

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Demographie und Klinik des Polyglandulären Autoimmunsyndroms

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marie Kuschnereit
aus Hamburg

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Meiner Familie, meinen Freunden

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund der Studie.....	1
1.2 Ziel der Studie.....	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen	3
2.2 Polyglanduläres Autoimmunsyndrom.....	4
2.3 Erkrankungskomponenten des PGA II – IV	8
2.3.1 Morbus Addison	8
2.3.2 Hashimoto Thyreoiditis.....	8
2.3.3 Morbus Basedow	9
2.3.4 Diabetes mellitus Typ 1	10
2.3.5 Hypogonadismus	11
2.3.6 Hypopituitarismus.....	11
2.3.7 Hypoparathyreoidismus	12
2.4 Das juvenile PGA.....	13
2.5 Das adulte PGA.....	14
2.5.1 Das PGA II	14
2.5.2 Das PGA III	15
2.5.3 Das PGA IV	15
3 Methoden	16
3.1 Patienten	16
3.1.1 Patientenkollektiv	16
3.1.2 Subgruppen.....	18
3.2 Statistische Methodik.....	19
3.3 Literaturrecherche.....	20

4	Ergebnisse	21
4.1	Gesamtkollektiv	21
4.2	Hauptpatienten	22
4.2.1	Geschlechterverteilung	23
4.2.2	Altersverteilung	24
4.2.3	Alter bei Ersterkrankung.....	25
4.2.4	Manifestationsalter	26
4.2.5	Latenz	28
4.2.6	Erkrankungskomponenten	29
4.2.7	Begleiterkrankungen	30
4.3	Hauptpatienten Subkollektive	31
4.3.1	PGA-Typ II.....	31
4.3.2	PGA-Typ III.....	32
4.3.3	PGA-Typ IV	33
4.4	Kollektiv der Angehörigen	35
4.5	„Familien-Dreiecke“	37
5	Diskussion	39
5.1	Gesamtkollektiv der Hauptpatienten	39
5.2	PGA-Subtypen II – IV	42
5.3	Angehörigenkollektiv.....	45
5.4	Fazit.....	47
6	Zusammenfassung	48
7	Literaturverzeichnis	50
8	Anhang	58
8.1	Erklärung	58
8.2	Danksagung	59
8.3	Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

AIE	Autoimmunerkrankung
AISE	Autoimmune Schilddrüsenerkrankung
Ak	Antikörper
AngK	Angehörigenkollektiv
APECED	Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy; PGA-Typ I
CAG	Chronische Autoimmungastritis
CaSR	Kalziumsensitiver Rezeptor
DM1/DM	Diabetes mellitus Typ 1
EO	Endokrine Orbitopathie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HbA1c	Glykohämoglobin
GAD	Glutamat-Decarboxylase
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HG	Hypogonadismus
HT	Hashimoto Thyreoiditis
HP	Hauptpatient
HPA	Hypoparathyreoidismus
HPI	Hypopituitarismus
IA2	Tyrosinphosphatase
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
MA	Morbus Addison
MB	Morbus Basedow
MHC	Major-Histocompatibility-Complex
MGA	Monoglanduläre Autoimmunerkrankung
MGA II	Monoglanduläre Autoimmunerkrankung + NGA
NGA	Nicht-glanduläre Autoimmunerkrankung
NNR	Nebennierenrinde
NNR-AK	Nebennierenrinden-Autoantikörper
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
PGA I-IV	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I-IV
POI	Primäre Ovarialinsuffizienz

RA	Rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Tg	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vergleich der PGA-Subkollektive: Juveniles PGA vs. Adultes PGA	6
Tabelle 2:	Strukturen, gegen die bei der jeweiligen glandulären AIE Autoantikörper (AAK) gebildet werden	7
Tabelle 3:	Klinische Symptome und Diagnostische Kriterien der einzelnen glandulären AIEs.....	17
Tabelle 4:	Subkollektive (PGA II – IV) der Hauptpatienten: Anzahl, Geschlecht, Alter (+/- Standardabweichung)	21
Tabelle 5:	Der Mittelwert (und Standardabweichung) des Alters bei Manifestation der ersten glandulären AIE getrennt nach Geschlecht	25
Tabelle 6:	Der Mittelwert (und Standardabweichung) des Alters bei Manifestation des PGAs getrennt nach Geschlecht.....	26
Tabelle 7:	Subkollektive des PGA-Angehörigenkollektivs mit Anzahl und Alter (Standardabweichung).....	35
Tabelle 8:	Subkollektive der Angehörigen. Aufteilung nach Erkrankung.....	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht glandulärer und nicht-glandulärer AIEs. Links sieht man häufige endokrine und rechts häufige nicht-endokrine AIEs.	4
Abbildung 2:	Verteilung der PGA-Hauptpatienten in die Subkollektive	22
Abbildung 3:	Geschlechterverteilung der PGA-Hauptpatienten (n= 228) mit deutlicher Dominanz des weiblichen Geschlechts.	23
Abbildung 4:	Altersverteilung des Gesamtkollektivs der Hauptpatienten	24
Abbildung 5:	Übersicht des Alters bei Manifestation der ersten Erkrankungskomponente des jeweiligen PGA-Subkollektivs	26
Abbildung 6:	Altersverteilung bei Manifestation des PGA-Vollbilds	27
Abbildung 7:	Übersicht des Alters bei PGA-Manifestation mit Unterteilung in die drei Subkollektive.	28
Abbildung 8:	Die häufigsten glandulären AIEs des Hauptpatientenkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	29
Abbildung 9:	Nicht-glanduläre Begleiterkrankungen autoimmuner Genese.....	30
Abbildung 10:	Anzahl der Patienten des PGA-II-Kollektivs mit der jeweiligen AIE	31
Abbildung 11:	Anzahl der Patienten des PGA-III-Kollektivs mit der jeweiligen AIE	33
Abbildung 12:	Anzahl der Patienten des PGA-IV-Kollektivs mit der jeweiligen AIE	34
Abbildung 13:	Die Angehörigenkollektive aufgeteilt nach kranken und gesunden Personen.....	36
Abbildung 14:	Familienkonstellation. M = Mutter, V = Vater, K = Kind (Sohn/Tochter)	37

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Die Hauptaufgabe des Immunsystems ist das Erkennen und Eliminieren von körperfremden Material, um den Körper vor Infektionen zu schützen (1). Ist der Organismus nicht in der Lage körpereigene von körperfremden Strukturen zu unterscheiden, spricht man von dem Verlust der immunologischen Toleranz und es kann zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung (AIE) kommen (2).

Wenn endokrine Organe vom Immunsystem angegriffen werden, kann dies zu einer glandulären Dysfunktion führen.

Sobald mindestens zwei autoimmune Endokrinopathien vorliegen, spricht man von einem Polyglandulärem Autoimmunsyndrom (PGA).

Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom beinhaltet ein weites Spektrum von autoimmunen Endokrinopathien.

Aus der Konstellation der Endokrinopathien ergibt sich der PGA-Typ I – IV.

- Typ I: juveniler Typ /APECED-Syndrom
- Typ II: Morbus Addison + glanduläre Autoimmunerkrankung
- Typ III: Diabetes mellitus Typ 1 + Autoimmunthyreopathie
- Typ IV: Sonstige Kombinationen glandulärer Autoimmunerkrankungen (3)

Eine polyglanduläre Autoimmunität kann mit einigen Begleiterkrankungen und Komplikationen einhergehen, was eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung nötig macht (4).

Mittels Vergleich der Subgruppen eines repräsentativen PGA-Patientenkollektivs sollen die Unterschiede der Demographie und des klinischen Spektrums der einzelnen Subgruppen hervorgehoben werden.

1.2 Ziel der Studie

In dieser retrospektiven Arbeit soll die Demographie und das klinische Spektrum der Subkollektive des adulten Polyglandulären Autoimmunsyndroms (Typ II, III und IV) an einem repräsentativen Kollektiv beschrieben werden.

Anhand dessen sollen die einzelnen PGA-Subtypen klar voneinander differenziert und miteinander verglichen werden, um ihre definierenden Charakteristika hervorzuheben.

Außerdem wird in dieser Arbeit ein ebenfalls sehr großes Kollektiv an Angehörigen der betroffenen PGA-Patienten epidemiologisch bzw. sofern sie auch von einer Erkrankung betroffen sind klinisch, vorgestellt.

Durch diese Arbeit soll das Verständnis für den Zusammenhang zwischen einer einzelnen glandulären Autoimmunerkrankung und der Entstehung eines polyglandulären Autoimmunsyndroms vertieft werden.

Die Bedeutung einer polyglandulären Autoimmunität soll hervorgehoben werden, indem Risikofaktoren für eine polyglanduläre Autoimmunität, bezogen auf die Entstehung, klinische Manifestation und den Verlauf beschrieben werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen

Unter Autoimmunität versteht man eine Immunantwort des Körpers auf körpereigenes Gewebe. Autoimmunerkrankungen sind ein pathologischer Zustand bei denen es zu einer spezifischen Immunantwort des adaptiven Immunsystems kommt.

Im menschlichen Organismus sind normalerweise sowohl T-Zellen als auch B-Zellen an einer Autoimmunantwort gegen ein Selbstantigen beteiligt (5, 6).

Das Auftreten von Autoantikörpern ist für gewöhnlich der erste Schritt zur Identifizierung einer Autoimmunerkrankung, auch wenn sie nicht zwingend der Auslöser der Erkrankung sein müssen.

Bei immunkompetenten Menschen können Autoantikörper auch während Infektionen, Krebsleiden oder bei Verletzungen vorkommen. Das alleinige Vorliegen von erhöhten Autoantikörpern beweist jedoch noch nicht das Vorliegen einer AIE. Autoantikörper können schon viele Jahre vor der Diagnose einer AIE vorhanden sein, wie zum Beispiel bei einem Systemischen Lupus Erythematodes (SLE), Rheumatoider Arthritis (RA) oder dem Diabetes mellitus Typ 1 (DM1). Zusammen mit genetischer Information oder der Familienanamnese, kann das Vorliegen von Autoantikörpern hoch prädiktiv für das spätere Auftreten einer AIE sein (7, 8).

2.2 Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

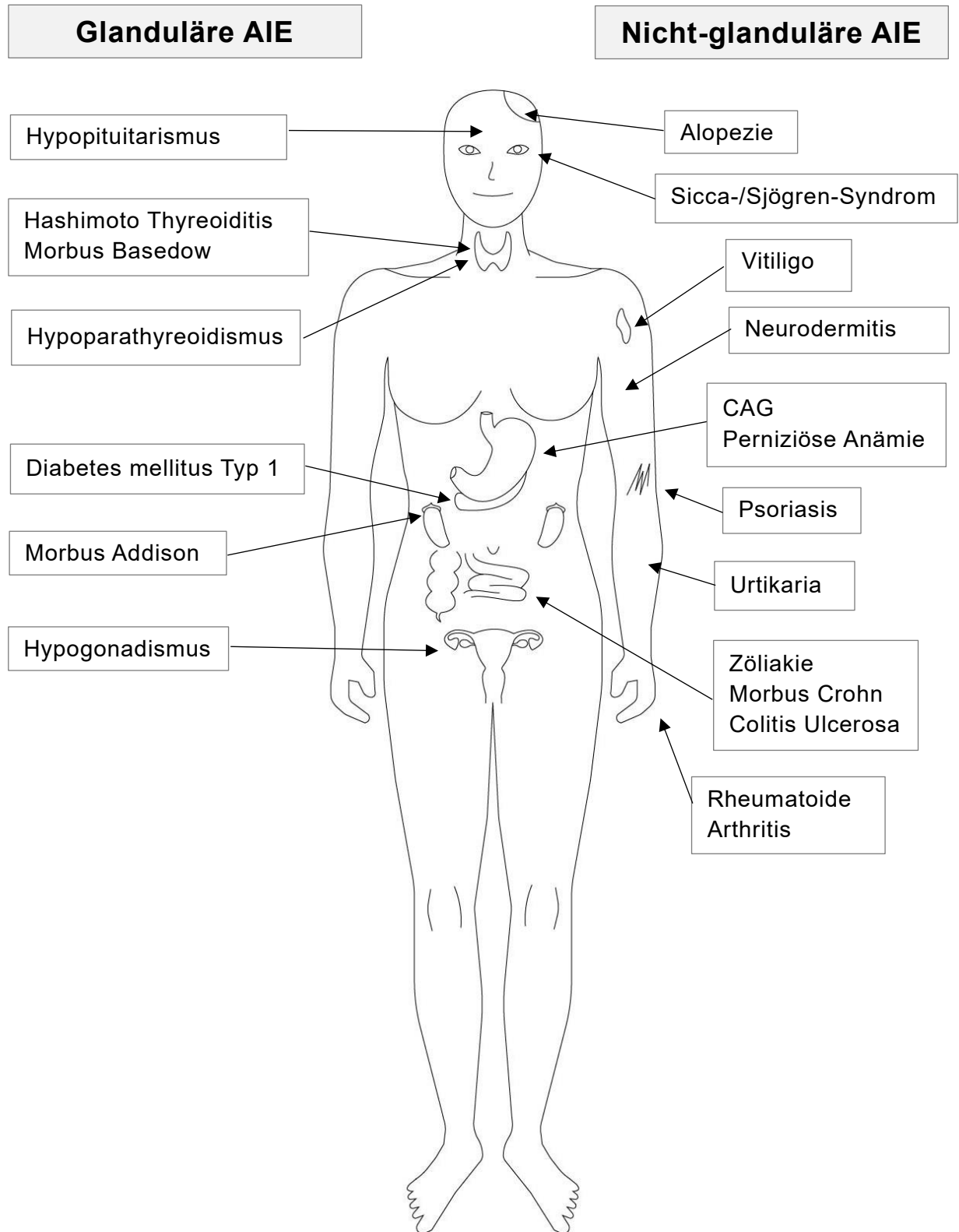


Abbildung 1: Übersicht glandulärer und nicht-glandulärer AIEs. Links sieht man häufige endokrine und rechts häufige nicht-endokrine AIEs.

Das Autoimmune Polyglanduläre Syndrom umfasst eine mannigfaltige Gruppe von glandulären Dysfunktionen bedingt durch einen autoimmunen Schädigungsmechanismus. Neben den glandulären Autoimmunerkrankungen, kann es auch zu nicht-glandulären Autoimmunerkrankungen (NGA) kommen. Beispiele hierfür sind: Chronische Autoimmungastritis (CAG), Alopecie, Vitiligo, Zöliakie, Neurodermitis, systemischer Lupus erythematoses (SLE) und rheumatoide Arthritis (RA).

Das Versagen mehrerer endokriner Drüsen wurde zunächst durch Schmidt et al. im Jahr 1926 beschrieben, der eine Kombination aus einer autoimmunen Hypothyreose (Hashimoto Thyreoiditis, HT) und einer Nebenniereninsuffizienz autoimmuner Genese (Morbus Addison, MA) beobachtete.

Heute können diese Syndrome einmal in die seltene monogenetische Form (APECED, PGA I) und in die häufigeren polygenetischen Varianten PGA II – IV (nach Kahaly et al.), je nach Kombination der einzelnen Erkrankungskomponenten, eingeteilt werden.

	PGA I	PGA II - IV
Hauptmanifestation	MA, Hypoparathyreoidismus, Mukokutane Kandidiasis	MA, AISE, DM1, Hypoparathyreoidismus, Hypogonadismus, Hypopituitarismus
Assoziierte Manifestationen	AISE, DM1, CAG, Vitiligo, Alopecie, Hypogonadismus, Autoimmunhepatitis, Keratokonjunktivitis	CAG, Alopecie, Vitiligo, Zöliakie, Neurodermitis. SLE, RA
Manifestationsalter	Kindheit	ab Adoleszenz
Inzidenz	< 1:100000/Jahr	1–2:100000/Jahr
Verhältnis (M:W)	3:4	1:3
Komplikationen	Addison Krise, Hypo- calcämische Krise, Krebs in Mund und Ösophagus	Addison Krise, diabetische Komplikationen
Genetik	monogenetisch	polygenetisch
Autoantikörper	Anti-Interferon omega und alpha (>95%)	Organspezifische Ak

Tabelle 1: Vergleich der PGA-Subkollektive: Juveniles PGA vs. Adultes PGA (9, 10)

Autoimmune Polyendokrine Syndrome sind durch zirkulierende Autoantikörper und lymphozytäre Infiltration des betroffenen Gewebes bzw. Organs charakterisiert (mit Ausnahme des Morbus Basedows), was letztendlich zum Verlust der Organfunktion führt.

