Keene, D. R., Bächinger, H. P., Hanisch, F.-G., Markova, D., Tsuda, T., Timpl, R., Chu, M.-L. & Sasaki, T. (2007). A comparative analysis of

- the fibulin protein family. Biochemical characterization, binding interactions, and tissue localization. *The Journal of biological chemistry*, 282(16), 11805–11816.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M611029200>
- Köhler, L., Sauerland, S. & Neugebauer, E. (1999). Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surgical endoscopy*, 13(4), 430–436.  
<https://doi.org/10.1007/s004649901007>
- Kopylov, U., Ben-Horin, S., Lahat, A., Segev, S., Avidan, B. & Carter, D. (2012). Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion*, 86(3), 201–205. <https://doi.org/10.1159/000339881>
- Kozel, B. A., Wachi, H., Davis, E. C. & Mecham, R. P. (2003). Domains in tropoelastin that mediate elastin deposition in vitro and in vivo. *The Journal of biological chemistry*, 278(20), 18491–18498. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212715200>
- Kruis, W. (2014). *S2k Leitlinie Divertikelkrankheit / Divertikulitis*.
- Kupcinskas, J., Strate, L. L., Bassotti, G., Torti, G., Herszényi, L., Malfertheiner, P., Cassieri, C., Walker, M. M. & Tursi, A. (2019). Pathogenesis of Diverticulosis and Diverticular Disease. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, 28(suppl. 4), 7–10.  
<https://doi.org/10.15403/jgld-551>
- Kvasnovsky, C. L., Bjarnason, I., Donaldson, A. N., Sherwood, R. A. & Papagrigoriadis, S. (2017). A randomized double-blind placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Inflammopharmacology*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0363-y>
- Kwon, J. M. & Goate, A. M. (2000). The candidate gene approach. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 24(3), 164–168.
- Kyle, J., Adesola, A. O., Tinckler, L. F. & Beaux, J. de (1967). Incidence of diverticulitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2(1), 77–80.  
<https://doi.org/10.3109/00365526709180050>
- Lappalainen, T., Scott, A. J., Brandt, M. & Hall, I. M. (2019). Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing. *Cell*, 177(1), 70–84.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.032>
- Leao-Teles, E., Quelhas, D., Vilarinho, L. & Jaeken, J. (2010). De Barsy syndrome and ATP6V0A2-CDG. *European journal of human genetics : EJHG*, 18(5), 526; author reply 526. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.218>
- Lederman, E. D., McCoy, G., Conti, D. J. & Lee, E. C. (2000). Diverticulitis and polycystic kidney disease. *The American surgeon*, 66(2), 200–203.
- Leganger, J., Sjøborg, M.-L. K., Mortensen, L. Q., Gregersen, R., Rosenberg, J. & Burcharth, J. (2016). Association between diverticular disease and Ehlers-Danlos syndrome: a 13-year nationwide population-based cohort study. *International journal of colorectal disease*, 31(12), 1863–1867. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2650-2>
- Lentze, M. J., Schaub, J., Schulte, F. J. & Spranger, J. (2001). *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer.

- Li, Y. I., van de Geijn, B., Raj, A., Knowles, D. A., Petti, A. A., Golan, D., Gilad, Y. & Pritchard, J. K. (2016). RNA splicing is a primary link between genetic variation and disease. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6285), 600–604. <https://doi.org/10.1126/science.aad9417>
- Li, Y., Willer, C., Sanna, S. & Abecasis, G. (2009). Genotype imputation. *Annual review of genomics and human genetics*, 10, 387–406. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164242>
- Libioulle, C. & Bours, V. (2012). Les maladies complexes: l'importance de la génétique [Complex diseases: the importance of genetics]. *Revue médicale de Liege*, 67(5-6), 220–225.
- Libioulle, C., Louis, E., Hansoul, S., Sandor, C., Farnir, F., Franchimont, D., Vermeire, S., Dewit, O., Vos, M. de, Dixon, A., Demarche, B., Gut, I., Heath, S., Foglio, M., Liang, L., Laukens, D., Mni, M., Zelenika, D., van Gossum, A., . . . Georges, M. (2007). Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS genetics*, 3(4), e58. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030058>
- Lindor, N. M. & Bristow, J. (2005). Tenascin-X deficiency in autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 135(1), 75–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30671>
- Liu, L., Shang, F., Markus, I. & Burcher, E. (2002). Roles of substance P receptors in human colon circular muscle: Alterations in diverticular disease. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 302(2), 627–635. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034702>
- Livingston, E. H. & Cassidy, L. (2005). Statistical power and estimation of the number of required subjects for a study based on the t-test: a surgeon's primer. *The Journal of surgical research*, 126(2), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.12.013>
- Loeys, B., van Maldergem, L., Mortier, G., Coucke, P., Gerniers, S., Naeyaert, J.-M. & Paepe, A. D. (2002). Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Human molecular genetics*, 11(18), 2113–2118.
- Loffeld, R. J. L. F. (2005). Diverticulosis of the colon is rare amongst immigrants living in the Zaanstreek region in the Netherlands. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 7(6), 559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00830.x>
- Lüllmann-Rauch, R. & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage). Thieme.
- MACBETH, W. A. & HAWTHORNE, J. H. (1965). INTRAMURAL GANGLIA IN DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON. *Journal of clinical pathology*, 18, 40–42.
- Machin, G. A., Walther, G. L. & Fraser, V. M. (1987). Autopsy findings in two adult siblings with Coffin-Lowry syndrome. *American journal of medical genetics. Supplement*, 3, 303–309.
- Maguire, L. H., Handelman, S. K., Du, X., Chen, Y., Pers, T. H. & Speliotes, E. K. (2018). Genome-wide association analyses identify 39 new susceptibility loci for diverticular

- disease. *Nature genetics*, 50(10), 1359–1365. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0203-z>
- Markova, D., Zou, Y., Ringpfeil, F., Sasaki, T., Kostka, G., Timpl, R., Uitto, J. & Chu, M.-L. (2003). Genetic heterogeneity of cutis laxa: A heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene. *American journal of human genetics*, 72(4), 998–1004. <https://doi.org/10.1086/373940>
- Maselli, M. A., Piepoli, A. L., Guerra, V., Caruso, M. L., Pezzolla, F., Lorusso, D., Demma, I. & Ponti, F. de (2004). Colonic smooth muscle responses in patients with diverticular disease of the colon: Effect of the NK2 receptor antagonist SR48968. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 36(5), 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2004.01.014>
- Mashayekhi, R., Bellavance, D. R., Chin, S. M., Maxner, B., Staller, K., Xavier, R. J., Chung, D. C. & Khalili, H. (2018). Obesity, but Not Physical Activity, Is Associated With Higher Prevalence of Asymptomatic Diverticulosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(4), 586–587. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.005>
- Masoomi, H., Buchberg, B. S., Magno, C., Mills, S. D. & Stamos, M. J. (2011). Trends in diverticulitis management in the United States from 2002 to 2007. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 146(4), 400–406. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.276>
- Massey, D. C. O. & Parkes, M. (2007). Genome-wide association scanning highlights two autophagy genes, ATG16L1 and IRGM, as being significantly associated with Crohn's disease. *Autophagy*, 3(6), 649–651. <https://doi.org/10.4161/auto.5075>
- Matos, C. A., Almeida, L. P. de & Nóbrega, C. (2019). Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3: lessons from disease pathogenesis and clues into therapy. *Journal of neurochemistry*, 148(1), 8–28. <https://doi.org/10.1111/jnc.14541>
- Matoulkova, E., Michalova, E., Vojtesek, B. & Hrstka, R. (2012). The role of the 3' untranslated region in post-transcriptional regulation of protein expression in mammalian cells. *RNA biology*, 9(5), 563–576. <https://doi.org/10.4161/rna.20231>
- Matrana, M. R. & Margolin, D. A. (2009). Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(3), 141–146. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1236157>
- McHugh, M. L. (2013). The chi-square test of independence. *Biochemia medica*, 23(2), 143–149. <https://doi.org/10.11613/bm.2013.018>
- Mensink, G. B. M., Lampert, T. & Bergmann, E. (2005). Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003 [Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 48(12), 1348–1356. <https://doi.org/10.1007/s00103-005-1163-x>
- Mimura, T., Emanuel, A. & Kamm, M. A. (2002). Pathophysiology of diverticular disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 16(4), 563–576.
- Mizrahi, I., Al-Kurd, A., Chapchay, K., Ag-Rejuan, Y., Simanovsky, N., Eid, A. & Mazeh, H. (2018). Long-term outcomes of sigmoid diverticulitis: a single-center experience. *The Journal of surgical research*, 221, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.07.028>



- Moffatt, M. F., Kabesch, M., Liang, L., Dixon, A. L., Strachan, D., Heath, S., Depner, M., Berg, A. von, Bufe, A., Rietschel, E., Heinzmann, A., Simma, B., Frischer, T., Willis-Owen, S. A. G., Wong, K. C. C., Illig, T., Vogelberg, C., Weiland, S. K., Mutius, E. von, . . . Cookson, W. O. C. (2007). Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*, *448*(7152), 470–473. <https://doi.org/10.1038/nature06014>
- Mohamed, M., Voet, M., Gardeitchik, T. & Morava, E. (2014). Cutis Laxa. *Advances in experimental medicine and biology*, *802*, 161–184. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_11)
- Møller, L. B., Tümer, Z., Lund, C., Petersen, C., Cole, T., Hanusch, R., Seidel, J., Jensen, L. R. & Horn, N. (2000). Similar splice-site mutations of the ATP7A gene lead to different phenotypes: classical Menkes disease or occipital horn syndrome. *American journal of human genetics*, *66*(4), 1211–1220. <https://doi.org/10.1086/302857>
- Monlong, J., Calvo, M., Ferreira, P. G. & Guigó, R. (2014). Identification of genetic variants associated with alternative splicing using sQTLseeker. *Nature communications*, *5*, 4698. <https://doi.org/10.1038/ncomms5698>
- Mora Huertas, A. C., Schmelzer, C. E. H., Hoehenwarter, W., Heyroth, F. & Heinz, A. (2016). Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. *Biochimie*, *128-129*, 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.08.010>
- Morava, E., Guillard, M., Lefeber, D. J. & Wevers, R. A. (2009). Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *European journal of human genetics : EJHG*, *17*(9), 1099–1110. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.22>
- Morava, E., Wopereis, S., Coucke, P., Gillessen-Kaesbach, G., Voit, T., Smeitink, J., Wevers, R. & Grünewald, S. (2005). Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, *13*(4), 414–421. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201361>
- Morris, C. A., Leonard, C. O., Dilts, C. & Demsey, S. A. (1990). Adults with Williams syndrome. *American journal of medical genetics. Supplement*, *6*, 102–107. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370619>
- MORSON, B. C. (1963). THE MUSCLE ABNORMALITY IN DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *56*, 798–800.
- Mueller, J. C. (2004). Linkage disequilibrium for different scales and applications. *Briefings in bioinformatics*, *5*(4), 355–364. <https://doi.org/10.1093/bib/5.4.355>
- Mullins, R. F., Olvera, M. A., Clark, A. F. & Stone, E. M. (2007). Fibulin-5 distribution in human eyes: Relevance to age-related macular degeneration. *Experimental eye research*, *84*(2), 378–380. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.09.021>
- Murken, J., Grimm, T., Holinski-Feder, E. & Zerres, K. (Hrsg.). (2017). *Taschenlehrbuch Humangenetik* (9., teilaktualisierte Auflage). Thieme.
- Nakamura, T., Ruiz-Lozano, P., Lindner, V., Yabe, D., Taniwaki, M., Furukawa, Y., Kobuke, K., Tashiro, K., Lu, Z., Andon, N. L., Schaub, R., Matsumori, A., Sasayama, S., Chien, K. R. & Honjo, T. (1999). DANCE, a novel secreted RGD protein expressed in developing, atherosclerotic, and balloon-injured arteries. *The Journal of biological chemistry*, *274*(32), 22476–22483.

- Nakamura, T., Lozano, P. R., Ikeda, Y., Iwanaga, Y., Hinek, A., Minamisawa, S., Cheng, C.-F., Kobuke, K., Dalton, N., Takada, Y., Tashiro, K., Ross, J., Honjo, T. & Chien, K. R. (2002). Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo. *Nature*, *415*(6868), 171–175. <https://doi.org/10.1038/415171a>
- Naser, S. A., Arce, M., Khaja, A., Fernandez, M., Naser, N., Elwasila, S. & Thanigachalam, S. (2012). Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, *18*(5), 412–424. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i5.412>
- Nica, A. C. & Dermitzakis, E. T. (2008). Using gene expression to investigate the genetic basis of complex disorders. *Human molecular genetics*, *17*(R2), R129–34. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn285>
- Nica, A. C. & Dermitzakis, E. T. (2013). Expression quantitative trait loci: present and future. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *368*(1620), 20120362. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0362>
- Nica, A. C., Montgomery, S. B., Dimas, A. S., Stranger, B. E., Beazley, C., Barroso, I. & Dermitzakis, E. T. (2010). Candidate causal regulatory effects by integration of expression QTLs with complex trait genetic associations. *PLoS genetics*, *6*(4), e1000895. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000895>
- Noordam, C., Funke, S., Knoers, N. V., Jira, P., Wevers, R. A., Urban, Z. & Morava, E. (2009). Decreased bone density and treatment in patients with autosomal recessive cutis laxa. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *98*(3), 490–494. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01145.x>
- Omojola, M. F. & Mangete, E. (1988). Diverticula of the colon in three Nigerian sibilings. *Tropical and geographical medicine*, *40*(1), 54–57.
- Onda, H., Kasuya, H., Yoneyama, T., Takakura, K., Hori, T., Takeda, J., Nakajima, T. & Inoue, I. (2001). Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *American journal of human genetics*, *69*(4), 804–819. <https://doi.org/10.1086/323614>
- Osborne, L. R., Martindale, D., Scherer, S. W., Shi, X. M., Huizenga, J., Heng, H. H., Costa, T., Pober, B., Lew, L., Brinkman, J., Rommens, J., Koop, B. & Tsui, L. C. (1996). Identification of genes from a 500-kb region at 7q11.23 that is commonly deleted in Williams syndrome patients. *Genomics*, *36*(2), 328–336. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0469>
- Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D., Ledbetter, N., Mefford, H. C., Smith, R. J. H. & Stephens, K. (Hrsg.). (1993). *GeneReviews*(®).
- Painter, N. S. & Burkitt, D. P. (1971). Diverticular disease of the colon: A deficiency disease of Western civilization. *British medical journal*, *2*(5759), 450–454.
- Painter, N. S. & Burkitt, D. P. (1975). Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clinics in gastroenterology*, *4*(1), 3–21.
- Painter, N. S. & Truelove, S. C. (1964). The intraluminal pressure patterns in diverticulosis of the colon: Part I Resting patterns of pressure. *Gut*, *5*(3), 201–207. <https://doi.org/10.1136/gut.5.3.201>

