

Populationsbasierte und metabolomische Auswertung der Morbidität und Mortalität bei Reizdarmpatienten

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Katharina-Sophie Seeling

aus Wuppertal

Berichter: Frau Professorin als Juniorprofessorin Dr. med. Carolin Victoria Schneider
Herr Universitätsprofessor Dr. med. Martin Mücke

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2026

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Teile der Dissertation wurden in der Publikation

Katharina Sophie Seeling, Leonie Hehl, Mara Sophie Vell, Miriam Daphne Rendel, Kate Townsend Creasy, Christian Trautwein, MD, David Marc Anton Mehler, MD PhD, Daniel Keszthelyi, MD PhD, Kai Markus Schneider, MD PhD, Carolin Victoria Schneider, MD

“Comorbidities, biomarkers and cause specific mortality in patients with irritable bowel syndrome: A phenome-wide association study”

in United European Gastroenterology Journal; doi: 10.1002/ueg2.12397,
2023 Juni, 11(5), 458-470

veröffentlicht.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Hinweis zur geschlechtergerechten Sprache	vii
1. Einleitung: Das Reizdarmsyndrom	1
1.1 Prävalenz	1
1.2 Pathophysiologie	2
1.2.1 Intestinale Veränderungen	2
1.2.2 Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)	3
1.2.3 Psychische Komorbiditäten	4
1.2.4 Viszerale Hypersensitivität	4
1.3 Klinik.....	5
1.4 Diagnostik	6
1.5 Behandlungsmöglichkeiten	9
2. Zielsetzung der Arbeit.....	12
3. Methoden	13
3.1 <i>United Kingdom Biobank</i>	13
3.1.1 Baseline-Untersuchungen	14
3.1.2 Nachuntersuchungen	14
3.1.3 Laborparameter	15
3.1.3.1 Nuclear Magnetic Resonance (NMR)-profiling	15
3.1.4 Fragebogen zur Verdauungsgesundheit	16
3.1.5 ICD-10-Codes	16
3.1.6 Ende des Beobachtungszeitraums	17
3.2 <i>Diagnose des Reizdarmsyndroms</i>	17
3.2.1 Patienten mit einem ICD-10-RDS	17
3.2.2 Patienten mit einem selbstberichteten RDS	17
3.3 <i>Ausschlusskriterien</i>	17
3.4 <i>Statistische Auswertung</i>	18
3.4.1 <i>Morbiditätsanalysen</i>	18
3.4.1.1 PheWAS-Analysen	18
3.4.2 <i>Mortalitätsanalysen</i>	19
3.4.3 <i>Metabolom-Analysen</i>	19
3.4.4 <i>Softwaretools zur Datenauswertung</i>	20
4. Ergebnisse.....	21
4.1 <i>Vergleich der ICD-10-RDS Kohorte und der Kohorte mit selbst-berichteter RDS-Diagnose</i>	21

4.2 Morbidität in RDS-Patienten	27
4.2.1 Vergleich der PheWAS-Analysen von ICD-10-RDS Patienten und Patienten mit selbstberichteten RDS	27
4.2.2 Sentitivitätsanalysen	34
4.2.3 Vergleich der PheWAS-Analysen von Frauen und Männern	39
4.3 Ursachen-spezifische Mortalität	44
4.4 Metabolomische Analyse.....	50
5. Diskussion	58
5.1 Definition der RDS-Patienten.....	58
5.2 Prävalenz des RDS in meiner Kohorte.....	59
5.3 Morbidität in RDS-Patienten	60
5.4 Mortalität in RDS-Patienten.....	65
5.5 Metabolomische Veränderungen in RDS-Patienten	66
5.6 Fazit	68
6. Zusammenfassung	69
7. Literaturverzeichnis	70
8. Anhang	83
9. Auflistung eigener Publikationen	153
10. Danksagung.....	154
11. Erklärung zur Datenaufbewahrung.....	155
12. Erklärung über den Eigenanteil	156

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über die UKB-Kohorte	13
Abbildung 2: PheWAS-Analyse der Kohorte mit ICD-10-RDS korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.....	27
Abbildung 3: Die 50 am stärksten überrepräsentierten PheCodes bei Patienten mit ICD10-RDS.....	30
Abbildung 4: PheWAS-Analyse der Kohorte mit selbstberichtetem RDS korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.....	31
Abbildung 5: Die 50 am stärksten überrepräsentierten PheCodes bei Patienten mit selbstberichtetem RDS.....	33
Abbildung 6: PheWAS-Analyse der RDS-Patienten, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen, korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.	35
Abbildung 7: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen ICD-10-RDS Patienten, Patienten mit selbstberichtetem RDS und RDS-Patienten, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen	36
Abbildung 8: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen Patienten mit RDS-D, RDS-O und RDS-M	37
Abbildung 9: PheWAS-Analyse der RDS-Subtypen (RDS-D, RDS-C und RDS-M), korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.	38
Abbildung 10: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen Männern und Frauen mit ICD-10-RDS	39
Abbildung 11: PheWAS-Analyse der Kohorte mit ICD-10-RDS korrigiert für Alter, BMI und Ethnischer Herkunft, aufgeteilt nach Frauen und Männern, dargestellt als Manhattan-Plot.	40
Abbildung 12: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen Frauen und Männern mit selbstberichtetem RDS.....	41
Abbildung 13: PheWAS-Analyse der Kohorte mit selbstberichtetem RDS korrigiert für Alter, BMI und Ethnischer Herkunft, aufgeteilt nach Frauen und Männern, dargestellt als Manhattan-Plot.	43
Abbildung 14: Volcano-Plot zur Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit ICD-10-kodiertem RDS	52
Abbildung 15: Volcano-Plot zur Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit selbstberichteter RDS-Diagnose	54
Abbildung 16: Volcano-Plot zur geschlechtergetrennten Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit ICD-10-kodiertem RDS	55
Abbildung 17: Volcano-Plot zur geschlechtergetrennten Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit selbstberichteter RDS-Diagnose.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kohorte mit ICD-10 kodiertem RDS.....	22
Tabelle 2: Übersicht über die Kohorte mit selbstberichtetem RDS	25
Tabelle 3: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der Ursachenspezifischen Mortalität und einem ICD-10 kodierten RDS, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft.....	45
Tabelle 4: Assoziation zwischen einem ICD-10 kodierten RDS und den häufigsten Krebsdiagnosen, die zum Tod führten, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft	46
Tabelle 5: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der ursachenspezifischen Mortalität und einem selbstberichteten RDS, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft.....	47
Tabelle 6: Assoziation zwischen einem selbstberichteten RDS und den häufigsten Krebsdiagnosen, die zum Tod führten, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft	48
Tabelle 7: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der Ursachenspezifischen Mortalität und einem ICD-10 kodierten RDS, aufgeteilt nach Frauen und Männern, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft	49
Tabelle 8: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der Ursachenspezifischen Mortalität und einem selbstberichteten RDS, aufgeteilt nach Frauen und Männern, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft	50
Tabelle 9: Analyse der Serum-Biomarker bei ICD-10-RDS Patienten in multivariater Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und BMI.....	51
Tabelle 10: Analyse der Serum-Biomarker bei Patienten mit selbstberichteter RDS-Diagnose in multivariater Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und BMI	53
Tabelle 11: Glycoprotein Acetyls als Biomarker für eine RDS-Diagnose...	57

Abkürzungsverzeichnis

ACG	American College of Gastroenterology
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom
CRC	Kolorektales Karzinom
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
ENS	Enterisches Nervensystem
FODMAP	Hoch fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole
GlycA	Glycoprotein Acetyls
HDL	High-density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
ICD-10-RDS	ICD-10 kodiertes Reizdarmsyndrom
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density Lipoprotein
n	Anzahl der Teilnehmenden
NEJM	New England Journal of Medicine
NMR	Nuclear magnetic resonance
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-D	Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe
RDS-M	Reizdarmsyndrom mit gemischten Stuhlgewohnheiten
RDS-O	Reizdarmsyndrom mit Obstipation
Rom-IV-RDS	Patienten mit Reizdarmsyndrom, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung
TCA	Trizyklische Antidepressiva
UK	United Kingdom
UKB	United Kingdom Biobank
VLDL	Very-low-density Lipoprotein

u.a.

ZNS

unter anderem

Zentrales Nervensystem

Hinweis zur geschlechtergerechten Sprache

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit überwiegend das generische Maskulinum zur Personenbezeichnung verwendet. Diese Formulierung schließt alle Geschlechter gleichermaßen ein. Sofern wissenschaftlich und/oder inhaltlich relevant, wurden Geschlechterunterschiede explizit berücksichtigt und erwähnt.

1. Einleitung: Das Reizdarmsyndrom

1.1 Prävalenz

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine der häufigsten Erkrankungen, die auf eine Störung der Darm-Hirn-Achse zurückgeführt werden (Chey et al. 2015; Black and Ford 2020). Weltweit sind laut einer Studie der Rome Foundation aus dem Jahr 2020 rund 40% der Bevölkerung von funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen wie dem RDS oder der funktionellen Dyspepsie betroffen (Sperber et al. 2021).

Innerhalb verschiedener Kontinente und Länder variieren die Prävalenzen sehr stark, wozu sowohl soziale und kulturelle Unterschiede als auch verschiedene Ernährungsgewohnheiten beitragen (Ford and Rci 2020). Hinzu kommt, dass die verfügbaren epidemiologischen Studien in ihrer Methodik sehr stark variieren und dadurch schlecht vergleichbar sind (Sperber et al. 2017), was die Angabe einer realitätsgetreuen weltweiten Prävalenz sehr schwierig macht. Häufig werden die Prävalenzen deshalb für Regionen angegeben. Ein Review der Rome Foundation aus dem Jahr 2017 fasst Ergebnisse verschiedener Studien zusammen und gibt für Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland insgesamt eine Prävalenz von 7.1% an. Die höchste Prävalenz des RDS wird darin mit 17.5% für Lateinamerika beschrieben (Sperber et al. 2017).

Eine gepoolte Prävalenz von 3.8% (95% KI 3.1-4.5) hat ein Paper von Oka et al aus dem Jahr 2020 berechnet. Dafür wurden u.a. die Prävalenzen von sechs Studien, die ihre Patienten mittels Rom-IV-Kriterien ermittelt haben, aus insgesamt 34 Ländern und von 82 476 Menschen genutzt (Oka et al. 2020). Der häufigste Subtyp war hier der Durchfall-dominante. Zum Vergleich betrug die gepoolte Prävalenz des RDS aus 53 Studien, die die noch vor 2016 geltenden Rom-III-Kriterien für ihre Kodierung genutzt haben, 9.2% (95% KI=7.6-10.8) (Oka et al. 2020). Mit Einführung der Rom-IV-Kriterien im Jahr 2016 werden nun eher RDS-Patienten erfasst, die stärkere Symptome zeigen als noch unter den Rom-III-Kriterien. Vergleicht man die gemessene Prävalenz in Studien, die noch die Rom-III-Kriterien zur Klassifizierung genutzt haben, mit denen, die die aktuellen Rom-IV-Kriterien nutzen, ist ein deutlicher Rückgang der Prävalenz des RDS zu verzeichnen (Drossman and Tack 2022).

Eine andere Studie aus dem Jahr 2020 von Palsson et al. gibt eine Prävalenz von 4.4%-4.8% für die Vereinigten Staaten, Kanada und das Vereinigte Königreich an (Palsson et al. 2020).

Das RDS tritt häufiger bei Frauen (OR 1.46 (95% KI 1.33-1.59)) (Oka et al. 2020) auf und wird mit steigendem Alter seltener (Canavan et al. 2014; Palsson et al. 2020).

1.2 Pathophysiologie

Trotz steigender Bedeutung für die Bevölkerung, ist die Pathophysiologie des RDS in ihrer Komplexität noch immer nicht vollständig verstanden und basiert auf gastrointestinalen, mikrobiellen, neuronalen und psychoimmunologischen Prozessen.

Wesentliche Mechanismen umfassen Veränderungen der Barriere der Darm-Mukosa und der Zusammensetzung des Mikrobioms, Störungen der bidirektionalen Kommunikation zwischen zentralem und enterischem Nervensystem (ZNS und ENS), eine viszerale Hypersensitivität des Darms, neuroendokrine Dysregulationen und Anomalien im Serotonin- und Gallensäurestoffwechsel eine bedeutende Rolle (Camilleri 2012; Chey et al. 2015; Holtmann et al. 2016; Ford et al. 2017; Black et al. 2020a).

1.2.1 Intestinale Veränderungen

Ein Review des New England Journal of Medicine (NEJM) (Ford et al. 2017) fasst zusammen, was auf gastrointestinaler Ebene passiert:

Es gibt sowohl eine genetische Prädisposition für die Entstehung eines RDS unter anderem (u.a.) durch Mutationen, die die Funktion unterschiedlicher Ionenkanäle betreffen, als auch Umweltfaktoren, wie Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, Medikamenteneinnahmen oder Infektionen (Post-infektiöses RDS) (Thabane and Marshall 2009), die die Permeabilität der Darm-Mukosa aber auch die Diversität des intestinalen Mikrobioms verändern können. Die Folge kann eine Entzündungs- bzw. Immunreaktion mit einem Zustrom verschiedener Immunzellen und deren Liberation von Entzündungsmediatoren sein, was wiederum Auswirkungen auf das ENS und die sensomotorische Funktion des Darms haben und in der Folge zu Symptomen eines Reizdarms führen kann (Holtmann et al. 2016; Black et al. 2020a).

Kurzkettige Fettsäuren, die von Bakterien des Mikrobioms produziert werden, können ebenfalls Auswirkungen auf die motorische, sensorische und sekretorische Funktion des Darms haben (Camilleri 2012). Bei Reizdarmpatienten wurde zudem eine verringerte Diversität des Darm-Mikrobioms festgestellt, was Einfluss auf das ENS und dessen Nervenfaserdichte haben soll und zu einer Dysregulation führen kann (Simreñ et al. 2013; Carabotti et al. 2015; Obata and Pachnis 2016; Holland et al. 2021).

Darüber hinaus ist eine Gallensäure-Malabsorption an der Pathophysiologie des RDS beteiligt (Wedlake et al. 2009). Bei bis zu der Hälfte der Patienten mit einem Diarrhö-dominanten RDS (RDS-D) sind Gen-Polymorphismen des Gallensäurestoffwechsels ursächlich für die Beschwerden (Camilleri 2012; Holtmann et al. 2016; Layer et al. 2021).

Über verschiedene Mechanismen gelangen zu viele Gallensäuren ins Kolon, was sich in einer schnelleren Kolontransitzeit und einer erhöhten Gallensäurekonzentration im Stuhl zeigt (Peleman et al. 2017).

1.2.2 Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)

Bei Patienten mit RDS wurde u.a. eine veränderte Stressreaktion innerhalb der HHN-Achse beobachtet, die zentral die Stressantwort und sensomotorische Funktion reguliert (Stasi et al. 2012). Chronischer Stress führt zu einer atypischen Aktivierung kortikaler Hirnareale, was eine verminderte Reaktionsfähigkeit der HHN-Achse auf neue Stressreize und eine inadäquate Cortisol Freisetzung zur Folge hat (Mayer 2000). Bei RDS-Patienten finden sich häufig erhöhte Konzentrationen des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) bei gleichzeitig erniedrigtem Cortisolspiegel – ein Hinweis auf eine neuroendokrine Dysbalance (Kano et al. 2017). Diese begünstigt sowohl die gastrointestinale Motilitätsstörung als auch die viszerale Hypersensitivität, etwa durch afferente und efferente Bahnen sowie sympathische Aktivierung (Mayer 2000). Die Hypocortisolismus-Symptomatik wurde auch bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS), Autoimmunerkrankungen und Asthma bronchiale festgestellt – alles bekannte Komorbiditäten des RDS (Heim et al. 2000).

1.2.3 Psychische Komorbiditäten

Aufgrund des hohen Anteils psychischer Komorbiditäten bei Reizdarmpatienten u.a. Depressionen und Angststörungen (Jones et al. 2006) vermuten Wissenschaftler eine bidirektionale Verbindung zwischen gastrointestinalem System und ZNS (Singh et al. 2012; Stasi et al. 2012; Enck et al. 2016; Zamani et al. 2019). Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 liefert weitere Hinweise auf diese bidirektionale Wechselwirkung: Die Diagnose einer psychischen Erkrankung wird sowohl vor als auch nach der RDS-Diagnose gestellt (Jones et al. 2017). PTBS, Angststörungen oder Depressionen beeinflussen das ZNS und können über die HHN-Achse sowie neuronale Verbindungen die Mikrobiota-Zusammensetzung und die Motilität des Darms über das ENS beeinflussen (Stasi et al. 2012; Bonaz et al. 2018). Psychische Erkrankungen können damit zur Entstehung oder Aufrechterhaltung des RDS beitragen.

Umgekehrt können auch Veränderungen im intestinalen Milieu entlang derselben Achsen Auswirkungen auf die Gehirnfunktion haben (Bonaz et al. 2018; Aziz et al. 2021). Eine neue GWAS-Analyse zeigt darüber hinaus signifikante genetische Gemeinsamkeiten zwischen dem RDS und psychiatrischen Erkrankungen, die verschiedene biologische Signalwege betreffen und sogar Subtyp-spezifisch auftreten können (Tesfaye et al. 2023).

1.2.4 Viszerale Hypersensitivität

Eine Studie aus dem Jahr 1973 beschreibt, als erste dieser Art, ein deutlich erhöhtes Schmerzempfinden einer rektalen Ballondilatation im Vergleich zu gesunden Studienpatienten (Ritchie 1973). Eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit des Darms beruht sowohl auf zentralen Veränderungen in der Schmerzverarbeitung als auch auf peripheren Mechanismen. Hierbei spielen insbesondere Veränderungen im Serotoninstoffwechsel und in der Rezeptorsensitivität eine bedeutende Rolle, was sowohl das Schmerzempfinden als auch die intestinale Motilität beeinflussen kann (Kim and Camilleri 2000; Camilleri 2012; Stasi et al. 2012; Holtmann et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Pathophysiologie des RDS auf einem komplexen Zusammenspiel neurogastroenterologischer und immunologischer Faktoren beruht, deren Wechselwirkungen die viszerale Sensitivität und Motilität wesentlich beeinflussen.

1.3 Klinik

Das Krankheitsbild des RDS zeichnet sich durch seine Heterogenität aus. So können bestimmte Symptome bei einigen Patienten dominierend sein, wiederum bei anderen vollständig fehlen. Charakteristisch sind die seit einigen Wochen oder Monaten bestehenden bzw. wiederkehrenden abdominellen Beschwerden. Dazu zählen vor allem Bauchschmerzen und/oder Stuhlveränderungen, die nicht primär durch andere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes oder Medikamenteneinnahmen erklärbar sind (Ford et al. 2017). Bei einigen Patienten manifestiert sich das Krankheitsbild vorwiegend in Form von Durchfällen, bei anderen in Form von Obstipation und/oder wechselndem Stuhlgang, häufig begleitet von abdominellen Schmerzen oder Krämpfen.

So verschieden die Beschwerdebilder der Patienten auch sind, die Mehrheit beschreibt eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität (Creed et al. 2001) und der Produktivität am Arbeitsplatz, die mit vermehrten Fehlzeiten aufgrund der Erkrankung einhergeht (Chey et al. 2015).

Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass eine auffällige Koexistenz von psychiatrischen Erkrankungen (Angststörungen, Depression, PTBS) neben dem RDS besteht (Jones et al. 2006; Koloski et al. 2006; Ford et al. 2014; Keightley et al. 2015; Zamani et al. 2019).

Ein im Jahr 2021 publiziertes GWAS-Paper (Eijsbouts et al. 2021) berichtet, dass Gemeinsamkeiten in Genkonstellationen bestehen, die die betreffenden Individuen anfällig für das RDS und psychische Störungen machen.

Darüber hinaus treten weitere Komorbiditäten vermehrt in Zusammenhang mit dem RDS auf: unter anderem Chronische Schmerzsyndrome, wie die Fibromyalgie, das Chronische Fatigue Syndrom (Whitehead et al. 2002, 2007; Riedl et al. 2008; Martínez-Martínez et al. 2014), oder andere gastrointestinale Erkrankungen, wie die funktionelle Dyspepsie (Ford et al. 2010) oder Gastroösophagealer Reflux (Lovell and Ford 2012b).

1.4 Diagnostik

Die Rom-IV-Kriterien stellen aktuell den Goldstandard der Diagnostik des RDS dar und beruhen vorwiegend auf den vom Patienten berichteten Symptomen.

Demnach wird die Diagnose eines RDS gestellt, wenn in den letzten drei Monaten wiederkehrend an mindestens einem Tag pro Woche Bauchschmerzen aufgetreten sind. Die Bauchschmerzen müssen dabei mit Veränderungen der Stuhlfrequenz und/oder der Stuhlkonsistenz zusammenhängen. Mindestens zwei dieser Kriterien müssen dabei zutreffend sein. Zusätzlich müssen die Beschwerden bereits 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben. Schwierig ist zu sagen, inwiefern Ärzte die Rom-Kriterien zur Diagnosestellung tatsächlich nutzen (Drossman and Tack 2022). Mit der Aktualisierung der Rom-III zu den Rom-IV-Kriterien im Jahr 2016 wurde die Spezifität dieser Diagnostik erhöht (Drossman and Tack 2022). Jedoch werden nun, laut einer Studie aus dem Jahr 2021, vorwiegend schwerer erkrankte Patienten erfasst und die Prävalenz ging aufgrund der nun strengeren Kriterien global um 50% zurück (Sperber et al. 2021; Drossman and Tack 2022).

Das RDS kann anhand des vorherrschenden Symptoms in verschiedene Subtypen unterteilt werden: Reizdarm mit Durchfall (RDS-D), Reizdarm mit Obstipation (RDS-O), gemischter Reizdarm (RDS-M) und der nicht einteilbare Reizdarm (RDS-U).

Anhand eines Stuhl-Tagebuchs und der Bristol-Stuhl-Skala kann die Einteilung in Subtypen vorgenommen werden (Chey et al. 2015; Lacy et al. 2021a).

Darüber hinaus kann mittels „IBS-Severity-Scoring-System“, ein validierter Fragebogen aus dem Jahr 1997, der Schweregrad des RDS bestimmt werden (Francis et al. 1997; Betz et al. 2013). Bei der Vermutung auf das Vorliegen eines RDS wird laut Leitlinie des American College of Gastroenterology (ACG) zunächst die Abnahme eines Blutbildes des betreffenden Patienten empfohlen und eine dem individuellen Alter entsprechende Vorsorge bezüglich des Kolorektalen Karzinoms vorzunehmen.

Bei Patienten, die unter Durchfällen leiden, sollen zudem Zöliakie anhand des Blutbildes und einer Dünndarmbiopsie und andere Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CEDs) anhand der Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Calprotectin-Spiegels im Stuhl ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus soll beim Vorliegen sogenannter „red flags“, zu denen u.a. unerklärlicher Gewichtsverlust oder eine Eisenmangel-Anämie, nächtliche Diarrhöen, rektale Blutungen oder eine positive Familienanamnese bezüglich CEDs), Zöliakie oder Kolorektalem Karzinom (CRC) gehören, weitere Diagnostik erfolgen (Chey et al. 2015; Lacy et al. 2021a). Die individuelle Medikamenteneinnahme sollte ebenfalls berücksichtigt werden.

Das heterogene Krankheitsbild und die komplexe Pathophysiologie erschweren neben der Entwicklung wirksamer Behandlungsmethoden auch die Diagnostik, da objektive Diagnosekriterien, wie Biomarker, fehlen, die die zuverlässige Abgrenzung zu anderen gastrointestinalen Erkrankungen oder ein Monitoring ermöglichen könnten (Sood et al.). Verschiedene Entzündungsmarker wie das CRP oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit erweisen sich als wenig spezifisch für das RDS (Hod et al. 2016).

Da bei einigen Reizdarm-Patienten Veränderungen des intestinalen Mikrobioms entdeckt wurden, wie beispielsweise eine Veränderung der Verteilung der Firmicutes und der Bacteroides, und diesen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese zugeschrieben wird, geraten auch solche Mikrobiom-spezifischen Biomarker in den Mittelpunkt der Forschung (Jeffery et al. 2012).

Darüber hinaus kann das in den tight-junctions verschiedener Epithelien vorkommende Protein Zonulin ein Marker für die intestinale Permeabilität sein, wie schon bei anderen Erkrankungen wie der Zöliakie herausgefunden wurde (Fasano 2012). Abweichungen der physiologischen Chromogranin A/B und Seretogranin II und III-Spiegel können im Stuhl (Öhman et al. 2012) von RDS-Patienten gemessen werden, was jedoch ebenfalls unspezifisch zu sein scheint, da dieses Ergebnis auch bei anderen Durchfall-Erkrankungen gesehen wird (El-Salhy et al. 2011). Die Granine werden in Vesikeln von Nerven- und Immunzellen sowie endokrinen Zellen gespeichert und durch Aktivierung cholinergischer Rezeptoren sezerniert (Camilleri 2012).

Sie können durch eine Abweichung vom physiologischen Spiegel auf eine veränderte Aktivität dieser Zellen hinweisen (Öhman et al. 2012).

Auch die Bestimmung der Gallensäure-Sekretion im Stuhl wurde untersucht, um zwischen den RDS-O und RDS-D zu unterscheiden (Vijayvargiya et al. 2013; Camilleri et al. 2014). Während Die Gallensäurekonzentration bei einigen RDS-D-Patienten erhöht ist, kann diese bei RDS-O-Patienten erniedrigt sein (Peleman et al. 2017; Vijayvargiya et al. 2018).

Es wurden außerdem verschiedene Biomarker-Panels im Serum getestet, um möglichst viele Konstellationen abzudecken (Lembo et al. 2009; Jones et al. 2014). Die Studie um Jones et al aus dem Jahr 2014 kombiniert die Messung verschiedener Parameter im Serum, darunter Tryptase, Histamin, Prostaglandin E2, verschiedene Zytokine, Substanz P und Serotonin, mit einem Biomarker-Panel, das sich in der Studie von Lembo et al. aus dem Jahr 2009 als vielversprechend herausgestellt hat. Außerdem wird die Performance der Biomarker-Panels allein und im Vergleich zur Kombination mit psychologischen Parametern (Hospital Anxiety and Depression Scale, Somatization Status anhand des Patient Health Questionnaire-15 und die Perceived Stress Scale) getestet. Dabei stellte sich heraus, dass die Kombination mit psychologischen Scores das Vorliegen eines RDS etwas genauer vorhersagen konnte (Jones et al. 2014). Die Perceived Stress Scale und das PHG-15 ohne gastrointestinale Beschwerden waren dabei von größter Bedeutung.

Auch wenn die aufgeführten Biomarker nur Beispiele darstellen, kann kein bisher erforschter Marker eine genaue Aussage über das Vorliegen eines RDS treffen (Sood et al. 2014; Layer et al. 2021).

Laut einer Metaanalyse verschiedener Studien zu bisherigen Diagnostik-Ansätzen aus dem Jahr 2015 unterschieden sich die Symptom- und die Biomarker-basierte Diagnostik in ihrer Aussagekraft nicht voneinander (Sood et al. 2015). Hinzu kommt, dass einige Biomarker komplexe und teure Testverfahren aufweisen und deshalb schlechter in die tägliche Praxis umzusetzen sind (Sood et al. 2015).

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der vielen individuellen Abweichungen wird es wahrscheinlich nicht nur einen Biomarker geben, der eine Aussage über das Vorliegen eines RDS treffen kann, sondern es wird notwendig sein, verschiedene messbare Marker mit symptombasierter Diagnostik zu kombinieren.

Angesichts des Fehlens eindeutiger Biomarker, bleiben viele Patienten ohne Diagnose oder erhalten diese erst lange Zeit nach Symptombeginn (Hungin et al. 2005).

Aufgrund dessen wird zu einer positiven Diagnosestrategie geraten, damit möglichst schnell eine individuelle Therapie begonnen werden kann, gerade angesichts der oft sehr eingeschränkten Lebensqualität und Alltags- und Arbeitsproduktivität sowie der damit einhergehenden gesellschaftlichen Teilhabe (Lacy et al. 2021a).

1.5 Behandlungsmöglichkeiten

Aufgrund der komplexen und individuellen Pathophysiologie, bei der unterschiedliche Komponenten auf verschiedenen Ebenen des Gehirns und der Peripherie wechselwirken, fällt es schwer effektive Therapien festzulegen. Jedoch gibt es einige Therapieansätze, die, je nach Symptomdominanz, angewendet werden können, allerdings nicht bei jedem Patienten Wirkung zeigen. Die bisher erforschten Therapien setzen auf unterschiedliche Art und Weise an den bisher bekannten beeinflussbaren Komponenten der Pathogenese an.

In den ACG-Leitlinien (Lacy et al. 2021b) sind im Jahr 2021 einige Therapieoptionen mit jeweils verschiedenen Evidenzlagen empfohlen worden: Es ist bekannt, dass die sogenannten FODMAPs, hoch fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole, die über die Nahrung aufgenommen werden, die RDS-Symptome verschlimmern können, insbesondere, wenn diese in Bezug auf die Nahrungsaufnahme bestehen (Murray et al. 2014; Dionne et al. 2018).

FODMAPs kommen beispielsweise in Weizen, verschiedenen Obst- und Gemüsesorten und einigen Milchprodukten vor und können bei dafür sensiblen Patienten zu einer erhöhten Wassersekretion, einer Zunahme des Gärungsprozesses im Dickdarm mit verstärkter Bildung kurzkettiger Fettsäuren und Gasen führen (Shepherd et al. 2013).

Dieser Vorgang kann dann über verschiedene Mechanismen zu der Entwicklung/Verschlimmerung von RDS-Symptomen beitragen (Liu et al. 2020). Die „low-FODMAP-Diät“ soll laut zuvor benannter Leitlinie versuchsweise über einige Wochen angewandt werden, um die Symptome im Allgemeinen zu verbessern (Lacy et al. 2021b).

Zur Behandlung von RDS-Patienten mit Obstipation werden Chlorid-Kanalaktivatoren (Lubiproston) (Drossman et al. 2009) und Guanylatzyklase-Agonisten (Linaclotid) (Shah et al. 2018) als prosekretorische Wirkstoffe stark empfohlen.

Rifaximin als nicht systemisches Breitband-Antibiotikum kann laut aktueller Leitlinie aus dem Jahr 2021 bei RDS-Patienten ohne Obstipation mit therapierefraktären Beschwerden eingesetzt werden, da man bei diesen Patienten von einer ausgeprägten Dysbiose des Darmmikrobioms ausgeht (Pimentel et al. 2011a; Shaikh et al. 2023).

Eine Placebo-kontrollierte Doppel-Blind-Studie, die 2011 im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlicht wurde, berichtet auch von einer Verbesserung von Bauchschmerzen und Blutungen nach zweiwöchiger Therapie mit Rifaximin (Pimentel et al. 2011b).

Trizyklische Antidepressiva (TCA) werden vorwiegend aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung empfohlen, um Symptome wie Harndrang oder Durchfälle zu verbessern. Sie sollen allerdings aufgrund potenzieller Nebenwirkungen mit Vorsicht eingesetzt und die Entscheidung für ein bestimmtes TCA individuell getroffen werden (Drossman et al. 2018).

Bei RDS-D-Patienten mit erhöhter Gallensäureausscheidung im Stuhl, kann Colestyramin eingesetzt werden (Layer et al. 2021).

Darüber hinaus wird aufgrund der häufigen psychologischen Komorbiditäten und der Annahme einer gemeinsamen Pathogenese auch eine begleitende Psychotherapie bzw. Hypnotherapie bei betroffenen Patienten empfohlen, die vor allem an dem Umgang mit gastrointestinalen Symptomen ansetzt (Ford et al. 2014; Peters et al. 2016; Black et al. 2020b).

Außerdem wird zur Beschwerdelinderung u.a. Loperamid gegen Diarrhöen eingesetzt, Probiotika, Spasmolytische Arzneimittel und Pfefferminzöl bei Meteorismus und Bauchkrämpfen, 5-HT₄ Agonisten bei Obstipation. Oft fehlt hier jedoch die ausreichende (positive) Evidenz, weshalb diese Mittel als Therapeutika in diesen Leitlinien nicht empfohlen werden (Chey et al. 2015; Ford et al. 2017; Lacy et al. 2021b).

2. Zielsetzung der Arbeit

Das RDS betrifft weltweit eine Vielzahl an Patienten, mit stetig steigender Prävalenz in der Bevölkerung und damit auch einer zunehmenden Bedeutung für die Medizin.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der Heterogenität der Symptome, fällt es schwer das Reizdarmsyndrom vollständig zu erläutern und das Verständnis über Komorbiditäten, Langzeitrissen und Biomarker zu vervollständigen.

Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag dazu geleistet werden, die Erkrankung weiter zu charakterisieren.

Durch die Analyse der Daten von über 500.000 Probanden der UK Biobank konnte ich eine große Patientenkohorte mit einem langen Follow-up-Zeitraum untersuchen, was die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich stärkt. Darüber hinaus führte ich die – meines Wissens – erste PheWAS-Analyse zu den Komorbiditäten des RDS durch, wodurch eine Vielzahl potenziell assoziierter Erkrankungen systematisch geprüft werden konnte.

Die folgenden Fragestellungen waren Gegenstand meiner Analysen:

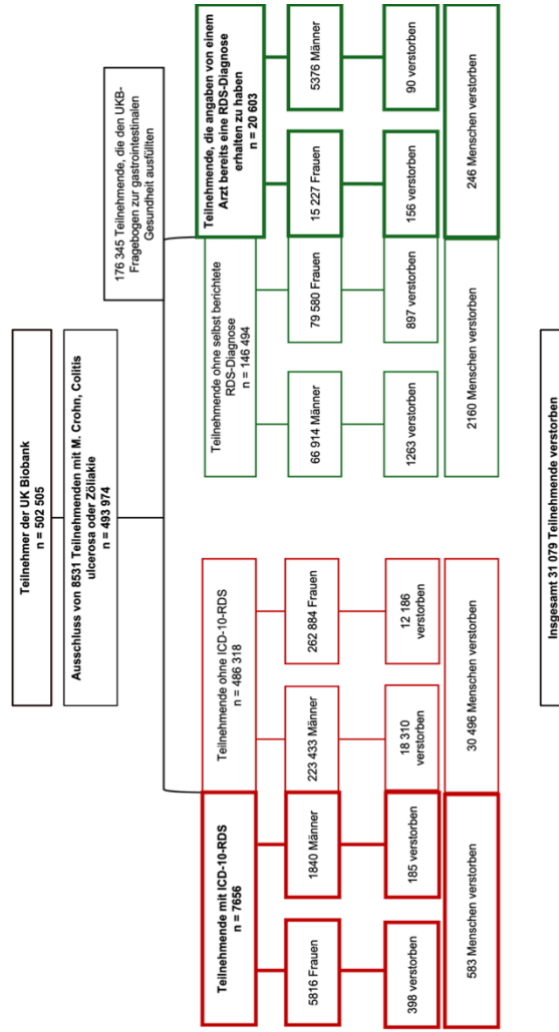
- Welche Erkrankungen und Erkrankungsgruppen treten gehäuft in Zusammenhang zu einem RDS auf?
- Bestehen Unterschiede in dem Auftreten der Komorbiditäten im Vergleich der Geschlechter?
- Gibt es Diagnosen, die bei Patienten mit einem RDS häufiger zum Tod führen?
- Lassen sich metabolomische Auffälligkeiten bei Reizdarmpatienten feststellen, die einen Beitrag zur Diagnostik leisten können?

3. Methoden

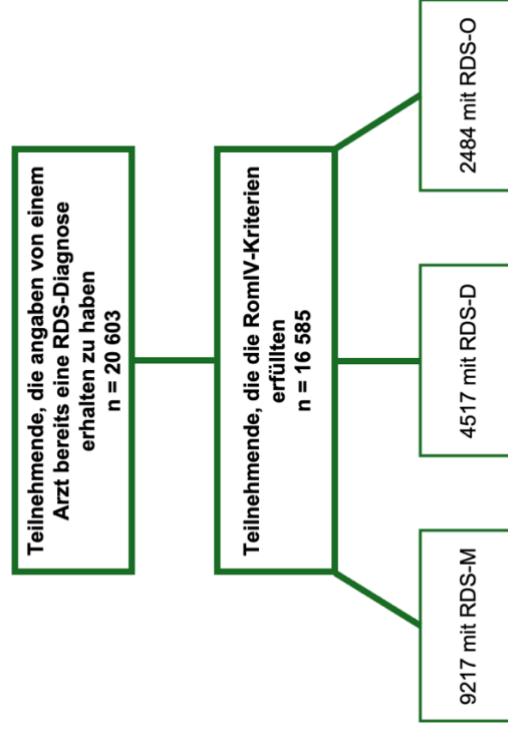
3.1 United Kingdom Biobank

Abbildung 1: Überblick über die UKB-Kohorte

a



b



© Katharina Seeling, erstellt mit PowerPoint
Abkürzungen: n = Anzahl; RDS, Reizdarmsyndrom; RDS-D, Durchfall-dominantes Reizdarmsyndrom; RDS-M, Reizdarmsyndrom mit gemischten Stuhlgewohnheiten; RDS-O, Obstipation-dominantes Reizdarmsyndrom; UKB, United Kingdom Biobank

Für die Analysen dieser Studie wurden die Daten der United Kingdom Biobank (UKB) verwendet.

Die UKB ist eine biomedizinische Datenbank, deren Daten mithilfe einer groß angelegten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie ermittelt wurden.

Dabei sind genetische, biomedizinische und allgemeine Gesundheitsdaten von 502.505 Freiwilligen im Alter zwischen 37 bis 73 Jahren erhoben worden. Die Genehmigung der Studie wurde von dem Northwest Multi-center Research Ethics Committee erteilt (Antragsnummer: 71300).

3.1.1 Baseline-Untersuchungen

Die Baseline-Untersuchungen fanden von 2006 bis 2010 in insgesamt 22 Untersuchungszentren in England, Schottland und Wales statt. Alle Teilnehmenden waren beim Nationalen Gesundheitsdienst des Vereinigten Königreichs registriert und gaben alle ihre informierte Zustimmung zur anonymisierten Datenverarbeitung.

Die Baseline-Untersuchung bestand aus einem persönlichen Gespräch, dem Ausfüllen verschiedener Fragebögen zur allgemeinen Gesundheit und dem individuellen Lebensstil einschließlich Ernährungsgewohnheiten. Außerdem wurden Blut-, Urin- und Speichelproben abgenommen und Gesundheitsdaten wie z.B. Blutdruck, BMI und Spirometrie Messwerte erhoben.

Seitdem wurden die Daten regelmäßig ergänzt und aktualisiert (UK Biobank Protocol 2006; Elliott et al. 2008; UK Biobank Biomarker assay quality procedures 2019).

3.1.2 Nachuntersuchungen

Die Teilnehmenden wurden fortlaufend zu Nachuntersuchungen eingeladen.

Zwischen August 2012 und Juni 2013 nahmen rund 20.000 Teilnehmende (21% der eingeladenen Teilnehmenden) an einer großen Nachuntersuchung in Stockport teil, zu der alle Teilnehmenden eingeladen wurden, die in einem Radius von 35km wohnten.

Hier wurden die erhobenen Gesundheitsdaten der Baseline-Untersuchung durch aktuelle Ergebnisse ergänzt, zusätzliche Fragebögen ausgefüllt und Tests durchgeführt, die z.B. die körperliche Fitness, kognitive Fähigkeiten und strukturelle beziehungsweise (bzw.) funktionelle Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems untersuchten (UK Biobank Protocol 2006).

3.1.3 Laborparameter

Bei der Baseline-Untersuchung wurden den Patienten unter anderem Blutproben mittels Vacutainer System entnommen (45ml) und Urinproben (9ml) abgegeben. Diese wurden in ein zentrales Labor transportiert, wo Standardreihen verschiedener Analysen durchgelaufen sind und die Proben anteilig in Aliquots archiviert wurden, um zukünftig weitere Tests durchführen zu können.

Genomische und proteomische Daten konnten daraus ebenfalls erhoben werden, wurden für diese Studie jedoch nicht verwendet (Elliott et al. 2008; UK Biobank Biomarker assay quality procedures 2019).

3.1.3.1 Nuclear Magnetic Resonance (NMR)-profiling

Zur Analyse möglicher metabolomischer Veränderungen bei Patienten mit RDS wurde die Methode des NMR-Profilings eingesetzt. NMR-Profilings ist eine spezielle Technik, die die chemische Zusammensetzung von biologischen Proben (zum Beispiel Blut oder Urin) durch die Erfassung spezifischer Signale von Atomkernen im Magnetfeld untersucht. Dabei werden die Spins von Wasserstoff- und Kohlenstoffatomen in den Molekülen durch starke Magnetfelder und Radiowellen angeregt. Das resultierende NMR-Spektrum liefert detaillierte Informationen über die Struktur und Konzentration von Metaboliten in der Probe.

In Zusammenarbeit mit dem Unternehmen Nightingale Health Ltd. wurden 251 metabolische Biomarker aus zufällig ausgewählten EDTA-Plasmaproben von insgesamt ungefähr 280.000 UKB-Teilnehmenden gemessen.

Die Messung erfolgte mithilfe der durch die Firma entwickelten NMR-Technologie für Hochdurchsatzanalysen (Nightingale Health Metabolic Biomarkers: Phase 1 Release Introduction; Elliott et al. 2008). Die Analysen erfolgten in zwei Phasen von Juni 2019 bis April 2020 und von April 2020 bis Juni 2022.

Dabei umfassen die Biomarker unter anderem Lipoproteinlipide, Fettsäuren und verschiedene niedermolekulare Metabolite wie Aminosäuren und Ketonkörper, die in molaren Konzentrationseinheiten quantifiziert wurden. Die Daten aus Phase 1 wurden im Jahr 2023 aufgrund von Spektrometer-Rekalibrierungen aktualisiert und können sich aufgrund technischer Neuerungen auch zukünftig stetig verändern (Nightingale Health Metabolic Biomarkers: Phase 1 Release Introduction; Ritchie et al. 2021).

Die Daten wurden in dieser Studie genutzt, um Veränderungen im metabolomischen Profil von RDS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu identifizieren. Dies ermöglichte eine tiefgehende Untersuchung der Stoffwechselprozesse und deren potenzielle Veränderungen im Zusammenhang mit der Erkrankung.

3.1.4 Fragebogen zur Verdauungsgesundheit

Im Jahr 2015 entwickelten Gastroenterologen in Zusammenarbeit mit der UKB einen Fragebogen zur gastrointestinalen Gesundheit, um verschiedene selbstberichtete Bauch- und Begleitsymptome zu erfassen.

Jeder Teilnehmende, der eine E-Mail-Adresse angab, bekam eine Einladungs-E-Mail von der UKB mit einem Hyperlink zu dem Fragebogen über die Verdauungsgesundheit.

Insgesamt füllten 172.949 (52,1% von 331.832 angeschriebenen) Teilnehmende den Fragebogen vollständig aus. Weitere 3.396 Teilnehmende füllten den Fragebogen über die Teilnehmenden-Website aus.

Der Fragebogen versucht einerseits die Symptome für das Vorliegen eines RDS abzufragen, orientiert an den Rom-III-Kriterien, andererseits die Schwere der Symptomatik und den Einfluss auf das tägliche Leben herauszufiltern (UKB 2019)(UKB 2019).

3.1.5 ICD-10-Codes

Um Diagnosen gemäß den ICD-10-Codes zu ermitteln, durfte die UKB auf stationäre Krankenhausaufzeichnungen rückwirkend ab 1996 zugreifen (Elliott et al. 2008; UK Biobank Hospital inpatient data 2023).

3.1.6 Ende des Beobachtungszeitraums

Der Tod eines Teilnehmenden oder das Ende meiner Datenerfassung am 30.06.2020 markierten das Ende des Beobachtungszeitraums dieser Studie.

3.2 Diagnose des Reizdarmsyndroms

Um eine möglichst hohe Validität der Ergebnisse zu erzielen, beschränken sich die Analysen nicht auf eine Definition des Reizdarmsyndroms, sondern vergleichen zwei verschiedene Ansätze zur Klassifikation der Erkrankung bzw. der Identifikation von Erkrankten: Patienten mit einer ICD-10-Diagnose in der Krankenakte (ICD-10-RDS) und Patienten, die im Fragebogen angaben, bereits mit einem RDS diagnostiziert worden zu sein (selbstberichtetes RDS).

3.2.1 Patienten mit einem ICD-10-RDS

Ein ICD-10-RDS lag vor, wenn der ICD-10-Code „K58“ in der Krankenakte vergeben wurde. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten ohne diese eingetragene Diagnose.

3.2.2 Patienten mit einem selbstberichteten RDS

Eine selbstberichtete, vom Arzt diagnostizierte Reizdarmsyndrom-Diagnose wurde erfasst, wenn die Frage "Wurde bei Ihnen jemals ein Reizdarmsyndrom diagnostiziert?" im UKB-Fragebogen mit "Ja" beantwortet wurde. Die Kontrollgruppe bestand hier aus den Teilnehmern, die die entsprechende Frage mit "Nein" beantworteten.

3.3 Ausschlusskriterien

Um falsch-positive RDS-Diagnosen zu vermeiden, wurden 8531 (1,7%) Patienten von unseren Analysen ausgeschlossen, die in ihrer Krankenakte mindestens eine der folgenden klinischen Diagnosen aufwiesen: Morbus Crohn (K50), Colitis ulcerosa (K51) und Zöliakie (K90.0).

3.4 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden mittels ungepaartem, zweiseitigem t-Test analysiert und als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet und als absolute Häufigkeiten sowie als Odds Ratios (OR) mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Zunächst erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit einer ICD-10-kodierten RDS-Diagnose und Kontrollpersonen ohne entsprechende Kodierung in der Anamnese. Anschließend wurden Patienten mit einer selbstberichteten RDS-Diagnose mit Personen verglichen, die in dem Fragebogen angaben, nicht unter einem RDS zu leiden.

3.4.1 Morbiditätsanalysen

3.4.1.1 PheWAS-Analysen

Wie bereits beschrieben, wurden die in der Krankenakte eingetragenen ICD-10-Diagnosen eines jeden Teilnehmers während des Studienzeitraums durch die UKB aus der jeweiligen elektronischen Gesundheitsakte extrahiert. Doppelt eingetragene Diagnosen wurden entfernt.

Mithilfe des Programms R wurden die ICD-10-Codes in insgesamt 1.835 PheCodes (Krankheitsphänotypen) umgeschrieben, um Zusammenhänge zu Symptom- bzw. Krankheitskomplexen zu erfassen. Die Referenzgruppe der Analysen definierten diejenigen Patienten ohne den jeweiligen ICD-10-Code bzw. PheCode in der Anamnese.

Die PheWAS-Analyse wurde mit dem R-Paket „PheWAS 27“ durchgeführt und für die möglichen Störfaktoren Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Body-Mass-Index (BMI) adjustiert. Um den Alpha-Fehler bei multipler Testung ($n = 1835$ Krankheitsphänotypen) zu vermeiden, wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet (angepasstes Signifikanzniveau: $p < 0,05/1835$).

3.4.1.1.1 Sensitivitätsanalysen

Um die Sensitivität der Studie zu erhöhen, erstellte ich zusätzliche RDS-Subkohorten, mit denen ebenfalls PheWAS-Analysen zur Testung der Komorbidität durchgeführt wurden. Diese Analysen erfolgten sowohl mit einer Subkohorte, die die Rom-IV-Kriterien erfüllte (Rom-IV-RDS), als auch mit den einzelnen RDS-Untergruppen (RDS-D, RDS-O, RDS-M).

Die Subkohorte der Rom-IV-RDS-Patienten wurde ebenfalls mithilfe des UKB-Fragebogens zur Verdauungsgesundheit erstellt. Die betreffenden Fragen (siehe Kapitel 1.4) mussten entsprechend beantwortet worden sein (Anhang Tabelle 1).

Das Zutreffen der Rom-IV-Kriterien war für die Zuordnung zu den verschiedenen Subtypen das notwendige Kriterium. Die weitere Klassifizierung erfolgte dann nach den überrepräsentierten Symptomen: RDS-D bei überwiegendem Durchfall, RDS-O bei Obstipation und RDS-M, wenn beide Symptome auftraten.

3.4.2 Mortalitätsanalysen

Todesmeldungen mit Datum, das Alter zum Todeszeitpunkt und der primäre ICD-10-Code als Todesursache wurden von den nationalen Sterberegistern an die UKB übermittelt. Diese Daten nutzte ich für meine Analysen der Todesursachen der verschiedenen RDS-Patienten.

Zur Bewertung der Mortalität wurden ebenfalls mithilfe des Programms „R“ Analysen des konkurrierenden Risikos durchgeführt, wobei auch hier die Ergebnisse für die oben genannten Störfaktoren korrigiert wurden. Hazard Ratios (HR) mit dem spezifischen 95 %-KI wurden zur Darstellung der Assoziationen zwischen dem Auftreten eines RDS und spezifischen Todesursachen verwendet.

3.4.3 Metabolom-Analysen

Zur Untersuchung metabolomischer Daten von RDS-Patienten wurde ein NMR-basiertes metabolomisches Profiling bei einer zufällig ausgewählten Untergruppe (n=105.348) der UKB-Teilnehmer durchgeführt. Aus 207 Metaboliten wählte ich 60 Parameter aus, die im Kontext der Erkrankung, als Biomarker interessant sein könnten. Solche, die aus anderen zu berechnen sind, wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Die Analyse der Metabolite erfolgte durch die Berechnung der log₂-Fold-Changes zwischen RDS-Patienten und Kontrollen und mittels Durchführung von Regressionsanalysen auf log-transformierten Metabolit-Werten. Auch hier wurde eine Bonferroni-Korrektur zur Vermeidung des Alpha-Fehlers bei multipler Testung ($n = 60$ Metabolite) durchgeführt (angepasstes Signifikanzniveau: $p < 0,05/60$).

Zur genaueren Untersuchung des Serummetaboliten Glycoprotein Acetyls (GlycA) pro SD wurde sowohl die binäre logistische Regression zur Ermittlung des Erkrankungsrisikos als auch eine Cox-Regression zur Analyse des Mortalitätsrisikos durchgeführt. Alle Analysen wurden für Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und BMI adjustiert.

3.4.4 Softwaretools zur Datenauswertung

Die Datenanalysen erfolgten mit R Version 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing; Wien, Österreich), SPSS Statistics Version 26 (IBM; Armonk, NY, USA) und Prism Version 8 (GraphPad, LaJolla, CA, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich der ICD-10-RDS Kohorte und der Kohorte mit selbst-berichteter RDS-Diagnose

Innerhalb der UK Biobank Kohorte konnte ich 7656 (1.6%) Teilnehmer identifizieren, die in ihrer Patientenakte eine ICD-10 kodierte Reizdarmsyndrom-Diagnose aufwiesen. Patienten mit ICD-10-RDS waren laut meiner Analysen etwas älter (56.95, SD 7.87; 56.51, SD 8.1, Tabelle 1a) und hatten einen höheren objektiv gemessenen BMI (27.99 kg/m², SD 5.58; 26.78 kg/m², SD 4.89, Tabelle 1a) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als die Teilnehmer in der Kontrollgruppe. Entzündungswerte, die im Blut gemessen wurden (Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, C-reaktives Protein) waren ebenfalls signifikant höher in RDS-Patienten, obwohl keine zusätzliche Diagnose einer Chronisch-entzündlichen Darmerkrankung bestand, da diese zuvor ausgeschlossen wurde (Tabelle 1a).

Auffällig war zudem ein im Vergleich signifikant niedrigerer Vitamin-D-Spiegel (Tabelle 1a). Auch die Schlafdauer war in den RDS-Patienten mit 7.06h geringer als in der Kontrollgruppe, wo die Teilnehmer durchschnittlich 7.16h geschlafen haben (Tabelle 1a).

Tabelle 1: Übersicht über die Kohorte mit ICD-10-kodiertem RDS

a Kontinuierliche Variablen

Kontinuierliche Variablen	Variable	Gruppe	Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
Charakteristika	Alter (in Jahren)	Kontrolle	56,51 (8,100)	0,000001
		K58	56,95 (7,869)	
	BMI (kg/m ²)	Kontrolle	27,431 (4,789)	6,8691E-18
		K58	27,987 (5,577)	
	Gewicht (kg), Impedanz	Kontrolle	78,09 (15,892)	4,7161E-19
		K58	76,37 (16,412)	
Serum Parameter	Schlafdauer (h)	Kontrolle	7,16 (1,105)	2,914E-09
		K58	7,06 (1,395)	
	Erythrozyten (10 ¹² Zellen/l)	Kontrolle	4,5198 (0,417)	4,77E-116
		K58	4,409 (0,34)	
	Hb-Konzentration (g/dl)	Kontrolle	14,185 (1,245)	2,4917-145
		K58	13,814 (1,19)	
	Thrombozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	252,592 (59,767)	1,4286E-44
		K58	263,009 (62,853)	
	Leukozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	6,878 (2,053)	6,5468E-16
		K58	7,0596 (1,889)	
	Lymphozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	1,97 (1,15)	0,00004
		K58	2,03 (0,71)	
	Monozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	0,475 (0,218)	0,000019
		K58	0,464 (0,187)	
	Neutrophile (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	4,22 (1,413)	9,12E-15
		K58	4,358 (1,496)	
	AP (U/l)	Kontrolle	83,49 (26,060)	3,0341E-22
		K58	86,86 (28,915)	
	ALT (U/l)	Kontrolle	23,55 (14,156)	0,000197
		K58	22,92 (13,944)	
	AST (U/l)	Kontrolle	26,21 (10,630)	0,063
		K58	25,98 (9,711)	
	Bilirubin gesamt (umol/l)	Kontrolle	9,14 (4,43)	1,295E-62
		K58	8,33 (4,01)	
	GGT (U/l)	Kontrolle	37,3 (41,66)	0,024
		K58	38,5 (44,69)	
	C-reaktives Protein (mg/l)	Kontrolle	2,57 (4,312)	5,8298E-28
		K58	3,25 (5,187)	
	HbA1c (mmol/mol)	Kontrolle	36,48 (5,728)	0,09
		K58	37,21 (6,641)	
	Vit D (nmol/l)	Kontrolle	48,6 (21,083)	0,005
		K58	47,87 (21,341)	

b Kategoriale Variablen

Kategoriale Variablen	Variable	Antworten	Kontrollen, Anzahl	K58, Anzahl	p-Wert	OR	95% KI
Charakteristika allgemein	Geschlecht	Weiblich	262 884	5816	0	0,372	0,35-0,39
		Männlich	223 433	1840			
Charakteristika bezogen auf den Lebensstil	Gegenwärtiges Rauchen	Nein	433 843	6726	5,83E-11		
		Gelegentlich	37 858	744			
		Ja	13 339	165			
	Raucher Status	Gegenwärtig	265 366	4022	0,000057		
		Früher	166 905	2676			
		Niemals	51 197	909			
Ethnizität	Ethnische Herkunft	1 Europäisch	551	8	9,77E-08		
		2 Gemischt	48	1			
		3 Asiatisch oder Asiatisch-Britisch	42	1			
		4 Afrikanisch oder Afrikanisch-Britisch	27	0			
		5 Chinesisch	1561	8			
		6 Andere ethnische Gruppe	4445	60			
		1001 Britisch	427995	6901			
		1002 Irisch	12770	189			
		1003 sonstige europäische Herkunft	15898	215			
		2001 Afrikanisch-Karibisch	604	7			
		2002 Europäisch-Afrikanisch	411	8			
		2003 Europäisch und Asiatisch	811	12			
		2004 andere gemischte Herkunft	1011	14			
		3001 Indisch	5781	55			
		3002 Pakistanisch	1792	16			
		3003 Bengalisch	230	2			
		3004 sonstige asiatische Herkunft	1771	21			
		4001 Karibisch	4399	75			
		4002 Afrikanisch	3364	18			
		4003 Andere afrikanische Herkunft	120	3			

(Seeling et al. 2023)

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; GGT, Gamma-GT; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom; Vit D, Vitamin D

c Ausgewertete Antworten auf ausgewählte Fragen des UKB-Fragebogens zur gastrointestinalen Gesundheit der Kohorte mit ICD-10-kodiertem RDS

Ausgewählte Fragen	Antworten	Kontrollen, Anzahl	K58, Anzahl	p-Wert	OR	95% KI
Häufigkeit von Bauchschmerzen in den letzten 3 Monaten	0	79 652	237	0		
	1	33 625	243			
	2	10 911	132			
	3	21 979	549			
	4	5689	169			
	5	13 981	729			
	6	3658	310			
Abdominale Beschwerden in den letzten 6 Monaten oder länger	Nein	43 954	360	3,59E-189	4,732	4,22-5,3
	Ja	45 588	1767			
Schwere der aktuellen Bauchschmerzen	0	339	5	5,40E-117		
	1	5044	49			
	2	8869	160			
	3	8458	243			
	4	5184	167			
	5	6002	255			
	6	4862	226			
	7	4646	302			
	8	2738	193			
	9	789	72			
	10	461	65			
Anzahl der Tage mit Bauchschmerzen innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen	0	3949	37	2,98E-123		
	1	13 973	216			
	2	9129	298			
	3	5671	237			
	4	3019	149			
	5	3431	209			
	6	1838	116			
	7	1873	119			
	8	1631	137			
	9	886	81			
	10	1730	125			
Gegenwärtige Beschwerden in Form von Meteorismus	Nein	131 149	868	0	5,928	5,45-6,45
	Ja	38129	1496			
Schwere des Meteorismus	0	308	5	1,74E-86		
	1	3114	43			
	2	6122	135			
	3	6363	161			
	4	4265	153			
	5	5800	234			
	6	4207	197			
	7	3942	217			
	8	2427	180			
	9	894	81			
	10	558	82			
Blutige Durchfälle zu Beginn der RDS-Symptome	Nein	8285	938	0,062	1,219	0,99-1,5
	Ja	819	113			
Durchschnittliche Anzahl der Stuhlgänge pro Tag	0	2730	82	6,73E-196		
	1	112753	1064			
	2	40558	690			
	3	9218	338			
	4	2078	111			
	5	573	37			
	6	249	12			
	7	72	2			
	8	45	7			
	9	7	0			
	10	26	2			
	11	1	0			
	12	5	0			
	13	1	0			
	14	2	0			
	15	4	0			
	16	1	0			
	20	2	0			
Langzeit-Antibiotika Therapie in der Kindheit	Nein	132 066	1437	4,06E-74	2,41	2,19-2,66
	Ja	22 002	577			
Geburt per Kaiserschnitt	Nein	155 708	2206	0,544	0,921	0,71-1,2
	Ja	4367	57			
Diagnose einer Zöliakie oder nicht-zöliakischer Glutensensitivität erhalten	Nein	166 114	2208	1,05E-42	3,616	2,97-4,4
	Ja	2268	109			
Diarrhö zu Beginn der RDS-Symptome	Nein	9002	815	5,56E-07	1,277	1,16-1,41
	Ja	9134	1056			
Schmerzen oder abdominale Beschwerden nur während der Menstruation	Nein	21 062	524	0,000052	0,219	0,098-0,49
	Ja	1100	6			
Behandlung bezüglich einer Angsterkrankung in Anspruch genommen	Nein	131 825	1354	1,65E-124	2,617	2,41-2,84
	Ja	37 390	1005			
Behandlung bezüglich einer depressiven Erkrankung in Anspruch genommen	Nein	128 558	1319	1,77E-113	2,5	2,3-2,71
	Ja	40 580	1041			
Mit einem RDS vom Arzt diagnostiziert worden	Nein	146 142	352	0	42,887	38,24-48,1
	Ja	18 674	1929			
Positive familiäre Anamnese bezüglich eines RDS	Nein	121 652	1045	3,05E-177	3,649	3,32-4,02
	Ja	23 350	732			
Diagnose einer infektiösen Erkrankung zu Beginn der RDS-Symptome	Nein	16 345	1623	0,000066	1,34	1,16-1,55
	Ja	1796	239			
Übelkeit/Erbrechen zu Beginn der RDS-Symptome	Nein	17 085	1730	0,022		
	Ja	1206	150			

(Seeling et al. 2023)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

20 603 (4.2%) der UKB-Teilnehmer haben via Fragebogen angegeben, bereits von einem Arzt die Diagnose eines Reizdarmsyndroms erhalten zu haben (selbstberichtetes RDS) (Tabelle 2a).