Das Krankheitsbild kann ab der frühen Kindheit bis ins hohe Alter auftreten und neue Komponenten des Syndroms können jederzeit hinzukommen.

Es gibt deutliche Variationen bezüglich der Häufigkeit und Muster der Autoimmunität bei betroffenen Patienten und deren Familien. Das Risiko, eine der vielen verschiedenen organspezifischen Autoimmunerkrankungen zu entwickeln, ist wahrscheinlich bedingt durch die Kombination aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren (3, 9, 11).

Glanduläre Autoimmunerkrankung	Autoantikörper gegen
Morbus Addison	P450 Cytochrome
Hashimoto Thyreoiditis	TPO, Tg
Morbus Basedow	TSH Rezeptor, TPO
Diabetes mellitus Typ 1	Inselzellen, GAD, IA2, Insulin
Hypogonadismus	17- α -Hydroxylase
Hypoparathyreoidismus	Calciumsensitiver Rezeptor

Tabelle 2: Strukturen, gegen die bei der jeweiligen glandulären AIE Autoantikörper (AAK) gebildet werden (12)

2.3 Erkrankungskomponenten des PGA II – IV

2.3.1 Morbus Addison

Morbus Addison (MA) ist eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI). Hierbei kommt es zur Zerstörung der Nebennierenrinde durch Antikörper, v.a. 21-Hydroxylase-Ak, dem Schlüsselenzym der Steroidsynthese. Die Prävalenz in Europa wird auf 93-220/1000000 geschätzt.

Klinisch macht sich die Erkrankung erst dann bemerkbar, wenn etwa 90 Prozent der Nebennierenrinde (NNR) bereits zerstört sind. Zu den Leitsymptomen einer manifesten NNRI zählen: Schwäche, Hyperpigmentierung der Haut, Gewichtsverlust und niedriger arterieller Blutdruck (13, 14).

Die Therapie besteht in einer lebenslangen und möglichst physiologischen, dem zirkadianen Rhythmus angepassten Substitution von Glukokortikoiden und Mineralkortikoiden (15).

Patienten mit einer autoimmun bedingten NNRI im Rahmen des PGA sind zu 70 Prozent weiblich. Solange eine isolierte NNRI vorliegt sind die Patienten in den ersten beiden Lebensdekaden vor allem männlich (71 Prozent), in der 3. Lebensdekade sind die Geschlechter gleichermaßen vertreten und danach ist vor allem das weibliche Geschlecht mit 81 Prozent dominant vertreten (16).

Schätzungsweise 50 bis 65 Prozent der Patienten mit autoimmunbedingter NNRI haben eine oder mehrere endokrine AIEs. Andererseits entwickeln Patienten mit den häufigeren AIEs, wie Diabetes mellitus Typ 1, Hashimoto Thyreoiditis oder Morbus Basedow eher selten eine NNRI (14, 17-19).

2.3.2 Hashimoto Thyreoiditis

Die Hashimoto Thyreoiditis ist weltweit die häufigste Ursache der Hypothyreose. Eine Schilddrüsenunterfunktion kommt bei bis zu 10 Prozent der Bevölkerung vor. Die Prävalenz ist steigend im Alter (20). Die Erkrankung ist klinisch charakterisiert durch ein allmähliches Schilddrüsenversagen, mit oder ohne Struma Entwicklung, bedingt durch autoimmunvermittelte Zerstörung des Schilddrüsenorgans (Autoantikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO-Ak) und Thyreoglobulin (TAK)). Histologisch ist eine lymphozytäre Infiltration des Parenchyms erkennbar (21).

Zunächst kann es zu einer temporären Hyperthyreose kommen, die dann zu einer subklinischen Manifestation der HT mit einhergehendem serologischem Anstieg von Thyreotropin (TSH) bei noch hinreichender Hormonausschüttung (Triiodthyronin und Thyroxin) führt. Das Vollbild der Erkrankung ist eine substituionspflichtige Hypothyreose (22).

Symptomatisch geht eine Hypothyreose mit einer Verlangsamung von Stoffwechselprozessen einher, welches sich unter anderem durch Müdigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme und Bradykardie bemerkbar machen kann.

Die Prävalenz der HT beträgt 8:1000 und die jährliche Inzidenz 350-448/100.000 (23, 24).

Die Hashimoto Thyreoiditis ist in erster Linie eine Erkrankung der Frau mit einem Geschlechterverhältnis von 7:1; ebenso kann die Erkrankung auch bei Kindern auftreten (25).

2.3.3 Morbus Basedow

Morbus Basedow ist eine Autoimmunthyreopathie, bei der klinisch meist eine Hyperthyreose dominiert. Die durch die Hyperthyreose bedingten Symptome können Gewichtsabnahme, Tachykardie, Durchfall, Hyperhidrosis, Wärmeintoleranz und Nervosität sein (26).

Ursächlich ist die Produktion von Autoantikörpern (IgG-Typ) gegen den TSH-Rezeptor (TSH-Rezeptor-Antikörper, TRAK) auf den Follikelzellen der Schilddrüse, dies führt zu einer Stimulation der Schilddrüsenhormone (Triiodthyronin, T3 und Tetraiodthyronin, T4), Synthese und Sekretion, sowie zum Wachstum des Schilddrüsengewebes (Struma) (27).

Desweiteren kann durch die Stimulation von TSH-Rezeptoren auf Bindegewebszellen der Orbita, Hautzellen und Herzmuskelzellen eine endokrine Orbitopathie (EO), Dermatopathie (lokales Myxödem) bzw. eine Kardiomyopathie entstehen (28).

Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 20 bis 50 Fällen pro 100.000 Personen.

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, allerdings ist eine Manifestation in jedem Alter möglich. Das Lebenszeitrisko beträgt bei Frauen 3% und 0.5% bei Männern (29).

Die Diagnose eines MB ergibt sich aus einer biochemisch bestätigten Schilddrüsenüberfunktion, positiven TSH-Rezeptor-Antikörpern, einer im Ultraschall festgestellten hypervaskulären Schilddrüse und einer assoziierten Orbitopathie.

Patienten mit einem neu diagnostiziertem MB werden normalerweise zunächst medikamentös behandelt. Das Medikament der Wahl ist Methimazol, welches zunächst für ein bis anderthalb Jahre angewendet wird. Bei erfolgloser Therapie bzw. persistierend hohen TSH-R-Ak, kommen eine Radioiodtherapie oder eine Thyreodektomie zum Einsatz (30).

2.3.4 Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) ist eine Autoimmunerkrankung, welche auf einem Mangel an Insulin infolge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas beruht (31).

Als Ursache des Prozesses gilt die Kombination aus erblicher Veranlagung und äußeren Faktoren (z.B. Virusinfektionen mit Coxsackie B), welcher normalerweise viele Monate bis Jahre zunächst asymptomatisch voranschreitet. Markergene dieser Erkrankung bestehen von Geburt an. Es konnten bereits viele verschiedene Suszeptibilitäts-gene, die mit dieser Erkrankung assoziiert werden, identifiziert werden.

Immunologische Marker (beispielsweise Autoantikörper gegen Pankreasinsellzellen, Glutamatdecarboxylase, Tyrosinphosphatase oder Insulin) lassen sich nach Beginn des Autoimmunprozesses detektieren. Metabolische Veränderungen erscheinen erst wenn, bereits ein Großteil der Betazellen des Pankreas (ca. 80%) zerstört sind (32).

Die Folge des autoimmunbedingten Untergangs der insulinproduzierenden Betazellen ist ein absoluter Insulinmangel, welcher dazu führt, dass Glukose nicht mehr im ausreichendem Maße aus dem Blut in die Körperzellen transportiert wird. Die resultierenden Symptome sind Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust, Hyperglykämien bis hin zur Diabetischen Ketoazidose (33).

Die Therapie des DM1 besteht neben einer lebenslangen und möglichst physiologischen Substitution von Insulin in einer Ernährungsumstellung und körperlicher Bewegung (34).

Ein DM1 kann in jedem Alter auftreten, allerdings gibt es einen Gipfel der Inzidenz im Pubertätsalter (35). Bei den meisten AIE ist das weibliche Geschlecht stärker

vertreten. Dies ist beim DM1 anders, hier wird ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis beschrieben (36). Die Inzidenz des DM1 variiert weltweit (37). Die angeblich höchste Inzidenz des "juvenilen" DM1 besteht in Finnland und Sardinien, wo 37-65/100000 Kindern (jünger als 15 Jahre) betroffen sind. Damit besteht in diesen Ländern eine 20-fach höhere Inzidenz als in Venezuela oder Regionen in China, wo die niedrigste Inzidenz (0,1 – 1,9/100.000 Kinder) beobachtet wurde (38-40).

Bei an DM1 erkrankten Patienten konnten Assoziationen zu weiteren AIEs festgestellt werden. Die drei am häufigsten assoziierten AIEs waren: Autoimmunthyreopathien, chronische Autoimmungastritis und Zöliakie (41, 42).

2.3.5 Hypogonadismus

Unter Hypogonadismus versteht man eine Unterfunktion der Gonaden. Eine der Ursachen hierfür ist ein autoimmunes Geschehen (43).

Der Hypogonadismus beim Mann bezieht sich auf eine Reduktion von einer oder beiden der zwei Hauptfunktionen des Hodens, der Produktion von Sperma und Testosteron. Symptomatisch kommt es dann zu einer Einschränkung der Potenz, sowie Müdigkeit und Antriebslosigkeit (44). Viele Männer, die von einer idiopathischen Infertilität betroffen sind, haben Spermaantikörper. Es ist noch nicht letztendlich bekannt, ob diese Autoantikörper das Ergebnis eines autoimmunen Prozesses sind oder die Folge eines anderen Schädigungsmechanismus (45).

Der primäre Hypogonadismus bei Frauen ist eine Ovarialinsuffizienz, die durch eine Störung des Zyklus (Oligomenorrhoe und/oder Amenorrhoe), eine erhöhte Serum-FSH-Konzentration und erniedrigte Serum-Estradiol-Konzentration, sowie Östrogenmangel mit Symptomen wie Hitzewallungen und Scheidentrockenheit charakterisiert ist (46, 47).

Junge Frauen, die von einer spontanen primären Ovarialinsuffizienz (POI) betroffen sind, haben ein erhöhtes Risiko eine autoimmune NNRI zu entwickeln (48).

2.3.6 Hypopituitarismus

Beim Hypopituitarismus kommt es zu einer verminderten Sekretion der Hypophysenhormone. Eine Ursache hierfür ist die Hypophysitis. Hierbei handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer Entzündung der Hypophyse kommt.

Histologisch lassen sich diffuse Ansammlungen von mehrkernigen Riesenzellen und Histozyten mit einem Randsaum aus Lymphozyten und Plasmazellen erkennen.

Von der seltenen Erkrankung sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen. Sie kann durch Übelkeit, Erbrechen, Diabetes insipidus und Hyperprolaktinämie in Erscheinung treten (49).

2.3.7 Hypoparathyreoidismus

Das Parathormon ist eines der wichtigsten Hormone des Kalziumhaushalts mit direktem Effekt auf Knochen und Niere.

Ca. 20 Prozent des erworbenen Hypoparathyreoidismus im Erwachsenenalter basieren auf einem autoimmunen Prozess (50).

Die immunvermittelte Zerstörung der Nebenschilddrüsen resultiert typischerweise in einem dauerhaften Hypoparathyreoidismus. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus kann eine Komponente des PGA-Typ 1 (APECED) sein. Es ist eine Folge einer Mutation im AIRE-Gen, in diesem Fall kommt es während der Kindheit oder jungem Erwachsenenalter zum Hypoparathyreoidismus (51).

Ein Hypoparathyreoidismus als Folge von aktivierenden Antikörpern gegen den kalzi-umsensitiven Rezeptor (CaSR) kommt sowohl isoliert oder im Rahmen eines PGAs vor. Diese Antikörper senken die Parathormon-Sekretion, aber scheinen nicht destruktiv zu sein (51-53).

Die Symptome sind abhängig von Ausmaß und Chronizität der Hypokalzämie. Eine akute Hypokalzämie steigert die periphere neuromuskuläre Erregbarkeit und geht mit Symptomen einher, die von milden Parästhesien, Muskelkrämpfen und QT-Zeit-Veränderungen bis hin zu lebensbedrohlichen Krampfanfällen und komplexen Herzrhythmusstörungen reichen können. Langfristig kann es u.a. zu neuropsychiatrischen Symptomen, Stammganglienverkalkungen, Katarakt und Nephrokalzinose kommen (54-56).

2.4 Das juvenile PGA

Der PGA-Typ I manifestiert sich bereits in der Kindheit und wird aufgrund dessen auch als das juvenile PGA bezeichnet. Eine weitere Bezeichnung der Erkrankung beruht auf seiner klinischen Präsentation und lautet „autoimmune polyendocrinopathy-candidiasisectodermal dystrophy“ (APECED). Die Erkrankung ist mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 1-2:100.000 sehr selten.

Das PGA I ist eine monogenetische, autosomal rezessive Erkrankung und beruht auf bislang über 50 bekannten Mutationen des „autoimmune regulator“- (AIRE)-Gens auf Chromosom 21 (57, 58).

Obwohl das Syndrom einem monogenetischen Erbgang folgt, kann die klinische Ausprägungsform sehr variabel sein (59). Die Manifestation der ersten Erkrankungskomponente des PGA I kann zwischen dem 2. Lebensmonat und vor dem 18. Lebensjahr auftreten. Oft liegt das Vollbild einer Polyendokrinopathie schon vor dem 15. Lebensjahr vor (60, 61). Häufig beginnt die Erkrankung mit einer *Candida albicans* Infektion der (Schleim-)Haut, durch das selektive T-Zell-Versagen gegen den Erreger (62). Die weiteren Erkrankungskomponenten folgen meist sequenziell. Zu ihnen zählen ein autoimmuner Hypoparathyreoidismus und ein MA. Weitere AIE wie ein primärer Hypogonadismus oder ein DM1 können hinzukommen. Die Diagnose erfolgt klinisch, sofern zwei der drei klassischen Erkrankungskomponenten vorliegen (63, 64).

2.5 Das adulte PGA

Das adulte PGA lässt sich, je nach Kombination der einzelnen glandulären AIE, in drei Subkollektive unterteilen (PGA II – IV). Die Inzidenz wird je nach Quelle zwischen 1,4-4,5:100.000 angegeben, da aber von einer großen Dunkelziffer ausgegangen wird, wird die tatsächliche Inzidenz auf 1:20.000 geschätzt (9, 10, 65). Das Geschlechterverhältnis ist mit 3:1 (Frauen : Männer) deutlich vom weiblichen Geschlecht dominiert (66). Als Ätiologie wird hierbei eine multifaktorielle (u.a. Umweltfaktoren, endogene und geschlechtsspezifische Faktoren), polygenetische Prädisposition gesehen. Von besonderer Bedeutung sind die auf Chromosom 6 lokalisierten Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major-Histocompatibility-Complex, MHC), welche die Aufgabe der Kodierung antigenpräsentierender Rezeptoren haben. HLA-DRB1*03, *04 und DQB1*02 konnten als Risikofaktoren identifiziert werden (67). Das Vererbungsmuster scheint autosomal-dominant mit inkompletter Penetranz zu sein. Verwandte von PGA-Patienten haben über mehrere Generationen ein erhöhtes Risiko eine AIE zu entwickeln (68).

Die einzelnen glandulären AIE können mit einer langen zeitlichen Verzögerung auftreten, was mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der einzelnen Patienten einher gehen sollte, um den Übergang einer Monoglandulären Autoimmunerkrankung (MGA) zu einem PGA nicht zu übersehen (66).