- Pandis, N. (2016). The chi-square test. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 150(5), 898–899. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.08.009>
- Papagrigroriadis, S., Macey, L., Bourantas, N. & Rennie, J. A. (1999). Smoking may be associated with complications in diverticular disease. *The British journal of surgery*, 86(7), 923–926. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01177.x>
- Parks, T. G. (1969). Natural history of diverticular disease of the colon. A review of 521 cases. *British medical journal*, 4(5684), 639–642.
- Paterakis, K., Koutsias, S., Doxani, C., Xanthopoulou, P., Kokkali, C., Mpoulimari, I., Tziastoudi, M., Karampelas, I., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Brotis, A. G. & Zintzaras, E. (2017). Variants of the elastin (ELN) gene and susceptibility to intracranial aneurysm: A synthesis of genetic association studies using a genetic model-free approach. *The International journal of neuroscience*, 127(7), 567–572. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212027>
- Patnala, R., Clements, J. & Batra, J. (2013). Candidate gene association studies: a comprehensive guide to useful in silico tools. *BMC genetics*, 14, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-14-39>
- Peery, A. F., Barrett, P. R., Park, D., Rogers, A. J., Galanko, J. A., Martin, C. F. & Sandler, R. S. (2012). A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*, 142(2), 266-72.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035>
- Peery, A. F., Sandler, R. S., Ahnen, D. J., Galanko, J. A., Holm, A. N., Shaukat, A., Mott, L. A., Barry, E. L., Fried, D. A. & Baron, J. A. (2013). Constipation and a low-fiber diet are not associated with diverticulosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 11(12), 1622–1627. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.033>
- Pepin, M., Schwarze, U., Superti-Furga, A. & Byers, P. H. (2000). Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *The New England journal of medicine*, 342(10), 673–680. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421001>
- Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical research ed.)*, 316(7139), 1236–1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1236>
- Petrie, A. (2010). Statistical power in testing a hypothesis. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 92(9), 1192–1194. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B9.25069>
- Plaja, A., Castells, N., Cueto-González, A. M., del Campo, M., Vendrell, T., Lloveras, E., Izquierdo, L., Borregan, M., Rodríguez-Santiago, B., Carrió, A., Miró, R. & Tizzano, E. (2015). A Novel Recurrent Breakpoint Responsible for Rearrangements in the Williams-Beuren Region. *Cytogenetic and genome research*, 146(3), 181–186. <https://doi.org/10.1159/000439463>
- Ponzano, C., Hüscher, C. G. S. & Overi, D. (2017). Laparoscopic Lavage Is Feasible and Safe for the Treatment of Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: The First Results

- From the Randomized Controlled Trial DILALA. *Annals of surgery*, 265(5), e66-e67.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001258>
- Radhi, J. M., Ramsay, J. A. & Boutross-Tadross, O. (2011). Diverticular disease of the right colon. *BMC research notes*, 4, 383. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-383>
- Rahden, B. H. A. von & Germer, C.-T. (2012). Pathogenesis of colonic diverticular disease. *Langenbeck's archives of surgery*, 397(7), 1025–1033. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-0961-5>
- Rajendra, S. & Ho, J. J. (2005). Colonic diverticular disease in a multiracial Asian patient population has an ethnic predilection. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 17(8), 871–875. <https://doi.org/10.1097/00042737-200508000-00015>
- Reich, D. E., Cargill, M., Bolk, S., Ireland, J., Sabeti, P. C., Richter, D. J., Lavery, T., Kouyoumjian, R., Farhadian, S. F., Ward, R. & Lander, E. S. (2001). Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature*, 411(6834), 199–204. <https://doi.org/10.1038/35075590>
- Reichert, M. C. & Lammert, F. (2015). The genetic epidemiology of diverticulosis and diverticular disease: Emerging evidence. *United European gastroenterology journal*, 3(5), 409–418. <https://doi.org/10.1177/2050640615576676>
- Reversade, B., Escande-Beillard, N., Dimopoulou, A., Fischer, B., Chng, S. C., Li, Y., Shboul, M., Tham, P.-Y., Kayserili, H., Al-Gazali, L., Shahwan, M., Brancati, F., Lee, H., O'Connor, B. D., Schmidt-von Kegler, M., Merriman, B., Nelson, S. F., Masri, A., Alkazaleh, F., . . . Kornak, U. (2009). Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nature genetics*, 41(9), 1016–1021. <https://doi.org/10.1038/ng.413>
- Rezapour, M., Ali, S. & Stollman, N. (2018). Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. *Gut and liver*, 12(2), 125–132. <https://doi.org/10.5009/gnl16552>
- Riede, U.-N. & Werner, M. (Hrsg.). (2017). *Springer-Lehrbuch. Allgemeine und Spezielle Pathologie: Mit 50 Fallberichten* (2. Aufl.). Springer Berlin Heidelberg.  
<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-48725-9> <https://doi.org/10.1007/978-3-662-48725-9>
- Rintelen, H., Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G. & Kreipe, H. (2015). *Pathologie* (5th ed.). Elsevier Health Sciences Germany.  
<http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4337549>
- Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., Pennacchio, L. A., Boerwinkle, E., Cohen, J. C. & Hobbs, H. H. (2008). Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 40(12), 1461–1465.  
<https://doi.org/10.1038/ng.257>
- Rosemar, A., Ivarsson, M.-L., Börjesson, L. & Holmdahl, L. (2007). Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(2), 215–220.  
<https://doi.org/10.1080/00365520600960104>
- Rosenbloom, J., Abrams, W. R., Indik, Z., Yeh, H., Ornstein-Goldstein, N. & Bashir, M. M. (1995). Structure of the elastin gene. *Ciba Foundation symposium*, 192, 59-74; discussion 74-80.

- Rosenbusch, G., Reeders, J. W. A. J. & Tytgat, G. N. J. (1993). *Kolon: Klinische Radiologie - Endoskopie ; 95 Tabellen*. Thieme.
- Ruigrok, Y. M., Seitz, U., Wolterink, S., Rinkel, G. J. E., Wijmenga, C. & Urbán, Z. (2004). Association of polymorphisms and haplotypes in the elastin gene in Dutch patients with sporadic aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *35*(9), 2064–2068. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000139380.50649.5c>
- Sakai, L. Y., Keene, D. R., Renard, M. & Backer, J. de (2016). FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*, *591*(1), 279–291. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.033>
- Sato, E., Ouchi, A., Sasano, N. & Ishidate, T. (1976). Polyps and diverticulosis of large bowel in autopsy population of Akita prefecture, compared with Miyagi. High risk for colorectal cancer in Japan. *Cancer*, *37*(3), 1316–1321.
- Schafmayer, C., Harrison, J. W., Buch, S., Lange, C., Reichert, M. C., Hofer, P., Cossais, F., Kupcinkas, J., Schönfels, W. von, Schniewind, B., Kruis, W., Tepel, J., Zobel, M., Rosendahl, J., Jacobi, T., Walther-Berends, A., Schroeder, M., Vogel, I., Sergeev, P., . . . Hampe, J. (2019). Genome-wide association analysis of diverticular disease points towards neuromuscular, connective tissue and epithelial pathomechanisms. *Gut*, *68*(5), 854–865. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317619>
- Scheen, A. J. & Junien, C. (2012). Epigénétique, interface entre environnement et gènes: rôle dans les maladies complexes [Epigenetics, interface between environment and genes: role in complex diseases]. *Revue médicale de Liege*, *67*(5-6), 250–257.
- Scheff, R. T., Zuckerman, G., Harter, H., Delmez, J. & Koehler, R. (1980). Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Annals of internal medicine*, *92*(2 Pt 1), 202–204.
- SCHLOTTHAUER, H. L. (1946). Familial diverticulosis of the colon; report of seven cases in one family of nine persons. *Annals of surgery*, *124*, 497–502.
- Schubert, C. (2009). The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *66*(7), 1178–1197. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8401-y>
- Schumpelick, V. & Kasperk, R. (2001). *Divertikulitis*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-59493-9>
- Semagn, K., Babu, R., Hearne, S. & Olsen, M. (2014). Single nucleotide polymorphism genotyping using Kompetitive Allele Specific PCR (KASP): overview of the technology and its application in crop improvement. *Molecular Breeding*, *33*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11032-013-9917-x>
- Sharp, C. K., Zeligman, B. E., Johnson, A. M., Duley, I. & Gabow, P. A. (1999). Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, *34*(5), 863–868. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70043-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70043-0)
- Shen, L. X., Basilion, J. P. & Stanton, V. P. (1999). Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

- the United States of America*, 96(14), 7871–7876.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7871>
- Siegenthalers *Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose* (19., vollständig neubearb. Aufl.). (2005). Thieme.
- Sigurdsson, S., Alexandersson, K. F., Sulem, P., Feenstra, B., Gudmundsdottir, S., Halldorsson, G. H., Olafsson, S., Sigurdsson, A., Rafnar, T., Thorgeirsson, T., Sørensen, E., Nordholm-Carstensen, A., Burcharth, J., Andersen, J., Jørgensen, H. S., Possfelt-Møller, E., Ullum, H., Thorleifsson, G., Masson, G., . . . Stefansson, K. (2017). Sequence variants in ARHGAP15, COLQ and FAM155A associate with diverticular disease and diverticulitis. *Nature communications*, 8, 15789. <https://doi.org/10.1038/ncomms15789>
- Slatkin, M. (2008). Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature reviews. Genetics*, 9(6), 477–485.  
<https://doi.org/10.1038/nrg2361>
- Stemmermann, G., Nomura, A. M., Heilbrun, L. K., Mower, H. & Hayashi, T. (1985). Colorectal cancer in Hawaiian Japanese men: A progress report. *National Cancer Institute monograph*, 69, 125–131.
- Stemmermann, G. N. (1970). Patterns of disease among Japanese living in Hawaii. *Archives of environmental health*, 20(2), 266–273.  
<https://doi.org/10.1080/00039896.1970.10665585>
- Stickel, F., Buch, S., Lau, K., Meyer zu Schwabedissen, H., Berg, T., Ridinger, M., Rietschel, M., Schafmayer, C., Braun, F., Hinrichsen, H., Günther, R., Arlt, A., Seeger, M., Müller, S., Seitz, H. K., Soyka, M., Lerch, M., Lammert, F., Sarrazin, C., . . . Hampe, J. (2011). Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 53(1), 86–95. <https://doi.org/10.1002/hep.24017>
- Stickel, F. & Hampe, J. (2012). Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*, 61(1), 150–159. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301239>
- Stollman, N. H. & Raskin, J. B. (1999). Diverticular disease of the colon. *Journal of clinical gastroenterology*, 29(3), 241–252.
- Strate, L. L. (2012). Lifestyle factors and the course of diverticular disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 30(1), 35–45. <https://doi.org/10.1159/000335707>
- Strate, L. L., Erichsen, R., Baron, J. A., Mortensen, J., Pedersen, J. K., Riis, A. H., Christensen, K. & Sørensen, H. T. (2013). Heritability and familial aggregation of diverticular disease: A population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology*, 144(4), 736-742.e1; quiz e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.030>
- Stumpf, M., Cao, W., Klinge, U., Klosterhalfen, B., Kasperk, R. & Schumpelick, V. (2001). Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *International journal of colorectal disease*, 16(5), 271–275.
- Su, C.-T., Huang, J.-W., Chiang, C.-K., Lawrence, E. C., Levine, K. L., Dabovic, B., Jung, C., Davis, E. C., Madan-Khetarpal, S. & Urban, Z. (2015). Latent transforming growth factor binding protein 4 regulates transforming growth factor beta receptor stability. *Human molecular genetics*, 24(14), 4024–4036. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv139>

- Sugitani, H., Hirano, E., Knutsen, R. H., Shifren, A., Wagenseil, J. E., Ciliberto, C., Kozel, B. A., Urban, Z., Davis, E. C., Broekelmann, T. J. & Mecham, R. P. (2012). Alternative splicing and tissue-specific elastin misassembly act as biological modifiers of human elastin gene frameshift mutations associated with dominant cutis laxa. *The Journal of biological chemistry*, 287(26), 22055–22067. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.327940>
- Suster, S. M., Ronnen, M. & Bubis, J. J. (1984). Diverticulosis coli in association with Marfan's syndrome. *Archives of internal medicine*, 144(1), 203.
- Szabo, Z., Crepeau, M. W., Mitchell, A. L., Stephan, M. J., Puntel, R. A., Yin Loke, K., Kirk, R. C. & Urban, Z. (2006). Aortic aneurysmal disease and cutis laxa caused by defects in the elastin gene. *Journal of medical genetics*, 43(3), 255–258. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.034157>
- Szumilas, M. (2010). Explaining odds ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 19(3), 227–229.
- Tabor, H. K., Risch, N. J. & Myers, R. M. (2002). Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nature reviews. Genetics*, 3(5), 391–397. <https://doi.org/10.1038/nrg796>
- Takata, A., Matsumoto, N. & Kato, T. (2017). Genome-wide identification of splicing QTLs in the human brain and their enrichment among schizophrenia-associated loci. *Nature communications*, 8, 14519. <https://doi.org/10.1038/ncomms14519>
- Taki, M., Oshima, T., Tozawa, K., Taniguchi, Y., Tomita, T., Ohda, Y., Fukui, H., Watari, J. & Miwa, H. (2017). Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence. *Medicine*, 96(38), e8090. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008090>
- Thomas, G. P., Purkayastha, S., Athanasiou, T. & Darzi, A. (2008). General surgical manifestations of Marfan's syndrome. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, 69(5), 270–274. <https://doi.org/10.12968/hmed.2008.69.5.29359>
- Thomas Illig (2005). Genetische Analysen komplexer Erkrankungen.
- Tomita, R., Fujisaki, S., Tanjoh, K. & Fukuzawa, M. (2000). Role of nitric oxide in the left-sided colon of patients with diverticular disease. *Hepato-gastroenterology*, 47(33), 692–696.
- Tümer, Z. & Møller, L. B. (2010). Menkes disease. *European journal of human genetics : EJHG*, 18(5), 511–518. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.187>.
- Tursi, A. (2011). Segmental colitis associated with diverticulosis: Complication of diverticular disease or autonomous entity? *Digestive diseases and sciences*, 56(1), 27–34. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1230-5>
- Tursi, A. (2013). Mesalazine in treating diverticular disease of the colon. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 7(5), 409–412. <https://doi.org/10.1586/17474124.2013.811029>
- Turunen, P., Wikström, H., Carpelan-Holmström, M., Kairaluoma, P., Kruuna, O. & Scheinin, T. (2010). Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish*

- Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 99(1), 14–17.  
<https://doi.org/10.1177/145749691009900104>
- Urban, Z., Huchtagowder, V., Schürmann, N., Todorovic, V., Zilberberg, L., Choi, J., Sens, C., Brown, C. W., Clark, R. D., Holland, K. E., Marble, M., Sakai, L. Y., Dabovic, B., Rifkin, D. B. & Davis, E. C. (2009). Mutations in LTBP4 cause a syndrome of impaired pulmonary, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal, and dermal development. *American journal of human genetics*, 85(5), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.013>
- Usai, P., Ibba, I., Lai, M., Boi, M. F., Savarese, M. F., Cuomo, R., D'Alia, G., Gemini, S., Diaz, G. & Contu, P. (2011). Cigarette smoking and appendectomy: Effect on clinical course of diverticulosis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43(2), 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.05.008>
- van Dijk, S. T., Chabok, A., Dijkgraaf, M. G., Boermeester, M. A. & Smedh, K. (2020). Observational versus antibiotic treatment for uncomplicated diverticulitis: an individual-patient data meta-analysis. *The British journal of surgery*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1002/bjs.11465>
- van Maldergem, L., Ogür, G. & Yüksel, M. (1989). Facial anomalies in congenital cutis laxa with retarded growth and skeletal dysplasia. *American journal of medical genetics*, 32(2), 265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320320229>
- Vega, S. de, Iwamoto, T. & Yamada, Y. (2009). Fibulins: multiple roles in matrix structures and tissue functions. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 66(11-12), 1890–1902. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8632-6>
- Viera, A. J. (2008). Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *Southern medical journal*, 101(7), 730–734. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31817a7ee4>
- Wang, G.-S. & Cooper, T. A. (2007). Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nature reviews. Genetics*, 8(10), 749–761. <https://doi.org/10.1038/nrg2164>
- Wang, J. Y., Frenzel, K. E., Wen, D. & Falls, D. L. (1998). Transmembrane neuregulins interact with LIM kinase 1, a cytoplasmic protein kinase implicated in development of visuospatial cognition. *The Journal of biological chemistry*, 273(32), 20525–20534. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.20525>
- Wedel, T. & Böttner, M. (2014). Anatomie und Pathogenese der Divertikelkrankheit [Anatomy and pathogenesis of diverticular disease]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 85(4), 281–288. <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2617-6>
- Wedel, T., Büsing, V., Heinrichs, G., Nohroudi, K., Bruch, H.-P., Roblick, U. J. & Böttner, M. (2010). Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 22(4), 407-14, e93-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01445.x>



- Wedel, T., Barrenschee, M., Lange, C., Cossais, F. & Böttner, M. (2015). Morphologic Basis for Developing Diverticular Disease, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding. *Viszeralmedizin*, 31(2), 76–82. <https://doi.org/10.1159/000381431>
- Weinreich, J., Möller, S. H. & Andersen, D. (1977). Colonic haustral pattern in relation to pressure activity and presence of diverticula. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 12(7), 857–864. <https://doi.org/10.3109/00365527709181730>
- Weizman, A. V. & Nguyen, G. C. (2011). Diverticular disease: Epidemiology and management. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 25(7), 385–389.
- Wess, L., Eastwood, M. A., Wess, T. J., Busuttill, A. & Miller, A. (1995). Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*, 37(1), 91–94.
- Whiteway, J. & MORSON, B. C. (1985). Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut*, 26(3), 258–266.
- You, H., Sweeny, A., Cooper, M. L., Papen, M. von & Innes, J. (2019). The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *The Medical journal of Australia*, 211(9), 421–427. <https://doi.org/10.5694/mja2.50276>
- Zampatti, S., Castori, M., Fischer, B., Ferrari, P., Garavelli, L., Dionisi-Vici, C., Agolini, E., Wischmeijer, A., Morava, E., Novelli, G., Häberle, J., Kornak, U. & Brancati, F. (2012). De Barsy Syndrome: a genetically heterogeneous autosomal recessive cutis laxa syndrome related to P5CS and PYCR1 dysfunction. *American journal of medical genetics. Part A*, 158A(4), 927–931. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35231>
- Zhao, K., Lu, Z.-x., Park, J. W., Zhou, Q. & Xing, Y. (2013). GLiMMPs: robust statistical model for regulatory variation of alternative splicing using RNA-seq data. *Genome biology*, 14(7), R74. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-7-r74>
- Zhou, J., Zheng, X. & Shen, H. (2012). Targeting RNA-splicing for SMA treatment. *Molecules and cells*, 33(3), 223–228. <https://doi.org/10.1007/s10059-012-0005-6>
- Zhu, M. & Zhao, S. (2007). Candidate Gene Identification Approach: Progress and Challenges. *International Journal of Biological Sciences*, 420–427. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3.420>
- Ziegler, A. (2002). Genetische Epidemiologie – Gegenwart und Zukunft. *Deutsches Ärzteblatt*(99), 2342–2346.

## 9. Anlagen

Anlage 1: Fragebogen der Fallgruppe

Anlage 2: Einverständniserklärung und Merkblatt

Anlage 3: Fragebogen der Kontrollgruppe

Anlage 4: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des Gens *ELN*

Anlage 5: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des Gens *FBLN5*

Anlage 6: Bekannte Risikoloci für die Divertikelerkrankung

## 9.1 Anlage 1: Fragebogen der Fallgruppe

*Fragebogen zur  
Schleswig- Holsteinischen Studie  
„Gesundheit für Generationen“*

**Genetische Ursachen des  
Divertikelleidens (Aussackungen des  
Dickdarmes und Entzündung)**



**Herzlich willkommen!** Wir freuen uns darüber, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, soweit Ihnen das möglich ist.

Ihre Antworten werden getrennt von Ihren persönlichen Daten (Name, Anschrift) gespeichert und können nur über einen Strichcode mit Ihren Probandaten verbunden und ausgewertet werden.

Die Auswertung geschieht ausschließlich in anonymisierter Form.

1) Heutiges Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			

Zu Beginn haben wir einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Herkunft bzw. der Herkunft Ihrer Eltern.

2) Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich					
	<input type="checkbox"/> weiblich					
3) Geburtsdatum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			
4) Körpergröße (cm):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Gewicht (kg):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
5) Sind Sie in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land sind Sie geboren?	Land: _____					
6) Ist Ihr Vater in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Vater geboren?	Land: _____					
7) Ist Ihre Mutter in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Mutter geboren?	Land: _____					

«code»

2

<p>8) Ist Ihr Großvater väterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater väterlicherseits geboren?</p> <p>Land: _____</p>
<p>9) Ist Ihre Großmutter väterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter väterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>10) Ist Ihr Großvater mütterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater mütterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>11) Ist Ihre Großmutter mütterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter mütterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>12) Haben Sie leibliche Kinder?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, wie viele leibliche Kinder haben sie?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p>

*Die folgenden Fragen beziehen sich auf eventuelle Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Ihre körperliche Fitness und bei weiblichen Studienteilnehmern auf eventuelle Schwangerschaften.*

<p>13) Wie schätzen Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung ein?</p> <p><input type="checkbox"/> sehr gut</p> <p><input type="checkbox"/> gut</p> <p><input type="checkbox"/> weniger gut</p> <p><input type="checkbox"/> schlecht</p>
<p>14) Falls Sie gesundheitliche Beschwerden haben, welche sind das?</p>

15) Haben oder hatten Sie jemals in Ihrem Leben eine schwere Erkrankung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, welche? _____
16) Haben oder hatten Sie jemals Darmkrebs? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht Wenn ja, wann wurde die Diagnose festgestellt? Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
17) Wurden Sie an der Gallenblase operiert? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
18) Haben oder hatten Sie jemals Magengeschwüre? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht
19) Nahmen Sie früher oder nehmen Sie zurzeit Magensäure-reduzierende Medikamente ein? <input type="checkbox"/> ja, kurzzeitig <input type="checkbox"/> ja, als Dauermedikation <input type="checkbox"/> nie
20) Wurde bei Ihnen ein Magengeschwür-Bakterium z.B. Helicobacter pylori nachgewiesen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
21) Leiden Sie unter Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn ja, unter welchem Diabetes Typ leiden Sie? <input type="checkbox"/> Diabetes Typ I <input type="checkbox"/> Diabetes Typ II ("Altersdiabetes")
22) Leiden Sie unter Erkrankungen des Darms? <input type="checkbox"/> Morbus Crohn <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Colitis Ulcerosa <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> Sonstige: _____
23) Haben Sie eine angeborene Bindegewebsschwäche? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
24) Nehmen Sie Kortison ein? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
25) <i>Für Frauen: Männer bitte weiter ab Nr. 27</i> Verwenden Sie hormonelle Verhütungsmittel (z.B. die Pille)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

«code»

4

<p>26) Waren Sie jemals oder sind Sie zurzeit schwanger?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>27) Sind Sie regelmäßig sportlich aktiv?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, welchen Sport betreiben Sie?</p> <p><input type="checkbox"/> Wandern / Walking</p> <p><input type="checkbox"/> Joggen</p> <p><input type="checkbox"/> Schwimmen</p> <p><input type="checkbox"/> Gymnastik / Aerobic</p> <p><input type="checkbox"/> Krafttraining</p> <p><input type="checkbox"/> Ballsportarten</p> <p><input type="checkbox"/> Reiten</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>Wenn ja, wie häufig sind Sie sportlich aktiv?</p> <p><input type="checkbox"/> jeden Tag</p> <p><input type="checkbox"/> mehr als 2 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> seltener als 1 mal pro Woche</p>

*Im Folgenden werden Sie zur Divertikelkrankheit befragt:*

*Häufig machen Divertikel (Aussackungen des Dickdarmes) auch keine Beschwerden – möglicherweise hatten auch Sie gar keine Probleme in der Hinsicht. Antworten Sie dann einfach mit „keine Beschwerden“. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit vor Ihrer **Behandlung**.*

<p>28) Welche Medikamente haben Sie regelmäßig eingenommen, bevor die Divertikel festgestellt wurden?</p> <p>_____</p>
<p>29) Hatten Sie vor der Divertikulitisbehandlung folgende Beschwerden? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <p><input type="checkbox"/> Bauchschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Blutverluste</p> <p><input type="checkbox"/> Verstopfung</p> <p><input type="checkbox"/> Durchfall</p> <p><input type="checkbox"/> Übelkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Erbrechen</p> <p><input type="checkbox"/> keine Beschwerden</p>

5

«code»

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Divertikelbehandlung.

30) Wann wurden bei Ihnen erstmals Divertikel festgestellt? Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
31) Wie wurden die Divertikel festgestellt? <input type="checkbox"/> Darmspiegelung <input type="checkbox"/> Ultraschall <input type="checkbox"/> Computertomographie <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Bei welchem Arzt wurden die Divertikel festgestellt (Name, Adresse): _____ _____
32) Wo waren die Divertikel? <input type="checkbox"/> nur im Krummdarm (Colon Sigmoideum / Sigma) <input type="checkbox"/> mehr als im Krummdarm, aber nicht der gesamte Dickdarm <input type="checkbox"/> gesamter Dickdarm <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
33) Wie stark ausgeprägt war der Divertikelbefall? <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> deutlich <input type="checkbox"/> massiv <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
34) Wurde bei Ihnen auch eine Entzündung der Divertikel festgestellt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (weiter bei Nr. 36) <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn ja, wie viele Entzündungsschübe waren das? Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/> Wann hatten Sie Ihren ersten Entzündungsschub? Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
35) Wie stark war die Entzündung im schwersten Fall? <input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mittel – ich musste im Krankenhaus behandelt werden <input type="checkbox"/> Schwer – ich musste im Krankenhaus behandelt werden und war schwer krank <input type="checkbox"/> ich weiß nicht

«code»

6



<p>36) Wie haben sich die Divertikel bemerkbar gemacht? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <p><input type="checkbox"/> Bauchschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Blutverlust</p> <p><input type="checkbox"/> Verstopfung</p> <p><input type="checkbox"/> Durchfall</p> <p><input type="checkbox"/> Zufallsbefund</p> <p><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p><input type="checkbox"/> sonstiges: _____</p>
<p>37) Haben Sie häufig Diäten gemacht, um abzunehmen?</p> <p><input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ja, unregelmäßig                      <input type="checkbox"/> ja, regelmäßig</p> <p>Wenn ja, wieviele Diäten waren das?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>38) In welcher Klinik wurden Sie wegen Divertikeln behandelt?</p> <p>Klinik: _____</p> <p>Ort: _____</p>
<p>39) Wurden Sie aufgrund von Divertikeln mit Antibiotika behandelt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>40) Waren aufgrund der Divertikel Darmoperationen notwendig?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein (<i>weiter bei Nr. 47</i>)</p> <p>Wenn ja, wann und wie viele Operationen wurden durchgeführt?</p> <p>Jahr der ersten OP: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder Alter bei erster OP: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Anzahl der Operationen : <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Welche Darmanteile wurden entfernt? Mehrfachnennung sind möglich.</p> <p><input type="checkbox"/> aufsteigender Dickdarm</p> <p><input type="checkbox"/> quer verlaufender Dickdarm</p> <p><input type="checkbox"/> absteigender Dickdarm</p> <p><input type="checkbox"/> Krummdarm (Colon Sigmoides /Sigma)</p> <p><input type="checkbox"/> Enddarm (Rektum)</p> <p><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>41) Musste ein künstlicher Darmausgang angelegt werden?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein</p>

«code»

7

42)	<p><i>Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre erste Darmoperation.</i></p> <p>Wie wurde die Operation durchgeführt?</p> <p><input type="checkbox"/> geplant                      <input type="checkbox"/> ungeplant / als Notfall</p>
43)	<p>Mit welchem Verfahren wurden Sie operiert?</p> <p><input type="checkbox"/> Bauchschnitt (offen; es bleibt eine längliche Narbe am Bauch zurück)</p> <p><input type="checkbox"/> Schlüssellochtechnik (laparoskopisch; es bleiben 3 kleine Narben zurück)</p>
44)	<p>Falls Sie mit der Schlüssellochtechnik operiert wurden, musste auf ein offenes Verfahren (Bauchschnitt) gewechselt werden?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                                      <input type="checkbox"/> nein</p>
45)	<p>Gab es Komplikationen?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                                      <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, welche Komplikationen waren das? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <p><input type="checkbox"/> Wundheilungsstörung</p> <p><input type="checkbox"/> Anastomoseninsuffizienz (Undichtigkeit der Darmnaht)</p> <p><input type="checkbox"/> Narbenbruch</p> <p><input type="checkbox"/> Narbenschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Wundinfektion</p> <p><input type="checkbox"/> erneute Operation</p> <p><input type="checkbox"/> Blutung</p> <p><input type="checkbox"/> Durchfall</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige _____</p>
46)	<p>Wie zufrieden sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis?</p> <p>Unzufrieden   <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3   <input type="checkbox"/> 4   <input type="checkbox"/> 5   <input type="checkbox"/> 6   <input type="checkbox"/> 7   <input type="checkbox"/> 8   <input type="checkbox"/> 9   <input type="checkbox"/> 10   Sehr zufrieden</p>

«code»

8

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit nach Ihrer Behandlung:

47) Wie lange waren Sie im Krankenhaus (in Tagen)? <input type="text"/> <input type="text"/> Tage
48) Wie lange dauerte es bis zu Ihrer vollständigen Genesung (in Tagen)? <input type="text"/> <input type="text"/> Tage
49) Traten nach der Behandlung folgende Beschwerden auf bzw. waren auch nach der Operation noch vorhanden? Mehrfachnennungen sind möglich. <input type="checkbox"/> Schmerzen      Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Verstopfung      Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Durchfall      Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Übelkeit      Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Erbrechen      Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> keine Beschwerden
50) Haben Sie seit der Behandlung Bauchschmerzen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, wo treten die Bauchschmerzen auf? Mehrfachnennungen sind möglich. <input type="checkbox"/> Oberbauch rechts <input type="checkbox"/> Unterbauch rechts <input type="checkbox"/> Oberbauch links <input type="checkbox"/> Unterbauch links <input type="checkbox"/> Oberbauch überall <input type="checkbox"/> Unterbauch überall
51) Sind bei Ihnen nach der Behandlung Erkrankungen aufgetreten? (Bitte nennen Sie auch Erkrankungen, die Sie mit der Operation nicht unmittelbar in Verbindung bringen.) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, welche Erkrankungen sind das? _____
52) Haben Sie jetzt weniger Beschwerden als vor der Behandlung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
53) War die Behandlung in Ihren Augen ein Erfolg? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

«code»

9

Viele Patienten berichten über ein gehäuftes Auftreten von Divertikeln in der Familie. Dieser Frage möchten wir besonders genau nachgehen:

54) Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle an (☒), wie viele leibliche Geschwister und / oder leibliche Kinder Sie haben und wer davon verstorben ist. Geben Sie das jetzige Alter an bzw. das Alter zum Todeszeitpunkt. Bitte tragen Sie ein, wer aus Ihrer Familie Divertikel hat / hatte und am Darm operiert wurde. Auch wenn keiner Ihrer Familienangehörigen Divertikel hatte, füllen Sie bitte den dickumrandeten Teil der Tabelle aus.