Verglichen mit den ICD-10-RDS Patienten waren diese Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung jünger als ihre Kontrollgruppe und wiesen keinen signifikanten Unterschied im BMI auf (Tabelle 1a,2a). Serum-Werte der Leukozyten, Neutrophilen Granulozyten und des CRP waren hier ebenfalls höher, der Vitamin-D-Spiegel niedriger als der der Kontrollpersonen (Tabelle 2a). Auch war hier die Schlafdauer verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant geringer (Tabelle 2a). Frauen hatten in beiden Patientengruppen ein größeres Risiko eines Reizdarmsyndroms als Männer (Tabelle 1a, 2a).

Vergleicht man die Antworten, die ICD-10-RDS Patienten und Patienten mit selbst berichtetem RDS auf dem Fragebogen zur Gesundheit des Verdauungssystems angegeben haben, zeigt sich, dass beide Patientengruppen sich in ihren Antworten bezüglich einiger Fragen signifikant von denen ihrer Kontrollgruppen unterschieden (Tabelle 1b, 2b): Unter anderem nahmen beide RDS-Gruppen signifikant häufiger eine Behandlung von Angstzuständen und/oder Depressionen in Anspruch oder ihnen wurde dazu geraten. Des Weiteren gaben sie signifikant häufiger an, eine Langzeitbehandlung mit Antibiotika in der Kindheit erhalten zu haben und eine positive Familienanamnese bezüglich des RDS aufzuweisen.

Um die 10% der RDS-Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben (8.9% selbst-berichtetes RDS, 12.9% ICD-10-RDS) gaben an, eine infektiöse Erkrankung gehabt zu haben, als die RDS-Symptome begonnen haben (Tabelle 1b, 2b).

Tabelle 2: Übersicht über die Kohorte mit selbstberichtetem RDS

a Kontinuierliche Variablen

Kontinuierliche Variablen	Variable	Gruppe	Mittelwert (Standardabweichung)	p-Wert
Charakteristika	Alter (in Jahren)	Kontrolle	56,01 (7,71)	5,90E-55
		selbst-berichtetes RDS	55,06 (7,7)	
	BMI (kg/m ²)	Kontrolle	26,77 (4,51)	0,928
		selbst-berichtetes RDS	26,78 (4,89)	
Serum Parameter	Gewicht (kg), Impedanz	Kontrolle	77,11 (15,37)	9,58E-95
		selbst-berichtetes RDS	74,62 (15,35)	
	Schlafdauer (h)	Kontrolle	7,17 (0,97)	5,03E-15
		selbst-berichtetes RDS	7,11 (1,09)	
	Erythrozyten (10 ¹² Zellen/l)	Kontrolle	4,51 (0,4)	1,03E-205
		selbst-berichtetes RDS	4,42 (0,39)	
	Hb-Konzentration (g/dl)	Kontrolle	14,18 (1,21)	7,60E-255
		selbst-berichtetes RDS	13,87 (1,14)	
	Thrombozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	250,32 (57,76)	1,66E-56
		selbst-berichtetes RDS	257,67 (58,87)	
	Leukozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	6,67 (1,96)	0,0000011049
		selbst-berichtetes RDS	6,76 (1,76)	
	Lymphozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	1,93 (1,13)	0,000007
		selbst-berichtetes RDS	1,92 (0,73)	
	Monozyten (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	0,47 (0,22)	4,50E-14
		selbst-berichtetes RDS	0,45 (0,19)	
	Neutrophile (10 ⁹ Zellen/l)	Kontrolle	4,08 (1,32)	1,44E+03
		selbst-berichtetes RDS	4,14 (1,36)	
	AP (U/l)	Kontrolle	80,94 (23,83)	1,22E-03
		selbst-berichtetes RDS	81,95 (24,99)	
	ALT (U/l)	Kontrolle	22,87 (13,3)	3,80E-08
		selbst-berichtetes RDS	22,17 (13,06)	
	AST (U/l)	Kontrolle	25,8 (9,61)	1,83E+03
		selbst-berichtetes RDS	25,33 (8,95)	
	Bilirubin gesamt (umol/l)	Kontrolle	9,34 (4,52)	2,95E-64
		selbst-berichtetes RDS	8,77 (4,3)	
	GGT (U/l)	Kontrolle	34,08 (34,36)	0,000025
		selbst-berichtetes RDS	32,97 (33,31)	
	C-reaktives Protein (mg/l)	Kontrolle	2,21 (3,83)	2,89E-09
		selbst-berichtetes RDS	2,43 (4,03)	
	HbA1c (mmol/mol)	Kontrolle	36,15 (5,3)	0,358
		selbst-berichtetes RDS	35,99 (4,97)	
	Vit D (nmol/l)	Kontrolle	49,46 (20,71)	0,069
		selbst-berichtetes RDS	49,16 (20,75)	

b Kategoriale Variablen

Kategoriale Variablen	Variable	Antworten	Kontrollen, Anzahl	selbst-berichtetes RDS, Anzahl	p-Wert	OR	95% KI
Charakteristika allgemein	Geschlecht	Weiblich	79580	15227	0	0,42	0,41-0,43
		Männlich	66914	5376			
Charakteristika bezogen auf den Lebensstil	Gegenwärtiges Rauchen	Nein	135902	19010	1,90E-05		
		Gelegentlich	6962	1125			
		Ja	3517	457			
	Raucher Status	Gegenwärtig	84506	11810	0,025		
		Früher	51152	7173			
		Niemals	10479	1582			
Ethnizität	Ethnische Herkunft	1 Europäisch	127	12	0,002		
		2 Gemischt	11	0			
		3 Asiatisch oder Asiatisch-Britisch	5	0			
		5 Chinesisch	341	29			
		6 Andere ethnische Gruppe	769	92			
		1001 Britisch	132640	18781			
		1002 Irisch	3521	480			
		1003 sonstige europäische Herkunft	5488	731			
		2001 Afrikanisch-Karibisch	140	25			
		2002 Europäisch-Afrikanisch	90	20			
		2003 Europäisch und Asiatisch	272	37			
		2004 andere gemischte Herkunft	251	44			
		3001 Indisch	852	93			
		3002 Pakistanisch	160	28			
		3003 Bengalisch	16	3			
		3004 sonstige asiatische Herkunft	241	32			
		4001 Karibisch	631	91			
		4002 Afrikanisch	417	34			
		4003 Andere afrikanische Herkunft	18	4			

(Seeling et al. 2023)

Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Mass-Index; GGT, Gamma-GT; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom; Vit D, Vitamin D

c Ausgewertete Antworten auf ausgewählte Fragen des UKB-Fragebogens zur gastrointestinalen Gesundheit der Kohorte mit selbstberichtetem RDS

Ausgewählte Fragen	Antworten	Kontrollen, Anzahl	selbst-berichtetes RDS, Anzahl	p-Wert	OR	95% KI
Häufigkeit von Bauchschmerzen in den letzten 3 Monaten	0	75998	3084	0		
	1	30362	2678			
	2	9221	1397			
	3	16529	4833			
	4	3942	1585			
	5	8436	5214			
	6	1852	1787			
Abdominale Beschwerden in den letzten 6 Monaten oder länger	Nein	39 325	3754	0,00E+00	4,658	4,48-4,84
	Ja	30 790	13 691			
Schwere der aktuellen Bauchschmerzen	0	309	30	0,00E+00		
	1	4310	595			
	2	6973	1637			
	3	6190	2048			
	4	3495	1526			
	5	3807	2057			
	6	2983	1757			
	7	2613	2023			
	8	1414	1320			
	9	394	414			
	10	222	269			
Anzahl der Tage mit Bauchschmerzen innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen	0	3459	413	0,00E+00		
	1	11121	2464			
	2	6379	2498			
	3	3578	1961			
	4	1807	1174			
	5	1978	1398			
	6	977	841			
	7	1000	839			
	8	858	784			
	9	453	434			
	10	927	798			
Gegenwärtige Beschwerden in Form von Meteorismus	Nein	120 289	9080	0	5,863	5,69-6,05
	Ja	25 887	11 457			
Schwere des Meteorismus	0	265	38	0,00E+00		
	1	2642	391			
	2	4859	1102			
	3	4712	1489			
	4	2916	1245			
	5	3713	1940			
	6	2577	1532			
	7	2270	1603			
	8	1227	1194			
	9	413	502			
	10	196	390			
Blutige Durchfälle zu Beginn der RDS-Symptome	Nein		9223			
	Ja		932			
Durchschnittliche Anzahl der Stuhlgänge pro Tag	0	2141	549	0,00E+00		
	1	101022	10118			
	2	33682	6200			
	3	6636	2426			
	4	1349	699			
	5	353	219			
	6	138	100			
	7	34	34			
	8	21	23			
	9	3	3			
	10	18	9			
	11	1	0			
	12	5	0			
	13	1	0			
	14	1	1			
	15	3	1			
	16	1	0			
	20	1	1			
Langzeit-Antibiotika Therapie in der Kindheit	Nein	117 040	13 261	0,00E+00	2,339	2,25-2,43
	Ja	17 149	4545			
Geburt per Kaiserschnitt	Nein	134 499	18 990	0,046	1,095	1,002-1,097
	Ja	3719	575			
Diagnose einer Zöliakie oder nicht-zöliakischer Glutensensitivität erhalten	Nein	113 372	6833	0	6,932	6,72-7,15
	Ja	32 837	13 720			
Diarrhö zu Beginn der RDS-Symptome	Nein	144 413	19 352	0,00E+00	4,618	4,24-5,03
	Ja	1401	867			
Schmerzen oder abdominelle Beschwerden nur während der Menstruation	Nein		9827			
	Ja		10190			
Behandlung bezüglich einer Angsterkrankung in Anspruch genommen	Nein	117 588	12 310	0,00E+00	2,745	2,66-2,83
	Ja	28 552	8205			
Behandlung bezüglich einer depressiven Erkrankung in Anspruch genommen	Nein	114 283	12 320	0,00E+00	2,389	2,32-2,46
	Ja	31 793	8189			
Positive familiäre Anamnese bezüglich eines RDS	Nein	111 796	8955	0,00E+00	4,364	4,21-4,53
	Ja	17 133	5989			

(Seeling et al. 2023)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

4.2 Morbidität in RDS-Patienten

4.2.1 Vergleich der PheWAS-Analysen von ICD-10-RDS Patienten und Patienten mit selbstberichtetem RDS

Um eine möglichst weit gefasste Untersuchung potenzieller Komorbiditäten des Reizdarmsyndroms zu erhalten, führte ich eine PheWAS-Analyse durch, korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI, und Ethnischer Herkunft.

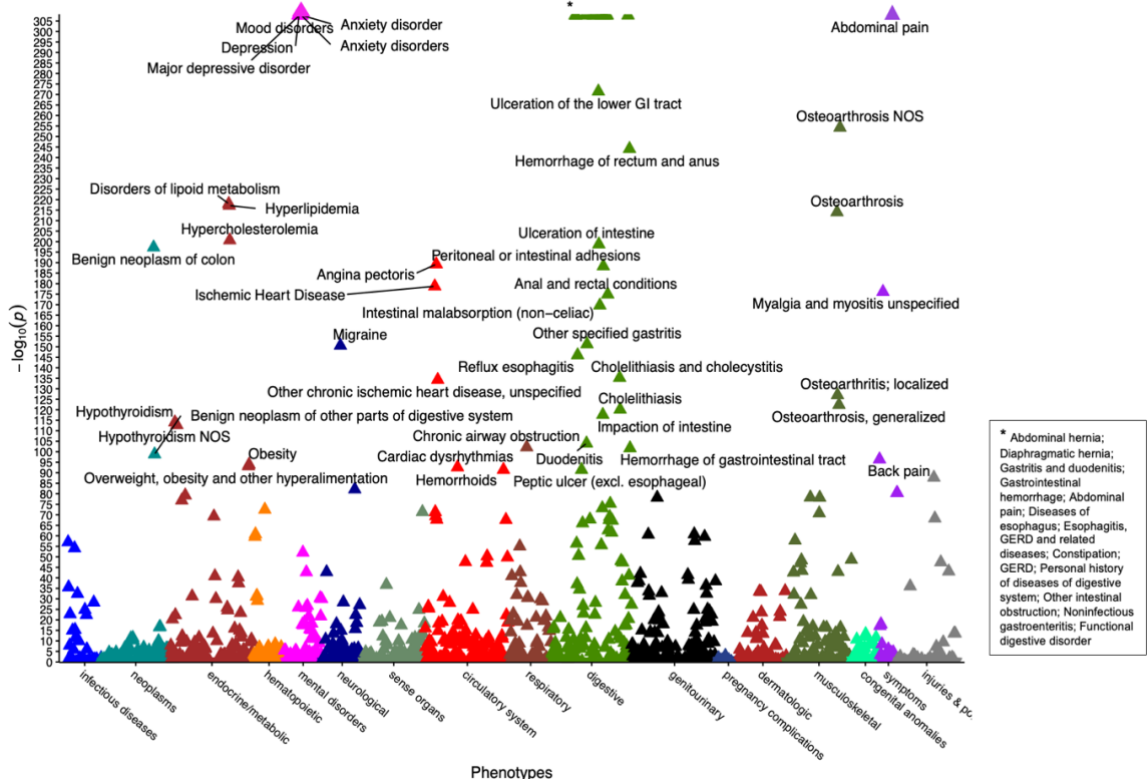


Abbildung 2: PheWAS-Analyse der Kohorte mit ICD-10-RDS korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.

Der Manhattan-Plot zeigt die angepassten $-\log_{10}(p\text{-Werte})$ aller untersuchten PheCodes im Hinblick auf deren Auftretenshäufigkeit. Besonders signifikante PheCodes mit einem $p\text{-Wert} < 10^{-30}$ sind hervorgehoben. Die auf- und abwärts gerichteten Pfeile zeigen, ob der jeweilige PheCode bei Patienten mit RDS über- oder unterrepräsentiert ist.

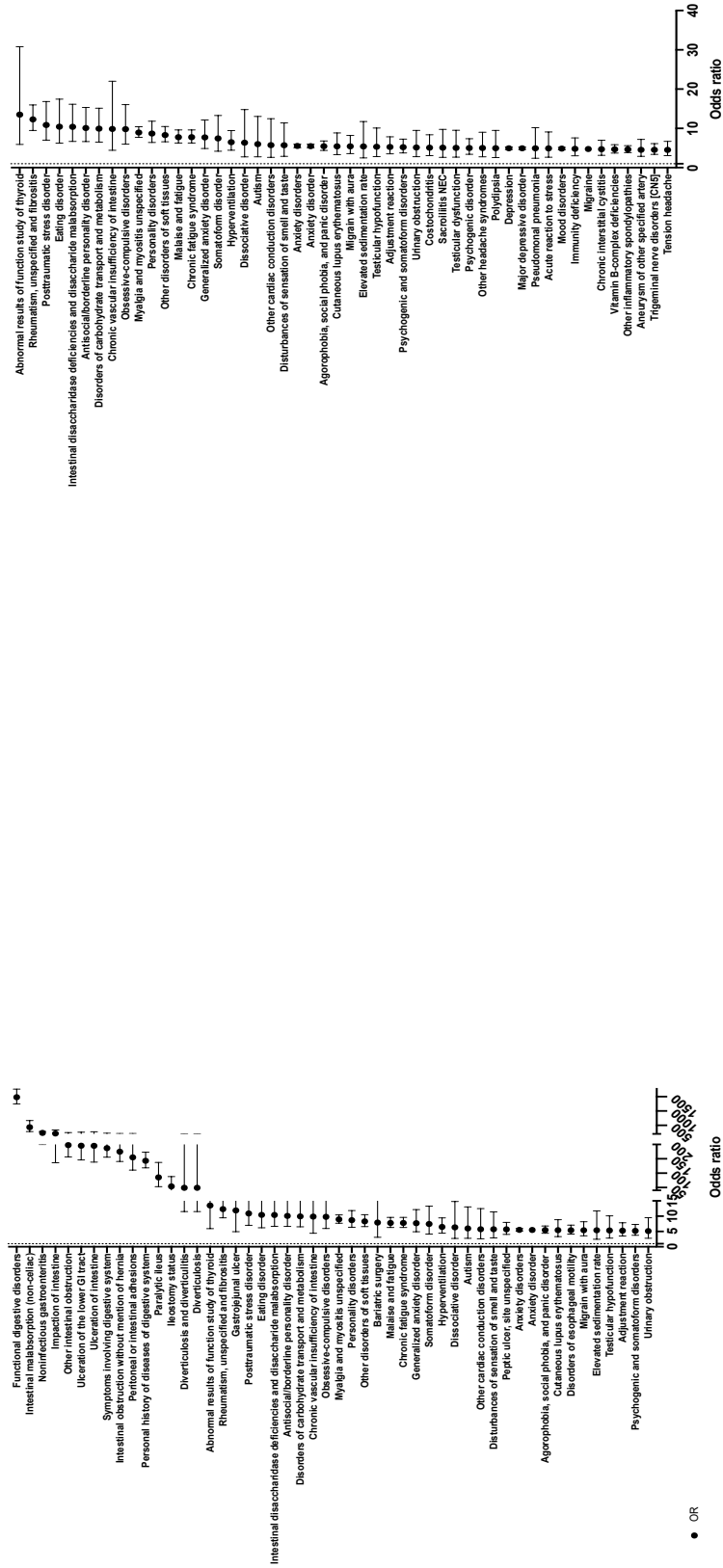
In der Patientengruppe mit ICD-10-RDS waren nach Bonferroni Korrektur 553 PheCodes (disease phenotypes) signifikant überrepräsentiert (Anhang Tabelle 2). Erkrankungen gastrointestinaler Genese gehörten zu den Diagnosen, die am stärksten assoziiert waren, was die Validität der Analyse bestätigt (Anhang Tabelle 2, Abb. 2, 3a).

Hierzu zählen neben vielen weiteren die GERD (OR=4.9 [95%KI 4.6-5.2]), die Atrophie Gastritis (OR=4.9 [95%KI 3.4-7.1]) und die Ösophagitis (OR=4.0 [95%KI 3.8-4.3]) (Anhang Tabelle 2). Darüber hinaus waren psychiatrische, muskuloskelettale, endokrine und neurologische Diagnosen häufig (Anhang Tabelle 2, Abb. 2, 3b). Zu den PheCodes, die am stärksten überrepräsentiert waren, gehören, neben gastrointestinalen Diagnosen, Funktionsanomalien der Schilddrüse (OR=13.5 [95%KI 5.9-30.8]), Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (OR=12.3 [95%KI 9.5-16.0]), die Posttraumatische Belastungsstörung (OR=10.9 [95%KI 7.0-16.9]) und Essstörungen im Allgemeinen (OR=10.4 [95%KI 6.2-17.5]) (Anhang Tabelle 2, Abb. 2,3b). Außerdem waren, wie zu erwarten, weitere psychiatrische Erkrankungen häufig, darunter die Borderline Persönlichkeitsstörung (OR=10.1 [95%KI 6.7-15.3]), die Generalisierte Angststörung (OR=7.7 [95%KI 4.9-12.2]), die Somatoforme Störung (OR=7.5 [95%KI 4.2-13.3]) und der Autismus (OR=6.0 [95%KI 2.8-13.0]) (Anhang Tabelle 2). Auch die Depression wurde als häufige Erkrankung herausgestellt (OR=4.9 [95%KI 4.6-5.3]) (Anhang Tabelle 2).

Verschiedene chronische Schmerzerkrankungen konnte ich als häufige Komorbiditäten bestätigen, darunter Myalgien und Myositiden (OR=8.96 [95%KI 7.7-10.4]), Migräne mit und ohne Aura (OR=5.4 [95%KI 3.6-8.2] / OR=4.8 [95%KI 4.2-5.3]), die Trigeminusneuralgie (OR= [95%KI 3.4-6.1]) und Spannungskopfschmerzen (OR=4.5 [95%KI 3.1-6.7]) (Anhang Tabelle 2), sowie das Chronische Fatigue Syndrom (OR=7.8 [95%KI 6.3-9.6]). Rheumatologische Erkrankungen, wie der Kutane (OR=5.4 [95%KI 3.3-8.9]) oder Systemische Lupus erythematodes (OR=3.7 [95%KI 2.6-5.3]), das Sicca-Syndrom (OR=4.3 [95%KI 3.2-5.6]), das Raynaud-Syndrom (OR=4.4 [95%KI 3.6-5.3]) und die Psoriasis-Arthritis (OR=3.6 [2.7-4.8]) sind ebenfalls überrepräsentiert gewesen (Anhang Tabelle 2). Wie auch zuvor schon berichtet, wurde dann auch in der PheWAS-Analyse ein erhöhtes Risiko eines Vitamin D-Mangels (OR=3.7 [95%KI 3.0-4.7]) aber auch einer Vitamin B Komplex-Mangels (OR=4.7 [95%KI 3.7-5.8]) gesehen (Anhang Tabelle 2).

Zudem waren verschiedene endokrinologische Erkrankungen überrepräsentiert, wie die Hypothyreose (OR=2.4 [95%KI 2.2-2.5]), der Diabetes mellitus (Typ 2 OR=2.2 [95%KI 2.0-2.3], Typ 1 (OR=2.1 [95%KI 1.7-2.5]) und das Polyzystische Ovarialsyndrom (OR=3.4 [95%KI 2.2-5.2]) (Anhang Tabelle 2).

Auch respiratorische Erkrankungen, darunter die allergische Rhinitis (OR=3.2 [95%KI 2.5-4.2]), die Chronische Sinusitis (OR=2.9 [95%KI 2.5-3.5]) und die chronische obstruktive Bronchitis (OR=2.7 [95%KI 2.3-3.2]) traten in der RDS-Patientengruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe (Anhang Tabelle 2). Die ICD-10-RDS Patienten wiesen auch ein erhöhtes Risiko für Hauterkrankungen wie die Atopische Dermatitis (OR=3.0 [95%KI 2.5-3.5]), den Herpes zoster (OR=3.3 [95%KI 2.3-4.6]) oder die Psoriasis vulgaris (OR= 3.0 [95%KI 2.5-3.6]) auf (Anhang Tabelle 2). Spannend war außerdem zu sehen, dass auch Diagnosen und Störungen in Bezug auf die Sinneswahrnehmung und den Schlaf überrepräsentiert waren, darunter der Tinnitus (OR=3.9 [95%KI 2.9-5.3]), Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns (OR=5.7 [95%KI 2.9-11.4]) oder Schlafstörungen (OR=2.5 [95%KI 1.9-3.3]) (Anhang Tabelle 2). Letzteres verifiziert auch unsere Ergebnisse des T-Tests, die eine verringerte Schlafdauer der RDS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen zeigten (Tabelle 1a). Entsprechend der Literatur zeigte sich auch eine Assoziation zu dem Auftreten einer Chronisch interstitiellen Zystitis (OR=4.7 [95%KI 3.2-7.0], Anhang Tabelle 2) (Nickel et al. 2010; Chelimsky et al. 2012; Martínez-Martínez et al. 2014). Auch einige neoplastische Erkrankungen, wie der maligne Knochentumor (OR=2.6 [95%KI 1.6-4.0]), das Multiple Myelom (OR=2.3 [95%KI 1.6-3.4]) und die Leukämie (OR=1.8 [95%KI 1.4-2.4]) waren in ICD-10-RDS Patienten überrepräsentiert (Anhang Tabelle 2).



© Katharina Seeling, erstellt mit Prism

Abbildung 3: Die 50 am stärksten überrepräsentierten PheCodes bei Patienten mit ICD10-RDS

a unter Einschluss aller PheCodes

b unter Ausschluss gastrointestinaler PheCodes

Odds Ratios (ORs) und 95%-Konfidenzintervalle (KIs) pro Standardabweichung (SD) werden angegeben, dabei nur PheCodes, die nach Bonferroni-Korrektur statistisch signifikant sind. Abkürzungen: OR, Odds Ratio

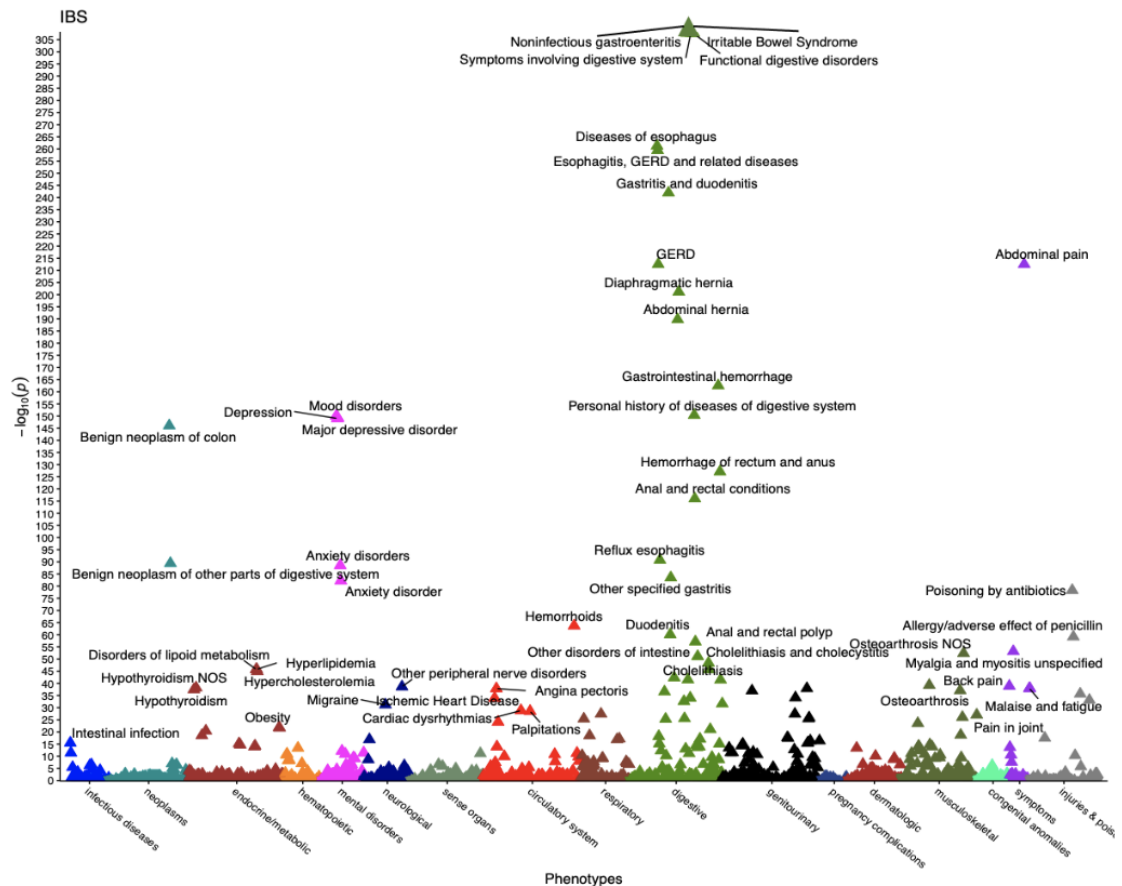


Abbildung 4: PheWAS-Analyse der Kohorte mit selbstberichtetem RDS korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.

Der Manhattan-Plot zeigt die angepassten $-\log_{10}(p)$ -Werte aller untersuchten PheCodes im Hinblick auf deren Auftretenshäufigkeit. Besonders signifikante PheCodes mit einem p -Wert $<10^{-30}$ sind hervorgehoben. Die auf- und abwärts gerichteten Pfeile zeigen, ob der jeweilige PheCode bei Patienten mit RDS über- oder unterrepräsentiert ist.

Abkürzungen: GERD, Gastroösophageale Refluxkrankheit

In der PheWAS-Analyse der Patienten mit selbstberichteter RDS-Diagnose waren nach Bonferroni-Korrektur 247 PheCodes signifikant überrepräsentiert, wovon sich 243 mit denen der ICD-10-RDS Gruppe überschneiden (Anhang Tabelle 3, Abb. 4).

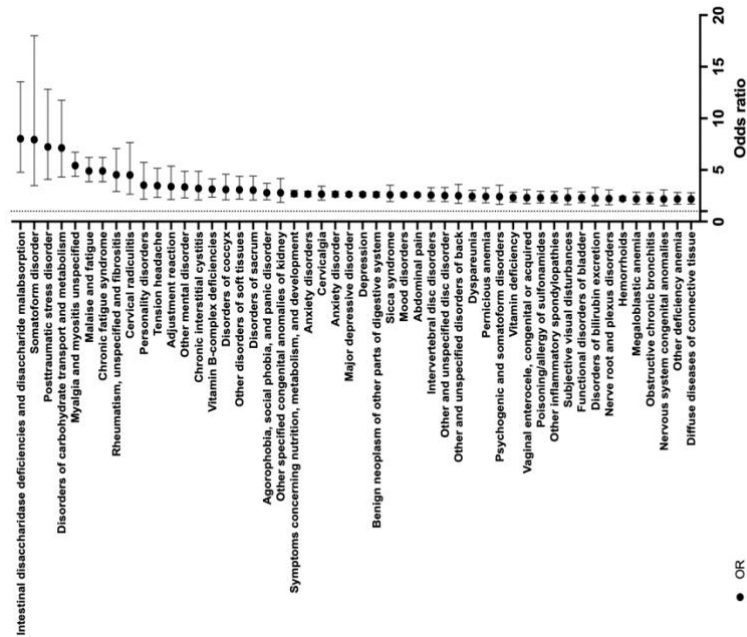
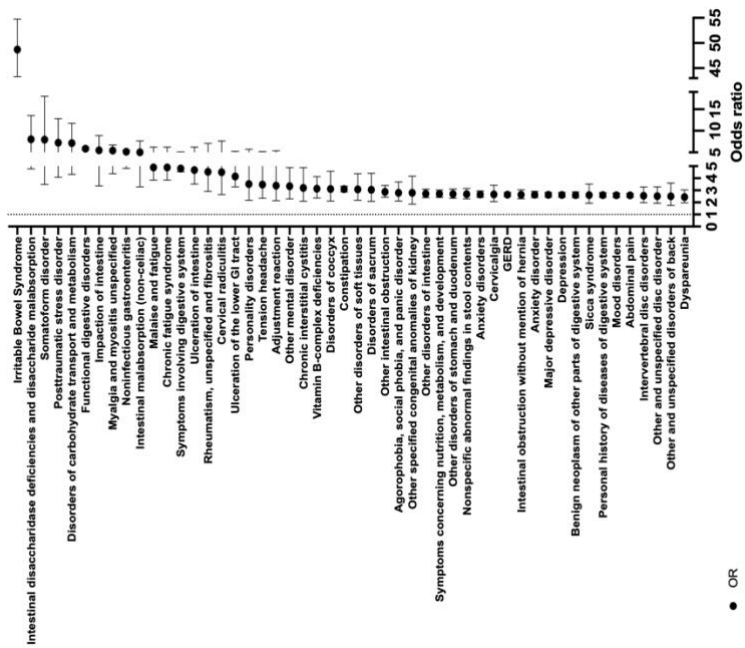
Neben gastrointestinalen Erkrankungen waren u.a. die Somatoforme Störung (OR=7.9 [95%KI 3.5-18.0]), die Posttraumatische Belastungsstörung (OR=7.2 [95%KI 4.1-12.8]), Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (OR=7.1 [95%KI 4.3-11.8]) und ebenso Myalgien und Myositiden (OR=5.4 [95%KI 4.4-6.7]) die am stärksten assoziierten Diagnosen (Anhang Tabelle 3, Abb. 5a/b).

Die Ergebnisse der ICD-10-RDS Patientengruppe konnten hier größtenteils bestätigt werden, darunter die verschiedenen muskuloskelettalen, endokrinen, dermatologischen, respiratorischen und urogenitalen Diagnosen, auch wenn in der selbstberichteten RDS-Gruppe insgesamt deutlich weniger PheCodes signifikant überrepräsentiert waren und die Patienten damit offensichtlich weniger schwer krank (Anhang Tabelle 2, 3, Abb. 2, 4). Auch hier waren psychische Diagnosen wie die Persönlichkeitsstörung (OR=3.5 [95%KI 2.2-5.7]), Agoraphobie/ soziale Phobie und Panikstörung (OR=2.8 [95%KI 2.1-3.7]), die Angststörung (OR=2.7 [95%KI 2.4-2.9]) und die Depression (OR=2.6 [95%KI 2.4-2.8]) mit dem RDS assoziiert (Anhang Tabelle 3).

Für rheumatologische Diagnosen wie das Sicca-Syndrom (OR=2.6 [95%KI 1.9-3.5]), oder das Raynaud-Syndrom (OR=1.9 [95%KI 1.5-2.3]), aber auch für respiratorische Erkrankungen wie der Chronische Bronchitis (OR=2.2 [95%KI 1.7-2.8]) oder Sinusitis (OR=2.1 [95%KI 1.8-2.4]) konnte ich ein höheres Risiko feststellen.

Interessant zu sehen ist, dass neoplastische Erkrankungen hier deutlich schwächer vertreten waren und lediglich ein erhöhtes Risiko für benigne Neoplasmen bestand (Anhang Tabelle 3, Abb. 4).

Die Migräne (OR=2.2 [95%KI 1.9-2.5]) und Schlafstörungen (OR=2.0 [95%KI 1.6-2.5]) waren auch hier überrepräsentiert (Anhang Tabelle 3), genauso das CFS (OR=7.8 [95%KI 6.3-9.6]) und Chronische Schmerzsyndrome. Auch für das Auftreten einer Hypothyreose (OR=1.6 [95%KI 1.5-1.7]) konnte ich hier ein erhöhtes Risiko bestätigen (Anhang Tabelle 3).



© Katharina Seeling, erstellt mit Prism

Abbildung 5: Die 50 am stärksten überrepräsentierten PheCodes bei Patienten mit selbstberichtetem RDS

a unter Einschluss aller PheCodes

b unter Ausschluss gastrointestinaler PheCodes

Odds Ratios (ORs) und 95% Konfidenzintervalle (KIs) pro Standardabweichung (SD) werden angegeben, dabei nur PheCodes, die nach Bonferroni-Korrektur statistisch signifikant sind. Abkürzungen: OR, Odds Ratio

4.2.2 Sentivitätsanalysen

4.2.2.1 PheWAS-Analyse der Patienten, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen

Um die Validität der Ergebnisse zu überprüfen, führte ich die PheWAS-Analyse ebenfalls in der Patientengruppe durch, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen (Abb. 6). Nach Bonferroni-Korrektur waren noch 304 PheCodes signifikant überrepräsentiert (Anhang Tabelle 4, Abb. 7). 281 PheCodes überschnitten sich mit den signifikanten PheCodes der ICD-10 RDS-Patientengruppe (Abb. 7). Auch hier konnten die meisten der assoziierten Diagnosen bestätigt werden.

Auffällig war in dieser Gruppe, dass gastrointestinale Krebserkrankungen, wie das Ösophaguskarzinom (OR=3.0 [95%KI 1.9-4.7]) oder das Kolorektale Karzinom (OR=2.1 [95%KI 1.6-2.9]) mit dem RDS assoziiert waren, was in den anderen beiden Gruppen nicht beobachtet werden konnte (Anhang Tabelle 4).

Insgesamt überschnitten sich die drei Gruppen in 220 PheCodes (Abb. 7).

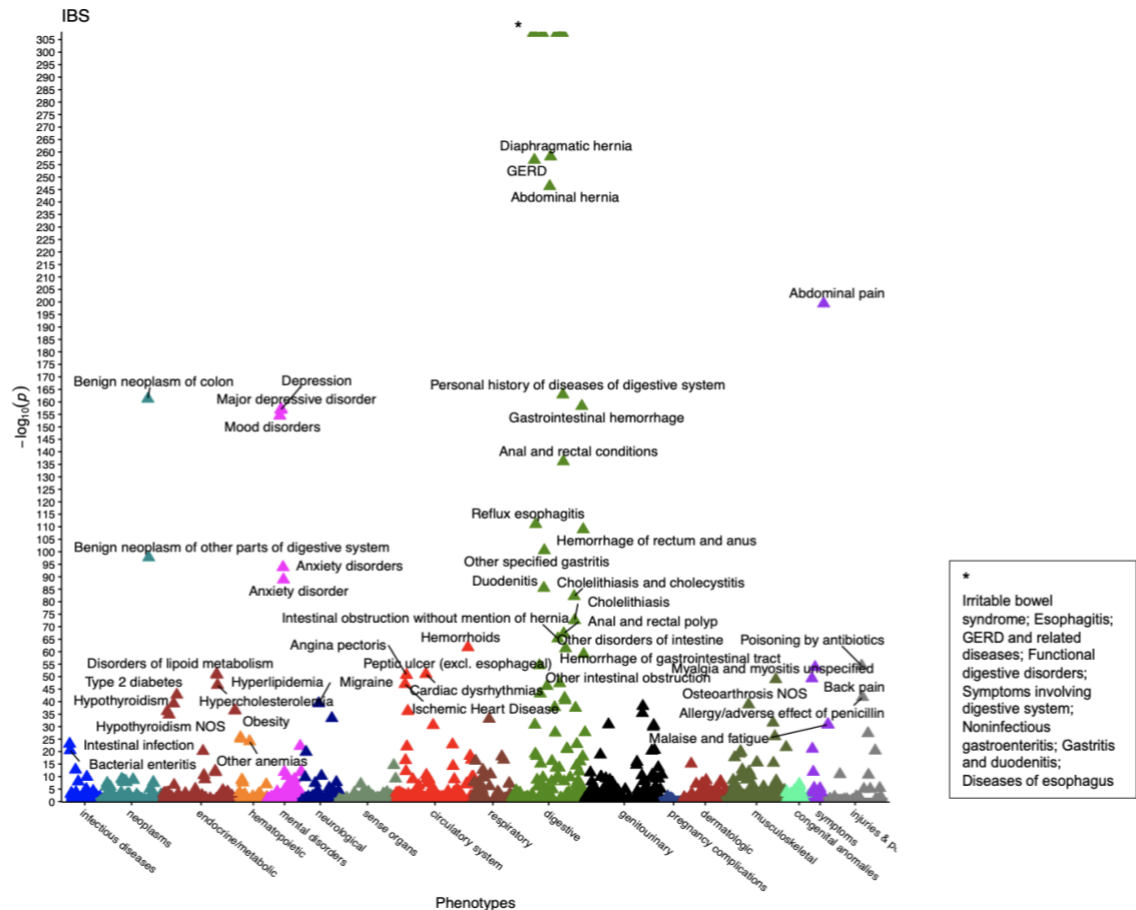
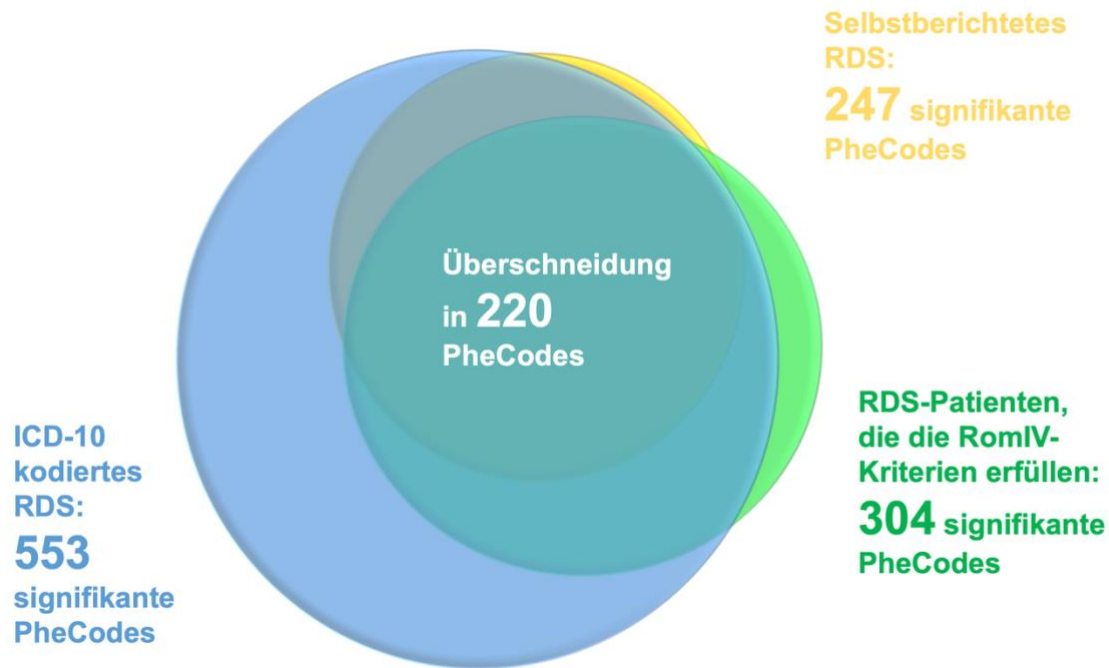


Abbildung 6: PheWAS-Analyse der RDS-Patienten, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen, korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.

Der Manhattan-Plot zeigt die angepassten $-\log_{10}(p\text{-Werte})$ aller untersuchten PheCodes im Hinblick auf deren Auftretenshäufigkeit. Besonders signifikante PheCodes mit einem $p\text{-Wert} < 10^{-30}$ sind hervorgehoben. Die auf- und abwärts gerichteten Pfeile zeigen, ob der jeweilige PheCode bei Patienten mit RDS über- oder unterrepräsentiert ist.

Abkürzungen: GERD, Gastroösophageale Refluxkrankheit



© Katharina Seeling, erstellt mit PowerPoint

Abbildung 7: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen ICD-10-RDS Patienten, Patienten mit selbstberichtetem RDS und RDS-Patienten, die die Rom-IV-Kriterien erfüllen

Abkürzungen: RDS, Reizdarmsyndrom

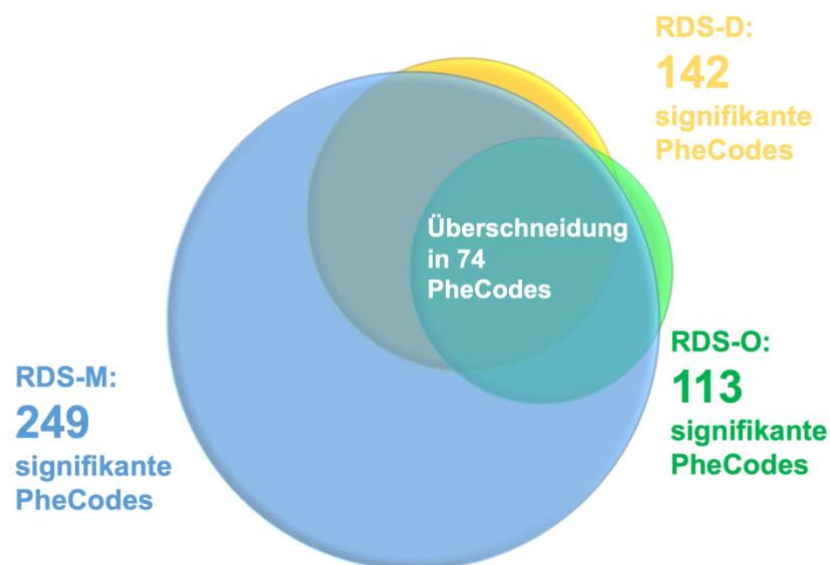
4.2.2.2 Vergleich der PheWAS-Analysen der verschiedenen RDS-Subtypen

Um herauszufinden, ob sich das Auftreten verschiedener Komorbiditäten oder koexistierender Erkrankungen in den unterschiedlichen Reizdarm-Subgruppen unterscheidet, habe ich die PheWAS-Analyse zusätzlich mit den drei Subtypen (RDS-M, RDS-D und RDS-O) durchgeführt. Die drei Subtypen überschneiden sich in 74 PheCodes (Abb. 8) und auch hier konnten die meisten gastrointestinalen, psychiatrischen, endokrinen und muskuloskelettalen Diagnosen bestätigt werden, die bereits in den vorherigen Analysen als signifikant überrepräsentiert herausgestellt werden konnten (Anhang Tabelle 5-7, Abb. 9).

Vergleicht man die Ergebnisse innerhalb der drei Subtypen, fällt auf, dass einige endokrine Erkrankungen, wie der Diabetes mellitus, Vitamin-Mangelzustände und Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die bei RDS-M und RDS-D Patienten häufig auftraten (Anhang Tabelle 5,6), nicht mit dem RDS-O assoziiert waren (Anhang Tabelle 7).

Bei den psychischen Erkrankungen fällt auf, dass bei allen drei Subtypen das Risiko für eine Angststörung oder Depression größer war im Vergleich zur Kontrollgruppe (Anhang Tabelle 5-7). Bei den RDS-O Patienten waren darüber hinaus aber keine weiteren mentalen Störungen überrepräsentiert (Anhang Tabelle 7).

Für rheumatologische bzw. dermatologische Erkrankungen wie dem Sicca-Syndrom oder der Psoriasis vulgaris war das Risiko bei RDS-M Patienten erhöht (Anhang Tabelle 5), bei RDS-D oder RDS-O Patienten hingegen nicht (Anhang Tabelle 6,7). Rheumatische Erkrankungen generell waren nicht mit einem RDS-O assoziiert (Anhang Tabelle 6). Außerdem ist interessant zu sehen, dass abgesehen von der chronischen Bronchitis die meisten respiratorischen Erkrankungen vorwiegend bei RDS-M Patienten überrepräsentiert waren (Anhang Tabelle 5). Das gleiche Muster kann für neurologische und urogenitale Erkrankungen festgestellt werden (Anhang Tabelle 5).



© Katharina Seeling, erstellt mit PowerPoint

Abbildung 8: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen Patienten mit RDS-D, RDS-O und RDS-M

Abkürzungen: RDS, Reizdarmsyndrom

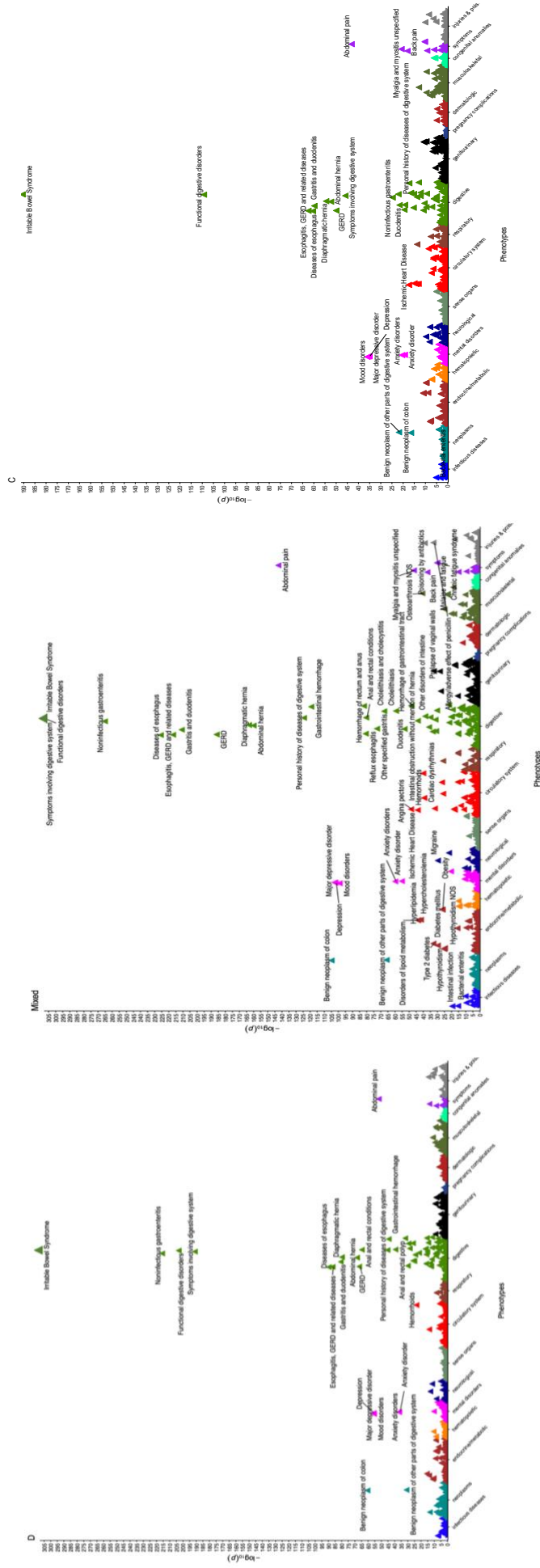


Abbildung 9: PheWAS-Analyse der RDS-Subtypen (RDS-D, RDS-C und RDS-M), korrigiert auf Alter, Geschlecht, BMI und Ethnischer Herkunft, dargestellt als Manhattan-Plot.

Der Manhattan-Plot zeigt die angepassten $-\log_{10}(p\text{-Werte})$ aller untersuchten PheCodes im Hinblick auf deren Auftretenshäufigkeit. Besonders signifikante PheCodes mit einem $p\text{-Wert} < 10^{-30}$ sind hervorgehoben, die auf- und abwärts gerichteten Pfeile zeigen, ob der jeweilige PheCode bei Patienten mit RDS über- oder unterrepräsentiert ist.

Abkürzungen: GERD, Gastroösophageale Refluxkrankheit

4.2.3 Vergleich der PheWAS-Analysen von Frauen und Männern

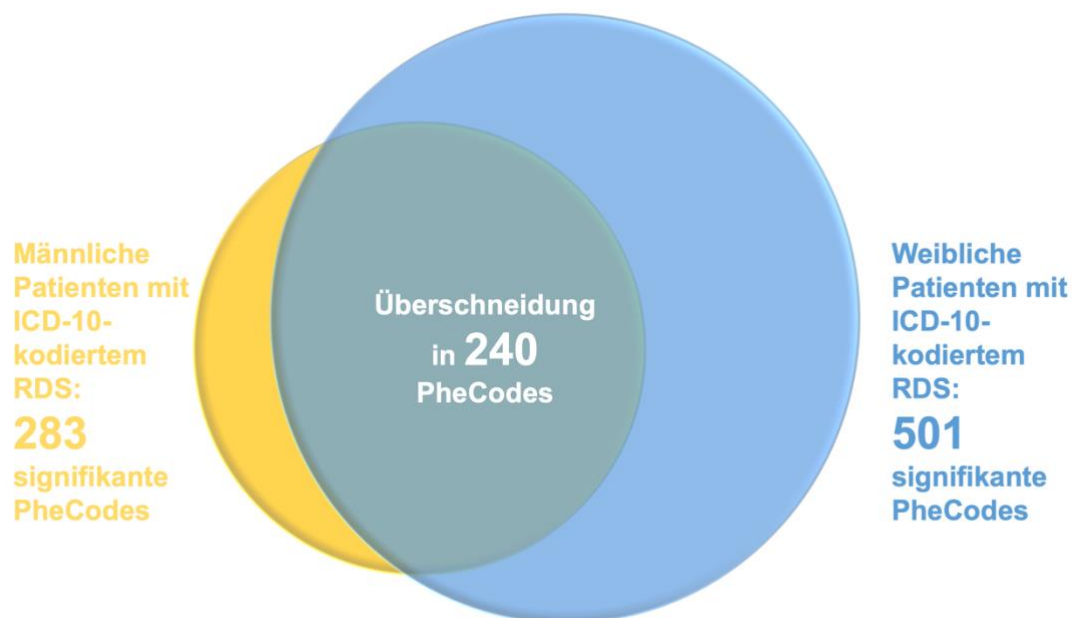
Da mehrheitlich Frauen am RDS erkranken (Lovell and Ford 2012b; Oka et al. 2020)(Lovell and Ford 2012b; Oka et al. 2020), habe ich ebenfalls untersucht, inwiefern die Komorbiditäten geschlechtsspezifisch auftreten. Deshalb wurden die PheWAS-Analyse in den Patientengruppen der ICD-10-RDS und der Patienten mit selbstberichtetem RDS für das männliche und weibliche Geschlecht auch getrennt durchgeführt.

Im Folgenden stelle ich vor allem die Unterschiede zwischen den Geschlechtern der beiden Gruppen heraus.

Mit 5816 (75,97%) machten die Frauen neben den 1840 (24,03%) Männern mit ICD-10 RDS gemäß der bekannten epidemiologischen Verteilung die Mehrheit aus (Abb. 1) (Lovell and Ford 2012a; Oka et al. 2020).

Innerhalb der Frauen mit ICD-10-RDS, blieben nach Bonferroni-Korrektur noch 501 PheCodes signifikant überrepräsentiert (Anhang Tabelle 8), bei den Männern 283 (Anhang Tabelle 9), wovon sich 240 überschneiden (Abb. 10).

Gastrointestinale, psychische, endokrinologische und muskuloskelettale Erkrankungen sowie Schmerzsyndrome sind in Frauen wie Männern beider Patientengruppen überrepräsentiert (Anhang Tabelle 8-11, Abb. 11).



© Katharina Seeling, erstellt mit PowerPoint

Abbildung 10: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen Männern und Frauen mit ICD-10-RDS

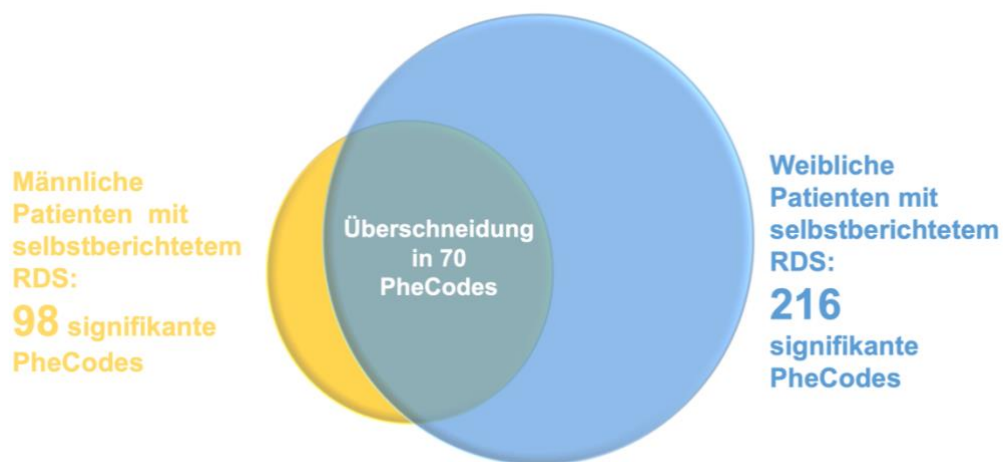
Abkürzungen: RDS, Reizdarmsyndrom

Der Manhattan-Plot zeigt die angepassten $-\log_{10}$ (p-Werte) aller untersuchten PheCodes im Hinblick auf deren Auftretenshäufigkeit. Besonders signifikante PheCodes mit einem p-Wert $< 10^{-30}$ sind hervorgehoben, die auf- und abwärts gerichteten Pfeile zeigen, ob der jeweilige PheCode bei Patienten mit RDS über- oder unterrepräsentiert ist.