Es wurde berichtet, dass die Erkrankungsmanifestation meistens nach dem 20. Lebensjahr stattfindet und die höchste Inzidenz zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr besteht, wobei es einen Manifestationsgipfel in der 3.-4. Lebensdekade gibt (69).

2.5.1 Das PGA II

Das PGA II ist definiert als eine Kombination aus einer primären Nebenniereninsuffizienz mit autoimmuner Genese (Morbus Addison) und einer weiteren glandulären Autoimmunerkrankung (Autoimmunthyreopathie, Diabetes mellitus Typ 1, Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus), wobei die Kombination aus MA und einer chronischen lymphozytären Thyreoiditis (HT) besonders häufig beschrieben wird (70, 71). Ein PGA II manifestiert sich meistens im Erwachsenenalter, mit einem Gipfel in der 3. und 4. Lebensdekade (72). Die Zeitspanne bis zur vollständigen Ausprägung des Erkrankungsbildes kann über 20 Jahre betragen (73). Das PGA II findet sich bei etwa der Hälfte aller MA Patienten. Die Prävalenz liegt bei etwa 50 - 70 /1.000.000. Unterschiede

der Prävalenz bezogen auf verschiedene ethnische Gruppen wurden nicht beobachtet (71, 74).

Wie bereits beschrieben liegt beim PGA II – IV eine multifaktorielle Genese vor. Beim PGA II wurde der Genotyp DR3-DQ2/DRB1*04:04DQ8 als spezifisch identifiziert, da dieser nicht mit der Entstehung anderer PGA-Subtypen assoziiert ist (67).

2.5.2 Das PGA III

Das PGA III ist der häufigste Subtyp des PGAs. Unter dem PGA-Typ III wird die Kombination aus einem Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Autoimmunthyreopathie (HT oder MB) verstanden, wobei die Kombination aus DM1 und HT deutlich häufiger als ein DM1 kombiniert mit einem MB beobachtet wurde (75). Der Gipfel des Manifestationsalters liegt in der 4. – 5. Lebensdekade, wobei in Screenings spezifische Autoantikörper schon oft vor dem klinischen Vollbild der Erkrankung nachweisbar waren. Zwischen Manifestation der ersten und zweiten Erkrankungskomponente kann ein langer Zeitraum liegen, wobei die Reihenfolge variabel ist. Für das PGA III ist der Haplotyp DRB1*04:01-DQA1*03:01DQB1*03:02. spezifisch (76).

Außerdem geht man davon aus, dass nach Manifestation der Erkrankung der organ-spezifische AK-Titer bei steigendem Gewebs- bzw. Antigenverlust allmählich sinkt, die Prävalenz von Autoantikörpern anderer AIE aber mit dem Alter steigt, wodurch sich das Risiko für das Auftreten von (non-)glandulären Begleiterkrankungen mit dem Alter erhöht (77, 78).

2.5.3 Das PGA IV

Das PGA IV beinhaltet alle autoimmunen polyglandulären Erkrankungen (u.a. Diabetes mellitus Typ 1, Hypoparathyreoidismus, Hypopituitarismus, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow und Hypogonadismus) bzw. deren Kombination, die nicht zu den Subtypen I-III zählen (79, 80). Es liegen aktuell nur wenige und teilweise nicht ganz einheitliche Definitionen dieses Subtyps vor, sodass eine eindeutige Beschreibung nur beschränkt möglich ist. Das Geschlechterverhältnis scheint vom weiblichen Geschlecht dominiert zu sein und der Gipfel bei Vorliegen des Vollbildes der Erkrankung scheint im mittleren Alter zu liegen (81).

3 Methoden

Die Arbeit beinhaltet Daten der Patienten, die sich zwischen 1999 und 2018 in der Schilddrüsen Ambulanz der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorgestellt haben. Im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunde wurden epidemiologische und klinische Daten erhoben. Anhand der erhobenen Daten wurde eine Datei erstellt. Die Datei umfasst ein Patientenkollektiv von insgesamt 586 Personen.

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 228 PGA-Patienten und 358 Angehörigen in einer Datei zusammengefasst und untersucht. Die Datei beinhaltet demographische und klinische Daten von Personen, die sich in der endokrinologischen Sprechstunde der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz von 1999 bis 2018 vorgestellt haben und bei denen, in diesem Zeitraum oder bereits zuvor, ein Polyglanduläres Autoimmunsyndrom diagnostiziert wurde. Die entsprechenden Informationen wurden aus den archivierten Patientenakten der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz entnommen, dafür wurden Anamnesebögen, Arztbriefe und Untersuchungsbeefunde untersucht. Die Dokumentation umfasst sowohl die Erstkonsultationen neu erkrankter Patienten, wie auch die Verlaufskontrollen von Patienten mit zuvor diagnostizierten AIEs.

Untersucht wurden die Parameter Stammdaten, klinische Symptome und Risikofaktoren.

Tabelle 3 fasst die Symptome und Diagnosekriterien der einzelnen glandulären AIEs zusammen.

AIE	Symptome	Diagnostik
MA	Müdigkeit Hyperpigmentierung der Haut Gewichtsverlust Hypotonie	ACTH-/Cortisol-Bestimmung ACTH-Test Antikörperbestimmung Sonographie/MRT
HT	Antriebsarmut Gewichtszunahme Haut/Stimmveränderungen	Sonographie (diffuse Echoarmut) TSH-Messung fT3/fT4-Messung Antikörperbestimmung
MB	Struma Unruhe Tachykardie Gewichtsverlust Wärmeintoleranz	Sonographie (Echoarmut + Hypervaskularisation) Szintigraphie (TcU↑) TSH- Messung fT3/fT4-Messung; Autoantikörperbestimmung
DM1	Müdigkeit Polyurie Polydipsie Gewichtsverlust	Glukosetoleranztest HbA1c-Bestimmung Antikörperbestimmung Urinuntersuchung (Glukose/Ketonkörper)
Hypogonadismus	Amenorrhoe Potenzstörungen Feminisierung	Östrogen-Messung Testosteron-Messung; Autoantikörperbestimmung
Hypoparathyroidismus	Tetanie Chvostek-Zeichen Trousseau-Zeichen	Kalzium-/Phosphat- /Magnesium-/ Parathormon- Messung Urinuntersuchung

Tabelle 3: Klinische Symptome und Diagnostische Kriterien der einzelnen glandulären AIEs

3.1.2 Subgruppen

Innerhalb des Gesamtkollektivs gab es zwei große Einzelkollektive: die PGA-Hauptpatienten und deren Angehörigenkollektiv. Im PGA-Hauptpatientenkollektiv wurden anschließend Subgruppen gebildet und gesondert betrachtet und verglichen, um spezifische Kriterien der PGA-Subkollektive II - IV herauszuarbeiten.

Betrachtet wurden folgende Patientencharakteristika: Geschlecht, Alter, Einzelerkrankungen (AIEs inkl. Jahr der Manifestation), Manifestationsalter des PGAs, Zeitspanne zwischen erster und zweiter autoimmuner Endokrinopathie und Risikofaktoren wie Allergie und Raucherstatus.

Die 228 PGA-Hauptpatienten teilten sich folgendermaßen auf:

- 32 Patienten PGA-Typ II, davon 19 Frauen und 13 Männer
- 168 Patienten PGA-Typ III, davon 119 Frauen und 49 Männer
- 28 Patienten PGA-Typ IV, davon 23 Frauen und 5 Männer

Das Angehörigenkollektiv wurde ebenfalls in drei Kollektive aufgetrennt, je nach PGA-Subtyp des verwandten Hauptpatienten:

- 65 Angehörige PGA Familie Typ II, davon 38 Frauen und 27 Männer
- 246 Angehörige PGA Familie Typ III, davon 147 Frauen und 99 Männer
- 47 Angehörige PGA Familie Typ IV, davon 28 Frauen und 19 Männer

3.2 Statistische Methodik

Die Patientendaten wurden in Excel-Files (Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2007) dokumentiert und verwaltet und für bestimmte Fragestellungen zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) der Firma International Business Machines Corporation (IBM, Armonk, New York, USA) importiert.

Außerdem wurden für das Verfassen dieser Arbeit die Programme EndNote X7 von Thomson Reuters und Microsoft Word 2011 verwendet.

Die Graphik (Abbildung 1) wurde unter Verwendung von Adobe Illustrator 2019 (Version 23.0.3) erstellt.

Im Rahmen der statistischen Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz, erfolgte die Auswertung der Daten mit SPSS 22 in Rücksprache mit X.X.

Zur Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Testverfahren, wie Mittelwert (+/- Standardabweichung), Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Einzelerkrankungen (AIEs inkl. Jahr der Manifestation), Manifestationsalter und Zeitspanne zwischen erster und zweiter autoimmuner Endokrinopathie (Latenz).

Zur besseren Veranschaulichung dienten Tabellen und Diagramme.

Die Wahl der statistischen Testverfahren erfolgte für eine sinnvolle Interpretierbarkeit mit Berücksichtigung der Verteilung aller Messgrößen. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet.

Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden für kontinuierliche Testvariablen bei Normalverteilung mit dem T-Test und bei Nicht-Normalverteilung mit dem Mann-Whitney U Test auf die statistische Signifikanz getestet.

Der p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit) für die statistische Signifikanz war 0,05.

3.3 Literaturrecherche

Eine Literatursuche wurde begleitend in elektronischen Datenbanken (Up to Date, Pubmed und Google Scholar) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Die Datei umfasste insgesamt 586 Patienten/Personen. Diese unterteilten sich in 228 Hauptpatienten (Patienten mit Polyglandulärer Autoimmunität) und 358 Angehörige. Die Patienten haben sich im Zeitraum von 1999 bis 2018 in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätsmedizin vorgestellt. Bei allen Hauptpatienten lag die Kombination aus mindestens zwei glandulären Autoimmunerkrankungen vor. Je nach Kombination der glandulären AIE konnten die Patienten den PGA-Subkollektiven (PGA II, PGA III, PGA IV) zugeteilt werden.

Tabelle 4 liefert einen Überblick über Anzahl, Geschlechterverhältnis und durchschnittliches Alter der Hauptpatienten in ihren Subkollektiven.

	PGA II	PGA III	PGA IV	insgesamt
Anzahl	32	168	28	228
Männer	13	49	5	67
Frauen	19	119	23	161
Alter	57 (+/-15)	55 (+/-15)	61 (+/-11)	56 (+/-15)

Tabelle 4: Subkollektive (PGA II – IV) der Hauptpatienten: Anzahl, Geschlecht, Alter (+/- Standardabweichung)

4.2 Hauptpatienten

Die Hauptpatienten (n= 228) teilten sich in drei Subkollektive auf.

Das PGA-III-Subkollektiv war mit 168 Patienten das zahlenstärkste Kollektiv. Das PGA-II-Kollektiv schloss sich mit 32 Patienten an. Das kleinste Subkollektiv war das PGA-IV-Kollektiv mit 28 Patienten.

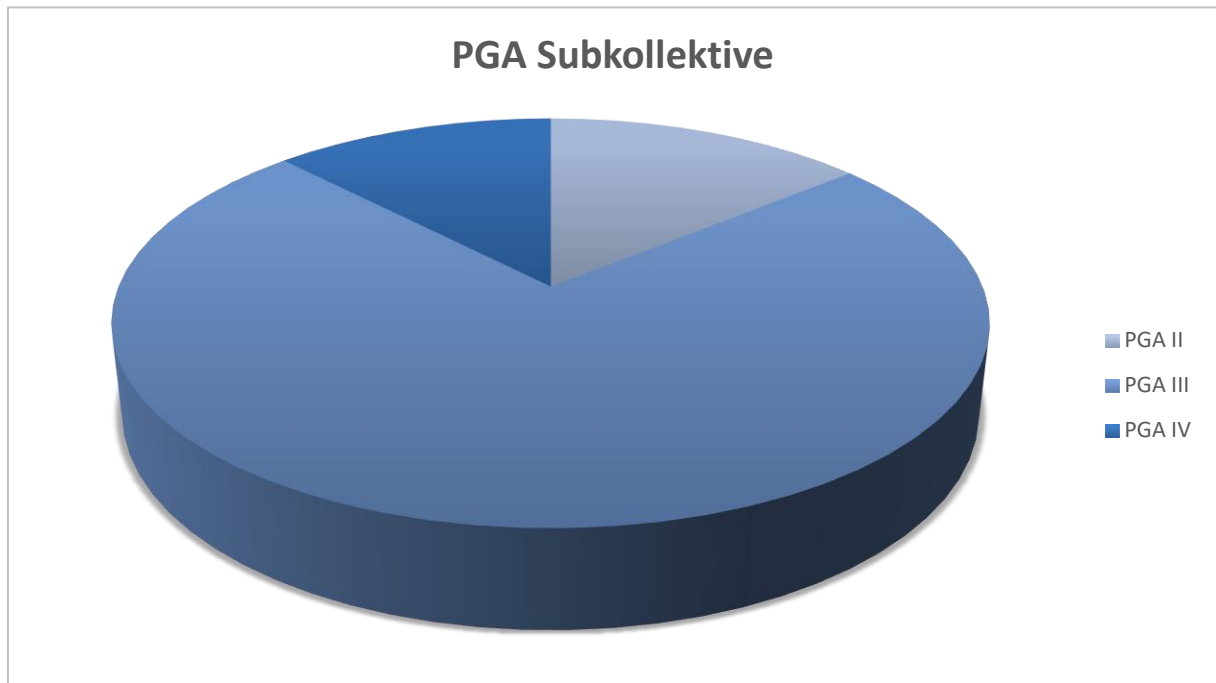


Abbildung 2: Verteilung der PGA-Hauptpatienten in die Subkollektive(n= 228)

4.2.1 Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv der Hauptpatienten umfasste insgesamt 67 männliche (29%) und 161 weibliche (71%) PGA-Patienten, somit war das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis von 2,4:1 deutlich stärker vertreten ($p < 0,001$).

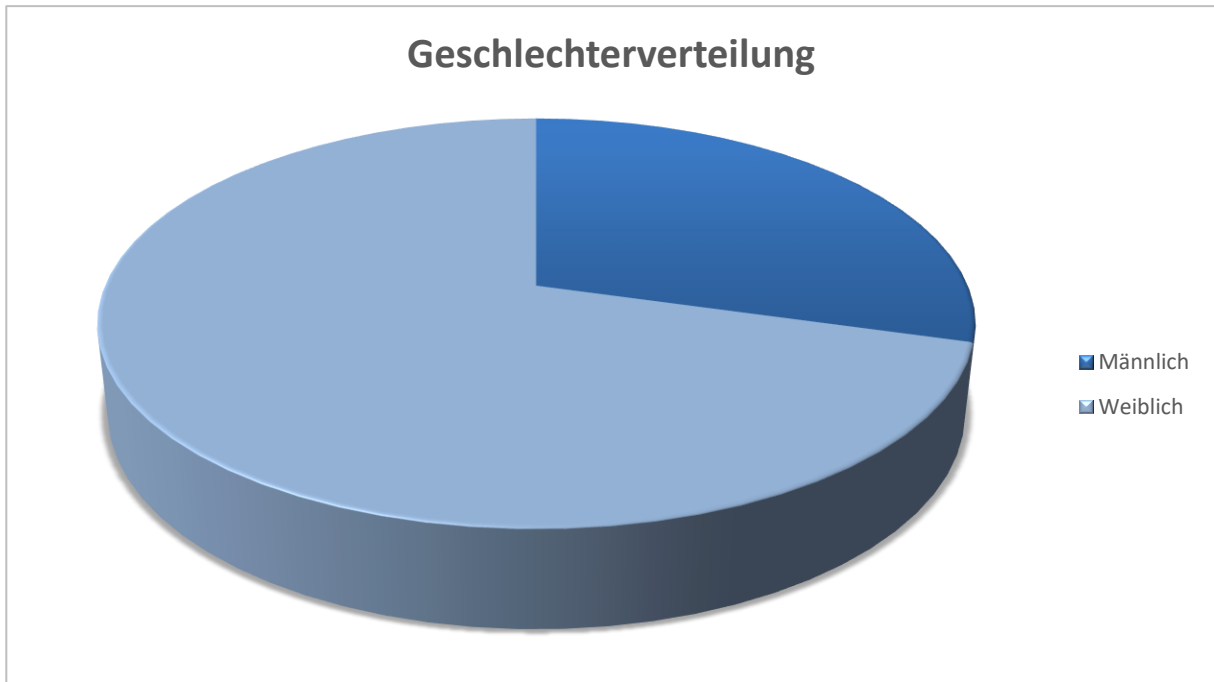


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der PGA-Hauptpatienten ($n = 228$) mit deutlicher Dominanz des weiblichen Geschlechts.