Familienangehörige/r	Haben / hatten Sie....	verstorben	jetziges Alter bzw. Alter bei Todeszeitpunkt	Divertikel festgestellt			Wegen Divertikeln operiert?		
				ja	nein	ich weiß nicht	ja	nein	ich weiß nicht
(Lebens-) Ehepartner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie weitere leibliche Kinder oder Geschwister, und wer davon hat / hatte Divertikel?

---



---

Name/Adresse Ihres Hausarztes/Ihrer Hausärztin für Rückfragen:

---



---

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung! Bitte beachten Sie auch die nächste Seite.

«code»

10

*Abschließend haben wir noch eine Frage an Sie:*

*In Zukunft werden Folgestudien zu dieser Untersuchung durchgeführt. Wir würden uns freuen, wenn auch Sie wieder daran teilnehmen. In diesem Fall werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse getrennt von Ihren Studiendaten für eine erneute Kontaktaufnahme zu Beginn der Folgestudie speichern.*

Sind Sie bereit, an einer Folgestudie teilzunehmen?

- ja
- nein

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen**-Team (Tel.: 0431/597-2237). Sie können uns auch eine E-Mail schicken: [info@popgen.de](mailto:info@popgen.de)*

**Nochmals vielen Dank! Und alles Gute für Sie!**

Ihr  Forschungsteam  
**popgen**

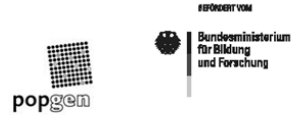
## 9.2 Anlage 2: Einverständniserklärung und Merkblatt

**UK  
SH**

«first\_name» «last\_name»  
«street»

«postal\_code» «city»

Geburtsdatum: «dob»



UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein

→ **Campus Kiel**  
1. Medizinische Klinik  
Biobank **popgen**  
Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel

### POPGEN-STUDIE: GENETISCHE URSACHEN DER DIVERTIKELERKRANKUNG

#### — EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG (Kopie zum Verbleib bei Ihnen)

- Ich willige in die Entnahme von 30 ml Blut und die Speicherung der in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten ein. Das Eigentum an diesem Material geht damit an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein über.
- Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit zur Entscheidung. Mir ist bekannt, dass durch eine Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen können.
- Ich erteile die Genehmigung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen beim «clinic» durch den/die verantwortliche Studienarzt/-ärztin.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit schriftlich widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Eventuelle zusätzliche Fragen sind mir ausreichend beantwortet worden, denn ich hatte die Gelegenheit, mit einem/r Arzt/Ärztin alle wichtigen Fragen zu diskutieren.

....., den ..... 2014

Unterschrift Teilnehmer: .....

**Merkblatt zur Einwilligungserklärung siehe Rückseite**

## Merkblatt zur Einwilligungserklärung

Wir führen an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel das Forschungsvorhaben **popgen** zur genetischen Veranlagung von weit verbreiteten Krankheiten durch. Untersucht werden dabei *chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarm, Darmkrebs, Divertikelerkrankungen, Gallensteine, Erkrankungen der Herzkranzgefäße (KHK), entzündliche Erkrankungen des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparates und einige neurologische Erkrankungen wie Krampfleiden und Morbus Parkinson (Schüttellähmung)*. Um unsere Forschungserkenntnisse überprüfen zu können, bitten wir Sie um die Einwilligung, Ihnen

**30 ml peripher venöses Blut**

entnehmen zu dürfen und die daran gewonnen genetischen Daten ebenso wie Ihre zusätzlichen Angaben auf dem beiliegenden Fragebogen ausschließlich zu den oben genannten Forschungszwecken zu speichern. Wir beabsichtigen, aus Ihrem Blut DNA (Erbsubstanz) zu gewinnen, um die genetische Veranlagung zu einer der oben genannten Erkrankungen zu überprüfen. Die dafür verantwortlichen Gene können sich überall im gesamten Erbgut befinden. Es werden jedoch nur die jeweils als relevant bekannten Gene untersucht.

### Risiken der Blutentnahme:

Wie zu einer Routineblutentnahme werden Ihnen unter sterilen Bedingungen 30 ml Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Dazu ist die Punktion einer Vene notwendig. Die Risiken einer Blutentnahme sind: Lokale Infektion ("bakterielle Entzündung, Vereiterung"), Fehlpunktion der Vene und anschließende Ausbildung eines Blutergusses (Hämatom), sehr selten Fehlpunktion einer Schlagader, Schädigung eines Hautnervs mit der möglichen Folge dauerhafter Schmerzen und/oder bleibenden Funktionseinschränkungen. Alle oben genannten Risiken sind bei sachgemäßer Durchführung extrem selten.

### Speicherung von Daten:

Ihre persönlichen Daten (Name, Vorname, Adresse, Geburtsdatum) werden getrennt von den Probanden gespeichert. Die Proben werden durch eine fortlaufende Strichkodierung pseudonymisiert. Die mit der Probe verbundenen Informationen (d.h. Angaben aus dem Fragebogen, Genotypen) sind nur über diese Kodierung abrufbar. Zur Qualitätskontrolle unserer Daten bitten wir Sie um die Genehmigung, vorhandene Patientenunterlagen einsehen zu dürfen. Für diese spezielle Situation entbinden Sie den behandelnden Arzt von der Schweigepflicht gegenüber verantwortlichen ärztlichen Mitarbeitern des Forschungsvorhabens.

Auf die Daten haben nur autorisierte Mitarbeiter des Forschungsprojektes Zugriff. Da das Projekt unter ärztlicher Leitung steht, unterliegen alle Mitarbeiter der ärztlichen Schweigepflicht. Eine Weitergabe Ihrer Daten an unberechtigte Dritte (insbesondere Arbeitgeber, Versicherungen) ist ausgeschlossen. Die Weitergabe von Proben und Informationen an wissenschaftliche Kooperationspartner erfolgt ohne Angaben zu Ihrer Person. Bei Beendigung der Forschungsaktivitäten (frühestens nach 20 Jahren) werden die Proben und die dazu gehörenden Daten vernichtet. Das Konzept zur Sammlung und Speicherung aller Daten wurde vom Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein (AZ: LD4-16.1/03.001) und der Medizinischen Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AZ: A 156/03) geprüft und positiv bewertet.

Die Herausgabe einzelner persönlicher Untersuchungsergebnisse ist aus forschungsmethodischen Gründen nicht möglich. Durch diese Untersuchungen wird eine Vielzahl von genetischen Merkmalen getestet werden. Es ist der Zweck der Untersuchung, eine Risikoabschätzung für bestimmte genetische Erkrankungen in der „Durchschnittsbevölkerung“ zu erstellen. Dieses schließt eine persönliche Risikobewertung nicht ein. Es ist daher nicht zu erwarten, dass sich durch die Untersuchungen persönlichkeitsrelevante Erkenntnisse ergeben. Auf Ihren Wunsch informieren wir Sie gerne über den allgemeinen Fortgang des Forschungsprojektes. In diesem Fall würden wir Ihren Namen, Ihren Vornamen und Ihre Adresse gemäß den datenschutzrechtlichen Bestimmungen des Landes Schleswig-Holstein in einer gesonderten Adressdatei speichern, um Ihnen einen Projektbericht zusenden zu können.

### Patentrechte

Es kann sein, dass im Rahmen zukünftiger Forschungsergebnisse Patente entstehen, die auf Erkenntnissen basieren, die aus Ihren Proben gewonnen wurden. Solche Patente sind die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Medikamente. In diesem Fall besteht kein individueller Patentanspruch, basierend auf Ihrem individuellen biologischen oder genetischen Material.

### Widerruf

Die Teilnahme an diesen wissenschaftlichen Untersuchungen ist absolut freiwillig. Solange Ihre persönlichen Daten nicht gelöscht sind, kann Ihre Zustimmung jederzeit widerrufen werden. Daraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Gegebenenfalls bereits entnommene Proben werden dann unverzüglich vernichtet, und Ihre Daten werden umgehend gelöscht. Einen etwaigen Widerruf Ihrer Zustimmung richten Sie bitte schriftlich an die Biobank **popgen**, 1. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, D-24105 Kiel.

### Weitere Fragen

Wünschen Sie ein weitergehendes, ausführliches Arztgespräch, so vereinbaren Sie bitte einen Termin unter 0431/597-3710.

### Verantwortliche ärztliche Leitung

PD Dr. med. Susanna Nikolaus

### Studienarzt

Prof. Dr. med. Jochen Hampe

### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. Wolfgang Lieb, M.Sc.

### 9.3 Anlage 3: Fragebogen der Kontrollgruppe

*Fragebogen zur  
Schleswig- Holsteinischen Studie  
„Gesundheit für Generationen“*

**Genetische Ursachen des  
Divertikelleidens (Aussackungen des  
Dickdarmes und Entzündung)**

**Kontrollfragebogen**





**Herzlich willkommen!** Wir freuen uns darüber, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, soweit Ihnen das möglich ist.

Ihre Antworten werden getrennt von Ihren persönlichen Daten (Name, Anschrift) gespeichert und können nur über einen Strichcode mit Ihren Probandaten verbunden und ausgewertet werden.

Die Auswertung geschieht ausschließlich in anonymisierter Form.

1) Heutiges Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			

Zu Beginn haben wir einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Herkunft bzw. der Herkunft Ihrer Eltern.

2) Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich					
	<input type="checkbox"/> weiblich					
3) Geburtsdatum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			
4) Körpergröße (cm):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Gewicht (kg):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
5) Sind Sie in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land sind Sie geboren?						
Land:	_____					
6) Ist Ihr Vater in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Vater geboren?						
Land:	_____					
7) Ist Ihre Mutter in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Mutter geboren?						
Land:	_____					

«code»

2

<p>8) Ist Ihr Großvater väterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater väterlicherseits geboren?</p> <p>Land: _____</p>
<p>9) Ist Ihre Großmutter väterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter väterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>10) Ist Ihr Großvater mütterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater mütterlicherseits geboren?</p> <p>Land: _____</p>
<p>11) Ist Ihre Großmutter mütterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein                      <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter mütterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>12) Haben Sie leibliche Kinder?</p> <p><input type="checkbox"/> ja                      <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, wie viele leibliche Kinder haben sie?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p>

*Die folgenden Fragen beziehen sich auf eventuelle Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Ihre körperliche Fitness und bei weiblichen Studienteilnehmern auf eventuelle Schwangerschaften.*

<p>13) Wie schätzen Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung ein?</p> <p><input type="checkbox"/> sehr gut</p> <p><input type="checkbox"/> gut</p> <p><input type="checkbox"/> weniger gut</p> <p><input type="checkbox"/> schlecht</p>
<p>14) Falls Sie gesundheitliche Beschwerden haben, welche sind das?</p>

15) Haben oder hatten Sie jemals in Ihrem Leben eine schwere Erkrankung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, welche? _____
16) Haben oder hatten Sie jemals Darmkrebs? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht Wenn ja, wann wurde die Diagnose festgestellt? Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
17) Wurden Sie an der Gallenblase operiert? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
18) Haben oder hatten Sie jemals Magengeschwüre? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht
19) Nahmen Sie früher oder nehmen Sie zurzeit Magensäure-reduzierende Medikamente ein? <input type="checkbox"/> ja, kurzzeitig <input type="checkbox"/> ja, als Dauermedikation <input type="checkbox"/> nie
20) Wurde bei Ihnen ein Magengeschwür-Bakterium z.B. <i>Helicobacter pylori</i> nachgewiesen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
21) Leiden Sie unter Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn ja, unter welchem Diabetes Typ leiden Sie? <input type="checkbox"/> Diabetes Typ I <input type="checkbox"/> Diabetes Typ II ("Altersdiabetes")
22) Leiden Sie unter Erkrankungen des Darms? <input type="checkbox"/> Morbus Crohn <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Colitis Ulcerosa <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> Sonstige: _____
23) Haben Sie eine angeborene Bindegewebsschwäche? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
24) Nehmen Sie Kortison ein? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
25) <i>Für Frauen: Männer bitte weiter ab Nr. 27</i> Verwenden Sie hormonelle Verhütungsmittel (z.B. die Pille)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
26) Waren Sie jemals oder sind Sie zurzeit schwanger? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht

«code»

4

27) Sind Sie regelmäßig sportlich aktiv?

ja                       nein

Wenn ja, welchen Sport betreiben Sie?

Wandern / Walking

Joggen

Schwimmen

Gymnastik / Aerobic

Krafttraining

Ballsportarten

Reiten

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Wenn ja, wie häufig sind Sie sportlich aktiv?

jeden Tag

mehr als 2 mal pro Woche

1-2 mal pro Woche

seltener als 1 mal pro Woche

Obwohl Sie zu der Divertikel-freien Gruppe zählen, möchten wir Ihnen dennoch einige Fragen zur Divertikelerkrankung (Aussackungen des Dickdarmes) stellen. Wenn Sie Frage 28 mit "nein" beantworten, dann blättern Sie bitte weiter zu Frage 35.

28) Wurden bei Ihnen jemals Divertikel festgestellt?

ja                       nein (Wenn „nein“, weiter ab Frage 35)                       ich weiß nicht

Wenn ja, wann wurden die Divertikel festgestellt?

Jahr:                          oder damaliges Alter:

29) Wie wurden die Divertikel festgestellt?