Unter den Männern mit ICD-10-RDS war die Essstörung (OR=32.5 [95%KI 7.0-151.0]) die am stärksten assoziierte psychische Erkrankung. Respiratorische Erkrankungen waren ebenso in beiden Geschlechtern mit RDS vertreten, die chronische Bronchitis trat allerdings bei den Männern nicht als signifikante Diagnose auf (Anhang Tabelle 8,9). Bei Frauen mit ICD-10-RDS waren Funktionsanomalien der Schilddrüse, als allgemeiner PheCode, sehr stark überrepräsentiert (OR=19.1 [95%KI 8.0-45.5]), einschließlich der Hypothyreose (OR=2.4 [95%KI 2.2-2.6]) (Anhang Tabelle 8). Letzteres zeigte sich auch bei den Männern (OR=2.2 [95%KI 1.7-2.8], Anhang Tabelle 9).

In der Gruppe der Patienten mit selbstberichtetem RDS waren 15 227 (73,9%) Frauen und 5376 (26,1%) Männer (Abb. 1).

216 PheCodes blieben nach Bonferroni-Korrektur bei den Frauen überrepräsentiert, bei den Männern waren es 98, wovon sich 70 mit denen der Frauen überschnitten (Abb. 12, 13, Anhang Tabelle 10, 11).



© Katharina Seeling, erstellt mit PowerPoint

Abbildung 12: Venn-Diagramm zur Darstellung der sich überschneidenden PheCodes zwischen Frauen und Männern mit selbstberichtetem RDS

Abkürzungen: RDS, Reizdarmsyndrom

Hier fiel im Geschlechtervergleich auf, dass bei den Männern weder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises noch dermatologische Erkrankungen, Erkrankungen der Sinneswahrnehmung oder der Schilddrüse signifikant überrepräsentierte PheCodes darstellten (Anhang Tabelle 11). Zu den psychischen Komorbiditäten zählten hier die Agoraphobie/Soziale Phobie (OR=4.1 [95%KI 2.4-7.0]), die Angststörung (OR=2.7 [95%KI 2.3-3.5]) und die Depression (OR=2.7 [95%KI 2.3-3.1]) (Anhang Tabelle 11). Bei den respiratorischen Erkrankungen war die chronische Sinusitis (OR=2.0 [95%KI 1.5-2.6]) als eine von wenigen Diagnosen dieser Genese mit dem RDS assoziiert (Anhang Tabelle 11). Männer dieser Patientengruppe wiesen vorwiegend gastrointestinale und muskuloskelettale Komorbiditäten auf, einschließlich der bereits erwähnten Schmerz- und Fatigue-Erkrankungen (Abb. 13, Anhang Tabelle 11).

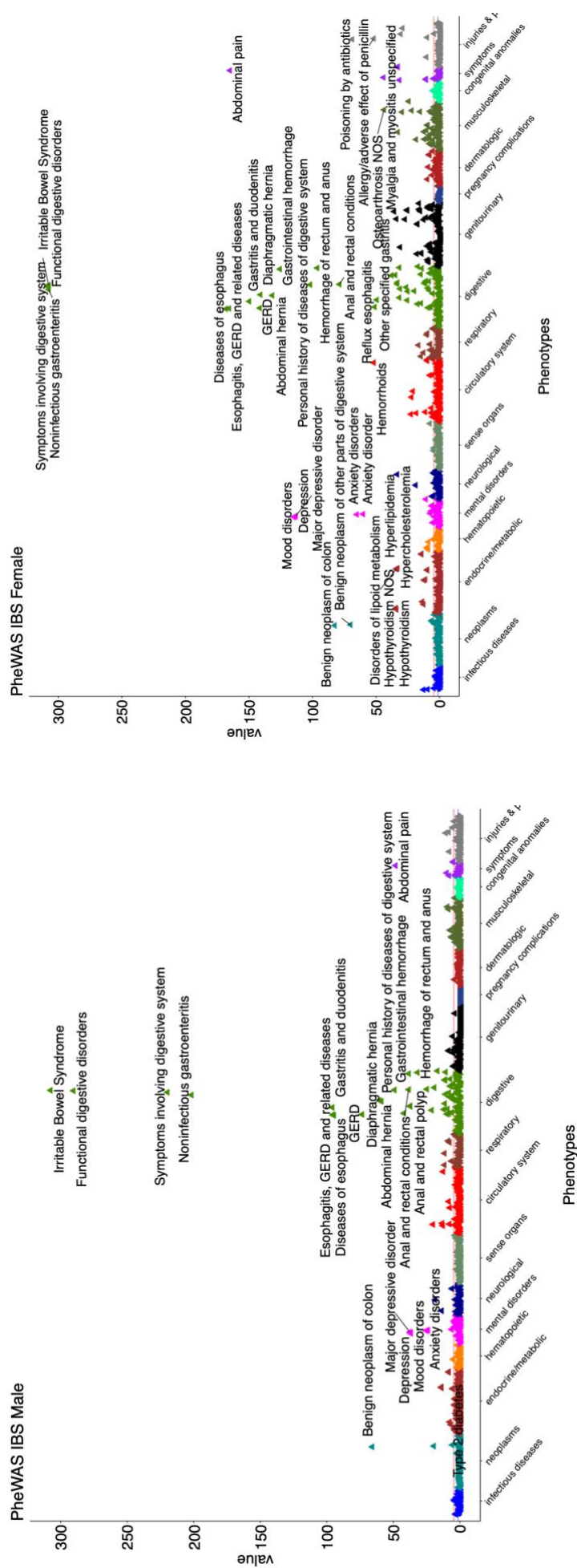


Abbildung 13: PheWAS-Analyse der Kohorte mit selbstberichtetem RDS korrigiert für Alter, BMI und Ethnischer Herkunft, aufgeteilt nach Frauen und Männern, dargestellt als Manhattan-Plot.

Der Manhattan-Plot zeigt die angepassten $-\log_{10}$ (p-Werte) aller untersuchten PheCodes im Hinblick auf deren Auftretenshäufigkeit. Besonders signifikante PheCodes mit einem p-Wert $<10^{-30}$ sind hervorgehoben, die auf- und abwärts gerichteten Pfeile zeigen, ob der jeweilige PheCode bei Patienten mit RDS über- oder unterrepräsentiert ist.

4.3 Ursachen-spezifische Mortalität

4.3.1 Ergebnisse der Kohorte mit ICD-10-RDS

Als nächstes untersuchte ich das Mortalitätsrisiko in RDS-Patienten. Insgesamt starben innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren 31 079 Teilnehmer in der UKB-Kohorte, wovon 583 Teilnehmer ein ICD-10-RDS hatten (Abb. 1, Tabelle 3). Auch die Mortalitätsanalyse wurde auf Alter, Geschlecht, BMI und ethnische Zugehörigkeit korrigiert.

Innerhalb der ICD-10-RDS-Patientengruppe ermittelte ich ein signifikant höheres Gesamtmortalitätsrisiko (HR=1.3 [95%KI 1.2-1.4]) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Tabelle 3). Auch die krebbsbedingte Mortalität war erhöht (HR=1.2 [95%KI 1.1-1.4]), darunter das Mortalitätsrisiko für das Ovarialkarzinom (HR=2.5 [95%KI 1.6-3.8]), für bösartige Neubildungen der Knochen und Gelenkknorpel (HR=7.6 [95%KI 1.7-35.0]) und für das Bronchialkarzinom (HR=1,4 [95%KI 1.1-1.8]) (Tabelle 3, 4). Interessanterweise war hier das Risiko an gastrointestinalen Krebserkrankungen zu sterben nicht signifikant erhöht (Tabelle 3, 4).

Das Risiko an respiratorischen Erkrankungen zu sterben war signifikant erhöht (HR=2,1 [95 %KI 1.6-2.7]), darunter die Pneumonie (HR=2.3 [95%KI 1.3-7.0]), die COPD (HR=1.8 [95%KI 1.1-2.8]) und die Covid-19-Infektion (HR=2.1 [95%KI 1.2-3.8]) (Tabelle 3).

Außerdem war das Mortalitätsrisiko für Erkrankungen des Muskuloskelettalen Systems erhöht (HR=3.8 [95%KI 2.0-7.3]), was auch meine Ergebnisse der PheWAS-Analysen ergänzt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der Ursachenspezifischen Mortalität und einem ICD-10 kodierten RDS, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft

ICD-10 Kategorie	n	p-Wert	HR	95%-KI
Gesamtmortalität	583	1,40E-10	1,3	1,2-1,4
Bösartige Neubildungen (C00-C99)	297	4,00E-04	1,2	1,1-1,4
Psychiatrische Erkrankungen (F)	13	1,30E-01	1,5	0,9-2,7
Demenz (F03)	10	6,50E-02	1,8	2,0-3,4
Neurologische Erkrankungen (G)	19	3,10E-01	0,8	0,5-1,3
Kardiovaskuläre Erkrankungen (I)	107	0,01	1,2	1,0-1,6
Chronisch ischämische Herzerkrankung (I25)	29	0,27	1,2	0,8-1,8
Akuter Myokardinfarkt (I21)	20	0,23	1,3	0,8-2,0
Respiratorische Erkrankungen (J)	65	1,60E-08	2,1	1,62-2,7
Pneumonie (J18)	16	2,10E-03	2,3	1,3-7,0
COPD (J44)	20	0,014	1,8	1,1-2,8
Lungenfibrose (J84)	13	0,012	2	1,2-3,5
Erkrankungen des Verdauungssystems (K)	25	0,029	1,6	1,1-2,4
Muskuloskelettale Erkrankungen (M)	10	4,00E-05	3,8	2,0-7,3
Verschiedene Schlüsseldiagnosen (U)	13	2,40E-02	2	1,1-3,5
Covid-19-Infektion (U07)	13	1,20E-02	2,1	1,2-3,8

(Seeling et al. 2023)

ICD-10-Hauptkategorien, an denen über fünf Menschen verstorben sind, sowie ausgewählte, ursachenspezifische Mortalitätsursachen wurden untersucht. Für jede ICD-10-Diagnose wurden Hazard Ratios (HR) mithilfe von konkurrierenden Risiko-Regressionsmodellen berechnet, wobei Todesfälle durch andere Ursachen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl

Tabelle 4: Assoziation zwischen einem ICD-10 kodierten RDS und den häufigsten Krebsdiagnosen, die zum Tod führten, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft

Krebsdiagnosen	p-Wert	HR	95% KI
Bösartige Neubildung des Knochens und Gelenkknorpels, nicht näher bezeichnet (C41)	0,01	7,61	1,7-35,0
Bösartige Neubildung des Ovars (C56)	3,4E-05	2,46	1,6-3,8
Bösartige Neubildung der Gallenblase (C23)	0,19	2,14	0,7-6,8
Bösartige Neubildung sonstiger Verdauungsorgane (C26)	0,064	2,03	1,0-4,3
Bösartige Neubildung der Blase (C67)	0,098	1,91	1,0-3,7
Bösartige Neubildung der Niere (C64)	0,26	1,49	0,7-3,0
Bösartige Neubildung des Gehirns (C71)	0,16	1,44	0,9-2,4
Bösartige Neubildung der Lunge (C34)	0,009	1,41	1,1-1,8
Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (C22)	0,27	1,4	0,9-2,3
Nicht-follikuläres Lymphom (C83)	0,58	1,38	0,4-4,4
Bösartige Neubildung des Magens (C16)	0,48	1,31	0,6-2,8
Multiples Myelom (C90)	0,057	1,29	1,0-3,7
Bösartige Neubildung des Pankreas (C25)	0,3	1,25	0,8-1,9
Myeloische Leukämie (C92)	0,63	1,22	0,6-2,7
Bösartige Neubildung der Brustdrüse (C50)	0,33	1,19	0,8-1,7
Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt (C80)	0,55	1,18	0,7-2,1
Malignes Melanom (C43)	0,71	1,18	0,5-2,9
Non-Hodgkin Lymphom (C85)	0,72	1,18	0,5-2,9
Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums (C48)	0,96	1,03	0,3-4,2
Bösartige Neubildung des Kolons (C18)	0,62	0,86	0,5-1,5
Bösartige Neubildung des Rektums (C20)	0,74	0,75	0,3-2,3
Bösartige Neubildung des Ösophagus (C15)	0,31	0,66	0,3-1,5
Bösartige Neubildung des Rektosigmoidalen Übergangs (C19)	0,34	0,58	0,2-1,7
Mesotheliom (C45)	0,35	0,52	0,1-2,1
Bösartige Neubildung der Prostata (C61)	0,02	0,39	0,2-0,9

(Seeling et al. 2023)

Für jede ausgewählte Krebsdiagnose wurden Hazard Ratios (HR) mithilfe von konkurrierenden Risiko-Regressionsmodellen berechnet, wobei Todesfälle durch andere Ursachen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall

4.3.2 Ergebnisse der Kohorte mit selbstberichtetem RDS

Von Denjenigen, die ein selbstberichtetes RDS hatten, starben 246 (Abb. 1, Tabelle 5).

Die Ergebnisse der Mortalitätsanalysen konnten in der Patientenkohorte mit selbstberichtetem RDS nur teilweise bestätigt werden (Tabelle 5,6). So ließ sich hier kein signifikanter Zusammenhang zu einer erhöhten Gesamtmortalität in den RDS-Patienten feststellen (HR=0.95 [95%KI 0.8-1.1]) und ein verringertes Risiko an Krebserkrankungen zu sterben (HR=0.8 [95%KI 0.7-0.9]) (Tabelle 5). Die Analyse verschiedener Neoplastischer Erkrankungen hat hier keinen signifikanten Zusammenhang zur Mortalität gezeigt (Tabelle 6).

Wiederum war in dieser Kohorte ebenfalls das Mortalitätsrisiko für respiratorische Erkrankungen erhöht (HR=1.7 [95%KI 1.1-2.6]) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der ursachenspezifischen Mortalität und einem selbstberichteten RDS, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft

ICD-10 Kategorie	n	p-Wert	HR	95% KI
Gesamtmortalität	246	0,46	0,95	0,8-1,1
Bösartige Neubildungen (C00-C99)	128	0,0069	0,8	0,7-0,9
Neurologische Erkrankungen (G)	8	0,69	0,9	0,4-1,8
Kardiovaskuläre Erkrankungen (I)	55	0,13	1,3	0,9-1,7
Chronisch ischämische Herzerkrankung (I25)	13	0,6	1,2	0,7-2,1
Akuter Myokardinfarkt (I21)	9	0,93	1,03	0,5-2,1
Respiratorische Erkrankungen (J)	23	0,024	1,7	1,1-2,6
COPD (J44)	11	0,0083	2,5	1,3-4,9
Lungenfibrose (J84)	7	0,2	1,7	0,8-3,7
Erkrankungen des Verdauungssystems (K)	7	0,99	1,01	0,5-2,2
Verschiedene Schlüsseldiagnosen (U)	7	0,66	1,2	0,5-2,7
COVID-19-Infektion (U07)	7	0,55	1,3	0,6-2,9

(Seeling et al. 2023)

ICD-10-Hauptkategorien, an denen über fünf Menschen verstorben sind, sowie ausgewählte, ursachenspezifische Mortalitätsursachen wurden untersucht. Für jede ICD-10-Diagnose wurden Hazard Ratios (HR) mithilfe von konkurrierenden Risiko-Regressionsmodellen berechnet, wobei Todesfälle durch andere Ursachen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl

Tabelle 6: Assoziation zwischen einem selbstberichteten RDS und den häufigsten Krebsdiagnosen, die zum Tod führten, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft

Krebsdiagnosen	p-Wert	HR	95% KI
Bösartige Neubildung sonstiger nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (C24)	0,13	3,48	0,68-17,86
Nicht-follikuläres Lymphom (C83)	0,2	2,20	0,67-7,24
Bösartige Neubildung der Blase (C67)	0,19	2,06	0,69-6,13
Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (C22)	0,24	1,53	0,75-3,09
Bösartige Neubildung sonstiger Verdauungsorgane (C26)	0,51	1,44	0,49-4,22
Malignes Melanom (C43)	0,57	1,33	0,51-3,47
Non-Hodgkin Lymphom (C85)	0,74	1,22	0,37-4,07
Multiples Myelom (C90)	0,78	1,19	0,36-3,94
Bösartige Neubildung der Brustdrüse (C50)	0,92	1,03	0,59-1,80
Bösartige Neubildung des Gehirns (C71)	0,98	1,01	0,48-2,11
Bösartige Neubildung der Niere (C64)	0,98	0,99	0,29-3,31
Bösartige Neubildung der Gallenblase (C23)	0,91	0,89	0,11-7,11
Bösartige Neubildung der Gebärmutter (C54)	0,83	0,88	0,26-2,92
Bösartige Neubildung der Lunge (C34)	0,36	0,79	0,47-1,32
Bösartige Neubildung des Ovars (C56)	0,64	0,78	0,28-2,19
Bösartige Neubildung des Kolons (C18)	0,45	0,74	0,34-1,62
Bösartige Neubildung des Magens (C16)	0,52	0,62	0,15-2,61
Bösartige Neubildung des Pankreas (C25)	0,13	0,59	0,3-1,17
Bösartige Neubildung des Ösophagus (C15)	0,23	0,55	0,2-1,48
Bösartige Neubildung der Prostata (C61)	0,11	0,54	0,25-1,15
Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt (C80)	0,22	0,53	0,19-1,46
Myeloische Leukämie (C92)	0,26	0,45	0,11-1,83
Bösartige Neubildung des Rektums (C20)	0,38	0,40	0,05-3,10
Bösartige Neubildung des Rektosigmoidalen Übergangs (C19)	0,16	0,37	0,09-1,50

(Seeling et al. 2023)

Für jede ausgewählte Krebsdiagnose wurden Hazard Ratios (HR) mithilfe von konkurrierenden Risiko-Regressionsmodellen berechnet, wobei Todesfälle durch andere Ursachen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall

4.3.3 Ergebnisse der geschlechtergetrennten Analyse

Ich führte die Mortalitätsanalysen auch geschlechtergetrennt durch. Unter den gestorbenen Patienten mit ICD-10 RDS waren 398 (6,8%) Frauen und 185 (10,1%) Männer. In der Kohorte mit selbstberichteter RDS-Diagnose waren es 156 (1,0%) Frauen und 90 (1,7%) Männer, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind (Abb. 1).

Sowohl für die Männer mit ICD-10-RDS (HR=1.2 [95%KI 1.1-1.4]) als auch für Frauen (HR=1.4 [95%KI 1.3-1.5]) war die Gesamtmortalität erhöht, sowie das Mortalitätsrisiko für respiratorische Erkrankungen (Männer: HR=1.6 [95%KI 1.04-2.5]; Frauen: HR=2.3 [95%KI 1.7-3.1]) (Tabelle 7a/b), darunter das Risiko an einer Pneumonie zu sterben (Frauen: HR 2.1 [95%KI 1.01-4.2], Männer: HR 2.5 [95%KI 1.2-5.2] Tabelle 7a/b).

Für Männer konnte das Ergebnis für respiratorische Erkrankungen in der Gruppe mit selbstberichtetem RDS repliziert werden (HR=2.1 [95%KI 1.2-3.6], Tabelle 8b).

Für Frauen erhielt ich in der Gruppe des selbstberichteten RDS kein signifikantes Ergebnis für die getesteten ICD-10 Codes, an denen über fünf Patienten gestorben sind (Tabelle 8a). Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Krebsdiagnosen zeigte sich nur in der weiblichen Kohorte mit ICD-10-RDS (HR 1.3 [95%KI 1.2-1.5] Tabelle 7a), hier auch explizit das Risiko für das Bronchialkarzinom (HR 1.5 [95%KI 1.1-2.0] Tabelle 7a).

Tabelle 7: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der Ursachenspezifischen Mortalität und einem ICD-10 kodierten RDS, aufgeteilt nach Frauen und Männern, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft

a Frauen

ICD-10 Kategorie	n	p-Wert	HR	95% KI
Gesamtmortalität	398	2,7E-11	1,4	1,3-1,5
Bösartige Neubildungen (C00-C99)	244	0,000022	1,3	1,2-1,5
Bösartige Neubildung des Pankreas (C25)	18	0,18	1,4	0,9-2,2
Bösartige Neubildung der Lunge (C34)	45	0,0092	1,5	1,1-1,98
Bösartige Neubildung der Brustdrüse (C50)	34	0,28	1,2	0,9-1,7
Bösartige Neubildung des Ovars (C56)	22	0,0075	1,8	1,2-2,6
Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt (C80)	13	0,071	1,6	0,96-2,8
Demenz (F03)	9	0,012	2,4	1,2-4,6
Kardiovaskuläre Erkrankungen (I)	53	0,079	1,3	0,97-1,6
Chronisch ischämische Herzerkrankung (I25)	10	0,2	1,4	0,8-2,5
Akuter Myokardinfarkt (I21)	9	0,29	1,4	0,8-2,6
Respiratorische Erkrankungen (J)	45	7,2E-08	2,3	1,7-3,1
Pneumonie (J18)	10	0,047	2,1	1,01-4,2
COPD (J44)	17	0,00014	2,5	1,6-4,1

b Männer

ICD-10 Kategorie	n	p-Wert	HR	95% KI
Gesamtmortalität	185	0,0046	1,2	1,1-1,4
Bösartige Neubildungen (C00-C99)	73	0,96	1,0	0,8-1,2
Bösartige Neubildung der Lunge (C34)	14	0,79	1,1	0,6-1,8
Bösartige Neubildung der Prostata (C61)	6	0,35	0,7	0,3-1,5
Bösartige Neubildung des Gehirns (C71)	7	0,15	1,7	0,8-3,7
Kardiovaskuläre Erkrankungen (I)	54	0,014	1,4	1,1-1,8
Akuter Myokardinfarkt (I21)	11	0,16	1,5	0,9-2,5
Chronisch ischämische Herzerkrankung (I25)	19	0,45	1,2	0,8-1,9
Respiratorische Erkrankungen (J)	20	0,033	1,6	1,04-2,5
Pneumonie (J18)	6	0,018	2,5	1,2-5,2
Lungenfibrose (J84)	6	0,17	1,8	0,8-3,9
COVID-19-Infektion (U07)	8	0,000012	4,1	2,2-7,7

ICD-10-Hauptkategorien, an denen über fünf Menschen verstorben sind, sowie ausgewählte, ursachenspezifische Mortalitätsursachen wurden untersucht. Für jede ICD-10-Diagnose wurden Hazard Ratios (HR) mithilfe von konkurrierenden Risiko-Regressionsmodellen berechnet, wobei Todesfälle durch andere Ursachen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: Hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl

Tabelle 8: Assoziation zwischen der Gesamt- beziehungsweise der Ursachenspezifischen Mortalität und einem selbstberichteten RDS, aufgeteilt nach Frauen und Männern, korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und ethnischer Herkunft

a Frauen

ICD-10 Kategorie	n	p-Wert	HR	95% KI
Gesamtmortalität	156	0,54	0,9	0,8-1,1
Bösartige Neubildungen (C00-C99)	91	0,055	0,8	0,7-1,0
Bösartige Neubildung des Pankreas (C25)	7	0,31	0,7	0,3-1,5
Bösartige Neubildung der Lunge (C34)	12	0,42	0,8	0,4-1,5
Bösartige Neubildung des Gehirns (C71)	6	0,82	1,1	0,5-2,7
Bösartige Neubildung der Brustdrüse (C50)	14	0,28	0,7	0,4-1,3
Kardiovaskuläre Erkrankungen (I)	29	0,19	1,3	0,9-1,9
Respiratorische Erkrankungen (J)	12	0,1	1,7	0,9-3,1
COPD (J44)	6	0,081	2,3	0,9-6,0

b Männer

ICD-10 Kategorie	n	p-Wert	HR	95% KI
Gesamtmortalität	90	0,74	1,0	0,9-1,3
Bösartige Neubildungen (C00-C99)	37	0,17	0,8	0,6-1,1
Bösartige Neubildung der Prostata (C61)	7	0,98	1,0	0,5-2,1
Kardiovaskuläre Erkrankungen (I)	26	0,37	1,2	0,8-1,8
Akuter Myokardinfarkt (I21)	6	0,98	1,0	0,4-2,3
Chronisch ischämische Herzerkrankung (I25)	9	0,37	1,4	0,7-2,6
Respiratorische Erkrankungen (J)	11	0,011	2,1	1,2-3,6
COPD (J44)	5	0,0045	3,3	1,5-7,7

ICD-10-Hauptkategorien, an denen über fünf Menschen verstorben sind, sowie ausgewählte, ursachenspezifische Mortalitätsursachen wurden untersucht. Für jede ICD-10-Diagnose wurden Hazard Ratios (HR) mithilfe von konkurrierenden Risiko-Regressionsmodellen berechnet, wobei Todesfälle durch andere Ursachen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: Hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl

4.4 Metabolomische Analyse

Da metabolische Veränderungen möglicherweise zur Entstehung eines RDS beitragen oder sich das RDS in Abweichungen metabolischer Serum-Werte zeigen kann, habe ich auch diese Daten in beiden RDS-Patientengruppen analysiert.

Von 60 analysierten Metaboliten waren 13 signifikant überrepräsentiert in Patienten mit ICD-10 RDS (Tabelle 9, Abb. 14).

GlycA war der Metabolit, der am stärksten überrepräsentiert war (Tabelle 9, Abb. 14).

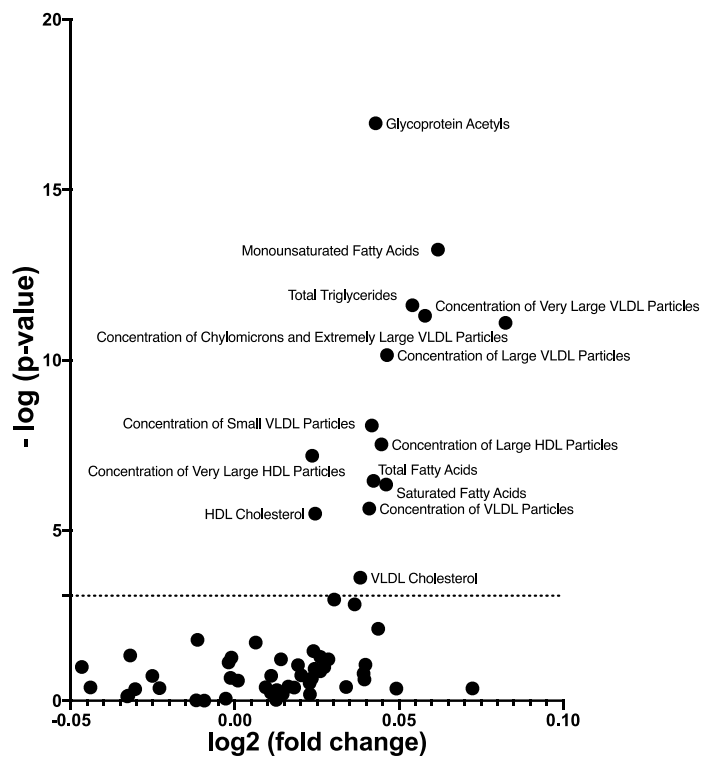
Diese Verteilung stellte ich auch in Patienten mit selbstberichteten RDS fest (Tabelle 10, Abb. 15).

Tabelle 9: Analyse der Serum-Biomarker bei ICD-10-RDS Patienten in multivariater Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und BMI

Metabolit	log2(fold change)	- log (p-value)
Glycoprotein Acetyls	0,043	16,95325
Monounsaturated Fatty Acids	0,062	13,24096
Total Triglycerides	0,054	11,60703
Concentration of Very Large VLDL Particles	0,058	11,29857
Concentration of Chylomicrons and Extremely Large VLDL Particles	0,082	11,09347
Concentration of Large VLDL Particles	0,046	10,14792
Concentration of Small VLDL Particles	0,042	8,078484
Concentration of Large HDL Particles	0,045	7,52552
Concentration of Very Large HDL Particles	0,024	7,191151
Total Fatty Acids	0,042	6,455052
Saturated Fatty Acids	0,046	6,343628
Concentration of VLDL Particles	0,041	5,642048
HDL Cholesterol	0,024	5,490853
VLDL Cholesterol	0,038	3,609768
Concentration of Medium VLDL Particles	0,030	2,96796
Glucose	0,036	2,826503
Concentration of Very Small VLDL Particles	0,044	2,110803
Albumin	-0,011	1,785753
Citrate	0,006	1,705922
Docosahexaenoic Acid	0,024	1,457859
Acetone	-0,032	1,325764
Omega 6 Fatty Acids	0,026	1,286748
Pyruvate	-0,001	1,263029
Polyunsaturated Fatty Acids	0,028	1,214243
Concentration of Small HDL Particles	0,014	1,213993
Glutamine	-0,002	1,122259
Phosphoglycerides	0,040	1,055112
Total Esterified Cholesterol	0,019	1,045036
Creatinine	-0,047	0,991598
Apolipoprotein A1	0,027	0,984251
Sphingomyelins	0,024	0,935875
Linoleic Acid	0,026	0,86554
Concentration of Medium HDL Particles	0,039	0,799032
Total Cholesterol	0,020	0,745814
Concentration of Small LDL Particles	0,011	0,730661
Three Hydroxybutyrate	-0,025	0,727741
Alanine	-0,001	0,670016
Concentration of HDL Particles	0,023	0,657326
Phosphatidylcholines	0,039	0,623296
Tyrosine	0,001	0,591032
Total Concentration of Lipoprotein Particles	0,023	0,516835
Apolipoprotein B	0,016	0,414902
Total Cholines	0,034	0,40367
Concentration of Medium LDL Particles	0,009	0,39179
Leucine	-0,044	0,388264
Concentration of IDL Particles	0,018	0,386457
Valine	-0,023	0,368955
Glycine	0,072	0,361674
Omega 3 Fatty Acids	0,049	0,355762
Total Concentration of Branched Chain Amino Acids Leucine + Isoleucine + Valine	-0,030	0,338983
Concentration of LDL Particles	0,013	0,310261
LDL Cholesterol	0,011	0,233701
Concentration of Large LDL Particles	0,015	0,194777
Total Free Cholesterol	0,023	0,18385
Acetate	-0,032	0,149013
Isoleucine	-0,033	0,126443
Phenylalanine	-0,003	0,061053
Acetoacetate	0,013	0,023121
Histidine	-0,012	0,01037
Lactate	-0,009	0,001921

(Seeling et al. 2023)

Abkürzungen: HDL, High Densitiy Lipoprotein; LDL, Low Densitiy Lipoprotein; VLDL, Very-low Density Lipoprotein



© Katharina Seeling (Seeling et al. 2023), erstellt mit Prism

Abbildung 14: Volcano-Plot zur Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit ICD-10-kodiertem RDS

60 Parameter des Lipidprofils wurden mittels NMR gemessen. Die gestrichelte Linie zeigt den Cut-off, ab dem die Werte der Metabolite als Bonferroni-signifikant galten.

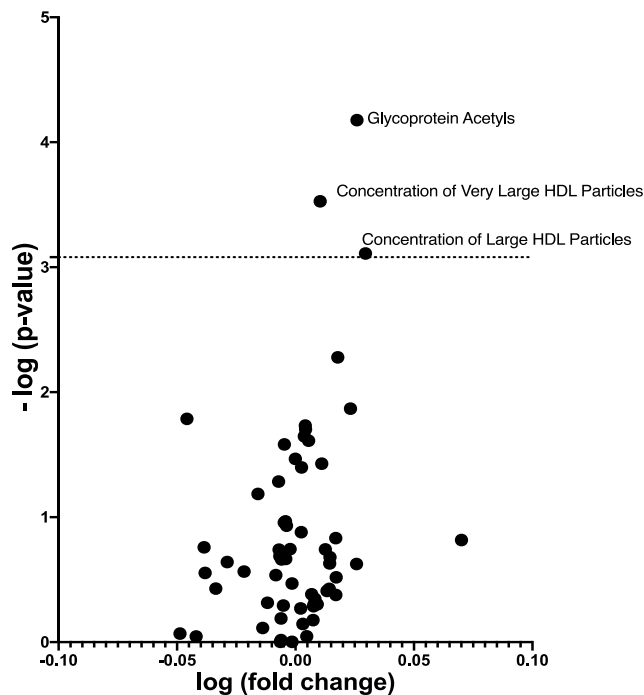
Abkürzungen: HDL, High Density Lipoprotein; VLDL, Very Low Density Lipoprotein

Tabelle 10: Analyse der Serum-Biomarker bei Patienten mit selbstberichteter RDS-Diagnose in multivariater Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und BMI

Metabolit	log2(fold change)	- log (p-value)
Glycoprotein Acetyls	0,026	4,177317
Concentration of Very Large HDL Particles	0,010	3,527307
Concentration of Large HDL Particles	0,030	3,109986
HDL Cholesterol	0,018	2,279639
Monounsaturated Fatty Acids	0,023	1,868414
Acetone	-0,046	1,786734
Total Esterified Cholesterol	0,004	1,73342
Concentration of Chylomicrons and Extremely Large VLDL Particles	0,004	1,702878
Total Cholesterol	0,004	1,647599
Total Triglycerides	0,006	1,612532
Concentration of Very Large VLDL Particles	-0,005	1,582452
Concentration of IDL Particles	0,000	1,466381
Sphingomyelins	0,011	1,42813
Total Free Cholesterol	0,003	1,398259
Concentration of Large VLDL Particles	-0,007	1,285521
Concentration of Medium LDL Particles	-0,016	1,185702
Pyruvate	-0,004	0,96736
LDL Cholesterol	-0,005	0,957203
Docosahexaenoic Acid	-0,004	0,931422
Concentration of Small VLDL Particles	0,002	0,880575
Apolipoprotein A1	0,017	0,833103
Glycine	0,070	0,817341
Isoleucine	-0,039	0,759564
Citrate	-0,002	0,74467
Total Concentration of Lipoprotein Particles	0,013	0,742255
Glutamine	-0,007	0,740033
Tyrosine	-0,007	0,688455
Total Cholines	0,015	0,679642
Apolipoprotein B	-0,004	0,6661
Concentration of LDL Particles	-0,006	0,662619
Total Concentration of Branched Chain Amino Acids Leucine + Isoleucine + Valine	-0,029	0,64129
Concentration of HDL Particles	0,014	0,630642
Concentration of Medium HDL Particles	0,026	0,626323
Valine	-0,022	0,564781
Leucine	-0,038	0,554403
Concentration of Small LDL Particles	-0,008	0,536931
Phosphatidylcholines	0,017	0,519589
Concentration of Large LDL Particles	-0,001	0,469242
Three Hydroxybutyrate	-0,034	0,42872
Saturated Fatty Acids	0,014	0,426759
Total Fatty Acids	0,013	0,410429
Linoleic Acid	0,007	0,383931
Phosphoglycerides	0,017	0,378411
Omega 6 Fatty Acids	0,008	0,345839
Lactate	-0,012	0,31558
Polyunsaturated Fatty Acids	0,008	0,303448
Concentration of Very Small VLDL Particles	0,009	0,303169
Albumin	-0,005	0,29355
Concentration of Small HDL Particles	0,008	0,288
Concentration of VLDL Particles	0,002	0,270355
Alanine	-0,006	0,190014
Glucose	0,007	0,177205
Phenylalanine	0,003	0,146375
Acetoacetate	-0,014	0,113594
Creatinine	-0,049	0,069116
Omega 3 Fatty Acids	0,005	0,046816
Acetate	-0,042	0,046222
Concentration of Medium VLDL Particles	-0,006	0,016898
VLDL Cholesterol	-0,002	0,003294
Histidine	-0,006	0,002932

(Seeling et al. 2023)

Abkürzungen: HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; VLDL, Very-low Density Lipoprotein



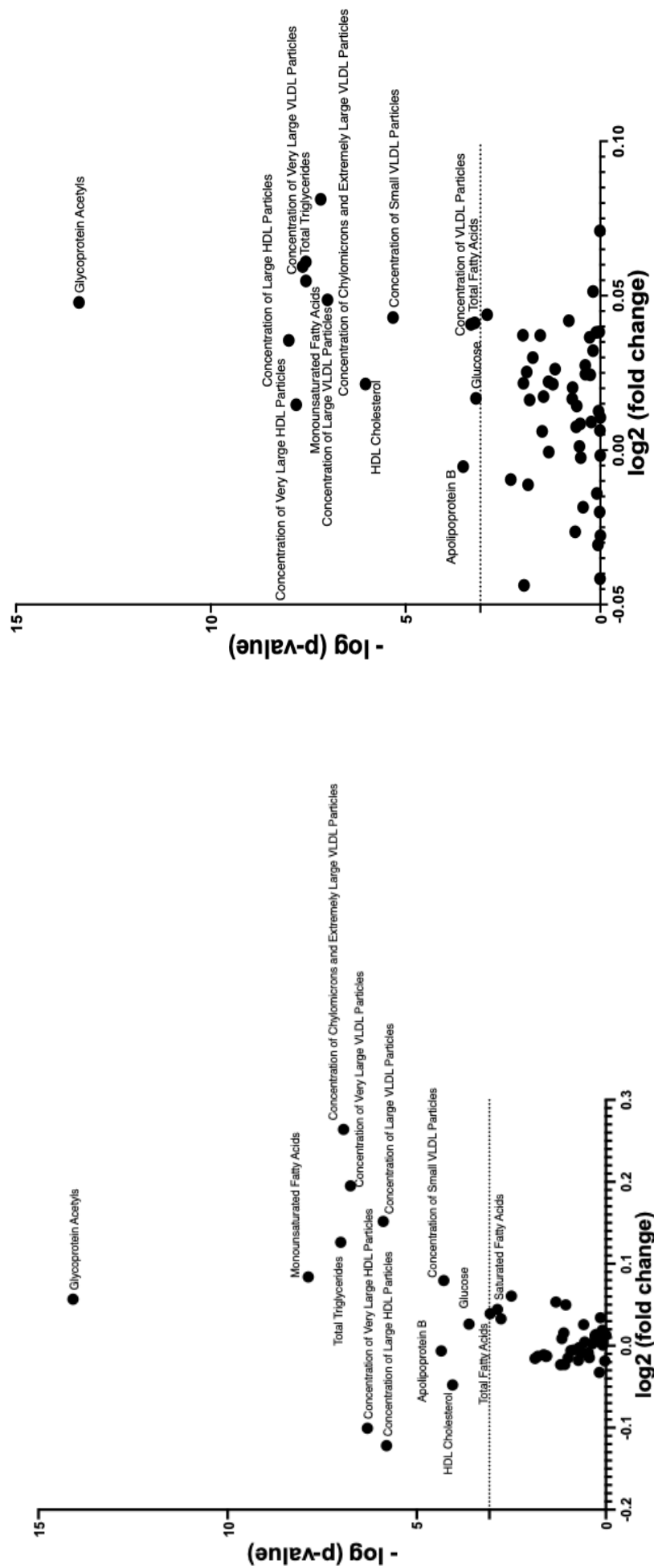
© Katharina Seeling (Seeling et al. 2023), erstellt mit Prism

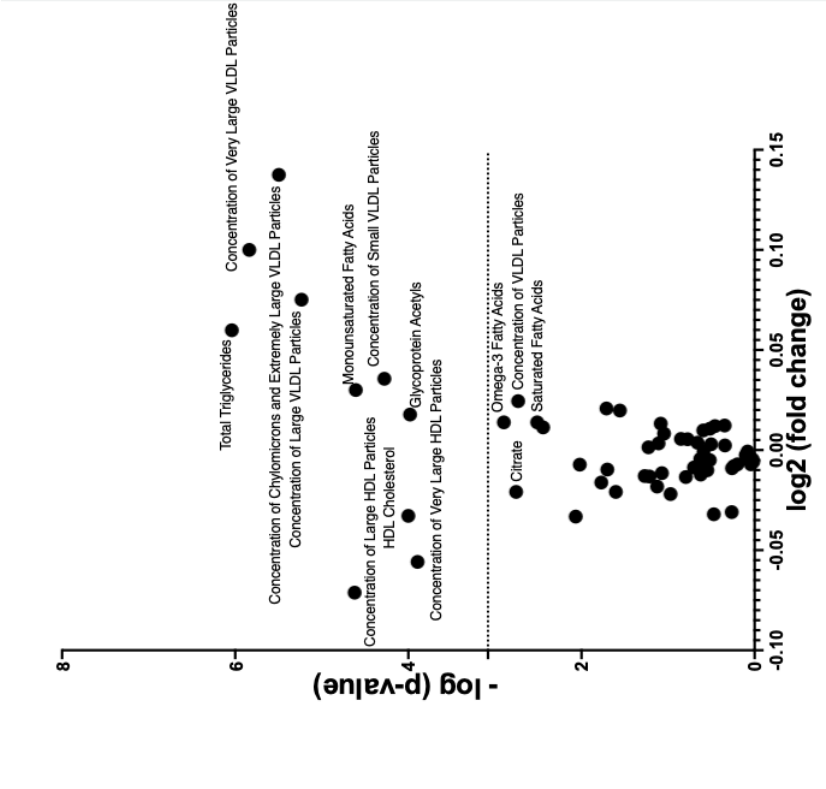
Abbildung 15: Volcano-Plot zur Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit selbstberichteter RDS-Diagnose

60 Parameter des Lipidprofils wurden mittels NMR gemessen. Die gestrichelte Linie zeigt den Cut-off, ab dem die Werte der Metabolite als Bonferroni-signifikant galten.

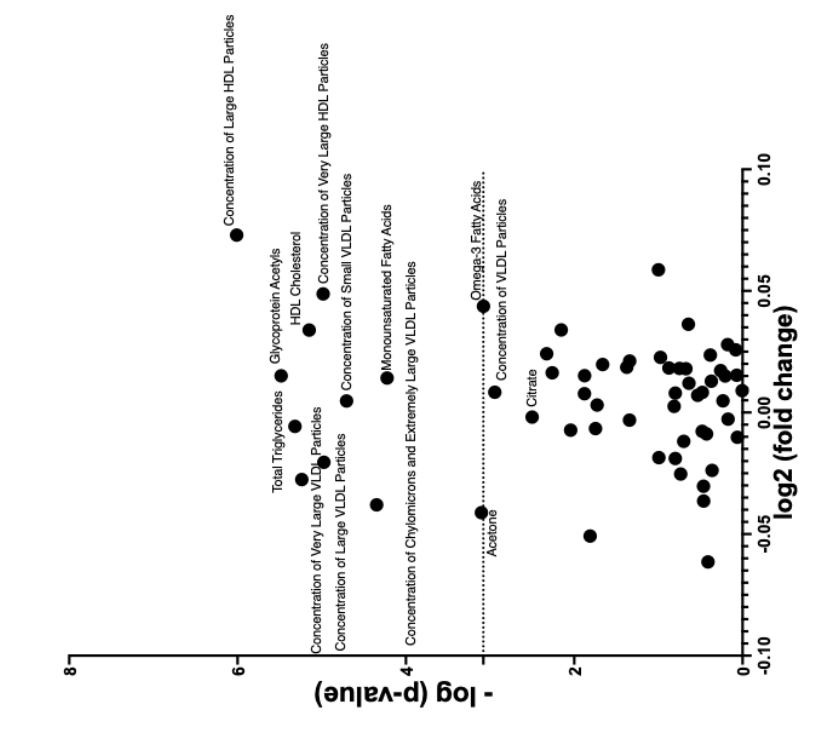
Abkürzungen: HDL, High Density Lipoprotein; VLDL, Very Low Density Lipoprotein

In der geschlechtergetrennten Analyse bestätigte sich das Ergebnis sowohl in Frauen als auch in Männern mit ICD-10-RDS (Abb. 16a/b). In weiblichen Teilnehmenden mit selbstberichteter RDS-Diagnose war GlycA zwar ebenfalls signifikant überrepräsentiert, aber andere Metabolite deutlich stärker, wie die Triglyceride oder die Konzentration an HDL- und VLDL-Partikeln (Abb. 17a). In männlichen Teilnehmenden mit selbstberichteter RDS-Diagnose stellte GlycA den am zweitstärksten überrepräsentierten Parameter dar, hinter der Konzentration an großen HDL-Partikeln (Abb. 17b).





a Frauen



b Männer

Abbildung 17: Volcano-Plot zur geschlechtergetrennten Analyse des Lipidprofils im Plasma bei Teilnehmenden mit selbstberichteter RDS-Diagnose

60 Parameter des Lipidprofils wurden mittels NMR gemessen. Die gestrichelte Linie zeigt den Cut-off, ab dem die Werte der Metabolite als Bonferroni-signifikant galten. Abkürzungen: HDL, High Density Lipoprotein; VLDL, Very Low Density Lipoprotein

Darüber hinaus habe ich untersucht, inwiefern dieser Metabolit möglicherweise die Schwere einer RDS-Erkrankung voraussagen kann, indem ich den Zusammenhang zur Mortalität analysierte.

Es zeigte sich, dass das Risiko für eine ICD-10-RDS-Erkrankung (OR=1.2 [95%KI 1.2-1.3]) aber auch das Mortalitätsrisiko in ICD-10-RDS Patienten, pro Erhöhung des GlycA-Spiegels um eine SD, anstieg (HR=1.3 [95%KI 1.1-1.5]) (Tabelle 11).

Dieses Ergebnis konnte in der Patientengruppe mit selbstberichtetem RDS reproduziert werden (Tabelle 11).

In der geschlechtergetrennten Analyse bestätigte sich dieser Zusammenhang insbesondere für Frauen sowohl mit ICD-10-RDS als auch mit selbstberichtetem RDS (Tabelle 11).

Tabelle 11: Glycoprotein Acetyls als Biomarker für eine RDS-Diagnose

SD Erhöhung GlycA als Biomarker für	Erkrankungsrisiko						Mortalitätsrisiko unter RDS-Patienten					
	Univariat			Multivariat (Alter, Geschlecht, BMI, Ethnizität)			Univariat			Multivariat (Alter, Geschlecht, BMI, Ethnizität)		
	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI
ICD-10 kodiertes RDS	1,50E-22	1,24	1,19-1,30	8,30E-14	1,20	1,14-1,26	0,001	1,27	1,1-1,5	0,003	1,28	1,09-1,5
Frauen	<0,001	1,28	1,22-1,35	<0,001	1,24	1,18-1,31	<0,001	1,37	1,16-1,61	<0,001	1,43	1,18-1,72
Männer	0,154	1,07	0,97-1,18	0,336	1,05	0,95-1,16	0,466	1,11	0,84-1,48	0,48	1	0,74-1,35
Selbstberichtete RDS-Diagnose	0,000003	1,08	1,04-1,10	0,000002	1,09	1,05-1,12	0,0001	1,42	1,18-1,69	0,0499	1,23	1,0001-1,52
Frauen	<0,001	1,09	1,05-1,13	<0,001	1,08	1,04-1,13	<0,001	1,68	1,31-2,14	0,019	1,44	1,06-1,96
Männer	0,028	1,07	1,01-1,13	0,007	1,09	1,02-1,16	0,60	1,10	0,77-1,58	0,074	1,09	0,73-1,53

(Seeling et al. 2023)

Binäre logistische Regression und Cox-Regression für GlycA pro Standardabweichung

Abkürzungen: GlycA, Glycoprotein Acetyls; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

5. Diskussion

Das Ziel meiner Doktorarbeit war es, das RDS als Erkrankung weiter zu charakterisieren und mithilfe der großen Datenmenge der UKB mögliche Komorbiditäten bzw. koexistierende Erkrankungen des RDS genauer und möglichst repräsentativ für die Gruppe der Erkrankten zu analysieren. Neben Komorbiditäten, die bereits in früheren Studien als solche herausgestellt wurden, konnte ich auch neue Assoziationen feststellen, die perspektivisch sehr interessant sind. Darüber hinaus habe ich die ursachenspezifischen Todesdaten von Reizdarmpatienten in eben dieser großen Datenbank analysiert und auch hier teilweise neue Ergebnisse erhoben, die ein für RDS-Patienten erhöhtes Risiko für den Tod an respiratorischen und muskuloskelettalen Diagnosen zeigten. Diese Ergebnisse konnten sowohl in der ICD-10-RDS Kohorte als auch in den Patienten mit selbstberichtetem RDS gezeigt werden. Da die Pathophysiologie der Erkrankung bis heute noch nicht vollständig verstanden ist und auch kein eindeutiger Biomarker zur Diagnostik oder Verlaufskontrolle zur Verfügung steht, habe ich mich entschieden auch die metabolomischen Daten der Patienten zu untersuchen, um die Ergebnisse möglicherweise mit den zuvor herausgefundenen Assoziationen verknüpfen zu können. Dabei konnte ich feststellen, dass GlycA als Parameter in Reizdarmpatienten erhöht war. Das Risiko eines RDS bzw. eines erhöhten Sterberisikos stieg pro Erhöhung des Serum GlycA-Spiegels um eine SD an.

5.1 Definition der RDS-Patienten

Die Erfassung der RDS-Patienten erfolgte einerseits über die ICD-10-Klassifizierung, andererseits über den Fragebogen zur gastrointestinalen Gesundheit der UKB. Die Zuordnung mittels ICD-10-Klassifizierung birgt immer das Risiko der Missklassifizierung, da die Vergabe des ICD-10-Codes häufig sehr lange dauert und in der Praxis nicht immer erfolgt. Außerdem wurden in der Kohorte der Patienten mit ICD-10-RDS eher schwerer erkrankte Patienten erfasst, da ich die Daten aus den Klinikakten erhielt, die der UKB zur Verfügung gestellt wurden. In der Folge wurden hier im Vergleich deutlich mehr assoziierte Erkrankungen festgestellt, aber auch ein erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko.

Die Patientengruppen des selbstberichteten RDS und des Rom-IV-RDS basierten auf den Antworten, die Patienten in dem oben genannten Fragebogen der UKB bezüglich ihrer gastrointestinalen Beschwerden angaben. Auch diese Form der Zuordnung riskiert möglicherweise ungenaue oder falsche Angaben der Patienten. Dennoch wurde dieser Fragebogen bereits von mehreren Studien als Basis für die Kodierung ihrer RDS-Patienten genutzt, sodass auch ich ihn mit einbezogen habe (Bonfiglio et al. 2021; Eijsbouts et al. 2021; Wu et al. 2022).

Außerdem beruht auch das Zutreffen der Rom-IV-Kriterien in der klinischen Praxis, derzeitiger Goldstandard in der Diagnostik des RDS, auf den vom Patienten selbst berichteten Beschwerden.

Ich versuchte gerade durch den Vergleich der drei verschiedenen RDS-Definitionen diese Fehlerquellen zu umgehen und möglichst genaue Ergebnisse zu erzielen, sowie Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen, was wiederum eine Stärke dieser Studie darstellt. Weil ich vermutete, dass sich die drei Patientengruppen in ihren Erkrankungscharakteristika unterscheiden, untersuchten ich sie getrennt.

Patienten mit Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa und Zöliakie schloss ich von den Analysen aus. Andere Studien schlossen teilweise zusätzlich gastrointestinale Krebserkrankungen aus (Eijsbouts et al. 2021; Wu et al. 2022), wobei man sagen muss, dass diese in den Patienten mit ICD-10-RDS und selbstberichtetem RDS im Vergleich zu Kontrollpersonen nicht signifikant häufiger auftraten (Anhang Tabelle 1,2).

5.2 Prävalenz des RDS in meiner Kohorte

Die Prävalenz des RDS war mit 1,6% der Kohorte mit ICD-10-RDS etwas geringer als erwartet. Seit Einführung der Rom-IV-Kriterien wird die weltweite Prävalenz auf etwa 3,8% geschätzt (Oka et al. 2020), was ungefähr der Prävalenz der Gruppe mit selbstberichteter RDS-Diagnose entspricht (4,2%). Im internationalen Vergleich treten jedoch auch regionale Unterschiede bezüglich der Prävalenz des RDS auf, sodass allgemeine Angaben schwierig sind (Oka et al. 2020). Der abweichende Wert in der Subkohorte könnte darin begründet sein, dass die Anfangsuntersuchungen der UKB zwischen 2006 und 2010 stattfanden, als das Bewusstsein für die Erkrankung im Vergleich zu heute noch nicht so hoch war.

Außerdem wurden nur Teilnehmer zwischen 37 und 73 Jahren eingeschlossen, wodurch gerade die jungen Patienten mit RDS nicht erfasst wurden (Bycroft et al. 2018).

Darüber hinaus wurde der ICD-10 Code für die Erkrankung in den Krankenakten nicht so häufig vergeben, wie ich es erwartet hatte. Umso wichtiger war es, die Ergebnisse auf zwei bzw. drei verschiedenen RDS-Definitionen aufzubauen.

5.3 Morbidität in RDS-Patienten

Mit dieser Studie konnte ich Erkrankungen, die bereits in Assoziation zu dem RDS beschrieben wurden als solche bestätigen (Whitehead et al. 2002, 2007; Hillilä et al. 2007; Riedl et al. 2008; Lovell and Ford 2012b; Singh et al. 2012; Lackner et al. 2013; Martínez-Martínez et al. 2014; Enck et al. 2016; Holtmann et al. 2016; Zamani et al. 2019; Aziz and Simrén 2021; Eijsbouts et al. 2021). Diese traten in allen drei RDS-Definitionen auf.

Über zusätzliche gastrointestinale Erkrankungen, die in Zusammenhang zu dem RDS auftreten, wird oft berichtet und auch ich konnte das in meinen Analysen bestätigen (Hillilä et al. 2007; Whitehead et al. 2007; Riedl et al. 2008; Enck et al. 2016; Aziz and Simrén 2021).

Dass psychische Erkrankungen häufig zusammen mit einem RDS auftreten, ist bereits Gegenstand vergangener und aktueller Forschung und damit mittlerweile gut erarbeitet (Eijsbouts et al. 2021). So soll rund jeder zweite RDS-Patient an mindestens einer Komorbidität, die die psychische Gesundheit betrifft, leiden (Lackner et al. 2013; Zamani et al. 2019). In der UKB-Patientenkohorte zählten die psychischen Diagnosen dementsprechend zu den Erkrankungen, die am stärksten mit dem RDS assoziiert waren (Anhang Tabelle 1-3). Auch wenn die Pathophysiologie des RDS noch nicht vollständig verstanden ist, scheint die bidirektionale Kommunikation über die Darm-Gehirn-Achse mittels neuronaler, endokriner und genetischer Signalwege eine entscheidende Komponente darzustellen (Singh et al. 2012; Stasi et al. 2012; Enck et al. 2016; Tesfaye et al. 2023) .

In einer GWAS-Analyse (Eijsbouts et al. 2021) wurden bei RDS-Patienten, die die Rom-III-Kriterien erfüllten, vier auffällige Gene ermittelt (NCAM1, PHF2/FAM120A, DOCK9, CADM2), die selbst oder aber ihre Analoga durch die Modulation neuronaler Bahnen mit einer Angststörung, Störungen der mentalen Stimmung oder Neurotizismus in Verbindung gebracht werden (Detera-Wadleigh et al. 2007; Wong et al. 2016; Petrovska et al. 2017; Nagel et al. 2018)). NCAM1, PHF2/FAM120A und DOCK9 wirken im zentralen Nervensystem, werden aber auch im Darmnervensystem exprimiert und könnten daher durch die Modulation der Bahnen beider Systeme zur Entwicklung eines RDS beitragen (Paratcha et al. 2003; Uhlén et al. 2015). Es ist noch nicht geklärt, inwiefern eine psychische Erkrankung zur Entstehung oder zum Verlauf eines RDS beiträgt bzw. welche Erkrankung zuerst auftritt und welche erst in der Folge, weshalb weitere, vor allem auch Interventionsstudien, erfolgen sollten.

Auch das Chronische Fatigue Syndrom und andere Schmerzsyndrome, wie die Fibromyalgie, sind bereits als Komorbiditäten des RDS bekannt, was meine Analysen bestätigte (Martínez-Martínez et al. 2014; Erbasan et al. 2017; Bayrak and Tusconi. 2020).

Neben den psychischen Komorbiditäten und anderen Erkrankungen, deren Assoziation zum RDS bereits mit zahlreicher Literatur belegt wurde, konnte ich auch Assoziationen feststellen, die noch nicht so belegt sind, darunter muskuloskelettale Erkrankungen, vor allem die des rheumatischen Formenkreises.

Bekannt ist, dass bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, vermehrt auch gastrointestinale Beschwerden bestehen und das Risiko für Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, aber auch für ein RDS, erhöht ist (Sheth et al. 2014; laquinta et al. 2023; Chen et al. 2025) . Mit meinen Ergebnissen konnte ich diese Assoziation bestätigen, wobei auch hier nicht gesagt werden kann welche Erkrankung zuerst auftritt. Ein im Jahr 2019 veröffentlichter review-Artikel berichtet unter anderem darüber, dass bei Patienten mit einer Osteoarthritis die DNA intestinaler Mikrobiota in der Synovialflüssigkeit gefunden wurden (Berthelot et al. 2019), was die These einer Darm-Gelenk-Achse stützen würde.