4.2.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Hauptpatienten lag bei 56,2 Jahren (+/- 15,3) und wies eine Normalverteilung auf. Das Alter lag bei Frauen im Mittel bei 55,9 (+/- 15,3) Jahren und somit ein knappes Jahr geringer als bei den Männern (56,6 (+/- 15,5)). Patienten mit PGA III waren 55,2 Jahre und damit jünger als Patienten mit PGA II und PGA IV, die durchschnittlich 56,7 bzw. 61,2 Jahre alt waren.

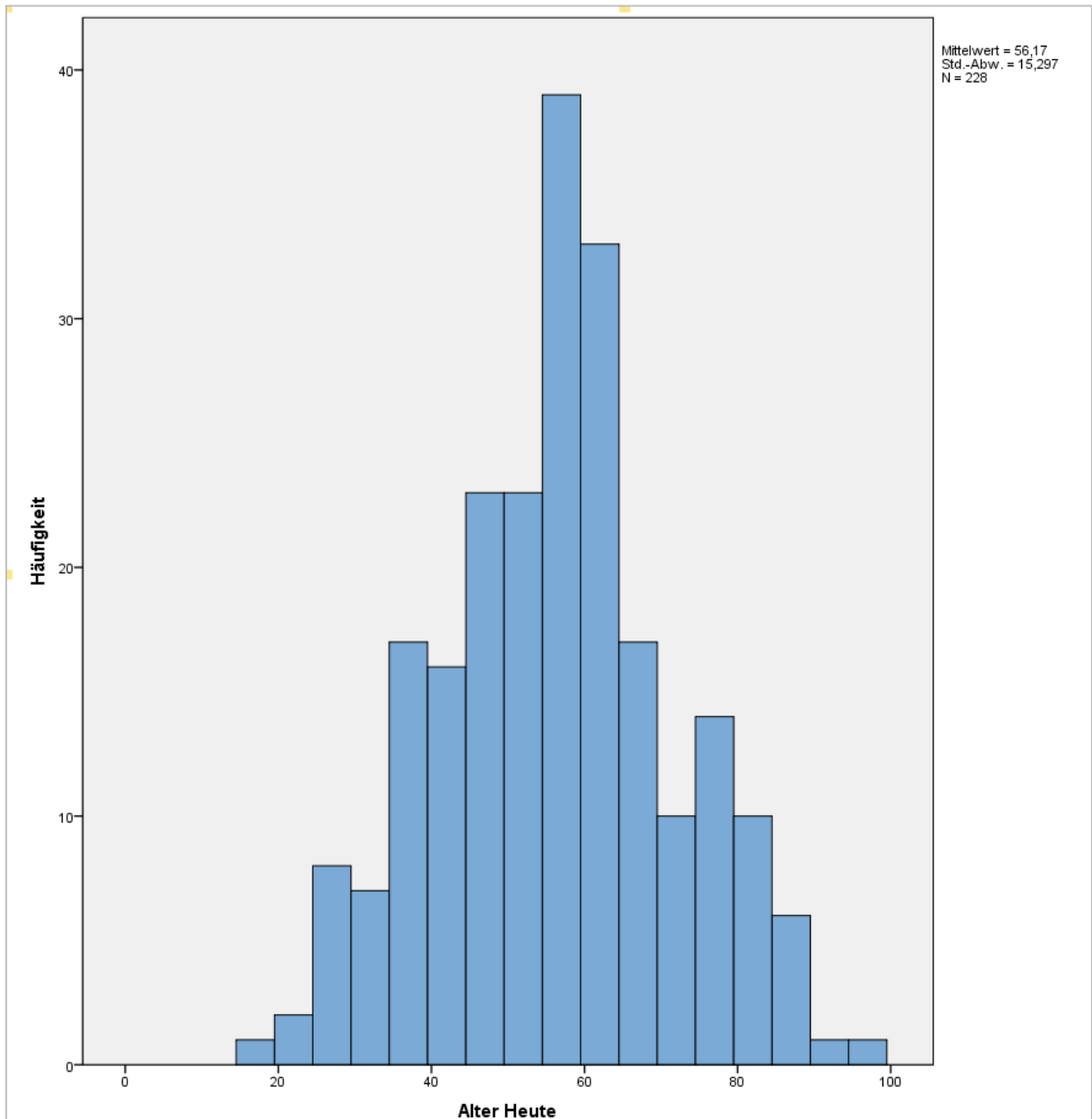


Abbildung 4: Altersverteilung des Gesamtkollektivs der Hauptpatienten

4.2.3 Alter bei Ersterkrankung

Das Alter bei Manifestation der ersten glandulären Autoimmunerkrankung betrug 29,9 (+/- 16,1) Jahre über das gesamte Hauptpatientenkollektiv und unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern. Zwischen den drei Subkollektiven fanden sich deutliche Unterschiede in Bezug auf das Alter bei Manifestation der Ersterkrankung. Das PGA-III-Kollektiv war am jüngsten bei Auftreten der Ersterkrankung. Im Mittel betrug das Alter bei Manifestation 27,2 (+/- 16,2) Jahre. Es folgte das PGA-II-Kollektiv. Hier betrug der Mittelwert des Alters bei Manifestation 34,6 (+/- 14,3) Jahre. Beim PGA-IV-Kollektiv manifestierte sich die erste AIE im Mittel mit 40,4 (+/- 12,1) Jahren. Bezogen auf die einzelnen Subkollektive gab es deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern, diese zeigt die folgende Tabelle.

	PGA II	PGA III	PGA IV
Männer	25,5 (+/- 13,5)	29,1 (+/- 15,5)	49,2 (+/- 25,9)
Frauen	40,4 (+/- 11,7)	26,4 (+/- 16,5)	38,5 (+/- 5,9)

Tabelle 5: Der Mittelwert (und Standardabweichung) des Alters bei Manifestation der ersten glandulären AIE getrennt nach Geschlecht

Im PGA-II-Subkollektiv sind die Männer signifikant jünger als die Frauen ($p < 0,05$). In den anderen beiden Subkollektiven sind die Frauen durchschnittlich in einem jüngeren Alter als die Männer bei Manifestation der ersten Erkrankungskomponente des PGAs. Im PGA-IV-Subkollektiv ist das weibliche Kollektiv signifikant jünger als das männliche ($p < 0,05$).

Die folgende Abbildung zeigt einen Überblick über die Manifestation der Ersterkrankung aller drei Subkollektive bezogen auf die Lebensdekaden. Das PGA III zeigt hierbei einen zweigipfligen Verlauf mit einem deutlichen Gipfel der Manifestation in der 3. und einem dezenteren Gipfel in der 6. Lebensdekade. Die anderen beiden Subkollektive zeigen den Peak jeweils in der 4. Lebensdekade.

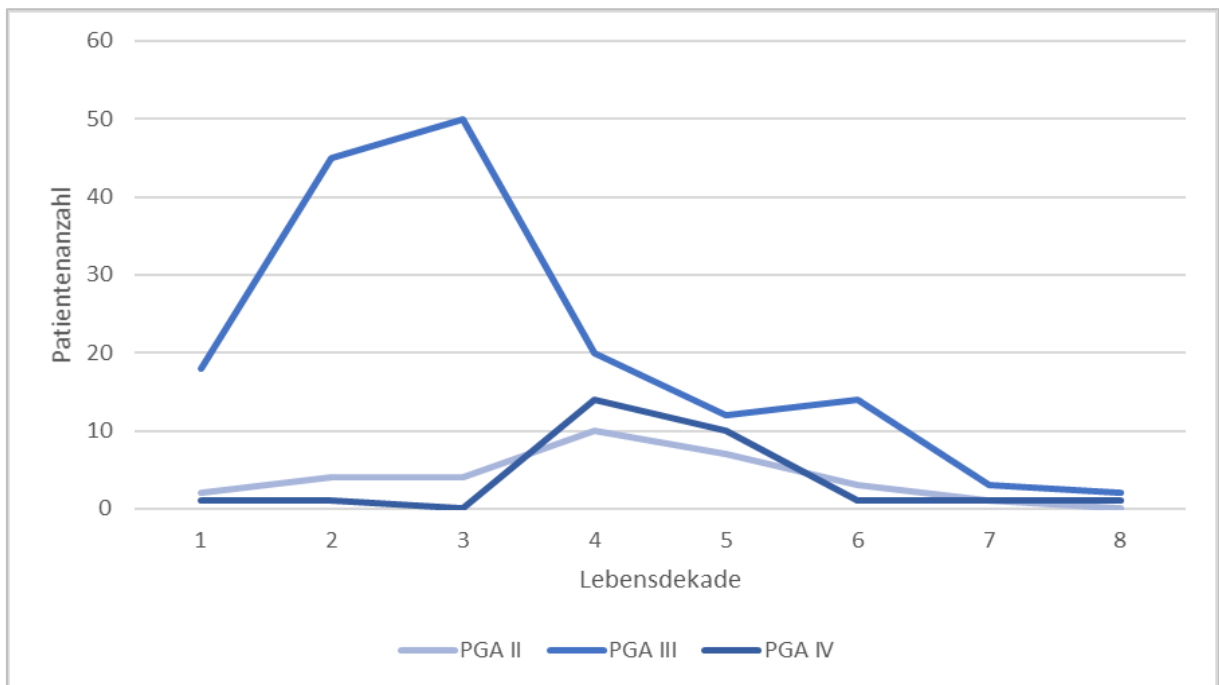


Abbildung 5: Übersicht des Alters bei Manifestation der ersten Erkrankungskomponente des jeweiligen PGA-Subkollektivs

4.2.4 Manifestationsalter

Das klinische Vollbild einer Polyglandulären Autoimmunität trat durchschnittlich im Alter von 41,1 (+/- 14,7) Jahren auf. Die frühesten Diagnosen fanden bereits im Kindesalter und die spätesten innerhalb der 8. Lebensdekade statt, wobei der Gipfel der Manifestation in der 5. Lebensdekade lag.

Dabei manifestierte sich eine Polyglanduläre Autoimmunität bei Männern im Mittel im Alter von 41,6 (+/- 14,9) Jahren (Min: 13, Max: 77) und bei Frauen mit 40,9 (+/- 14,6) Jahren (Min: 4, Max: 77). In der Einzelbetrachtung der Subkollektive fielen deutliche Unterschiede des Manifestationsalters bezogen auf das Geschlecht auf:

	PGA II	PGA III	PGA IV
Männer	30,5 (+/- 12,3)	42,8 (+/- 13,6)	56,8 (+/- 13,6)
Frauen	42,3 (+/- 11,8)	39,8 (+/- 16,1)	45,1 (+/- 3,7)

Tabelle 6: Der Mittelwert (und Standardabweichung) des Alters bei Manifestation des PGAs getrennt nach Geschlecht

Analog zum Manifestationsalter der ersten PGA-Erkrankungskomponente (4.2.3) sind auch hier die PGA-II-Männer signifikant jünger als die PGA-II-Frauen ($p < 0,05$). Bei den Subkollektiven III und IV ist jeweils das Frauenkollektiv jünger. Dieser Unterschied ist im Subkollektiv IV auch signifikant.

Die folgende Abbildung zeigt einen Überblick über das PGA-Manifestationsalter des Hauptpatientenkollektivs unabhängig vom Subtyp. Es ist ein deutlicher Manifestationsgipfel um das 40. Lebensjahr zu erkennen.

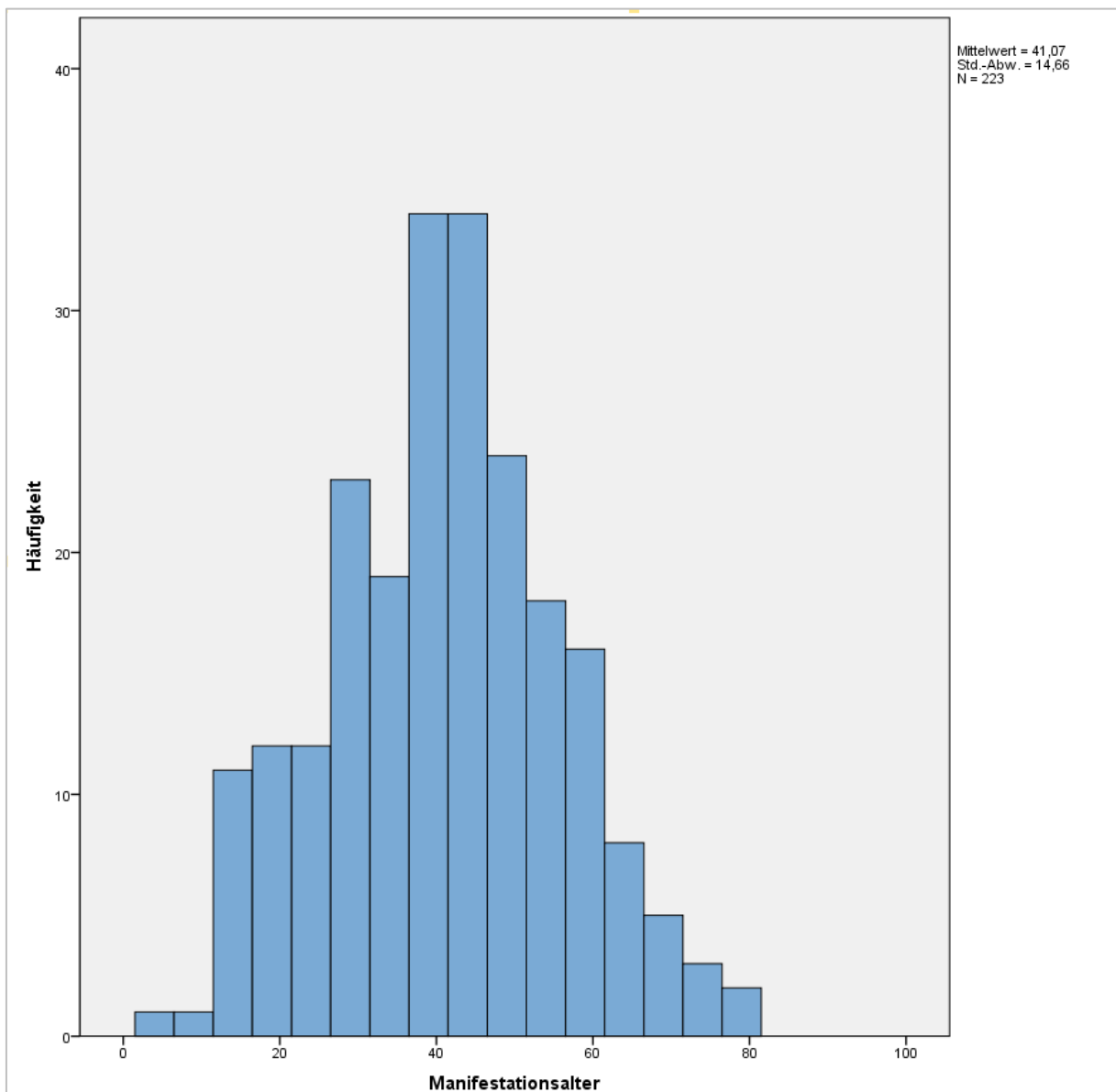


Abbildung 6: Altersverteilung bei Manifestation des PGA-Vollbilds

Abbildung 7 zeigt das Manifestationsalter unterteilt in die Subkollektive II – IV. Der PGA-Typ III zeigt auch hier einen zweigipfligen Verlauf mit einem Gipfel in der 4. und der 6. Lebensdekade. Der PGA-Typ III manifestierte sich statistisch früher als der PGA IV ($p < 0,05$), welcher einen eindeutigen Manifestationsgipfel in der 5. Lebensdekade zeigt.

