

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

**Monoglanduläres versus polyglanduläres Autoimmunsyndrom –  
Demographische und serologische Daten**

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

Vorgelegt von

Annabelle Christine Schnarr  
aus Mainz

Mainz, 2021



Wissenschaftlicher Vorstand: XXX

1. Gutachter: XXX

2. Gutachter: XXX

Tag der Promotion: 07. Dezember 2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergrund der Studie .....	1
1.2 Zielsetzung dieser Arbeit .....	2
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b> .....	<b>3</b>
2.1 Autoimmunität.....	3
2.2 Monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II.....	4
2.3 Polyglanduläres Autoimmunsyndrom .....	4
2.4 Glanduläre Erkrankungskomponenten der Syndrome .....	6
2.4.1 Morbus Basedow .....	6
2.4.2 Hashimoto-Thyreoiditis .....	7
2.4.3 Diabetes mellitus Typ 1 .....	8
2.4.4 Morbus Addison .....	9
2.4.5 Hypogonadismus .....	10
2.4.6 Hypoparathyreoidismus.....	11
2.4.7 Hypopituitarismus .....	11
2.5 Häufige nicht-glanduläre Erkrankungskomponenten der Syndrome .	12
2.5.1 Chronische Autoimmungastritis und Perniziöse Anämie .....	12
2.5.2 Neurodermitis .....	13
2.5.3 Zöliakie .....	14
2.5.4 Vitiligo .....	14
2.6 Autoantikörper .....	16
2.6.1 Schilddrüsen-Autoantikörper .....	16
2.6.2 Diabetes mellitus Typ 1 Autoantikörper.....	16
2.6.3 Nebennierenrinden-Autoantikörper .....	17
2.6.4 Zöliakie-Autoantikörper .....	17
2.6.5 Autoimmungastritis- und Perniziöse Anämie-Autoantikörper .....	18
2.7 Familiäre Häufung bei Autoimmunität.....	19

<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign und Datenerfassung</b> .....	<b>20</b>
3.1.1	Patientenanamnese .....	20
3.1.2	Serumwerte .....	21
<b>3.2</b>	<b>Patientenkollektive</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3</b>	<b>Datenverarbeitung und statistische Analyse</b> .....	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Beschreibung der Patienten-Kollektive</b> .....	<b>25</b>
4.1.1	Geschlechterverteilung .....	27
4.1.2	Altersverteilung.....	27
4.1.3	Rauchverhalten und Allergien.....	27
4.1.4	Häufigkeiten der Autoimmunerkrankungen .....	28
4.1.5	Manifestationsalter und Langzeitverlauf .....	31
<b>4.2</b>	<b>Serologische Daten</b> .....	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Daten der Familienangehörigen</b> .....	<b>39</b>
4.3.1	Erkrankungen der Familienangehörigen .....	40
4.3.2	Serologie der Familienangehörigen .....	41
<b>4.4</b>	<b>PGA-Patienten mit ehemals MGA 2</b> .....	<b>42</b>
4.4.1	Familienangehörige der PGA-Patienten mit ehemals MGA 2 .....	47
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>49</b>
<b>5.1</b>	<b>Kritische Betrachtung von Studiendesign und Methoden</b> .....	<b>49</b>
<b>5.2</b>	<b>Kritische Betrachtung der Studienergebnisse</b> .....	<b>52</b>
5.2.1	Patienten .....	52
5.2.2	Familienangehörige.....	58
5.2.3	PGA-Patienten mit ehemals MGA 2.....	59
5.2.4	Ausblick.....	61
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>i</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>ix</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>xiv</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>xv</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AID	Autoimmunerkrankung (Autoimmune disease)
AIE	Autoimmunendokrinopathie
AIRE-Gen	Autoimmun-Regulator-Gen
AIT	Autoimmunthyreopathie
AK	Autoantikörper
APECED	Autoimmunes Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermales-Dystrophie-Syndrom
CAG	Chronische Autoimmungastritis
dG-AK	Antikörper gegen deamidiertes Gliadin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GADA	Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper
GAK-A	Anti-Gliadin-Autoantikörper der Klasse IgA
GAK-G	Anti-Gliadin-Autoantikörper der Klasse IgG
HGon	Hypogonadismus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPara	Hypoparathyreoidismus
HPit	Hypopituitarismus
HT	Hashimoto Thyreoiditis
IA2A	Tyrosinphosphatase-Autoantikörper
IAA	Insulin-Autoantikörper
ICA	Inselzell-Autoantikörper
IF	Intrinsischer Faktor
IFA	Intrinsischer Faktor-Autoantikörper
IQA	Interquantilabstand
JGU	Johannes-Gutenberg-Universität
MA	Morbus Addison
MB	Morbus Basedow
MGA	Monoglanduläre Autoimmunität
MGA 2	Monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II
ND	Neurodermitis
NGA	Nicht-glanduläre Autoimmunität

NGAID	Nicht-glanduläre Autoimmunerkrankung
NNR	Nebennierenrinde
NNR-AK	Nebennierenrinden-Autoantikörper
NSV	Nicht-segmentale Vitiligo
PAN	Perniziöse Anämie
PCA	Parietalzell-Autoantikörper
PGA	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom
PTH	Parathormon
SD	Schilddrüse
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SV	Segmentale Vitiligo
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
T <sub>3</sub>	Trijodthyronin
T <sub>4</sub>	Thyroxin
TAK	Thyreoglobulin-Autoantikörper
Tg	Thyreoglobulin
TG 2	Gewebstransglutaminase
TgAK-A	Transglutaminase-Antikörper der Klasse IgA
TgAK-G	Transglutaminase-Antikörper der Klasse IgG
TPO	Thyreoperoxidase
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Autoantikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
ZnT8	Zink-Transporter-8-Autoantikörper

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Anteile der Patienten der Kollektive MGA 2 und PGA .....	25
Abb. 2 Geschlechterverteilung der Kollektive MGA 2 und PGA .....	27
Abb. 3 Anteile Raucher und Allergiker bei MGA 2- und PGA-Patienten .....	28
Abb. 4 Relative Häufigkeiten der AIE bei MGA 2 und PGA.....	29
Abb. 5 Manifestationsalter bei erster AIE bzw. erster NGAID .....	32
Abb. 6 Häufigkeiten der Diagnosen unmittelbar vor der jetzigen Diagnose .....	34
Abb. 7 Diagnosen der Angehörigen .....	40
Abb. 8 Häufigkeiten der Angehörigen mit AIE und NGAID.....	41
Abb. 9 Jahre zwischen den Diagnosen MGA 2 und PGA .....	43
Abb. 10 Manifestationsalter MGA 2 im Vergleich .....	44
Abb. 11 Häufigkeiten der Diagnosen gesund, MGA und NGA vor der MGA 2- Diagnose .....	44
Abb. 12 Häufigkeiten der AIE zum Zeitpunkt der MGA 2-Diagnose .....	45
Abb. 13 Verteilung der PGA-Subtypen .....	46
Abb. 14 Anamnesebogen Vorderseite .....	ix
Abb. 15 Anamnesebogen Rückseite .....	x
Abb. 16 Einverständniserklärung der Patienten .....	xi



## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Subtypen des adulten PGA.....	5
Tab. 2 Autoantikörper mit aktuellen Referenzwerten .....	21
Tab. 3 Kollektivbeschreibung MGA 2- und PGA-Patienten .....	26
Tab. 4 Häufigkeiten der einzelnen AIE bei MGA 2- und PGA-Patienten .....	29
Tab. 5 Häufigkeiten der AIE zum Zeitpunkt einer MGA-Diagnose.....	30
Tab. 6 Häufigkeiten vermehrt auftretender NGAID bei MGA 2 und PGA .....	30
Tab. 7 Manifestationsalter und Intervalle verschiedener Erkrankungen .....	31
Tab. 8 Zeitintervall von MGA bis zur Diagnose MGA 2 bzw. PGA.....	33
Tab. 9 Häufigkeiten der Patienten mit positivem AK-Wert .....	35
Tab. 10 Häufigkeiten positiver AK-Werte bei Patienten mit spezifischer Erkrankung .....	36
Tab. 11 Nach Geschlecht aufgeteilte Häufigkeiten positiver AK-Werte .....	36
Tab. 12 Altersverteilung der Patienten mit Erkrankung und vorhandenem zugehörigen AK-Laborwert .....	37
Tab. 13 Häufigkeiten spezifisch erkrankter Patienten bei positivem AK-Wert ..	38
Tab. 14 Nach Geschlecht aufgeteilte Häufigkeiten spezifisch erkrankter Patienten bei positivem AK-Wert .....	38
Tab. 15 Altersverteilung der Patienten mit positivem AK-Wert.....	39
Tab. 16 Daten der Familienangehörigen der Kollektive MGA 2 und PGA.....	39
Tab. 17 Häufigkeiten der Angehörigen mit positiven AK-Werten.....	42
Tab. 18 Gegenüberstellung MGA2-PGA-Patienten und MGA 2-Patienten .....	43
Tab. 19 Häufigkeiten vermehrt auftretender NGAID bei MGA2-PGA-Patienten und MGA 2-Patienten .....	46
Tab. 20 Häufigkeiten der Patienten mit positiven AK bei MGA2-PGA-Patienten und MGA 2-Patienten .....	47
Tab. 21 Erste AIE bei MGA 2- und PGA-Patienten.....	xii
Tab. 22 Erkrankungen der Angehörigen 1. und 2. Grades .....	xii
Tab. 23 Angehörige der MGA2-PGA-Patienten und der MGA 2-Patienten .....	xiii

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Studie

Eine der Hauptaufgaben des Immunsystems ist es, den Organismus vor eindringenden pathogenen Materialien zu schützen, um Infektionen zu verhindern. Kann das Immunsystem nicht mehr zuverlässig zwischen körpereigenen und körperfremden Substanzen unterscheiden, kommt es zum Verlust der sogenannten immunologischen Selbsttoleranz. Dies hat zur Folge, dass auch körpereigene Gewebe angegriffen und zerstört werden (1–3). Der Überbegriff Autoimmunerkrankung (AID = Autoimmune disease) beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen mit diesem Geschehen (4). Mit einer Inzidenz von ungefähr 90 auf 100.000 Personen pro Jahr leiden etwa 5 % der Allgemeinbevölkerung an Autoimmunerkrankungen (5, 6).

Ist von der Erkrankung ein einzelnes endokrines Organ betroffen, wird dafür auch die Bezeichnung monoglanduläre Autoimmunität (MGA) verwendet. Tritt eine endokrine Autoimmunerkrankung (AIE) in Kombination mit mindestens einer nicht-glandulären Erkrankung autoimmuner Genese auf, bezeichnet man dies als monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II (MGA 2). Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom (PGA) ist definiert als Autoimmunerkrankung von mindestens zwei endokrinen Organen. Zusätzlich können sich beim PGA ebenfalls nicht-endokrine Erkrankungen manifestieren. Die einzelnen Erkrankungen können zeitgleich oder mit bis zu mehreren Jahren Abstand auftreten. Beim PGA kann zwischen einer juvenilen Form (Typ I) und einer adulten Form, welche je nach Kombination der Endokrinopathien in die Subtypen II bis IV eingeteilt wird, unterschieden werden (7).

Obwohl häufig beschrieben wurde, dass Autoimmunkranke im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Prävalenz für weitere AID haben (8, 9), gibt es bisher nur sehr wenige wissenschaftliche Studien, die sich mit der Untersuchung der Syndrome MGA 2 und PGA sowie ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede beschäftigen. Auch bei Familienangehörigen von Patienten mit AID wird ein erhöhtes Risiko für die Manifestation autoimmuner Erkrankungen beobachtet. Untersuchungen weisen darauf hin, dass sowohl Patienten mit AID als auch ihre Angehörigen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität erleiden (6). Es ist

wichtig, ein genaues Verständnis dieser Erkrankungen zu erhalten, um effiziente Verlaufskontrollen und die bestmögliche Betreuung bieten zu können.

### **1.2 Zielsetzung dieser Arbeit**

Die Syndrome MGA 2 und PGA sind eng miteinander verbunden. Zumeist manifestiert sich ein PGA nicht direkt, sondern ist von einer sequenziellen Entwicklung der einzelnen AID geprägt. Einem PGA kann im Verlauf auch ein MGA 2 vorausgehen. Eine korrekte Diagnosestellung wird dadurch oft erschwert und es ist wichtig, frühzeitig an das mögliche Auftreten weiterer AID zu denken (7). Ziel dieser Arbeit ist es, die Patientenkollektive MGA 2 und PGA als auch die jeweiligen Familienangehörigen hinsichtlich demographischer Faktoren (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Allergien) und klinischer Merkmale (Diagnose, Verlauf, Antikörper-Profile) zu beschreiben, sowie Unterschiede und Gemeinsamkeiten herauszuarbeiten, um damit eine bessere Grundlage für die Prävention, Früherkennung und Therapie dieser Krankheitsbilder zu schaffen.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Autoimmunität

Das Immunsystem dient insbesondere dem Verhindern von Infektionen durch den Schutz vor eindringenden Krankheitserregern. Essentiell ist dafür die Fähigkeit, körpereigene Substanzen, die nicht angegriffen werden sollen, von körperfremden zu differenzieren (1). Um diese Selbsttoleranz aufrecht zu erhalten, muss die spezifische Immunantwort entsprechend reguliert werden (10). Die sogenannte zentrale Toleranz wird dort ausgebildet, wo sich Vorläuferzellen zu spezifischen Immunzellen differenzieren. Im Thymus ausgebildete T-Zellen, die hier auf körpereigene Antigene reagieren, werden durch den programmierten Zelltod (Apoptose) eliminiert. Die periphere Toleranz findet außerhalb der primären lymphatischen Organe (Knochenmark und Thymus) statt. Fehlerhafte Immunreaktionen werden hier durch regulatorische Zellen unterdrückt (11).  $CD_4^+CD_{25}^+$ -T-Zellen wurden hierfür als wichtige regulatorische Zellen identifiziert. Geht die immunologische Selbsttoleranz verloren, kann es zur Ausbildung einer AID kommen (2, 11). Der Begriff AID repräsentiert eine Gruppe vielfältiger Erkrankungen, deren Gemeinsamkeit in einer Zerstörung von Geweben und Organen durch die Antwort auf Selbstantigene besteht (2, 3). Das Vorhandensein von Autoantikörpern (AK) muss jedoch nicht zwingend zur Manifestation einer AID führen. Autoimmunität kann auch in gewissem Maße bei Gesunden vorhanden sein (8).

Geringe Übereinstimmungen zwischen Geschwistern im Vergleich zu monozygoten Zwillingen sprechen dafür, dass die meisten AID auf der Grundlage einer genetischen Prädisposition entstehen. Zusätzlich spielen Umwelteinflüsse für die Manifestation eine entscheidende Rolle (2, 11). Mit einer Prävalenz von etwa 5 % der Weltbevölkerung sind AID keine Seltenheit (2). Pro Jahr entwickeln ungefähr 90 von 100.000 Personen eine AID. Dabei ist der Anteil an Frauen gegenüber Männern deutlich erhöht. Unter jüngeren Frauen zählen AID zu den häufigsten Todesursachen (3). Die Chronizität der Erkrankungen stellt eine Herausforderung bei der Behandlung und dem Erhalt der Lebensqualität dar und ist häufig mit einem hohen Kostenaufwand verbunden (2).