Da eine Dysbiose innerhalb des intestinalen Mikrobioms auch in der Pathophysiologie des RDS eine entscheidende Komponente (Simreñ et al. 2013; Holland et al. 2021) einnimmt, könnte hier eine Gemeinsamkeit der Erkrankungsbilder bestehen.

Außerdem zeigten meine Ergebnisse in allen drei RDS-Gruppen eine starke Assoziation zwischen dem RDS und respiratorischen Erkrankungen, darunter allergische respiratorische Symptome, Asthma bronchiale, Infektionen der oberen Atemwege oder die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) (Anhang Tabelle 1-3). Das Auftreten einer COPD (Lai et al. 2020) oder eines Asthma bronchiale (Yazar et al. 2001) wurde bereits in Zusammenhang zum RDS untersucht. Kausale Zusammenhänge konnten jedoch noch nicht eindeutig festgestellt werden. Allerdings ist die Forschung an der sogenannten Darm-Lungen-Achse, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Darmmikrobiom und Lunge bzw. Atemwegserkrankungen beschreibt, gerade angesichts der Covid-19-Pandemie sehr relevant (Enaud et al. 2020). Hier wurde bereits herausgefunden, dass das Gleichgewicht bzw. ein Ungleichgewicht des intestinalen Mikrobioms, Einfluss auf den Schweregrad einer Covid-19-Erkrankung haben kann, ebenso wie auf die Entwicklung möglicher Langzeitfolgen nach Erkrankung (Yeoh et al. 2021). Bei Patienten der UKB-Kohorte mit ICD-10-RDS konnte ich, im Vergleich zu den Kontrollpersonen, ein höheres Risiko feststellen (Tabelle 3), an Covid-19 zu sterben, was diese Untersuchungen stützen kann.

Auch das Mortalitätsrisiko für respiratorische Erkrankungen war in beiden Kohorten erhöht (Tabelle 3, 5). Gastrointestinale, aber auch respiratorische Mikrobiota selbst, können die Immunantwort bei RDS, ebenso bei Patienten mit Atemwegserkrankungen modulieren (Dang and Marsland 2019). Zwar ist die Erforschung des Lungen-Mikrobioms noch nicht so weit wie die des Darm-Mikrobioms, jedoch scheint diese Wechselwirkung von großer Bedeutung zu sein und wesentlich zur Pathophysiologie beider Erkrankungsgruppen beizutragen (Dang and Marsland 2019). Es ist bekannt, dass RDS- aber auch COPD-Patienten ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen aufweisen, das ebenfalls durch Mikrobiota moduliert werden kann (Bashashati et al. 2014; Buckley et al. 2014).

Inwiefern das RDS und Atemwegserkrankungen neben einer Dysbiose der Mikrobiota innerhalb der Darm-Lungen Achse weitere Mechanismen ihrer Pathophysiologie teilen, muss noch genauer untersucht werden. Analog zur nervalen Darm-Hirn-Achse könnte auch eine bidirektionale Kommunikation zwischen ZNS und Lunge stattfinden, damit möglicherweise auch zum ENS (Bajinka et al. 2022; Li et al. 2022).

Es wurde außerdem berichtet, dass ein Asthma bronchiale, das bereits seit der Kindheit besteht, mit einem erhöhten Risiko für ein RDS im Laufe des Lebens einhergeht, was einerseits für eine gemeinsame genetische Komponente sprechen könnte, andererseits eine allergische Komponente innerhalb der Pathophysiologie des RDS hervorhebt (Shen et al. 2016; Freuer et al. 2022). Inwiefern Allergiker bzw. Atopiker wirklich häufiger an einem RDS leiden oder aber eine Allergen-Sensibilisierung zu RDS-typischen Symptomen führt, kann noch nicht genau gesagt werden (Shen et al. 2016; Siah et al. 2020). Ebenfalls sollen Kinder mit einer atopischen Dermatitis ein höheres Risiko haben, zukünftig an einem RDS zu erkranken (Tsai et al. 2018). Auch in dieser Kohorte konnte ich eine Assoziation zwischen Atopischer Dermatitis und dem RDS feststellen (Anhang Tabelle 1-3).

Studien berichten nicht nur über eine Assoziation atopischer Erkrankungen zu einem RDS (Koloski et al. 2019), sondern ebenfalls über autoimmune Erkrankungen, zu denen u.a. die Psoriasis, neben der der Psoriasis-Arthritis, zählt, die in unserer Kohorte mit dem RDS assoziiert war (Koloski et al. 2019; laquinta et al. 2023; Chen et al. 2025) (Anhang Tabelle1-3). Bisher konnte vor allem eine Assoziation dieser Erkrankungen mit dem Auftreten verschiedener Chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen belegt werden (Fu et al. 2018). Auch hier wurde der Einfluss des Mikrobioms herausgestellt (Sikora et al. 2020). Neurologische Erkrankungen waren ebenfalls überrepräsentiert in RDS-Patienten der UKB-Kohorte. Dass Migräne und RDS gehäuft zusammen auftreten, ist bereits bekannt (Chang and Lu 2013; Chen et al. 2021; Bin Abdulrahman et al. 2022). Eine interessante Beobachtung war, dass auch eine Epilepsie in Assoziation zu einem RDS auftrat (Anhang Tabelle 1-3). Eine RDS-Symptomatik kann das Auftreten einer Epilepsie triggern (Chen et al. 2015; Mayer et al. 2023).

Die geschlechtergetrennte Analyse der Komorbiditäten bestätigte, dass die für das RDS charakteristischen Erkrankungen sowohl in Frauen als auch in Männern häufig auftraten (Anhang Tabelle 1-3 und 7-10). Lediglich in der Subgruppe der männlichen Patienten mit selbstberichteten RDS bestätigten sich einige Komorbiditäten nicht, wie z.B. rheumatische Erkrankungen (Anhang Tabelle 10), obwohl die Geschlechterverteilung in beiden Patientengruppen gleich war.

Insgesamt gibt es wenige Studien, die Komorbiditäten des RDS im Allgemeinen untersuchten.

Die vorhandenen Forschungsarbeiten basierten (z.B. Whitehead et al. 2002, 2007; Hillilä et al. 2007; Riedl et al. 2008; Lackner et al. 2013) meistens auf von den Patienten selbstberichteten Symptomen oder Erkrankungen, schlossen weniger Patienten ein und analysierten die Daten teilweise ohne Kontrollgruppe. Ergebnisse aus größer angelegten Studien fehlten bisher.

Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte selbstberichtete Komorbiditäten von 175 RDS-Patienten, die die Rom-III-Kriterien erfüllten (Lackner et al. 2013). Sie fanden heraus, dass ein RDS-Patient durchschnittlich an 5 Komorbiditäten, mentaler und/oder somatischer Genese, litt. Darunter waren neben mentalen Erkrankungen solche des Hals-Nasen-Ohren Bereichs (66%), der Atemwege (59%), des Muskuloskelettalen Systems (59%), des Gastrointestinaltraktes (58%) oder der Nieren (57%). Über Allergien (32%), GERD (23,4%) und Schmerzen im Lendenwirbelbereich (20%) berichteten die meisten Patienten (Lackner et al. 2013). Auch die Ergebnisse einer weiteren Studie aus dem Jahr 2007 konnten wir mit den Ergebnissen unserer PheWAS-Analyse bestätigen. Hier wurden die Komorbiditäten mittels ICD-9-CM Klassifizierung ermittelt, die in einer Datenbank vom Arzt eingegeben wurden. Man hat zwischen Symptom-basierten und Biomarker-basierten somatischen Diagnosen unterschieden. Auch hier wurden u.a. das CFS (OR=2,35 95%KI 2,00-2,77), Infektionen der oberen Atemwege (OR=2,07 95%KI 1,84-2,33), Allergien (OR=2,06 95%KI 1,81-2,33), Asthma bronchiale (OR=1,46 95%KI 1,22-1,74), GERD (OR=4,26 95%KI 3,49-5,2) und Osteoarthritis (OR=1,75 95%KI 1,5-2,04) als häufige Erkrankungen neben dem RDS angegeben (Whitehead et al. 2007)(Whitehead et al. 2007).

Die Methodik der PheWAS-Analyse ermöglichte mir einerseits eine groß angelegte Analyse verschiedenster Erkrankungen, die mit dem RDS assoziiert sein könnten.

Andererseits fehlt bei dieser Methode die zeitliche Komponente, sodass man aus den Ergebnissen nicht ableiten kann, welche Erkrankung zuerst auftrat und welche erst in der Folge, sondern nur, ob das RDS mit anderen Erkrankungen assoziiert ist und in welcher Häufigkeit.

Auch kann es hier zu Fehlern bei der Umwandlung der ICD-10 Diagnosen in PheCodes gekommen sein.

Dennoch gelang es mir mittels dieser Methode, Ergebnisse vergangener Studien zu bestätigen, zu objektivieren und vor allem zu ergänzen.

5.4 Mortalität in RDS-Patienten

Meine Ergebnisse zeigten eine erhöhte gesamte und malignomspezifische Mortalität in Patienten mit ICD-10-RDS (Tabelle 3,4), die in Patienten mit selbstberichteter RDS jedoch nicht repliziert werden konnten. In letzterer Subgruppe war das krebbsbedingte Sterberisiko sogar geringer (Tabelle 5). Dass das RDS nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, wurde auch von allen bisher durchgeführten Studien festgestellt (Owens et al. 1995; Chang et al. 2010; Ford et al. 2012; Tang et al. 2013; Staller et al. 2020; Wu et al.).

Eine Studie aus dem Jahr 2020 (Staller et al. 2020) bestätigte diese Ergebnisse in einer schwedischen Kohorte mit rund 51.000 Reizdarmpatienten (HR=0,96 [95% KI, 0,92-1,0]). Sie berichtete auch über ein geringeres krebsspezifisches Mortalitätsrisiko (HR=0,93 [95%KI, 0,86-1,0]). Das RDS wurde als ICD-10-kodierte Erkrankung bei allen Patienten definiert, die zwischen 2002 und 2016 im Rahmen der Studie Epidemiology Strengthened by Histopathology Reports in Schweden (EXPRESSO) erfasst wurden und sich einer kolorektalen Biopsie unterzogen. Es bleibt jedoch unklar, wie viele RDS-Patienten sich im Laufe ihrer Krankengeschichte tatsächlich einer kolorektalen Biopsie unterziehen.

Eine ebenfalls aktuellere Studie, die auch die krebsspezifische Mortalität in RDS-Patienten untersuchte, ist die einer chinesischen Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2022 (Wu et al. 2022).

Auch hier wurden die Daten von 449 595 Teilnehmern der UKB genutzt und die RDS-Fälle aus den Patienten ermittelt, die selbst im Fragebogen angaben ein RDS zu haben und denjenigen, die den ICD-10 Code in ihrer Krankenhaus- oder Hausarztakte aufwiesen.

Das Mortalitätsrisiko wurde hauptsächlich mittels Cox-Regression analysiert und Patienten mit früheren Krebsdiagnosen wurden ausgeschlossen, sodass das krebsspezifische Mortalitätsrisiko in RDS-Patienten deutlich verringert war im Vergleich zu den Kontrollpersonen (HR=0,83 [95%KI, 0,76-0,91]).

Die Ergebnisse dieser Studien bestätigen die der Patienten mit selbst-berichtetem RDS in unserer Kohorte, widersprechen jedoch denen der Patienten mit ICD-10-RDS. Diese scheinen einen schwereren Erkrankungszustand bzw. -verlauf aufzuweisen, auch da diese Daten aus der jeweiligen Krankenhausakte stammen und sich die Patienten folglich in stationärer Behandlung befunden haben müssen.

Im Allgemeinen lässt sich die Datenlage zur Mortalität in RDS-Patienten jedoch eher als spärlich beurteilen. So liegen neben den zuvor beschriebenen Arbeiten überwiegend Follow-up-Studien vor, die eine Kohorte <9.000 Teilnehmern, darunter <400 Patienten mit einer RDS-Diagnose aufwiesen. Alle beschrieben keine Assoziation zwischen dem RDS und einem erhöhten Mortalitätsrisiko.

Insbesondere zur ursachen-spezifischen Mortalität fehlen Studien, sodass ich gerade aufgrund meiner Ergebnisse, die ein erhöhtes Mortalitätsrisikos für respiratorische und muskuloskelettale Diagnosen in beiden RDS-Definitionen zeigten, die Notwendigkeit weiterer Studien betone. Möglicherweise könnten meine Ergebnisse diesbezüglich nicht aussagekräftig genug sein, da die Anzahl der Ereignisse zu gering war.

5.5 Metabolomische Veränderungen in RDS-Patienten

Da die Pathophysiologie der Erkrankung noch nicht vollständig verstanden ist und auch eindeutige Biomarker bisher fehlen, untersuchte ich auch die metabolomischen Daten der RDS-Patienten, um die Erkrankung möglicherweise genauer zu charakterisieren.

Tatsächlich fiel ein erhöhter GlycA-Spiegel in Patienten mit RDS auf, der ebenso mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einherging (je SD-Erhöhung des GlycA-Spiegels). GlycA kann N-Acetyl-Seitenketten von Akut-Phase-Proteinen identifizieren und wird mittels Kernspinresonanzspektroskopie gemessen (Akinkuolie et al. 2016).

Über einen Zusammenhang zum RDS wurde nach meinem Kenntnisstand noch nicht berichtet, aber GlycA wurde bereits als möglicher Biomarker für das Monitoring der Krankheitsaktivität oder des Schweregrads akuter oder chronischer entzündlicher Erkrankungen, erforscht (Otvos et al. 2015; Ritchie et al. 2015; Connelly et al. 2017).

In Analogie zu meinen Ergebnissen haben andere Studien herausgefunden, dass der GlycA-Spiegel möglicherweise das Risiko an einer Infektion oder einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben feststellen oder das Gesamtmortalitätsrisiko einer Kohorte vorhersagen kann (Akinkuolie et al. 2014; Fischer et al. 2014; Ritchie et al. 2015).

Auch der Zusammenhang einer GlycA-Erhöhung zu Depressionen, einer häufigen Komorbidität des RDS, wurde untersucht. Wobei einerseits beobachtet wurde, dass GlycA bei Patienten mit einer schweren Depression erhöht sein kann (Huckvale et al. 2020), andererseits vermutet wurde, dass eine solche Erhöhung eher mit Komorbiditäten, wie einem erhöhten BMI, zusammenhängt (Crick et al. 2023). Außerdem hat eine Studie aus dem Jahr 2024 den Zusammenhang zwischen einer genetisch erhöhten GlycA-Konzentration und der Anfälligkeit für die Entwicklung eines Asthma bronchiale beschrieben (Guo et al. 2024).

Meine Ergebnisse bedürfen weiterer Validierung in anderen Kohorten, da die Signifikanz der Ergebnisse auch durch die hohe Anzahl an Studienteilnehmern und nicht durch einen kausalen Zusammenhang bedingt sein kann.

Meine Analysen zeigen einen starken Zusammenhang zwischen GlycA und einem ICD-10-RDS bzw. einem selbstberichteten RDS. GlycA war, unter allen getesteten, der am stärksten assoziierte Metabolit. Aufgrund des Studiendesigns kann man an dieser Stelle keine Aussage über einen kausalen Zusammenhang treffen, da der Spiegel möglicherweise auch durch eine der häufigen Komorbiditäten des RDS erhöht gewesen sein könnte.

Da bisher aber noch kein eindeutiger Biomarker für das Monitoring oder auch die Identifikation eines RDS zur Verfügung steht und viel daran geforscht wird, wäre es wichtig hier auch GlycA mit einzubeziehen. GlycA könnte das Potential haben, RDS-Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Verlauf haben oder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung spezifischer Begleiterkrankungen, die mit einer Erhöhung des GlycA-Spiegels einhergehen.

5.6 Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Studie sowohl bereits etablierte als auch bisher weniger erforschte Komorbiditäten des RDS herausstellen und in ihrer Geschlechterdifferenz charakterisieren konnte.

Ebenso wurden mögliche Langzeitfolgen der Erkrankung analysiert, wobei ich hier besonders die Notwendigkeit weiterer Validierung betone.

Laut meiner Kenntnis war dies die erste groß angelegte explorative PheWAS-Analyse zu dem Auftreten verschiedenster Begleiterkrankungen im Rahmen eines RDS, was eine Stärke darstellt. Aufgrund des Studiendesigns einer Assoziationsstudie kann allerdings keine Aussage über einen kausalen Zusammenhang getroffen werden bzw. ob die herausgestellten Erkrankungen im Laufe eines RDS auftraten oder bereits davor.

Vor allem aufgrund der steigenden Prävalenz und der daraus resultierenden Relevanz für die weltweite Bevölkerung ist es notwendig diese Thematik weiter zu erforschen und darüber hinaus RDS-Patienten diesbezüglich kontinuierlich zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund: Das Reizdarmsyndrom (RDS) zählt zu den häufigsten funktionellen Störungen des Verdauungstraktes. Bisher ist die Erkrankung in ihrer Pathophysiologie noch nicht vollständig verstanden, was sowohl die Diagnostik als auch die Therapie erschwert.

Methoden: Für die Analysen wurden die Daten der UK Biobank (UKB)-Kohorte mit rund 500.000 Teilnehmern genutzt, darunter 7656 ICD-10-kodierte und 20.603 selbstberichtete RDS-Diagnosen. Um die Erkrankung in ihrem Verlauf genauer zu charakterisieren, wurden PheWAS-Analysen, Competing-Risk-Regressionen sowie metabolische Auswertungen durchgeführt, jeweils auch geschlechtergetrennt.

Ergebnisse: Bei ICD-10-kodierten RDS-Patienten (ICD-10-RDS) zeigten sich in den PheWAS-Analysen 553 signifikant überrepräsentierte PheCodes, bei selbstberichteten RDS-Patienten waren es 247. Neben gastrointestinalen Erkrankungen traten gehäuft auch muskuläre, psychiatrische, respiratorische sowie metabolische Erkrankungen auf.

Die Gesamtsterblichkeit war bei Patienten mit einem ICD-10-RDS erhöht (HR=1.3 [95%KI, 1.2–1.4]), was auch in der geschlechtergetrennten Analyse jeweils für Männer und Frauen bestätigt wurde. Außerdem war das ICD-10-RDS mit einer höheren Sterblichkeit durch respiratorische (HR=2.1 [95%KI, 1.6–2.7]), muskuloskelettale (HR=3.8 [95%KI, 2.0–7.3]), sowie krebbsbedingte Ursachen (HR=1.2 [95%KI, 1.1–1.4]) assoziiert. Eine erhöhte Gesamt- oder krebsspezifische Sterblichkeit konnte in den Patienten mit selbstberichtetem RDS nicht repliziert werden, das Risiko an Krebserkrankungen zu versterben war dieser Gruppe sogar erniedrigt (HR=0.8 [95%KI, 0.7-0.9]).

Eine Analyse der Serum-Metabolite zeigte, dass höhere Konzentrationen von Glycoprotein Acetyls (GlycA) sowohl mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer RDS-Diagnose assoziiert waren als auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in ICD-10-RDS-Patienten.

Schlussfolgerung: Das RDS ist sowohl mit spezifischen Erkrankungsgruppen als auch mit einem erhöhten Risiko für eine ursachenspezifische Sterblichkeit assoziiert. Außerdem konnte GlycA als potenzieller Biomarker identifiziert werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass das RDS organspezifische Auswirkungen auf die individuelle Gesundheit hat.

7. Literaturverzeichnis

- Bin Abdulrahman KA, Alenazi NS, Albishri SB, Alshehri FF. Association of Migraine and Irritable Bowel Syndrome in Saudi Arabia: A Nationwide Survey. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 22];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35087910/>
- Akinkuolie AO, Buring JE, Ridker PM, Mora S. A novel protein glycan biomarker and future cardiovascular disease events. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 6];3(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249300/>
- Akinkuolie AO, Glynn RJ, Padmanabhan L, Ridker PM, Mora S. Circulating N-Linked Glycoprotein Side-Chain Biomarker, Rosuvastatin Therapy, and Incident Cardiovascular Disease: An Analysis From the JUPITER Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2022 Nov 21];5(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27413042/>
- Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Feb 1];6(2):139–48. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125320302120/fulltext>
- Aziz MNM, Kumar J, Nawawi KNM, Ali RAR, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jan 20];13(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578939/>
- Bajinka O, Simbilyabo L, Tan Y, Jabang J, Saleem SA. Lung-brain axis. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 6];48(3):257–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34348558/>
- Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, Mckernan DP, Chang L, Öhman L, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 6];26(7):1036–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24796536/>
- Bayrak M, Tusconi M. Metabolic syndrome, depression, and fibromyalgia syndrome prevalence in patients with irritable bowel syndrome: A case-control study. *Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 9];99(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502027/>
- Berthelot JM, Sellam J, Maugars Y, Berenbaum F. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Apr 22];5(2):e001037. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/5/2/e001037>
- Betz C, Mannsdörfer K, Bischoff SC. [Validation of the IBS-SSS]. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 14];51(10):1171–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122378/>
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet* [Internet]. 2020a Nov 21 [cited 2022 Feb 9];396(10263):1664–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620321152/fulltext>

- Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020 17:8 [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2022 Feb 28];17(8):473–86. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-0286-8>
- Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2020b Aug 1 [cited 2023 Feb 15];69(8):1441–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276950/>
- Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* [Internet]. 2018 Feb 7 [cited 2025 Jun 7];12(FEB):49. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5808284/>
- Bonfiglio F, Liu X, Smillie C, Pandit A, Kurilshikov A, Bacigalupe R, et al. GWAS of stool frequency provides insights into gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Cell genomics* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Aug 4];1(3):100069. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957435/>
- Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jul 21 [cited 2023 Mar 6];20(27):8846–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083058/>
- Bycroft C, Freeman C, Petkova D, Band G, Elliott LT, Sharp K, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* [Internet]. 2018 Oct 11 [cited 2022 Feb 9];562(7726):203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305743/>
- Camilleri M. Peripheral Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012 Oct 25;367(17):1626–35.
- Camilleri M, Shin A, Busciglio I, Carlson P, Acosta A, Bharucha AE, et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Feb 10];26(12):1677–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25244349/>
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2022 Mar 4];6(1):71. Available from: </pmc/articles/PMC3921083/>
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 3];28(2):203. Available from: </pmc/articles/PMC4367209/>
- Chang FY, Lu CL. Irritable Bowel Syndrome and Migraine: Bystanders or Partners? *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 22];19(3):301. Available from: </pmc/articles/PMC3714407/>
- Chang JY, Locke GR, McNally MA, Halder SL, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Feb 9];105(4):822–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20160713/>

- Chelimsky G, Heller E, Tony Buffington CA, Rackley R, Zhang D, Chelimsky T. Co-morbidities of interstitial cystitis. *Front Neurosci* [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 13];6(AUG). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907988/>
- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Irritable Bowel Syndrome Increases the Risk of Epilepsy: A Population-Based Study. *Medicine* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Apr 22];94(36). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26356716/>
- Chen J, Chen X, Xie Y, Sun Y, Wang X, Hesketh T. Irritable bowel syndrome and migraine: evidence from Mendelian randomization analysis in the UK Biobank. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 22];15(10):1233–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176420/>
- Chen Y, Zhou Y, Liu S, Zhang Q, Zhang S, Zhu S, et al. Bidirectional Association of Rheumatoid Arthritis and Irritable Bowel Syndrome: A Large-Scale Prospective Cohort Study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 29]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40751723/>
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. Vol. 313, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015. p. 949–58.
- Connelly MA, Otvos JD, Shalauova I, Playford MP, Mehta NN. GlycA, a novel biomarker of systemic inflammation and cardiovascular disease risk. *J Transl Med* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2022 Feb 21];15(1):1–5. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1321-6>
- Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, Tomenson B, Palmer S, Rigby C, et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2023 Feb 10];134(9 Pt 2):860–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346322/>
- Crick DCP, Sanderson E, Jones H, Goulding N, Borges MC, Clayton G, et al. Glycoprotein acetyls and depression: Testing for directionality and potential causality using longitudinal data and Mendelian randomization analyses. *J Affect Disord* [Internet]. 2023 Aug 15 [cited 2025 Aug 15];335:431–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37196932/>
- Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunology* 2019 12:4 [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2023 Mar 6];12(4):843–50. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41385-019-0160-6>
- Detera-Wadleigh SD, Liu CY, Maheshwari M, Cardona I, Corona W, Akula N, et al. Sequence variation in DOCK9 and heterogeneity in bipolar disorder. *Psychiatr Genet* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Feb 17];17(5):274–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17728666/>
- Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];113(9):1290–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046155/>

- Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Feb 15];29(3):329–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006537/>
- Drossman DA, Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Mar 9];162(3):675–9. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650852103794X/fulltext>
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];154(4):1140–1171.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274869/>
- Eijsbouts C, Zheng T, Kennedy NA, Bonfiglio F, Anderson CA, Moutsianas L, et al. Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. *Nat Genet*. 2021 Nov 1;53(11):1543–52.
- Elliott P, Biobank on behalf of U, Peakman TC, Biobank on behalf of U. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2022 Jul 6];37(2):234–44. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/37/2/234/789028>
- El-Salhy M, Lomholt-Beck B, Gundersen TD. High chromogranin A cell density in the colon of patients with lymphocytic colitis. *Mol Med Rep* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Feb 9];4(4):603–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584496/>
- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Feb 19;10:9.
- Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016 Mar 24 [cited 2022 Feb 16];2:1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159638/>
- Erbasan F, Cekin Y, Coban DT, Karasu U, Suren D, Cekin AH. The Frequency of Primary Sjogren's Syndrome and Fibromyalgia in Irritable Bowel Syndrome. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 24];33(1):137. Available from: [/pmc/articles/PMC5368295/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159638/)
- Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Feb 10];10(10):1096–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902773/>
- Fischer K, Kettunen J, Würtz P, Haller T, Havulinna AS, Kangas AJ, et al. Biomarker profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy for the prediction of all-cause mortality: an observational study of 17,345 persons. *PLoS Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 25];11(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586121/>
- Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Feb 8];264(8):651–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705634/>

- Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Feb 9];107(6):912–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472745/>
- Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 29;376(26):2566–78. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1607547>
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Feb 8];8(5):401–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19631762/>
- Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 15];109(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935275/>
- Ford AC, Rci O. Commentary: estimating the prevalence of IBS globally-past, present and future R E F E R E N C E S. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020;51:198–211. Available from: <https://orcid.org/0000-0001-6371-4359>
- Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1997 [cited 2023 Feb 14];11(2):395–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146781/>
- Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Asthma and the risk of gastrointestinal disorders: a Mendelian randomization study. *BMC Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Mar 6];20(1):1–8. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02283-7>
- Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Apr 22];154(12):1417–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422277/>
- Guo Y, Liu Q, Zheng Z, Qing M, Yao T, Wang B, et al. Genetic association of inflammatory marker GlycA with lung function and respiratory diseases. *Nature Communications* 2024 15:1 [Internet]. 2024 May 4 [cited 2025 Sep 17];15(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47845-w>
- Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2000 Jan [cited 2023 Feb 8];25(1):1–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10633533/>
- Hillilä MT, Siivola MT, Färkkilä MA. Comorbidity and use of health-care services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 11];42(7):799–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17558902/>
- Hod K, Ringel-Kulka T, Martin CF, Maharshak N, Ringel Y. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 9];50(3):227–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25930973/>

- Holland AM, Bon-Frauches AC, Keszthelyi D, Melotte V, Boesmans W. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2021 78:10 [Internet]. 2021 Mar 26 [cited 2022 Feb 14];78(10):4713–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-021-03812-y>
- Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 12];1(2):133–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404070/>
- Huckvale S, Reyes S, Kulikova A, Rohatgi A, Riggs KA, Brown ES. An Association Between the Inflammatory Biomarker GlycA and Depressive Symptom Severity. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Aug 24];82(1):20m13245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7932005/>
- Hungin APS, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2023 Feb 10];21(11):1365–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15932367/>
- Iaquinta FS, Mauro D, Pantano I, Naty S, Iacono D, Gaggiano E, et al. Gastrointestinal Symptoms Impact Psychosocial Function and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Sep 29];12(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37176688/>
- Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EMM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Feb 9];61(7):997–1006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180058/>
- Jones MP, Chey WD, Singh S, Gong H, Shringarpure R, Hoe N, et al. A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Feb 10];39(4):426–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387672/>
- Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L, Walker MM, Holtmann G, Koloski NA, et al. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Feb 8];15(7):1014–1020.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087404/>
- Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M. Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using the General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 Jul 26];24(5):879–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16918893/>
- Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kohno K, et al. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. 2017 Sep 29 [cited 2022 Feb 16];7(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09635-x>

- Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 25 [cited 2022 Feb 9];49(3):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710826/>
- Kim DY, Camilleri M. Serotonin: A mediator of the brain-gut connection. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 8];95(10):2698–709. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2000/10000/Serotonin__A_Mediator_o_f_The_Brain_Gut_Connection.7.aspx
- Koloski N, Jones M, Walker MM, Veysey M, Zala A, Keely S, et al. Population based study: atopy and autoimmune diseases are associated with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, independent of psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Apr 22];49(5):546–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687959/>
- Koloski NA, Boyce PM, Talley NJ. Somatization an independent psychosocial risk factor for irritable bowel syndrome but not dyspepsia: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Feb 10];18(10):1101–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16957517/>
- Lackner JM, Ma CX, Keefer L, Brenner DM, Gudleski GD, Satchidanand N, et al. Type, Rather Than Number, of Mental and Physical Comorbidities Increases the Severity of Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *YJCGH* [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 11];11:1147–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.011>
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2021a Jan 1 [cited 2023 Feb 10];116(1):17–44. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/01000/ACG_Clinical_Guideline__Management_of_Irritable.11.aspx
- Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2021b Jan 1 [cited 2023 Feb 14];116(1):17–44. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/01000/ACG_Clinical_Guideline__Management_of_Irritable.11.aspx
- Lai HC, Lin HJ, Kao YW, Wang KH, Chou JW, Shia BC, et al. Irritable bowel syndrome increases the risk of chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective cohort study. *Scientific Reports* 2020 10:1 [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2022 Feb 11];10(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-66707-1>
- Layer P, Andresen V, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, Elsenbruch S, et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) – Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 26];59(12):1323–415. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34891206/>

- Lembo AJ, Neri B, Tolley J, Barken D, Carroll S, Pan H. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Feb 10];29(8):834–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19226291/>
- Li C, Chen W, Lin F, Li W, Wang P, Liao G, et al. Functional Two-Way Crosstalk Between Brain and Lung: The Brain–Lung Axis. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2023 Mar 6];1–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-022-01238-z>
- Liu J, Chey WD, Haller E, Eswaran S. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Annu Rev Med* [Internet]. 2020 Jan 27 [cited 2023 Feb 14];71:303–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986083/>
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012a [cited 2022 Feb 13];10(7):712–721.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426087/>
- Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012b Dec [cited 2022 Feb 17];107(12):1793–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032982/>
- Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 9];20(3):146–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662556/>
- Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 2];47(6):861–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11076888/>
- Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry* 2023 [Internet]. 2023 Feb 2 [cited 2023 Apr 22];1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-023-01972-w>
- Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 15];109(1):110–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247211/>
- Nagel M, Watanabe K, Stringer S, Posthuma D, Van Der Sluis S. Item-level analyses reveal genetic heterogeneity in neuroticism. *Nature Communications* 2018 9:1 [Internet]. 2018 Mar 2 [cited 2022 Feb 17];9(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-03242-8>
- Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Feb 13];184(4):1358–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20719340/>

- Nightingale Health Metabolic Biomarkers: Phase 1 Release Introduction.
- Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Feb 14];151(5):836–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521479/>
- Öhman L, Stridsberg M, Isaksson S, Jerlstad P, Simrén M. Altered levels of fecal chromogranins and secretogranins in IBS: relevance for pathophysiology and symptoms? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Feb 9];107(3):440–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22233694/>
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 1;5(10):908–17.
- Otvos JD, Shalaurova I, Wolak-Dinsmore J, Connelly MA, Mackey RH, Stein JH, et al. GlycA: A Composite Nuclear Magnetic Resonance Biomarker of Systemic Inflammation. *Clin Chem* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Feb 25];61(5):714–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25779987/>
- Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The Irritable Bowel Syndrome: Long-Term Prognosis and the Physician-Patient Interaction. 1995.
- Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Feb 14];158(5):1262-1273.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917991/>
- Paratcha G, Ledda F, Ibáñez CF. The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. *Cell* [Internet]. 2003 Jun 27 [cited 2022 Feb 17];113(7):867–79. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867403004355/fulltext>
- Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Donato L, Zinsmeister AR. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Aug 2];15(5):720-727.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856362/>
- Peters SL, Yao CK, Philpott H, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];44(5):447–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397586/>
- Petrovska J, Coyne D, Fastenrath M, Milnik A, Auschra B, Egli T, et al. The NCAM1 gene set is linked to depressive symptoms and their brain structural correlates in healthy individuals. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Feb 17];91:116–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334615/>
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011a Jan 6 [cited 2025 Jun 11];364(1):22–32. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1004409>

- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *Annals of Internal Medicine*. 2011b;364:22–32.
- Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res [Internet]*. 2008 Jun [cited 2022 Feb 17];64(6):573–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501257/>
- Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut [Internet]*. 1973 [cited 2025 Sep 28];14(2):125–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4696535/>
- Ritchie SC, Surendran P, Karthikeyan S, Lambert SA, Bolton T, Pennells L, et al. Quality control and removal of technical variation of NMR metabolic biomarker data in ~120,000 UK Biobank participants. *medRxiv [Internet]*. 2021 Sep 28 [cited 2022 Feb 28];9:2021.09.24.21264079. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.24.21264079v2>
- Ritchie SC, Würtz P, Nath AP, Abraham G, Havulinna AS, Fearnley LG, et al. The Biomarker GlycA is Associated with Chronic Inflammation and Predicts Long-Term Risk of Severe Infection. *Cell Syst [Internet]*. 2015 Oct 28 [cited 2022 Feb 25];1(4):293–301. Available from: <http://www.cell.com/article/S2405471215001453/fulltext>
- Seeling KS, Hehl L, Vell MS, Rendel MD, Creasy KT, Trautwein C, et al. Comorbidities, biomarkers and cause specific mortality in patients with irritable bowel syndrome: A phenome-wide association study. *United European Gastroenterol J [Internet]*. 2023 Jun 1 [cited 2025 Jun 7];11(5):458–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37151116/>
- Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2018 Mar 1 [cited 2023 Feb 15];113(3):329–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380823/>
- Shaikh SD, Sun N, Canakis A, Park WY, Weber HC. Irritable Bowel Syndrome and the Gut Microbiome: A Comprehensive Review. *J Clin Med [Internet]*. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jun 11];12(7):2558. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10095554/>
- Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Bidirectional Association between Asthma and Irritable Bowel Syndrome: Two Population-Based Retrospective Cohort Studies. *PLoS One [Internet]*. 2016 Apr 1 [cited 2023 Apr 22];11(4):e0153911. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153911>
- Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2013 May [cited 2023 Feb 15];108(5):707–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588241/>
- Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms. *J Clin Gastroenterol [Internet]*. 2014 [cited 2023 Apr 22];48(4):308–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492406/>

- Siah KTH, Santosa A, Cheung CKY, Soh AYS, Bigliardi PL. Atopic Patients Who Fulfilled Rome III Criteria for Irritable Bowel Syndrome Had Higher Animal Danders Sensitization. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2023 Apr 22];26(2):267–73. Available from: <https://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm19181>
- Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Knot A, Waskiel-Burnat A, Rakowska A, et al. Gut Microbiome in Psoriasis: An Updated Review. *Pathogens* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 29];9(6):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32545459/>
- Simreñ M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Feb 14];62(1):159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837881/>
- Singh P, Agnihotri A, Pathak MK, Shirazi A, Tiwari RP, Sreenivas V, et al. Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 16];18(3):324–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837881/>
- Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Jun 11];42(5):491–503. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.13283>
- Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC, Sood DR. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13283>
- Sood R, Law GR, Ford AC. Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or “psychomarkers”? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2023 Feb 10];11(11):683–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069544/>
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1).
- Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Feb 10];66(6):1075–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818616/>
- Staller K, Olén O, Söderling J, Roelstraete B, Törnblom H, Khalili H, et al. Mortality risk in irritable bowel syndrome: results from a nationwide, prospective cohort study HHS Public Access. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):746–55.
- Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Apr 25];47(11):1177–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22766747/>

- Tang YR, Wang P, Yin R, Ge JX, Wang GP, Lin L. Five-year follow-up of 263 cases of functional bowel disorder. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 3];19(9):1466. Available from: [/pmc/articles/PMC3602507/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2402507/)
- Tesfaye M, Jaholkowski P, Hindley GFL, Shadrin AA, Rahman Z, Bahrami S, et al. Shared genetic architecture between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders reveals molecular pathways of the gut-brain axis. *Genome Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Aug 2];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37528461/>
- Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2009 Aug 8 [cited 2023 Feb 15];15(29):3591. Available from: [/pmc/articles/PMC2721231/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/192721231/)
- Tsai JD, Wang IC, Shen TC, Lin CL, Wei CC. A 8-year population-based cohort study of irritable bowel syndrome in childhood with history of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Medicine* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Apr 22];66(4):755–61. Available from: <https://jim.bmj.com/content/66/4/755>
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* [Internet]. 2015 Jan 23 [cited 2022 Feb 17];347(6220). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613900/>
- UK Biobank Biomarker assay quality procedures: approaches used to minimise systematic and random errors (and the wider epidemiological implications). 2019 [cited 2025 Jun 7]; Available from: <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- UK Biobank Hospital inpatient data. 2023 [cited 2025 Jun 7]; Available from: <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- UK Biobank: Protocol for a large-scale prospective epidemiological resource. 2006;
- Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Donato L, Lueke A, Camilleri M. Bile Acid Deficiency in a Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Aug 2];16(4):522–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666948/>
- Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, Saenger A. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Feb 9];11(10):1232–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644387/>
- Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JRF, Andreyev HJN. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Oct [cited 2025 Aug 1];30(7):707–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570102/>
- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Feb 11];122(4):1140–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910364/>
- Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Feb 11];102(12):2767–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900326/>

- Wong ML, Arcos-Burgos M, Liu S, Vélez JI, Yu C, Baune BT, et al. The PHF21B gene is associated with major depression and modulates the stress response. *Molecular Psychiatry* 2017 22:7 [Internet]. 2016 Oct 25 [cited 2022 Feb 17];22(7):1015–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp2016174>
- Wu S, Yuan C, Liu S, Zhang Q, Yang Phd Z, Phd FS, et al. Irritable bowel syndrome and long-term risk of cancer: a prospective cohort study among 0.5 million adults in UK Biobank Author affiliations. 2022; Available from: www.icmje.org/coi_disclosure.pdf
- www.ukbiobank.ac.uk. UK Biobank Digestive health web-based questionnaire. 2019 [cited 2022 Feb 9]; Available from: <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- Yazar A, Atis S, Konca K, Pata C, Akbay E, Calikoglu M, et al. Respiratory symptoms and pulmonary functional changes in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 May [cited 2023 Apr 22];96(5):1511–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11374691/>
- Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, Zhang F, Liu Q, Li AYL, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Feb 11];70(4):698–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431578/>
- Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Feb 11];50(2):132–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157418/>

8. Anhang

Tabelle 1: Übersicht über die Kodierung der Rom-IV-RDS-Patienten und der RDS-Subtypen

Rom-IV-Criteria	Question	Source	Positive Answer
Criteria 1	In the last 3 months, how often did you have discomfort or pain anywhere in your abdomen?	UKB data field 21025 (4,5,6)	at least one day a week
Criteria 2	For women: Did discomfort or pain occur only during your menstrual bleeding and not at other times?	UKB data field 21026 (0,-313)	no/not applicable/systemmissing
Criteria 3	Have you had this discomfort or pain 6 months or longer?	UKB data field 21027 (1)	yes
Criteria 4: at least two of	How often did this discomfort or pain get better or stop after you had bowel movement?	UKB data field 21028 (-501,-502,-503,-504)	at least sometimes
	When this discomfort or pain started, did you have more frequent bowel movements? OR When this discomfort or pain started, did you have less frequent bowel movement?	UKB data field 21029 (-501,-502,-503,-504) 21030 (-501,-502,-503,-504)	OR at least sometimes to at least one of these questions
	When this discomfort or pain started, were your stools (bowel movements) looser? OR When this discomfort or pain started, were your stools (bowel movements) harder?	UKB data field 21031 (-501,-502,-503,-504) 21032 (-501,-502,-503,-504)	OR at least sometimes to at least one of these questions
Subgroups			
IBS-D	In the last 3 months, how often did you have hard or lumpy stools?	UKB data field 21033	never or rarely
	In the last 3 months, how often did you have loose, mushy or watery stools?	UKB data field 21034	at least sometimes
IBS-C	In the last 3 months, how often did you have hard or lumpy stools?	UKB data field 21033	at least sometimes
	In the last 3 months, how often did you have loose, mushy or watery stools?	UKB data field 21034	never or rarely
IBS-Mixed	In the last 3 months, how often did you have hard or lumpy stools?	UKB data field 21033	at least sometimes
	In the last 3 months, how often did you have loose, mushy or watery stools?	UKB data field 21034	at least sometimes

and Rome-IV-Criteria positive and UKB data field 21024 positive

(Seeling et al. 2023)

Tabelle 2: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines ICD-10 kodierten RDS assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phänotyp	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungsgruppe
441.2	2,4E-08	9,85	4,41	22,00	Chronic vascular insufficiency of intestine	circulatory system
426.8	1,1E-05	5,73	2,63	12,47	Other cardiac conduction disorders	circulatory system
442.8	7,7E-11	4,56	2,88	7,19	Aneurysm of other specified artery	circulatory system
443.1	5,3E-51	4,35	3,59	5,27	Raynaud's syndrome	circulatory system
433.12	1,0E-09	4,12	2,62	6,50	Cerebral atherosclerosis	circulatory system
411.1	4,7E-72	3,36	2,94	3,84	Unstable angina (intermediate coronary syndrome)	circulatory system
411.3	5,6E-190	3,26	3,01	3,53	Angina pectoris	circulatory system
427.8	3,2E-09	3,17	2,16	4,64	Sinoatrial node dysfunction (Bradycardia)	circulatory system
455	3,4E-92	3,05	2,74	3,40	Hemorrhoids	circulatory system
458.1	5,4E-23	2,99	2,41	3,72	Orthostatic hypotension	circulatory system
411.8	5,4E-135	2,98	2,74	3,25	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
443	5,9E-48	2,90	2,52	3,35	Peripheral vascular disease	circulatory system
427.6	4,9E-09	2,89	2,03	4,13	Premature beats	circulatory system
411.9	1,7E-15	2,88	2,22	3,74	Other acute and subacute forms of ischemic heart disease	circulatory system
458.9	1,6E-50	2,86	2,49	3,28	Hypotension NOS	circulatory system
441	4,4E-09	2,82	1,99	3,99	Vascular insufficiency of intestine	circulatory system
427.9	2,6E-48	2,80	2,44	3,22	Palpitations	circulatory system
411.2	4,4E-70	2,75	2,46	3,07	Myocardial infarction	circulatory system
458	2,3E-68	2,72	2,43	3,04	Hypotension	circulatory system
414	3,9E-19	2,68	2,16	3,32	Other forms of chronic heart disease	circulatory system
446.5	1,3E-06	2,66	1,79	3,95	Giant cell arteritis	circulatory system
427.2	3,9E-12	2,64	2,01	3,48	Atrial fibrillation and flutter	circulatory system
394.7	9,6E-06	2,64	1,72	4,05	Disease of tricuspid valve	circulatory system
395.1	3,5E-26	2,63	2,20	3,14	Nonrheumatic mitral valve disorders	circulatory system
411	1,8E-179	2,62	2,46	2,80	Ischemic Heart Disease	circulatory system
427.21	2,3E-10	2,62	1,94	3,52	Atrial fibrillation	circulatory system
427.5	2,7E-10	2,58	1,92	3,46	Arrhythmia (cardiac) NOS	circulatory system
394.1	8,1E-08	2,57	1,82	3,63	Mitral valve stenosis and aortic valve stenosis	circulatory system
433.5	1,9E-05	2,55	1,66	3,92	Cerebral aneurysm	circulatory system
418.1	1,0E-31	2,48	2,13	2,89	Precordial pain	circulatory system
446	3,7E-09	2,47	1,83	3,34	Polyarteritis nodosa and allied conditions	circulatory system
420.2	9,3E-12	2,45	1,89	3,17	Pericarditis	circulatory system
426.21	4,5E-09	2,43	1,81	3,27	First degree AV block	circulatory system
427	2,1E-93	2,42	2,22	2,63	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
450	3,3E-09	2,40	1,79	3,20	Noninfectious disorders of lymphatic channels	circulatory system
427.3	3,4E-20	2,39	1,98	2,88	Other specified cardiac dysrhythmias	circulatory system
428.1	9,9E-13	2,37	1,87	3,01	Congestive heart failure (CHF) NOS	circulatory system
427.11	3,0E-18	2,35	1,94	2,85	Paroxysmal supraventricular tachycardia	circulatory system
425.1	5,4E-10	2,34	1,79	3,06	Primary/intrinsic cardiomyopathies	circulatory system

425	4,6E-10	2,33	1,79	3,04	Cardiomyopathy	circulatory system
416	6,3E-20	2,32	1,94	2,78	Cardiomegaly	circulatory system
426.3	6,4E-15	2,31	1,87	2,86	Bundle branch block	circulatory system
420	4,0E-11	2,27	1,78	2,90	Carditis	circulatory system
427.1	1,6E-20	2,27	1,91	2,70	Paroxysmal tachycardia, unspecified	circulatory system
396	3,8E-10	2,22	1,73	2,85	Abnormal heart sounds	circulatory system
433.1	7,3E-08	2,22	1,66	2,96	Occlusion and stenosis of precerebral arteries	circulatory system
411.4	1,9E-68	2,21	2,02	2,42	Coronary atherosclerosis	circulatory system
394	1,0E-16	2,21	1,83	2,66	Rheumatic disease of the heart valves	circulatory system
426	6,7E-29	2,21	1,92	2,54	Cardiac conduction disorders	circulatory system
426.32	4,9E-12	2,20	1,76	2,76	Left bundle branch block	circulatory system
427.7	2,9E-12	2,15	1,73	2,66	Tachycardia NOS	circulatory system
443.9	1,8E-12	2,13	1,73	2,63	Peripheral vascular disease, unspecified	circulatory system
395	4,4E-27	2,12	1,85	2,43	Heart valve disorders	circulatory system
426.2	2,7E-10	2,05	1,64	2,56	Atrioventricular [AV] block	circulatory system
433.31	1,0E-09	2,00	1,60	2,50	Transient cerebral ischemia	circulatory system
451	4,8E-06	1,99	1,48	2,68	Phlebitis and thrombophlebitis	circulatory system
433.3	1,6E-13	1,99	1,66	2,39	Cerebral ischemia	circulatory system
395.2	7,7E-11	1,95	1,59	2,38	Nonrheumatic aortic valve disorders	circulatory system
428	1,0E-15	1,93	1,65	2,27	Congestive heart failure; nonhypertensive	circulatory system
433	1,3E-25	1,91	1,70	2,16	Cerebrovascular disease	circulatory system
402	1,8E-06	1,91	1,47	2,49	Elevated blood pressure reading without diagnosis of hypertension	circulatory system
442	2,3E-06	1,90	1,45	2,47	Other aneurysm	circulatory system
428.2	1,9E-10	1,85	1,53	2,24	Heart failure NOS	circulatory system
401	1,2E-05	1,80	1,38	2,35	Hypertension	circulatory system
433.2	8,4E-07	1,68	1,37	2,07	Occlusion of cerebral arteries	circulatory system
433.21	1,4E-06	1,67	1,36	2,06	Cerebral artery occlusion, with cerebral infarction	circulatory system
459.9	3,3E-20	1,62	1,46	1,80	Circulatory disease NEC	circulatory system
459	1,6E-19	1,61	1,45	1,78	Other disorders of circulatory system	circulatory system
454	4,0E-13	1,50	1,35	1,68	Varicose veins	circulatory system
454.1	8,0E-12	1,48	1,32	1,65	Varicose veins of lower extremity	circulatory system
756.3	2,1E-12	4,11	2,77	6,09	Congenital anomalies of muscle, tendon, fascia, and connective tissue	congenital anomalies
754	6,1E-09	3,76	2,40	5,87	Congenital musculoskeletal deformities of spine	congenital anomalies
752.1	9,1E-13	3,51	2,49	4,96	Neural tube defects	congenital anomalies
752	4,6E-14	3,51	2,53	4,87	Nervous system congenital anomalies	congenital anomalies
750.1	9,2E-07	3,29	2,04	5,29	Upper gastrointestinal congenital anomalies	congenital anomalies
751.22	1,5E-07	3,27	2,10	5,09	Other specified congenital anomalies of kidney	congenital anomalies
750	2,0E-11	3,12	2,24	4,34	Digestive congenital anomalies	congenital anomalies
750.2	3,3E-06	3,00	1,89	4,77	Lower gastrointestinal congenital anomalies	congenital anomalies
756	1,7E-09	2,95	2,08	4,20	Other congenital musculoskeletal anomalies	congenital anomalies
756.5	3,4E-06	2,77	1,80	4,26	Congenital osteodystrophies	congenital anomalies
751.2	4,9E-07	2,42	1,72	3,42	Congenital anomalies of urinary system	congenital anomalies
751	2,3E-07	2,06	1,56	2,70	Genitourinary congenital anomalies	congenital anomalies

695.41	1,1E-11	5,43	3,33	8,85	Cutaneous lupus erythematosus	dermatologic
709.2	1,1E-24	4,27	3,24	5,64	Sicca syndrome	dermatologic
695.42	1,5E-12	3,68	2,56	5,27	Systemic lupus erythematosus	dermatologic
695.4	1,6E-14	3,60	2,59	4,99	Lupus (localized and systemic)	dermatologic
696.42	4,7E-18	3,57	2,67	4,75	Psoriatic arthropathy	dermatologic
695.8	1,4E-05	3,49	1,98	6,13	Other specified erythematous conditions	dermatologic
709	3,3E-22	3,34	2,62	4,26	Diffuse diseases of connective tissue	dermatologic
698	3,7E-14	3,02	2,27	4,03	Pruritus and related conditions	dermatologic
696.4	4,7E-34	3,00	2,52	3,59	Psoriasis	dermatologic
696	3,0E-34	3,00	2,52	3,58	Psoriasis and related disorders	dermatologic
939	1,8E-34	2,96	2,49	3,53	Atopic/contact dermatitis due to other or unspecified	dermatologic
696.41	2,4E-24	2,93	2,38	3,61	Psoriasis vulgaris	dermatologic
695	8,5E-22	2,42	2,02	2,90	Erythematous conditions	dermatologic
681	1,2E-06	2,38	1,68	3,37	Superficial cellulitis and abscess	dermatologic
687.4	1,5E-14	2,10	1,74	2,54	Disturbance of skin sensation	dermatologic
701	2,2E-07	1,51	1,29	1,76	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic
706	6,5E-09	1,48	1,29	1,68	Diseases of sebaceous glands	dermatologic
706.2	1,7E-08	1,46	1,28	1,67	Sebaceous cyst	dermatologic
564	0,0E+00	1482,60	1247,36	1762,20	Functional digestive disorders	digestive
557	7,0E+00	435,33	283,75	667,88	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
558	0,0E+00	239,10	199,66	286,32	Noninfectious gastroenteritis	digestive
560.2	2,4E-118	215,17	136,49	339,21	Impaction of intestine	digestive
560.4	0,0E+00	197,69	157,00	248,93	Other intestinal obstruction	digestive
556	3,3E-272	195,57	145,85	262,24	Ulceration of the lower GI tract	digestive
556.1	1,8E-199	195,38	138,63	275,36	Ulceration of intestine	digestive
561	0,0E+00	187,23	155,93	224,82	Symptoms involving digestive system	digestive
560	0,0E+00	174,81	140,73	217,14	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
560.3	4,7E-189	155,21	110,79	217,44	Peritoneal or intestinal adhesions	digestive
564.9	0,0E+00	143,16	118,48	173,00	Personal history of diseases of digestive system	digestive
560.1	6,3E-74	85,21	52,78	137,56	Paralytic ileus	digestive
559	2,4E-56	53,82	32,85	88,20	Ileostomy status	digestive
562	1,3E-07	48,85	11,52	207,04	Diverticulosis and diverticulitis	digestive
562.1	1,3E-07	48,85	11,52	207,04	Diverticulosis	digestive
531.5	3,0E-08	11,87	4,95	28,47	Gastrojejunal ulcer	digestive
539	1,5E-05	7,92	3,10	20,23	Bariatric surgery	digestive
531.4	8,6E-24	5,69	4,05	7,98	Peptic ulcer, site unspecified	digestive
530.5	3,3E-35	5,42	4,14	7,08	Disorders of esophageal motility	digestive
530.2	2,9E-51	4,96	4,03	6,11	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
530.11	0,0E+00	4,92	4,62	5,23	GERD	digestive
535.2	7,2E-17	4,89	3,37	7,10	Atrophic gastritis	digestive
527.8	2,1E-07	4,80	2,66	8,68	Other specified diseases of the salivary glands	digestive
530.7	6,2E-12	4,72	3,03	7,36	Gastroesophageal laceration-hemorrhage syndrome	digestive
530.6	4,0E-07	4,54	2,53	8,15	Diverticulum of esophagus, acquired	digestive

563	0,0E+00	4,23	3,94	4,55	Constipation	digestive
530.1	0,0E+00	4,03	3,82	4,26	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
530	0,0E+00	3,93	3,73	4,14	Diseases of esophagus	digestive
535.1	3,3E-12	3,90	2,66	5,72	Acute gastritis	digestive
575.8	1,2E-32	3,82	3,07	4,77	Other disorders of biliary tract	digestive
578.8	6,8E-245	3,67	3,40	3,97	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
537	1,5E-68	3,57	3,10	4,12	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
571.5	5,0E-68	3,53	3,06	4,07	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
569	4,9E-76	3,43	3,01	3,91	Other disorders of intestine	digestive
578	0,0E+00	3,41	3,20	3,63	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
535.8	6,0E-152	3,40	3,11	3,73	Other specified gastritis	digestive
568.1	9,1E-70	3,40	2,97	3,89	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
535	0,0E+00	3,36	3,17	3,56	Gastritis and duodenitis	digestive
578.2	7,8E-42	3,35	2,81	3,99	Blood in stool	digestive
578.9	1,9E-102	3,34	2,99	3,73	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
550.2	0,0E+00	3,34	3,15	3,54	Diaphragmatic hernia	digestive
568	2,4E-68	3,29	2,88	3,76	Other disorders of peritoneum	digestive
535.6	9,8E-105	3,28	2,95	3,65	Duodenitis	digestive
530.14	1,0E-146	3,27	2,99	3,57	Reflux esophagitis	digestive
530.12	4,3E-57	3,14	2,72	3,61	Ulcer of esophagus	digestive
529.1	1,4E-06	3,13	1,97	4,98	Glossitis	digestive
550	0,0E+00	3,13	2,97	3,31	Abdominal hernia	digestive
530.13	9,7E-38	3,12	2,62	3,72	Barrett's esophagus	digestive
531.2	9,3E-67	3,10	2,73	3,53	Gastric ulcer	digestive
527.2	9,4E-08	3,08	2,04	4,66	Sialoadenitis	digestive
571	2,7E-62	3,08	2,70	3,52	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
565	1,2E-175	3,07	2,84	3,32	Anal and rectal conditions	digestive
575.6	7,1E-10	3,05	2,14	4,34	Cholesterolosis of gallbladder	digestive
527	2,6E-12	3,01	2,21	4,10	Diseases of the salivary glands	digestive
579.8	5,1E-28	3,00	2,46	3,65	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
550.3	5,2E-09	2,99	2,07	4,33	Femoral hernia	digestive
567	2,3E-11	2,97	2,16	4,08	Peritonitis and retroperitoneal infections	digestive
531	3,5E-92	2,96	2,66	3,28	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
528.1	2,7E-08	2,95	2,01	4,32	Stomatitis and mucositis	digestive
574.3	4,5E-39	2,95	2,51	3,47	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
528.11	3,1E-07	2,93	1,94	4,43	Stomatitis and mucositis (ulcerative)	digestive
578.1	3,0E-21	2,92	2,34	3,64	Hematemesis	digestive
575	4,2E-48	2,75	2,40	3,15	Other biliary tract disease	digestive
564.8	1,1E-20	2,73	2,21	3,37	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
531.3	1,8E-27	2,72	2,27	3,26	Duodenal ulcer	digestive
575.7	6,1E-18	2,65	2,12	3,31	Other disorders of gallbladder	digestive
565.1	2,1E-63	2,62	2,34	2,93	Anal and rectal polyp	digestive
550.5	6,4E-29	2,60	2,20	3,08	Ventral hernia	digestive