Darmspiegelung

Ultraschall

Computertomographie

ich weiß nicht

Bei welchem Arzt wurden die Divertikel festgestellt (Name, Adresse):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

<p>30) Wo waren die Divertikel?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> nur im Krummdarm (Colon Sigmoideum / Sigma)</li> <li><input type="checkbox"/> mehr als im Krummdarm, aber nicht der gesamte Dickdarm</li> <li><input type="checkbox"/> gesamter Dickdarm</li> <li><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</li> </ul>
<p>31) Wie stark ausgeprägt war der Divertikelbefall?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> gering</li> <li><input type="checkbox"/> deutlich</li> <li><input type="checkbox"/> massiv</li> <li><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</li> </ul>
<p>32) Wurde bei Ihnen auch eine Entzündung der Divertikel festgestellt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja            <input type="checkbox"/> nein (weiter bei Frage 34)            <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn ja, wie viele Entzündungsschübe waren das?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Wann hatten Sie Ihren ersten Entzündungsschub?</p> <p>Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>    oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>33) Wie stark war die Entzündung im schwersten Fall?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Leicht</li> <li><input type="checkbox"/> Mittel – ich musste im Krankenhaus behandelt werden</li> <li><input type="checkbox"/> Schwer – ich musste im Krankenhaus behandelt werden und war schwer krank</li> <li><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</li> </ul>
<p>34) Wie haben sich die Divertikel bemerkbar gemacht? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bauchschmerzen</li> <li><input type="checkbox"/> Blutverlust</li> <li><input type="checkbox"/> Verstopfung</li> <li><input type="checkbox"/> Durchfall</li> <li><input type="checkbox"/> Zufallsbefund</li> <li><input type="checkbox"/> ich weiß nicht</li> <li><input type="checkbox"/> sonstiges: _____</li> </ul>
<p>35) Haben Sie häufig Diäten gemacht, um abzunehmen?</p> <p><input type="checkbox"/> nein            <input type="checkbox"/> ja, unregelmäßig            <input type="checkbox"/> ja, regelmäßig</p> <p>Wenn ja, wieviele Diäten waren das?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p>

«code»

6

Viele Patienten berichten über ein gehäuftes Auftreten von Divertikeln in der Familie. Dieser Frage möchten wir besonders genau nachgehen und bitten Sie um Angaben zu Ihren genetisch verwandten Familienmitgliedern:

36) Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle an (☒), wie viele leibliche Geschwister und / oder leibliche Kinder Sie haben und wer davon verstorben ist. Geben Sie das jetzige Alter bzw. das Alter zum Todeszeitpunkt bei allen Familienmitgliedern an. Bitte tragen Sie ein, wer aus Ihrer Familie Divertikel hat / hatte und am Darm operiert wurde. **Auch wenn keiner Ihrer Familienangehörigen Divertikel hatte, füllen Sie bitte die ganze Tabelle aus.**

Familienangehörige/r	Haben / hatten Sie....	verstorben	jetziges Alter bzw. Alter bei Todeszeitpunkt	Divertikel festgestellt			Wegen Divertikeln operiert?		
				ja	nein	ich weiß nicht	ja	nein	ich weiß nicht
(Lebens-) Ehepartner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie weitere leibliche Kinder oder Geschwister, und wer davon hat / hatte Divertikel?

---



---

Name/Adresse vom Hausarzt für Rückfragen:

---



---

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung! Bitte beachten Sie auch die nächste Seite.

7

«code»

*Abschließend haben wir noch eine Frage an Sie:*

*In Zukunft werden Folgestudien zu dieser Untersuchung durchgeführt. Wir würden uns freuen, wenn auch Sie wieder daran teilnehmen. In diesem Fall werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse getrennt von Ihren Studiendaten für eine erneute Kontaktaufnahme zu Beginn der Folgestudie speichern.*

Sind Sie bereit, an einer Folgestudie teilzunehmen?

- ja
- nein

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen-Team** (Tel.: 0431/597-2237). Sie können uns auch eine E-Mail schicken: [info@popgen.de](mailto:info@popgen.de)*

**Nochmals vielen Dank! Und alles Gute für Sie!**

Ihr  Forschungsteam  
**popgen**

## 9.4 Anlage 4: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des Gens *ELN*

SNP rsid	Position	Kodierte Allelfrequenz	Allel A	Allel B	OR	CI low	CI up	P-Wert
rs810536	73504233	0.738251	G	A	1,37	1,19	1,58	1,37127e-05
rs1091812	73490656	0.747886	A	C	1,38	1,19	1,59	1,93277e-05
rs2855726	73517114	0.296155	G	A	0,74	0,64	0,86	3,80854e-05
rs810552	73489298	0.715774	A	G	1,35	1,17	1,57	5,48672e-05
rs34208922	73483531	0.223739	C	CA	0,73	0,62	0,85	6,8731e-05
rs150866	73541615	0.683948	C	T	1,30	1,14	1,48	9,356e-05
rs150867	73540806	0.683998	G	A	1,30	1,14	1,48	9,47144e-05
rs178410	73532609	0.685495	A	G	1,29	1,14	1,47	9,5158e-05
rs36019641	73494316	0.206466	A	AC	0,74	0,63	0,86	0,000129742
rs150868	73540059	0.681589	G	A	1,29	1,13	1,47	0,000133901
rs178404	73513004	0.683296	G	A	1,29	1,13	1,47	0,000151641
rs1091814	73489663	0.685855	C	A	1,28	1,12	1,47	0,000364497
rs810548	73493754	0.63839	G	A	1,25	1,09	1,44	0,0016485
rs11766019	73537062	0.118143	T	A	0,75	0,63	0,90	0,00172969
rs148250668	73496659	0.851057	AT	A	1,31	1,10	1,55	0,00207465
rs2269081	73519887	0.146428	T	G	0,77	0,65	0,91	0,00208556
rs2269082	73519875	0.16425	A	G	0,78	0,67	0,91	0,00212842
rs138295979	73496663	0.851171	C	A	1,31	1,10	1,55	0,00214383
rs810534	73505045	0.851184	A	G	1,31	1,10	1,55	0,00215463
rs810535	73504631	0.851095	A	G	1,31	1,10	1,55	0,00216313
rs810532	73505188	0.851196	C	T	1,31	1,10	1,55	0,00217188
rs2528794	73480805	0.111694	G	A	0,70	0,55	0,88	0,00218903
rs2237503	73509326	0.149523	G	C	0,77	0,65	0,91	0,00220069
rs710968	73497728	0.850536	A	G	1,31	1,10	1,55	0,00223384
rs2855722	73495032	0.11126	T	G	0,70	0,55	0,88	0,00233366
rs75566398	73503533	0.111735	A	G	0,70	0,56	0,88	0,00260338
rs35392164	73496159	0.111205	GC	G	0,70	0,56	0,89	0,00272537
rs1091811	73491212	0.855416	A	G	1,31	1,10	1,56	0,00274361
rs151159821	73496662	0.845244	T	A	1,29	1,09	1,53	0,00330511
rs141630252	73479395	0.0909709	A	AC	0,67	0,52	0,88	0,00387564
rs3801461	73536368	0.133975	C	G	0,79	0,67	0,93	0,00429824
rs13236108	73521113	0.134395	A	G	0,79	0,67	0,93	0,0045268
rs2356528	73533503	0.133158	G	A	0,79	0,67	0,93	0,00465959
rs2356529	73533399	0.133276	G	T	0,79	0,67	0,93	0,00469488
rs2356530	73533221	0.133264	T	A	0,79	0,67	0,93	0,00469613
rs2285026	73530404	0.133203	C	T	0,79	0,67	0,93	0,00479791
rs2285025	73529976	0.133023	T	C	0,79	0,67	0,93	0,00480956
rs6951482	73531331	0.134136	C	A	0,79	0,67	0,93	0,00485704
rs59785741	73543635	0.0878255	C	T	0,71	0,56	0,90	0,00507548



rs11772057	73522616	0.133145	C	T	0,79	0,67	0,93	0,00515084
rs3895707	73540726	0.087697	C	T	0,71	0,56	0,90	0,00524647
rs150870	73537628	0.792775	T	C	1,22	1,06	1,41	0,00577295
rs6460071	73497196	0.12105	G	A	0,77	0,64	0,93	0,00637535
rs13246841	73506358	0.113499	G	A	0,77	0,64	0,93	0,0069634
rs2855725	73515343	0.114121	A	G	0,77	0,64	0,93	0,00716246
rs113395463	73478524	0.103767	A	G	0,72	0,57	0,92	0,00717959
rs2237501	73504359	0.113931	A	G	0,77	0,64	0,93	0,00726274
rs2855727	73517852	0.114112	T	G	0,78	0,64	0,93	0,00727492
rs11762059	73518963	0.114113	A	G	0,78	0,64	0,93	0,00731324
rs2269083	73519661	0.11411	G	A	0,78	0,64	0,93	0,00736477
rs146777179	73497969	0.114636	C	T	0,77	0,64	0,93	0,00736701
rs36010170	73499498	0.11451	C	A	0,77	0,64	0,93	0,00750971
rs2527839	73510891	0.114067	G	C	0,78	0,64	0,94	0,00781596
rs111546890	73543774	0.139289	C	T	0,80	0,68	0,94	0,00807512
rs35638622	73541507	0.139192	A	T	0,80	0,68	0,94	0,00824785
rs112663223	73539557	0.139078	A	G	0,80	0,68	0,95	0,00842261
rs17855988	73474825	0.0822497	G	C	0,71	0,55	0,92	0,00866471
rs34325097	73492990	0.109741	G	A	0,77	0,64	0,94	0,00937487
rs10949835	73488922	0.109172	A	G	0,77	0,63	0,94	0,00978724
rs150864	73524141	0.777536	A	G	1,19	1,04	1,36	0,00986787
rs150861	73524901	0.777812	T	C	1,19	1,04	1,36	0,0098887
rs200858886	73491839	0.108613	C	CA	0,77	0,64	0,94	0,0100636
rs150862	73524207	0.77657	C	T	1,19	1,04	1,36	0,0107733
rs466726	73529709	0.77693	C	T	1,19	1,04	1,36	0,0108837
rs11770302	73485252	0.108491	G	C	0,78	0,64	0,95	0,0135652
rs34346732	73485813	0.108105	G	A	0,78	0,64	0,95	0,0138186
rs113421098	73522750	0.0932954	G	A	0,74	0,59	0,94	0,0139173
rs3757587	73481028	0.10606	C	T	0,77	0,63	0,95	0,0139338
rs71539239	73481549	0.111461	A	G	0,78	0,64	0,95	0,0140233
rs113017693	73481889	0.106346	T	A	0,78	0,63	0,95	0,0141953
rs184014645	73481924	0.106344	C	T	0,78	0,63	0,95	0,0142092
rs10949834	73480569	0.105927	G	A	0,78	0,63	0,95	0,014361
rs11760714	73482701	0.106341	A	G	0,78	0,63	0,95	0,0143777
rs8326	73483689	0.111873	G	C	0,78	0,64	0,95	0,0158376
rs149861394	73485501	0.105926	G	GATC C	0,78	0,64	0,96	0,0159387
rs13233017	73490418	0.105908	G	A	0,78	0,64	0,96	0,0166448
rs117012864	73486969	0.105773	G	A	0,78	0,64	0,96	0,0169079
rs192259261	73478757	0.109516	T	A	0,75	0,60	0,95	0,0181515
rs78808004	73492035	0.0839734	A	G	0,74	0,58	0,95	0,0190391
rs3216779	73513062	0.795148	TA	T	1,19	1,03	1,38	0,0196928
rs178405	73513045	0.795319	G	T	1,19	1,03	1,37	0,0215904
rs111440415	73481604	0.120632	CT	C	0,79	0,65	0,97	0,0220664
rs12535378	73475775	0.139964	G	A	0,78	0,63	0,97	0,0226698
rs188598311	73478755	0.146586	T	A	0,78	0,63	0,97	0,0252548

rs810547	73495390	0.789657	C	T	1,19	1,02	1,38	0,026482
rs810551	73492093	0.794695	G	C	1,18	1,01	1,37	0,0369931
rs201104104	73478581	0.207469	T	TA	0,73	0,54	1,00	0,0492324
rs810549	73493533	0.213778	A	G	1,20	0,99	1,47	0,0676765
rs147742727	73472579	0.327536	T	TTTC	0,85	0,71	1,01	0,0693816
rs11321792	73522009	0.739387	CA	C	1,15	0,98	1,35	0,0833976
rs79858219	73486718	0.0732848	T	C	1,27	0,96	1,68	0,0986221
rs2286257	73455384	0.0468041	G	A	1,25	0,95	1,63	0,10805
rs1859761	73454629	0.891581	T	G	1,19	0,96	1,47	0,109228
rs873647	73447506	0.0469043	G	A	1,24	0,95	1,63	0,110779
rs3823878	73443245	0.0472828	G	A	1,24	0,95	1,63	0,114696
rs3823879	73454791	0.0466316	G	A	1,24	0,95	1,63	0,115652
rs3815251	73455276	0.0466289	T	C	1,24	0,95	1,63	0,11566
rs3801459	73454409	0.0466287	T	G	1,24	0,95	1,63	0,115788
rs3801460	73454474	0.0466308	C	T	1,24	0,95	1,63	0,115904
rs2301994	73452263	0.0466224	G	A	1,24	0,95	1,63	0,115975
rs3801458	73452911	0.0466318	G	A	1,24	0,95	1,63	0,115981
rs2301995	73452140	0.0466229	G	A	1,24	0,95	1,63	0,116147
rs144049843	73450110	0.0466105	T	TA	1,24	0,95	1,63	0,116681
rs17146001	73449846	0.0466149	G	A	1,24	0,95	1,63	0,116815
rs200488952	73448825	0.0466352	T	TGAG C	1,24	0,95	1,63	0,117138
rs56017804	73448994	0.0466319	T	C	1,24	0,95	1,63	0,117156
rs5884929	73445306	0.0466901	G	GT	1,24	0,95	1,63	0,118067
rs7784595	73443132	0.0471533	G	T	1,24	0,95	1,62	0,11922
rs870424	73447658	0.0467537	T	C	1,24	0,94	1,62	0,121561
rs11444741	73461430	0.050752	G	GA	1,24	0,94	1,63	0,121926
rs3757584	73440695	0.046811	C	A	1,24	0,94	1,63	0,124195
rs200123800	73440933	0.0467153	A	C	1,24	0,94	1,63	0,126277
rs2356532	73445942	0.0470742	A	G	1,23	0,94	1,62	0,128648
rs58411014	73446397	0.0470685	A	G	1,23	0,94	1,62	0,128809
rs60883031	73446436	0.047077	T	C	1,23	0,94	1,62	0,129337
rs61175210	73436600	0.0470047	G	C	1,23	0,94	1,62	0,132736
rs1091815	73489643	0.785504	G	A	1,13	0,96	1,32	0,132912
rs61346158	73438978	0.0471062	T	C	1,23	0,94	1,62	0,134861
rs55675441	73440985	0.0472058	T	C	1,23	0,94	1,62	0,134997
rs11763821	73438335	0.0471046	G	A	1,23	0,94	1,62	0,135245
rs810537	73503863	0.968291	A	G	1,33	0,91	1,95	0,13774
rs10233395	73484224	0.0746533	A	G	1,23	0,93	1,63	0,138336
rs810531	73506880	0.968108	T	C	1,33	0,91	1,94	0,139231
rs810550	73493241	0.972394	T	C	1,36	0,90	2,03	0,140895
rs55863875	73449246	0.0743496	C	A	0,82	0,64	1,07	0,142787
rs3757582	73440241	0.0474826	T	C	1,22	0,93	1,61	0,145249
rs3757580	73439704	0.0475235	A	G	1,22	0,93	1,61	0,146489
rs810539	73499526	0.968528	G	C	1,33	0,91	1,94	0,146653
rs17145990	73438515	0.0475034	T	C	1,22	0,93	1,61	0,147136