## **2.2 Monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II**

Die Manifestation einer isolierten AID an einem endokrinen Organ kann auch als monoglanduläre Autoimmunität (MGA) bezeichnet werden (12, 13). Gleichzeitig können bei demselben Patienten nicht-glanduläre Autoimmunerkrankungen (NGAID) bereits vor der Ausbildung einer AIE vorliegen oder sich im späteren Verlauf neben einer AIE entwickeln (7). Diese Kombination aus genau einer AIE und mindestens einer NGAID wird nach einer neueren Definition nach Kahaly et al. als Monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II (MGA 2) bezeichnet (12). Das MGA 2 kann sich im Verlauf durch das Hinzukommen weiterer glandulärer Erkrankungen zu einem polyglandulären Syndrom entwickeln, weshalb regelmäßige Screening-Untersuchungen bei MGA 2-Patienten unabdingbar sind (7).

## **2.3 Polyglanduläres Autoimmunsyndrom**

Ein erhöhtes gemeinsames Auftreten glandulärer Erkrankungen in einem Individuum wurde erstmals 1908 beschrieben (8). Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom (PGA) ist definiert durch die Erkrankung an mindestens zwei AIE (14, 15). Es kann aufgeteilt werden in ein juveniles und ein adultes PGA (4, 7).

Die juvenile Form (Typ I) manifestiert sich üblicherweise bereits im Kindesalter, während im Laufe des Lebens weitere AID hinzukommen können. Das juvenile PGA kommt mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 1:100.000 Personenjahren nur sehr selten vor, wobei hier große Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen zu verzeichnen sind (7, 12). Die Erkrankung tritt in Folge einer monogenetischen Mutation des Autoimmun-Regulator-Gens (AIRE-Gen) auf (14). Eine Diagnose erfolgt, wenn mindestens zwei der typischen Erkrankungskomponenten (Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Nebennieren-Insuffizienz) vorliegen. Aufgrund der charakteristischen Manifestation wird das juvenile PGA auch als „autoimmunes Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermales-Dystrophie-Syndrom“ (APECED) bezeichnet (7).

Das adulte PGA ist mit einer Inzidenz von etwa 1,4 bis 4,5:100.000 Personenjahren und einer Prävalenz von rund 14 bis 45:100.000 Einwohnern die häufigere Form. Hierbei sei zu erwähnen, dass mit dem Verdacht einer

erheblichen Dunkelziffer eine noch höhere Anzahl an Betroffenen vermutet wird. Häufungen in ethnischen Gruppen wurden im Gegensatz zur juvenilen Form nicht beobachtet (7). Das adulte PGA lässt sich anhand der Kombination der endokrinen Erkrankungskomponenten (Autoimmunthyreopathien, d.h. Morbus Basedow oder Hashimoto Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ I, Morbus Addison, Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus und Hypopituitarismus) wie in Tab. 1 in drei Subgruppen (Typ II-IV) unterteilen (4, 7). Es existieren auch weitere, leicht abweichende Einteilungen, die hier aber nicht weiter betrachtet werden (7, 12).

PGA Typ II	Morbus Addison + glanduläre Autoimmunerkrankung
PGA Typ III	Diabetes mellitus Typ 1 + Autoimmunthyreopathie
PGA Typ IV	Sonstige Kombinationen glandulärer Autoimmunerkrankungen

**Tab. 1 Subtypen des adulten PGA (4)**

Neben den glandulären AID können auch NGAID auftreten. Die Meisten der Erkrankungen führen über lymphozytäre Infiltration und fibrotischen Umbau letztendlich zum Funktionsverlust der betroffenen Gewebe bzw. Organe (12). Zwischen den Manifestationen der Erkrankungen können mehrere Jahre liegen und ihre klinische Ausprägung kann sehr unterschiedlich sein, wodurch eine korrekte Diagnosestellung oft erschwert wird (4, 7, 16). Dem adulten PGA liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde, bei welcher eine genetische Prädisposition sowie Umweltfaktoren eine Schlüsselrolle spielen (4, 7, 8). Es wird von einer autosomal-dominanten Vererbung mit unvollständiger Penetranz ausgegangen und einige Risikogene konnten bereits identifiziert werden. Dabei scheinen insbesondere Gene, welche für die Entwicklung der immunologischen Toleranz verantwortlich sind, eine Rolle zu spielen. Meist manifestiert sich das adulte PGA zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr. Es lässt sich eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von etwa 3:1 verzeichnen (7, 12). Blutsverwandte von PGA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer AID zu erkranken. Es wurde eine eingeschränkte Lebensqualität und eine hohe psychosoziale Belastung bei PGA-Patienten und auch bei ihren Angehörigen nachgewiesen (6).

## 2.4 Glanduläre Erkrankungskomponenten der Syndrome

### 2.4.1 Morbus Basedow

Morbus Basedow (MB) ist eine systemische Autoimmunerkrankung und wurde 1840 von dem deutschen Arzt Karl Adolph von Basedow beschrieben und nach ihm benannt. Robert James Graves berichtete unabhängig davon bereits 1835 von einem ähnlichen Fall, weshalb die Erkrankung im englischen Sprachraum auch als Graves' disease bezeichnet wird (17).

MB ist eine multifaktorielle Erkrankung, welche durch eine komplexe Interaktion zwischen genetischer Anfälligkeit und Umweltfaktoren zum Verlust der immunologischen Toleranz gegenüber Schilddrüsen-Antigenen führt. Das resultiert in einer Autoimmunreaktion, bei welcher stimulierende AK den Thyreotropin (TSH)-Rezeptor aktivieren, was zu einer Hyperthyreose und Schilddrüsen-Hyperplasie (Struma) führt. Der MB unterscheidet sich von anderen AID, da er eine Überfunktion des betreffenden Organs verursacht. Die Rolle der Genetik wird deutlich in der hohen Beteiligung von MB Familienangehörigen. 30 % der MB-Patienten haben Familienmitglieder mit einer Autoimmunthyreopathie (AIT). Einige Gene, die zur Anfälligkeit für MB führen, wurden bereits identifiziert. Da aber sogar monozygote Zwillinge nicht die gleiche MB-Rate haben, gelten auch Umwelteinflüsse wie beispielsweise Nikotinkonsum, hohe Jodaufnahme, Stress oder eine Schwangerschaft als prädisponierend (17–20). Die klassischen Symptome des MB werden auch zum Merseburger Trias – Tachykardie, Exophthalmus und Struma – zusammengefasst. In etwa 50 % der MB-Fälle kommt es zu einer Mitbeteiligung der Augen (endokrine Orbitopathie) (20, 21). Die möglichen Komplikationen einer unbehandelten Hyperthyreose beinhalten Gewichtsverlust, Osteoporose, Fragilitätsfrakturen, Vorhofflimmern, Embolien und kardiovaskuläre Dysfunktion (19).

MB ist in Regionen mit hinreichender Jodversorgung mit einer Inzidenz von jährlich 20-30 Fällen pro 100.000 Personen die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose. Frauen sind häufiger von einem MB betroffen als Männer. Im Laufe ihres Lebens entwickeln etwa 3 % aller Frauen und 0,5 % der Männer einen MB. Der Manifestationsgipfel des MB liegt in der 4. bis 6. Lebensdekade (19).