574	6,0E-136	2,58	2,39	2,78	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
577	2,9E-18	2,57	2,08	3,17	Diseases of pancreas	digestive
574.1	7,7E-121	2,56	2,36	2,77	Cholelithiasis	digestive
577.1	2,1E-08	2,49	1,81	3,42	Acute pancreatitis	digestive
550.4	3,0E-23	2,45	2,06	2,93	Umbilical hernia	digestive
574.12	7,8E-49	2,44	2,17	2,75	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
573	4,4E-15	2,43	1,94	3,03	Other disorders of liver	digestive
529	1,6E-11	2,41	1,86	3,11	Diseases and other conditions of the tongue	digestive
528	4,2E-16	2,40	1,95	2,97	Diseases of the oral soft tissues, excluding lesions specific for gingiva and tongue	digestive
525	1,1E-21	2,39	2,00	2,85	Other diseases of the teeth and supporting structures	digestive
574.11	1,1E-11	2,22	1,77	2,80	Cholelithiasis with acute cholecystitis	digestive
530.3	4,3E-10	2,21	1,72	2,83	Stricture and stenosis of esophagus	digestive
522.5	4,1E-08	2,13	1,63	2,80	Periapical abscess	digestive
521.1	3,4E-17	2,10	1,77	2,50	Dental caries	digestive
521	2,2E-16	2,06	1,73	2,45	Diseases of hard tissues of teeth	digestive
522	8,4E-10	2,05	1,63	2,58	Diseases of pulp and periapical tissues	digestive
573.7	6,8E-13	1,96	1,63	2,35	Abnormal results of function study of liver	digestive
523	1,5E-07	1,89	1,49	2,40	Gingival and periodontal diseases	digestive
246.7	5,9E-10	13,50	5,92	30,78	Abnormal results of function study of thyroid	endocrine/metabolic
271.3	2,4E-25	10,39	6,68	16,15	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	1,4E-26	9,93	6,51	15,14	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
257.1	2,6E-07	5,33	2,82	10,08	Testicular hypofunction	endocrine/metabolic
257	6,0E-07	5,05	2,67	9,53	Testicular dysfunction	endocrine/metabolic
276.8	1,4E-06	4,95	2,59	9,49	Polydipsia	endocrine/metabolic
279.1	2,0E-11	4,80	3,03	7,58	Immunity deficiency	endocrine/metabolic
261.2	1,5E-41	4,67	3,73	5,83	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
242.2	9,6E-06	4,31	2,26	8,24	Toxic multinodular goiter	endocrine/metabolic
261	5,3E-70	4,22	3,60	4,95	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
272.13	4,4E-06	4,19	2,27	7,72	Mixed hyperlipidemia	endocrine/metabolic
279	3,5E-10	4,15	2,66	6,48	Disorders involving the immune mechanism	endocrine/metabolic
251.1	5,9E-32	4,06	3,21	5,12	Hypoglycemia	endocrine/metabolic
262	1,1E-10	3,94	2,60	5,98	Mineral deficiency NEC	endocrine/metabolic
279.11	1,5E-05	3,87	2,10	7,14	Deficiency of humoral immunity	endocrine/metabolic
261.4	9,7E-31	3,73	2,98	4,66	Vitamin D deficiency	endocrine/metabolic
255.2	1,0E-07	3,67	2,27	5,93	Adrenal hypofunction	endocrine/metabolic
255.21	1,0E-07	3,67	2,27	5,93	Glucocorticoid deficiency	endocrine/metabolic
256	1,5E-08	3,40	2,23	5,20	Ovarian dysfunction	endocrine/metabolic
1002	1,2E-102	3,40	3,04	3,80	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
256.4	3,6E-08	3,38	2,19	5,22	Polycystic ovaries	endocrine/metabolic
260.6	2,9E-14	3,27	2,41	4,44	Anorexia	endocrine/metabolic
272.9	9,4E-06	3,24	1,93	5,46	Unspecified disorder of lipid metabolism	endocrine/metabolic
255	2,4E-12	3,20	2,31	4,42	Disorders of adrenal glands	endocrine/metabolic

244.1	4,9E-23	2,97	2,39	3,69	Secondary hypothyroidism	endocrine/metabolic
275.3	3,4E-09	2,94	2,06	4,20	Disorders of magnesium metabolism	endocrine/metabolic
277.4	8,4E-06	2,93	1,83	4,70	Disorders of bilirubin excretion	endocrine/metabolic
253	4,8E-10	2,75	2,00	3,79	Disorders of the pituitary gland and its hypothalamic control	endocrine/metabolic
276.14	4,2E-24	2,75	2,26	3,34	Hypopotassemia	endocrine/metabolic
272	9,2E-219	2,61	2,46	2,77	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	6,7E-218	2,61	2,45	2,77	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
278.1	1,2E-94	2,60	2,37	2,84	Obesity	endocrine/metabolic
278	6,8E-94	2,59	2,36	2,83	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
272.11	1,9E-201	2,58	2,43	2,74	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
276.4	1,5E-14	2,56	2,02	3,26	Acid-base balance disorder	endocrine/metabolic
242	4,8E-21	2,51	2,07	3,04	Thyrotoxicosis with or without goiter	endocrine/metabolic
276.41	1,9E-12	2,51	1,94	3,24	Acidosis	endocrine/metabolic
250.23	2,6E-10	2,44	1,85	3,22	Type 2 diabetes with ophthalmic manifestations	endocrine/metabolic
244.4	1,7E-113	2,37	2,20	2,55	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
276	4,7E-41	2,37	2,09	2,68	Disorders of fluid, electrolyte, and acid-base balance	endocrine/metabolic
276.1	3,5E-38	2,36	2,07	2,69	Electrolyte imbalance	endocrine/metabolic
244	9,4E-115	2,35	2,18	2,52	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
275	1,2E-16	2,27	1,87	2,76	Disorders of mineral metabolism	endocrine/metabolic
276.12	1,0E-15	2,22	1,83	2,70	Hyposmolality and/or hyponatremia	endocrine/metabolic
241.2	1,8E-06	2,19	1,59	3,03	Nontoxic multinodular goiter	endocrine/metabolic
250.2	5,3E-80	2,16	2,00	2,34	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
252	9,9E-08	2,14	1,62	2,83	Disorders of parathyroid gland	endocrine/metabolic
250	1,3E-77	2,12	1,96	2,29	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
275.5	4,1E-08	2,09	1,61	2,73	Disorders of calcium/phosphorus metabolism	endocrine/metabolic
250.1	5,0E-13	2,08	1,70	2,54	Type 1 diabetes	endocrine/metabolic
274.1	1,8E-07	1,99	1,54	2,58	Gout	endocrine/metabolic
274	8,1E-09	1,99	1,57	2,51	Gout and other crystal arthropathies	endocrine/metabolic
252.1	1,2E-05	1,99	1,46	2,70	Hyperparathyroidism	endocrine/metabolic
241	1,5E-08	1,92	1,53	2,40	Nontoxic nodular goiter	endocrine/metabolic
599.1	1,8E-07	5,14	2,78	9,50	Urinary obstruction	genitourinary
592.13	1,9E-14	4,70	3,16	6,99	Chronic interstitial cystitis	genitourinary
601.11	2,0E-05	3,95	2,10	7,43	Acute prostatitis	genitourinary
625.1	1,3E-21	3,23	2,54	4,11	Dyspareunia	genitourinary
599.3	1,0E-18	3,22	2,48	4,17	Dysuria	genitourinary
596.5	1,9E-23	3,11	2,49	3,89	Functional disorders of bladder	genitourinary
585.33	1,1E-42	3,03	2,59	3,55	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
626.2	7,4E-25	3,01	2,44	3,72	Dysmenorrhea	genitourinary
592.12	5,6E-15	3,00	2,28	3,96	Chronic cystitis	genitourinary
596.1	1,7E-14	2,91	2,21	3,82	Bladder neck obstruction	genitourinary
614.32	4,2E-08	2,87	1,97	4,18	Chronic inflammatory pelvic disease	genitourinary
614.1	6,9E-40	2,82	2,42	3,29	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
618.6	1,5E-11	2,77	2,06	3,73	Vaginal enterocele, congenital or acquired	genitourinary

618.5	9,6E-09	2,77	1,95	3,92	Prolapse of vaginal vault after hysterectomy	genitourinary
601.12	1,1E-06	2,71	1,81	4,04	Chronic prostatitis	genitourinary
596	6,4E-79	2,71	2,44	3,00	Other disorders of bladder	genitourinary
592	2,2E-34	2,70	2,30	3,17	Cystitis and urethritis	genitourinary
601.1	2,3E-10	2,70	1,98	3,66	Prostatitis	genitourinary
592.1	3,0E-32	2,67	2,27	3,14	Cystitis	genitourinary
599	1,5E-33	2,66	2,27	3,12	Other symptoms/disorders or the urinary system	genitourinary
580.1	3,6E-09	2,65	1,92	3,66	Glomerulonephritis	genitourinary
580.14	3,0E-07	2,62	1,81	3,79	Chronic glomerulonephritis, NOS	genitourinary
595	5,9E-09	2,60	1,88	3,59	Hydronephrosis	genitourinary
624.9	2,7E-60	2,51	2,25	2,80	stress incontinence, female	genitourinary
614.52	2,1E-07	2,47	1,76	3,48	Vaginitis and vulvovaginitis	genitourinary
585.3	3,3E-39	2,46	2,15	2,81	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary
601	7,6E-10	2,42	1,83	3,21	Inflammatory diseases of prostate	genitourinary
625	1,4E-19	2,42	2,00	2,93	Pain and other symptoms associated with female genital organs	genitourinary
628	3,6E-39	2,38	2,09	2,72	Ovarian cyst	genitourinary
614	4,0E-42	2,34	2,07	2,65	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
597	1,9E-24	2,34	1,99	2,76	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary
614.3	1,6E-08	2,34	1,74	3,15	Pelvic inflammatory disease (PID)	genitourinary
597.1	1,7E-20	2,34	1,95	2,79	Urethral stricture (not specified as infectious)	genitourinary
618.1	2,5E-58	2,30	2,07	2,54	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
619.1	7,2E-07	2,26	1,64	3,13	Noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube, and broad ligament	genitourinary
586.2	5,3E-09	2,26	1,72	2,97	Cyst of kidney, acquired	genitourinary
627.3	3,5E-10	2,23	1,74	2,87	Postmenopausal atrophic vaginitis	genitourinary
586.4	5,0E-06	2,20	1,57	3,09	Stricture/obstruction of ureter	genitourinary
591	2,6E-61	2,17	1,98	2,38	Urinary tract infection	genitourinary
615	1,6E-25	2,17	1,88	2,51	Endometriosis	genitourinary
580	5,2E-09	2,13	1,65	2,74	Nephritis; nephrosis; renal sclerosis	genitourinary
608	5,9E-08	2,12	1,61	2,77	Other disorders of male genital organs	genitourinary
586	9,4E-16	2,12	1,76	2,54	Other disorders of the kidney and ureters	genitourinary
594.1	9,5E-15	2,12	1,75	2,56	Calculus of kidney	genitourinary
594	1,0E-20	2,09	1,79	2,44	Urinary calculus	genitourinary
585	2,5E-38	2,08	1,86	2,32	Renal failure	genitourinary
594.3	2,1E-09	2,07	1,63	2,63	Calculus of ureter	genitourinary
618	1,6E-61	2,06	1,89	2,25	Genital prolapse	genitourinary
624	7,5E-06	2,05	1,50	2,81	Symptoms involving female genital tract	genitourinary
626.13	2,2E-09	2,03	1,61	2,56	Irregular menstrual cycle	genitourinary
619.4	2,7E-09	2,00	1,59	2,51	Noninflammatory disorders of vagina	genitourinary
614.5	1,7E-08	1,96	1,55	2,48	Inflammatory disease of cervix, vagina, and vulva	genitourinary
617	5,5E-08	1,95	1,53	2,48	Disorders secondary to childbirth, surgery, trauma	genitourinary
623	8,0E-07	1,90	1,47	2,45	Hypertrophy of female genital organs	genitourinary
626.12	1,2E-25	1,82	1,63	2,04	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
626.14	1,8E-11	1,80	1,51	2,13	Irregular menstrual bleeding	genitourinary

619.5	1,3E-05	1,77	1,37	2,28	Noninflammatory disorders of vulva and perineum	genitourinary
626.1	3,0E-33	1,75	1,60	1,92	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626	4,6E-37	1,75	1,60	1,91	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
618.2	1,0E-14	1,69	1,48	1,93	Uterine/Uterovaginal prolapse	genitourinary
627	2,4E-23	1,66	1,50	1,83	Menopausal and postmenopausal disorders	genitourinary
627.1	6,4E-20	1,64	1,48	1,83	Postmenopausal bleeding	genitourinary
619	4,1E-18	1,63	1,46	1,82	Noninflammatory female genital disorders	genitourinary
619.2	3,4E-07	1,56	1,31	1,85	Disorders of uterus, NEC	genitourinary
585.1	4,4E-06	1,50	1,26	1,79	Acute renal failure	genitourinary
281.11	7,6E-30	4,28	3,33	5,50	Pernicious anemia	hematopoietic
281.1	2,9E-32	3,82	3,06	4,77	Megaloblastic anemia	hematopoietic
281	7,4E-32	3,72	2,99	4,63	Other deficiency anemia	hematopoietic
281.12	3,4E-06	3,61	2,10	6,21	Other vitamin B12 deficiency anemia	hematopoietic
282.5	4,6E-07	3,03	1,97	4,67	Sickle cell anemia	hematopoietic
282	1,0E-07	2,52	1,79	3,54	Hereditary hemolytic anemias	hematopoietic
289	8,1E-08	2,36	1,73	3,23	Other diseases of blood and blood-forming organs	hematopoietic
280.1	1,6E-61	2,36	2,13	2,61	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
280	2,7E-60	2,31	2,09	2,55	Iron deficiency anemias	hematopoietic
286	3,8E-08	2,30	1,71	3,09	Coagulation defects	hematopoietic
285	3,2E-73	2,23	2,04	2,43	Other anemias	hematopoietic
287	3,5E-09	2,01	1,60	2,54	Purpura and other hemorrhagic conditions	hematopoietic
287.3	1,1E-07	1,94	1,52	2,48	Thrombocytopenia	hematopoietic
008.6	1,7E-23	3,75	2,89	4,86	Viral Enteritis	infectious diseases
053	1,2E-10	3,25	2,27	4,64	Herpes zoster	infectious diseases
112	4,7E-29	3,06	2,51	3,72	Candidiasis	infectious diseases
008	9,7E-58	3,06	2,67	3,50	Intestinal infection	infectious diseases
008.5	2,7E-36	2,82	2,40	3,31	Bacterial enteritis	infectious diseases
079.9	4,1E-23	2,79	2,27	3,41	Viremia, NOS	infectious diseases
038.2	1,4E-06	2,70	1,80	4,03	Gram positive septicemia	infectious diseases
079	1,5E-25	2,67	2,22	3,21	Viral infection	infectious diseases
008.52	1,4E-08	2,64	1,89	3,70	Intestinal infection due to C. difficile	infectious diseases
041.4	3,9E-33	2,56	2,19	2,98	E. coli	infectious diseases
041.2	3,2E-12	2,32	1,83	2,95	Streptococcus infection	infectious diseases
041	7,2E-55	2,29	2,06	2,54	Bacterial infection NOS	infectious diseases
041.11	2,1E-12	2,12	1,72	2,62	Methicillin sensitive Staphylococcus aureus	infectious diseases
041.1	4,9E-16	2,11	1,76	2,52	Staphylococcus infections	infectious diseases
038	1,0E-15	1,94	1,65	2,28	Septicemia	infectious diseases
080	8,8E-07	1,59	1,32	1,91	Postoperative infection	infectious diseases
967	4,3E-10	3,65	2,43	5,48	Adverse effects of sedatives or other central nervous system depressants and anesthetics	injuries & poisonings
965	3,4E-48	2,78	2,42	3,18	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
977	7,5E-44	2,53	2,22	2,88	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
961.1	5,4E-08	2,45	1,77	3,38	Poisoning/allergy of sulfonamides	injuries & poisonings

960	1,8E-88	2,18	2,02	2,35	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	4,8E-69	2,10	1,93	2,28	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
994	2,9E-14	1,91	1,62	2,25	Sepsis and SIRS	injuries & poisonings
994.2	2,9E-14	1,91	1,62	2,25	Sepsis	injuries & poisonings
835	9,7E-37	1,85	1,68	2,04	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
300.9	1,8E-26	10,87	7,01	16,86	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
305.2	4,8E-19	10,42	6,23	17,45	Eating disorder	mental disorders
301.2	1,8E-27	10,09	6,65	15,32	Antisocial/borderline personality disorder	mental disorders
300.3	1,4E-19	9,80	5,98	16,06	Obsessive-compulsive disorders	mental disorders
301	1,9E-43	8,70	6,40	11,83	Personality disorders	mental disorders
300.11	1,3E-18	7,71	4,89	12,15	Generalized anxiety disorder	mental disorders
303.4	1,0E-11	7,45	4,18	13,28	Somatoform disorder	mental disorders
303.1	1,8E-05	6,35	2,73	14,77	Dissociative disorder	mental disorders
313.3	6,3E-06	6,00	2,76	13,04	Autism	mental disorders
300	0,0E+00	5,53	5,10	5,98	Anxiety disorders	mental disorders
300.1	0,0E+00	5,49	5,06	5,96	Anxiety disorder	mental disorders
300.12	8,6E-53	5,47	4,40	6,79	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
304	5,4E-16	5,26	3,52	7,86	Adjustment reaction	mental disorders
303	1,9E-22	5,21	3,74	7,27	Psychogenic and somatoform disorders	mental disorders
303.3	2,5E-16	5,02	3,41	7,38	Psychogenic disorder	mental disorders
296.2	0,0E+00	4,94	4,63	5,28	Depression	mental disorders
296.22	0,0E+00	4,94	4,63	5,27	Major depressive disorder	mental disorders
300.8	3,7E-07	4,92	2,66	9,08	Acute reaction to stress	mental disorders
296	0,0E+00	4,85	4,55	5,17	Mood disorders	mental disorders
306.9	4,6E-14	4,52	3,06	6,70	Tension headache	mental disorders
306	1,1E-12	4,14	2,80	6,12	Other mental disorder	mental disorders
316	1,2E-09	3,92	2,53	6,10	Substance addiction and disorders	mental disorders
296.1	1,1E-26	3,77	2,96	4,81	Bipolar	mental disorders
300.13	3,2E-18	3,54	2,66	4,70	Phobia	mental disorders
295	5,2E-06	2,49	1,68	3,69	Schizophrenia and other psychotic disorders	mental disorders
317.1	1,8E-22	2,46	2,05	2,94	Alcoholism	mental disorders
317	4,3E-31	2,45	2,10	2,85	Alcohol-related disorders	mental disorders
295.1	1,2E-05	2,44	1,64	3,65	Schizophrenia	mental disorders
290.11	3,6E-06	2,35	1,64	3,37	Alzheimer's disease	mental disorders
290	3,3E-06	2,30	1,62	3,26	Delirium dementia and amnestic and other cognitive disorders	mental disorders
290.1	3,3E-06	2,30	1,62	3,26	Dementias	mental disorders
293.1	5,1E-06	2,20	1,57	3,09	Swelling, mass, or lump in head and neck [Space-occupying lesion, intracranial NOS]	mental disorders
318	9,5E-31	1,99	1,77	2,24	Tobacco use disorder	mental disorders
729.1	6,4E-79	12,30	9,47	15,97	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	1,7E-71	8,31	6,59	10,49	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
733.6	2,0E-10	5,08	3,08	8,39	Costochondritis	musculoskeletal
715.1	1,1E-06	5,08	2,64	9,76	Sacroiliitis NEC	musculoskeletal
715	1,5E-58	4,66	3,86	5,61	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal

724.1	6,8E-15	4,33	2,99	6,26	Disorders of sacrum	musculoskeletal
724	8,9E-16	4,14	2,93	5,85	Other and unspecified disorders of back	musculoskeletal
724.2	2,6E-12	4,08	2,75	6,05	Disorders of coccyx	musculoskeletal
740.9	5,2E-255	3,94	3,64	4,26	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
721.1	3,9E-44	3,68	3,06	4,42	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
721.8	1,1E-09	3,63	2,40	5,49	Other allied disorders of spine	musculoskeletal
736.5	1,5E-07	3,62	2,24	5,84	Acquired deformities of knee	musculoskeletal
721	3,9E-49	3,50	2,96	4,14	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
740.2	4,4E-123	3,49	3,15	3,87	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
722	8,6E-20	3,45	2,64	4,50	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
728.2	8,0E-09	3,29	2,19	4,93	Laxity of ligament or hypermobility syndrome	musculoskeletal
722.9	8,9E-16	3,28	2,45	4,38	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
737	4,2E-12	2,98	2,19	4,06	Curvature of spine	musculoskeletal
736.4	1,3E-07	2,98	1,98	4,46	Genu valgum or varum (acquired)	musculoskeletal
737.3	1,7E-10	2,96	2,12	4,13	Kyphoscoliosis and scoliosis	musculoskeletal
742.8	3,1E-06	2,84	1,83	4,42	Articular cartilage disorder	musculoskeletal
733	3,7E-17	2,81	2,21	3,58	Other disorders of bone and cartilage	musculoskeletal
720	9,6E-48	2,75	2,40	3,15	Spinal stenosis	musculoskeletal
714	2,6E-43	2,75	2,38	3,17	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
714.1	9,4E-33	2,59	2,22	3,03	Rheumatoid arthritis	musculoskeletal
720.1	5,4E-28	2,50	2,12	2,94	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
740	9,1E-215	2,44	2,31	2,58	Osteoarthritis	musculoskeletal
736	2,4E-08	2,33	1,73	3,13	Other acquired deformities of limbs	musculoskeletal
745	2,0E-49	2,32	2,08	2,59	Pain in joint	musculoskeletal
742	1,0E-12	2,30	1,83	2,90	Derangement of joint, non-traumatic	musculoskeletal
717	1,6E-11	2,30	1,81	2,93	Polymyalgia Rheumatica	musculoskeletal
738.4	1,7E-12	2,29	1,82	2,89	Acquired spondylolisthesis	musculoskeletal
738	2,2E-14	2,28	1,85	2,82	Other acquired musculoskeletal deformity	musculoskeletal
726	5,1E-79	2,25	2,07	2,45	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
740.12	1,0E-08	2,22	1,69	2,92	Osteoarthritis, localized, secondary	musculoskeletal
740.1	9,6E-128	2,15	2,02	2,29	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
741	5,1E-17	2,10	1,77	2,50	Symptoms and disorders of the joints	musculoskeletal
741.4	7,5E-08	2,09	1,60	2,73	Joint effusions	musculoskeletal
740.11	1,3E-43	2,03	1,84	2,25	Osteoarthritis, localized, primary	musculoskeletal
726.1	1,3E-32	1,96	1,76	2,19	Enthesopathy	musculoskeletal
727.1	5,6E-07	1,87	1,46	2,39	Synovitis and tenosynovitis	musculoskeletal
727.6	5,2E-13	1,86	1,57	2,20	Rupture of tendon, nontraumatic	musculoskeletal
727	1,3E-17	1,66	1,48	1,87	Other disorders of synovium, tendon, and bursa	musculoskeletal
735.2	2,4E-10	1,60	1,38	1,84	Acquired toe deformities	musculoskeletal
735	4,8E-17	1,57	1,41	1,74	Acquired foot deformities	musculoskeletal
735.3	7,5E-12	1,55	1,37	1,76	Hallux valgus (Bunion)	musculoskeletal
227.1	3,4E-07	3,77	2,26	6,27	Benign neoplasm of adrenal gland	neoplasms
211	1,5E-99	3,12	2,81	3,47	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms

217.1	3,9E-10	3,02	2,14	4,27	Nevus, non-neoplastic	neoplasms
217	1,1E-10	2,98	2,14	4,15	Vascular hamartomas and non-neoplastic nevi	neoplasms
208	5,1E-198	2,83	2,65	3,03	Benign neoplasm of colon	neoplasms
170	2,8E-05	2,55	1,64	3,95	Cancer of bone and connective tissue	neoplasms
204.4	1,3E-05	2,33	1,59	3,40	Multiple myeloma	neoplasms
189.21	5,1E-11	2,20	1,74	2,79	Malignant neoplasm of bladder	neoplasms
189.2	3,1E-12	2,20	1,76	2,74	Cancer of bladder	neoplasms
189	5,3E-12	2,18	1,75	2,72	Cancer of urinary organs (incl. kidney and bladder)	neoplasms
225	1,8E-06	2,13	1,56	2,90	Benign neoplasm of brain and other parts of nervous system	neoplasms
199	1,3E-07	2,11	1,60	2,79	Neoplasm of uncertain behavior	neoplasms
225.1	5,8E-06	2,10	1,53	2,90	Benign neoplasm of brain, cranial nerves, meninges	neoplasms
210	7,0E-06	2,07	1,51	2,84	Benign neoplasm of lip, oral cavity, and pharynx	neoplasms
227	2,8E-06	2,03	1,51	2,73	Benign neoplasm of other endocrine glands and related structures	neoplasms
228	3,9E-07	1,92	1,49	2,48	Hemangioma and lymphangioma, any site	neoplasms
204	3,8E-06	1,83	1,42	2,37	Leukemia	neoplasms
185	1,6E-07	1,66	1,37	2,00	Cancer of prostate	neoplasms
187.2	2,7E-07	1,65	1,36	1,99	Malignant neoplasm of testis	neoplasms
180.1	2,0E-07	1,64	1,36	1,98	Cervical cancer	neoplasms
184.11	4,3E-07	1,64	1,36	1,99	Malignant neoplasm of ovary	neoplasms
187.1	6,7E-07	1,63	1,34	1,98	Malignant neoplasm of unspecified male genital organ	neoplasms
187	4,3E-07	1,63	1,35	1,97	Cancer of other male genital organs	neoplasms
184.1	1,3E-06	1,61	1,33	1,95	Malignant neoplasm of ovary and other uterine adnexa	neoplasms
184	2,2E-07	1,60	1,34	1,92	Cancer of other female genital organs	neoplasms
218.1	1,9E-17	1,54	1,40	1,71	Uterine leiomyoma	neoplasms
218	2,8E-17	1,53	1,39	1,69	Benign neoplasm of uterus	neoplasms
195.1	4,5E-06	1,53	1,28	1,84	Malignant neoplasm, other	neoplasms
195	5,1E-06	1,53	1,27	1,83	Cancer, suspected or other	neoplasms
216	3,4E-08	1,52	1,31	1,76	Benign neoplasm of skin	neoplasms
214	3,4E-06	1,44	1,24	1,68	Lipoma	neoplasms
350.6	6,6E-07	5,72	2,88	11,38	Disturbances of sensation of smell and taste	neurological
340.1	1,2E-15	5,41	3,58	8,19	Migrain with aura	neurological
339	9,6E-08	5,00	2,77	9,03	Other headache syndromes	neurological
340	2,8E-151	4,75	4,23	5,34	Migraine	neurological
352.1	4,0E-23	4,54	3,37	6,13	Trigeminal nerve disorders [CN5]	neurological
337.1	9,8E-08	4,42	2,56	7,63	Peripheral autonomic neuropathy	neurological
353.1	7,1E-06	4,38	2,30	8,34	Nerve plexus lesions	neurological
353	2,6E-19	4,03	2,97	5,46	Nerve root and plexus disorders	neurological
327.4	7,1E-07	3,95	2,30	6,81	Insomnia	neurological
337	2,8E-09	3,72	2,41	5,73	Disorders of the autonomic nervous system	neurological
333.1	1,7E-08	3,70	2,35	5,82	Essential tremor	neurological
348.9	1,0E-05	3,53	2,02	6,19	Other conditions of brain, NOS	neurological
355	3,2E-07	3,37	2,11	5,36	Complex regional/central pain syndrome	neurological
357	8,2E-28	3,35	2,70	4,17	Inflammatory and toxic neuropathy	neurological

331.9	4,2E-09	3,35	2,24	5,02	Cerebral degeneration, unspecified	neurological
333	3,6E-14	3,13	2,33	4,21	Extrapyramidal disease and abnormal movement disorders	neurological
345.11	3,4E-07	2,98	1,96	4,54	Generalized convulsive epilepsy	neurological
345.1	1,2E-08	2,96	2,04	4,31	Epilepsy	neurological
333.4	1,5E-05	2,95	1,81	4,81	Torsion dystonia	neurological
334	9,3E-19	2,72	2,18	3,39	Degenerative disease of the spinal cord	neurological
327.3	1,7E-43	2,70	2,34	3,11	Sleep apnea	neurological
352	2,0E-16	2,63	2,09	3,31	Disorders of other cranial nerves	neurological
327	2,2E-11	2,51	1,92	3,29	Sleep disorders	neurological
345	4,0E-29	2,46	2,10	2,89	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
331	1,8E-07	2,30	1,68	3,15	Other cerebral degenerations	neurological
351	7,4E-83	2,30	2,11	2,50	Other peripheral nerve disorders	neurological
342	4,3E-11	2,26	1,77	2,88	Hemiplegia	neurological
350	1,9E-06	2,04	1,52	2,73	Abnormal movement	neurological
513.4	1,8E-22	6,49	4,45	9,44	Hyperventilation	respiratory
480.12	1,5E-05	4,94	2,40	10,17	Pseudomonas pneumonia	respiratory
513	2,7E-20	4,46	3,25	6,13	Respiratory abnormalities	respiratory
476	6,4E-20	3,23	2,51	4,15	Allergic rhinitis	respiratory
465.2	7,2E-15	2,95	2,25	3,88	Acute pharyngitis	respiratory
475	1,2E-32	2,92	2,45	3,49	Chronic sinusitis	respiratory
496	6,8E-103	2,81	2,56	3,09	Chronic airway obstruction	respiratory
470	1,2E-41	2,73	2,36	3,15	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
496.21	3,3E-31	2,70	2,28	3,19	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496.2	2,2E-31	2,70	2,29	3,19	Chronic bronchitis	respiratory
496.1	5,6E-18	2,61	2,10	3,25	Emphysema	respiratory
474.1	5,7E-07	2,60	1,79	3,78	Acute tonsillitis	respiratory
473	1,4E-23	2,56	2,13	3,08	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
465	1,7E-20	2,55	2,09	3,10	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
508	7,3E-22	2,51	2,08	3,04	Pulmonary collapse; interstitial and compensatory emphysema	respiratory
516	3,0E-17	2,51	2,03	3,11	Abnormal sputum	respiratory
519	1,0E-15	2,45	1,97	3,05	Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	respiratory
516.1	1,6E-15	2,45	1,96	3,05	Hemoptysis	respiratory
479	1,4E-09	2,38	1,80	3,16	Other upper respiratory disease	respiratory
472	4,5E-07	2,31	1,67	3,20	Chronic pharyngitis and nasopharyngitis	respiratory
480.1	2,0E-43	2,30	2,05	2,59	Bacterial pneumonia	respiratory
510	6,0E-08	2,29	1,70	3,09	Other diseases of lung	respiratory
519.8	3,3E-10	2,27	1,76	2,93	Other diseases of respiratory system, NEC	respiratory
480.11	2,4E-38	2,25	1,99	2,55	Pneumococcal pneumonia	respiratory
473.4	7,3E-07	2,23	1,62	3,06	Voice disturbance	respiratory
480	9,6E-56	2,21	2,00	2,44	Pneumonia	respiratory
474	1,4E-09	2,18	1,69	2,80	Acute and chronic tonsillitis	respiratory
512.7	1,2E-29	2,11	1,85	2,40	Shortness of breath	respiratory
512	1,3E-30	2,10	1,85	2,38	Other symptoms of respiratory system	respiratory

474.2	7,2E-06	2,07	1,51	2,84	Chronic tonsillitis and adenoiditis	respiratory
509.1	1,1E-10	2,04	1,64	2,53	Respiratory failure	respiratory
507	1,2E-05	1,93	1,44	2,59	Pleurisy; pleural effusion	respiratory
509	8,0E-10	1,92	1,56	2,36	Respiratory failure, insufficiency, arrest	respiratory
382	3,4E-12	4,15	2,78	6,21	Otalgia	sense organs
368.9	1,0E-21	3,94	2,98	5,22	Subjective visual disturbances	sense organs
389.4	4,2E-19	3,93	2,91	5,31	Tinnitus	sense organs
389.1	5,6E-14	3,60	2,58	5,02	Sensorineural hearing loss	sense organs
381.9	6,7E-06	3,32	1,97	5,59	Otorrhea	sense organs
386.1	7,0E-13	3,19	2,33	4,39	Meniere's disease	sense organs
389	4,2E-72	3,05	2,70	3,44	Hearing loss	sense organs
386	1,6E-25	2,79	2,30	3,39	Vertiginous syndromes and other disorders of vestibular system	sense organs
367.9	1,4E-10	2,77	2,03	3,79	Blindness and low vision	sense organs
386.3	5,7E-11	2,77	2,04	3,75	Labyrinthitis	sense organs
368	1,9E-37	2,67	2,30	3,11	Visual disturbances	sense organs
380.1	2,8E-06	2,62	1,75	3,92	Otitis externa	sense organs
368.2	1,0E-08	2,60	1,87	3,60	Diplopia and disorders of binocular vision	sense organs
384.4	3,3E-10	2,59	1,93	3,49	Perforation of tympanic membrane	sense organs
384	5,6E-11	2,44	1,87	3,18	Other disorders of tympanic membrane	sense organs
375	3,4E-18	2,26	1,88	2,72	Disorders of lacrimal system	sense organs
381.11	1,6E-05	2,16	1,52	3,06	Suppurative and unspecified otitis media	sense organs
381	2,2E-11	2,13	1,70	2,65	Otitis media and Eustachian tube disorders	sense organs
375.2	2,1E-05	1,96	1,44	2,67	Epiphora	sense organs
365	1,5E-19	1,92	1,67	2,21	Glaucoma	sense organs
381.1	7,4E-06	1,82	1,40	2,37	Otitis media	sense organs
374.3	2,0E-06	1,75	1,39	2,20	Ptosis of eyelid	sense organs
374	1,2E-10	1,73	1,46	2,04	Other disorders of eyelids	sense organs
367	8,3E-07	1,66	1,36	2,03	Disorders of refraction and accommodation; blindness and low vision	sense organs
371	1,5E-05	1,61	1,30	2,00	Inflammation of the eye	sense organs
366.2	6,6E-13	1,60	1,41	1,81	Senile cataract	sense organs
366	5,9E-20	1,46	1,35	1,58	Cataract	sense organs
362	2,1E-05	1,46	1,23	1,74	Other retinal disorders	sense organs
770	7,4E-177	8,96	7,70	10,42	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	3,9E-81	7,77	6,29	9,59	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	3,9E-81	7,77	6,29	9,59	Chronic fatigue syndrome	symptoms
790.1	2,4E-05	5,39	2,47	11,76	Elevated sedimentation rate	symptoms
785	0,0E+00	3,84	3,60	4,09	Abdominal pain	symptoms
766	3,4E-09	3,25	2,20	4,79	Neuralgia, neuritis, and radiculitis NOS	symptoms
760	3,6E-97	3,10	2,79	3,44	Back pain	symptoms
761	7,3E-18	3,05	2,37	3,93	Cervicalgia	symptoms
764	1,1E-18	2,76	2,20	3,45	Sciatica	symptoms
773	4,6E-36	2,20	1,95	2,49	Pain in limb	symptoms
781	9,9E-07	1,85	1,45	2,38	Symptoms involving nervous and musculoskeletal systems	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 3: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines selbstberichteten RDS assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs-gruppe
455	2,1E-64	2,21	2,02	2,43	Hemorrhoids	circulatory system
427.9	3,0E-29	2,03	1,80	2,30	Palpitations	circulatory system
443.1	1,6E-08	1,87	1,50	2,32	Raynaud's syndrome	circulatory system
401	2,9E-05	1,78	1,36	2,33	Hypertension	circulatory system
443	1,7E-11	1,75	1,49	2,07	Peripheral vascular disease	circulatory system
411.3	1,4E-38	1,75	1,61	1,91	Angina pectoris	circulatory system
396	1,2E-06	1,71	1,38	2,13	Abnormal heart sounds	circulatory system
411.8	8,6E-25	1,65	1,50	1,81	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
458.9	1,5E-10	1,64	1,41	1,91	Hypotension NOS	circulatory system
427.7	4,3E-06	1,63	1,33	2,02	Tachycardia NOS	circulatory system
418.1	1,2E-10	1,62	1,40	1,88	Precordial pain	circulatory system
427	1,5E-29	1,57	1,45	1,70	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
411.1	3,6E-08	1,56	1,33	1,83	Unstable angina (intermediate coronary syndrome)	circulatory system
458	5,4E-12	1,55	1,37	1,75	Hypotension	circulatory system
411	1,2E-34	1,50	1,41	1,60	Ischemic Heart Disease	circulatory system
427.11	1,4E-05	1,49	1,24	1,78	Paroxysmal supraventricular tachycardia	circulatory system
411.4	1,2E-14	1,39	1,28	1,50	Coronary atherosclerosis	circulatory system
411.2	1,7E-06	1,36	1,20	1,55	Myocardial infarction	circulatory system
459.9	8,2E-09	1,30	1,19	1,42	Circulatory disease NEC	circulatory system
459	7,8E-09	1,30	1,19	1,42	Other disorders of circulatory system	circulatory system
751.22	6,1E-07	2,79	1,86	4,17	Other specified congenital anomalies of kidney	congenital anomalies
752	1,2E-05	2,17	1,54	3,07	Nervous system congenital anomalies	congenital anomalies
751.2	2,5E-05	1,92	1,42	2,60	Congenital anomalies of urinary system	congenital anomalies
709.2	5,0E-10	2,60	1,93	3,52	Sicca syndrome	dermatologic
709	1,7E-09	2,17	1,69	2,80	Diffuse diseases of connective tissue	dermatologic
696.42	1,2E-05	1,94	1,44	2,61	Psoriatic arthropathy	dermatologic
687.4	4,1E-14	1,86	1,58	2,19	Disturbance of skin sensation	dermatologic
939	3,0E-07	1,59	1,33	1,89	Atopic/contact dermatitis due to other or unspecified	dermatologic
695	1,8E-07	1,58	1,33	1,88	Erythematous conditions	dermatologic
696.4	5,7E-06	1,53	1,27	1,83	Psoriasis	dermatologic
696	1,1E-05	1,50	1,25	1,81	Psoriasis and related disorders	dermatologic
701	8,1E-11	1,46	1,31	1,64	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic
564.1	0,0E+00	48,69	43,31	54,75	Irritable Bowel Syndrome	digestive
564	0,0E+00	5,85	5,57	6,16	Functional digestive disorders	digestive

560.2	6,8E-12	5,48	3,37	8,91	Impaction of intestine	digestive
558	0,0E+00	5,13	4,82	5,47	Noninfectious gastroenteritis	digestive
557	9,3E-14	5,02	3,29	7,68	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
561	0,0E+00	4,81	4,53	5,11	Symptoms involving digestive system	digestive
556.1	2,8E-26	4,68	3,52	6,23	Ulceration of intestine	digestive
556	2,6E-33	4,15	3,29	5,24	Ulceration of the lower GI tract	digestive
563	1,7E-185	3,10	2,87	3,34	Constipation	digestive
560.4	9,9E-35	2,87	2,43	3,40	Other intestinal obstruction	digestive
569	7,7E-52	2,71	2,39	3,09	Other disorders of intestine	digestive
537	4,4E-43	2,69	2,34	3,10	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
579.8	2,3E-32	2,68	2,28	3,16	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
530.11	3,1E-213	2,64	2,49	2,81	GERD	digestive
560	3,0E-42	2,64	2,30	3,04	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
564.9	4,1E-151	2,60	2,42	2,80	Personal history of diseases of digestive system	digestive
530.1	4,0E-260	2,39	2,27	2,51	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
530.2	5,2E-13	2,39	1,88	3,02	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
535.8	3,1E-84	2,38	2,18	2,60	Other specified gastritis	digestive
535	1,2E-242	2,37	2,26	2,50	Gastritis and duodenitis	digestive
578.8	7,3E-128	2,35	2,19	2,52	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
530	5,7E-262	2,34	2,23	2,45	Diseases of esophagus	digestive
535.6	8,1E-61	2,30	2,08	2,54	Duodenitis	digestive
530.14	1,7E-91	2,27	2,10	2,46	Reflux esophagitis	digestive
550.2	7,3E-202	2,21	2,10	2,33	Diaphragmatic hernia	digestive
578	2,8E-163	2,21	2,09	2,34	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
565	9,4E-117	2,20	2,06	2,35	Anal and rectal conditions	digestive
530.5	2,7E-06	2,15	1,56	2,97	Disorders of esophageal motility	digestive
578.1	2,0E-09	2,13	1,66	2,73	Hematemesis	digestive
578.2	7,9E-16	2,13	1,77	2,56	Blood in stool	digestive
565.1	7,4E-58	2,13	1,94	2,33	Anal and rectal polyp	digestive
575.6	1,1E-05	2,13	1,52	2,97	Cholesterosis of gallbladder	digestive
564.8	1,5E-12	2,09	1,70	2,56	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
578.9	3,6E-42	2,07	1,87	2,30	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
531.2	4,9E-26	2,06	1,80	2,35	Gastric ulcer	digestive
550	1,6E-190	2,05	1,96	2,15	Abdominal hernia	digestive
531	2,8E-37	2,00	1,79	2,22	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
571.5	7,6E-18	1,99	1,70	2,33	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
530.13	7,3E-16	1,93	1,65	2,27	Barrett's esophagus	digestive
530.12	6,4E-19	1,87	1,63	2,14	Ulcer of esophagus	digestive
531.3	5,6E-11	1,85	1,54	2,22	Duodenal ulcer	digestive
573	1,8E-07	1,82	1,46	2,28	Other disorders of liver	digestive
571	1,3E-14	1,79	1,54	2,07	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
568	2,3E-15	1,75	1,53	2,02	Other disorders of peritoneum	digestive
568.1	2,1E-14	1,75	1,52	2,02	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive

575.7	3,9E-07	1,74	1,41	2,16	Other disorders of gallbladder	digestive
574.12	9,0E-22	1,70	1,53	1,90	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
574.1	2,2E-46	1,69	1,57	1,82	Cholelithiasis	digestive
574	4,2E-49	1,67	1,56	1,79	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
575	2,6E-10	1,59	1,38	1,84	Other biliary tract disease	digestive
530.3	2,7E-05	1,57	1,27	1,94	Stricture and stenosis of esophagus	digestive
574.3	2,7E-07	1,55	1,31	1,84	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
550.5	2,9E-07	1,53	1,30	1,80	Ventral hernia	digestive
271.3	5,2E-15	8,03	4,77	13,54	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	1,3E-14	7,13	4,32	11,75	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
261.2	2,0E-15	3,13	2,36	4,14	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
1002	4,3E-70	2,70	2,42	3,02	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
261	6,4E-16	2,32	1,89	2,85	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
277.4	2,2E-05	2,26	1,55	3,29	Disorders of bilirubin excretion	endocrine/metabolic
244.4	6,3E-39	1,58	1,47	1,69	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
244	3,6E-38	1,56	1,46	1,67	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
278	1,4E-22	1,56	1,42	1,70	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
278.1	2,2E-22	1,55	1,42	1,70	Obesity	endocrine/metabolic
272.11	1,3E-45	1,51	1,43	1,60	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
272.1	1,7E-46	1,50	1,42	1,59	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
272	1,8E-46	1,50	1,42	1,59	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
250.2	3,5E-21	1,49	1,37	1,62	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
250	2,7E-19	1,45	1,33	1,57	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
592.13	5,8E-08	3,20	2,10	4,88	Chronic interstitial cystitis	genitourinary
625.1	3,0E-16	2,44	1,97	3,03	Dyspareunia	genitourinary
618.6	1,2E-08	2,31	1,73	3,08	Vaginal enterocele, congenital or acquired	genitourinary
596.5	1,8E-12	2,29	1,82	2,88	Functional disorders of bladder	genitourinary
624.9	1,2E-38	1,92	1,74	2,12	stress incontinence, female	genitourinary
585.33	3,1E-12	1,89	1,58	2,27	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
625	4,4E-16	1,89	1,62	2,21	Pain and other symptoms associated with female genital organs	genitourinary
614.1	3,5E-18	1,87	1,63	2,16	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
592.1	8,6E-16	1,86	1,60	2,17	Cystitis	genitourinary
596	1,1E-37	1,85	1,68	2,03	Other disorders of bladder	genitourinary
592	2,7E-15	1,83	1,58	2,13	Cystitis and urethritis	genitourinary
626.2	2,5E-10	1,81	1,51	2,18	Dysmenorrhea	genitourinary
599.3	1,8E-05	1,80	1,38	2,36	Dysuria	genitourinary
618.1	7,7E-35	1,75	1,60	1,92	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
585.3	3,1E-12	1,69	1,46	1,95	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary
599	1,9E-11	1,68	1,44	1,95	Other symptoms/disorders of the urinary system	genitourinary
627.3	4,6E-06	1,68	1,34	2,09	Postmenopausal atrophic vaginitis	genitourinary
594.1	2,0E-09	1,63	1,39	1,91	Calculus of kidney	genitourinary
608	3,4E-06	1,62	1,32	1,99	Other disorders of male genital organs	genitourinary
614	1,9E-18	1,61	1,44	1,79	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
628	4,0E-17	1,60	1,43	1,78	Ovarian cyst	genitourinary

626.13	9,7E-08	1,60	1,34	1,89	Irregular menstrual cycle	genitourinary
585	3,6E-14	1,59	1,41	1,79	Renal failure	genitourinary
619.5	2,3E-06	1,58	1,31	1,92	Noninflammatory disorders of vulva and perineum	genitourinary
594	6,0E-12	1,58	1,39	1,80	Urinary calculus	genitourinary
615	1,9E-13	1,55	1,38	1,74	Endometriosis	genitourinary
619.4	6,7E-06	1,54	1,28	1,86	Noninflammatory disorders of vagina	genitourinary
618	4,1E-28	1,51	1,41	1,63	Genital prolapse	genitourinary
597	2,9E-07	1,48	1,28	1,73	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary
591	4,2E-15	1,44	1,32	1,58	Urinary tract infection	genitourinary
626.1	1,4E-26	1,42	1,33	1,52	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626.12	4,3E-17	1,42	1,31	1,54	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
626	3,5E-26	1,39	1,31	1,48	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
626.14	3,9E-07	1,37	1,21	1,55	Irregular menstrual bleeding	genitourinary
619	1,4E-11	1,34	1,23	1,46	Noninflammatory female genital disorders	genitourinary
627	6,9E-10	1,28	1,18	1,39	Menopausal and postmenopausal disorders	genitourinary
627.1	5,1E-07	1,25	1,14	1,36	Postmenopausal bleeding	genitourinary
281.11	3,7E-09	2,43	1,81	3,26	Pernicious anemia	hematopoietic
281.1	6,2E-09	2,19	1,68	2,85	Megaloblastic anemia	hematopoietic
281	5,2E-09	2,17	1,67	2,82	Other deficiency anemia	hematopoietic
286	8,9E-08	2,01	1,56	2,59	Coagulation defects	hematopoietic
280.1	1,2E-11	1,42	1,28	1,57	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
285	4,1E-14	1,41	1,29	1,54	Other anemias	hematopoietic
280	2,7E-11	1,40	1,27	1,54	Iron deficiency anemias	hematopoietic
008.6	3,5E-06	2,09	1,53	2,86	Viral Enteritis	infectious diseases
008	3,3E-16	1,90	1,63	2,22	Intestinal infection	infectious diseases
008.5	3,9E-12	1,88	1,58	2,25	Bacterial enteritis	infectious diseases
079.9	3,1E-07	1,71	1,39	2,10	Viremia, NOS	infectious diseases
079	6,7E-07	1,60	1,33	1,93	Viral infection	infectious diseases
080	2,9E-05	1,38	1,19	1,61	Postoperative infection	infectious diseases
961.1	4,8E-11	2,30	1,79	2,94	Poisoning/allergy of sulfonamides	injuries & poisonings
965	2,2E-36	2,17	1,92	2,45	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
977	8,2E-34	1,97	1,77	2,20	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
965.1	1,8E-06	1,80	1,41	2,29	Opiates and related narcotics causing adverse effects in therapeutic use	injuries & poisonings
960	4,7E-79	1,78	1,68	1,89	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	6,8E-60	1,72	1,61	1,84	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
835	3,1E-18	1,39	1,29	1,49	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
303.4	7,4E-07	7,93	3,49	18,01	Somatoform disorder	mental disorders
300.9	1,2E-11	7,23	4,08	12,82	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
301	4,0E-07	3,52	2,17	5,73	Personality disorders	mental disorders
306.9	7,5E-10	3,47	2,34	5,16	Tension headache	mental disorders
304	2,1E-07	3,39	2,14	5,37	Adjustment reaction	mental disorders
306	4,2E-10	3,34	2,29	4,88	Other mental disorder	mental disorders
300.12	7,2E-13	2,79	2,11	3,70	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
300	3,0E-89	2,66	2,42	2,93	Anxiety disorders	mental disorders

300.1	5,7E-83	2,64	2,39	2,91	Anxiety disorder	mental disorders
296.22	6,2E-150	2,63	2,44	2,82	Major depressive disorder	mental disorders
296.2	9,3E-150	2,62	2,44	2,82	Depression	mental disorders
296	8,5E-151	2,59	2,41	2,78	Mood disorders	mental disorders
303	4,7E-06	2,42	1,66	3,53	Psychogenic and somatoform disorders	mental disorders
318	3,9E-12	1,50	1,34	1,68	Tobacco use disorder	mental disorders
729.1	2,6E-11	4,53	2,91	7,07	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
724.2	9,3E-09	3,11	2,11	4,58	Disorders of coccyx	musculoskeletal
729	3,4E-10	3,08	2,17	4,38	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
724.1	4,8E-09	3,04	2,09	4,41	Disorders of sacrum	musculoskeletal
722	5,1E-13	2,55	1,98	3,28	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
722.9	1,5E-11	2,52	1,93	3,29	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
724	5,1E-07	2,51	1,75	3,60	Other and unspecified disorders of back	musculoskeletal
715	6,0E-12	2,29	1,81	2,91	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal
721.1	1,8E-13	2,13	1,74	2,60	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
726.2	1,2E-06	2,10	1,56	2,84	Synoviopathy	musculoskeletal
721	7,4E-15	2,05	1,71	2,46	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
720	2,9E-24	1,99	1,74	2,27	Spinal stenosis	musculoskeletal
740.9	4,4E-53	1,94	1,78	2,11	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
717	1,1E-07	1,87	1,48	2,35	Polymyalgia Rheumatica	musculoskeletal
720.1	8,1E-15	1,85	1,58	2,16	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
740.2	8,8E-27	1,80	1,62	2,01	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
745	9,7E-28	1,77	1,60	1,96	Pain in joint	musculoskeletal
738	1,4E-07	1,71	1,40	2,08	Other acquired musculoskeletal deformity	musculoskeletal
726	5,8E-40	1,63	1,51	1,75	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
714	1,8E-09	1,61	1,38	1,88	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
742	3,1E-06	1,58	1,30	1,91	Derangement of joint, non-traumatic	musculoskeletal
727.6	6,5E-10	1,56	1,35	1,79	Rupture of tendon, nontraumatic	musculoskeletal
714.1	1,2E-06	1,52	1,28	1,80	Rheumatoid arthritis	musculoskeletal
726.1	1,7E-15	1,46	1,33	1,61	Enthesopathy	musculoskeletal
727	1,2E-14	1,43	1,30	1,56	Other disorders of synovium, tendon, and bursa	musculoskeletal
740	8,5E-38	1,37	1,31	1,44	Osteoarthritis	musculoskeletal
740.11	3,5E-10	1,32	1,21	1,44	Osteoarthritis, localized, primary	musculoskeletal
740.1	1,9E-19	1,28	1,21	1,35	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
735	1,5E-05	1,21	1,11	1,31	Acquired foot deformities	musculoskeletal
211	3,9E-90	2,61	2,38	2,87	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	8,3E-147	2,14	2,02	2,26	Benign neoplasm of colon	neoplasms
214	1,0E-07	1,35	1,21	1,52	Lipoma	neoplasms
214.1	8,6E-06	1,34	1,18	1,52	Lipoma of skin and subcutaneous tissue	neoplasms
216	1,9E-05	1,26	1,13	1,41	Benign neoplasm of skin	neoplasms
218.1	3,3E-07	1,21	1,13	1,31	Uterine leiomyoma	neoplasms
218	3,4E-07	1,21	1,13	1,30	Benign neoplasm of uterus	neoplasms
353	7,1E-07	2,23	1,62	3,06	Nerve root and plexus disorders	neurological
340	6,5E-32	2,16	1,90	2,46	Migraine	neurological

327	2,2E-09	1,99	1,59	2,49	Sleep disorders	neurological
327.3	1,3E-17	1,79	1,56	2,04	Sleep apnea	neurological
351	2,4E-39	1,65	1,53	1,78	Other peripheral nerve disorders	neurological
345	4,6E-06	1,50	1,26	1,79	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
496.21	5,6E-10	2,19	1,71	2,80	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496.2	7,7E-10	2,17	1,70	2,78	Chronic bronchitis	respiratory
475	3,0E-19	2,05	1,75	2,39	Chronic sinusitis	respiratory
465.2	1,3E-06	1,97	1,50	2,59	Acute pharyngitis	respiratory
470	4,0E-26	1,92	1,70	2,17	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
496	4,0E-28	1,91	1,70	2,15	Chronic airway obstruction	respiratory
465	4,6E-11	1,90	1,57	2,30	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
516	1,5E-08	1,90	1,52	2,37	Abnormal sputum	respiratory
474.2	3,9E-07	1,90	1,48	2,43	Chronic tonsillitis and adenoiditis	respiratory
516.1	4,2E-08	1,88	1,50	2,36	Hemoptysis	respiratory
472	2,5E-06	1,88	1,45	2,45	Chronic pharyngitis and nasopharyngitis	respiratory
519.8	2,0E-07	1,80	1,44	2,25	Other diseases of respiratory system, NEC	respiratory
474	2,6E-08	1,79	1,46	2,20	Acute and chronic tonsillitis	respiratory
519	8,9E-08	1,73	1,41	2,11	Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	respiratory
512.7	6,5E-18	1,72	1,52	1,94	Shortness of breath	respiratory
512	1,3E-17	1,69	1,50	1,90	Other symptoms of respiratory system	respiratory
473	2,2E-08	1,69	1,41	2,03	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
480.1	1,3E-08	1,47	1,29	1,69	Bacterial pneumonia	respiratory
480.11	3,2E-07	1,44	1,25	1,65	Pneumococcal pneumonia	respiratory
480	1,6E-06	1,32	1,18	1,48	Pneumonia	respiratory
368.9	1,4E-06	2,29	1,64	3,20	Subjective visual disturbances	sense organs
389	7,3E-12	1,57	1,38	1,78	Hearing loss	sense organs
368	2,3E-07	1,52	1,30	1,78	Visual disturbances	sense organs
375	1,3E-05	1,48	1,24	1,77	Disorders of lacrimal system	sense organs
770	6,9E-54	5,42	4,38	6,72	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	1,2E-38	4,90	3,85	6,22	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	1,2E-38	4,90	3,85	6,22	Chronic fatigue syndrome	symptoms
765	2,6E-08	4,50	2,65	7,65	Cervical radiculitis	symptoms
761	2,0E-14	2,66	2,07	3,42	Cervicalgia	symptoms
785	3,0E-213	2,58	2,43	2,74	Abdominal pain	symptoms
760	1,3E-39	2,08	1,87	2,32	Back pain	symptoms
764	2,8E-11	2,08	1,68	2,58	Sciatica	symptoms
773	9,4E-18	1,67	1,48	1,87	Pain in limb	symptoms
1010	2,3E-07	1,44	1,26	1,66	Other tests	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 4: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines RomIV-RDS assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno-typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
443.1	6,6E-15	2,43	1,95	3,04	Raynaud's syndrome	circulatory system
455	2,0E-62	2,36	2,14	2,61	Hemorrhoids	circulatory system
443	1,5E-23	2,33	1,97	2,75	Peripheral vascular disease	circulatory system
427.9	2,6E-31	2,24	1,95	2,56	Palpitations	circulatory system
427.21	2,2E-08	2,22	1,68	2,93	Atrial fibrillation	circulatory system
443.9	1,2E-09	2,14	1,67	2,73	Peripheral vascular disease, unspecified	circulatory system
427.2	4,5E-08	2,06	1,59	2,67	Atrial fibrillation and flutter	circulatory system
411.3	2,2E-51	1,99	1,82	2,18	Angina pectoris	circulatory system
458.9	1,9E-17	1,99	1,70	2,33	Hypotension NOS	circulatory system
411.1	3,1E-17	1,98	1,69	2,33	Unstable angina (intermediate coronary syndrome)	circulatory system
446	1,5E-05	1,98	1,45	2,70	Polyarteritis nodosa and allied conditions	circulatory system
428.1	2,0E-05	1,97	1,44	2,69	Congestive heart failure (CHF) NOS	circulatory system
411.8	6,2E-37	1,90	1,72	2,10	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
427	9,1E-52	1,89	1,74	2,05	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
458	5,3E-19	1,81	1,59	2,07	Hypotension	circulatory system
427.11	5,7E-10	1,81	1,50	2,18	Paroxysmal supraventricular tachycardia	circulatory system
427.1	2,3E-11	1,76	1,49	2,08	Paroxysmal tachycardia, unspecified	circulatory system
427.7	1,9E-06	1,75	1,39	2,20	Tachycardia NOS	circulatory system
427.3	1,2E-09	1,74	1,46	2,09	Other specified cardiac dysrhythmias	circulatory system
411	9,6E-48	1,66	1,55	1,78	Ischemic Heart Disease	circulatory system
418.1	1,2E-09	1,65	1,41	1,94	Precordial pain	circulatory system
411.2	7,4E-13	1,61	1,41	1,83	Myocardial infarction	circulatory system
411.4	9,3E-23	1,55	1,42	1,69	Coronary atherosclerosis	circulatory system
426	3,5E-07	1,46	1,26	1,69	Cardiac conduction disorders	circulatory system
459.9	1,5E-10	1,37	1,24	1,51	Circulatory disease NEC	circulatory system
459	1,7E-10	1,37	1,24	1,51	Other disorders of circulatory system	circulatory system
454	6,1E-08	1,29	1,18	1,42	Varicose veins	circulatory system
454.1	1,4E-07	1,29	1,17	1,41	Varicose veins of lower extremity	circulatory system
752	9,6E-08	2,68	1,87	3,85	Nervous system congenital anomalies	congenital anomalies
752.1	9,0E-07	2,64	1,79	3,88	Neural tube defects	congenital anomalies
709.2	8,9E-08	2,53	1,80	3,55	Sicca syndrome	dermatologic
709	7,1E-09	2,27	1,72	3,00	Diffuse diseases of connective tissue	dermatologic
696.42	2,1E-06	2,16	1,57	2,97	Psoriatic arthropathy	dermatologic
687.4	7,8E-16	2,05	1,72	2,43	Disturbance of skin sensation	dermatologic
696	4,8E-08	1,71	1,41	2,07	Psoriasis and related disorders	dermatologic
696.4	1,4E-07	1,68	1,39	2,05	Psoriasis	dermatologic
695	9,1E-08	1,68	1,39	2,03	Erythematous conditions	dermatologic
939	1,3E-05	1,55	1,27	1,89	Atopic/contact dermatitis due to other or unspecified	dermatologic
701.2	2,6E-06	1,55	1,29	1,86	Scar conditions and fibrosis of skin	dermatologic
701	2,6E-09	1,48	1,30	1,68	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic

706	3,7E-06	1,29	1,16	1,44	Diseases of sebaceous glands	dermatologic
706.2	1,4E-05	1,28	1,14	1,42	Sebaceous cyst	dermatologic
564.1	0,0E+00	36,25	31,65	41,53	Irritable Bowel Syndrome	digestive
539	2,5E-05	9,95	3,41	28,99	Bariatric surgery	digestive
557	3,3E-14	6,19	3,86	9,91	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
556.1	2,8E-28	5,69	4,18	7,75	Ulceration of intestine	digestive
560.2	2,2E-10	5,55	3,27	9,43	Impaction of intestine	digestive
556	1,9E-38	5,15	4,02	6,59	Ulceration of the lower GI tract	digestive
564	0,0E+00	5,14	4,85	5,44	Functional digestive disorders	digestive
561	0,0E+00	4,96	4,64	5,31	Symptoms involving digestive system	digestive
558	0,0E+00	4,80	4,47	5,16	Noninfectious gastroenteritis	digestive
560.4	4,7E-48	3,69	3,09	4,39	Other intestinal obstruction	digestive
535.1	2,4E-10	3,63	2,43	5,40	Acute gastritis	digestive
560.1	7,2E-10	3,56	2,38	5,34	Paralytic ileus	digestive
563	1,5E-192	3,54	3,26	3,85	Constipation	digestive
560	5,7E-66	3,51	3,04	4,06	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
550.6	1,3E-05	3,33	1,94	5,71	Incisional hernia	digestive
569	5,5E-62	3,25	2,83	3,73	Other disorders of intestine	digestive
535.2	1,1E-06	3,20	2,01	5,11	Atrophic gastritis	digestive
577.2	4,0E-07	3,19	2,04	5,00	Chronic pancreatitis	digestive
530.11	1,5E-257	3,16	2,96	3,37	GERD	digestive
537	6,3E-47	3,08	2,64	3,59	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
560.3	2,9E-14	3,07	2,30	4,10	Peritoneal or intestinal adhesions	digestive
574.2	2,0E-07	3,07	2,01	4,68	Calculus of bile duct	digestive
530.2	6,2E-19	3,06	2,39	3,91	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
564.8	1,4E-23	2,92	2,37	3,60	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
564.9	1,2E-163	2,90	2,69	3,13	Personal history of diseases of digestive system	digestive
567	9,4E-09	2,89	2,01	4,15	Peritonitis and retroperitoneal infections	digestive
575.6	3,8E-09	2,88	2,03	4,10	Cholesterolosis of gallbladder	digestive
535.6	3,3E-86	2,85	2,56	3,16	Duodenitis	digestive
535	0,0E+00	2,84	2,69	3,00	Gastritis and duodenitis	digestive
559	8,1E-11	2,84	2,07	3,88	Ileostomy status	digestive
530.1	0,0E+00	2,82	2,67	2,97	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
535.8	2,9E-101	2,80	2,55	3,08	Other specified gastritis	digestive
579.8	2,1E-28	2,80	2,33	3,36	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
530	0,0E+00	2,77	2,63	2,92	Diseases of esophagus	digestive
531.2	6,7E-44	2,67	2,32	3,06	Gastric ulcer	digestive
530.14	9,3E-112	2,66	2,44	2,89	Reflux esophagitis	digestive
575.8	9,8E-13	2,65	2,03	3,46	Other disorders of biliary tract	digestive
568.1	3,2E-41	2,64	2,29	3,05	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
550.2	6,2E-259	2,63	2,49	2,78	Diaphragmatic hernia	digestive
568	3,8E-42	2,61	2,27	2,99	Other disorders of peritoneum	digestive
577.3	1,7E-05	2,60	1,68	4,02	Cyst and pseudocyst of pancreas	digestive
577	9,3E-17	2,52	2,03	3,13	Diseases of pancreas	digestive

578.9	1,0E-59	2,51	2,25	2,81	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
565	7,5E-137	2,51	2,33	2,69	Anal and rectal conditions	digestive
531	3,1E-55	2,43	2,17	2,72	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
578.2	9,9E-19	2,42	1,99	2,95	Blood in stool	digestive
578.8	1,1E-109	2,42	2,24	2,61	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
550	5,1E-247	2,41	2,29	2,54	Abdominal hernia	digestive
565.1	5,1E-68	2,41	2,18	2,66	Anal and rectal polyp	digestive
530.5	1,1E-06	2,40	1,69	3,41	Disorders of esophageal motility	digestive
578	5,1E-159	2,37	2,22	2,52	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
530.12	1,8E-31	2,33	2,02	2,69	Ulcer of esophagus	digestive
571.5	1,2E-21	2,27	1,92	2,68	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
577.1	7,1E-07	2,27	1,64	3,13	Acute pancreatitis	digestive
530.13	8,3E-20	2,21	1,86	2,62	Barrett's esophagus	digestive
531.3	7,7E-16	2,20	1,81	2,66	Duodenal ulcer	digestive
573	2,2E-10	2,17	1,71	2,76	Other disorders of liver	digestive
571	6,6E-22	2,14	1,83	2,49	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
575	1,1E-23	2,12	1,83	2,46	Other biliary tract disease	digestive
574.12	3,4E-38	2,11	1,88	2,36	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
574	6,8E-83	2,03	1,89	2,19	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
574.1	2,7E-73	2,02	1,87	2,18	Cholelithiasis	digestive
550.5	6,8E-17	2,02	1,71	2,38	Ventral hernia	digestive
574.3	4,5E-15	1,98	1,67	2,35	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
575.7	1,1E-08	1,95	1,55	2,45	Other disorders of gallbladder	digestive
530.3	2,1E-09	1,94	1,56	2,42	Stricture and stenosis of esophagus	digestive
578.1	9,0E-06	1,92	1,44	2,57	Hematemesis	digestive
550.4	9,2E-09	1,64	1,39	1,94	Umbilical hernia	digestive
271.3	1,9E-12	8,47	4,67	15,35	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	5,5E-13	7,97	4,53	14,00	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
257.1	9,4E-06	3,87	2,13	7,04	Testicular hypofunction	endocrine/metabolic
1002	1,1E-82	3,22	2,86	3,63	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
261.2	2,8E-11	2,97	2,15	4,09	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
261	6,4E-21	2,82	2,27	3,50	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
261.4	1,3E-09	2,46	1,84	3,29	Vitamin D deficiency	endocrine/metabolic
278.1	2,9E-37	1,82	1,66	2,00	Obesity	endocrine/metabolic
278	4,1E-37	1,82	1,66	1,99	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
250.2	1,9E-43	1,81	1,67	1,97	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
250.1	2,4E-07	1,77	1,43	2,20	Type 1 diabetes	endocrine/metabolic
250	6,0E-40	1,75	1,61	1,90	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
244.4	1,7E-35	1,62	1,50	1,75	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
244	7,2E-37	1,62	1,50	1,74	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
272	9,2E-52	1,59	1,50	1,69	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	1,8E-51	1,59	1,50	1,69	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
272.11	2,3E-47	1,58	1,49	1,69	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
585.4	1,8E-05	2,88	1,78	4,67	Chronic kidney disease, Stage I or II	genitourinary

618.6	4,3E-09	2,58	1,88	3,54	Vaginal enterocele, congenital or acquired	genitourinary
625.1	9,9E-11	2,24	1,76	2,87	Dyspareunia	genitourinary
619.1	2,3E-06	2,02	1,51	2,70	Noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube, and broad ligament	genitourinary
599.3	2,3E-06	1,99	1,50	2,65	Dysuria	genitourinary
596.5	7,1E-07	1,97	1,51	2,58	Functional disorders of bladder	genitourinary
614.1	1,3E-16	1,95	1,66	2,28	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
618.1	6,2E-39	1,92	1,74	2,12	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
626.2	6,5E-10	1,90	1,55	2,34	Dysmenorrhea	genitourinary
596	1,4E-31	1,86	1,67	2,06	Other disorders of bladder	genitourinary
625	2,0E-11	1,82	1,53	2,17	Pain and other symptoms associated with female genital organs	genitourinary
626.13	2,4E-10	1,81	1,51	2,18	Irregular menstrual cycle	genitourinary
601.1	3,0E-05	1,77	1,35	2,31	Prostatitis	genitourinary
592.1	1,4E-10	1,76	1,48	2,09	Cystitis	genitourinary
592	1,3E-10	1,75	1,48	2,08	Cystitis and urethritis	genitourinary
627.3	1,1E-05	1,73	1,36	2,22	Postmenopausal atrophic vaginitis	genitourinary
624.9	4,7E-21	1,73	1,55	1,94	stress incontinence, female	genitourinary
585.33	2,4E-07	1,72	1,40	2,10	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
618	4,3E-36	1,68	1,55	1,82	Genital prolapse	genitourinary
619.4	1,4E-06	1,67	1,36	2,05	Noninflammatory disorders of vagina	genitourinary
608	1,2E-05	1,64	1,31	2,04	Other disorders of male genital organs	genitourinary
597	2,3E-09	1,63	1,39	1,92	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary
594.3	8,9E-06	1,62	1,31	2,00	Calculus of ureter	genitourinary
614	2,2E-15	1,62	1,44	1,82	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
599	2,9E-08	1,61	1,36	1,91	Other symptoms/disorders or the urinary system	genitourinary
585.3	9,7E-09	1,61	1,37	1,90	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary
594.1	1,2E-07	1,60	1,35	1,91	Calculus of kidney	genitourinary
585	2,4E-12	1,60	1,40	1,82	Renal failure	genitourinary
586	2,3E-06	1,58	1,31	1,91	Other disorders of the kidney and ureters	genitourinary
591	1,8E-19	1,58	1,43	1,74	Urinary tract infection	genitourinary
594	5,3E-10	1,57	1,36	1,81	Urinary calculus	genitourinary
597.1	6,4E-07	1,57	1,31	1,87	Urethral stricture (not specified as infectious)	genitourinary
615	3,6E-11	1,55	1,36	1,76	Endometriosis	genitourinary
626.12	2,4E-21	1,54	1,41	1,68	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
628	1,8E-11	1,53	1,35	1,74	Ovarian cyst	genitourinary
626.1	2,7E-31	1,52	1,42	1,64	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626	1,3E-30	1,48	1,39	1,58	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
618.2	7,8E-09	1,43	1,27	1,61	Uterine/Uterovaginal prolapse	genitourinary
626.14	7,5E-07	1,41	1,23	1,61	Irregular menstrual bleeding	genitourinary
627	2,1E-14	1,40	1,28	1,53	Menopausal and postmenopausal disorders	genitourinary
627.1	7,4E-10	1,34	1,22	1,48	Postmenopausal bleeding	genitourinary
619	5,7E-09	1,33	1,21	1,46	Noninflammatory female genital disorders	genitourinary
289.5	1,4E-07	2,80	1,91	4,11	Diseases of spleen	hematopoietic
281.11	2,5E-08	2,52	1,82	3,50	Pernicious anemia	hematopoietic

281.1	3,4E-09	2,38	1,79	3,17	Megaloblastic anemia	hematopoietic
281	1,9E-09	2,38	1,79	3,16	Other deficiency anemia	hematopoietic
280.1	7,6E-26	1,75	1,58	1,95	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
280	2,2E-26	1,74	1,57	1,93	Iron deficiency anemias	hematopoietic
285	7,9E-25	1,64	1,49	1,80	Other anemias	hematopoietic
008.5	3,3E-21	2,43	2,02	2,93	Bacterial enteritis	infectious diseases
008	8,0E-24	2,30	1,96	2,71	Intestinal infection	infectious diseases
041.4	1,0E-08	1,79	1,47	2,18	E. coli	infectious diseases
080	1,4E-10	1,68	1,43	1,96	Postoperative infection	infectious diseases
079.9	1,2E-05	1,68	1,33	2,11	Viremia, NOS	infectious diseases
041	2,0E-13	1,57	1,39	1,77	Bacterial infection NOS	infectious diseases
967	9,1E-06	2,47	1,66	3,68	Adverse effects of sedatives or other central nervous system depressants and anesthetics	injuries & poisonings
965.1	2,1E-11	2,33	1,82	2,99	Opiates and related narcotics causing adverse effects in therapeutic use	injuries & poisonings
965	4,9E-28	2,13	1,86	2,44	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
961.1	9,9E-06	1,95	1,45	2,62	Poisoning/allergy of sulfonamides	injuries & poisonings
1015	2,5E-09	1,87	1,52	2,30	Effects of other external cause	injuries & poisonings
977	4,3E-21	1,83	1,62	2,08	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
960	4,3E-55	1,72	1,60	1,84	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	1,6E-42	1,67	1,55	1,80	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
990	4,3E-06	1,54	1,28	1,86	Effects radiation NOS	injuries & poisonings
835	1,2E-11	1,33	1,22	1,44	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
313.3	7,1E-06	16,73	4,89	57,17	Autism	mental disorders
313	3,2E-07	10,54	4,27	26,01	Pervasive developmental disorders	mental disorders
300.9	5,6E-11	8,67	4,55	16,54	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
305.2	1,3E-07	5,63	2,96	10,71	Eating disorder	mental disorders
306.9	1,1E-09	3,99	2,56	6,23	Tension headache	mental disorders
304	6,3E-08	3,99	2,42	6,59	Adjustment reaction	mental disorders
301	4,1E-07	3,96	2,32	6,73	Personality disorders	mental disorders
306	1,8E-08	3,48	2,25	5,37	Other mental disorder	mental disorders
300.12	1,6E-12	3,07	2,25	4,19	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
300	1,5E-94	3,01	2,71	3,34	Anxiety disorders	mental disorders
300.1	1,4E-89	3,01	2,70	3,35	Anxiety disorder	mental disorders
296.22	7,4E-158	2,94	2,72	3,18	Major depressive disorder	mental disorders
296.2	1,6E-157	2,93	2,71	3,17	Depression	mental disorders
296	3,4E-155	2,87	2,65	3,10	Mood disorders	mental disorders
303	3,0E-06	2,65	1,76	3,98	Psychogenic and somatoform disorders	mental disorders
317	6,3E-23	2,30	1,95	2,72	Alcohol-related disorders	mental disorders
317.1	1,9E-12	2,12	1,72	2,61	Alcoholism	mental disorders
300.13	1,4E-05	2,11	1,50	2,95	Phobia	mental disorders
318	1,5E-12	1,57	1,38	1,77	Tobacco use disorder	mental disorders
729.1	2,9E-16	7,45	4,60	12,05	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	1,9E-16	4,60	3,20	6,62	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
724.2	1,2E-10	3,93	2,59	5,96	Disorders of coccyx	musculoskeletal

724.1	1,4E-10	3,72	2,49	5,56	Disorders of sacrum	musculoskeletal
743.21	2,6E-05	3,44	1,94	6,13	Pathologic fracture of vertebrae	musculoskeletal
724	1,9E-09	3,20	2,19	4,68	Other and unspecified disorders of back	musculoskeletal
715	2,1E-18	3,00	2,34	3,83	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal
722	1,7E-13	2,83	2,15	3,74	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
721.1	1,8E-20	2,68	2,18	3,30	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
722.9	1,1E-10	2,66	1,97	3,57	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
721	8,5E-21	2,48	2,05	3,00	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
726.2	1,5E-05	2,10	1,50	2,93	Synoviopathy	musculoskeletal
740.9	1,2E-49	2,02	1,84	2,22	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
742.9	1,9E-05	1,98	1,45	2,71	Other derangement of joint	musculoskeletal
720	7,1E-20	1,98	1,71	2,29	Spinal stenosis	musculoskeletal
740.2	8,0E-27	1,90	1,69	2,13	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
720.1	1,4E-10	1,76	1,48	2,10	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
745	1,8E-22	1,76	1,57	1,98	Pain in joint	musculoskeletal
717	2,5E-05	1,76	1,35	2,29	Polymyalgia Rheumatica	musculoskeletal
726	1,4E-39	1,70	1,57	1,84	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
742	1,0E-06	1,68	1,36	2,07	Derangement of joint, non-traumatic	musculoskeletal
714	2,4E-09	1,68	1,42	1,99	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
741	4,4E-09	1,65	1,40	1,95	Symptoms and disorders of the joints	musculoskeletal
714.1	1,5E-07	1,63	1,36	1,96	Rheumatoid arthritis	musculoskeletal
727.6	4,2E-07	1,50	1,28	1,75	Rupture of tendon, nontraumatic	musculoskeletal
726.1	9,7E-13	1,46	1,32	1,62	Enthesopathy	musculoskeletal
727	4,6E-11	1,40	1,27	1,55	Other disorders of synovium, tendon, and bursa	musculoskeletal
740	2,8E-32	1,38	1,31	1,46	Osteoarthritis	musculoskeletal
740.11	3,2E-07	1,28	1,17	1,41	Osteoarthritis, localized, primary	musculoskeletal
740.1	3,6E-16	1,27	1,20	1,35	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
735	9,9E-07	1,26	1,15	1,39	Acquired foot deformities	musculoskeletal
159	1,2E-06	3,05	1,94	4,79	Malignant neoplasm of other and ill-defined sites within the digestive organs and peritoneum	neoplasms
150	1,2E-06	2,99	1,92	4,66	Cancer of esophagus	neoplasms
211	2,0E-98	2,99	2,70	3,31	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	6,0E-162	2,37	2,22	2,52	Benign neoplasm of colon	neoplasms
158	2,0E-05	1,99	1,45	2,73	Neoplasm of unspecified nature of digestive system	neoplasms
153	3,9E-08	1,69	1,40	2,04	Colorectal cancer	neoplasms
153.2	2,5E-07	1,67	1,37	2,03	Colon cancer	neoplasms
180.1	9,5E-10	1,63	1,39	1,91	Cervical cancer	neoplasms
184.11	4,6E-09	1,62	1,38	1,90	Malignant neoplasm of ovary	neoplasms
195	1,7E-09	1,61	1,38	1,88	Cancer, suspected or other	neoplasms
195.1	2,4E-09	1,61	1,38	1,88	Malignant neoplasm, other	neoplasms
187.1	6,7E-09	1,61	1,37	1,89	Malignant neoplasm of unspecified male genital organ	neoplasms
184.1	1,3E-08	1,59	1,36	1,87	Malignant neoplasm of ovary and other uterine adnexa	neoplasms
185	9,4E-09	1,59	1,35	1,86	Cancer of prostate	neoplasms
184	2,4E-09	1,58	1,36	1,84	Cancer of other female genital organs	neoplasms

187.2	1,8E-08	1,58	1,35	1,85	Malignant neoplasm of testis	neoplasms
187	1,7E-08	1,57	1,34	1,83	Cancer of other male genital organs	neoplasms
214	8,1E-06	1,33	1,17	1,50	Lipoma	neoplasms
218	1,7E-08	1,26	1,17	1,37	Benign neoplasm of uterus	neoplasms
218.1	4,3E-08	1,26	1,16	1,37	Uterine leiomyoma	neoplasms
340	5,0E-40	2,54	2,21	2,92	Migraine	neurological
327	2,0E-10	2,17	1,71	2,76	Sleep disorders	neurological
357	1,8E-08	2,12	1,63	2,76	Inflammatory and toxic neuropathy	neurological
334	4,4E-08	2,12	1,62	2,77	Degenerative disease of the spinal cord	neurological
350.1	2,6E-05	2,03	1,46	2,82	Abnormal involuntary movements	neurological
327.3	1,5E-20	1,94	1,69	2,24	Sleep apnea	neurological
350	3,4E-06	1,93	1,46	2,55	Abnormal movement	neurological
345	5,6E-11	1,82	1,52	2,18	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
351	4,5E-34	1,67	1,54	1,82	Other peripheral nerve disorders	neurological
478	1,0E-05	2,55	1,68	3,87	Throat pain	respiratory
496.21	1,2E-11	2,51	1,93	3,28	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496.2	1,6E-11	2,49	1,91	3,25	Chronic bronchitis	respiratory
496	8,5E-34	2,14	1,89	2,43	Chronic airway obstruction	respiratory
496.1	8,7E-07	2,10	1,56	2,82	Emphysema	respiratory
516	4,9E-08	1,98	1,55	2,53	Abnormal sputum	respiratory
516.1	9,1E-08	1,97	1,54	2,53	Hemoptysis	respiratory
474.2	8,5E-07	1,97	1,51	2,59	Chronic tonsillitis and adenoiditis	respiratory
474	4,5E-08	1,87	1,49	2,34	Acute and chronic tonsillitis	respiratory
465	1,5E-08	1,85	1,50	2,30	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
512	9,3E-19	1,81	1,59	2,06	Other symptoms of respiratory system	respiratory
512.7	2,0E-17	1,80	1,57	2,06	Shortness of breath	respiratory
470	4,9E-17	1,80	1,57	2,06	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
475	4,4E-08	1,68	1,40	2,02	Chronic sinusitis	respiratory
480.1	2,9E-11	1,62	1,41	1,87	Bacterial pneumonia	respiratory
480.11	2,5E-10	1,61	1,39	1,87	Pneumococcal pneumonia	respiratory
473	1,2E-05	1,59	1,29	1,96	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
480	2,2E-13	1,55	1,38	1,75	Pneumonia	respiratory
389.4	7,3E-10	2,72	1,98	3,75	Tinnitus	sense organs
389	2,9E-15	1,73	1,51	1,99	Hearing loss	sense organs
368	9,4E-08	1,60	1,34	1,90	Visual disturbances	sense organs
770	1,6E-54	6,70	5,27	8,51	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	1,5E-31	5,00	3,82	6,55	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	1,5E-31	5,00	3,82	6,55	Chronic fatigue syndrome	symptoms
761	8,1E-22	3,55	2,74	4,59	Cervicalgia	symptoms
785	4,4E-200	2,77	2,59	2,96	Abdominal pain	symptoms
766	4,0E-06	2,63	1,74	3,96	Neuralgia, neuritis, and radiculitis NOS	symptoms
760	5,1E-50	2,42	2,16	2,72	Back pain	symptoms
764	1,4E-12	2,33	1,84	2,94	Sciatica	symptoms
781	5,5E-06	2,12	1,53	2,93	Symptoms involving nervous and musculoskeletal systems	symptoms
773	3,7E-19	1,79	1,57	2,03	Pain in limb	symptoms

1010	3,0E-08	1,53	1,32	1,78	Other tests	symptoms
1011	2,0E-05	1,32	1,16	1,50	Complications of surgical and medical procedures	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 5: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines RDS-D assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phänotyp p	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungsgruppe
441	3,0E-05	3,40	1,91	6,04	Vascular insufficiency of intestine	circulatory system
427.2	1,1E-06	2,71	1,82	4,06	Atrial fibrillation and flutter	circulatory system
455	1,4E-23	2,43	2,04	2,89	Hemorrhoids	circulatory system
427.9	3,6E-06	1,85	1,42	2,39	Palpitations	circulatory system
427	6,1E-14	1,77	1,53	2,06	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
458	4,7E-06	1,75	1,37	2,22	Hypotension	circulatory system
701.2	6,8E-06	1,97	1,46	2,64	Scar conditions and fibrosis of skin	dermatologic
701	1,5E-06	1,70	1,37	2,11	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic
564.1	0,0E+00	34,51	28,98	41,10	Irritable Bowel Syndrome	digestive
557	4,4E-09	7,84	3,94	15,60	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
556.1	4,6E-16	6,95	4,35	11,09	Ulceration of intestine	digestive
550.6	1,2E-08	6,94	3,56	13,53	Incisional hernia	digestive
556	2,2E-24	6,75	4,67	9,74	Ulceration of the lower GI tract	digestive
558	8,3E-216	5,96	5,33	6,66	Noninfectious gastroenteritis	digestive
561	4,8E-191	5,27	4,72	5,89	Symptoms involving digestive system	digestive
564	2,7E-203	4,77	4,31	5,28	Functional digestive disorders	digestive
571.8	3,1E-08	4,23	2,54	7,04	Liver abscess and sequelae of chronic liver disease	digestive
559	1,2E-08	3,95	2,46	6,34	Ileostomy status	digestive
567	2,3E-06	3,80	2,18	6,61	Peritonitis and retroperitoneal infections	digestive
560.3	7,6E-08	3,66	2,28	5,87	Peritoneal or intestinal adhesions	digestive
569	1,4E-28	3,62	2,88	4,54	Other disorders of intestine	digestive
560.4	2,7E-15	3,51	2,57	4,80	Other intestinal obstruction	digestive
560	1,4E-21	3,43	2,66	4,42	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
579.8	9,3E-12	2,92	2,14	3,97	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
565.1	2,1E-39	2,90	2,48	3,40	Anal and rectal polyp	digestive
530.2	2,8E-06	2,84	1,84	4,40	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
565	7,4E-65	2,83	2,51	3,19	Anal and rectal conditions	digestive
530.11	8,4E-67	2,83	2,51	3,18	GERD	digestive
568.1	1,7E-16	2,76	2,17	3,52	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
568	7,7E-17	2,72	2,15	3,44	Other disorders of peritoneum	digestive
564.9	2,1E-45	2,71	2,36	3,12	Personal history of diseases of digestive system	digestive

537	6,9E-12	2,67	2,02	3,53	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
530.13	2,6E-12	2,67	2,03	3,51	Barrett's esophagus	digestive
535.6	4,4E-25	2,65	2,20	3,18	Duodenitis	digestive
530.1	6,6E-87	2,61	2,37	2,87	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
535	9,4E-81	2,59	2,35	2,86	Gastritis and duodenitis	digestive
530	8,2E-90	2,58	2,35	2,82	Diseases of esophagus	digestive
550.2	6,7E-80	2,56	2,32	2,82	Diaphragmatic hernia	digestive
535.8	4,5E-26	2,51	2,11	2,98	Other specified gastritis	digestive
531.2	4,3E-13	2,49	1,94	3,18	Gastric ulcer	digestive
578.2	2,4E-07	2,45	1,75	3,45	Blood in stool	digestive
530.12	7,8E-13	2,44	1,91	3,12	Ulcer of esophagus	digestive
530.14	4,6E-30	2,44	2,09	2,84	Reflux esophagitis	digestive
571	6,9E-12	2,43	1,89	3,13	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
571.5	3,4E-09	2,36	1,78	3,14	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
578.8	5,3E-32	2,30	2,00	2,64	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
531	2,9E-16	2,29	1,88	2,79	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
578.9	1,0E-15	2,28	1,86	2,78	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
550	1,8E-68	2,27	2,07	2,49	Abdominal hernia	digestive
563	3,5E-20	2,24	1,89	2,67	Constipation	digestive
578	1,9E-44	2,23	1,99	2,50	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
574.3	3,2E-08	2,23	1,68	2,96	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
574.12	1,5E-14	2,16	1,78	2,63	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
574	1,7E-29	2,07	1,82	2,35	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
574.1	3,7E-26	2,06	1,80	2,35	Cholelithiasis	digestive
575	9,6E-07	1,95	1,49	2,55	Other biliary tract disease	digestive
271.3	5,3E-09	11,40	5,03	25,81	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	3,2E-08	9,65	4,32	21,55	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
275.3	6,3E-07	5,64	2,86	11,13	Disorders of magnesium metabolism	endocrine/metabolic
261.2	5,4E-06	3,35	1,99	5,64	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
1002	5,7E-25	3,03	2,45	3,74	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
261	3,3E-09	2,99	2,08	4,30	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
250.2	1,2E-15	1,84	1,59	2,14	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
250	5,7E-14	1,75	1,52	2,03	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
278	7,4E-09	1,64	1,39	1,94	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
278.1	8,7E-09	1,64	1,38	1,94	Obesity	endocrine/metabolic
244	2,7E-11	1,58	1,38	1,81	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
244.4	1,8E-10	1,57	1,37	1,80	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
272	3,1E-08	1,38	1,23	1,54	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	4,4E-08	1,37	1,23	1,54	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
272.11	1,6E-07	1,37	1,22	1,54	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
618.6	1,2E-05	3,11	1,87	5,15	Vaginal enterocele, congenital or acquired	genitourinary
585	3,4E-09	1,92	1,55	2,38	Renal failure	genitourinary
614.1	6,1E-06	1,92	1,45	2,54	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
594	2,1E-06	1,78	1,40	2,26	Urinary calculus	genitourinary

618.1	1,7E-09	1,75	1,46	2,11	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
596	5,3E-07	1,64	1,35	2,00	Other disorders of bladder	genitourinary
618	5,7E-09	1,56	1,35	1,82	Genital prolapse	genitourinary
626.12	6,8E-07	1,51	1,28	1,78	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
626.1	1,2E-08	1,46	1,28	1,67	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626	2,5E-08	1,42	1,26	1,61	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
280.1	8,1E-09	1,74	1,44	2,10	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
285	1,4E-10	1,72	1,46	2,03	Other anemias	hematopoietic
280	1,2E-08	1,71	1,42	2,05	Iron deficiency anemias	hematopoietic
008.5	7,0E-07	2,29	1,65	3,19	Bacterial enteritis	infectious diseases
008	1,5E-07	2,17	1,63	2,90	Intestinal infection	infectious diseases
965.1	2,2E-10	3,32	2,29	4,82	Opiates and related narcotics causing adverse effects in therapeutic use	injuries & poisonings
965	3,8E-11	2,21	1,75	2,80	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
977	1,2E-09	1,97	1,58	2,45	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
960	1,7E-14	1,63	1,44	1,84	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	1,8E-11	1,59	1,39	1,82	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
313.3	4,7E-06	27,28	6,62	112,41	Autism	mental disorders
313	9,2E-07	16,05	5,30	48,62	Pervasive developmental disorders	mental disorders
300.12	2,3E-10	4,32	2,75	6,79	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
300.1	1,5E-36	3,17	2,65	3,80	Anxiety disorder	mental disorders
300	1,0E-36	3,12	2,61	3,72	Anxiety disorders	mental disorders
296.22	5,1E-56	2,95	2,58	3,38	Major depressive disorder	mental disorders
296.2	5,7E-56	2,95	2,58	3,37	Depression	mental disorders
296	1,5E-55	2,90	2,54	3,31	Mood disorders	mental disorders
317.1	1,7E-06	2,32	1,65	3,28	Alcoholism	mental disorders
317	6,2E-08	2,22	1,66	2,97	Alcohol-related disorders	mental disorders
729.1	3,6E-11	9,52	4,88	18,54	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	4,7E-11	5,91	3,48	10,03	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
724.2	6,0E-06	4,45	2,33	8,49	Disorders of coccyx	musculoskeletal
724.1	3,0E-06	4,37	2,35	8,10	Disorders of sacrum	musculoskeletal
722.9	1,5E-07	3,38	2,15	5,32	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
722	4,3E-08	3,36	2,18	5,19	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
720	4,1E-06	1,87	1,43	2,44	Spinal stenosis	musculoskeletal
740.9	4,4E-09	1,70	1,42	2,03	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
740.2	7,0E-06	1,66	1,33	2,06	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
745	3,3E-06	1,64	1,33	2,02	Pain in joint	musculoskeletal
726	1,2E-09	1,57	1,36	1,82	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
726.1	8,3E-06	1,52	1,26	1,83	Enthesopathy	musculoskeletal
740	2,2E-08	1,32	1,20	1,46	Osteoarthritis	musculoskeletal
740.1	2,8E-05	1,26	1,13	1,40	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
159.2	1,4E-08	8,41	4,03	17,55	Malignant neoplasm of small intestine, including duodenum	neoplasms
159	2,1E-13	7,29	4,29	12,38	Malignant neoplasm of other and ill-defined sites within the digestive organs and peritoneum	neoplasms

159.4	1,6E-05	7,22	2,94	17,72	Malignant neoplasm of retroperitoneum and peritoneum	neoplasms
211	4,2E-31	2,87	2,40	3,43	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	1,5E-60	2,46	2,21	2,74	Benign neoplasm of colon	neoplasms
153	7,3E-07	2,14	1,58	2,89	Colorectal cancer	neoplasms
180.1	1,8E-08	2,06	1,60	2,65	Cervical cancer	neoplasms
153.2	2,4E-05	2,00	1,45	2,76	Colon cancer	neoplasms
184	1,5E-07	1,93	1,51	2,47	Cancer of other female genital organs	neoplasms
184.11	1,2E-06	1,93	1,48	2,52	Malignant neoplasm of ovary	neoplasms
184.1	1,1E-06	1,92	1,48	2,50	Malignant neoplasm of ovary and other uterine adnexa	neoplasms
195	8,5E-07	1,91	1,47	2,47	Cancer, suspected or other	neoplasms
185	1,1E-06	1,90	1,47	2,47	Cancer of prostate	neoplasms
187.1	2,1E-06	1,90	1,46	2,48	Malignant neoplasm of unspecified male genital organ	neoplasms
187.2	3,8E-06	1,86	1,43	2,42	Malignant neoplasm of testis	neoplasms
195.1	5,1E-06	1,84	1,42	2,40	Malignant neoplasm, other	neoplasms
187	6,2E-06	1,82	1,41	2,37	Cancer of other male genital organs	neoplasms
357	2,4E-05	2,51	1,64	3,85	Inflammatory and toxic neuropathy	neurological
340	5,0E-13	2,45	1,92	3,12	Migraine	neurological
327.3	1,8E-08	2,00	1,57	2,55	Sleep apnea	neurological
351	1,1E-11	1,67	1,44	1,94	Other peripheral nerve disorders	neurological
496.21	9,1E-06	2,76	1,76	4,32	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496.2	1,1E-05	2,74	1,75	4,28	Chronic bronchitis	respiratory
496	1,7E-08	1,93	1,53	2,42	Chronic airway obstruction	respiratory
770	1,0E-13	4,88	3,21	7,41	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
785	5,2E-52	2,51	2,23	2,82	Abdominal pain	symptoms
760	1,0E-08	1,92	1,54	2,41	Back pain	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 6: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines RDS-O assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p- Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
442.11	8,2E-07	5,09	2,67	9,72	Abdominal aortic aneurysm	circulatory system
443.1	1,1E-05	2,78	1,76	4,39	Raynaud's syndrome	circulatory system
443	1,2E-06	2,54	1,75	3,71	Peripheral vascular disease	circulatory system
411.8	3,1E-15	2,53	2,01	3,18	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
458.9	2,4E-07	2,44	1,74	3,43	Hypotension NOS	circulatory system
411.3	2,2E-14	2,32	1,87	2,88	Angina pectoris	circulatory system
427.9	9,0E-07	2,19	1,60	3,00	Palpitations	circulatory system

411.4	2,1E-13	2,15	1,75	2,63	Coronary atherosclerosis	circulatory system
455	6,8E-09	2,09	1,63	2,68	Hemorrhoids	circulatory system
411	9,6E-18	2,05	1,74	2,42	Ischemic Heart Disease	circulatory system
458	3,3E-06	2,02	1,50	2,71	Hypotension	circulatory system
427	1,4E-07	1,74	1,41	2,13	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
752.1	1,4E-06	5,04	2,61	9,73	Neural tube defects	congenital anomalies
752	6,9E-06	4,48	2,33	8,62	Nervous system congenital anomalies	congenital anomalies
687.4	2,8E-05	2,30	1,56	3,39	Disturbance of skin sensation	dermatologic
564.1	7,5E-191	26,73	21,48	33,26	Irritable Bowel Syndrome	digestive
563	1,6E-115	5,90	5,07	6,87	Constipation	digestive
556.1	2,4E-06	5,23	2,63	10,39	Ulceration of intestine	digestive
564	1,3E-109	4,58	4,00	5,23	Functional digestive disorders	digestive
556	1,7E-06	4,23	2,34	7,63	Ulceration of the lower GI tract	digestive
564.8	1,6E-11	4,02	2,68	6,03	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
560.4	1,6E-12	3,78	2,61	5,47	Other intestinal obstruction	digestive
568.1	7,9E-17	3,45	2,58	4,61	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
560	4,6E-14	3,38	2,47	4,65	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
568	8,4E-17	3,36	2,53	4,47	Other disorders of peritoneum	digestive
561	3,3E-46	3,35	2,84	3,95	Symptoms involving digestive system	digestive
535.6	6,4E-22	3,22	2,54	4,09	Duodenitis	digestive
537	9,9E-11	3,18	2,24	4,51	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
530.11	2,7E-50	3,17	2,72	3,69	GERD	digestive
569	1,9E-12	3,15	2,29	4,34	Other disorders of intestine	digestive
531.3	2,4E-07	2,98	1,97	4,51	Duodenal ulcer	digestive
530.12	3,5E-11	2,94	2,13	4,04	Ulcer of esophagus	digestive
530.1	9,4E-63	2,90	2,56	3,28	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
535	4,3E-60	2,88	2,54	3,27	Gastritis and duodenitis	digestive
558	5,2E-25	2,81	2,31	3,42	Noninfectious gastroenteritis	digestive
531	1,3E-15	2,80	2,17	3,60	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
530	9,5E-61	2,79	2,47	3,15	Diseases of esophagus	digestive
550.2	8,4E-55	2,77	2,44	3,15	Diaphragmatic hernia	digestive
531.2	6,9E-10	2,76	2,00	3,81	Gastric ulcer	digestive
535.8	1,8E-19	2,74	2,20	3,41	Other specified gastritis	digestive
530.14	9,2E-20	2,60	2,12	3,19	Reflux esophagitis	digestive
550	1,2E-52	2,57	2,27	2,90	Abdominal hernia	digestive
564.9	2,0E-22	2,56	2,12	3,09	Personal history of diseases of digestive system	digestive
550.5	2,3E-05	2,28	1,56	3,34	Ventral hernia	digestive
565.1	1,1E-09	2,18	1,70	2,80	Anal and rectal polyp	digestive
565	1,7E-15	2,13	1,77	2,57	Anal and rectal conditions	digestive

578.8	2,6E-13 1,4E-17	2,07	1,70	2,51	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
578		2,00	1,71	2,35	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
1002	9,2E-16 4,8E-10	3,00	2,30	3,93	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
278	7,8E-10	2,09	1,66	2,63	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
278.1	2,8E-10	2,08	1,65	2,62	Obesity	endocrine/metabolic
272.1	3,6E-11	1,67	1,43	1,94	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
272	3,0E-11	1,66	1,43	1,93	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
244	7,9E-08	1,63	1,37	1,94	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
244.4	4,1E-08	1,62	1,36	1,94	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
272.11		1,61	1,37	1,88	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
625.1	6,5E-07 2,6E-05	3,13	2,00	4,91	Dyspareunia	genitourinary
627.3	4,5E-07	2,60	1,67	4,06	Postmenopausal atrophic vaginitis	genitourinary
614.1	7,7E-06	2,30	1,67	3,18	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
596	7,3E-10	1,83	1,40	2,39	Other disorders of bladder	genitourinary
626.12	5,8E-06	1,82	1,50	2,20	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
624.9	7,8E-06	1,80	1,39	2,31	stress incontinence, female	genitourinary
614	4,2E-06	1,78	1,38	2,30	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
618.1	4,7E-11	1,71	1,36	2,15	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
626.1	9,3E-11	1,68	1,44	1,96	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626	1,4E-06	1,62	1,40	1,88	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
618		1,57	1,31	1,89	Genital prolapse	genitourinary
287	1,8E-06 1,6E-07	3,12	1,96	4,97	Purpura and other hemorrhagic conditions	hematopoietic
280.1	2,7E-07	1,89	1,49	2,40	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
280		1,85	1,46	2,33	Iron deficiency anemias	hematopoietic
008.5	1,6E-05	2,54	1,66	3,87	Bacterial enteritis	infectious diseases
977	9,3E-09 9,6E-07	2,21	1,68	2,89	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
965	2,1E-10	2,17	1,59	2,96	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
960	1,8E-05	1,68	1,43	1,98	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2		1,49	1,24	1,79	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
296.2	1,2E-35 2,2E-35	3,10	2,59	3,70	Depression	mental disorders
296.22	2,6E-36	3,10	2,59	3,70	Major depressive disorder	mental disorders
296	9,0E-21	3,07	2,58	3,66	Mood disorders	mental disorders
300	1,4E-19	3,07	2,43	3,88	Anxiety disorders	mental disorders
300.1		3,05	2,39	3,88	Anxiety disorder	mental disorders
715.1	2,8E-07 2,8E-08	14,76	5,29	41,24	Sacroiliitis NEC	musculoskeletal
715	2,9E-05	3,95	2,43	6,42	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal
722.9	1,7E-06	3,72	2,01	6,88	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
721	7,4E-10	2,82	1,84	4,31	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
720		2,66	1,95	3,63	Spinal stenosis	musculoskeletal

720.1	4,8E-07	2,52	1,76	3,60	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
740.9	8,7E-10	2,01	1,61	2,51	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
726	2,9E-13	1,95	1,63	2,34	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
735	3,3E-06	1,59	1,31	1,93	Acquired foot deformities	musculoskeletal
740	1,5E-06	1,38	1,21	1,57	Osteoarthritis	musculoskeletal
211	3,4E-22	3,09	2,46	3,89	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	8,7E-17	1,98	1,69	2,33	Benign neoplasm of colon	neoplasms
337.1	1,3E-05	16,29	4,66	56,99	Peripheral autonomic neuropathy	neurological
350.6	2,0E-05	10,75	3,61	32,00	Disturbances of sensation of smell and taste	neurological
337	1,2E-05	8,17	3,19	20,90	Disorders of the autonomic nervous system	neurological
334	5,0E-10	4,47	2,79	7,17	Degenerative disease of the spinal cord	neurological
327.3	1,9E-08	2,64	1,88	3,70	Sleep apnea	neurological
340	8,1E-07	2,25	1,63	3,10	Migraine	neurological
351	3,0E-08	1,74	1,43	2,11	Other peripheral nerve disorders	neurological
496.21	2,7E-05	3,35	1,90	5,88	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
470	5,2E-14	2,94	2,22	3,89	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
496	6,7E-08	2,25	1,68	3,02	Chronic airway obstruction	respiratory
512	1,3E-05	1,97	1,45	2,68	Other symptoms of respiratory system	respiratory
388	2,4E-05	18,05	4,71	69,21	Other disorders of ear	sense organs
389	2,7E-05	1,97	1,43	2,70	Hearing loss	sense organs
770	4,9E-21	8,31	5,34	12,91	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	1,4E-10	5,59	3,31	9,46	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	1,4E-10	5,59	3,31	9,46	Chronic fatigue syndrome	symptoms
766	1,9E-06	5,39	2,69	10,79	Neuralgia, neuritis, and radiculitis NOS	symptoms
761	1,6E-09	4,70	2,84	7,77	Cervicalgia	symptoms
760	2,2E-18	3,04	2,37	3,91	Back pain	symptoms
785	2,0E-43	2,84	2,45	3,30	Abdominal pain	symptoms
773	1,4E-08	2,23	1,69	2,94	Pain in limb	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 7: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines RDS-M assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
443.1	1,3E-15	2,94	2,26	3,83	Raynaud's syndrome	circulatory system
443	6,9E-27	2,89	2,38	3,50	Peripheral vascular disease	circulatory system
443.9	7,2E-13	2,79	2,11	3,69	Peripheral vascular disease, unspecified	circulatory system
427.9	4,7E-26	2,45	2,08	2,90	Palpitations	circulatory system
446	2,7E-06	2,40	1,67	3,46	Polyarteritis nodosa and allied conditions	circulatory system
455	5,0E-40	2,37	2,09	2,69	Hemorrhoids	circulatory system
411.1	8,2E-18	2,32	1,91	2,81	Unstable angina (intermediate coronary syndrome)	circulatory system
411.3	9,7E-49	2,27	2,03	2,53	Angina pectoris	circulatory system
427.21	1,5E-05	2,21	1,55	3,17	Atrial fibrillation	circulatory system
427.11	9,8E-11	2,10	1,68	2,64	Paroxysmal supraventricular tachycardia	circulatory system
411.8	6,4E-32	2,10	1,85	2,37	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
418.1	1,9E-13	2,04	1,69	2,47	Precordial pain	circulatory system
426.3	3,2E-07	2,01	1,54	2,63	Bundle branch block	circulatory system
427	1,9E-39	2,00	1,80	2,22	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
427.1	2,4E-11	2,00	1,63	2,44	Paroxysmal tachycardia, unspecified	circulatory system
458.9	6,5E-11	1,97	1,61	2,42	Hypotension NOS	circulatory system
426.32	5,7E-06	1,93	1,45	2,57	Left bundle branch block	circulatory system
411	4,9E-44	1,84	1,69	2,01	Ischemic Heart Disease	circulatory system
427.3	1,6E-07	1,84	1,46	2,30	Other specified cardiac dysrhythmias	circulatory system
458	1,0E-11	1,80	1,52	2,13	Hypotension	circulatory system
411.2	2,7E-11	1,74	1,48	2,05	Myocardial infarction	circulatory system
426	2,6E-08	1,66	1,39	1,99	Cardiac conduction disorders	circulatory system
411.4	2,3E-18	1,64	1,47	1,83	Coronary atherosclerosis	circulatory system
459	5,8E-06	1,34	1,18	1,52	Other disorders of circulatory system	circulatory system
459.9	6,2E-06	1,34	1,18	1,51	Circulatory disease NEC	circulatory system
709.2	5,9E-08	3,03	2,03	4,53	Sicca syndrome	dermatologic
709	1,9E-07	2,48	1,76	3,49	Diffuse diseases of connective tissue	dermatologic
687.4	2,8E-12	2,16	1,74	2,69	Disturbance of skin sensation	dermatologic
696	1,3E-07	1,89	1,49	2,39	Psoriasis and related disorders	dermatologic
696.4	3,6E-07	1,86	1,46	2,36	Psoriasis	dermatologic
695	4,3E-06	1,75	1,38	2,22	Erythematous conditions	dermatologic
701	1,6E-05	1,44	1,22	1,71	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic
564.1	0,0E+00	40,19	34,73	46,52	Irritable Bowel Syndrome	digestive
560.2	4,4E-11	7,27	4,03	13,12	Impaction of intestine	digestive
557	1,0E-10	6,40	3,64	11,24	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
564	0,0E+00	5,72	5,33	6,13	Functional digestive disorders	digestive
561	0,0E+00	5,37	4,95	5,83	Symptoms involving digestive system	digestive
556.1	1,2E-16	5,33	3,59	7,92	Ulceration of intestine	digestive
558	2,5E-265	4,92	4,49	5,38	Noninfectious gastroenteritis	digestive
556	1,1E-21	4,76	3,46	6,55	Ulceration of the lower GI tract	digestive

574.2	1,2E-09	4,23	2,66	6,74	Calculus of bile duct	digestive
560.1	5,0E-09	4,21	2,60	6,82	Paralytic ileus	digestive
535.2	1,3E-06	3,86	2,23	6,66	Atrophic gastritis	digestive
560.4	1,9E-31	3,77	3,02	4,71	Other intestinal obstruction	digestive
563	2,4E-133	3,66	3,30	4,06	Constipation	digestive
560	5,8E-44	3,63	3,03	4,36	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
535.1	6,8E-07	3,57	2,16	5,91	Acute gastritis	digestive
530.2	2,6E-15	3,36	2,49	4,54	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
530.11	2,9E-186	3,34	3,08	3,62	GERD	digestive
537	5,8E-36	3,30	2,74	3,98	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
569	1,0E-38	3,22	2,70	3,84	Other disorders of intestine	digestive
564.9	1,9E-124	3,17	2,88	3,48	Personal history of diseases of digestive system	digestive
530.5	9,5E-08	3,02	2,01	4,54	Disorders of esophageal motility	digestive
579.8	7,9E-22	3,01	2,40	3,76	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
575.6	7,4E-07	2,99	1,94	4,61	Cholesterolosis of gallbladder	digestive
535	5,9E-211	2,95	2,76	3,16	Gastritis and duodenitis	digestive
535.8	7,6E-73	2,94	2,62	3,31	Other specified gastritis	digestive
530.1	4,6E-217	2,92	2,73	3,12	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
530	9,2E-226	2,89	2,71	3,08	Diseases of esophagus	digestive
535.6	2,5E-53	2,82	2,47	3,22	Duodenitis	digestive
530.14	8,2E-81	2,80	2,52	3,11	Reflux esophagitis	digestive
567	1,6E-05	2,78	1,75	4,43	Peritonitis and retroperitoneal infections	digestive
577	4,0E-14	2,77	2,13	3,61	Diseases of pancreas	digestive
531.2	4,9E-31	2,76	2,33	3,28	Gastric ulcer	digestive
578.9	1,3E-48	2,76	2,41	3,16	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
564.8	4,4E-13	2,73	2,08	3,59	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
575.8	7,1E-09	2,68	1,92	3,75	Other disorders of biliary tract	digestive
550.2	2,0E-163	2,64	2,47	2,84	Diaphragmatic hernia	digestive
560.3	1,7E-06	2,64	1,78	3,94	Peritoneal or intestinal adhesions	digestive
578.8	4,8E-82	2,58	2,34	2,84	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
578	2,5E-119	2,53	2,34	2,73	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
577.1	5,1E-06	2,49	1,68	3,68	Acute pancreatitis	digestive
565	1,8E-80	2,45	2,24	2,69	Anal and rectal conditions	digestive
550	4,2E-160	2,45	2,30	2,62	Abdominal hernia	digestive
578.2	2,4E-12	2,45	1,90	3,14	Blood in stool	digestive
531	2,3E-33	2,39	2,08	2,76	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
571.5	2,6E-16	2,38	1,93	2,92	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
568.1	8,4E-20	2,38	1,97	2,86	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
568	1,5E-20	2,36	1,97	2,82	Other disorders of peritoneum	digestive
573	1,7E-08	2,34	1,74	3,15	Other disorders of liver	digestive
575	2,8E-19	2,29	1,91	2,74	Other biliary tract disease	digestive
574.12	2,2E-30	2,26	1,97	2,60	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
565.1	4,7E-35	2,26	1,98	2,57	Anal and rectal polyp	digestive

575.7	7,1E-09	2,24	1,70	2,94	Other disorders of gallbladder	digestive
550.5	3,7E-15	2,24	1,83	2,73	Ventral hernia	digestive
574	9,9E-68	2,20	2,02	2,41	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
574.1	2,1E-59	2,18	1,99	2,40	Cholelithiasis	digestive
530.12	2,4E-15	2,14	1,77	2,59	Ulcer of esophagus	digestive
571	2,5E-14	2,14	1,76	2,60	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
574.3	1,8E-12	2,13	1,73	2,63	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
530.3	3,0E-07	2,05	1,56	2,69	Stricture and stenosis of esophagus	digestive
531.3	1,5E-07	1,98	1,54	2,56	Duodenal ulcer	digestive
530.13	5,9E-09	1,97	1,57	2,48	Barrett's esophagus	digestive
550.4	5,3E-08	1,78	1,45	2,19	Umbilical hernia	digestive
271	1,1E-08	7,26	3,68	14,33	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
271.3	1,5E-07	7,13	3,42	14,84	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
1002	1,5E-58	3,38	2,92	3,92	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
261.2	9,6E-10	3,31	2,26	4,86	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
261	6,0E-16	2,99	2,29	3,89	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
261.4	5,2E-07	2,53	1,76	3,63	Vitamin D deficiency	endocrine/metabolic
250.2	5,8E-33	1,91	1,71	2,12	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
278.1	8,4E-27	1,87	1,67	2,10	Obesity	endocrine/metabolic
278	2,1E-26	1,86	1,66	2,09	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
250	8,2E-30	1,82	1,64	2,02	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
272.11	9,3E-42	1,72	1,59	1,86	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
272	7,0E-44	1,71	1,59	1,85	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	1,2E-43	1,71	1,59	1,85	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
244.4	9,3E-25	1,66	1,51	1,83	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
244	3,2E-25	1,65	1,50	1,82	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
592.13	2,0E-05	3,49	1,97	6,21	Chronic interstitial cystitis	genitourinary
625.1	4,6E-08	2,33	1,72	3,15	Dyspareunia	genitourinary
599.3	2,0E-06	2,30	1,63	3,25	Dysuria	genitourinary
596.5	1,5E-06	2,23	1,61	3,09	Functional disorders of bladder	genitourinary
618.1	1,2E-32	2,09	1,85	2,36	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
596	1,2E-27	2,05	1,80	2,33	Other disorders of bladder	genitourinary
625	1,3E-09	1,95	1,57	2,42	Pain and other symptoms associated with female genital organs	genitourinary
626.2	3,8E-07	1,93	1,50	2,49	Dysmenorrhea	genitourinary
585.33	2,8E-07	1,93	1,50	2,47	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
592	4,6E-09	1,89	1,53	2,34	Cystitis and urethritis	genitourinary
592.1	1,7E-08	1,87	1,50	2,32	Cystitis	genitourinary
624.9	2,3E-17	1,85	1,61	2,14	stress incontinence, female	genitourinary
614.1	2,9E-09	1,85	1,51	2,26	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
619.4	1,1E-05	1,79	1,38	2,31	Noninflammatory disorders of vagina	genitourinary
599	7,3E-08	1,78	1,44	2,19	Other symptoms/disorders or the urinary system	genitourinary
618	2,3E-28	1,78	1,60	1,97	Genital prolapse	genitourinary
626.13	1,8E-06	1,77	1,40	2,25	Irregular menstrual cycle	genitourinary
597	9,9E-08	1,74	1,42	2,13	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary

591	1,1E-15	1,67	1,47	1,89	Urinary tract infection	genitourinary
597.1	1,2E-05	1,65	1,32	2,07	Urethral stricture (not specified as infectious)	genitourinary
615	4,8E-09	1,62	1,38	1,91	Endometriosis	genitourinary
614	1,6E-09	1,60	1,37	1,86	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
585.3	1,4E-05	1,60	1,29	1,97	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary
628	2,7E-07	1,52	1,30	1,78	Ovarian cyst	genitourinary
626.1	6,5E-18	1,49	1,36	1,64	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626.12	3,3E-11	1,48	1,32	1,66	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
585	1,8E-05	1,46	1,23	1,74	Renal failure	genitourinary
626	7,0E-18	1,46	1,34	1,59	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
618.2	3,6E-06	1,45	1,24	1,69	Uterine/Uterovaginal prolapse	genitourinary
627	4,8E-10	1,42	1,27	1,59	Menopausal and postmenopausal disorders	genitourinary
619	6,2E-06	1,33	1,17	1,50	Noninflammatory female genital disorders	genitourinary
627.1	5,9E-06	1,33	1,17	1,50	Postmenopausal bleeding	genitourinary
281.11	2,8E-08	2,98	2,03	4,38	Pernicious anemia	hematopoietic
281.1	5,2E-10	2,90	2,07	4,05	Megaloblastic anemia	hematopoietic
281	1,4E-09	2,81	2,01	3,93	Other deficiency anemia	hematopoietic
280.1	1,8E-14	1,70	1,49	1,95	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
280	3,4E-15	1,70	1,49	1,94	Iron deficiency anemias	hematopoietic
285	3,9E-15	1,63	1,44	1,84	Other anemias	hematopoietic
008.5	1,6E-15	2,54	2,02	3,19	Bacterial enteritis	infectious diseases
008	1,5E-19	2,50	2,05	3,06	Intestinal infection	infectious diseases
008.6	2,2E-05	2,44	1,62	3,69	Viral Enteritis	infectious diseases
079.9	9,2E-06	1,89	1,42	2,49	Viremia, NOS	infectious diseases
041.4	9,9E-07	1,86	1,45	2,39	E. coli	infectious diseases
080	3,6E-10	1,85	1,53	2,25	Postoperative infection	infectious diseases
041	1,3E-09	1,61	1,38	1,87	Bacterial infection NOS	infectious diseases
967	4,0E-07	3,21	2,05	5,05	Adverse effects of sedatives or other central nervous system depressants and anesthetics	injuries & poisonings
965.1	2,6E-06	2,17	1,57	2,99	Opiates and related narcotics causing adverse effects in therapeutic use	injuries & poisonings
965	8,0E-18	2,13	1,79	2,53	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
1015	5,3E-06	1,84	1,42	2,40	Effects of other external cause	injuries & poisonings
960	4,4E-39	1,77	1,63	1,93	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	6,7E-33	1,76	1,60	1,93	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
977	1,2E-09	1,68	1,42	1,99	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
835	1,8E-08	1,35	1,22	1,50	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
300.9	7,9E-11	10,61	5,21	21,63	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
305.2	9,7E-08	7,13	3,46	14,68	Eating disorder	mental disorders
301	3,1E-10	6,02	3,44	10,53	Personality disorders	mental disorders
301.2	8,7E-06	5,80	2,67	12,60	Antisocial/borderline personality disorder	mental disorders
306.9	4,9E-10	4,96	3,00	8,22	Tension headache	mental disorders
306	6,4E-09	4,33	2,64	7,11	Other mental disorder	mental disorders
304	4,0E-06	4,18	2,27	7,66	Adjustment reaction	mental disorders
303	1,2E-06	3,25	2,02	5,24	Psychogenic and somatoform disorders	mental disorders
300	6,4E-60	2,99	2,62	3,41	Anxiety disorders	mental disorders