rs810538	73499538	0.968366	C	T	1,32	0,91	1,94	0,147623
rs810533	73505111	0.972199	T	C	1,35	0,90	2,01	0,148455
rs6979609	73436066	0.0475948	A	G	1,22	0,93	1,61	0,150399
rs56044859	73441539	0.0385435	G	A	1,26	0,92	1,73	0,151362
rs2528795	73473494	0.203136	T	C	0,87	0,73	1,05	0,151674
rs147069067	73464469	0.405478	TTCCA	T	1,10	0,97	1,25	0,153134
rs201143839	73519843	0.032948	CAAAA AAAAA	C	0,76	0,52	1,11	0,155559
rs77853347	73437491	0.0497048	G	A	1,22	0,93	1,60	0,157737
rs11336389	73515371	0.033624	CA	C	0,78	0,54	1,11	0,168336
rs77275979	73476096	0.0210313	A	C	1,88	0,76	4,66	0,173313
rs60731259	73439465	0.0505525	C	CA	1,21	0,92	1,58	0,178656
rs141200132	73538594	0.0276833	G	A	0,76	0,51	1,13	0,179064
rs145367551	73535807	0.0274864	TGGC CCAG AGCC	T	0,76	0,51	1,14	0,184373
rs76429666	73524708	0.0279109	G	A	0,76	0,51	1,14	0,185179
rs145515887	73541670	0.0275381	T	C	0,76	0,51	1,14	0,187201
rs58406437	73513106	0.0343672	G	A	0,79	0,55	1,14	0,210293
rs187312623	73458461	0.0122696	C	A	0,67	0,35	1,28	0,225195
rs146434755	73458690	0.0122692	C	T	0,67	0,35	1,29	0,225451
rs28763981	73457255	0.0562509	G	A	0,83	0,61	1,14	0,25681
rs148846464	73469287	0.0223145	C	T	1,60	0,70	3,65	0,266045
rs145749543	73539831	0.882392	T	TG	0,86	0,66	1,12	0,270312
rs138515113	73508247	0.939301	C	CGGG GCA	1,20	0,86	1,67	0,284061
rs142493931	73544591	0.0126905	G	A	0,74	0,43	1,28	0,285228
rs73144900	73440265	0.197447	G	C	1,10	0,92	1,31	0,286055
rs193107685	73537902	0.0126889	T	C	0,74	0,43	1,28	0,287439
rs4717869	73501465	0.148067	G	T	1,21	0,85	1,75	0,293123
rs55675961	73482621	0.0126454	G	A	0,75	0,43	1,29	0,293447
rs7794790	73503002	0.148069	C	T	1,21	0,84	1,75	0,295287
rs4717127	73466810	0.923893	A	G	1,24	0,83	1,85	0,299654
rs2071307	73470714	0.413188	G	A	0,94	0,84	1,05	0,302263
rs77654669	73505913	0.0333925	G	A	0,80	0,53	1,22	0,304189
rs35733242	73537366	0.6123	CA	C	1,09	0,92	1,29	0,308094
rs199842437	73489793	0.0297047	TG	T	1,47	0,70	3,06	0,308728
rs55793530	73441356	0.0122941	C	G	0,75	0,44	1,31	0,313956
rs62476410	73504124	0.0318825	G	A	1,40	0,68	2,89	0,366941
rs201458483	73506954	0.0323896	T	TC	1,39	0,67	2,88	0,369719
rs138568741	73504883	0.0316974	C	T	1,39	0,67	2,89	0,374729
rs62476409	73497964	0.0317056	G	A	1,39	0,67	2,89	0,375621
rs62476413	73514271	0.028387	G	T	1,25	0,75	2,09	0,391805
rs2239691	73469169	0.41566	C	T	0,95	0,85	1,07	0,40337
rs55855101	73443015	0.416052	G	A	0,95	0,85	1,07	0,423786
rs868005	73445114	0.416604	T	C	0,95	0,85	1,07	0,433248
rs200077688	73456595	0.404904	C	CA	0,95	0,84	1,08	0,453015

rs142249787	73465773	0.00988886	C	T	0,74	0,33	1,69	0,475306
rs11761337	73495550	0.0658273	G	A	1,10	0,84	1,45	0,485002
rs10231609	73495891	0.0657914	C	G	1,10	0,84	1,45	0,486451
rs10228521	73495699	0.0657916	C	G	1,10	0,84	1,45	0,486658
rs810553	73486007	0.896455	C	T	0,93	0,74	1,16	0,505824
rs143053855	73526848	0.0136132	A	C	0,68	0,21	2,21	0,52116
rs1859763	73443281	0.963719	T	G	1,15	0,75	1,74	0,527002
rs13239907	73456850	0.107408	G	A	1,08	0,85	1,38	0,532941
rs810555	73476249	0.152277	C	T	1,07	0,86	1,32	0,533783
rs112375055	73456368	0.0145956	C	G	0,79	0,37	1,67	0,534923
rs56331128	73444116	0.0145686	C	T	0,79	0,37	1,68	0,537223
rs56289587	73451680	0.00879376	C	T	0,63	0,14	2,78	0,539112
rs28763986	73472050	0.546544	C	T	1,05	0,89	1,23	0,545807
rs4717865	73454199	0.107329	G	A	1,08	0,85	1,37	0,548692
rs56020114	73441468	0.3666	C	T	0,96	0,85	1,09	0,574654
rs59143854	73438793	0.106129	G	A	1,07	0,84	1,37	0,576468
rs1091816	73488584	0.894878	C	A	0,94	0,76	1,17	0,592925
rs45618836	73480258	0.0347603	A	G	1,12	0,73	1,71	0,613525
rs150871	73530594	0.913961	T	C	1,06	0,85	1,30	0,616151
rs200218938	73530604	0.911761	CCCA GTAC TGTA GTA	C	1,05	0,86	1,30	0,620809
rs178408	73530842	0.912128	A	G	1,05	0,85	1,30	0,62227
rs178409	73531044	0.912129	C	T	1,05	0,85	1,30	0,622499
rs150865	73523685	0.911816	G	A	1,05	0,86	1,30	0,622586
rs222993	73543645	0.911968	C	T	1,05	0,85	1,30	0,636222
rs201255864	73541836	0.931866	AAG	A	0,94	0,72	1,23	0,651733
rs2528796	73457590	0.0395174	G	C	1,09	0,75	1,58	0,661978
rs2856729	73456648	0.0395141	C	G	1,09	0,75	1,58	0,662148
rs463544	73529708	0.913404	G	A	1,05	0,85	1,29	0,676904
rs150872	73528641	0.911567	A	G	1,04	0,85	1,29	0,682674
rs55772967	73448499	0.0491673	A	G	1,07	0,76	1,51	0,699303
rs79920203	73504110	0.0313522	A	C	0,93	0,65	1,35	0,720441
rs141287071	73482374	0.0136087	A	C	0,91	0,52	1,57	0,724094
rs178406	73527676	0.945651	T	C	0,95	0,72	1,26	0,739143
rs147349481	73439095	0.00820759	T	A	0,81	0,21	3,11	0,754952
rs111403727	73470198	0.0488976	G	C	1,05	0,75	1,49	0,771201
rs149618	73530046	0.941232	A	G	0,96	0,74	1,25	0,77837
rs3757583	73440659	0.840958	G	A	1,02	0,86	1,22	0,785537
rs150869	73539472	0.941311	A	C	0,97	0,74	1,26	0,809951
rs35660123	73539162	0.941305	T	A	0,97	0,74	1,26	0,810038
rs113372502	73539158	0.941318	C	CA	0,97	0,74	1,26	0,814692
rs28763982	73457701	0.0434445	G	A	1,04	0,73	1,48	0,825802
rs116710637	73463729	0.464809	T	C	0,99	0,88	1,11	0,849148
rs2856728	73470782	0.833331	C	T	1,02	0,86	1,20	0,858154

rs884843	73445789	0.464417	A	G	0,99	0,88	1,11	0,872653
rs71972416	73516131	0.930771	CAT	C	1,02	0,75	1,39	0,890513
rs1091813	73489736	0.907714	C	T	1,01	0,81	1,26	0,927784
rs201973900	73470421	0.0196381	AT	A	1,04	0,46	2,36	0,929304
rs34703969	73478476	0.0239016	T	C	0,99	0,58	1,68	0,968683

## 9.5 Anlage 5: Ergebnisse der Assoziationsanalyse des Gens *FBLN5*

SNP rsid	Position	Kodierte Allelfrequenz	Allel A	Allel B	OR (CI)	p-Wert
rs2008796	92426711	0.979714	C	T	0,48 (0,31-0,76)	0,00183483
rs2474026	92401699	0.972396	C	G	0,58 (0,39-0,86)	0,00700527
rs11365622	92412626	0.504532	TA	T	1,14 (1,01-1,28)	0,0307507
rs12432450	92410099	0.493767	T	C	1,13 (1,01-1,27)	0,0356667
rs10133540	92410501	0.494395	T	C	1,13 (1,01-1,26)	0,0381098
rs2498852	92416364	0.504336	A	G	1,12 (1,01-1,26)	0,0405854
rs8015218	92411485	0.494835	A	G	1,12 (1-1,26)	0,0420774
rs2474030	92415320	0.496875	A	G	1,12 (1-1,26)	0,0421476
rs2498831	92425776	0.871889	T	C	1,2 (1,43-1,01)	0,0433878
rs55895055	92410392	0.484873	A	G	1,12 (1-1,26)	0,0481531
rs36081876	92412862	0.537238	GCA	G	1,12 (1-1,27)	0,0563747
rs2268002	92396750	0.173048	C	G	1,17 (0,99-1,37)	0,0667119
rs2498821	92422923	0.549002	T	G	1,11 (0,99-1,24)	0,0672345
rs2498821	92422923	0.549002	T	G	1,11 (0,99-1,24)	0,0672345
rs2430336	92420861	0.548468	C	T	1,11 (0,99-1,24)	0,0695606
rs887897	92357194	0.0265035	C	T	0,69 (0,46-1,03)	0,0702798
rs17732060	92355712	0.26554	T	G	1,12 (0,99-1,28)	0,0743335
rs74071631	92392569	0.00992174	C	T	0,25 (0,05-1,17)	0,0789598
rs139320827	92408943	0.03521	A	G	1,38 (0,94-2,02)	0,100557
rs72705373	92410261	0.411839	G	C	1,1 (0,98-1,24)	0,105157
rs149634959	92382759	0.0433291	C	A	1,32 (0,94-1,84)	0,108284
rs2024334	92384181	0.0433289	G	C	1,32 (0,94-1,84)	0,108549
rs113715620	92425786	0.0277232	T	C	1,38 (0,92-2,07)	0,115015
rs2430362	92362263	0.636616	T	G	0,91 (0,81-1,03)	0,123117
rs2267995	92358249	0.348034	G	C	0,91 (0,81-1,03)	0,132923
rs2430363	92365051	0.637523	G	A	0,91 (0,81-1,03)	0,135088
rs3814835	92414380	0.0963205	T	C	1,17 (0,95-1,43)	0,138915
rs12434460	92415976	0.0963489	G	A	1,16 (0,95-1,42)	0,139513
rs12434460	92415976	0.0963489	G	A	1,16 (0,95-1,42)	0,139513
rs72705375	92412829	0.0964274	A	G	1,17 (0,95-1,43)	0,141335
rs72705374	92411752	0.0963326	T	G	1,17 (0,95-1,43)	0,142472

rs72705378	92419862	0.0965881	A	T	1,16 (0,95-1,42)	0,14485
rs3831760	92359359	0.348352	GA	G	0,91 (0,81-1,03)	0,146462
rs8021116	92378980	0.445695	C	A	0,92 (0,82-1,03)	0,146757
rs2244505	92359827	0.537142	A	G	0,92 (0,82-1,03)	0,147027
rs72705380	92424335	0.0971379	G	A	1,16 (0,95-1,42)	0,15162
rs141896059	92356548	0.0243985	GAAT CCAG GGTC AA	G	1,41 (0,87-2,27)	0,157997
rs10628890	92362801	0.533228	G	GAA	1,09 (0,97-1,22)	0,159269
rs10538021	92362795	0.533374	GACCA	G	1,09 (0,97-1,22)	0,159322
rs741198	92367411	0.0560908	C	T	1,2 (0,93-1,55)	0,164481
rs2244504	92359829	0.532803	A	C	0,92 (0,82-1,03)	0,167716
rs34047802	92371925	0.924774	CT	C	1,21 (0,92-1,59)	0,168913
rs8013684	92365790	0.350103	G	A	0,92 (0,81-1,04)	0,168943
rs2018736	92373003	0.525566	C	A	0,92 (0,82-1,04)	0,17161
rs117668310	92403016	0.0219867	T	C	0,73 (0,46-1,15)	0,17184
rs2430359	92360621	0.533702	A	T	0,92 (0,82-1,04)	0,172546
rs2430358	92360571	0.533705	T	C	0,92 (0,82-1,04)	0,172562
rs199904432	92426127	0.0191293	C	CTCT AA	1,35 (0,87-2,08)	0,176723
rs77700764	92424401	0.0191326	C	T	1,35 (0,87-2,09)	0,177232
rs59815514	92427219	0.0191049	C	T	1,34 (0,87-2,07)	0,179836
rs2284340	92389047	0.456208	C	T	0,93 (0,83-1,04)	0,182411
rs186775729	92408818	0.0144076	G	A	0,66 (0,36-1,22)	0,187229
rs17805191	92359316	0.262426	T	C	1,09 (0,96-1,24)	0,191644
rs72705340	92355891	0.257983	T	C	1,09 (0,96-1,24)	0,193744
rs2430351	92352658	0.742284	A	G	0,92 (0,81-1,04)	0,19462
rs17805119	92357237	0.258894	C	G	1,09 (0,96-1,24)	0,194963
rs145525643	92405991	0.029384	G	A	0,73 (0,45-1,17)	0,195081
rs72705342	92357199	0.258855	C	T	1,09 (0,96-1,24)	0,196055
rs117567118	92413222	0.0354679	A	C	0,78 (0,54-1,14)	0,198329
rs72705359	92379525	0.266858	G	A	1,08 (0,96-1,23)	0,21322
rs17732466	92379624	0.266916	G	A	1,08 (0,95-1,23)	0,215489
rs7154514	92427199	0.45863	T	A	1,07 (0,96-1,2)	0,216872
rs60132655	92373989	0.265315	G	A	1,08 (0,95-1,23)	0,217123
rs149644866	92427148	0.457387	G	GTTT T	1,07 (0,96-1,2)	0,220045
rs58690818	92383661	0.264305	G	A	1,08 (0,95-1,23)	0,223036
rs2268000	92390365	0.263679	C	T	1,08 (0,95-1,22)	0,223239
rs17732508	92386277	0.051026	C	T	1,2 (0,89-1,62)	0,224743
rs17732602	92388309	0.264471	C	A	1,08 (0,95-1,22)	0,226636
rs34828343	92388099	0.264559	A	G	1,08 (0,95-1,22)	0,227027
rs111821463	92385549	0.264459	C	G	1,08 (0,95-1,22)	0,230015
rs72705353	92376170	0.263487	C	T	1,08 (0,95-1,23)	0,235111
rs146885552	92365286	0.0559051	C	T	1,19 (0,89-1,58)	0,235838
rs72705356	92376499	0.263325	A	T	1,08 (0,95-1,23)	0,236022
rs2284341	92389114	0.264238	A	C	1,08 (0,95-1,22)	0,236219