Zur Diagnosesicherung können bildgebende Verfahren wie Ultraschall der Schilddrüse (SD) oder in seltenen Fällen auch eine Szintigraphie dienen. Bei der Labordiagnostik zählt der TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) als spezifischer Biomarker des MB. Die Therapie des MB erfolgt in erster Linie medikamentös mit Thyreostatika. Bei persistierend hohen TRAK-Werten können eine Radiojodtherapie bzw. eine Thyreoidektomie folgen (19).

### **2.4.2 Hashimoto-Thyreoiditis**

Der japanische Chirurg und Pathologe Hakaru Hashimoto beschrieb 1912 erstmals eine neu entdeckte SD-Erkrankung, welche er „lymphomatose Struma“ nannte. In den 1930er Jahren etablierte sich dafür die Bezeichnung Hashimoto-Thyreoiditis (HT), nachdem Studien in Amerika und England Hashimotos Behauptungen bestätigten. 1956 wiesen unabhängige Forschungsgruppen SD-AK bei HT-Patienten nach, wodurch HT als organspezifische Autoimmunerkrankung identifiziert wurde (22).

HT ist eine chronische Entzündung der SD, zählt heute zu den verbreitetsten Autoimmunerkrankungen und ist einer der häufigsten Gründe für eine Hypothyreose. Als Ursache für eine HT wird eine Kombination aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren angenommen, wobei einige Studien überraschenderweise vermuten lassen, dass Tabakrauch - im Gegensatz zur schädlichen Wirkung bei MB – die Menge an SD-AK und das Risiko für eine SD-Unterfunktion senken kann. Bei der HT kommt es typischerweise zur Lymphozyteninfiltration und Präsenz von SD-AK (23, 24). Die klinische Ausprägung einer HT kann stark variieren (23). Häufige Symptome einer Hypothyreose sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Bradykardie, Obstipation und Kälteintoleranz (21).

Die Inzidenz von HT liegt bei 30 bis 150:100.000 Fällen im Jahr. Frauen sind etwa zehn Mal häufiger betroffen als Männer. Bei Frauen liegt die Prävalenz positiver AK bei über 10 % und die Prävalenz klinischer Anzeichen bei mindestens 2 %. Am häufigsten manifestiert sich HT im Alter zwischen 45 und 65 Jahren (25, 26).

Die Diagnose einer HT kann aus einer Kombination von klinischen Merkmalen, Ultraschalluntersuchung und dem Nachweis spezifischer AK gestellt werden. Thyreoperoxidase-Autoantikörper (TPO-AK) und Thyreoglobulin-Autoantikörper



(TAK) gelten als die wichtigsten AK bei einer HT, wobei diese auch bei etwa 70 % der MB Patienten zu finden sind. Umgekehrt können aber auch TRAK bei einer HT vorkommen. Eine HT wird überwiegend medikamentös therapiert, in selteneren Fällen wird eine Thyreoidektomie durchgeführt (23, 27).

### **2.4.3 Diabetes mellitus Typ 1**

Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ist eine chronische Autoimmunerkrankung durch selektive Destruktion der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas. Infolgedessen kommt es durch den Mangel an Insulin zu einer metabolischen Dysregulation (28). Glukose wird nicht mehr hinreichend aus dem Blut in Körperzellen transportiert (29). T1D unterliegt einer multifaktoriellen Pathogenese durch prädisponierende Gene und Umwelteinflüsse (28, 30, 31). Die klinischen Auswirkungen eines T1D können stark variieren (32). Die Leitsymptome reichen von chronischer Müdigkeit, Hyperglykämie, Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust bis hin zu Symptomen einer Ketoazidose (28, 30).

Inzidenz und Prävalenz von T1D sind in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen, während das Manifestationsalter sinkt. Von allen neu diagnostizierten Diabetes mellitus Fällen sind etwa 5-10 % vom Typ 1 (28, 30, 33). Die Erkrankung kann sich in jedem Alter manifestieren, die höchste Inzidenz liegt jedoch im Pubertätsalter (34). Die altersadjustierte Inzidenz variiert zwischen 0,1:100.000 Fällen im Jahr in China und jährlichen 40,9:100.000 Fällen in Finnland (28). Während bei den meisten AIE das weibliche Geschlecht deutlich dominiert, wird beim T1D ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis beschrieben (35). Etwa ein Drittel der T1D-Patienten sind von einer weiteren AID betroffen, wobei es sich überwiegend um AIT (15-30 %) handelt (28, 30, 36).

Die Messung der venösen Plasmaglukose und eine T1D-spezifische Antikörperbestimmung können zur Diagnosesicherung beitragen. Zu den Autoimmunmarkern zählen Inselzell-Autoantikörper (ICA), Insulin-Autoantikörper (IAA), Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper (GADA), Tyrosinphosphatase-Autoantikörper (IA2A) und Zink-Transporter-8-Autoantikörper (ZnT8) (28, 30, 37). Bei über 90 % der Patienten kann zum Zeitpunkt der Manifestation mindestens einer dieser AK nachgewiesen werden (30, 33). Neben der lebensnotwendigen Hormonersatztherapie durch exogene

Insulinzufuhr, ist eine umfangreiche Betreuung der Patienten in diabetologischen Zentren ratsam (32). Aufgrund des erhöhten Risikos weiterer AID wird ein AID-Screening bei Erstmanifestation des T1D und regelmäßig alle zwei Jahre empfohlen (38).

### **2.4.4 Morbus Addison**

Morbus Addison (MA) ist eine primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, deren klinische Symptome 1855 erstmals von Thomas Addison beschrieben wurden (39). In den meisten Fällen kommt es zur Zerstörung aller drei Zonen der Nebennierenrinde (NNR) - Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis - was zu einem Defizit an Mineralkortikoiden (Aldosteron), Glukokortikoiden (Kortisol) und dem Androgen- und Östrogenvorläufersteroid (Dehydroepiandrosteron) führt. Eine polygenetische Veranlagung führt zusammen mit weiteren Auslösefaktoren zu einer Autoimmunreaktion gegen NNR-Gewebe. Die klinische Manifestation des MA ist meist unspezifisch. Symptome können ausgeprägte Müdigkeit, Leistungsdefizit, verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Dehydratation, Salzhunger, Hypotonie, abdominale Schmerzen sowie Gelenk- und Muskelschmerzen sein. Bei 50-75 % der Patienten tritt eine Hyperpigmentierung der Haut oder Schleimhäute auf (40). Durch das Ungleichgewicht von Kortisolbedarf und -verfügbarkeit kann es zu einer lebensbedrohlichen Verschlechterung des Allgemeinzustands, der sogenannten Addison-Krise, kommen. Diese tritt bei 6,3:100 Patienten pro Jahr auf und kann zu einem akuten Kreislaufversagen führen. Besonders gefährdet sind Patienten, die neben dem MA an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus leiden, da eine Hypoglykämie zu einer fehlenden Kortisol- und auch Katecholamin-Antwort führen kann (39, 40).

Mit einer Prävalenz von etwa 11:100.000 Einwohnern und einer geschätzten Inzidenz von 44 bis 64:100.000 Personenjahren (Europa) ist der MA eine seltene Erkrankung. Ein MA kann sich in jedem Alter manifestieren, wobei die höchste Inzidenz im Alter von 35 bis 40 Jahren zu finden ist. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Etwa zwei Drittel der MA-Patienten leiden noch unter mindestens einer weiteren AID. Es liegt eine familiäre Häufung bei MA vor. Bei einer Studie mit norwegischen MA-Patienten hatten 10 % ein weiteres Familienmitglied mit MA (40, 41).