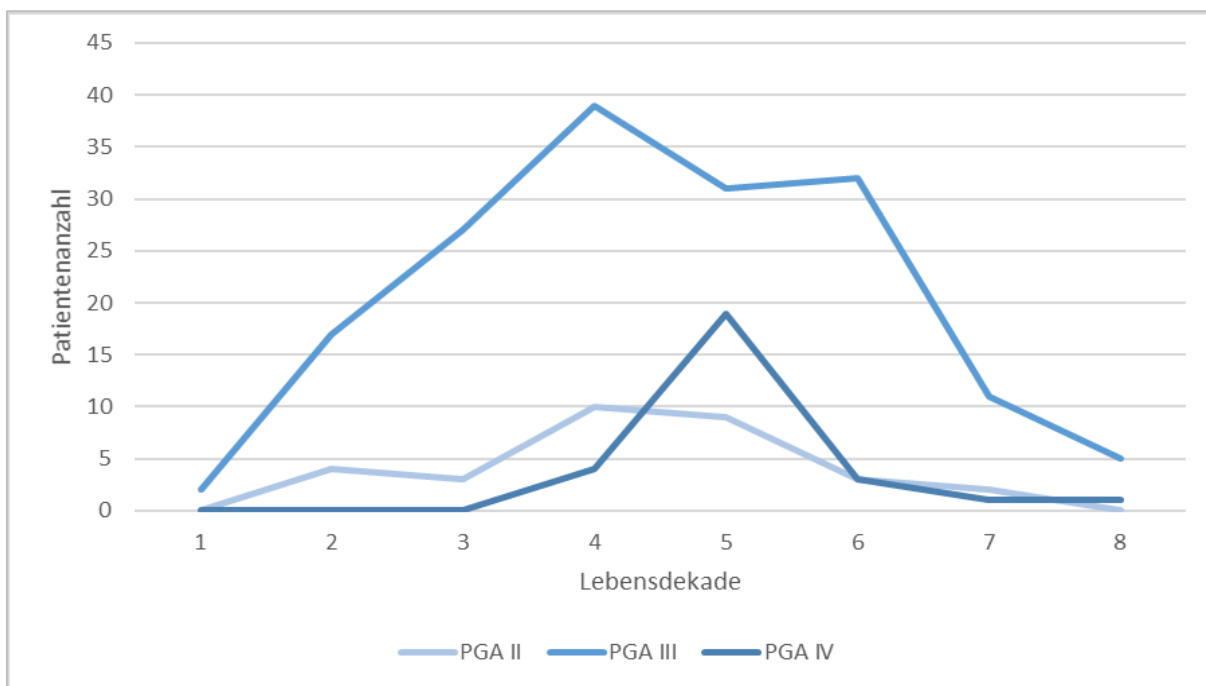


Abbildung 7: Übersicht des Alters bei PGA-Manifestation mit Unterteilung in die drei Subkollektive.

4.2.5 Latenz

Das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der ersten und der zweiten autoimmunen Endokrinopathie (Vollbild des PGAs) wurde als Latenz bezeichnet. Zwischen der ersten glandulären Autoimmunerkrankung und dem Vollbild eines PGAs lagen im Mittel 11 Jahre. Der arithmetische Mittelwert der Latenz unterschied sich stark zwischen den drei Subkollektiven. Beim PGA II lag die Latenz bei zwei Jahren, beim PGA IV bei sieben Jahren und beim PGA III lag eine deutlich längere Latenz mit durchschnittlich 14 Jahren vor.

Der Unterschied zwischen den PGA-Subkollektiven II und III bezogen auf die Latenz war signifikant.

4.2.6 Erkrankungskomponenten

Die Abbildung 8 zeigt die fünf häufigsten glandulären AIEs des Hauptpatientenkollektivs mit Personenanzahl und Geschlechterverteilung.

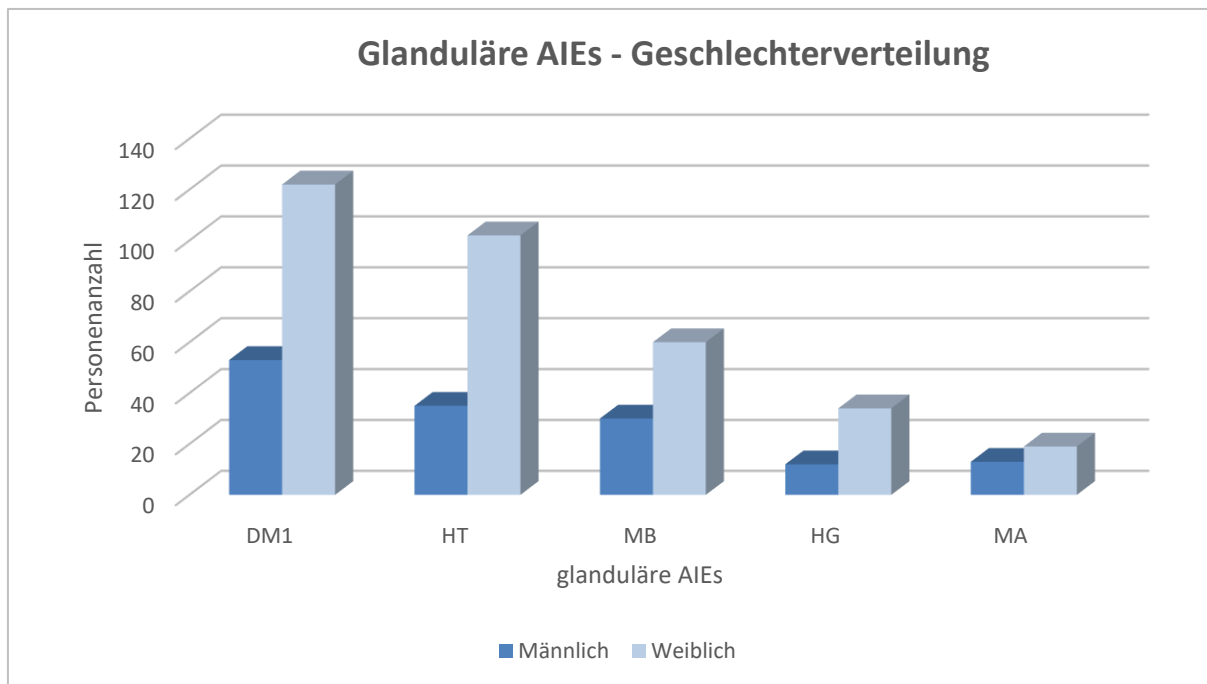


Abbildung 8: Die häufigsten glandulären AIEs des Hauptpatientenkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht

Unabhängig der PGA-Subgruppen des PGAs war der DM1 mit $n = 175$ die häufigste AIE im Hauptpatientenkollektiv. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung fand sich das ausgeglichene Geschlechterverhältnis mit einem Frauen/Männer-Verhältnis von 1,5:1 beim MA und das unausgeglichene beim HT mit 2,9:1.

4.2.7 Begleiterkrankungen

Zusätzlich zu den glandulären Erkrankungskomponenten wurden die nicht-glandulären Begleiterkrankungen autoimmuner Genese betrachtet. 56,6% (n = 129) der PGA-Patienten waren von mindestens einer nicht-glandulären Erkrankung betroffen. Das Kollektiv der betroffenen 129 Patienten bestand zu 70,5% aus Frauen.

Die häufigste nicht-glanduläre AIE war die CAG, die ein Viertel (n = 57) des Hauptpatientenkollektivs betraf.

Die folgende Graphik zeigt die weiteren häufigsten Begleiterkrankungen des Kollektivs getrennt nach dem jeweiligen PGA-Subtyp:

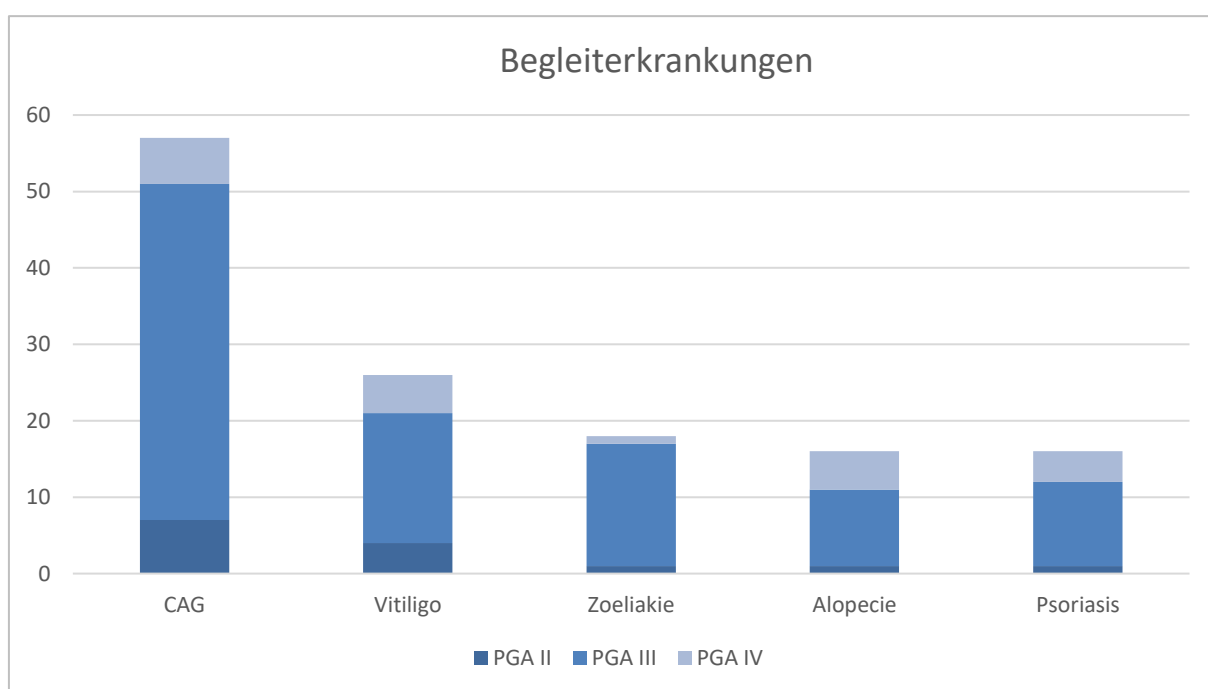


Abbildung 9: Nicht-glanduläre Begleiterkrankungen autoimmuner Genese

4.3 Hauptpatienten Subkollektive

4.3.1 PGA-Typ II

Wenn ein Morbus Addison mit einer weiteren glanduläre AIE vorliegt, spricht man von einem PGA II. Dieses Subkollektiv war mit 32 Patienten vertreten. Am häufigsten war der MA mit einer HT kombiniert (n= 25). Am zweithäufigsten lag die Kombination aus MA und einem Hypogonadismus vor (n=10). Die Geschlechterverteilung war in diesem Subkollektiv, im Vergleich mit den beiden anderen, am ausgeglichensten, dennoch überwog das weibliche Geschlecht (n= 19) das männliche Geschlecht (n= 13). Der Mittelwert des Alters dieses Kollektivs war 56,7 (+/- 15,1) Jahre. Das Manifestationsalter des Vollbildes eines PGAs II war das jüngste der drei Subkollektive und lag im Mittel bei 37,8 (+/- 13,2) Jahren. Die Latenz zwischen der Manifestation der ersten und der zweiten glandulären AIE lag bei vier Jahren und war somit die kürzeste im Vergleich mit den beiden anderen Subkollektiven. Bei 13 % der Patienten manifestierte sich zuerst der MA, die andere glanduläre AIE folgte im Schnitt 9 Jahre später. Bei einem größeren Anteil (48%) trat zuerst die jeweils andere AIE auf und wurde durchschnittlich nach 6 Jahren von einem MA gefolgt. Bei weiteren 38% erfolgte die Diagnose der Einzelkomponenten des PGA II im selben Jahr. Bei einem Patienten konnte der Erkrankungsbeginn nicht im Detail zurückverfolgt werden.

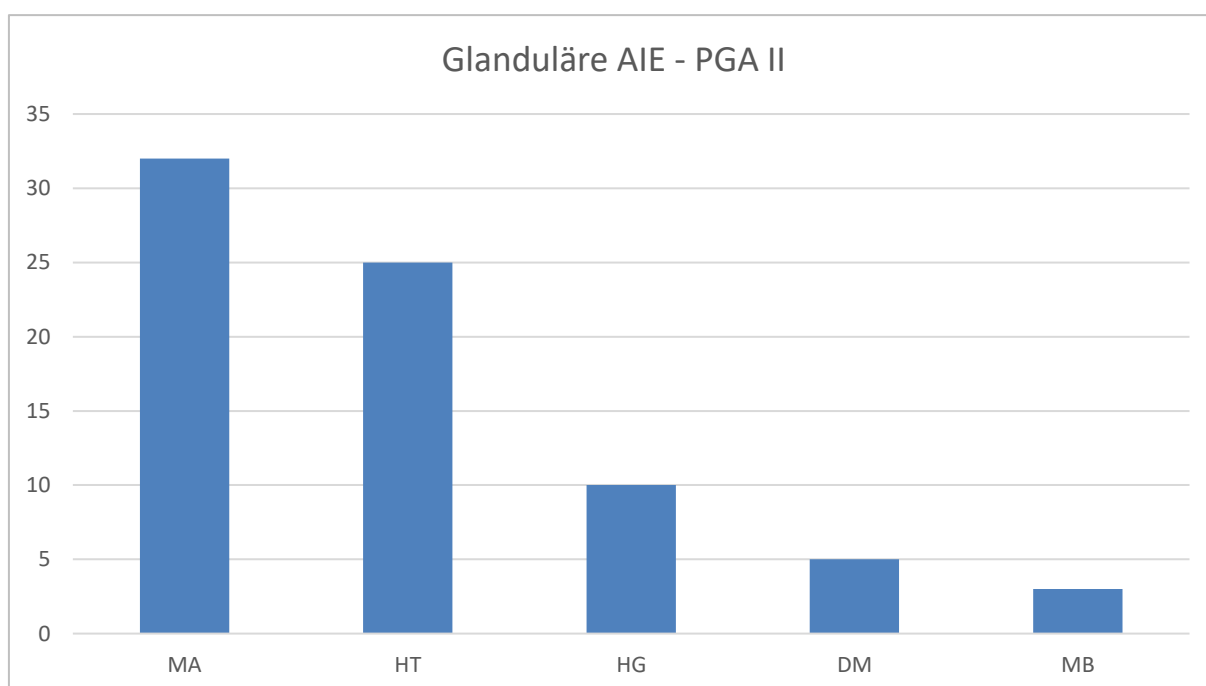


Abbildung 10: Anzahl der Patienten des PGA-II-Kollektivs mit der jeweiligen AIE

4.3.2 PGA-Typ III

Der PGA-Typ III definiert sich aus der Kombination vom DM1 und einer Autoimmunthyreopathie (HT oder MB). Dieses Kollektiv war das größte mit 168 Hauptpatienten. Bei etwas mehr als der Hälfte (55,4%) der Patienten (n= 93) war der DM1 mit einer HT kombiniert. Bei dem restlichen Kollektiv (n= 75) lag ein DM1 mit einem MB kombiniert vor. Das weibliche Geschlecht hat dieses Kollektiv mit n= 119 dominiert. Die Männer (n= 49) waren in der Minderheit. Das durchschnittliche Alter des gesamten Kollektivs betrug 55,2 (+/- 15,9) Jahre. Im Alter von 40,6 (+/- 15,5) Jahre bestand im Mittel das Vollbild eines PGAs, wobei das jüngste Manifestationsalter im PGA-III-Subkollektiv bei 4 Jahren und das älteste bei 77 Jahren lag.

Die mittlere Latenz zwischen erster und zweiter autoimmuner Endokrinopathie betrug 14 Jahre. Die längste Latenz waren 52 Jahre.