rs2284342	92389372	0.264197	G	A	1,08 (0,95-1,22)	0,236257
rs76232437	92374515	0.0273846	G	T	1,28 (0,85-1,92)	0,23994
rs2268001	92396625	0.401079	G	A	1,08 (0,95-1,22)	0,240627
rs2248052	92352114	0.73707	C	T	0,93 (0,82-1,05)	0,241355
rs2474033	92392579	0.959323	C	A	1,21 (0,88-1,65)	0,242683
rs2498841	92351587	0.737118	A	C	0,93 (0,82-1,05)	0,242916
rs966382	92351652	0.737095	T	A	0,93 (0,82-1,05)	0,243456
rs117970282	92378493	0.0126863	T	C	0,55 (0,2-1,52)	0,2478
rs72705349	92368962	0.264632	G	A	1,08 (0,95-1,22)	0,250901
rs8014161	92393198	0.34018	T	A	0,93 (0,82-1,05)	0,251904
rs72705351	92375300	0.278851	C	T	1,08 (0,95-1,22)	0,255241
rs2498827	92376372	0.565945	G	A	1,07 (0,95-1,2)	0,256176
rs78277125	92353791	0.0559594	G	A	1,18 (0,89-1,57)	0,256534
rs17806016	92423810	0.350501	A	G	1,07 (0,95-1,2)	0,260755
rs8023114	92391955	0.34024	G	A	0,93 (0,82-1,05)	0,262877
rs77570945	92399453	0.00535377	C	T	0,43 (0,1-1,9)	0,263308
rs79451813	92355655	0.0412185	T	C	0,82 (0,58-1,16)	0,265042
rs17805293	92369592	0.278961	C	T	1,07 (0,95-1,22)	0,267173
rs10149504	92394172	0.373498	C	T	1,07 (0,95-1,21)	0,269361
rs2268005	92399209	0.278433	C	T	1,07 (0,94-1,22)	0,27834
rs17732513	92386379	0.34545	C	T	0,94 (0,83-1,06)	0,278399
rs2256767	92399288	0.551245	C	T	0,94 (0,83-1,06)	0,286161
rs2474032	92418168	0.454727	T	C	1,06 (0,95-1,19)	0,286722
rs28424272	92400301	0.275574	C	G	1,07 (0,94-1,22)	0,290723
rs11844281	92395370	0.375813	C	A	1,07 (0,94-1,21)	0,299045
rs8014548	92409103	0.0818487	T	C	1,12 (0,9-1,39)	0,299235
rs4904826	92393704	0.374122	T	G	1,07 (0,94-1,2)	0,300823
rs2430376	92399658	0.550985	G	A	0,94 (0,83-1,06)	0,306564
rs149364745	92391471	0.349269	TAAA TC	T	0,94 (0,83-1,06)	0,309982
rs55878726	92386266	0.081878	G	A	1,13 (0,89-1,43)	0,316526
rs8012648	92393026	0.373444	C	T	1,06 (0,94-1,2)	0,317249
rs117078848	92389949	0.00643354	A	C	0,68 (0,31-1,47)	0,322
rs118017460	92389347	0.00642881	C	T	0,68 (0,31-1,47)	0,324874
rs2267993	92346995	0.333363	G	A	0,94 (0,83-1,06)	0,324916
rs35187606	92347970	0.333805	TA	T	0,94 (0,83-1,06)	0,326031
rs79305065	92387371	0.00642145	G	A	0,68 (0,31-1,47)	0,327586
rs2430345	92347257	0.731334	A	G	0,94 (0,83-1,07)	0,328169
rs117793094	92386479	0.00642126	C	T	0,68 (0,31-1,47)	0,328336
rs77966453	92384010	0.0064202	T	C	0,68 (0,32-1,47)	0,329013
rs117027088	92384574	0.00641985	T	C	0,68 (0,32-1,47)	0,329025
rs2430348	92348914	0.697951	A	G	0,94 (0,83-1,06)	0,329403
rs150216423	92382242	0.00641899	C	T	0,68 (0,32-1,47)	0,32958
rs182087874	92381944	0.00641882	T	C	0,68 (0,32-1,47)	0,329626
rs186726725	92381949	0.00641882	T	C	0,68 (0,32-1,47)	0,329626
rs74575054	92381085	0.00641847	G	A	0,68 (0,32-1,47)	0,330178

rs151030175	92381688	0.00641882	G	A	0,68 (0,32-1,47)	0,330189
rs147538547	92378841	0.0064167	T	C	0,68 (0,32-1,47)	0,330262
rs80228603	92379485	0.00641705	C	A	0,68 (0,32-1,47)	0,330674
rs139532122	92379619	0.00641742	T	C	0,68 (0,32-1,47)	0,330852
rs117860217	92380018	0.00641811	A	T	0,68 (0,32-1,47)	0,330925
rs2498844	92347345	0.731143	C	A	0,94 (0,83-1,07)	0,332624
rs4904821	92370442	0.0337224	A	G	1,17 (0,85-1,62)	0,334049
rs117278067	92395014	0.00663119	G	C	0,68 (0,31-1,49)	0,33703
rs2430375	92395991	0.0463522	T	G	0,86 (0,64-1,17)	0,337254
rs2430347	92347680	0.731876	A	G	0,94 (0,83-1,07)	0,337782
rs12589592	92377802	0.353104	G	A	0,94 (0,84-1,06)	0,341192
rs2300139	92377874	0.353257	G	C	0,94 (0,84-1,06)	0,344036
rs61988362	92365608	0.0340492	C	T	1,17 (0,85-1,61)	0,347421
rs2498835	92370823	0.450987	G	T	1,06 (0,94-1,19)	0,348673
rs2254453	92370000	0.450631	G	A	1,06 (0,94-1,18)	0,356393
rs2300137	92370024	0.450831	G	A	1,06 (0,94-1,18)	0,359567
rs35570659	92340798	0.0144965	C	T	0,77 (0,43-1,36)	0,361059
rs2246416	92390620	0.315623	A	G	1,06 (0,94-1,19)	0,362314
rs2268006	92405738	0.552835	C	T	0,95 (0,84-1,07)	0,365308
rs2254320	92371141	0.450652	G	A	1,05 (0,94-1,18)	0,366091
rs2267994	92356946	0.354047	A	G	1,06 (0,94-1,19)	0,36807
rs2498820	92392787	0.0462538	C	T	0,88 (0,66-1,17)	0,374645
rs7153027	92427222	0.439144	A	C	1,05 (0,94-1,18)	0,374853
rs11424695	92408124	0.557844	T	TG	0,95 (0,84-1,07)	0,37526
rs144684685	92390923	0.0279114	G	A	0,83 (0,55-1,26)	0,378126
rs144771223	92395424	0.393638	AACA CACA C	A	1,06 (0,93-1,2)	0,379083
rs2430372	92392505	0.0463673	T	A	0,88 (0,66-1,17)	0,37952
rs2430360	92360772	0.896525	C	A	0,92 (0,76-1,11)	0,389011
rs8015733	92348131	0.0245971	A	T	1,18 (0,8-1,74)	0,390741
rs374827581	92378147	0.234137	GA	GAA	1,06 (0,92-1,23)	0,392325
rs3753161	92350001	0.699219	C	A	0,95 (0,84-1,07)	0,394832
rs72705347	92364626	0.0136602	T	C	0,7 (0,31-1,6)	0,403187
rs2244158	92362427	0.899685	T	C	0,92 (0,76-1,12)	0,406113
rs4904828	92427126	0.320061	T	C	1,05 (0,93-1,18)	0,416231
rs2430369	92388292	0.680901	C	T	0,95 (0,84-1,07)	0,425705
rs2430365	92370415	0.962399	A	G	1,14 (0,83-1,55)	0,426034
rs5810562	92405681	0.598326	AT	A	0,95 (0,83-1,08)	0,426683
rs2430357	92359358	0.106466	C	T	0,92 (0,76-1,13)	0,426978
rs34873410	92386872	0.673167	TA	T	0,95 (0,85-1,07)	0,428252
rs149191960	92388893	0.0349927	C	T	1,15 (0,81-1,61)	0,43465
rs74071614	92380120	0.105697	C	A	0,93 (0,77-1,12)	0,436082
rs2249954	92383999	0.944492	C	T	1,11 (0,85-1,46)	0,442818
rs2249946	92384142	0.944493	A	T	1,11 (0,85-1,46)	0,442818
rs35362946	92423815	0.0133052	T	C	0,79 (0,42-1,46)	0,447368



rs7149187	92413987	0.315156	G	A	1,05 (0,93-1,18)	0,452703
rs141620039	92354987	0.0344458	C	T	0,86 (0,57-1,29)	0,459112
rs2430361	92361864	0.900349	T	C	0,93 (0,77-1,13)	0,460793
rs2430374	92394826	0.426684	G	A	1,05 (0,93-1,18)	0,461088
rs61988365	92415195	0.00781167	G	A	0,76 (0,36-1,61)	0,466762
rs10146335	92423309	0.325088	G	A	1,05 (0,93-1,18)	0,466807
rs10142836	92422214	0.325241	A	G	1,05 (0,93-1,18)	0,470481
rs78823781	92410174	0.0737618	C	T	1,08 (0,87-1,35)	0,471271
rs8010405	92410910	0.0741046	C	A	1,08 (0,87-1,35)	0,472853
rs146118007	92399276	0.00688742	T	C	0,75 (0,33-1,67)	0,476289
rs111227705	92424352	0.32523	CA	C	1,04 (0,93-1,18)	0,477081
rs2498819	92424777	0.13684	G	A	1,06 (0,9-1,25)	0,481519
rs57271358	92411552	0.0737049	G	C	1,08 (0,87-1,35)	0,482039
rs4904827	92401585	0.0960929	T	C	1,08 (0,87-1,35)	0,487175
rs17127770	92409524	0.0735702	T	C	1,08 (0,87-1,35)	0,488817
rs764474	92426462	0.137131	A	G	1,06 (0,9-1,25)	0,488948
rs72705362	92389485	0.00965146	C	A	0,68 (0,22-2,05)	0,489231
rs117570884	92409631	0.0735701	T	C	1,08 (0,87-1,35)	0,489857
rs4904824	92382096	0.964065	C	A	1,12 (0,81-1,55)	0,497035
rs61988363	92394357	0.0223538	G	A	1,15 (0,76-1,74)	0,497455
rs2430373	92394310	0.0397899	G	A	0,9 (0,65-1,23)	0,50049
rs140396334	92387861	0.0320295	C	CG	1,12 (0,8-1,57)	0,501596
rs2245701	92396600	0.786266	A	G	0,95 (0,82-1,1)	0,504161
rs34723619	92425746	0.599075	C	CT	1,06 (0,9-1,25)	0,505134
rs2474031	92416763	0.0735687	G	C	1,08 (0,87-1,34)	0,505435
rs17127768	92409333	0.0741583	T	C	1,08 (0,87-1,34)	0,508271
rs4904825	92383810	0.0321193	C	G	1,12 (0,8-1,57)	0,508558
rs2430368	92387541	0.951914	C	T	1,1 (0,82-1,49)	0,515759
rs2498824	92383089	0.215739	C	A	1,05 (0,91-1,2)	0,526654
rs7153262	92353895	0.0100371	A	G	1,27 (0,6-2,69)	0,527223
rs2244643	92359022	0.317588	A	C	0,96 (0,85-1,09)	0,529344
rs2474028	92403660	0.630594	T	C	0,96 (0,85-1,09)	0,530712
rs2430367	92383492	0.215403	C	T	1,05 (0,91-1,2)	0,532274
rs2430349	92348975	0.685329	A	G	0,96 (0,85-1,09)	0,534868
rs200501822	92379153	0.269214	CA	C	0,95 (0,8-1,12)	0,53927
rs2254090	92372547	0.908383	T	C	0,94 (0,77-1,15)	0,540205
rs2498845	92346858	0.722776	G	T	0,96 (0,85-1,09)	0,547564
rs72530955	92345914	0.72258	C	CA	0,96 (0,85-1,09)	0,547899
rs2430371	92391345	0.0398532	A	G	0,91 (0,66-1,25)	0,548443
rs112386512	92381768	0.09917	G	A	0,94 (0,78-1,15)	0,553294
rs75462826	92408087	0.0742509	G	A	1,07 (0,85-1,35)	0,554464
rs8005144	92404377	0.0732469	A	G	1,07 (0,85-1,36)	0,555309
rs79442066	92385138	0.099629	A	G	0,94 (0,78-1,15)	0,55747
rs11458593	92353000	0.0448034	A	AT	0,9 (0,62-1,29)	0,563459
rs2300136	92364266	0.901699	T	C	0,95 (0,78-1,15)	0,567173