Durch die vielfältigen Symptome findet eine korrekte Diagnosestellung häufig erst verzögert statt. Ein Jahr nach dem Auftreten klinischer Beschwerden wurden nur etwa 40-50 % der MA-Fälle diagnostiziert. Bei dem Verdacht eines MA sollten weiterführende laborchemische Tests durchgeführt werden. Bei 90 % der Erstdiagnosen sind NNR-Autoantikörper nachzuweisen. MA wird mit einer lebenslangen Substitution der fehlenden Steroidhormone therapiert. Ferner sollten MA-Patienten einen Notfallausweis und eine Notfallausrüstung bestehend aus Prednisolonzäpfchen und Hydrocortisonampulle mit sich führen. Eine intensive Schulung der Patienten und Angehörigen ist eine unerlässliche Maßnahme (39, 40).

### **2.4.5 Hypogonadismus**

Der Hypogonadismus (HGon) ist definiert durch eine Funktionsstörung der Geschlechtsdrüsen. Diese resultiert in einer Abnahme der Produktion von Steroidhormonen und Keimzellen (42). Im Hinblick auf den Ort der Schädigung wird der HGon in primär, sekundär und tertiär eingeteilt (43). Autoimmunität ist eine mögliche Ursache des primären HGon (44).

Beim Mann äußert sich der HGon in einem Testosteronmangel, hervorgerufen durch die Unterfunktion der Hoden. Die klinischen Merkmale werden weitgehend durch das Alter bei Krankheitsbeginn bestimmt. Symptome einer vorpubertären Manifestation sind unvollständige und verzögert eintretende Pubertät, eunuchoider Riesenwuchs und eine Minderentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Durch den Testosteronmangel kann es beim HGon zu einer verringerten Libido, Erektionsstörungen, Depressionen, Trägheit, Hitzewallungen, Muskelschwäche und reduzierter Körperbehaarung kommen (43).

Bei der Frau ist der primäre HGon charakterisiert durch eine Ovarialinsuffizienz. Zu den Diagnosekriterien zählt eine ausbleibende oder gestörte Menstruation über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten im Zusammenhang mit erniedrigten Serumwerten des follikelstimulierenden Hormons (FSH), die in einem menopausalen Bereich liegen. Mögliche Symptome sind Hitzewallungen, Nachtschweiß, Schlafstörungen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) durch vaginale Trockenheit (44).

HGo stellt bei den Betroffenen eine erhebliche emotionale und körperliche Belastung dar. Eine Substitutionstherapie mit Hormonen kann zu einer Verbesserung führen (43, 44).

#### **2.4.6 Hypoparathyreoidismus**

Der Hypoparathyreoidismus (HPara) ist eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen mit verminderter Sekretion des Parathormons (PTH) (45, 46). Das PTH kurbelt die Rückresorption von Kalzium in der Niere an und hemmt die Rückresorption von Phosphat. Durch den Mangel an PTH kommt es zu einer verminderten Konzentration von Kalzium und einer erhöhten Konzentration von Phosphat im Blut (45, 47). Neben der Verletzung oder dem Entfernen der Nebenschilddrüsen während einer Operation ist die Autoimmunität eine der wesentlichen Ursachen für einen HPara (48, 49). Zu den zentralen Symptomen des Kalziummangels gehören Kribbeln und Taubheit im Bereich um den Mund, Muskelkrämpfe in den Beinen sowie eine Überempfindlichkeit an Händen und Füßen. Die Erkrankung kann eine deutliche Verminderung der Lebensqualität mit sich führen (45, 47, 49). Der HPara kann isoliert oder in Kombination mit anderen AID als Komponente eines glandulären Syndroms vorkommen (48).

Beim Verdacht eines HPara dient zur Diagnosesicherung der Nachweis eines erniedrigten Serumkalzium-Spiegels im Zusammenhang mit einem erhöhten Serumphosphat-Spiegel und einer verringerten PTH-Konzentration. Die Standardtherapie eines HPara besteht in der Versorgung mit aktivierten Vitamin-D-Analoga und einer regelmäßigen Kalziumzufuhr (47, 49).

#### **2.4.7 Hypopituitarismus**

Hypopituitarismus (HPit) ist definiert durch ein Defizit an Hormonen der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse). Tumoren der Hypophyse stellen die häufigste Ursache eines HPit dar. Ist eine Entzündung der Auslöser für einen HPit, ist dafür in den meisten Fällen eine Autoimmunerkrankung verantwortlich. Diese seltene Erscheinungsform nennt man Autoimmunhypophysitis und sie geht mit einer diffusen Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen im Hypophysengewebe einher (50, 51). Die Erkrankung äußert sich meist durch Übelkeit, Erbrechen, Diabetes insipidus und Hyperprolaktinämie. Oftmals ist die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt (50, 52).

Die Prädominanz der Hypophysentumore stellt ein Problem bei der zuverlässigen Diagnostik eines autoimmunen HPit dar (50, 52). Häufig leiden Patienten mit autoimmunem HPit an weiteren AID, wie beispielsweise einer AIT (bis zu 50 %) (51).

## **2.5 Häufige nicht-glanduläre Erkrankungskomponenten der Syndrome**

### **2.5.1 Chronische Autoimmungastritis und Perniziöse Anämie**

Die chronische Autoimmungastritis (CAG) ist eine entzündliche Erkrankung der Magenschleimhaut. Diese relativ seltene Form der Gastritis wird auch als chronische Gastritis Typ A (für „autoimmun“) bezeichnet. Bei der CAG kommt es zur Atrophie der Mukosa im Corpus und Fundus des Magens durch den Verlust von Parietalzellen in Folge einer Autoimmunreaktion (53, 54). Die Produktion von Salzsäure und die Sekretion des Intrinsic Factors (IF) durch die Parietalzellen nimmt ab. Daraus kann ein Eisenmangel entstehen, da die Magensäure eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von Eisen spielt. Der IF hingegen dient der Resorption von Vitamin-B<sub>12</sub>. Eine häufige Folge der CAG ist demnach ein autoimmunologisch bedingter Vitamin-B<sub>12</sub> Mangelzustand, sie sogenannte perniziöse Anämie (PAN) (53, 55, 56).

Die Ursachen der CAG sind nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass in einigen Fällen eine Helicobacter-pylori-Infektion die Autoimmunität induziert (54, 57). Die CAG ist häufig mit anderen AID, vor allem AIT, assoziiert. Im Laufe der Erkrankung können die Symptome sehr vielfältig sein. Mögliche Zeichen eines Eisenmangels sind Müdigkeit, Restless-Legs-Syndrom, brüchige Nägel, Haarausfall, verminderte Immundefunktion und verschlechterte Wundheilung. Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel äußert sich beispielsweise durch Diarrhö, Gewichtsverlust, Malabsorption, peripheres Taubheitsgefühl, Parästhesien und Koordinationsstörungen (53).

Bei der Diagnostik hat sich die Gastroskopie mit isolierten Biopsien aus dem Antrum und Korpus des Magens bewährt. Ergänzend kann ein serologischer Test von Anti-Parietalzell-Antikörpern (PCA) bzw. Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper (IFA) durchgeführt werden (53, 54). Der Nachweis der AK kann Jahre vor der klinischen Manifestation möglich sein. Die Therapie beinhaltet die Substitution

von Vitamin-B<sub>12</sub> und Eisen, wobei die CAG-Patienten typischerweise nicht auf orale Eisenpräparate ansprechen (53, 56).