296.22	7,9E-103	2,95	2,67	3,26	Major depressive disorder	mental disorders
300.1	3,1E-55	2,95	2,58	3,38	Anxiety disorder	mental disorders
296.2	3,2E-102	2,94	2,66	3,24	Depression	mental disorders
296	2,9E-99	2,86	2,60	3,15	Mood disorders	mental disorders
300.12	2,9E-06	2,66	1,77	4,00	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
317	1,8E-20	2,59	2,12	3,17	Alcohol-related disorders	mental disorders
317.1	1,1E-09	2,25	1,73	2,92	Alcoholism	mental disorders
318	1,8E-08	1,58	1,35	1,85	Tobacco use disorder	mental disorders
729.1	1,6E-13	8,10	4,64	14,12	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	6,6E-11	4,47	2,85	7,00	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
724.2	1,6E-07	3,92	2,35	6,52	Disorders of coccyx	musculoskeletal
724.1	2,5E-07	3,68	2,24	6,03	Disorders of sacrum	musculoskeletal
721.1	2,7E-20	3,17	2,48	4,06	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
724	1,9E-06	3,16	1,97	5,08	Other and unspecified disorders of back	musculoskeletal
715	1,4E-12	3,03	2,23	4,12	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal
721	3,1E-18	2,77	2,20	3,48	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
742.8	2,2E-05	2,66	1,69	4,18	Articular cartilage disorder	musculoskeletal
722	4,5E-07	2,54	1,77	3,66	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
740.9	9,5E-41	2,19	1,95	2,46	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
740.2	1,1E-22	2,06	1,78	2,38	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
717	2,0E-05	2,01	1,46	2,77	Polymyalgia Rheumatica	musculoskeletal
720	2,0E-11	1,91	1,58	2,31	Spinal stenosis	musculoskeletal
745	8,8E-19	1,89	1,64	2,18	Pain in joint	musculoskeletal
714.1	7,0E-08	1,85	1,48	2,31	Rheumatoid arthritis	musculoskeletal
714	1,2E-08	1,84	1,49	2,27	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
742	1,1E-05	1,79	1,38	2,32	Derangement of joint, non-traumatic	musculoskeletal
726	4,5E-25	1,71	1,54	1,89	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
720.1	8,8E-06	1,68	1,34	2,11	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
741	2,6E-05	1,60	1,28	1,99	Symptoms and disorders of the joints	musculoskeletal
740	1,0E-22	1,41	1,32	1,51	Osteoarthritis	musculoskeletal
726.1	2,4E-06	1,39	1,21	1,59	Enthesopathy	musculoskeletal
740.1	2,4E-10	1,28	1,18	1,38	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
211	5,2E-66	3,05	2,68	3,46	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	5,2E-105	2,41	2,22	2,60	Benign neoplasm of colon	neoplasms
184.11	2,1E-05	1,58	1,28	1,95	Malignant neoplasm of ovary	neoplasms
187.1	1,9E-05	1,58	1,28	1,95	Malignant neoplasm of unspecified male genital organ	neoplasms
195.1	1,4E-05	1,58	1,28	1,93	Malignant neoplasm, other	neoplasms
185	2,6E-05	1,56	1,27	1,92	Cancer of prostate	neoplasms
195	2,6E-05	1,55	1,26	1,90	Cancer, suspected or other	neoplasms
187	2,6E-05	1,55	1,26	1,90	Cancer of other male genital organs	neoplasms
218	9,1E-06	1,27	1,14	1,41	Benign neoplasm of uterus	neoplasms
218.1	1,6E-05	1,26	1,14	1,40	Uterine leiomyoma	neoplasms
359.2	2,2E-05	4,32	2,20	8,49	Myopathy	neurological
337	2,5E-05	3,97	2,09	7,52	Disorders of the autonomic nervous system	neurological

340	8,7E-30	2,67	2,25	3,16	Migraine	neurological
327	2,9E-08	2,29	1,71	3,08	Sleep disorders	neurological
352	2,2E-05	1,96	1,44	2,67	Disorders of other cranial nerves	neurological
345	1,8E-08	1,91	1,53	2,40	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
327.3	8,5E-11	1,82	1,52	2,18	Sleep apnea	neurological
351	6,6E-22	1,68	1,51	1,87	Other peripheral nerve disorders	neurological
496.21	1,0E-06	2,38	1,68	3,37	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496.2	1,3E-06	2,36	1,67	3,35	Chronic bronchitis	respiratory
465.2	3,0E-06	2,34	1,64	3,34	Acute pharyngitis	respiratory
465	2,2E-11	2,33	1,82	2,98	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
496.1	8,8E-06	2,29	1,59	3,31	Emphysema	respiratory
496	4,5E-26	2,29	1,96	2,67	Chronic airway obstruction	respiratory
474.2	2,0E-06	2,21	1,59	3,06	Chronic tonsillitis and adenoiditis	respiratory
516	2,6E-06	2,09	1,53	2,83	Abnormal sputum	respiratory
516.1	5,2E-06	2,07	1,51	2,83	Hemoptysis	respiratory
474	4,6E-07	2,02	1,54	2,66	Acute and chronic tonsillitis	respiratory
512.7	2,8E-15	1,96	1,66	2,31	Shortness of breath	respiratory
512	1,8E-15	1,94	1,64	2,28	Other symptoms of respiratory system	respiratory
480.11	2,0E-10	1,80	1,50	2,16	Pneumococcal pneumonia	respiratory
473	9,6E-06	1,78	1,38	2,30	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
480.1	2,3E-10	1,78	1,49	2,12	Bacterial pneumonia	respiratory
470	4,7E-10	1,76	1,47	2,10	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
480	1,6E-10	1,63	1,40	1,89	Pneumonia	respiratory
389.4	2,1E-09	3,18	2,18	4,65	Tinnitus	sense organs
368	7,6E-08	1,79	1,45	2,20	Visual disturbances	sense organs
389	2,1E-09	1,72	1,44	2,05	Hearing loss	sense organs
770	9,7E-47	7,46	5,67	9,81	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	3,9E-30	6,01	4,41	8,17	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	3,9E-30	6,01	4,41	8,17	Chronic fatigue syndrome	symptoms
761	3,2E-15	3,60	2,62	4,95	Cervicalgia	symptoms
785	1,3E-142	2,90	2,67	3,14	Abdominal pain	symptoms
760	3,2E-37	2,56	2,21	2,96	Back pain	symptoms
764	1,6E-09	2,44	1,83	3,26	Sciatica	symptoms
773	2,0E-16	1,93	1,65	2,26	Pain in limb	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 8: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines ICD-10-RDS in weiblichen Teilnehmenden assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
442.8	7,64427E-11	5,32	3,21	8,79	Aneurysm of other specified artery	circulatory system
433.12	6,90177E-09	4,87	2,85	8,31	Cerebral atherosclerosis	circulatory system
443.1	9,54514E-45	4,40	3,58	5,41	Raynaud's syndrome	circulatory system
411.1	5,05369E-51	3,62	3,06	4,28	Unstable angina (intermediate coronary syndrome)	circulatory system
411.3	1,175E-153	3,60	3,27	3,96	Angina pectoris	circulatory system
427.8	2,80278E-08	3,54	2,27	5,53	Sinoatrial node dysfunction (Bradycardia)	circulatory system
411.8	1,0015E-107	3,36	3,02	3,75	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
443	7,2024E-40	3,18	2,68	3,77	Peripheral vascular disease	circulatory system
427.6	1,08511E-07	3,15	2,06	4,82	Premature beats	circulatory system
458.9	2,36787E-46	3,13	2,68	3,66	Hypotension NOS	circulatory system
433.1	2,13198E-11	3,10	2,23	4,31	Occlusion and stenosis of precerebral arteries	circulatory system
411.2	3,14995E-48	3,03	2,61	3,52	Myocardial infarction	circulatory system
394.1	8,52623E-08	2,98	2,00	4,44	Mitral valve stenosis and aortic valve stenosis	circulatory system
455	1,85167E-66	2,95	2,61	3,34	Hemorrhoids	circulatory system
414	1,25312E-13	2,91	2,19	3,86	Other forms of chronic heart disease	circulatory system
411	3,1488E-147	2,89	2,66	3,13	Ischemic Heart Disease	circulatory system
441	1,23756E-07	2,87	1,94	4,24	Vascular insufficiency of intestine	circulatory system
411.9	9,57234E-09	2,86	2,00	4,09	Other acute and subacute forms of ischemic heart disease	circulatory system
426.21	1,57673E-07	2,85	1,93	4,21	First degree AV block	circulatory system
427.21	5,70025E-09	2,82	1,99	3,99	Atrial fibrillation	circulatory system
458	1,50938E-54	2,82	2,47	3,21	Hypotension	circulatory system
427.9	2,15263E-40	2,81	2,42	3,28	Palpitations	circulatory system
427.2	1,50694E-09	2,76	1,99	3,84	Atrial fibrillation and flutter	circulatory system
458.1	8,21762E-12	2,67	2,02	3,55	Orthostatic hypotension	circulatory system
416	2,41811E-17	2,62	2,10	3,27	Cardiomegaly	circulatory system
420.2	1,70334E-08	2,54	1,84	3,52	Pericarditis	circulatory system
395.1	1,7659E-16	2,53	2,03	3,16	Nonrheumatic mitral valve disorders	circulatory system
425	1,01503E-07	2,50	1,78	3,51	Cardiomyopathy	circulatory system
426.3	1,7278E-12	2,50	1,94	3,22	Bundle branch block	circulatory system
418.1	4,38481E-24	2,50	2,09	2,98	Precordial pain	circulatory system
433.3	1,01611E-18	2,49	2,03	3,05	Cerebral ischemia	circulatory system
420	3,33681E-09	2,49	1,84	3,36	Carditis	circulatory system
425.1	2,372E-07	2,46	1,75	3,47	Primary/intrinsic cardiomyopathies	circulatory system
427	3,07987E-70	2,45	2,22	2,71	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
428.1	9,14455E-09	2,44	1,80	3,30	Congestive heart failure (CHF) NOS	circulatory system

433.31	4,98904E-12	2,41	1,88	3,10	Transient cerebral ischemia	circulatory system
427.5	1,95352E-06	2,41	1,68	3,47	Arrhythmia (cardiac) NOS	circulatory system
396	2,07728E-10	2,37	1,82	3,09	Abnormal heart sounds	circulatory system
427.7	2,50122E-12	2,35	1,85	2,98	Tachycardia NOS	circulatory system
426.32	5,20447E-10	2,34	1,79	3,07	Left bundle branch block	circulatory system
411.4	2,81168E-44	2,34	2,07	2,63	Coronary atherosclerosis	circulatory system
426	1,85551E-21	2,33	1,96	2,78	Cardiac conduction disorders	circulatory system
426.2	1,10149E-08	2,31	1,73	3,07	Atrioventricular [AV] block	circulatory system
446	2,51694E-06	2,30	1,63	3,25	Polyarteritis nodosa and allied conditions	circulatory system
394	3,90929E-13	2,29	1,83	2,86	Rheumatic disease of the heart valves	circulatory system
427.11	1,60095E-12	2,27	1,81	2,85	Paroxysmal supraventricular tachycardia	circulatory system
442	9,29311E-06	2,27	1,58	3,26	Other aneurysm	circulatory system
427.3	6,75566E-11	2,26	1,77	2,89	Other specified cardiac dysrhythmias	circulatory system
450	9,5794E-07	2,25	1,63	3,12	Noninfectious disorders of lymphatic channels	circulatory system
395.2	2,48453E-11	2,25	1,77	2,86	Nonrheumatic aortic valve disorders	circulatory system
395	5,45143E-21	2,22	1,88	2,62	Heart valve disorders	circulatory system
427.1	2,75847E-13	2,21	1,78	2,73	Paroxysmal tachycardia, unspecified	circulatory system
433	5,03136E-27	2,18	1,89	2,51	Cerebrovascular disease	circulatory system
428	3,73536E-12	2,09	1,70	2,58	Congestive heart failure; nonhypertensive	circulatory system
443.9	8,91962E-07	2,08	1,55	2,78	Peripheral vascular disease, unspecified	circulatory system
428.2	2,68952E-08	2,03	1,58	2,61	Heart failure NOS	circulatory system
433.2	3,77769E-06	1,82	1,41	2,35	Occlusion of cerebral arteries	circulatory system
433.21	4,86985E-06	1,82	1,41	2,35	Cerebral artery occlusion, with cerebral infarction	circulatory system
459.9	5,52935E-16	1,65	1,46	1,86	Circulatory disease NEC	circulatory system
459	1,81941E-15	1,63	1,45	1,84	Other disorders of circulatory system	circulatory system
454	8,82476E-09	1,44	1,27	1,63	Varicose veins	circulatory system
454.1	2,78868E-08	1,43	1,26	1,62	Varicose veins of lower extremity	circulatory system
750.13	1,90946E-06	5,39	2,69	10,78	Congenital anomalies of mouth/tongue	congenital anomalies
750.1	4,04283E-08	4,43	2,61	7,55	Upper gastrointestinal congenital anomalies	congenital anomalies
756.3	1,21006E-10	4,43	2,82	6,97	Congenital anomalies of muscle, tendon, fascia, and connective tissue	congenital anomalies
754	1,30353E-08	3,93	2,45	6,29	Congenital musculoskeletal deformities of spine	congenital anomalies
751.22	6,24798E-08	3,80	2,34	6,16	Other specified congenital anomalies of kidney	congenital anomalies
752.1	1,10891E-12	3,73	2,60	5,37	Neural tube defects	congenital anomalies
752	1,14987E-13	3,72	2,63	5,27	Nervous system congenital anomalies	congenital anomalies
750	2,91272E-12	3,70	2,56	5,35	Digestive congenital anomalies	congenital anomalies
750.2	5,56739E-06	3,25	1,95	5,40	Lower gastrointestinal congenital anomalies	congenital anomalies
756	5,75823E-07	2,88	1,90	4,37	Other congenital musculoskeletal anomalies	congenital anomalies
751.2	1,61211E-07	2,79	1,90	4,09	Congenital anomalies of urinary system	congenital anomalies
751	2,63989E-07	2,20	1,63	2,98	Genitourinary congenital anomalies	congenital anomalies

695.41	2,06547E-13	6,36	3,88	10,41	Cutaneous lupus erythematosus	dermatologic
709.2	3,8661E-23	4,24	3,19	5,64	Sicca syndrome	dermatologic
696.42	4,98409E-16	3,84	2,77	5,31	Psoriatic arthropathy	dermatologic
695.42	2,44472E-12	3,80	2,62	5,52	Systemic lupus erythematosus	dermatologic
695.4	8,45511E-15	3,79	2,71	5,31	Lupus (localized and systemic)	dermatologic
709	1,5741E-21	3,40	2,64	4,37	Diffuse diseases of connective tissue	dermatologic
696	3,06447E-30	3,28	2,67	4,02	Psoriasis and related disorders	dermatologic
696.4	7,38476E-30	3,27	2,67	4,01	Psoriasis	dermatologic
696.41	2,88503E-21	3,21	2,52	4,09	Psoriasis vulgaris	dermatologic
698	2,69434E-12	3,11	2,26	4,28	Pruritus and related conditions	dermatologic
939	6,18431E-30	3,11	2,56	3,78	Atopic/contact dermatitis due to other or unspecified	dermatologic
681	1,4982E-07	2,85	1,93	4,21	Superficial cellulitis and abscess	dermatologic
695	4,5442E-19	2,47	2,02	3,01	Erythematous conditions	dermatologic
687.4	2,75706E-15	2,31	1,88	2,85	Disturbance of skin sensation	dermatologic
701.3	1,1768E-05	2,31	1,59	3,37	Circumscribed scleroderma	dermatologic
701	7,62757E-07	1,53	1,29	1,82	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic
706	3,4012E-08	1,52	1,31	1,77	Diseases of sebaceous glands	dermatologic
706.2	1,20627E-07	1,51	1,29	1,75	Sebaceous cyst	dermatologic
689	1,65365E-05	1,47	1,23	1,75	Disorder of skin and subcutaneous tissue NOS	dermatologic
564	0	#####	#####	#####	Functional digestive disorders	digestive
557	5,7152E-137	491,64	301,90	800,62	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
558	0	245,97	197,81	305,85	Noninfectious gastroenteritis	digestive
560.2	4,59962E-94	244,42	144,76	412,69	Impaction of intestine	digestive
556.1	2,3546E-152	223,89	149,57	335,13	Ulceration of intestine	digestive
556	1,3147E-197	216,68	152,46	307,95	Ulceration of the lower GI tract	digestive
560.4	0	207,38	157,62	272,86	Other intestinal obstruction	digestive
560	0	189,72	146,51	245,68	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
561	0	187,15	150,12	233,31	Symptoms involving digestive system	digestive
560.3	3,629E-145	176,01	118,58	261,27	Peritoneal or intestinal adhesions	digestive
564.9	0	165,19	131,46	207,57	Personal history of diseases of digestive system	digestive
560.1	1,51952E-46	101,83	54,09	191,68	Paralytic ileus	digestive
559	1,59429E-22	39,92	19,05	83,68	Ileostomy status	digestive
531.5	6,73954E-08	18,05	6,31	51,59	Gastrojejunal ulcer	digestive
539	7,19295E-07	12,87	4,69	35,36	Bariatric surgery	digestive
531.4	6,90915E-16	5,81	3,79	8,91	Peptic ulcer, site unspecified	digestive
535.2	1,57081E-16	5,73	3,78	8,67	Atrophic gastritis	digestive
527.8	9,82542E-07	5,14	2,67	9,91	Other specified diseases of the salivary glands	digestive
530.11	0	4,82	4,49	5,17	GERD	digestive
530.6	7,13921E-06	4,79	2,42	9,48	Diverticulum of esophagus, acquired	digestive
530.5	3,13257E-21	4,71	3,41	6,49	Disorders of esophageal motility	digestive

530.2	1,2172E-32	4,55	3,55	5,85	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
563	8,7352E-259	4,17	3,84	4,52	Constipation	digestive
528.3	2,00888E-05	4,11	2,15	7,87	Cellulitis and abscess of oral soft tissues	digestive
530.1	0	4,03	3,79	4,29	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
578.2	1,07559E-40	3,95	3,23	4,83	Blood in stool	digestive
535.1	1,73001E-09	3,93	2,52	6,13	Acute gastritis	digestive
530	0	3,90	3,67	4,15	Diseases of esophagus	digestive
575.8	7,70005E-28	3,85	3,02	4,90	Other disorders of biliary tract	digestive
567	2,71795E-14	3,83	2,71	5,41	Peritonitis and retroperitoneal infections	digestive
537	3,25464E-55	3,70	3,14	4,36	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
578.8	2,4073E-185	3,69	3,38	4,03	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
578.9	7,94483E-93	3,67	3,24	4,16	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
529.1	1,15159E-06	3,56	2,13	5,94	Glossitis	digestive
578	7,8458E-253	3,53	3,28	3,79	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
571.5	1,24244E-50	3,51	2,97	4,13	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
550.6	1,63218E-05	3,48	1,97	6,13	Incisional hernia	digestive
568.1	9,8258E-59	3,42	2,95	3,97	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
535.6	6,28212E-77	3,42	3,00	3,89	Duodenitis	digestive
535	3,3901E-284	3,36	3,14	3,59	Gastritis and duodenitis	digestive
569	2,66446E-54	3,34	2,87	3,89	Other disorders of intestine	digestive
568	5,0527E-57	3,30	2,85	3,82	Other disorders of peritoneum	digestive
550.2	8,9697E-269	3,26	3,06	3,49	Diaphragmatic hernia	digestive
565	1,1772E-139	3,26	2,97	3,57	Anal and rectal conditions	digestive
535.8	8,2155E-101	3,20	2,88	3,56	Other specified gastritis	digestive
571	7,62378E-50	3,18	2,73	3,70	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
528.1	1,08662E-07	3,15	2,06	4,82	Stomatitis and mucositis	digestive
530.14	3,78967E-98	3,15	2,83	3,51	Reflux esophagitis	digestive
550	1,1499E-272	3,13	2,94	3,34	Abdominal hernia	digestive
575.6	2,9566E-09	3,09	2,13	4,49	Cholesterolosis of gallbladder	digestive
528.11	3,22508E-06	3,02	1,90	4,82	Stomatitis and mucositis (ulcerative)	digestive
531.2	2,08492E-45	3,00	2,58	3,49	Gastric ulcer	digestive
527	6,95349E-10	3,00	2,12	4,25	Diseases of the salivary glands	digestive
574.3	4,60218E-33	3,00	2,51	3,59	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
527.2	4,5906E-06	2,98	1,87	4,74	Sialoadenitis	digestive
531	1,58114E-64	2,97	2,62	3,36	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
530.13	2,46365E-20	2,95	2,34	3,71	Barrett's esophagus	digestive
579.8	5,25895E-21	2,94	2,35	3,68	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
530.12	2,84304E-30	2,91	2,42	3,49	Ulcer of esophagus	digestive
575	2,59021E-43	2,85	2,45	3,30	Other biliary tract disease	digestive

578.1	2,45396E-13	2,81	2,13	3,70	Hematemesis	digestive
550.4	4,33318E-18	2,80	2,22	3,53	Umbilical hernia	digestive
550.5	3,84812E-25	2,75	2,27	3,33	Ventral hernia	digestive
565.1	1,34376E-47	2,72	2,38	3,12	Anal and rectal polyp	digestive
573	4,92831E-16	2,72	2,13	3,46	Other disorders of liver	digestive
577.1	5,34439E-08	2,71	1,89	3,88	Acute pancreatitis	digestive
575.7	5,2715E-16	2,68	2,11	3,41	Other disorders of gallbladder	digestive
531.3	8,9396E-17	2,68	2,12	3,38	Duodenal ulcer	digestive
577	3,89258E-15	2,67	2,09	3,42	Diseases of pancreas	digestive
564.8	1,62855E-15	2,65	2,08	3,36	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
528	3,49163E-16	2,64	2,09	3,33	Diseases of the oral soft tissues, excluding lesions specific for gingiva and tongue	digestive
550.3	2,41542E-05	2,52	1,64	3,87	Femoral hernia	digestive
574	3,0244E-107	2,52	2,32	2,73	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
574.1	1,37575E-93	2,47	2,27	2,70	Cholelithiasis	digestive
525	8,99496E-18	2,44	1,99	2,99	Other diseases of the teeth and supporting structures	digestive
529	7,48634E-09	2,39	1,78	3,21	Diseases and other conditions of the tongue	digestive
574.12	1,99408E-37	2,34	2,06	2,67	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
574.11	8,23874E-11	2,30	1,79	2,95	Cholelithiasis with acute cholecystitis	digestive
522.5	7,76416E-08	2,26	1,68	3,05	Periapical abscess	digestive
521.1	7,00559E-14	2,16	1,76	2,64	Dental caries	digestive
522	5,38725E-09	2,13	1,65	2,75	Diseases of pulp and periapical tissues	digestive
521	2,88605E-13	2,11	1,73	2,58	Diseases of hard tissues of teeth	digestive
530.3	7,10763E-06	2,07	1,51	2,85	Stricture and stenosis of esophagus	digestive
523	4,39721E-08	2,06	1,59	2,66	Gingival and periodontal diseases	digestive
573.7	3,98291E-10	1,96	1,59	2,42	Abnormal results of function study of liver	digestive
246.7	3,014E-11	19,08	8,00	45,52	Abnormal results of function study of thyroid	endocrine/metabolic
271.3	6,64457E-17	8,59	5,19	14,23	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	2,33784E-17	8,33	5,10	13,61	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
279.1	1,13103E-12	6,01	3,66	9,84	Immunity deficiency	endocrine/metabolic
276.8	1,25504E-07	5,95	3,07	11,53	Polydipsia	endocrine/metabolic
261.2	4,41386E-39	5,24	4,09	6,72	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
279	1,46854E-11	5,17	3,21	8,32	Disorders involving the immune mechanism	endocrine/metabolic
251.1	4,74386E-32	5,06	3,87	6,63	Hypoglycemia	endocrine/metabolic
242.2	2,96396E-06	4,72	2,46	9,05	Toxic multinodular goiter	endocrine/metabolic
261	3,82953E-64	4,55	3,82	5,42	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
261.4	5,40311E-27	3,83	3,00	4,90	Vitamin D deficiency	endocrine/metabolic
255.2	1,07062E-06	3,72	2,19	6,31	Adrenal hypofunction	endocrine/metabolic
255.21	1,07062E-06	3,72	2,19	6,31	Glucocorticoid deficiency	endocrine/metabolic
255	4,52302E-13	3,60	2,54	5,09	Disorders of adrenal glands	endocrine/metabolic

256	1,37438E-08	3,42	2,24	5,22	Ovarian dysfunction	endocrine/metabolic
256.4	3,46953E-08	3,39	2,20	5,23	Polycystic ovaries	endocrine/metabolic
1002	2,58596E-72	3,29	2,89	3,74	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
275.3	3,70254E-08	3,15	2,09	4,73	Disorders of magnesium metabolism	endocrine/metabolic
244.1	2,90646E-24	3,14	2,52	3,91	Secondary hypothyroidism	endocrine/metabolic
260.6	1,39362E-09	3,03	2,12	4,35	Anorexia	endocrine/metabolic
276.41	2,56397E-13	3,00	2,24	4,03	Acidosis	endocrine/metabolic
276.4	1,60185E-14	2,97	2,25	3,92	Acid-base balance disorder	endocrine/metabolic
250.23	1,7877E-10	2,97	2,13	4,15	Type 2 diabetes with ophthalmic manifestations	endocrine/metabolic
253	2,1328E-08	2,94	2,02	4,29	Disorders of the pituitary gland and its hypothalamic control	endocrine/metabolic
272	1,1993E-179	2,79	2,60	3,00	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	3,8677E-179	2,79	2,60	3,00	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
272.11	9,9332E-170	2,79	2,60	3,00	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
276.14	1,4958E-18	2,72	2,17	3,39	Hypopotassemia	endocrine/metabolic
278.1	9,40755E-79	2,66	2,41	2,95	Obesity	endocrine/metabolic
278	3,86858E-78	2,65	2,39	2,94	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
242	1,1997E-20	2,60	2,12	3,17	Thyrotoxicosis with or without goiter	endocrine/metabolic
276	3,62955E-31	2,41	2,08	2,79	Disorders of fluid, electrolyte, and acid-base balance	endocrine/metabolic
250.1	5,87656E-14	2,40	1,91	3,01	Type 1 diabetes	endocrine/metabolic
276.1	9,93531E-29	2,39	2,05	2,78	Electrolyte imbalance	endocrine/metabolic
250.2	1,15681E-70	2,38	2,16	2,62	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
244.4	4,0481E-104	2,38	2,20	2,57	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
244	6,0241E-106	2,36	2,19	2,55	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
250	2,52329E-68	2,32	2,11	2,54	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
252	1,44744E-08	2,31	1,73	3,08	Disorders of parathyroid gland	endocrine/metabolic
241.2	1,39302E-06	2,26	1,62	3,15	Nontoxic multinodular goiter	endocrine/metabolic
276.12	1,32553E-12	2,26	1,81	2,83	Hyposmolality and/or hyponatremia	endocrine/metabolic
275	1,4758E-11	2,24	1,77	2,83	Disorders of mineral metabolism	endocrine/metabolic
252.1	1,66164E-06	2,16	1,58	2,96	Hyperparathyroidism	endocrine/metabolic
275.5	3,62198E-06	2,07	1,52	2,81	Disorders of calcium/phosphorus metabolism	endocrine/metabolic
241	3,48721E-08	1,93	1,53	2,45	Nontoxic nodular goiter	endocrine/metabolic
592.13	1,57526E-15	5,06	3,40	7,54	Chronic interstitial cystitis	genitourinary
580.1	3,33805E-11	3,28	2,31	4,66	Glomerulonephritis	genitourinary
585.33	6,32243E-37	3,19	2,67	3,82	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
580.14	1,58598E-08	3,18	2,13	4,74	Chronic glomerulonephritis, NOS	genitourinary
625.1	9,82926E-21	3,17	2,49	4,04	Dyspareunia	genitourinary
599.3	2,1809E-12	3,12	2,27	4,29	Dysuria	genitourinary
592.12	1,19872E-13	3,12	2,31	4,21	Chronic cystitis	genitourinary
626.2	6,47716E-25	3,02	2,45	3,72	Dysmenorrhea	genitourinary

596.5	2,22612E-17	3,02	2,34	3,90	Functional disorders of bladder	genitourinary
592	1,21808E-34	2,92	2,46	3,46	Cystitis and urethritis	genitourinary
614.32	3,3663E-08	2,89	1,98	4,22	Chronic inflammatory pelvic disease	genitourinary
592.1	2,42194E-32	2,87	2,41	3,42	Cystitis	genitourinary
599	7,80781E-26	2,84	2,34	3,45	Other symptoms/disorders of the urinary system	genitourinary
614.1	2,60422E-40	2,84	2,43	3,31	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
596	9,06765E-53	2,78	2,44	3,16	Other disorders of bladder	genitourinary
618.6	1,76256E-11	2,76	2,06	3,72	Vaginal enterocele, congenital or acquired	genitourinary
618.5	1,07754E-08	2,76	1,95	3,91	Prolapse of vaginal vault after hysterectomy	genitourinary
585.3	1,34275E-34	2,63	2,26	3,07	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary
580	8,805E-12	2,62	1,99	3,45	Nephritis; nephrosis; renal sclerosis	genitourinary
586.4	6,21299E-06	2,49	1,68	3,70	Stricture/obstruction of ureter	genitourinary
624.9	4,41662E-57	2,47	2,21	2,76	stress incontinence, female	genitourinary
614.52	2,37719E-07	2,46	1,75	3,46	Vaginitis and vulvovaginitis	genitourinary
625	6,3492E-19	2,39	1,97	2,90	Pain and other symptoms associated with female genital organs	genitourinary
597.1	2,53781E-14	2,39	1,91	2,99	Urethral stricture (not specified as infectious)	genitourinary
594.3	1,44368E-07	2,39	1,73	3,30	Calculus of ureter	genitourinary
628	4,15839E-39	2,38	2,09	2,71	Ovarian cyst	genitourinary
597	1,9764E-17	2,38	1,95	2,91	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary
614	1,8256E-42	2,35	2,08	2,66	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
614.3	1,31297E-08	2,35	1,75	3,16	Pelvic inflammatory disease (PID)	genitourinary
591	1,32132E-57	2,30	2,07	2,54	Urinary tract infection	genitourinary
618.1	4,66105E-58	2,29	2,07	2,54	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
585	1,97451E-35	2,27	1,99	2,58	Renal failure	genitourinary
619.1	7,16667E-07	2,26	1,64	3,13	Noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube, and broad ligament	genitourinary
627.3	3,57029E-10	2,23	1,74	2,87	Postmenopausal atrophic vaginitis	genitourinary
586.2	7,05273E-06	2,21	1,56	3,13	Cyst of kidney, acquired	genitourinary
615	1,62457E-25	2,17	1,88	2,51	Endometriosis	genitourinary
586	1,55908E-11	2,16	1,73	2,70	Other disorders of the kidney and ureters	genitourinary
618	3,37348E-61	2,06	1,89	2,24	Genital prolapse	genitourinary
624	7,53708E-06	2,05	1,50	2,81	Symptoms involving female genital tract	genitourinary
626.13	2,18213E-09	2,03	1,61	2,56	Irregular menstrual cycle	genitourinary
619.4	3,11645E-09	1,99	1,59	2,51	Noninflammatory disorders of vagina	genitourinary
594	1,00781E-09	1,97	1,59	2,45	Urinary calculus	genitourinary
614.5	1,60771E-08	1,97	1,55	2,48	Inflammatory disease of cervix, vagina, and vulva	genitourinary
617	5,55801E-08	1,95	1,53	2,48	Disorders secondary to childbirth, surgery, trauma	genitourinary
623	7,38061E-07	1,90	1,47	2,45	Hypertrophy of female genital organs	genitourinary
626.12	3,58058E-26	1,83	1,64	2,05	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
626.14	2,20753E-11	1,79	1,51	2,13	Irregular menstrual bleeding	genitourinary

619.5	1,2427E-05	1,77	1,37	2,28	Noninflammatory disorders of vulva and perineum	genitourinary
626.1	1,49799E-33	1,75	1,60	1,92	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626	2,00099E-37	1,75	1,61	1,91	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
618.2	1,258E-14	1,69	1,48	1,93	Uterine/Uterovaginal prolapse	genitourinary
627	3,41314E-23	1,65	1,50	1,83	Menopausal and postmenopausal disorders	genitourinary
627.1	8,73435E-20	1,64	1,48	1,83	Postmenopausal bleeding	genitourinary
619	3,57675E-18	1,63	1,46	1,82	Noninflammatory female genital disorders	genitourinary
585.1	8,46703E-06	1,62	1,31	2,01	Acute renal failure	genitourinary
619.2	2,97613E-07	1,56	1,32	1,85	Disorders of uterus, NEC	genitourinary
281.11	9,22545E-29	4,57	3,50	5,97	Pernicious anemia	hematopoietic
282.5	1,20868E-07	4,12	2,44	6,95	Sickle cell anemia	hematopoietic
281.1	2,12975E-29	4,04	3,17	5,16	Megaloblastic anemia	hematopoietic
281	1,51501E-29	3,98	3,13	5,06	Other deficiency anemia	hematopoietic
282	6,87532E-09	3,22	2,17	4,78	Hereditary hemolytic anemias	hematopoietic
280.1	1,6242E-57	2,50	2,23	2,80	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
289	1,00436E-06	2,47	1,72	3,56	Other diseases of blood and blood-forming organs	hematopoietic
280	3,09967E-56	2,44	2,19	2,73	Iron deficiency anemias	hematopoietic
285	1,27171E-67	2,35	2,14	2,59	Other anemias	hematopoietic
286	8,35374E-07	2,33	1,67	3,27	Coagulation defects	hematopoietic
287.3	4,23347E-08	2,19	1,65	2,90	Thrombocytopenia	hematopoietic
287	1,98586E-08	2,17	1,65	2,84	Purpura and other hemorrhagic conditions	hematopoietic
053	1,89142E-10	3,60	2,43	5,34	Herpes zoster	infectious diseases
008.6	9,51383E-17	3,55	2,64	4,79	Viral Enteritis	infectious diseases
008	5,71112E-43	3,03	2,59	3,55	Intestinal infection	infectious diseases
112	1,2886E-22	3,03	2,42	3,78	Candidiasis	infectious diseases
079.9	9,34108E-22	2,97	2,38	3,71	Viremia, NOS	infectious diseases
038.2	2,20155E-05	2,91	1,78	4,76	Gram positive septicemia	infectious diseases
079	6,88404E-24	2,86	2,33	3,50	Viral infection	infectious diseases
008.5	7,03418E-27	2,79	2,32	3,37	Bacterial enteritis	infectious diseases
041.2	3,10199E-13	2,72	2,08	3,56	Streptococcus infection	infectious diseases
008.52	8,64677E-07	2,66	1,80	3,93	Intestinal infection due to C. difficile	infectious diseases
041.4	1,44689E-29	2,65	2,24	3,14	E. coli	infectious diseases
041	3,78188E-51	2,47	2,20	2,78	Bacterial infection NOS	infectious diseases
041.11	2,81819E-12	2,39	1,87	3,06	Methicillin sensitive Staphylococcus aureus	infectious diseases
041.1	1,46697E-14	2,30	1,86	2,85	Staphylococcus infections	infectious diseases
038	1,33937E-11	1,95	1,61	2,37	Septicemia	infectious diseases
080	1,81824E-07	1,73	1,41	2,12	Postoperative infection	infectious diseases
851	1,54318E-05	8,15	3,15	21,09	Complications of transplants and reattached limbs	injuries & poisonings
967	2,76074E-07	3,29	2,09	5,18	Adverse effects of sedatives or other central nervous system depressants and anesthetics	injuries & poisonings

965	2,82439E-45	2,86	2,47	3,31	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
977	1,64324E-37	2,53	2,19	2,91	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
961.1	1,5587E-07	2,43	1,74	3,39	Poisoning/allergy of sulfonamides	injuries & poisonings
960	1,66832E-76	2,20	2,02	2,39	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	1,38735E-58	2,11	1,93	2,31	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
835	6,95188E-32	1,96	1,75	2,19	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
994	2,71931E-10	1,90	1,56	2,32	Sepsis and SIRS	injuries & poisonings
994.2	2,71931E-10	1,90	1,56	2,32	Sepsis	injuries & poisonings
1015	7,38603E-06	1,89	1,43	2,50	Effects of other external cause	injuries & poisonings
300.9	3,93924E-21	14,37	8,26	24,99	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
300.3	2,17784E-18	12,19	6,96	21,34	Obsessive-compulsive disorders	mental disorders
301.2	4,20396E-25	10,85	6,91	17,04	Antisocial/borderline personality disorder	mental disorders
305.2	5,73311E-16	9,55	5,53	16,49	Eating disorder	mental disorders
301	1,44138E-33	8,98	6,29	12,83	Personality disorders	mental disorders
303.4	3,52331E-10	7,63	4,04	14,40	Somatoform disorder	mental disorders
300.11	9,09355E-14	7,35	4,35	12,42	Generalized anxiety disorder	mental disorders
300	1,2176E-289	5,33	4,87	5,83	Anxiety disorders	mental disorders
300.12	1,12635E-40	5,30	4,15	6,77	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
300.1	3,5809E-271	5,25	4,79	5,76	Anxiety disorder	mental disorders
303	1,80314E-17	5,11	3,51	7,44	Psychogenic and somatoform disorders	mental disorders
296.22	0	4,93	4,58	5,30	Major depressive disorder	mental disorders
296.2	0	4,93	4,58	5,30	Depression	mental disorders
296	0	4,84	4,50	5,21	Mood disorders	mental disorders
303.3	1,28493E-11	4,68	2,99	7,32	Psychogenic disorder	mental disorders
304	2,04902E-08	4,31	2,59	7,19	Adjustment reaction	mental disorders
296.1	3,6985E-24	4,03	3,08	5,28	Bipolar	mental disorders
306.9	2,50619E-09	4,00	2,53	6,30	Tension headache	mental disorders
306	1,88271E-08	3,68	2,34	5,80	Other mental disorder	mental disorders
300.13	1,04231E-13	3,34	2,43	4,58	Phobia	mental disorders
293.1	3,0964E-09	2,91	2,04	4,15	Swelling, mass, or lump in head and neck [Space-occupying lesion, intracranial NOS]	mental disorders
317.1	1,93436E-15	2,80	2,17	3,61	Alcoholism	mental disorders
317	2,66605E-22	2,75	2,24	3,37	Alcohol-related disorders	mental disorders
318	7,98285E-30	2,22	1,93	2,54	Tobacco use disorder	mental disorders
292	5,49604E-07	1,80	1,43	2,26	Neurological disorders	mental disorders
729.1	3,85751E-69	11,89	9,02	15,66	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	9,69419E-66	8,64	6,75	11,06	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
715.1	2,23484E-07	5,71	2,95	11,04	Sacroiliitis NEC	musculoskeletal
733.6	1,01993E-09	5,32	3,11	9,09	Costochondritis	musculoskeletal
715	1,10638E-55	5,00	4,09	6,11	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal

724.1	1,58377E-13	4,33	2,93	6,39	Disorders of sacrum	musculoskeletal
724	5,73771E-15	4,27	2,96	6,14	Other and unspecified disorders of back	musculoskeletal
724.2	1,02641E-11	4,16	2,76	6,28	Disorders of coccyx	musculoskeletal
740.9	6,1412E-216	4,03	3,69	4,39	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
721.1	1,20394E-41	3,94	3,23	4,81	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
728.2	4,1927E-10	3,89	2,54	5,96	Laxity of ligament or hypermobility syndrome	musculoskeletal
721	4,49779E-47	3,81	3,18	4,58	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
722	1,74866E-16	3,66	2,69	4,99	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
736.5	2,64632E-05	3,57	1,97	6,46	Acquired deformities of knee	musculoskeletal
740.2	3,4009E-103	3,57	3,18	4,01	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
721.8	7,72869E-07	3,48	2,12	5,72	Other allied disorders of spine	musculoskeletal
722.9	3,66158E-13	3,47	2,48	4,86	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
742.8	8,1142E-06	3,07	1,87	5,01	Articular cartilage disorder	musculoskeletal
737	3,1507E-10	2,92	2,09	4,08	Curvature of spine	musculoskeletal
737.3	6,64475E-09	2,89	2,02	4,14	Kyphoscoliosis and scoliosis	musculoskeletal
714	1,46062E-39	2,81	2,41	3,28	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
720	1,48233E-36	2,77	2,36	3,24	Spinal stenosis	musculoskeletal
733	1,86556E-14	2,76	2,13	3,58	Other disorders of bone and cartilage	musculoskeletal
714.1	5,53579E-32	2,71	2,29	3,20	Rheumatoid arthritis	musculoskeletal
720.1	6,08963E-24	2,59	2,15	3,12	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
740	4,203E-186	2,57	2,41	2,73	Osteoarthritis	musculoskeletal
726.2	1,283E-05	2,55	1,68	3,89	Synoviopathy	musculoskeletal
736	2,69948E-07	2,42	1,73	3,40	Other acquired deformities of limbs	musculoskeletal
745	2,82338E-44	2,42	2,13	2,73	Pain in joint	musculoskeletal
738	9,82869E-14	2,40	1,90	3,01	Other acquired musculoskeletal deformity	musculoskeletal
738.4	5,31119E-12	2,39	1,87	3,07	Acquired spondylolisthesis	musculoskeletal
717	7,5768E-11	2,37	1,83	3,08	Polymyalgia Rheumatica	musculoskeletal
741.4	5,21838E-08	2,36	1,73	3,21	Joint effusions	musculoskeletal
742	1,60332E-10	2,35	1,81	3,05	Derangement of joint, non-traumatic	musculoskeletal
726	2,18466E-68	2,34	2,13	2,57	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
741	3,45423E-16	2,27	1,86	2,76	Symptoms and disorders of the joints	musculoskeletal
740.1	1,5443E-108	2,24	2,09	2,41	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
740.12	2,13248E-06	2,18	1,58	3,01	Osteoarthritis, localized, secondary	musculoskeletal
726.1	3,11447E-31	2,08	1,84	2,35	Enthesopathy	musculoskeletal
740.11	2,02406E-34	2,05	1,83	2,30	Osteoarthritis, localized, primary	musculoskeletal
727.1	3,67012E-06	1,90	1,45	2,49	Synovitis and tenosynovitis	musculoskeletal
727.6	9,59051E-10	1,86	1,53	2,28	Rupture of tendon, nontraumatic	musculoskeletal
727	6,90019E-13	1,63	1,43	1,87	Other disorders of synovium, tendon, and bursa	musculoskeletal
735.3	2,12678E-13	1,61	1,42	1,82	Hallux valgus (Bunion)	musculoskeletal

735	6,17059E-16	1,57	1,41	1,75	Acquired foot deformities	musculoskeletal
735.2	1,8559E-08	1,55	1,33	1,81	Acquired toe deformities	musculoskeletal
227.1	1,57638E-07	4,40	2,53	7,65	Benign neoplasm of adrenal gland	neoplasms
170	1,04075E-07	3,57	2,23	5,71	Cancer of bone and connective tissue	neoplasms
211	5,79694E-79	3,09	2,75	3,48	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
217	4,4027E-07	2,78	1,87	4,14	Vascular hamartomas and non-neoplastic nevi	neoplasms
208	9,8863E-131	2,77	2,55	3,01	Benign neoplasm of colon	neoplasms
217.1	2,24864E-06	2,77	1,82	4,22	Nevus, non-neoplastic	neoplasms
189.21	1,51775E-07	2,41	1,74	3,35	Malignant neoplasm of bladder	neoplasms
189.2	2,16566E-08	2,39	1,76	3,25	Cancer of bladder	neoplasms
189	2,74498E-08	2,38	1,75	3,22	Cancer of urinary organs (incl. kidney and bladder)	neoplasms
225.1	9,32036E-07	2,32	1,66	3,25	Benign neoplasm of brain, cranial nerves, meninges	neoplasms
225	7,52582E-07	2,29	1,65	3,17	Benign neoplasm of brain and other parts of nervous system	neoplasms
199	8,79679E-07	2,25	1,63	3,11	Neoplasm of uncertain behavior	neoplasms
210	1,87082E-05	2,18	1,52	3,11	Benign neoplasm of lip, oral cavity, and pharynx	neoplasms
227	5,21224E-06	2,12	1,53	2,93	Benign neoplasm of other endocrine glands and related structures	neoplasms
228	2,3345E-06	1,99	1,49	2,64	Hemangioma and lymphangioma, any site	neoplasms
204	1,4016E-05	1,98	1,45	2,69	Leukemia	neoplasms
180.1	2,30496E-06	1,77	1,40	2,24	Cervical cancer	neoplasms
184.11	6,60063E-06	1,76	1,38	2,25	Malignant neoplasm of ovary	neoplasms
185	7,38076E-06	1,76	1,37	2,25	Cancer of prostate	neoplasms
187.1	7,38141E-06	1,76	1,37	2,25	Malignant neoplasm of unspecified male genital organ	neoplasms
187	7,52853E-06	1,75	1,37	2,24	Cancer of other male genital organs	neoplasms
187.2	7,52853E-06	1,75	1,37	2,24	Malignant neoplasm of testis	neoplasms
184.1	2,41915E-05	1,69	1,33	2,16	Malignant neoplasm of ovary and other uterine adnexa	neoplasms
153	1,88411E-05	1,68	1,33	2,14	Colorectal cancer	neoplasms
184	3,87435E-06	1,67	1,35	2,08	Cancer of other female genital organs	neoplasms
195.1	1,14254E-05	1,66	1,32	2,08	Malignant neoplasm, other	neoplasms
195	1,09722E-05	1,66	1,32	2,08	Cancer, suspected or other	neoplasms
218.1	8,9507E-19	1,57	1,42	1,74	Uterine leiomyoma	neoplasms
218	1,39397E-18	1,56	1,41	1,73	Benign neoplasm of uterus	neoplasms
216	1,74162E-07	1,55	1,32	1,83	Benign neoplasm of skin	neoplasms
198	2,83168E-06	1,37	1,20	1,56	Secondary malignant neoplasm	neoplasms
350.6	3,80768E-07	6,90	3,28	14,55	Disturbances of sensation of smell and taste	neurological
340.1	9,22585E-12	5,02	3,16	7,99	Migrain with aura	neurological
340	1,6524E-122	4,55	4,01	5,16	Migraine	neurological
353	4,04353E-16	4,14	2,94	5,84	Nerve root and plexus disorders	neurological
331.9	4,59212E-08	4,01	2,44	6,59	Cerebral degeneration, unspecified	neurological
352.1	6,5405E-14	3,83	2,70	5,45	Trigeminal nerve disorders [CN5]	neurological

355	6,43064E-07	3,51	2,14	5,75	Complex regional/central pain syndrome	neurological
337	8,9285E-06	3,45	2,00	5,96	Disorders of the autonomic nervous system	neurological
345.1	1,41075E-07	3,20	2,08	4,94	Epilepsy	neurological
345.11	3,94523E-06	3,19	1,95	5,23	Generalized convulsive epilepsy	neurological
327.3	8,10154E-37	3,16	2,65	3,78	Sleep apnea	neurological
357	1,44402E-13	2,94	2,21	3,91	Inflammatory and toxic neuropathy	neurological
327	7,30833E-10	2,87	2,05	4,01	Sleep disorders	neurological
342	6,51717E-13	2,74	2,08	3,60	Hemiplegia	neurological
334	4,93755E-13	2,72	2,07	3,57	Degenerative disease of the spinal cord	neurological
333	8,14665E-08	2,71	1,88	3,90	Extrapyramidal disease and abnormal movement disorders	neurological
352	3,18336E-13	2,65	2,04	3,44	Disorders of other cranial nerves	neurological
345	2,15575E-25	2,62	2,19	3,14	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
331	5,47234E-07	2,57	1,78	3,72	Other cerebral degenerations	neurological
351	8,39704E-68	2,27	2,07	2,49	Other peripheral nerve disorders	neurological
480.12	4,30208E-06	6,43	2,91	14,21	Pseudomonal pneumonia	respiratory
513.4	1,63848E-17	6,24	4,10	9,52	Hyperventilation	respiratory
513	2,96807E-17	4,93	3,40	7,14	Respiratory abnormalities	respiratory
496.1	2,66426E-21	3,29	2,57	4,21	Emphysema	respiratory
475	7,09973E-30	3,18	2,61	3,88	Chronic sinusitis	respiratory
496.2	2,13233E-32	3,14	2,60	3,79	Chronic bronchitis	respiratory
496.21	3,95786E-32	3,14	2,59	3,79	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496	1,22693E-91	3,09	2,77	3,45	Chronic airway obstruction	respiratory
476	1,06701E-13	3,08	2,29	4,14	Allergic rhinitis	respiratory
474.1	3,75204E-08	3,07	2,06	4,58	Acute tonsillitis	respiratory
465.2	2,83895E-11	2,90	2,12	3,97	Acute pharyngitis	respiratory
470	1,54622E-29	2,85	2,38	3,42	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
479	5,92401E-11	2,81	2,06	3,83	Other upper respiratory disease	respiratory
508	4,53656E-19	2,69	2,17	3,35	Pulmonary collapse; interstitial and compensatory emphysema	respiratory
473	7,15806E-20	2,67	2,16	3,30	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
516	5,5594E-14	2,67	2,07	3,45	Abnormal sputum	respiratory
480.1	1,37064E-44	2,63	2,30	3,01	Bacterial pneumonia	respiratory
480.11	1,23518E-39	2,57	2,23	2,95	Pneumococcal pneumonia	respiratory
516.1	8,82877E-12	2,53	1,94	3,30	Hemoptysis	respiratory
465	4,82344E-15	2,48	1,97	3,11	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
473.4	1,22688E-06	2,39	1,68	3,39	Voice disturbance	respiratory
480	1,96828E-48	2,38	2,12	2,67	Pneumonia	respiratory
510	2,00258E-06	2,35	1,65	3,34	Other diseases of lung	respiratory
519	2,3272E-10	2,34	1,80	3,05	Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	respiratory
474	1,69661E-08	2,26	1,70	3,00	Acute and chronic tonsillitis	respiratory

512.7	5,62626E-21	2,06	1,77	2,39	Shortness of breath	respiratory
512	1,06116E-21	2,05	1,77	2,37	Other symptoms of respiratory system	respiratory
519.8	1,39543E-05	2,02	1,47	2,78	Other diseases of respiratory system, NEC	respiratory
509.1	5,17273E-07	2,00	1,52	2,62	Respiratory failure	respiratory
509	5,65206E-06	1,84	1,41	2,39	Respiratory failure, insufficiency, arrest	respiratory
382	5,30703E-11	4,36	2,81	6,78	Otalgia	sense organs
389.4	1,51808E-15	4,12	2,91	5,83	Tinnitus	sense organs
368.9	3,55155E-18	4,02	2,94	5,50	Subjective visual disturbances	sense organs
389.1	2,18497E-08	3,28	2,16	4,97	Sensorineural hearing loss	sense organs
367.9	4,42887E-11	3,25	2,29	4,61	Blindness and low vision	sense organs
380.1	1,95431E-07	3,17	2,05	4,90	Otitis externa	sense organs
389	3,90646E-52	3,08	2,66	3,56	Hearing loss	sense organs
386.1	7,76037E-09	2,93	2,04	4,23	Meniere's disease	sense organs
368	2,91777E-27	2,61	2,20	3,11	Visual disturbances	sense organs
386	2,35386E-16	2,58	2,05	3,23	Vertiginous syndromes and other disorders of vestibular system	sense organs
374.1	1,70175E-07	2,53	1,79	3,58	Ectropion or entropion	sense organs
386.3	5,25341E-06	2,39	1,64	3,48	Labyrinthitis	sense organs
384.4	2,3591E-06	2,36	1,65	3,38	Perforation of tympanic membrane	sense organs
384	3,40657E-07	2,29	1,67	3,16	Other disorders of tympanic membrane	sense organs
375	2,96337E-15	2,26	1,84	2,76	Disorders of lacrimal system	sense organs
381	2,27186E-07	2,01	1,54	2,62	Otitis media and Eustachian tube disorders	sense organs
365	6,40484E-15	1,93	1,64	2,28	Glaucoma	sense organs
374	1,52146E-08	1,73	1,43	2,09	Other disorders of eyelids	sense organs
367	2,69988E-06	1,72	1,37	2,16	Disorders of refraction and accommodation; blindness and low vision	sense organs
366.2	7,44738E-09	1,54	1,33	1,79	Senile cataract	sense organs
366	6,44387E-18	1,50	1,37	1,65	Cataract	sense organs
770	7,6319E-156	8,75	7,46	10,27	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	1,48029E-67	7,54	6,00	9,46	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	1,48029E-67	7,54	6,00	9,46	Chronic fatigue syndrome	symptoms
785	4,105E-279	3,71	3,45	3,99	Abdominal pain	symptoms
761	3,52309E-17	3,27	2,48	4,31	Cervicalgia	symptoms
760	1,22676E-81	3,18	2,83	3,58	Back pain	symptoms
766	3,44939E-07	3,18	2,04	4,95	Neuralgia, neuritis, and radiculitis NOS	symptoms
764	2,79386E-17	2,91	2,27	3,72	Sciatica	symptoms
773	7,65355E-32	2,27	1,98	2,60	Pain in limb	symptoms
783	4,00087E-06	1,68	1,35	2,09	Fever of unknown origin	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 9: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines ICD-10-RDS in männlichen Teilnehmenden assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
441.2	5,6769E-06	16,28	4,88	54,31	Chronic vascular insufficiency of intestine	circulatory system
420.21	2,9383E-06	5,44	2,67	11,05	Acute pericarditis	circulatory system
446.5	8,1225E-05	5,19	2,29	11,76	Giant cell arteritis	circulatory system
394.7	3,2911E-05	4,10	2,11	7,99	Disease of tricuspid valve	circulatory system
443.1	2,5847E-07	3,89	2,32	6,53	Raynaud's syndrome	circulatory system
458.1	1,8727E-13	3,60	2,56	5,07	Orthostatic hypotension	circulatory system
455	8,2987E-29	3,46	2,78	4,30	Hemorrhoids	circulatory system
411.1	1,1971E-24	3,09	2,49	3,84	Unstable angina (intermediate coronary syndrome)	circulatory system
427.5	1,3691E-05	3,03	1,84	4,98	Arrhythmia (cardiac) NOS	circulatory system
411.9	1,6876E-08	2,98	2,04	4,36	Other acute and subacute forms of ischemic heart disease	circulatory system
395.1	2,2237E-11	2,82	2,08	3,82	Nonrheumatic mitral valve disorders	circulatory system
427.9	1,1351E-09	2,78	2,00	3,87	Palpitations	circulatory system
411.3	7,6404E-45	2,72	2,37	3,13	Angina pectoris	circulatory system
427.11	7,2608E-08	2,69	1,87	3,85	Paroxysmal supraventricular tachycardia	circulatory system
427.3	4,3621E-11	2,59	1,95	3,43	Other specified cardiac dysrhythmias	circulatory system
458	9,8912E-17	2,54	2,04	3,17	Hypotension	circulatory system
443	7,0067E-12	2,52	1,93	3,28	Peripheral vascular disease	circulatory system
411.8	4,1655E-36	2,51	2,18	2,90	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
427.1	1,3911E-09	2,50	1,86	3,37	Paroxysmal tachycardia, unspecified	circulatory system
411.2	2,4765E-26	2,49	2,10	2,95	Myocardial infarction	circulatory system
418.1	1,9054E-09	2,48	1,84	3,33	Precordial pain	circulatory system
414	2,0873E-07	2,44	1,74	3,41	Other forms of chronic heart disease	circulatory system
427	2,0101E-26	2,38	2,03	2,80	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
420.2	7,9497E-05	2,35	1,54	3,60	Pericarditis	circulatory system
428.1	1,1481E-05	2,34	1,60	3,42	Congestive heart failure (CHF) NOS	circulatory system
458.9	4,5601E-08	2,27	1,69	3,05	Hypotension NOS	circulatory system
411	3,584E-42	2,23	1,99	2,50	Ischemic Heart Disease	circulatory system
443.9	2,4854E-07	2,23	1,64	3,02	Peripheral vascular disease, unspecified	circulatory system
411.4	9,3499E-28	2,10	1,83	2,39	Coronary atherosclerosis	circulatory system
426	8,6575E-10	2,06	1,63	2,59	Cardiac conduction disorders	circulatory system
394	4,4234E-05	2,05	1,45	2,89	Rheumatic disease of the heart valves	circulatory system
395	6,1769E-08	1,95	1,53	2,48	Heart valve disorders	circulatory system
416	3,3894E-05	1,93	1,41	2,63	Cardiomegaly	circulatory system
454	7,6116E-07	1,82	1,43	2,30	Varicose veins	circulatory system
454.1	6,7956E-06	1,78	1,38	2,28	Varicose veins of lower extremity	circulatory system