60,7% (n= 102) des Kollektivs entwickelten zuerst einen DM1 und später die jeweilige AIT, was zum Vollbild des PGA III führte. Frauen zeigten deutlich häufiger eine AIT als Erstmanifestation der glandulären Immunopathie.

Bei den Patienten, bei denen sich zuerst der DM1 manifestierte, betrug die Latenz zwischen erster und zweiter glandulärer AIE im Mittel 17 Jahre.

Bei 28% (n= 47) des Kollektivs manifestierte sich zuerst die AIT. Hierbei überwog der MB mit n= 25. Die Latenz bis zum Auftreten des DM1 betrug hier im Mittel 10 Jahre und war somit deutlich kürzer als bei Patienten mit einem DM1 als Erstmanifestation.

Bei 14 Patienten erfolgte die Diagnose der einzelnen autoimmunen Endokrinopathien gleichzeitig bzw. innerhalb desselben Jahres, so konnte keine Latenz ermittelt werden. Bei 5 Patienten fehlten die Daten des Erkrankungszeitpunktes.

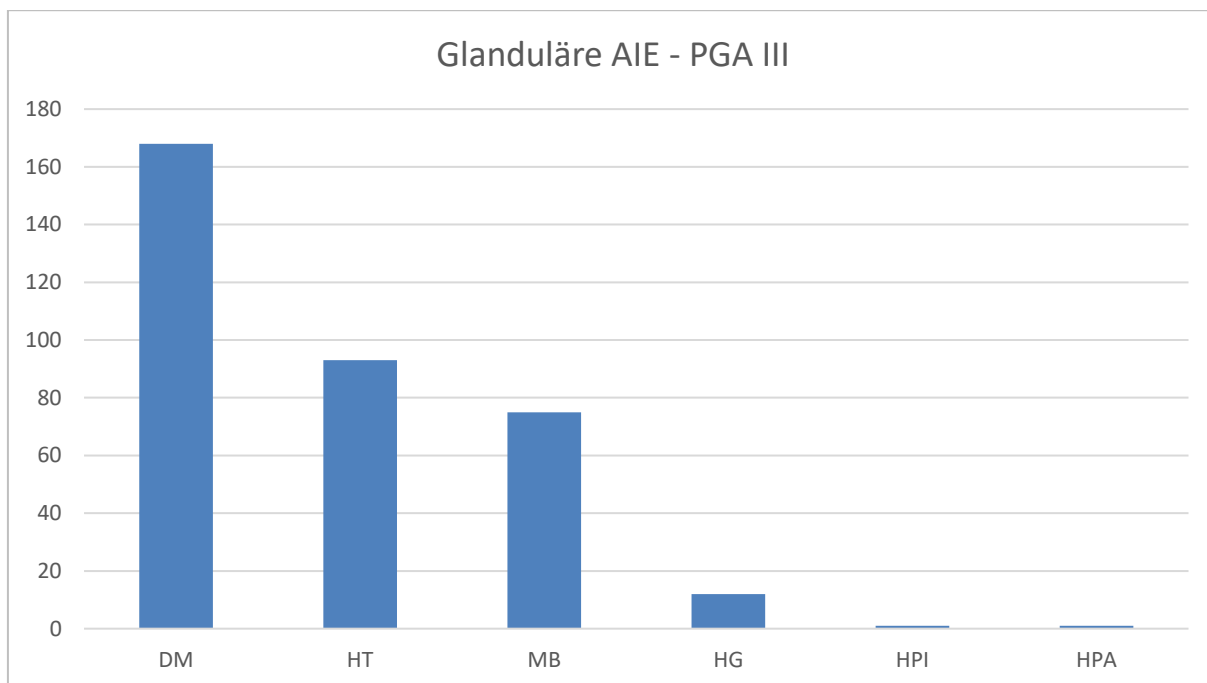


Abbildung 11: Anzahl der Patienten des PGA-III-Kollektivs mit der jeweiligen AIE

4.3.3 PGA-Typ IV

Das Erkrankungsbild des PGAs IV besteht aus sonstigen Kombinationen glandulärer AIE, welche nicht den PGA-Typ I - III entsprechen. Die häufigste Kombination in diesem Kollektiv war die HT mit einem Hypogonadismus. Diese lag bei der Hälfte der Patienten ($n= 14$) vor. Die zweithäufigste Kombination der AIE war der MB mit einem Hypogonadismus bei $n= 8$.

Das PGA-IV-Kollektiv war mit insgesamt 28 Hauptpatienten das kleinste der drei Kollektive. Die Frauen waren hier deutlich stärker vertreten ($n= 23$), als die Männer ($n= 5$). Der arithmetische Mittelwert des Alters betrug 61,2 ($\pm 10,9$) Jahre, damit war dieses Subkollektiv das älteste. Das Manifestationsalter des Vollbildes des PGAs IV betrug 47,2 ($\pm 8,5$) Jahre und war damit das späteste.

Die durchschnittliche Latenz zwischen erster und zweiter AIE lag bei 7 Jahren.

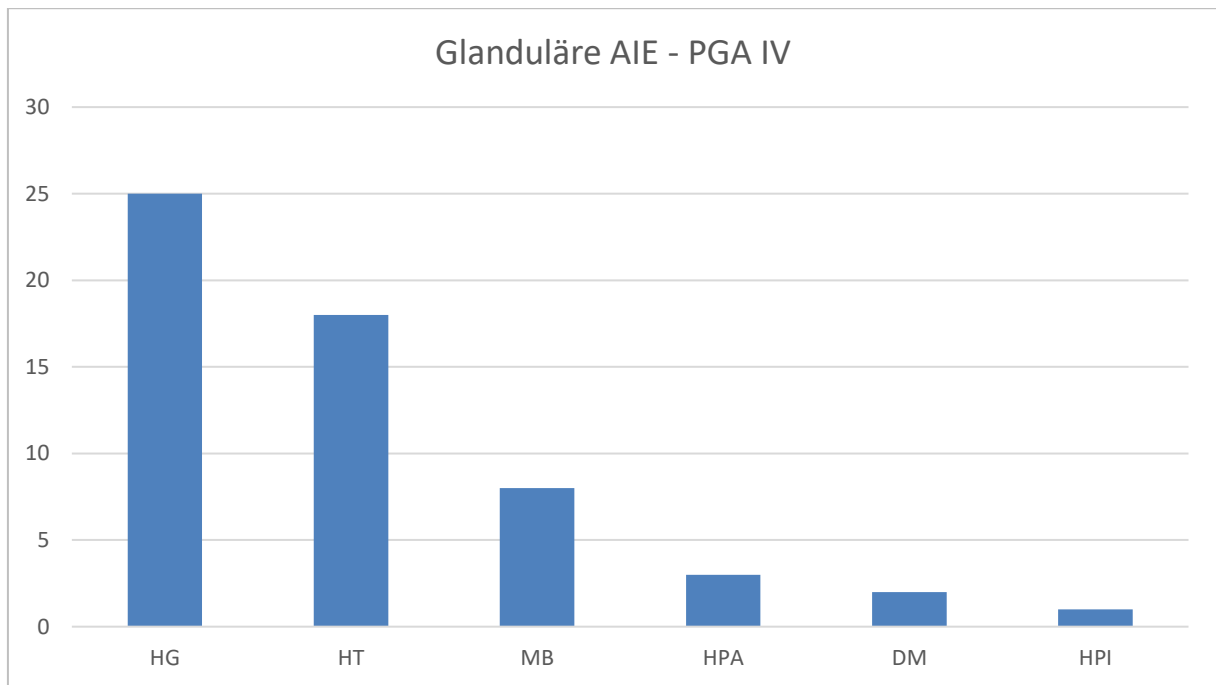


Abbildung 12: Anzahl der Patienten des PGA-IV-Kollektivs mit der jeweiligen AIE

4.4 Kollektiv der Angehörigen

Das Kollektiv der Angehörigen umfasste 358 Personen. Das weibliche Geschlecht (n= 213) war deutlich stärker vertreten als das männliche (n= 145).

Der arithmetische Mittelwert des Alters betrug 48 Jahre (+/- 21). Das PGA-III-Subkollektiv hatte das größte Angehörigenkollektiv (n= 246). Insgesamt entsprach die Größe des Angehörigenkollektivs auch der Größe des jeweiligen Hauptpatientenkollektivs.

Die folgende Abbildung (Tabelle 7) zeigt die Verteilung der Angehörigen auf die drei Angehörigen-subkollektive mit dem Frauen/Männer-Verhältnis und dem durchschnittlichen Alter.

	PGA II Ang	PGA III Ang	PGA IV Ang	insgesamt
Anzahl	65	246	47	358
Männer	27	99	19	145
Frauen	38	147	28	213
Alter	50 (+/-21)	47 (+/-22)	49 (+/-18)	48 (+/-21)

Tabelle 7: Subkollektive des PGA-Angehörigenkollektivs mit Anzahl und Alter (Standardabweichung)

Sofern bei den Angehörigen eine oder mehrere Erkrankungen vorlagen, wurden diese ebenso wie bei den Hauptpatienten dokumentiert. Knapp zwei Drittel (63,4%) des Angehörigenkollektivs war gesund. Die restlichen 36,6% litten an mindestens einer Erkrankung. Hierbei wurde zwischen einer Monoglandulären Autoimmunerkrankung (MGA), einer Monoglandulären AIE kombiniert mit einer nicht-glandulären AIE (MGAI), einem Polyglandulärem Autoimmunsyndrom (PGA) und einer nicht-glandulären AIE (NGA) unterschieden.

Tabelle 8 zeigt die Aufteilung des gesamten Angehörigenkollektivs nach Ihren Erkrankungen.

	PGA II Ang	PGA III Ang	PGA IV Ang	insgesamt
gesund	47	146	34	227
MGA	8	36	6	50
MGAII	6	23	3	32
PGA	1	12	1	14
NGA	3	29	3	35
insgesamt	65	246	47	358

Tabelle 8: Subkollektive der Angehörigen. Aufteilung nach Erkrankung.

Die drei am häufigsten vertretenen Erkrankungen in dem gesamten Angehörigenkollektiv waren: HT (21,8%), CAG (8,1%), DM1 (5,0%).

Beim Angehörigenkollektiv der PGA-III-HP waren 40,7% der Personen von mindestens einer Erkrankung betroffen. Die anderen beiden Angehörigenkollektive waren jeweils nur zu knapp einem Drittel (jeweils 27,7%) von Erkrankungen betroffen.

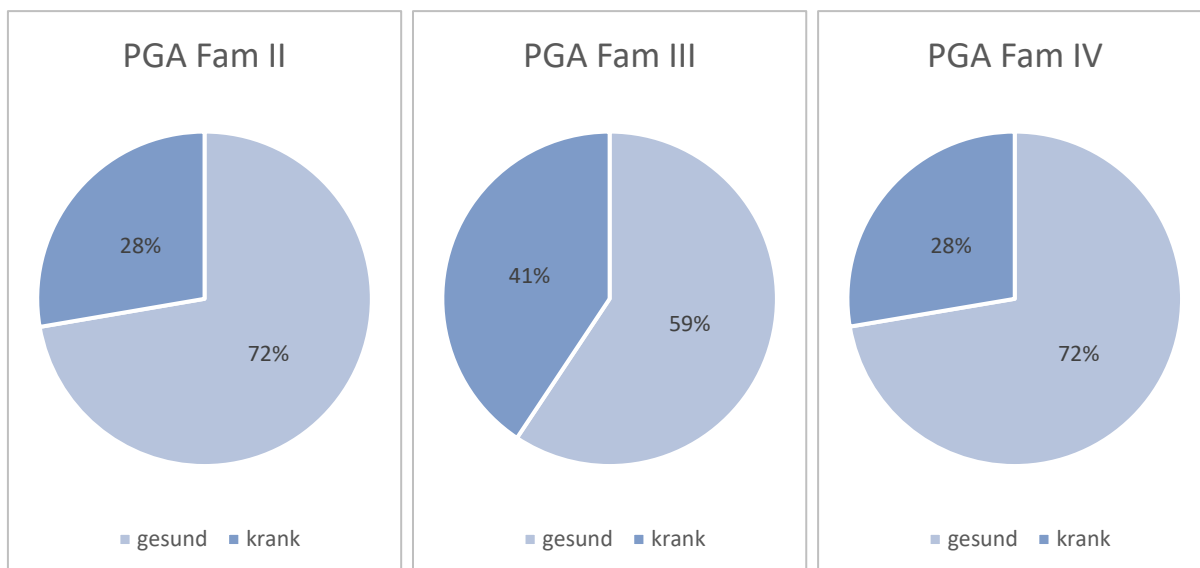


Abbildung 13: Die Angehörigenkollektive aufgeteilt nach kranken und gesunden Personen

4.5 „Familien-Dreiecke“

Zusätzlich wurden die Hauptpatienten in Kombination mit ihren Angehörigen betrachtet. Hierzu wurde die folgende Konstellation der Familienmitglieder herausgesucht und analysiert.

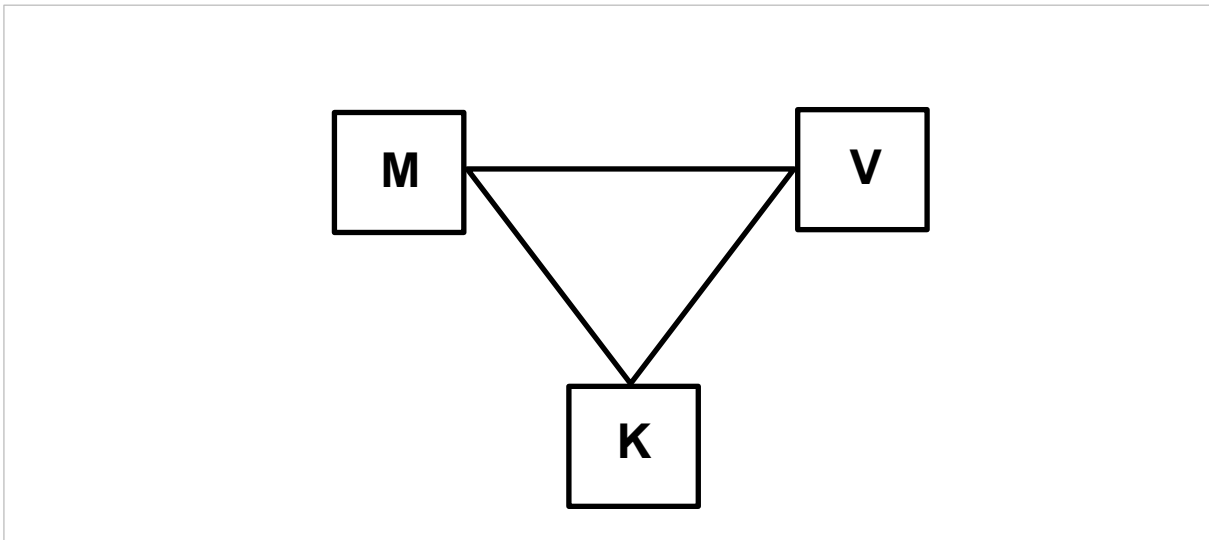


Abbildung 14: Familienkonstellation. M = Mutter, V = Vater, K = Kind (Sohn/Tochter)

Die „Familien-Dreiecke“ bestanden jeweils aus Mutter (M), Vater (V) und mindestens einem Kind (K), wobei immer mindestens eine Person von einer Polyglandulären Autoimmunität betroffen war.

Diese Konstellation wurde insgesamt 45mal in 43 verschiedenen Familien von insgesamt 134 gelisteten Familien gefunden. Insgesamt war 18mal ein Elternteil, 24mal ein Kind und 3mal beide Generationen von einem PGA betroffen.

Die zwei häufigsten Konstellationen bestanden aus:

- Fünf Familien, bei denen jeweils die Eltern gesund waren und die Tochter von einem PGA III betroffen war
- Fünf Familien, bei denen die Mutter eine MGA hatte, der Vater gesund war und die Tochter von einem PGA III betroffen war

Des Weiteren gab es sechs Familien, bei denen alle drei Mitglieder von einer Erkrankung (NGA, MGA, MGA II, PGA) betroffen waren.