rs2498838	92364822	0.901941	T	C	0,95 (0,78-1,15)	0,568718
rs17127649	92339519	0.0625606	C	T	1,08 (0,83-1,4)	0,569037
rs34810596	92377332	0.519459	A	AT	0,96 (0,85-1,1)	0,569351
rs11366771	92407292	0.0737414	AT	A	1,07 (0,85-1,35)	0,569423
rs13379480	92407766	0.0737607	C	G	1,07 (0,85-1,35)	0,571745
rs6575223	92407461	0.0738136	T	G	1,07 (0,85-1,35)	0,574805
rs2430350	92350234	0.692433	T	C	0,97 (0,86-1,09)	0,577413
rs17127742	92375591	0.0350013	G	A	1,09 (0,8-1,5)	0,581503
rs2430370	92390962	0.880079	G	C	1,06 (0,86-1,29)	0,588072
rs138716231	92398743	0.0348657	A	G	0,9 (0,62-1,32)	0,591836
rs2498837	92365214	0.903253	A	C	0,95 (0,78-1,15)	0,598439
rs2430344	92346199	0.688961	T	C	0,97 (0,86-1,09)	0,599678
rs7155334	92341765	0.00920766	A	G	1,23 (0,57-2,68)	0,599926
rs72705369	92405126	0.0151381	C	T	1,15 (0,67-1,98)	0,602009
rs2267992	92345619	0.689032	A	T	0,97 (0,86-1,09)	0,60636
rs2430343	92345665	0.688015	T	C	0,97 (0,86-1,09)	0,617022
rs7149590	92405761	0.0148741	G	A	0,85 (0,44-1,63)	0,621132
rs2284338	92340810	0.268876	G	A	0,97 (0,85-1,1)	0,624048
rs2284339	92340901	0.475287	A	G	0,97 (0,86-1,09)	0,625355
rs145515678	92343894	0.0172394	G	A	0,79 (0,3-2,07)	0,625907
rs13379081	92408309	0.0764751	A	G	1,06 (0,84-1,34)	0,626138
rs12586793	92401634	0.348613	A	G	1,03 (0,9-1,18)	0,6307
rs74950493	92367698	0.0356097	C	G	0,91 (0,6-1,36)	0,635099
rs917907	92339647	0.235292	A	T	1,04 (0,9-1,2)	0,638938
rs113102377	92347478	0.904488	C	CAT	0,93 (0,7-1,24)	0,639866
rs2430342	92344244	0.355976	T	C	1,03 (0,91-1,16)	0,649919
rs2267990	92339908	0.465914	C	T	0,97 (0,86-1,1)	0,655551
rs79676376	92400884	0.0813185	G	A	0,95 (0,75-1,2)	0,658199
rs112824518	92377385	0.100305	C	T	0,96 (0,79-1,16)	0,665497
rs112739092	92377439	0.100317	C	T	0,96 (0,79-1,16)	0,666755
rs2498847	92344300	0.356637	A	G	1,03 (0,91-1,16)	0,667718
rs2267989	92339850	0.466498	G	A	0,97 (0,86-1,1)	0,672008
rs2402088	92388714	0.573151	A	G	0,98 (0,87-1,1)	0,672235
rs140070074	92398991	0.0104486	C	G	0,86 (0,44-1,71)	0,673849
rs34117518	92354952	0.251284	CA	C	1,03 (0,89-1,2)	0,678379
rs3783937	92407693	0.248876	C	T	1,03 (0,9-1,18)	0,689107
rs11628643	92394566	0.0947826	G	A	0,96 (0,78-1,18)	0,700165
rs4904823	92380672	0.728685	T	A	0,98 (0,86-1,11)	0,703051
rs201002578	92368624	0.923156	TG	T	1,05 (0,8-1,38)	0,70372
rs56383964	92375259	0.0102419	T	A	0,87 (0,41-1,85)	0,715742
rs145278304	92390437	0.00950789	C	T	0,88 (0,44-1,75)	0,716111
rs35341842	92340446	0.273355	A	G	0,98 (0,86-1,11)	0,716665
rs2160079	92374405	0.920078	A	C	0,96 (0,78-1,19)	0,720979
rs112484868	92400220	0.0932469	G	A	0,96 (0,77-1,2)	0,721423
rs2160080	92374487	0.197521	T	G	1,02 (0,89-1,18)	0,74311

rs2498834	92370846	0.805444	A	C	0,98 (0,85-1,13)	0,753009
rs72705341	92356026	0.0187398	G	A	0,92 (0,52-1,6)	0,75624
rs1861085	92371234	0.805744	T	C	0,98 (0,85-1,13)	0,761144
rs2254085	92372588	0.806038	C	T	0,98 (0,85-1,13)	0,76518
rs112924179	92360701	0.102837	C	T	0,97 (0,81-1,17)	0,766815
rs2267996	92359725	0.102887	C	T	0,97 (0,81-1,17)	0,76703
rs11160031	92365168	0.644842	C	T	0,98 (0,85-1,12)	0,769493
rs2430378	92417214	0.119595	C	T	1,03 (0,86-1,22)	0,770992
rs117095517	92394959	0.0239061	T	C	1,07 (0,65-1,78)	0,784859
rs2267997	92369235	0.800259	C	G	0,98 (0,85-1,13)	0,785157
rs71430741	92345332	0.0336176	G	A	0,95 (0,68-1,34)	0,790732
rs17127683	92345430	0.0336756	C	T	0,96 (0,68-1,34)	0,793133
rs17127685	92346011	0.0336746	T	C	0,96 (0,68-1,34)	0,793745
rs35350142	92346530	0.0336641	C	G	0,96 (0,68-1,34)	0,794637
rs34929185	92346545	0.0336638	C	G	0,96 (0,68-1,34)	0,794763
rs2498843	92347490	0.168011	C	T	1,02 (0,87-1,2)	0,796667
rs74902155	92369824	0.0140302	T	C	0,93 (0,52-1,66)	0,800561
rs117055435	92342797	0.0194754	G	T	1,08 (0,59-1,96)	0,803285
rs2244642	92359066	0.292234	C	G	0,98 (0,87-1,12)	0,805321
rs17127688	92348871	0.0333993	C	T	0,96 (0,68-1,35)	0,805486
rs10147178	92344249	0.128185	T	G	1,02 (0,86-1,22)	0,806318
rs7157817	92375615	0.621135	C	T	0,99 (0,88-1,11)	0,807219
rs726063	92373198	0.102285	C	T	0,98 (0,81-1,18)	0,807435
rs72705370	92408138	0.0689948	C	T	1,03 (0,81-1,31)	0,807892
rs77784449	92376739	0.104555	C	T	0,98 (0,81-1,18)	0,809212
rs77212220	92375604	0.0140559	G	A	0,93 (0,52-1,68)	0,821047
rs2402087	92368629	0.204955	T	G	0,98 (0,83-1,16)	0,82307
rs2498828	92421275	0.117089	T	C	1,02 (0,85-1,21)	0,836728
rs147854604	92421123	0.117197	A	AT	1,02 (0,85-1,21)	0,839556
rs117163689	92345125	0.0216203	T	C	0,95 (0,56-1,6)	0,840251
rs75401295	92376743	0.014171	A	G	0,94 (0,52-1,69)	0,840897
rs2498825	92377131	0.234549	A	C	1,01 (0,88-1,17)	0,842623
rs11354516	92390876	0.833151	CA	C	0,98 (0,83-1,17)	0,843258
rs2498832	92420989	0.117205	G	T	1,02 (0,85-1,21)	0,844622
rs77113677	92376508	0.0147054	C	T	0,94 (0,53-1,69)	0,846034
rs2008785	92426616	0.118132	C	T	1,02 (0,85-1,21)	0,853581
rs1010325	92354325	0.216812	C	T	1,01 (0,88-1,17)	0,857603
rs2430356	92356289	0.216791	A	T	1,01 (0,88-1,17)	0,85964
rs2430366	92370894	0.171385	A	T	0,99 (0,85-1,15)	0,861084
rs2908697	92425833	0.117832	C	A	1,02 (0,85-1,21)	0,862293
rs34762631	92340992	0.256391	G	A	1,01 (0,89-1,15)	0,866961
rs2498833	92372143	0.171563	C	T	0,99 (0,85-1,15)	0,867474
rs2243400	92358920	0.288158	C	T	0,99 (0,87-1,12)	0,869433
rs1861087	92371353	0.171328	C	T	0,99 (0,85-1,15)	0,87058
rs1861084	92358954	0.289047	T	C	0,99 (0,87-1,12)	0,871208

rs2267998	92374426	0.10271	T	C	0,99 (0,82-1,19)	0,874569
rs2284337	92340722	0.256087	G	A	1,01 (0,88-1,15)	0,890596
rs2267991	92341348	0.261023	T	G	1,01 (0,88-1,15)	0,896021
rs71430742	92367842	0.0218289	G	A	1,03 (0,64-1,68)	0,896701
rs2498830	92375616	0.921107	A	G	0,99 (0,8-1,22)	0,897557
rs1006856	92353962	0.609517	C	G	0,99 (0,88-1,12)	0,899781
rs2498826	92376557	0.921064	G	A	0,99 (0,8-1,22)	0,903731
rs10484030	92342585	0.266887	G	C	0,99 (0,87-1,13)	0,915735
rs2430353	92355117	0.225048	C	A	1,01 (0,87-1,16)	0,91892
rs147219382	92395462	0.0417879	A	C	1,02 (0,71-1,47)	0,927459
rs2498829	92375770	0.298192	A	G	1,01 (0,89-1,14)	0,935307
rs2256768	92399244	0.840223	T	C	0,99 (0,84-1,17)	0,935372
rs876043	92357145	0.83173	A	G	1,01 (0,86-1,17)	0,943508
rs140311948	92364555	0.00800614	C	CG	0,97 (0,3-3,19)	0,961654
rs2244017	92364349	0.174353	G	T	1 (0,86-1,16)	0,988326
rs2017488	92367344	0.184254	T	C	1 (0,86-1,16)	0,990515
rs917908	92363786	0.174249	T	C	1 (0,86-1,16)	0,992801

## 9.6 Anlage 6: Bekannte Risikoloci für die Divertikelerkrankung

**Tabelle 12:** Funktionen von Genvarianten, die mit der Divertikelerkrankung assoziiert sind (Camilleri et al., 2020)

Gen	Name des Gens	Funktion des Gens	SNP	Pathophysiologie der Varianten
<b>Genvarianten, die mit veränderter Muskel- oder Nervenfunktion assoziiert sind</b>				
<i>FADD</i> oder <i>ANO1</i>	<i>FADD = Fas associated via death domain</i>  <i>ANO1 = Anoctamin 1</i>	<i>FADD</i> ist mit dem Kolonkarzinom und Morbus Crohn assoziiert; <i>ANO1</i> steht mit gastrointestinaler muskulärer Erregbarkeit im Zusammenhang	rs875107 rs72945112	<i>ANO1</i> beeinflusst einen Ca <sup>2+</sup> -aktivierten Cl-Kanal in Epithelien und interstitiellen Cajal-Zellen
<i>ARHGAP15</i>	<i>Rho GTPase activating protein 15</i>	Regulator der Neutrophilenfunktion, beeinträchtigt die Architektur und Funktion der hippocampal-inhibitorischen Neuronen und kann kognitive Defizite verursachen	rs4662344 rs6734367	Überexpression führt zu einer Zunahme der Aktin-Stressfasern und Zellkontraktionen
<i>COLQ</i> oder <i>METTL6</i>	<i>COLQ = COOH-terminal collagen Q</i>  <i>METTL6 = methyltransferase like 6</i>	Kollagenartige Untereinheit der asymmetrischen Acetylcholinesterase; kontrolliert die postsynaptische Differenzierung an der neuromuskulären Verbindungsstelle	rs760989	<i>COLQ</i> beeinflusst die Acetylcholinesterase; assoziiert mit kongenitaler Myasthenie
<i>PPP1R14A</i> ( <i>CPI-17</i> ) oder <i>SPINT2</i>	<i>PPP1R14A = protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14A</i>  <i>SPINT2 = serine peptidaseinhibitor, Kunitz type 2</i>	<i>CPI-17</i> ist ein phosphorylierungsabhängiges inhibitorisches Protein für Muskelymyosinphosphat; die Herunterregulierung der <i>CPI-17</i> -Expression verursacht eine anhaltende Kontraktion in der Kolonmuskulatur	rs11667256	Mutationen in <i>SPINT2</i> führen zu kongenitaler Natrium-Diarrhoe
<i>P2RY12</i>	<i>purinergic receptor P2Y12</i>	Beeinträchtigt Thrombozytenfunktionen und die Funktion der Mikroglia	rs3732760	Unbekannte klinische Bedeutung

<i>CALCB</i> oder <i>CALCA</i>	<i>calcitonin related polypeptide beta</i> oder <i>alpha</i>	Afferente Nervenfunktion und Kalziumbalance, Vasodilatoren mit Signalmechanismen im Gefäßendothel und glatter Muskulatur	rs57590911 8 oder 12293535 oder 12293178	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>COL6A1</i>	<i>collagen type VI alpha 1 chain</i>	Assoziation mit Muskeldystrophien/Myopathien und Verknöcherung von Bändern; Kollagen VI reguliert die Myelinisierung und Funktion peripherer Nerven; ein Mangel an Kollagen VI fördert die Neurodegeneration	rs7281388	<i>COL6A1</i> -Mechanismus im Zusammenhang mit M. Hirschsprung, der die Kolonisierung des Darms durch enterische Neuraleistenzellen stört
<b>Genvarianten mit denkbaren Assoziationen zu anderen Darmfunktionen (z.B. epithelial oder immunologisch)</b>				
<i>PHGR1</i> oder <i>DISP2</i>	<i>PHGR1 = proline, histidine and glycine rich 1</i>  <i>DISP2 = dispatched RND transporter family member 2</i>	Epitheliale Dysfunktion, hohe Expression im Dickdarm und Dünndarm	rs7147243	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>ABO</i>	<i>α1-3-N-acetylgalactosaminyl-transferase and α1-3 galactosyl-transferase</i>	Gen kodiert Proteine, die mit dem Blutgruppensystem verwandt sind, ABO; Expression im Dickdarm, Dünndarm	rs582094	Unbekannte klinische Bedeutung
<b>Genvarianten die in Verbindung zu verändertem Bindegewebe stehen</b>				
<i>S100A10</i>	<i>S100 calcium binding protein A10</i>	Reguliert den Umbau der EZM	rs6181488	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>BMPR1B</i>	<i>bone morphogenetic proteinreceptor type1B</i>	Schützt Neuronen vor säureinduzierter Neurodegeneration	rs1544387	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>ELN</i> oder <i>LIMK1</i>	<i>ELN = elastin gene</i>  <i>LIMK1 = LIM domain kinase 1</i>	Verantwortlich für EZM-Protein, für arterielle Belastbarkeit und Hautintegrität; assoziiert mit Aneurysmen und Cutis laxa	rs3823878	Unbekannte klinische Bedeutung

<i>EFEMP1</i>	<i>epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrixprotein 1</i>	Assoziiert mit Leistenhernien und Chronisch-venöser Insuffizienz, Karpaltunnelsyndrom und Gallengangsatresie	rs1802575	Unbekannte klinische Bedeutung
<b>Genvarianten mit biologischer oder klinischer Relevanz, aber ohne Bezug zu Darmfunktionen</b>				
<i>SLC35F3</i>	<i>solute carrier family 35 member F3</i>	Am Bluthochdruck und Thiamintransport beteiligtes Gen	rs43333882	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>GPR158</i>	<i>G protein-coupled receptor 158</i>	An der Kognition beteiligtes Gen	rs7086249	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>FAM155A</i>	<i>family with sequence similarity 155 member A</i>	Hauptsächlich im Hypothalamus und in der Hypophyse exprimiert mit geringer Expression im Kolon	rs67153654 rs9555371 rs9520344 rs11619840 rs9520339	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>CTAGE1</i>	<i>cutaneous T-cell lymphoma-associated antigen 1</i>	Tumor-assoziiertes Antigen	rs996028	Unbekannte klinische Bedeutung
<i>NOV</i>	<i>nephroblastoma overexpressed gene</i>	NOV kodiert für ein sezerniertes, Cystein-angereichertes multimoduläres Protein, das als lokalisierter multivalenter Signalintegrator fungiert; hochgradig exprimiert im Nervensystem	rs60869342	Unbekannte klinische Bedeutung