428	1,0643E-05	1,77	1,37	2,28	Congestive heart failure; nonhypertensive	circulatory system
459.9	8,9479E-06	1,56	1,28	1,90	Circulatory disease NEC	circulatory system
459	1,3722E-05	1,55	1,27	1,88	Other disorders of circulatory system	circulatory system
759.1	4,5002E-06	11,01	3,95	30,67	Anomalies of endocrine glands, congenital	congenital anomalies
756.5	4,1468E-05	4,03	2,07	7,84	Congenital osteodystrophies	congenital anomalies
695.8	5,3296E-05	8,08	2,93	22,28	Other specified erythematous conditions	dermatologic
939	2,6353E-06	2,51	1,71	3,69	Atopic/contact dermatitis due to other or unspecified	dermatologic
696.4	2,3493E-06	2,37	1,66	3,40	Psoriasis	dermatologic
696	3,052E-06	2,35	1,64	3,37	Psoriasis and related disorders	dermatologic
696.41	4,5687E-05	2,33	1,55	3,50	Psoriasis vulgaris	dermatologic
564	0	987,97	728,91	#####	Functional digestive disorders	digestive
557	1,0509E-30	285,57	109,11	747,36	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
558	8,366E-239	224,30	162,63	309,36	Noninfectious gastroenteritis	digestive
561	1,626E-214	186,63	134,46	259,04	Symptoms involving digestive system	digestive
560.4	3,132E-125	172,81	113,06	264,13	Other intestinal obstruction	digestive
560.2	2,3375E-25	158,12	60,93	410,40	Impaction of intestine	digestive
556	5,3657E-74	155,47	90,28	267,73	Ulceration of the lower GI tract	digestive
560	6,014E-131	141,49	94,97	210,79	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
556.1	1,7947E-45	134,31	68,14	264,75	Ulceration of intestine	digestive
560.3	7,8748E-46	120,16	62,07	232,61	Peritoneal or intestinal adhesions	digestive
564.9	6,209E-154	97,08	69,15	136,30	Personal history of diseases of digestive system	digestive
560.1	2,1914E-30	73,67	35,30	153,73	Paralytic ileus	digestive
559	3,3951E-35	73,23	37,11	144,52	Ileostomy status	digestive
562	3,8133E-05	72,51	9,44	556,92	Diverticulosis and diverticulitis	digestive
562.1	3,8133E-05	72,51	9,44	556,92	Diverticulosis	digestive
561.1	5,0209E-05	22,66	5,01	102,41	Diarrhea	digestive
530.5	1,3791E-17	8,00	4,96	12,89	Disorders of esophageal motility	digestive
530.7	6,2052E-09	6,58	3,49	12,42	Gastroesophageal laceration-hemorrhage syndrome	digestive
530.2	1,5448E-21	6,22	4,27	9,05	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
550.3	5,9124E-07	6,11	3,00	12,44	Femoral hernia	digestive
531.4	1,4269E-09	5,60	3,21	9,79	Peptic ulcer, site unspecified	digestive
530.11	1,009E-144	5,26	4,63	5,97	GERD	digestive
563	6,1836E-89	4,66	4,00	5,41	Constipation	digestive
535.8	2,8421E-56	4,13	3,46	4,92	Other specified gastritis	digestive
530.1	5,567E-139	4,01	3,60	4,47	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
530	4,283E-145	3,98	3,58	4,42	Diseases of esophagus	digestive
569	2,2937E-25	3,87	3,00	4,99	Other disorders of intestine	digestive
578.8	1,5541E-60	3,62	3,10	4,22	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
571.5	4,9184E-19	3,59	2,71	4,76	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive

550.2	2,2737E-98	3,53	3,14	3,97	Diaphragmatic hernia	digestive
575.8	9,5248E-06	3,49	2,01	6,08	Other disorders of biliary tract	digestive
530.14	7,4503E-49	3,49	2,95	4,12	Reflux esophagitis	digestive
530.12	4,5267E-28	3,44	2,76	4,29	Ulcer of esophagus	digestive
531.2	6,988E-24	3,43	2,70	4,36	Gastric ulcer	digestive
535	1,1676E-95	3,39	3,02	3,81	Gastritis and duodenitis	digestive
530.13	1,3371E-18	3,31	2,54	4,32	Barrett's esophagus	digestive
568.1	1,3513E-12	3,31	2,38	4,60	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
579.8	5,7494E-09	3,29	2,20	4,90	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
568	6,7017E-13	3,26	2,36	4,50	Other disorders of peritoneum	digestive
537	2,6363E-15	3,24	2,42	4,34	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
550	3,6311E-91	3,12	2,79	3,48	Abdominal hernia	digestive
578	3,3504E-68	3,10	2,73	3,52	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
564.8	8,3368E-07	3,07	1,97	4,80	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive
578.1	3,9382E-09	3,05	2,11	4,43	Hematemesis	digestive
574.12	2,6654E-13	3,00	2,23	4,02	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
574.1	3,3702E-29	2,98	2,46	3,61	Cholelithiasis	digestive
535.6	6,0858E-29	2,97	2,45	3,59	Duodenitis	digestive
531	1,578E-29	2,94	2,44	3,55	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
574	5,3756E-30	2,87	2,39	3,44	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
571	5,9084E-14	2,79	2,13	3,65	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
531.3	4,1877E-12	2,76	2,07	3,68	Duodenal ulcer	digestive
574.3	2,1739E-07	2,72	1,86	3,97	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
565	1,6251E-40	2,72	2,35	3,15	Anal and rectal conditions	digestive
578.9	2,3307E-14	2,53	2,00	3,22	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
565.1	3,4213E-18	2,44	2,00	2,99	Anal and rectal polyp	digestive
530.3	1,5946E-05	2,41	1,62	3,59	Stricture and stenosis of esophagus	digestive
525	7,1061E-06	2,34	1,61	3,39	Other diseases of the teeth and supporting structures	digestive
575	2,7996E-06	2,27	1,61	3,20	Other biliary tract disease	digestive
578.2	8,5444E-06	2,26	1,58	3,24	Blood in stool	digestive
550.5	1,2931E-05	2,20	1,54	3,14	Ventral hernia	digestive
521.1	1,5159E-05	2,11	1,50	2,95	Dental caries	digestive
550.4	1,1804E-07	2,10	1,60	2,76	Umbilical hernia	digestive
521	2,626E-05	2,06	1,47	2,89	Diseases of hard tissues of teeth	digestive
271.3	3,1964E-13	26,73	11,04	64,70	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	1,3857E-13	20,65	9,26	46,07	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
262	9,5732E-10	8,27	4,20	16,26	Mineral deficiency NEC	endocrine/metabolic
257.1	2,0866E-07	5,40	2,86	10,21	Testicular hypofunction	endocrine/metabolic
257	4,9754E-07	5,11	2,70	9,65	Testicular dysfunction	endocrine/metabolic

261.4	4,4763E-07	4,18	2,40	7,29	Vitamin D deficiency	endocrine/metabolic
260.6	3,0908E-06	3,95	2,22	7,03	Anorexia	endocrine/metabolic
1002	3,7506E-33	3,81	3,06	4,74	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
277.4	1,498E-05	3,78	2,07	6,90	Disorders of bilirubin excretion	endocrine/metabolic
261	3,785E-10	3,51	2,37	5,21	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
261.2	1,6732E-05	3,23	1,89	5,50	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
276.14	2,4617E-07	2,93	1,95	4,41	Hypopotassemia	endocrine/metabolic
278.1	1,6042E-19	2,42	2,00	2,93	Obesity	endocrine/metabolic
278	2,176E-19	2,41	1,99	2,92	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
275	1,2901E-06	2,36	1,67	3,35	Disorders of mineral metabolism	endocrine/metabolic
276.1	1,6551E-11	2,34	1,83	3,00	Electrolyte imbalance	endocrine/metabolic
276	4,0382E-12	2,32	1,83	2,94	Disorders of fluid, electrolyte, and acid-base balance	endocrine/metabolic
272	2,5952E-49	2,31	2,06	2,58	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	5,5729E-49	2,30	2,06	2,57	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
244.4	7,0616E-11	2,28	1,78	2,92	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
272.11	1,8799E-42	2,23	1,99	2,51	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
244	2,6678E-10	2,21	1,73	2,82	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
274.1	5,0767E-06	2,05	1,50	2,79	Gout	endocrine/metabolic
274	9,0221E-06	1,96	1,46	2,64	Gout and other crystal arthropathies	endocrine/metabolic
250.2	3,8629E-19	1,94	1,68	2,25	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
250	9,8559E-19	1,91	1,66	2,21	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
586.12	7,0549E-05	20,87	4,66	93,37	Vesicoureteral reflux	genitourinary
624.9	9,6404E-06	4,96	2,44	10,07	stress incontinence, female	genitourinary
599.3	2,9221E-08	3,54	2,27	5,54	Dysuria	genitourinary
596.5	2,4829E-07	3,34	2,11	5,29	Functional disorders of bladder	genitourinary
596.1	8,5192E-13	2,87	2,15	3,83	Bladder neck obstruction	genitourinary
595	1,3448E-05	2,84	1,77	4,54	Hydronephrosis	genitourinary
601.12	1,0173E-06	2,71	1,82	4,05	Chronic prostatitis	genitourinary
585.33	1,933E-08	2,67	1,89	3,76	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
601.1	9,0681E-10	2,64	1,93	3,60	Prostatitis	genitourinary
594.1	1,4163E-12	2,60	2,00	3,39	Calculus of kidney	genitourinary
596	1,5491E-27	2,58	2,18	3,07	Other disorders of bladder	genitourinary
599	4,439E-10	2,41	1,83	3,18	Other symptoms/disorders of the urinary system	genitourinary
601	2,4641E-09	2,38	1,79	3,16	Inflammatory diseases of prostate	genitourinary
597	2,4983E-09	2,38	1,79	3,16	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary
597.1	2,2786E-08	2,35	1,74	3,17	Urethral stricture (not specified as infectious)	genitourinary
594	6,1348E-13	2,24	1,80	2,80	Urinary calculus	genitourinary
608	5,666E-08	2,12	1,62	2,78	Other disorders of male genital organs	genitourinary
585.3	1,0069E-07	2,11	1,60	2,77	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary

586	7,227E-06	2,07	1,50	2,84	Other disorders of the kidney and ureters	genitourinary
591	3,5986E-07	1,76	1,41	2,18	Urinary tract infection	genitourinary
585	7,1298E-07	1,72	1,39	2,13	Renal failure	genitourinary
281.12	3,3041E-05	6,75	2,74	16,63	Other vitamin B12 deficiency anemia	hematopoietic
281.1	6,9224E-05	3,07	1,77	5,34	Megaloblastic anemia	hematopoietic
280.1	5,6697E-09	2,05	1,61	2,60	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
280	3,8987E-09	2,04	1,61	2,59	Iron deficiency anemias	hematopoietic
285	1,2122E-11	1,98	1,62	2,41	Other anemias	hematopoietic
090	1,4368E-05	14,21	4,28	47,14	Sexually transmitted infections (not HIV or hepatitis)	infectious diseases
008.6	1,0366E-08	4,54	2,70	7,61	Viral Enteritis	infectious diseases
008	3,518E-17	3,22	2,46	4,23	Intestinal infection	infectious diseases
112	5,3405E-08	3,18	2,10	4,83	Candidiasis	infectious diseases
008.5	1,2874E-11	2,99	2,18	4,11	Bacterial enteritis	infectious diseases
041.4	1,1107E-05	2,27	1,57	3,27	E. coli	infectious diseases
038	4,8626E-06	1,98	1,48	2,66	Septicemia	infectious diseases
041	7,3469E-08	1,83	1,47	2,28	Bacterial infection NOS	infectious diseases
967	7,4319E-05	6,15	2,50	15,12	Adverse effects of sedatives or other central nervous system depressants and anesthetics	injuries & poisonings
977	3,621E-08	2,59	1,85	3,64	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
960	3,1536E-13	2,06	1,69	2,50	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	1,0868E-11	2,02	1,65	2,47	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
994	7,9056E-06	1,99	1,47	2,70	Sepsis and SIRS	injuries & poisonings
994.2	7,9056E-06	1,99	1,47	2,70	Sepsis	injuries & poisonings
835	7,3644E-07	1,58	1,32	1,90	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
305.2	8,8107E-06	32,52	7,00	151,03	Eating disorder	mental disorders
300.11	2,5813E-06	8,77	3,55	21,68	Generalized anxiety disorder	mental disorders
304	1,1517E-10	8,27	4,35	15,72	Adjustment reaction	mental disorders
300.8	4,8719E-05	8,10	2,95	22,21	Acute reaction to stress	mental disorders
313.3	5,569E-05	8,03	2,92	22,12	Autism	mental disorders
301	3,2061E-11	7,92	4,30	14,60	Personality disorders	mental disorders
300.9	3,4008E-07	7,29	3,40	15,64	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
313	1,6664E-05	7,28	2,95	17,98	Pervasive developmental disorders	mental disorders
306.9	3,5556E-07	7,24	3,38	15,52	Tension headache	mental disorders
300.1	5,0904E-98	6,44	5,42	7,67	Anxiety disorder	mental disorders
306	1,625E-06	6,41	3,00	13,71	Other mental disorder	mental disorders
303.3	2,0415E-06	6,29	2,94	13,44	Psychogenic disorder	mental disorders
300	2,092E-100	6,26	5,29	7,41	Anxiety disorders	mental disorders
300.12	3,9667E-14	6,25	3,89	10,05	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
303	1,4843E-06	5,70	2,81	11,57	Psychogenic and somatoform disorders	mental disorders
300.13	5,6864E-07	5,03	2,67	9,48	Phobia	mental disorders

296.2	2,354E-110	4,99	4,33	5,74	Depression	mental disorders
296.22	5,255E-109	4,97	4,31	5,72	Major depressive disorder	mental disorders
296	1,302E-109	4,87	4,24	5,60	Mood disorders	mental disorders
316	1,6813E-05	4,00	2,13	7,53	Substance addiction and disorders	mental disorders
295.1	1,159E-05	3,45	1,98	5,99	Schizophrenia	mental disorders
295	1,3442E-05	3,41	1,96	5,94	Schizophrenia and other psychotic disorders	mental disorders
317.1	2,6545E-09	2,19	1,69	2,83	Alcoholism	mental disorders
317	1,9042E-11	2,17	1,73	2,72	Alcohol-related disorders	mental disorders
318	7,3504E-05	1,57	1,26	1,97	Tobacco use disorder	mental disorders
729.1	2,5727E-12	16,95	7,67	37,45	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	4,2981E-07	6,28	3,08	12,80	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
740.9	1,3385E-41	3,61	3,00	4,35	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
715	1,8808E-05	3,20	1,88	5,46	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal
740.2	2,1566E-21	3,18	2,51	4,04	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
722	6,8545E-05	2,95	1,73	5,02	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
720	9,8405E-13	2,72	2,07	3,58	Spinal stenosis	musculoskeletal
721.1	5,4178E-05	2,71	1,67	4,39	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
714	6,5704E-06	2,51	1,68	3,74	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
721	3,8007E-05	2,44	1,60	3,74	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
720.1	5,6174E-06	2,27	1,59	3,23	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
740	2,2866E-32	2,07	1,84	2,34	Osteoarthritis	musculoskeletal
745	1,3469E-07	2,01	1,55	2,61	Pain in joint	musculoskeletal
726	1,817E-13	1,99	1,66	2,39	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
740.11	9,2289E-11	1,97	1,60	2,42	Osteoarthritis, localized, primary	musculoskeletal
740.1	1,0102E-21	1,90	1,66	2,16	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
727.6	8,3054E-05	1,89	1,38	2,59	Rupture of tendon, nontraumatic	musculoskeletal
727	1,2439E-06	1,80	1,42	2,29	Other disorders of synovium, tendon, and bursa	musculoskeletal
217.1	8,0206E-06	3,95	2,16	7,21	Nevus, non-neoplastic	neoplasms
217	1,5789E-05	3,77	2,06	6,88	Vascular hamartomas and non-neoplastic nevi	neoplasms
211	1,085E-21	3,18	2,51	4,02	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	2,4017E-71	3,04	2,69	3,43	Benign neoplasm of colon	neoplasms
189.2	1,5614E-05	2,03	1,47	2,80	Cancer of bladder	neoplasms
189.21	4,2795E-05	2,03	1,45	2,85	Malignant neoplasm of bladder	neoplasms
189	2,0606E-05	2,01	1,46	2,78	Cancer of urinary organs (incl. kidney and bladder)	neoplasms
352.1	7,4664E-14	8,62	4,90	15,15	Trigeminal nerve disorders [CN5]	neurological
339	6,2912E-06	8,07	3,26	19,98	Other headache syndromes	neurological
337.1	2,834E-08	7,61	3,72	15,57	Peripheral autonomic neuropathy	neurological
340.1	1,4143E-05	7,40	3,00	18,27	Migrain with aura	neurological
340	7,2121E-32	6,15	4,54	8,33	Migraine	neurological

333.1	1,5308E-06	5,72	2,81	11,65	Essential tremor	neurological
348.9	6,6299E-05	5,29	2,33	12,00	Other conditions of brain, NOS	neurological
333	6,1773E-09	4,42	2,68	7,30	Extrapyramidal disease and abnormal movement disorders	neurological
357	1,8639E-17	4,22	3,03	5,88	Inflammatory and toxic neuropathy	neurological
337	7,0209E-05	4,19	2,07	8,50	Disorders of the autonomic nervous system	neurological
334	2,2978E-07	2,76	1,88	4,05	Degenerative disease of the spinal cord	neurological
352	7,1646E-05	2,66	1,64	4,32	Disorders of other cranial nerves	neurological
351	3,5631E-18	2,48	2,02	3,05	Other peripheral nerve disorders	neurological
327.3	8,3969E-12	2,22	1,77	2,79	Sleep apnea	neurological
345	1,8344E-05	2,03	1,47	2,81	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
513.4	2,196E-06	7,34	3,22	16,77	Hyperventilation	respiratory
476	7,379E-08	3,64	2,28	5,84	Allergic rhinitis	respiratory
513	8,2451E-05	3,56	1,89	6,69	Respiratory abnormalities	respiratory
465.2	3,296E-05	3,23	1,86	5,61	Acute pharyngitis	respiratory
519.8	1,0443E-06	2,89	1,89	4,42	Other diseases of respiratory system, NEC	respiratory
465	2,2859E-07	2,87	1,93	4,28	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
519	4,3027E-07	2,75	1,86	4,06	Other diseases of respiratory system, not elsewhere classified	respiratory
470	6,2701E-14	2,52	1,98	3,21	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
512.7	2,7182E-11	2,36	1,83	3,04	Shortness of breath	respiratory
516.1	1,8725E-05	2,35	1,59	3,47	Hemoptysis	respiratory
509.2	6,0987E-05	2,34	1,55	3,55	Respiratory insufficiency	respiratory
512	1,5687E-11	2,34	1,83	3,00	Other symptoms of respiratory system	respiratory
516	3,9872E-05	2,27	1,54	3,36	Abnormal sputum	respiratory
473	2,8626E-05	2,24	1,53	3,26	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
475	4,012E-05	2,23	1,52	3,28	Chronic sinusitis	respiratory
496	3,9242E-16	2,18	1,81	2,64	Chronic airway obstruction	respiratory
509.1	3,9085E-05	2,13	1,48	3,05	Respiratory failure	respiratory
509	2,0879E-05	2,09	1,49	2,93	Respiratory failure, insufficiency, arrest	respiratory
480	1,118E-10	1,87	1,54	2,25	Pneumonia	respiratory
381.2	3,7967E-05	6,65	2,70	16,39	Eustachian tube disorders	sense organs
389.1	1,2538E-07	4,47	2,57	7,80	Sensorineural hearing loss	sense organs
386.1	7,8887E-06	4,23	2,25	7,96	Meniere's disease	sense organs
386.3	8,6761E-08	4,10	2,45	6,88	Labyrinthitis	sense organs
368.9	2,9138E-05	3,85	2,04	7,23	Subjective visual disturbances	sense organs
368.2	8,9034E-07	3,64	2,18	6,10	Diplopia and disorders of binocular vision	sense organs
386	4,7687E-12	3,64	2,52	5,26	Vertiginous syndromes and other disorders of vestibular system	sense organs
389.4	4,7484E-05	3,48	1,91	6,35	Tinnitus	sense organs
384.4	1,117E-05	3,30	1,94	5,63	Perforation of tympanic membrane	sense organs
389	3,7295E-22	3,03	2,42	3,79	Hearing loss	sense organs

368	2,1136E-12	2,93	2,17	3,95	Visual disturbances	sense organs
384	1,9964E-05	2,86	1,77	4,64	Other disorders of tympanic membrane	sense organs
374.3	3,0819E-05	2,58	1,65	4,04	Ptosis of eyelid	sense organs
381	1,0613E-05	2,45	1,64	3,65	Otitis media and Eustachian tube disorders	sense organs
375	9,2735E-05	2,43	1,56	3,80	Disorders of lacrimal system	sense organs
365	4,469E-06	1,91	1,45	2,53	Glaucoma	sense organs
366.2	3,0642E-06	1,84	1,42	2,37	Senile cataract	sense organs
770	3,2134E-23	10,91	6,80	17,48	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798.1	1,5678E-15	9,20	5,33	15,87	Chronic fatigue syndrome	symptoms
798	1,5678E-15	9,20	5,33	15,87	Malaise and fatigue	symptoms
785	7,013E-102	4,59	4,00	5,28	Abdominal pain	symptoms
760	1,1289E-18	2,91	2,29	3,69	Back pain	symptoms
1010	3,7998E-05	2,35	1,57	3,53	Other tests	symptoms
773	3,5304E-06	1,98	1,49	2,65	Pain in limb	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 10: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines selbstberichteten RDS in weiblichen Teilnehmenden assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
455	1,2555E-52	2,32	2,08	2,58	Hemorrhoids	circulatory system
427.9	6,91797E-22	2,01	1,74	2,31	Palpitations	circulatory system
443	1,22375E-08	1,79	1,47	2,19	Peripheral vascular disease	circulatory system
443.1	1,64278E-06	1,79	1,41	2,27	Raynaud's syndrome	circulatory system
396	1,84974E-06	1,79	1,41	2,27	Abnormal heart sounds	circulatory system
458.9	1,33833E-10	1,77	1,49	2,10	Hypotension NOS	circulatory system
411.3	3,08477E-19	1,73	1,54	1,95	Angina pectoris	circulatory system
411.8	2,9795E-12	1,68	1,45	1,94	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
427	5,80103E-23	1,62	1,47	1,78	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
458	1,35714E-10	1,61	1,39	1,86	Hypotension	circulatory system
418.1	2,20322E-07	1,61	1,34	1,92	Precordial pain	circulatory system
411	2,12284E-23	1,58	1,45	1,73	Ischemic Heart Disease	circulatory system
411.4	1,60493E-07	1,42	1,25	1,63	Coronary atherosclerosis	circulatory system
459	3,78694E-06	1,30	1,16	1,45	Other disorders of circulatory system	circulatory system
459.9	4,67351E-06	1,29	1,16	1,44	Circulatory disease NEC	circulatory system
752	3,93948E-06	2,43	1,67	3,54	Nervous system congenital anomalies	congenital anomalies

752.1	1,27408E-05	2,42	1,63	3,60	Neural tube defects	congenital anomalies
709.2	2,60032E-09	2,57	1,88	3,50	Sicca syndrome	dermatologic
696.42	2,51706E-05	2,17	1,51	3,12	Psoriatic arthropathy	dermatologic
709	1,28709E-08	2,15	1,65	2,79	Diffuse diseases of connective tissue	dermatologic
687.4	1,60842E-10	1,86	1,54	2,24	Disturbance of skin sensation	dermatologic
696.4	1,29841E-05	1,64	1,32	2,06	Psoriasis	dermatologic
939	2,48671E-06	1,64	1,34	2,02	Atopic/contact dermatitis due to other or unspecified	dermatologic
695	5,62399E-07	1,64	1,35	1,99	Erythematous conditions	dermatologic
696	2,05667E-05	1,62	1,30	2,03	Psoriasis and related disorders	dermatologic
701	7,67694E-10	1,50	1,32	1,71	Other hypertrophic and atrophic conditions of skin	dermatologic
564.1	0	41,08	35,80	47,13	Irritable Bowel Syndrome	digestive
560.2	3,23887E-10	6,56	3,65	11,78	Impaction of intestine	digestive
564	0	6,28	5,90	6,68	Functional digestive disorders	digestive
556.1	8,31401E-21	5,12	3,64	7,21	Ulceration of intestine	digestive
558	0	4,85	4,49	5,23	Noninfectious gastroenteritis	digestive
556	5,9241E-26	4,56	3,44	6,05	Ulceration of the lower GI tract	digestive
561	0	4,45	4,15	4,78	Symptoms involving digestive system	digestive
557	5,02592E-09	4,35	2,66	7,12	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
563	2,0194E-147	3,18	2,91	3,47	Constipation	digestive
560.4	4,51023E-27	2,88	2,37	3,49	Other intestinal obstruction	digestive
537	1,63471E-32	2,79	2,35	3,30	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
564.9	1,2562E-102	2,67	2,45	2,93	Personal history of diseases of digestive system	digestive
560	5,93651E-32	2,66	2,26	3,13	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
569	6,46712E-34	2,65	2,27	3,10	Other disorders of intestine	digestive
530.11	3,0869E-142	2,58	2,40	2,77	GERD	digestive
578.2	8,79476E-15	2,48	1,97	3,12	Blood in stool	digestive
578.8	4,48311E-97	2,44	2,24	2,65	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
579.8	5,9423E-18	2,43	1,98	2,97	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
530.1	1,9549E-166	2,34	2,20	2,49	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
578	1,7566E-126	2,32	2,17	2,49	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
578.1	1,36577E-07	2,30	1,69	3,14	Hematemesis	digestive
530	6,0266E-169	2,30	2,17	2,44	Diseases of esophagus	digestive
535	1,2286E-150	2,28	2,14	2,43	Gastritis and duodenitis	digestive
565	1,44837E-79	2,27	2,08	2,47	Anal and rectal conditions	digestive
530.2	9,67812E-08	2,24	1,67	3,02	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
535.8	3,13267E-50	2,23	2,01	2,48	Other specified gastritis	digestive
550.2	9,2636E-142	2,22	2,09	2,36	Diaphragmatic hernia	digestive
578.9	1,78436E-32	2,18	1,91	2,47	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
530.14	6,77961E-52	2,16	1,96	2,39	Reflux esophagitis	digestive
564.8	2,05382E-10	2,13	1,69	2,69	Abnormal findings on exam of gastrointestinal tract/ abdominal area	digestive

565.1	3,00868E-34	2,12	1,88	2,39	Anal and rectal polyp	digestive
535.6	2,60582E-26	2,08	1,82	2,38	Duodenitis	digestive
550	2,1015E-132	2,07	1,95	2,19	Abdominal hernia	digestive
531.2	2,25781E-15	1,96	1,66	2,31	Gastric ulcer	digestive
571.5	1,31243E-11	1,95	1,61	2,37	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
530.13	2,60926E-08	1,91	1,52	2,39	Barrett's esophagus	digestive
531	3,06497E-18	1,85	1,61	2,13	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
530.12	5,27758E-10	1,82	1,51	2,20	Ulcer of esophagus	digestive
568	7,12294E-13	1,78	1,52	2,08	Other disorders of peritoneum	digestive
568.1	4,12189E-12	1,77	1,51	2,08	Peritoneal adhesions (postoperative) (postinfection)	digestive
575.7	9,20041E-06	1,72	1,36	2,19	Other disorders of gallbladder	digestive
571	4,14347E-09	1,72	1,44	2,06	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
574.1	1,11674E-35	1,66	1,54	1,80	Cholelithiasis	digestive
574	1,22627E-38	1,66	1,54	1,79	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
574.12	1,09212E-15	1,64	1,45	1,85	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
575	8,45942E-09	1,61	1,37	1,90	Other biliary tract disease	digestive
550.5	2,57925E-06	1,59	1,31	1,93	Ventral hernia	digestive
574.3	1,04614E-05	1,55	1,27	1,87	Cholecystitis without cholelithiasis	digestive
271.3	1,10949E-10	7,14	3,93	12,98	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metabolic
271	1,76664E-10	6,37	3,60	11,24	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metabolic
261.2	4,85002E-12	3,21	2,31	4,47	Vitamin B-complex deficiencies	endocrine/metabolic
1002	6,01648E-50	2,67	2,34	3,04	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metabolic
261	4,22149E-13	2,33	1,86	2,93	Vitamin deficiency	endocrine/metabolic
272.11	7,34337E-34	1,59	1,48	1,72	Hypercholesterolemia	endocrine/metabolic
244.4	3,0495E-35	1,58	1,47	1,70	Hypothyroidism NOS	endocrine/metabolic
272	6,37433E-35	1,58	1,47	1,70	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metabolic
272.1	1,26131E-34	1,58	1,47	1,70	Hyperlipidemia	endocrine/metabolic
244	1,02766E-34	1,56	1,45	1,68	Hypothyroidism	endocrine/metabolic
250.2	1,78381E-14	1,53	1,37	1,71	Type 2 diabetes	endocrine/metabolic
278	3,40986E-15	1,52	1,37	1,68	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metabolic
278.1	4,81077E-15	1,52	1,37	1,68	Obesity	endocrine/metabolic
250	1,82197E-13	1,49	1,34	1,66	Diabetes mellitus	endocrine/metabolic
592.13	1,5659E-07	3,23	2,08	5,00	Chronic interstitial cystitis	genitourinary
625.1	2,9895E-16	2,44	1,97	3,03	Dyspareunia	genitourinary
618.6	1,16962E-08	2,31	1,73	3,08	Vaginal enterocele, congenital or acquired	genitourinary
596.5	4,25168E-08	2,21	1,67	2,94	Functional disorders of bladder	genitourinary
596	6,8018E-32	2,15	1,89	2,44	Other disorders of bladder	genitourinary
585.33	2,12117E-10	2,03	1,63	2,52	Chronic Kidney Disease, Stage III	genitourinary
592.1	1,64506E-15	2,00	1,69	2,37	Cystitis	genitourinary

592	5,07729E-15	1,97	1,66	2,33	Cystitis and urethritis	genitourinary
624.9	1,3671E-36	1,90	1,72	2,10	stress incontinence, female	genitourinary
625	4,40771E-16	1,89	1,62	2,21	Pain and other symptoms associated with female genital organs	genitourinary
614.1	3,1646E-18	1,87	1,63	2,16	Pelvic peritoneal adhesions, female (postoperative) (postinfection)	genitourinary
597	1,01091E-10	1,85	1,54	2,23	Other disorders of urethra and urinary tract	genitourinary
597.1	9,71571E-09	1,85	1,50	2,28	Urethral stricture (not specified as infectious)	genitourinary
626.2	2,50834E-10	1,81	1,51	2,18	Dysmenorrhea	genitourinary
599	1,50845E-08	1,77	1,45	2,16	Other symptoms/disorders or the urinary system	genitourinary
618.1	7,63064E-35	1,75	1,60	1,92	Prolapse of vaginal walls	genitourinary
585.3	2,20729E-09	1,75	1,46	2,10	Chronic renal failure [CKD]	genitourinary
594	7,67821E-08	1,70	1,40	2,06	Urinary calculus	genitourinary
627.3	4,6293E-06	1,68	1,34	2,09	Postmenopausal atrophic vaginitis	genitourinary
585	8,48844E-10	1,61	1,39	1,88	Renal failure	genitourinary
614	1,80312E-18	1,61	1,45	1,79	Inflammatory diseases of female pelvic organs	genitourinary
628	4,01151E-17	1,60	1,43	1,78	Ovarian cyst	genitourinary
591	7,8678E-19	1,60	1,44	1,77	Urinary tract infection	genitourinary
626.13	9,64056E-08	1,60	1,34	1,89	Irregular menstrual cycle	genitourinary
619.5	2,27536E-06	1,58	1,31	1,92	Noninflammatory disorders of vulva and perineum	genitourinary
615	1,9266E-13	1,55	1,38	1,74	Endometriosis	genitourinary
619.4	6,65054E-06	1,54	1,28	1,86	Noninflammatory disorders of vagina	genitourinary
618	4,09946E-28	1,51	1,41	1,63	Genital prolapse	genitourinary
626.1	1,41216E-26	1,42	1,33	1,52	Irregular menstrual cycle/bleeding	genitourinary
626.12	4,29776E-17	1,42	1,31	1,54	Excessive or frequent menstruation	genitourinary
626	3,48461E-26	1,39	1,31	1,48	Disorders of menstruation and other abnormal bleeding from female genital tract	genitourinary
626.14	3,92634E-07	1,37	1,21	1,55	Irregular menstrual bleeding	genitourinary
619	1,37964E-11	1,34	1,23	1,46	Noninflammatory female genital disorders	genitourinary
627	6,91024E-10	1,28	1,18	1,39	Menopausal and postmenopausal disorders	genitourinary
627.1	5,0507E-07	1,25	1,14	1,36	Postmenopausal bleeding	genitourinary
281.11	7,02891E-11	2,90	2,11	4,00	Pernicious anemia	hematopoietic
281.1	6,19969E-10	2,51	1,87	3,36	Megaloblastic anemia	hematopoietic
281	4,08108E-10	2,50	1,87	3,33	Other deficiency anemia	hematopoietic
286	5,94856E-06	1,96	1,46	2,62	Coagulation defects	hematopoietic
280.1	5,18512E-10	1,44	1,28	1,61	Iron deficiency anemias, unspecified or not due to blood loss	hematopoietic
280	5,87447E-10	1,42	1,27	1,59	Iron deficiency anemias	hematopoietic
285	1,21622E-09	1,37	1,24	1,52	Other anemias	hematopoietic
008.6	1,81141E-05	2,20	1,53	3,16	Viral Enteritis	infectious diseases
008	1,5524E-13	1,99	1,66	2,38	Intestinal infection	infectious diseases
008.5	3,1943E-10	1,97	1,60	2,43	Bacterial enteritis	infectious diseases
961.1	1,28401E-10	2,31	1,79	2,98	Poisoning/allergy of sulfonamides	injuries & poisonings

965	1,92174E-31	2,20	1,93	2,51	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
977	5,6101E-30	2,02	1,79	2,28	Personal history of allergy to medicinal agents	injuries & poisonings
960	1,49208E-69	1,82	1,70	1,95	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	1,23452E-52	1,77	1,64	1,90	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
835	3,31506E-11	1,37	1,25	1,51	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
300.9	1,50405E-07	15,19	5,50	41,94	Posttraumatic stress disorder	mental disorders
306	3,73354E-07	3,15	2,02	4,91	Other mental disorder	mental disorders
306.9	1,48659E-06	3,13	1,97	4,99	Tension headache	mental disorders
300	6,51031E-66	2,62	2,34	2,92	Anxiety disorders	mental disorders
296.22	6,664E-114	2,61	2,40	2,84	Major depressive disorder	mental disorders
296.2	4,3423E-114	2,61	2,40	2,83	Depression	mental disorders
296	2,7611E-115	2,58	2,38	2,80	Mood disorders	mental disorders
300.1	5,18776E-61	2,58	2,30	2,89	Anxiety disorder	mental disorders
300.12	2,80332E-08	2,49	1,81	3,44	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
292	2,23036E-06	1,78	1,40	2,26	Neurological disorders	mental disorders
318	1,04537E-11	1,64	1,42	1,89	Tobacco use disorder	mental disorders
729.1	1,34954E-10	4,83	2,99	7,81	Rheumatism, unspecified and fibrositis	musculoskeletal
729	4,74557E-10	3,53	2,37	5,25	Other disorders of soft tissues	musculoskeletal
724.2	1,75292E-06	2,83	1,85	4,33	Disorders of coccyx	musculoskeletal
722.9	4,72761E-09	2,75	1,96	3,85	Other and unspecified disc disorder	musculoskeletal
724.1	1,87603E-06	2,72	1,80	4,10	Disorders of sacrum	musculoskeletal
722	2,4402E-09	2,66	1,93	3,66	Intervertebral disc disorders	musculoskeletal
715	6,26438E-09	2,22	1,69	2,90	Other inflammatory spondylopathies	musculoskeletal
720	2,12648E-19	2,08	1,77	2,44	Spinal stenosis	musculoskeletal
721	8,11879E-11	2,02	1,63	2,50	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
740.9	1,70942E-44	1,98	1,80	2,18	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
720.1	5,75114E-13	1,97	1,64	2,37	Spinal stenosis of lumbar region	musculoskeletal
721.1	1,5979E-08	1,96	1,55	2,48	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
745	3,5432E-25	1,86	1,65	2,09	Pain in joint	musculoskeletal
717	3,70346E-06	1,86	1,43	2,41	Polymyalgia Rheumatica	musculoskeletal
740.2	8,27014E-23	1,86	1,64	2,10	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
738	5,02881E-07	1,77	1,42	2,21	Other acquired musculoskeletal deformity	musculoskeletal
726	1,03245E-33	1,68	1,55	1,83	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
742	2,15186E-05	1,62	1,30	2,02	Derangement of joint, non-traumatic	musculoskeletal
714	8,83107E-08	1,59	1,34	1,88	Rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies	musculoskeletal
727.6	3,47018E-07	1,57	1,32	1,86	Rupture of tendon, nontraumatic	musculoskeletal
714.1	8,4888E-06	1,52	1,26	1,82	Rheumatoid arthritis	musculoskeletal
726.1	3,66902E-13	1,49	1,34	1,66	Enthesopathy	musculoskeletal
727	3,20953E-11	1,43	1,29	1,59	Other disorders of synovium, tendon, and bursa	musculoskeletal

740	2,0064E-30	1,39	1,32	1,47	Osteoarthritis	musculoskeletal
740.11	1,61829E-08	1,34	1,21	1,48	Osteoarthritis, localized, primary	musculoskeletal
740.1	2,75667E-16	1,30	1,22	1,38	Osteoarthritis; localized	musculoskeletal
735	1,35848E-05	1,22	1,11	1,33	Acquired foot deformities	musculoskeletal
211	6,59427E-71	2,68	2,41	2,99	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	2,41398E-83	2,08	1,93	2,24	Benign neoplasm of colon	neoplasms
216	8,46126E-06	1,32	1,17	1,49	Benign neoplasm of skin	neoplasms
218.1	3,33709E-07	1,21	1,13	1,31	Uterine leiomyoma	neoplasms
218	3,43153E-07	1,21	1,13	1,30	Benign neoplasm of uterus	neoplasms
353	7,0469E-06	2,32	1,61	3,36	Nerve root and plexus disorders	neurological
327	7,29814E-07	2,15	1,59	2,92	Sleep disorders	neurological
340	1,031E-19	1,93	1,68	2,23	Migraine	neurological
351	3,28801E-34	1,67	1,54	1,82	Other peripheral nerve disorders	neurological
327.3	1,36512E-05	1,60	1,29	1,97	Sleep apnea	neurological
345	1,95567E-05	1,58	1,28	1,94	Epilepsy, recurrent seizures, convulsions	neurological
496.21	2,08519E-08	2,39	1,76	3,24	Obstructive chronic bronchitis	respiratory
496.2	2,5873E-08	2,37	1,75	3,21	Chronic bronchitis	respiratory
475	1,55E-13	2,07	1,70	2,51	Chronic sinusitis	respiratory
465.2	1,94621E-05	2,00	1,45	2,75	Acute pharyngitis	respiratory
470	1,55224E-15	1,98	1,67	2,34	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
516.1	3,75183E-06	1,97	1,48	2,62	Hemoptysis	respiratory
516	3,46172E-06	1,95	1,47	2,59	Abnormal sputum	respiratory
465	2,06458E-08	1,90	1,52	2,38	Acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites	respiratory
496	1,80486E-17	1,90	1,64	2,20	Chronic airway obstruction	respiratory
474	1,41413E-05	1,73	1,35	2,21	Acute and chronic tonsillitis	respiratory
473	4,60518E-06	1,69	1,35	2,12	Diseases of the larynx and vocal cords	respiratory
512.7	1,80919E-10	1,63	1,40	1,89	Shortness of breath	respiratory
512	5,52336E-11	1,62	1,41	1,88	Other symptoms of respiratory system	respiratory
480.1	2,22746E-08	1,60	1,35	1,88	Bacterial pneumonia	respiratory
480.11	9,04181E-07	1,53	1,29	1,82	Pneumococcal pneumonia	respiratory
480	8,90196E-07	1,41	1,23	1,62	Pneumonia	respiratory
368.9	1,67513E-05	2,36	1,60	3,49	Subjective visual disturbances	sense organs
389	1,59492E-08	1,59	1,35	1,86	Hearing loss	sense organs
368	8,59084E-06	1,53	1,27	1,84	Visual disturbances	sense organs
770	6,33214E-45	5,34	4,23	6,74	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	9,56056E-34	5,19	3,97	6,77	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	9,56056E-34	5,19	3,97	6,77	Chronic fatigue syndrome	symptoms
765	8,11521E-06	4,65	2,37	9,13	Cervical radiculitis	symptoms
761	2,24249E-11	2,73	2,03	3,67	Cervicalgia	symptoms

785	9,0977E-166	2,58	2,41	2,76	Abdominal pain	symptoms
764	1,21369E-11	2,34	1,83	3,00	Sciatica	symptoms
760	2,09196E-32	2,16	1,90	2,45	Back pain	symptoms
773	2,64945E-15	1,71	1,50	1,96	Pain in limb	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

Tabelle 11: Bonferroni-signifikante PheCodes, die mit dem Auftreten eines selbstberichteten RDS in männlichen Teilnehmenden assoziiert sind

Multivariate PheWAS-Analyse korrigiert für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnische Herkunft

Phäno- typ	p-Wert	OR	KI 1	KI 2	Beschreibung des Phänotyps	Erkrankungs- gruppe
427.9	3,58061E-09	2,14	1,66	2,76	Palpitations	circulatory system
455	2,17057E-13	1,96	1,64	2,34	Hemorrhoids	circulatory system
411.3	5,31107E-21	1,77	1,57	2,00	Angina pectoris	circulatory system
411.8	4,33098E-14	1,63	1,43	1,85	Other chronic ischemic heart disease, unspecified	circulatory system
427	2,30027E-08	1,48	1,29	1,70	Cardiac dysrhythmias	circulatory system
411	1,38579E-13	1,42	1,29	1,56	Ischemic Heart Disease	circulatory system
411.4	1,14264E-08	1,36	1,22	1,51	Coronary atherosclerosis	circulatory system
564.1	0	69,32	55,83	86,06	Irritable Bowel Syndrome	digestive
557	5,55307E-07	7,63	3,44	16,90	Intestinal malabsorption (non-celiac)	digestive
558	1,8068E-202	5,90	5,26	6,62	Noninfectious gastroenteritis	digestive
561	1,4958E-220	5,86	5,26	6,54	Symptoms involving digestive system	digestive
564	3,1849E-291	5,10	4,67	5,56	Functional digestive disorders	digestive
556.1	1,67783E-06	3,78	2,19	6,52	Ulceration of intestine	digestive
556	1,32485E-08	3,42	2,24	5,23	Ulceration of the lower GI tract	digestive
579.8	1,02957E-17	3,30	2,51	4,34	Nonspecific abnormal findings in stool contents	digestive
563	4,67332E-39	2,86	2,44	3,34	Constipation	digestive
569	5,31642E-20	2,86	2,28	3,58	Other disorders of intestine	digestive
560.4	5,67571E-09	2,83	2,00	4,02	Other intestinal obstruction	digestive
530.11	3,13836E-74	2,81	2,51	3,14	GERD	digestive
535.8	4,66583E-38	2,75	2,36	3,21	Other specified gastritis	digestive
530.2	6,69295E-07	2,65	1,81	3,90	Esophageal bleeding (varices/hemorrhage)	digestive
535.6	3,73011E-38	2,59	2,24	3,00	Duodenitis	digestive
535	1,36208E-96	2,59	2,37	2,83	Gastritis and duodenitis	digestive
560	1,31143E-11	2,58	1,96	3,39	Intestinal obstruction without mention of hernia	digestive
537	4,7136E-12	2,49	1,92	3,22	Other disorders of stomach and duodenum	digestive
530.1	2,23027E-96	2,49	2,28	2,71	Esophagitis, GERD and related diseases	digestive
530.14	7,41017E-43	2,49	2,18	2,83	Reflux esophagitis	digestive
564.9	7,41453E-50	2,48	2,20	2,79	Personal history of diseases of digestive system	digestive
530	2,25594E-95	2,41	2,22	2,62	Diseases of esophagus	digestive
573	1,57563E-05	2,40	1,61	3,58	Other disorders of liver	digestive

531.2	7,73442E-13	2,26	1,81	2,83	Gastric ulcer	digestive
531	5,88102E-22	2,23	1,89	2,63	Peptic ulcer (excl. esophageal)	digestive
531.3	5,24869E-10	2,20	1,71	2,81	Duodenal ulcer	digestive
550.2	3,04915E-61	2,19	2,00	2,41	Diaphragmatic hernia	digestive
578.8	1,33484E-32	2,17	1,91	2,47	Hemorrhage of rectum and anus	digestive
565.1	1,36956E-25	2,15	1,86	2,48	Anal and rectal polyp	digestive
571.5	4,73257E-08	2,11	1,61	2,75	Other chronic nonalcoholic liver disease	digestive
565	3,37079E-39	2,10	1,88	2,34	Anal and rectal conditions	digestive
550	1,06787E-59	2,02	1,86	2,20	Abdominal hernia	digestive
578	3,34688E-39	1,99	1,80	2,21	Gastrointestinal hemorrhage	digestive
574.12	4,70265E-08	1,96	1,54	2,50	Cholelithiasis with other cholecystitis	digestive
571	1,9208E-07	1,96	1,52	2,52	Chronic liver disease and cirrhosis	digestive
530.13	5,52519E-09	1,96	1,56	2,45	Barrett's esophagus	digestive
530.12	1,69781E-10	1,92	1,57	2,34	Ulcer of esophagus	digestive
578.9	1,89689E-11	1,89	1,57	2,27	Hemorrhage of gastrointestinal tract	digestive
574.1	3,07847E-12	1,79	1,52	2,11	Cholelithiasis	digestive
574	9,32486E-12 0,00001005 4	1,72	1,47	2,01	Cholelithiasis and cholecystitis	digestive
550.4		1,60	1,30	1,97	Umbilical hernia	digestive
271.3	2,65171E-06	11,44	4,14	31,6 2	Intestinal disaccharidase deficiencies and disaccharide malabsorption	endocrine/metaboli c
271	4,16104E-06	10,23	3,80	27,5 5	Disorders of carbohydrate transport and metabolism	endocrine/metaboli c
1002	5,26119E-22	2,79	2,26	3,43	Symptoms concerning nutrition, metabolism, and development	endocrine/metaboli c
278.1	3,54858E-09	1,65	1,40	1,95	Obesity	endocrine/metaboli c
278	3,24249E-09	1,65	1,40	1,95	Overweight, obesity and other hyperalimentation	endocrine/metaboli c
250.2	1,84327E-08	1,44	1,27	1,63	Type 2 diabetes	endocrine/metaboli c
272.11	1,43779E-14	1,42	1,30	1,55	Hypercholesterolemia	endocrine/metaboli c
272.1	8,5768E-15	1,41	1,29	1,54	Hyperlipidemia	endocrine/metaboli c
272	1,52821E-14	1,41	1,29	1,53	Disorders of lipid metabolism	endocrine/metaboli c
250	1,51792E-07	1,39	1,23	1,58	Diabetes mellitus	endocrine/metaboli c
596.5	1,21644E-05	2,39	1,62	3,53	Functional disorders of bladder	genitourinary
594.1	5,82412E-06	1,66	1,33	2,07	Calculus of kidney	genitourinary
608	3,43071E-06	1,62	1,32	1,99	Other disorders of male genital organs	genitourinary
585	7,77903E-06	1,55	1,28	1,87	Renal failure	genitourinary
596	2,08299E-09	1,54	1,34	1,78	Other disorders of bladder	genitourinary
594	1,05661E-05	1,49	1,25	1,78	Urinary calculus	genitourinary
285	6,49627E-06	1,52	1,27	1,82	Other anemias	hematopoietic
965	2,0849E-06	2,02	1,51	2,71	Poisoning by analgesics, antipyretics, and antirheumatics	injuries & poisonings
960	1,61175E-11	1,61	1,40	1,86	Poisoning by antibiotics	injuries & poisonings
960.2	3,19653E-09	1,56	1,35	1,81	Allergy/adverse effect of penicillin	injuries & poisonings
835	8,31392E-09	1,42	1,26	1,60	Internal derangement of knee	injuries & poisonings
300.12	4,92033E-07	4,06	2,35	7,00	Agoraphobia, social phobia, and panic disorder	mental disorders
300.1	1,07344E-24	2,86	2,34	3,50	Anxiety disorder	mental disorders
300	5,88109E-26	2,83	2,34	3,44	Anxiety disorders	mental disorders
296.22	2,74623E-38	2,68	2,31	3,12	Major depressive disorder	mental disorders

296.2	6,73995E-38	2,67	2,30	3,10	Depression	mental disorders
296	1,14785E-37	2,62	2,26	3,04	Mood disorders	mental disorders
721.1	3,07891E-07	2,71	1,85	3,98	Spondylosis without myelopathy	musculoskeletal
721	1,44712E-05	2,14	1,52	3,03	Spondylosis and allied disorders	musculoskeletal
740.9	2,89441E-10	1,81	1,51	2,18	Osteoarthritis NOS	musculoskeletal
720	1,69592E-06	1,80	1,41	2,29	Spinal stenosis	musculoskeletal
740.2	1,31637E-05	1,65	1,32	2,07	Osteoarthritis, generalized	musculoskeletal
726	2,84875E-08	1,49	1,29	1,71	Peripheral enthesopathies and allied syndromes	musculoskeletal
740	2,43785E-09	1,33	1,21	1,46	Osteoarthritis	musculoskeletal
211	2,19493E-20	2,40	1,99	2,89	Benign neoplasm of other parts of digestive system	neoplasms
208	1,12512E-66	2,24	2,04	2,45	Benign neoplasm of colon	neoplasms
214	1,51934E-06	1,54	1,29	1,83	Lipoma	neoplasms
340	2,14367E-19	3,72	2,79	4,95	Migraine	neurological
327.3	2,01566E-14	1,95	1,64	2,31	Sleep apnea	neurological
351	8,34649E-07	1,57	1,31	1,87	Other peripheral nerve disorders	neurological
475	3,36641E-07	2,02	1,54	2,64	Chronic sinusitis	respiratory
512.7	1,29278E-09	1,94	1,57	2,41	Shortness of breath	respiratory
496	2,54457E-12	1,94	1,61	2,34	Chronic airway obstruction	respiratory
470	2,15426E-12	1,88	1,57	2,23	Septal Deviations/Turbinate Hypertrophy	respiratory
512	1,723E-08	1,84	1,49	2,28	Other symptoms of respiratory system	respiratory
770	8,85069E-11	5,85	3,43	9,99	Myalgia and myositis unspecified	symptoms
798	7,68306E-06	3,76	2,10	6,71	Malaise and fatigue	symptoms
798.1	7,68306E-06	3,76	2,10	6,71	Chronic fatigue syndrome	symptoms
785	3,85787E-49	2,60	2,29	2,96	Abdominal pain	symptoms
760	6,79824E-09	1,90	1,53	2,36	Back pain	symptoms

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RDS, Reizdarmsyndrom

9. Auflistung eigener Publikationen

1. Schneider CV, Hehl L, Creasy KT, Vitali C, Vell MS, Vujkovic M, Park J, Scorletti E, **Seeling KS**, Rendel MD, Conlon DM, Huang H, Zandvakili I, Valmiki S; Regeneron Center; Schneider KM, Hussain MM, Rader DJ. A coding variant in the microsomal triglyceride transfer protein reduces both hepatic steatosis and plasma lipids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Jul;58(2):238-249. doi: 10.1111/apt.17566. Epub 2023 May 29. PMID: 37248657.
2. Vell MS, Loomba R, Krishnan A, Wangensteen KJ, Trebicka J, Creasy KT, Trautwein C, Scorletti E, **Seeling KS**, Hehl L, Rendel MD, Zandvakili I, Li T, Chen J, Vujkovic M, Alqahtani S, Rader DJ, Schneider KM, Schneider CV. Association of Statin Use With Risk of Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Mortality. *JAMA Netw Open.* 2023 Jun 1;6(6):e2320222. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20222. PMID: 37358849; PMCID: PMC10293910.
3. Vell MS, Creasy KT, Scorletti E, **Seeling KS**, Hehl L, Rendel MD, Schneider KM, Schneider CV. Omega-3 intake is associated with liver disease protection. *Front Public Health.* 2023 Jul 19;11:1192099. doi: 10.3389/fpubh.2023.1192099. PMID: 37538264; PMCID: PMC10394692.
4. Vell MS, Krishnan A, Wangensteen K, Serper M, **Seeling KS**, Hehl L, Rendel MD, Zandvakili I, Vujkovic M, Scorletti E, Creasy KT, Trautwein C, Rader DJ, Alqahtani S, Schneider KM, Schneider CV. Aspirin is associated with a reduced incidence of liver disease in men. *Hepatol Commun.* 2023 Sep 15;7(10):e0268. doi: 10.1097/HC9.0000000000000268. PMID: 37708453; PMCID: PMC10503677.
5. Hehl L, Creasy KT, Vitali C, Scorletti E, **Seeling KS**, Vell MS, Rendel MD, Conlon D, Vujkovic M, Zandvakili I, Trautwein C, Schneider KM, Rader DJ, Schneider CV; Regeneron Genetics Center. A genome-first approach to variants in MLXIPL and their association with hepatic steatosis and plasma lipids. *Hepatol Commun.* 2024 Apr 26;8(5):e0427. doi: 10.1097/HC9.0000000000000427. PMID: 38668731.
6. Rendel MD, Vitali C, Creasy KT, Zhang D, Scorletti E, Huang H, **Seeling KS**, Park J, Hehl L, Vell MS, Conlon D, Hayat S; Regeneron Center; Phillips MC, Schneider KM, Rader DJ, Schneider CV. The common p.Ile291Val variant of ERLIN1 enhances TM6SF2 function and is associated with protection against MASLD. *Med.* 2024 Aug 9;5(8):963-980.e5. doi: 10.1016/j.medj.2024.04.010. Epub 2024 May 21. PMID: 38776916.

10. Danksagung

Zunächst möchte ich besonders Frau Prof. Dr. med. Carolin Schneider für die Vergabe des Themas meiner Dissertation und die fachliche Unterstützung und Geduld danken. Ihre wertvollen Ratschläge und ihr Vertrauen haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ein herzlicher Dank gilt auch meinen Mit-Doktorandinnen, für den inspirierenden Austausch und die angenehme Zusammenarbeit.

Besonders danke ich meiner Familie und meinem Freund, Joshua Bertsch, für sie emotionale Unterstützung und den Rückhalt während des gesamten Projektes und darüber hinaus.

11. Erklärung zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

- bei mir, **Katharina-Sophie Seeling, aktuell wohnhaft Burgaltendorfer Straße 2, 45529 Hattingen und**
- in der **Medizinischen Klinik III** des Universitätsklinikums Aachen **und**
- bei meiner Betreuerin, **Prof. Dr. med. Carolin V. Schneider, Medizinische Klinik III** des Universitätsklinikums Aachen

hinterlegt sind.

12. Erklärung über den Eigenanteil

Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, **Katharina-Sophie Seeling** an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation „**Populationsbasierte und metabolomische Auswertung der Morbidität und Mortalität bei Reizdarmpatienten**“

dargestellten Ergebnisse erhoben habe:

Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind.

	Doktorandin Katharina- Sophie Seeling	Prakt. Betreuerin und Doktormutter Prof. Dr. med. Carolin Victoria Schneider	Mitwirkende der UKB	Summe (%)
Studienüberwachung		100		100
Studiendesign/Konzeption	80	20		100
Datenerhebung			100	100
Datenauswertung	90	10		100
Durchführung der Analysen in der UKB	100			100
Statistische Auswertung in der UKB	100			100
Bereitstellung von Materialien		50	50	100
Interpretation der Datenauswertung	80	20		100

Unterschrift Katharina-Sophie Seeling

Als Betreuerin der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Katharina-Sophie Seeling.

Unterschrift Prof. Dr. med. Carolin Victoria Schneider