In 19 Fällen war eine Person von einem PGA III betroffen und hatte einen Verwandten ersten Grades mit einem NGA/MGA.

Von 21 Familien, bei denen es jeweils mindestens noch ein weiteres Geschwisterkind gab, waren bei fast einem Drittel der Familien (n = 6) mindestens noch ein weiteres Geschwisterkind von einer Erkrankung betroffen (NGA, MGA, MGA II, PGA).

5 Diskussion

Diese Arbeit schärft den Blick auf demographische und klinische Charakteristika des PGAs Typ II - IV. Da hier ein zahlenstarkes Gesamtkollektiv mit seinen einzelnen Subkollektiven vorlag, konnte dieses eigenständige Krankheitsbild weiter beschrieben und die PGA-Subtypen II – IV miteinander verglichen und somit voneinander differenziert werden, was bisher in nur wenigen Studien erfolgt ist.

Des Weiteren wurde ein ebenso repräsentatives Angehörigenkollektiv auf demographische und klinische Ausprägungsformen untersucht und beschrieben. Die Arbeit zeigt die wichtige Bedeutung der schnellen Diagnose des Krankheitsbildes auf und stellt die begünstigenden Faktoren, die zur Häufung der AIE im klinischen Alltag führen, vor.

5.1 Gesamtkollektiv der Hauptpatienten

Das Geschlecht ist in dieser Arbeit mit einem 2,4:1 Frauen/Männer-Verhältnis deutlich vom weiblichen Geschlecht dominiert. Wie bereits in 2.4 erwähnt, tritt das adulte PGA mit einem Frauen/Männer-Verhältnis von 3:1 auf. Hieraus lässt sich das weibliche Geschlecht als Einflussfaktor auf die Manifestation eines adulten PGA erkennen (66, 82).

Das Alter unseres Hauptpatientenkollektivs lag im Median bei 57 Jahren. Hiermit lag es im Vergleich zu anderen Studien, die sich mit der Epidemiologie des adulten PGA beschäftigen, deutlich höher. Förster et. al. beschrieben den Median des Alters bei ihrem Kollektiv für Frauen bei 46 Jahren und bei Männern bei 42 Jahren.

Andere Arbeiten zum adulten PGA beschreiben einen zweigipfligen Verlauf mit Auftreten des Vollbilds einer Polyglandulären Autoimmunität in der 3. und 4./5. Lebensdekade (83, 84). In unserem Kollektiv zeigte lediglich der PGA-III-Subtyp einen zweigipfligen Verlauf im Manifestationsalter mit einem Gipfel in der 4. und einem weiteren in der 6. Lebensdekade (siehe Abbildung 7).

Unsere anderen beiden PGA-Subkollektive wiesen jeweils nur einen Gipfel im Manifestationsalter der zweiten endokrinen AIE auf. Dieser lag für den PGA-Typ II in der 4. und für den PGA-Typ IV in der 5. Lebensdekade.

Die Unterschiede in der Literatur im Hinblick auf das zweigipflige Manifestationsalter, lassen sich durch nicht klar voneinander differenzierte PGA-Subtypen begründen.

Der arithmetische Mittelwert des Alters bei Manifestation eines PGA-Vollbildes betrug 41,1 (+/- 14,7) Jahre in unserem Gesamtkollektiv und zeigte dort auch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Hiermit liegt das Manifestationsalter in unserem Patientenkollektiv knapp 10 Jahre über dem in der Literatur beschriebenen Manifestationsalter von 32 - 36 Jahren (85, 86).

Innerhalb der Subkollektive lagen deutliche Differenzen des Manifestationsalters bezogen auf das Geschlecht vor. Es fiel auf, dass die Frauen der Subkollektive III und IV im Schnitt jünger bei Manifestation des PGA waren als die Männer. Beim PGA-III-Kollektiv betrug die Differenz des Manifestationsalters 3 Jahre, beim PGA-IV-Kollektiv waren es 11,5 Jahre. Beim PGA II war es anders herum. Hier erkrankten die Männer im Schnitt mit bereits 30,5 Jahren und die Frauen erst mit 42,3 Jahren. Dieses deckt sich mit der Literatur, die besagt, dass Männer dazu tendieren einen Morbus Addison in einem jüngeren Alter zu entwickeln (im Durchschnitt 27 Jahre) als Frauen, die im Schnitt 34 Jahre alt sind bei Manifestation (19).

Das Alter bei Manifestation der ersten endokrinen AIE betrug im Gesamtkollektiv im Mittel 29,9 (+/- 16,1) Jahre. Laut Cooper und Stroehla können die meisten AIE in jedem Alter auftreten, allerdings unterschieden sie das Manifestationsalter in drei Kategorien, wobei der DM1 der Kindheit, der MB und MA dem mittleren Erwachsenenalter und die HT einem späten Erwachsenenalter zugeteilt wurden. Das PGA-III-Subkollektiv war das jüngste bei Ersterkrankung mit einem Mittelwert von 27,2 (+/- 16,2) Jahren, dies ist begründbar durch den DM1, der oft schon im Kindesalter auftritt (87).

Analog zum Manifestationsalter eines PGA-Vollbildes verhält sich auch das Manifestationsalter bei Auftreten der ersten glandulären AIE. Das PGA-II-Frauenkollektiv ist im Schnitt 14,9 Jahre älter als das Männerkollektiv. Beim Typ III und IV sind jeweils die Frauen jünger bei Diagnosestellung, beim PGA-Typ III 2,7 Jahre und beim Typ IV 10,7 Jahre.

Daten über Reihenfolge und Latenz zwischen den Einzelkomponenten des adulten PGA variieren in der Literatur (71, 88). Alle drei PGA-Subkollektive zeigen einen sequenziellen Verlauf der Manifestation der einzelnen Erkrankungskomponenten auf. Die Latenz zwischen Auftreten der ersten und der zweiten glandulären AIE lag im Gesamtkollektiv im Mittel bei 11 Jahren, unterschied sich aber stark zwischen den

einzelnen Subkollektiven. Die durchschnittlich kürzeste Latenz wies das PGA II mit 4 Jahren auf. Der PGA-Subtyp III besaß die längste Latenz mit 14 Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Förster et al. (66).

Die mit Abstand häufigste begleitende nicht-glanduläre AIE des Kollektivs war die CAG. 25% der Patienten waren von ihr betroffen, womit die Prävalenz in unserem Gesamtkollektiv die der anderen Studien, bei denen eine begleitende CAG in 5 – 10% der Fälle gefunden wurde, übersteigt (69).

5.2 PGA-Subtypen II – IV

PGA II:

Das PGA-II-Kollektiv war mit 32 Patienten das zweitgrößte Kollektiv der Hauptpatienten. Die am häufigsten mit dem MA kombinierte glanduläre AIE war die HT (n = 25). Das durchschnittliche Alter betrug 56,7 (+/- 15,1) Jahre. Das Alter bei Manifestation des PGA-Vollbildes hatte einen Mittelwert von 37,8 (+/- 13,2) Jahre und war damit das jüngste Kollektiv bei Erkrankungsbeginn.

Eine erhöhte Assoziation zwischen einem MA und einer HT wiesen auch schon andere Studien nach (73, 89). Sie stellten eine deutlich höhere Prävalenz der Kombination aus einer HT mit einem MA fest, als die Kombination aus einem MB oder anderen glandulären AIEs und einem MA. Die zweithäufigste Kombination in unserem Patientenkollektiv war der MA kombiniert mit einem HG (n = 10).

Im Vergleich zu den anderen zwei Subkollektiven hatte dieses Subkollektiv das ausgeglichene Geschlechterverhältnis (Frauen/Männer-Verhältnis 1,5:1). Somit liegt unser Kollektiv mit einem Frauenanteil von 59,4% unter dem in der Literatur beschriebenen Anteil von 70% (16). Allerdings lässt sich das einigermaßen ausgeglichene Geschlechterverhältnis unserer Studie mit dem in der Literatur beschriebenen Alter bei Inzidenz eines isolierten MA erklären. Diese beschreibt eine deutliche Prädominanz des männlichen Geschlechts für einen Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr. Im späteren Alter dominiert das weibliche Geschlecht.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Manifestation der ersten und der zweiten glandulären AIE betrug 4 Jahre und war somit das kürzeste im Vergleich zu den Subtypen III und IV.

Die Literatur beschreibt, dass 50–60% der MA Patienten mindestens eine weitere endokrine Erkrankung entwickeln. Wenn zuerst aber eine der häufigeren anderen AIE vorliegt (z.B. DM1 oder AISE) scheint es weniger wahrscheinlich einen MA zu entwickeln (14, 17, 18, 90). Unsere Ergebnisse zeigten das Gegenteil. Bei 48% der Patienten trat zuerst die jeweilige andere AIE auf und wurde durchschnittlich nach 6 Jahren von einem MA gefolgt. Bei lediglich 13% erfolgte zuerst die MA Diagnose und wurde innerhalb von 9 Jahren von einer weiteren glandulären AIE gefolgt. Bei dem Rest des Kollektivs erfolgte die Manifestation im selben Jahr und weist somit keine Latenz auf.

PGA III:

Das PGA III Kollektiv war in unserer Studie mit 168 Patienten das größte Kollektiv. Das Geschlechterverhältnis wurde deutlich durch das weibliche Geschlecht dominiert (2,4:1), welches das weibliche Geschlecht als Einflussfaktor auf die Manifestation eines PGA III vermuten lässt, da ein DM1 als monoglanduläre Erkrankung vom männlichen Geschlecht mit einem 1-1,5:1 Verhältnis dominiert wird (82, 91).

Bei vorliegenden Patienten mit einem DM1 in Kombination mit einer AIT, fand sich mit 55,4 % eine HT im Vergleich zu einem MB häufiger ($p < 0,001$). In vorherigen Arbeiten wurde ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für eine weitere AIE bei bestehender HT im Vergleich zum MB festgestellt. Dies gilt ebenso für den DM1, der bei Bestehen einer HT mit 15,9% häufiger vorlag als ein MB. Dieser lag bei 9,2% der Patienten vor (92, 93). Die Manifestation einer HT ist daher mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines PGA III zu sehen.

Das Kollektiv wies mit durchschnittlich 14 Jahren zwischen Manifestation der ersten und der zweiten autoimmunen Endokrinopathie die längste Latenz im Vergleich zu den anderen Kollektiven auf. Dies ist begründbar durch eine häufige Manifestation des DM1 in der Kindheit, wohingegen die Prävalenz begleitender AIE erst mit dem Alter steigt (94). Bei 60,7 % der Patienten lag der DM1 als Primärerkrankung der Polyglandulären Autoimmunität vor. In diesem Fall betrug das durchschnittliche Zeitintervall zur Manifestation der thyroidalen Autoimmunopathie 17 Jahre und war damit deutlich länger, als dies umgekehrt der Fall ist, was sich mit vorangegangenen Studien vereinen lässt. Bei ihnen trat der DM1 zwischen dem 28. und 31. und die AIT im 30.-40. Lebensjahr mit einem Zeitintervall von bis zu 12 Jahren auf (73, 85).

Wurde eine HT oder ein MB als Ersterkrankung festgestellt, so betrug die Latenz bis zur Manifestation eines PGA-Vollbildes nur 10 Jahre. Von einer AIT als Erstdiagnose einer glandulären Autoimmunität waren deutlich mehr Frauen betroffen, was durch das Geschlechterverhältnis des Kollektivs zu erwarten war. Neben dem DM1 und der AIT war der autoimmunbedingte Hypogonadismus die dritthäufigste glanduläre AIE in diesem Kollektiv. Er trat bei 7,14% der Patienten auf. Die Angaben dazu in der Literatur schwanken extrem und liegen je nach Studie zwischen 0,7 und 9% (95, 96).

PGA IV:

Der Typ IV des PGAs ist in der aktuellen Literatur noch nicht ausführlich und einheitlich beschrieben. In unserem Gesamtkollektiv stellt diese Subgruppe (mit $n = 28$) die kleinste Gruppe dar. Des Weiteren ist sie mit einem durchschnittlichen Alter von 61,2 (+/- 10,9) Jahren und dem ältesten Manifestationsalter von 47,2 (+/- 8,5) Jahren auch die älteste bzw. am spätesten diagnostizierte Subgruppe. Dies liegt einerseits an den Einzelkomponenten des PGA IV, wie z.B. die AISE, die laut Cooper und Stroehla zu den im mittleren bis späten Erwachsenenalter auftretenden Erkrankungen zählen und andererseits an der schwierigen Diagnose aufgrund der Heterogenität und großen Vielfalt von glandulären AIE in dieser Gruppe (87, 97, 98). Die häufigste Kombination an Einzelkomponenten war eine HT mit einem HG. Sie betraf 50% ($n = 14$) des Kollektivs. 28,6% des Kollektivs waren von einem MB kombiniert mit einem HG betroffen, was somit die zweithäufigste Kombination darstellte. Studien, die sich mit der Kombination aus verschiedenen AIE beschäftigten, stellten eine hohe Assoziation zwischen einem primären Hypogonadismus und einer AISE fest (99).

Dieses Kollektiv zeigte die stärkste Dominanz des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von 1:4,6, was vor allem der Geschlechtsverteilung der Einzelerkrankungen zuzuschreiben ist (87).

5.3 Angehörigenkollektiv

Vorherige Studien zeigen das erhöhte Erkrankungsrisiko der Verwandten von Patienten, welche von einer Polyglandulären Autoimmunität betroffen sind, auf (100-102). Mit einem Kollektiv von 358 Personen bestand in dieser Arbeit ein repräsentativer Anteil an Angehörigen. Wie auch schon das Gesamtkollektiv der HP bestand hier eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von 1,5:1. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen der Literatur (103).

Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 48,1 (+/- 21,1) Jahre.

Die Größe des jeweiligen Angehörigenkollektivs verhielt sich analog zum jeweiligen HP Kollektiv. Das PGA-III-AngK fasste 246 Person und war damit das größte. Es wurde gefolgt vom PGA-II-AngK (n = 65). Zum PGA-IV-AngK zählten 47 Personen.

Von insgesamt 358 Angehörigen waren ca. ein Drittel (36,6 %) von mindestens einer Erkrankung (NGA, MGA, MGA II, PGA) betroffen. Die 131 betroffenen Personen waren im Schnitt 51,2 Jahre alt. Das weibliche Geschlecht überwog mit 69,5%. Bei Betrachtung der erkrankten Subgruppe fiel auf, dass insgesamt 38,2% (n = 50) des Kollektivs an einer MGA, 26,7% an einer NGA, 24,4% an einem MGA II und der restliche Anteil (n = 14), wie auch ihre verwandten Hauptpatienten, an einer Polyglandulären Autoimmunität litten. Vorangegangene Studien zu Patienten mit Autoimmunen Polyendokrinopathien und deren Angehörigen zeigten, dass Patienten mit PGA und MGA sowie deren Verwandten ersten Grades eine Gemeinsamkeit bei den HLA Antigenen DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) und DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302), sowie überschneidende Polymorphismen von verschiedenen Suszeptibilitätsgenen der Immunregulation zeigen (104, 105).

Der Rest des Kollektivs zeigte sich phänotypisch gesund. Dieses gesunde Subkollektiv war im Durchschnitt 47,8 Jahre alt und hatte einen Frauenanteil von 53,7%.

Bei isolierter Betrachtung der jeweiligen Angehörigenkollektive II – IV wies das PGA-III-AngK mit 40,7 % den größten Anteil von erkrankten Personen auf. Die anderen beiden PGA-AngK waren lediglich zu ca. einem Drittel von mindestens einer Erkrankung betroffen. Bisherige Studien beschreiben das erhöhte familiäre Auftreten von DM1 und AITs (welche den PGA III definieren) und erklären somit den großen Anteil an Erkrankten dieses Kollektivs (92, 106).

Die HT war die häufigste glanduläre Autoimmunerkrankung. Analog zu den verwandten Hauptpatienten wiesen auch die Angehörigen eine CAG als häufigste nicht-glanduläre Autoimmunerkrankung auf.