### **2.5.2 Neurodermitis**

Neurodermitis (ND) ist eine häufige entzündliche, nicht kontagiöse Hauterkrankung mit chronischem oder chronisch-rezidivierendem Verlauf. Sie wird auch als atopisches Ekzem bezeichnet. Eine komplex genetisch vererbte Empfänglichkeit als auch zahlreiche Auslösefaktoren bilden die Grundlage der vielfältigen Ursachen einer ND (58). Es kommt zu einer Störung der epidermalen Barriere und zu einer Immundysbalance. Das Gleichgewicht zwischen Haut und mikrobiellem Ökosystem auf der Haut wird zerstört. Die Barrierestörung der Haut erleichtert das Eindringen von Umweltstoffen und es kommt durch das veränderte Immunsystem zu einer Entzündungsreaktion. Bei schweren chronischen ND-Fällen konnten Autoimmunreaktionen nachgewiesen werden (59, 60). Die klassische Morphologie und Lokalisation der ND ist altersabhängig differenziert ausgeprägt. Im frühen Kindesalter zählen Gesicht, der Bereich des Kapillitiums und die Streckseiten der Extremitäten zu den Prädilektionsstellen für Ekzeme, welche häufig mit starkem Juckreiz verbunden sind. Später liegt der Fokus auf Beuge- sowie Handekzemen. ND-Patienten erleiden Krankheitsschübe unterschiedlicher Dauer und Schwere (58). In akuten Phasen können die Ekzeme Erytheme, Papeln, Ödeme, Krusten oder Exkoriationen bilden, während in den chronischen Phasen Schuppungen, Lichenifikationen und Pigmentverschiebungen vorherrschen (60).

Die Prävalenz liegt im Kindesalter bei 10-15 % und im Erwachsenenalter noch bei 2-3 %. Die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien ist durch die ND-Erkrankung stark beeinträchtigt (59, 61).

Für die Diagnostik spielen die Eigen- und Familienanamnese sowie eine Untersuchung des gesamten Hautorgans eine wichtige Rolle. Da eine ND im klinischen Bild sehr heterogen ist, teilt man Diagnosekriterien in Haupt- und Nebenkriterien ein. Beispiele für Hauptkriterien sind Juckreiz, ein chronisch-rezidivierender Verlauf oder die altersabhängige typische Lokalisation der Ekzeme. Zu den Nebenkriterien zählen u.a. vermehrte Hand- und Fußlinienzeichnung, trockene Haut, eine gedoppelte Lidfalte (Dennie-Morgan-Falte) sowie der Schwund der lateralen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen). Die

Therapie einer ND sollte pathogeneseorientiert erfolgen. Grundpfeiler bilden die Substitution von Fett und Feuchtigkeit in Form von Cremes und Salben sowie die Karenz von Triggerfaktoren (Allergene, Infektionserreger, Irritantien und psychische Belastungssituationen). Des Weiteren kann die Behandlung über topische Glukokortikoidsteroiden bzw. Calcineurininhibitoren bis hin zu einer systemischen immunmodulierenden Therapie (z.B. Cyclosporin A) führen. Eine Teilnahme an speziellen Neurodermitisschulungen ist für die Patienten empfehlenswert (58, 60).

### **2.5.3 Zöliakie**

Zöliakie bezeichnet eine Gluten-induzierte Autoimmunerkrankung, welche sich klassischerweise im Dünndarm manifestiert, aber auch nahezu alle anderen Organe betreffen kann. Im typischen Verlauf kommt es zum Umbau der Dünndarmmukosa mit Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie, was zu einer Malabsorption von Nährstoffen führt. Zöliakie ist eine multifaktorielle Erkrankung durch genetische und umweltbedingte Faktoren (62–65). Häufige Symptome stellen Diarrhö, Gewichtsverlust, Leistungsminderung und Müdigkeit dar (66). Die Prävalenz von Zöliakie in Europa liegt bei etwa einem Prozent. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Zöliakie-Prävalenz bei Patienten, die bereits an einer anderen AID erkrankt sind, deutlich erhöht (62).

Die Diagnosestellung erfolgt durch ein serologisches Screening von Zöliakie-Antikörpern (v.a. Transglutaminase-IgA-Antikörper = TgAK-A). Bei über 90 % der Zöliakie-Patienten können deutlich erhöhte TgAK-A Titer festgestellt werden (64–66). Ergänzend kann die Diagnose durch eine Biopsie des Dünndarms histologisch bestätigt werden. Einige Patienten stellen, bevor sie einen Arzt zurate ziehen, ihre Ernährung bereits um. Es muss bei der Diagnostik deshalb beachtet werden, dass glutenfreie Ernährung die AK-Titer senken kann (63, 66). Eine strikt glutenfreie Diät stellt die wichtigste Therapie bei Zöliakie-Patienten dar (62, 64).

### **2.5.4 Vitiligo**

Vitiligo ist eine durch die Zerstörung von Melanozyten in Haut und Schleimhäuten ausgelöste Pigmentstörung (67). Zelluläre und humorale Immunabwehr spielen eine Rolle bei dem Untergang funktionsfähiger

Melanozyten. Bei 80 % der Patienten mit aktiver Vitiligo konnten antimelanozytäre Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Als Ursachen für den fleckigen Pigmentverlust werden Kombinationen aus genetischer Prädisposition, emotionalem Stress, Medikamenteneinnahme und Reizungen im Sinne des sogenannten Köbner-Phänomens diskutiert. Die Vitiligo lässt sich in eine nicht-segmentale (NSV) und eine segmentale Form (SV) unterteilen (68). Die häufigere NSV ist durch eine meist bilateral symmetrische Anordnung der weißlichen Flecken und eine ausgedehnte Verteilung charakterisiert. Bei der SV stellen sich die Flecken unilateral und lokalisiert dar. Am häufigsten manifestiert sich die Depigmentierung an Gesicht, Händen, Füßen, Achseln sowie in der Leistengegend, Gesäßspalte und Genitalregion (67). In seltenen Fällen ist der Körper generalisiert betroffen. Oft findet eine Beteiligung der Körperhaare statt (68).

Die Patienten sind durch ihre Erkrankung meist einem immensen Leidensdruck ausgesetzt. Bei der Hälfte aller Vitiligo-Fälle findet die Manifestation vor dem 20. Lebensjahr statt. Mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5 bis 4 % zählt sie zu den häufigsten Erkrankungen des Pigmentsystems. Es ist keine geschlechterspezifische Häufung bekannt. Eine positive Familienanamnese liegt bei etwa 30 % der Patienten vor. Eine Vitiligo ist häufig mit andern AID assoziiert (15-25 %). Vorrangig ist hier die AIT zu nennen (67, 69, 70).

Als wichtigster Pfeiler der Diagnostik gilt die Ganzkörperinspektion mit Dokumentation der Lokalisation und Aktivität der Vitiligo. Mit Hilfe eines UVA-Wood-Lichts erscheinen Vitiligoflecken bläulich-hellweiß und können bereits identifiziert werden, bevor sie mit bloßem Auge sichtbar sind (68). Obwohl die Vitiligo noch nicht vollständig zu heilen ist, besteht die Möglichkeit einer topischen Therapie mit Glukokortikosteroiden bzw. Kalzineurinhibitoren, eine ergänzende Bestrahlung mit Schmalband-UVB und darüber hinaus eine systemische Kortikosteroidtherapie, um die Proliferation der Melanozyten zu steigern. Ferner wurden mit chirurgischen Melanozytentransplantationen Erfolge verzeichnet (67, 69, 70).



## **2.6 Autoantikörper**

### **2.6.1 Schilddrüsen-Autoantikörper**

Bei der Autoimmunität der SD spielen verschiedene AK eine Rolle. Es gibt AK gegen Thyreoglobulin (Tg), Thyreoperoxidase (TPO) und den TSH-Rezeptor (71). Tg dient als Vorläufer-Protein für die SD-Hormone Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) und Thyroxin (T<sub>4</sub>). TPO ist ein Enzym, welches die Hormonsynthese steuert und TSH stimuliert durch die Aktivierung des TSH-Rezeptors die Synthese von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> (27, 72).

Tg und TPO gelten als die Hauptantigene bei HT (27, 72). Dabei ist die Prävalenz der TPO-Antikörper höher als die der Tg-Antikörper (TAK) (21). TPO-AK sind charakteristisch für HT, aber nicht gänzlich spezifisch (73). Bei mehr als 95 % der HT-Patienten und etwa 75 % der Patienten mit MB lassen sich TPO-AK messen. Im Vergleich zu TPO-AK sind TAK weniger sensitiv und weniger spezifisch für HT (23, 74). Sie finden sich bei 60-80 % der HT-Patienten und können ebenfalls bei MB-Patienten nachgewiesen werden (23, 27, 73).

Der TSH-Rezeptor ist das Hauptantigen einer Hyperthyreose, weshalb für die Diagnosestellung eines MB die Bestimmung der hochspezifischen TRAK von großer Bedeutung ist (73, 75, 76). Bei Patienten mit unbehandeltem MB können bei etwa 98 % TRAK nachgewiesen werden (20). Dennoch kann auch gelegentlich bei HT-Patienten ein erhöhter TRAK-Wert gemessen werden (73). In den meisten Fällen kommen stimulierende TRAK vor, welche die TSH-Aktivität nachahmen und den Rezeptor aktivieren. Seltener sind blockierende TRAK, welche die normale TSH-Aktivität hemmen. Es wurden auch Patienten identifiziert, bei denen beide Formen des AK vorhanden waren, was die veränderliche Klinik von Patienten mit AIT erklären könnte (77).

Insgesamt bilden Frauen häufiger SD-Autoantikörper als Männer. Die AK-Prävalenz steigt mit dem Alter, wobei sich die AK-Werte im Verlauf einer Erkrankung normalisieren können (21, 73, 74).

### **2.6.2 Diabetes mellitus Typ 1 Autoantikörper**

Als immunologische Marker für einen T1D gelten AK, die sich gegen die insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas richten (33). Es kann zwischen Inselzell-AK (ICA), AK gegen Glutamatdecarboxylase (GADA), gegen

Tyrosinphosphatase (IA2A) und gegen betazellspezifisches Insulin (IAA) unterschieden werden. Seit einiger Zeit zählen auch AK, die sich gegen den Zink-Transporter 8 richten (ZnT8), dazu (28, 37).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines T1D können bei über 90 % der Patienten AK nachgewiesen werden. AK zählen zu den wichtigen Unterscheidungsmerkmalen zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (33). Häufig bilden die AK sich nacheinander und altersabhängig aus. Vor allem bei jüngeren Kindern prägen sich zu Beginn IAA aus (30). Der Gipfel für IAA liegt bei einem Alter von weniger als 5 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose findet man bei 70-90 % der T1D-Patienten ICA, bei 70-80 % GADA, bei 50-70 % IA2A, bei 30-50 % IAA und bei 60-80 % sind ZnT8 vorhanden. Während die Werte von ICA, IAA und TnT8 im Laufe der Erkrankung meist sinken, bleiben GADA jahrelang nachweisbar (28). AK können Monate oder Jahre vor der klinischen Manifestation des T1D vorhanden sein (28, 30). Der Nachweis von AK im Serum bedeutet jedoch nicht unweigerlich, dass sich ein T1D ausbilden muss, sondern stellt vorerst ein erhöhtes Risiko dar (33).

### **2.6.3 Nebennierenrinden-Autoantikörper**

1962 wurden erstmalig AK gegen die Nebennierenrinde (NNR-AK) entdeckt (41). Jahre später wurde das Enzym 21-Hydroxylase (21-OH) als Hauptantigen der NNR identifiziert (41, 78). Zum Zeitpunkt der Manifestation eines MA können bei etwa 90 % der Patienten NNR-AK nachgewiesen werden (40, 78). Die AK gelten als Marker für Patienten mit einem MA, wobei die AK-Titer keine direkte Korrelation zum Krankheitsverlauf aufweisen (78).

### **2.6.4 Zöliakie-Autoantikörper**

Es wurden bereits einige AK identifiziert, welche mit der Zöliakie-Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Dazu zählen AK der Klassen IgA und IgG, die sich gegen Transglutaminase oder gegen Gliadin richten (79).

Die Gewebstransglutaminase (TG 2) ist ein Enzym zur Proteinvernetzung und Katalyse weiterer Prozesse. Gliadin ist ein Abbauprodukt des Speicherproteins Gluten. Die TG 2 kann weitere Strukturänderungen des Gliadins durch Deamidierung auslösen (62, 80).

Wichtigster AK bei der serologischen Zöliakiediagnostik ist der Transglutaminase-Antikörper der Klasse IgA (TgAK-A). Bei über 90 % der Zöliakie-Patienten ist eine deutlich erhöhte Konzentration nachweisbar (64–66). Bei der Bestimmung sollte durch eine Betrachtung des Gesamt-IgA-Wertes ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden, da der TgAK-A-Test sonst falsch negativ ausfallen könnte (63, 79). Insbesondere bei einem IgA-Mangel sollte die Messung von AK gegen deamidiertes Gliadin (dG-AK) erfolgen, da die dG-AK eine höhere diagnostische Effizienz besitzen als die Transglutaminase-AK der Klasse IgG (TgAK-G) oder IgA- bzw. IgG-AK gegen natives Gliadin (GAK-A/G) (64, 79, 81). Erhöhte AK-Titer können den Verdacht auf eine Zöliakie-Erkrankung unterstützen, sprechen aber allein nicht für eine sichere Krankheitsdiagnose. Bei der serologischen Untersuchung der AK muss bedacht werden, dass die Ergebnisse von der Glutenaufnahme beeinflusst werden. Eine glutenfreie Diät kann die AK-Konzentrationen deutlich senken (65, 66, 79).

### **2.6.5 Autoimmungastritis- und Perniziöse Anämie-Autoantikörper**

Bei der chronischen Autoimmungastritis (CAG) und der Perniziösen Anämie (PAN) können AK gegen die Parietalzellen und gegen den Intrinsischen Faktor (IF) mit den Erkrankungen in Verbindung gebracht werden (54, 82).

Parietalzellen sind Drüsenzellen des Magens und zuständig für die Produktion von Salzsäure und des IF (53). Das Ziel-Antigen der Parietalzell-Antikörper (PCA) ist das Enzym  $H^+/K^+$ -ATPase, eine Protonenpumpe (54, 82). PCA gilt als sensitivster Marker für eine CAG (53). Bei etwa 90 % der CAG-Patienten konnten positive PCA-Werte im Serum gemessen werden (54). Der Nachweis der PCA kann den klinischen Symptomen mehrere Jahre vorausgehen, die Konzentration der AK zeigt jedoch keine Korrelation mit der Intensität der Erkrankung. In frühen Stadien der Erkrankung wurden ebenfalls bei ca. 90 % der PAN-Patienten PCA nachgewiesen, wobei der AK-Titer im Verlauf der Erkrankung sinkt und durchschnittlich 55 % der PAN-Patienten positive PCA-Werte aufweisen (53, 82). IF ist im Körper für die Aufnahme von Vitamin B12 zuständig (53). Die IF-Antikörper (IFA) stellen spezifische Marker für eine PAN dar. Sie können bei 50 % der CAG-Patienten und bei bis zu 70 % der Patienten mit PAN nachgewiesen werden (54, 82, 83).