Die hohe Anzahl an ebenfalls erkrankten Angehörigen unterstreicht die Notwendigkeit der klinischen Beobachtung sowie ggf. eines Screenings der Familienmitglieder.

5.4 Fazit

Das adulte PGA wurde bisher in nur wenigen Studien ausreichend in seine drei Subtypen untergliedert und bezüglich der Demographie und der klinischen Ausprägungsformen differenziert dargestellt.

Das Besondere der Arbeit ist die Erfassung der Patientendaten über einen Zeitraum von 19 Jahren und damit Erfassung eines repräsentativen Kollektivs aus einem Zentrum (endokrinologischen Sprechstunde der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin).

Diese Arbeit umfasst mit 228 Hauptpatienten und 358 Angehörigen ein sehr zahlenstarkes Kollektiv, dass bisher in diesem Umfang nicht in der Literatur beschrieben wurde.

Des Weiteren konnte die Kenntnis des sehr inhomogenen und bisher wenig beschriebene PGA-Subtyp IV vertieft werden.

Durch die klare Differenzierung der Subkollektive konnten die spezifischen Charakteristika hervorgehoben werden.

Diese Arbeit über Patienten mit PGA und ihre Angehörigen belegt die sehr hohe familiäre Beteiligung. Das Wiederholungsrisiko ist bei Kindern und Geschwistern der betroffenen Patienten deutlich erhöht, wobei die Erstmanifestationen der Verwandten 1. Grades nicht immer mit denen der PGA-Erkrankten identisch sind, was wiederum die multifaktorielle Ätiologie des PGAs unterstreicht (2, 68, 107).

Die Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Untersuchung sowie regelmäßiger Verlaufskontrolle bei PGA-Patienten und ihren Verwandten auf. Ferner wurde die hohe Prävalenz an begleitenden nicht-glandulären AIE betrachtet.

Nicht in dieser Studie betrachtet wurden viele weitere Teilaspekte der Erkrankung, wie z.B. die Lebensqualität (berufliche Tätigkeit, ökonomische Situation und Bildungsniveau). Hierfür würden sich weitere Arbeiten zu diesem Thema anbieten.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte die Demographie und das klinische Spektrum des PGA-Typ II - IV an einem repräsentativen Kollektiv beschrieben und die drei Subkollektive klar voneinander differenziert und miteinander verglichen werden.

Auf diese Weise konnte auch auf die Bedeutung von möglichen Risikofaktoren der Entwicklung einer Polyglandulären Autoimmunität eingegangen werden.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 228 Hauptpatienten und 358 Angehörige, welche sich im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunde der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz zwischen 1999 und 2018 vorgestellt hatten. Hierbei erfolgte die Erhebung und Dokumentation demographischer und klinischer Daten.

Das adulte PGA ist eine seltene Erkrankung und zählt somit zu den „Orphan Diseases“, was eine nähere Betrachtung des Syndroms umso wichtiger macht.

Bei Betrachtung des Studienkollektivs fällt die starke Dominanz des weiblichen Geschlechts (2,4:1) auf, welches dieses wiederum als Risikofaktor für die Entwicklung einer polyendokrinen Immunopathie erscheinen lässt. Das einzige Subkollektiv, welches noch ein annähernd ausgewogenes Geschlechterverhältnis (M:F 1:1,5) aufwies, war das PGA-II-Kollektiv.

Das Inzidenzmaximum des PGA-Kollektivs lag bei 41,1 (+/- 14,7) Jahren und somit in der 4. Lebensdekade, wobei das PGA-II-Kollektiv das jüngste und das PGA-IV-Kollektiv das älteste bei Manifestation der Erkrankung war.

Durch die klare Differenzierung der Subkollektive konnte gezeigt werden, dass lediglich der PGA-III-Subtyp eine Zweigipfligkeit beim Manifestationsalter aufweist. Die anderen beiden Subkollektive zeigten nur einen Manifestationsgipfel.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass beim PGA-II-Kollektiv die Männer sowohl bei Manifestation der ersten Erkrankungskomponente als auch bei Manifestation des PGA-Vollbildes deutlich jünger waren als die Frauen, was bei den anderen Kollektiven andersherum der Fall war.

Des Weiteren konnte beim PGA III der Hypogonadismus als dritthäufigste Erkrankung, neben den definierenden AIEs (DM1 und der AIT), beschrieben werden.

Zudem wurde nach autoimmunen Begleiterkrankungen geschaut. Nicht-glanduläre Autoimmunerkrankungen fanden sich insgesamt bei 56,6 % des Hauptpatientenkollektivs. Die CAG stellte mit 25 % die häufigste nicht-glanduläre Autoimmunerkrankung dar.

Auffallend war außerdem die lange Zeitlatenz zwischen Manifestation der einzelnen glandulären Autoimmunerkrankungen bis zum Vollbild eines PGAs, welches ein regelmäßiges serologisches Screening von Patienten mit einer Autoimmunerkrankung implizieren sollte, um frühzeitig ein PGA zu erkennen und zu behandeln, um mögliche weitere Komplikationen zu vermeiden. Hier zeigte das Kollektiv der PGA-II-Patienten die kürzeste Latenz mit durchschnittlich 4 Jahren und das der PGA-III-Patienten die längste mit 14 Jahren.

Auch die Verwandten eines betroffenen Patienten sollten untersucht werden, da diese auch ein erhöhtes Risiko für eine Manifestation einer AIE besitzen. Unser sehr zahlenstarkes Angehörigenkollektiv war zu 36,6 % selbst von mindestens einer Erkrankung betroffen, wobei das Angehörigenkollektiv der PGA-III-Hauptpatienten den größten Anteil an Erkrankten aufwies.

Bei dem erkrankten Drittel des AngK war das weibliche Geschlecht mit knapp 70% vertreten.

Diese Arbeit zeigt die erhebliche familiäre Häufung des PGAs auf. Die reduzierte Lebensqualität der Patienten und deren erkrankten Angehörigen erhöht die Bedeutung der schnellen Diagnose und regelmäßiger Verlaufskontrollen sowie einer interdisziplinären Betreuung in Fachzentren.

7 Literaturverzeichnis

1. Rose NR. Infection and autoimmunity: theme and variations. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(4):380-2.
2. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(20):2068-79.
3. Maurer A, Schwarting A, Kahaly GJ. [Polyglandular autoimmune syndromes]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2011;70(9):752-4, 6-9.
4. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of endocrinological investigation*. 2018;41(1):91-8.
5. Strle K, Sulka KB, Pianta A, Crowley JT, Arvikar SL, Anselmo A, et al. T-Helper 17 Cell Cytokine Responses in Lyme Disease Correlate With *Borrelia burgdorferi* Antibodies During Early Infection and With Autoantibodies Late in the Illness in Patients With Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(7):930-8.
6. Rose NR. Viral myocarditis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(4):383-9.
7. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2003;349(16):1526-33.
8. Rose NR. Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. *Autoimmunity*. 2008;41(6):419-28.
9. Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2018;378(12):1132-41.
10. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World journal of diabetes*. 2015;6(1):67-79.
11. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019.
12. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):2983-92.
13. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease - An update on pathogenesis. *Annales d'endocrinologie*. 2018;79(3):157-63.
14. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(12):4882-90.

15. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):364-89.
16. Spinner MW, Blizzard RM, Childs B. Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1968;28(6):795-804.
17. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *Journal of autoimmunity*. 1995;8(1):121-30.
18. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's disease). *Clinical and experimental immunology*. 1967;2(1):19-30.
19. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, Uhlving S, Nedrebo BG, Fougner KJ, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):618-23.
20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):489-99.
21. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.
22. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(7):3221-6.
23. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
24. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252-65.
25. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2007;20(11):1199-205.
26. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(10):1343-421.

27. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine reviews*. 1998;19(6):673-716.
28. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(8):691-700.
29. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2594-605.
30. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European thyroid journal*. 2018;7(4):167-86.
31. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1994;331(21):1428-36.
32. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(9):800-4.
33. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric clinics of North America*. 2005;52(6):1553-78.
34. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(7):2034-54.
35. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2013;13(6):795-804.
36. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*. 2014;311(17):1778-86.
37. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
38. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *Jama*. 2013;310(4):427-8.
39. Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;360:j5295.
40. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Hormone research*. 2002;57 Suppl 1:1-5.
41. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1210-7.

42. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2012;6(2):70-6.
43. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):606-14.
44. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(6):2536-59.
45. Shulman S. Antisperm antibodies and subfertility? *Fertility and sterility*. 1994;62(6):1283-4.
46. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(5):1470-5.
47. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF, Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(10):3615-21.
48. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clinical endocrinology*. 1993;39(1):35-43.
49. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):599-614.
50. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, Kulchetscki R, Borsani V, Savi L, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(6):532-6.
51. Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, Moore FD, Jr., Butters R, Gao P, et al. Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):548-56.
52. Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJ, Brown EM, Watson PF, Weetman AP. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(12):4749-56.
53. Mayer A, Ploix C, Orgiazzi J, Desbos A, Moreira A, Vidal H, et al. Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(9):4484-8.

54. Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation. Increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114 (Pt 1B):527-40.
55. Schofl C. [Update - Calcium Metabolism]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2019;144(16):1125-32.
56. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *The New England journal of medicine*. 2019;380(18):1738-47.
57. De Martino L, Capalbo D, Improda N, D'Elia F, Di Mase R, D'Assante R, et al. APECED: A Paradigm of Complex Interactions between Genetic Background and Susceptibility Factors. *Frontiers in immunology*. 2013;4:331.
58. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nature genetics*. 1994;8(1):83-7.
59. Valenzise M, Wasniewska M, Mirabelli S, De Luca F, Cervato S, Betterle C. Identification of two novel mutations in the first Sicilian APECED patient with no R203X mutation in AIRE gene and review of Italian APECED genotypes. *Gene*. 2012;499(2):343-6.
60. Herrod HG. Chronic mucocutaneous candidiasis in childhood and complications of non-Candida infection: a report of the Pediatric Immunodeficiency Collaborative Study Group. *The Journal of pediatrics*. 1990;116(3):377-82.
61. Pearce SH, Cheetham TD. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1: treat with kid gloves. *Clinical endocrinology*. 2001;54(4):433-5.
62. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2843-50.
63. Esselborn VM, Landing BH, Whitaker J, Williams RR. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1956;16(10):1374-87.
64. Blizzard RM, Gibbs JH. Candidiasis: studies pertaining to its association with endocrinopathies and pernicious anemia. *Pediatrics*. 1968;42(2):231-7.
65. Hansen MP, Kahaly GJ. [Autoimmune polyglandular syndromes]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2013;138(7):319-26; quiz 27-8.
66. Forster G, Krummenauer F, Kuhn I, Beyer J, Kahaly G. [Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1999;124(49):1476-81.
67. Flesch BK, Matheis N, Alt T, Weinstock C, Bux J, Kahaly GJ. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(1):E177-82.

68. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2011;43(3):200-4.
69. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands journal of medicine*. 2009;67(11):376-87.
70. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*. 1981;60(5):355-62.
71. Papadopoulos KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta endocrinologica*. 1990;122(4):472-8.
72. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2012;41(12 p 2):e663-70.
73. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clinical and experimental immunology*. 2004;137(2):225-33.
74. Quinkler M. [Addison's disease]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2012;107(6):454-9.
75. Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):E1043-50.
76. Kahaly GJ, Zimmermann J, Hansen MP, Gundling F, Popp F, Welcker M. [Endocrinology and interdisciplinary consultation in internal medicine : Illustrated using the example of polyglandular autoimmune syndrome]. *Der Internist*. 2017;58(4):308-28.
77. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes care*. 2002;25(8):1346-50.
78. Piatkowska E, Szalecki M. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*. 2011;17(4):173-7.
79. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1995;12(7):622-7.
80. Krysiak R, Kobielski-Gembala I, Okopien B. [Atypical clinical presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 4]. *Przegląd lekarski*. 2011;68(6):339-41.

81. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *European journal of endocrinology*. 2013;169(6):773-84.
82. Gouveia S, Gomes L, Ribeiro C, Carrilho F. [Screening for autoimmune polyglandular syndrome in a cohort of patients with type 1 diabetes mellitus]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(9):733-8.
83. Fatma M, Mouna E, Raouf H, Hajer F, Hatem M, Mohammed A. Autoimmune polyglandular syndrome type II: epidemiological, clinical and immunological data. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;4(4):101-9.
84. Riquetto ADC, de Noronha RM, Matsuo EM, Ishida EJ, Vaidergorn RE, Soares Filho MD, et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;110(1):e9-e11.
85. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2003;35(2):120-4.
86. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2003;74(1):9-33.
87. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(3):119-25.
88. Weyermann D, Spinass G, Roth S, Guglielmetti M, Viollier E, Staub JJ. [Combined endocrine autoimmune syndrome--incidence, forms of manifestation and clinical significance]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1994;124(44):1971-5.
89. Wiebolt J, Achterbergh R, den Boer A, van der Leij S, Marsch E, Suelmann B, et al. Clustering of additional autoimmunity behaves differently in Hashimoto's patients compared with Graves' patients. *European journal of endocrinology*. 2011;164(5):789-94.
90. Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report fo 108 cases. *Acta endocrinologica*. 1974;76(1):127-41.
91. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, et al. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*. 2004;47(3):377-84.
92. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*. 2010;123(2):183.e1-9.
93. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. [Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies]. *La Revue de medecine interne*. 1998;19(3):173-9.

94. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(2):126-35.
95. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine reviews*. 2002;23(3):327-64.
96. Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandecka A, Kiehntopf M, Kloos C, Muller UA, et al. [Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 2009;104(3):183-91.
97. Lupi I, Raffaelli V, Di Cianni G, Caturegli P, Manetti L, Ciccarone AM, et al. Pituitary autoimmunity in patients with diabetes mellitus and other endocrine disorders. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):127-31.
98. Hsu YT, Duann JR, Lu MK, Sun MC, Tsai CH. Polyglandular autoimmune syndrome type 4 with GAD antibody and dystonia. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012;114(7):1024-6.
99. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology*. 1997;89(5 Pt 1):777-9.
100. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric annals*. 1980;9(4):154-62.
101. Trence DL, Morley JE, Handwerker BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *The American journal of medicine*. 1984;77(1):107-16.
102. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine reviews*. 2008;29(6):697-725.
103. Hansen MP, Wunderlich SA, Storz SM, Matheis N, Knuf M, Kahaly GJ. [The polyglandular autoimmune syndrome--quality of life and family clustering]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;139(38):1876-82.
104. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7).
105. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(12):1169-75.
106. Tillil H, Kobberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*. 1987;36(1):93-9.
107. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *European journal of endocrinology*. 2009;161(1):11-20.

8 Anhang

8.1 Erklärung

Ich, Marie Kuschnereit, erkläre hiermit, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt wurde. Alle von mir benutzten Veröffentlichungen, ungedruckten Materialien, sonstige Hilfsmittel sowie Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich aus gedruckten oder ungedruckten Arbeiten übernommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet und mit den erforderlichen bibliographischen Angaben nachgewiesen. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in der Dissertationsschrift als solche benannt.

Die Dissertation wurde bei keiner anderen Fakultät oder einem anderen Fachbereich vorgelegt, weder im In- noch im Ausland.

Überdies bin ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades.

Ich habe bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet.

Mir ist bekannt, dass die Zulassung zur Promotion zu versagen ist, wenn die

Unterlagen unvollständig oder die Angaben unrichtig sind. Ich bin darüber informiert, dass ich zur Führung des Dokortitels erst mit Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Ort, Datum

Unterschrift

8.2 Danksagung

Meinen Dank möchte ich meinem Doktorvater X.X. aussprechen, der mir einen Einblick in dieses spannende Themengebiet gegeben hat. Mit Überlassung dieses Themas wurde mir ermöglicht, Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten zu sammeln.

Ganz herzlich möchte ich mich bei dem Team des endokrinologischen Labors bedanken. Mein besonderer Dank gilt X.X., die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ich danke meiner Familie, die mir immer Unterstützung und Rückhalt entgegenbringt und so zum Studium und dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die immer für mich da waren.

8.3 Lebenslauf