## 2.7 Familiäre Häufung bei Autoimmunität

Für die blutsverwandten Familienangehörigen von Patienten mit AID besteht ein erhöhtes Risiko, dass sich bei ihnen ebenfalls eine AID manifestiert. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer AID-Manifestation und dem Verwandtschaftsgrad festgestellt werden (6). Familien, in denen mehrere Mitglieder an einer Autoimmunität leiden, werden auch als Multiplex-Familien bezeichnet (7). Die hohe familiäre Beteiligung bei Angehörigen von PGA-Patienten spricht für die Vererbung einer genetischen Prädisposition. In einer Studie mit einem repräsentativen Kollektiv konnte bei über 50 % der Angehörigen von PGA-Patienten die Entwicklung einer AID festgestellt werden. Dabei waren mehr als ein Drittel der Verwandten an einer oder mehreren AIE erkrankt und ein Viertel der Familienmitglieder litt an einer NGAID (6). Beim adulten PGA liegt eine polygenetische Prädisposition vor, bei welcher den HLA (humanes Leukozytenantigen)-Allelen auf Chromosom 6 eine wichtige Rolle zugesprochen wird. Für das juvenile PGA ist nur ein einziges Gen, das AIRE-Gen auf Chromosom 21, prädisponierend (8, 12).

Das Risiko für das Auftreten einer AID beläuft sich bei Geschwistern eines PGA-Patienten auf etwa 11,2 % und bei Kindern von PGA-Erkrankten auf 12,0 %. Trotz der genetischen Beteiligung zeigen sich selbst bei monozygoten Zwillingen unterschiedliche Ausprägungen der AID (7). Beispielsweise lag in einer Studie die Übereinstimmung bezüglich einer HT-Erkrankung nur bei 55 % (26).

Aufgrund der hohen familiären Beteiligung und genetischer Prädispositionen ist es wichtig, auch bei Familienmitgliedern der Autoimmun-Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchzuführen (6).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign und Datenerfassung**

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Längsschnittstudie dar, welche auf der Basis von statistischer Analyse und Auswertung durchgeführt wurde. Die Grundlage bildeten fortlaufende und nicht selektierte Patientendaten, welche im Rahmen der Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Polyklinik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität (JGU) in Mainz von 1999 bis 2019 erhoben wurden. Neben der regulären Untersuchung und leitliniengerechten Behandlung der Erkrankungen wurden keinerlei Eingriffe an den Patienten durchgeführt.

##### **3.1.1 Patientenanamnese**

Zur Erfassung und Dokumentation der Patientendaten diente der Anamnesebogen der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz (siehe Anhang Abb. 14/Abb. 15). Auf diesem wurden sowohl die demographischen Daten der Patienten wie Alter und Geschlecht als auch vorliegende glanduläre bzw. nicht-glanduläre Autoimmunerkrankungen mit Erkrankungsjahr und der aus ihnen hervorgehenden Diagnose (gesund, MGA, MGA 2, PGA, NGA) vermerkt. Als gesund wurden dabei diejenigen Patienten bezeichnet, die keine diagnostizierte Autoimmunerkrankung hatten. Neben den Angaben der Patienten bezüglich ihrer Krankheitsgeschichte beruhte die Diagnose auf der Verbindung von klinischen Merkmalen, einer serologischen Untersuchung sowie teilweise weiterführenden bildgebenden Verfahren. Zusätzlich wurden das Rauchverhalten, bekannte Allergien und die getätigten Blutproben in den Anamnesebogen aufgenommen. Des Weiteren wurden auch die Familienanamnese und gegebenenfalls die Verwandtschaftsverhältnisse zu bereits vorstelligen Patienten der gleichen Familie dokumentiert.

Diese Informationen wurden von Mitarbeitern des Autoimmun- und Schilddrüsenlabors stets aktuell für jede Blutentnahme in eine Gesamt-Datei übertragen.

### 3.1.2 Serumwerte

Bei jedem Patientenkontakt erfolgte routinemäßig eine Blutentnahme von venösem Vollblut im nüchternen Zustand. Anhand der Anamnese wurde von XXX individuell krankheitsorientiert vorgegeben, welche Laborparameter bei dem jeweiligen Patienten bestimmt werden sollten. Das serologische Screening erfolgte durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz. Im Zuge dessen fand auch die Bestimmung endokriner Autoimmunantikörper und von Antikörpern autoimmuner Begleiterkrankungen statt. Ebenfalls ergab sich aus dem jeweiligen Analyseverfahren und dem zum Zeitpunkt des Screenings gültigen Referenzbereich eine Bewertung der Laborwerte durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen wurden in der jeweiligen Patientenakte hinterlegt. Bei dieser Arbeit wurden folgende Antikörper betrachtet:

Antikörper	Referenzwert	Einheit	Spezifische Erkrankung
TAK TPO-AK	<4,1 <6	IU/ml IU/ml	Hashimoto Thyreoiditis
TRAK	<1,8	IU/l	M. Basedow
ICA GADA IA2A IAA	negativ <1 <1 <0,4	- U/ml U/ml U/ml	Diabetes mellitus Typ 1
NNR-AK	negativ	-	M. Addison
TgAK-A/G GAK-A/G* dG-AK*	<20 <11 <20	CU U/ml CU	Zöliakie
PCA	negativ	-	Chron. Autoimmungastritis
IFA	negativ	-	Perniziöse Anämie

**Tab. 2 Autoantikörper mit aktuellen Referenzwerten und spezifischen Erkrankungen**

\*seit 2012: Wechsel von GAK-A/G zur Messung von dG-AK

### **3.2 Patientenkollektive**

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine schriftliche Einwilligung der Patienten zur Aufnahme in die Datenbank, zur weiteren anonymisierten Auswertung der Daten als auch zur Abnahme und Analyse ihrer Blutproben (siehe Anhang Abb. 16). Für diese Studie wurden aus der Gesamt-Datei aller Patienten diejenigen herausgesucht, bei welchen ein MGA 2 oder PGA diagnostiziert wurde. Anhand eingetragener Familiennummern wurden auch die jeweiligen Familienangehörigen, welche in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig wurden, ermittelt. Unter den Familienangehörigen befanden sich sowohl Personen, die aus Eigeninitiative das endokrinologische Labor aufsuchten, als auch Angehörige, die nach Aufforderung des bereits vorstelligen Familienmitglieds zur Untersuchung kamen.

Jede Blutentnahme wurde einzeln dokumentiert, woraus resultierte, dass pro Patient zwischen einem und 31 Einträgen mit individueller Serumnummer vorlagen. Somit konnten für das MGA 2-Kollektiv insgesamt 1814 Datenreihen von 442 Patienten und 358 Angehörigen in die Studie aufgenommen werden. Unter genauerer Betrachtung der Verwandtschaftsverhältnisse wurden jedoch 29 Angehörige von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da sie keine Blutsverwandtschaft aufwiesen. Zusätzlich litten 30 der Angehörigen selbst an einem MGA 2 und wurden deshalb ebenfalls in die Analyse der MGA 2-Patienten miteinbezogen.

Das PGA-Kollektiv umfasste 1518 Datenreihen aufgeteilt auf 240 Patienten und 368 Angehörige. Analog wurden hier 28 angeheiratete Angehörige nicht in die weitere Betrachtung mit aufgenommen und 15 der Angehörigen auch selbst als PGA-Patienten diagnostiziert und ausgewertet.

### **3.3 Datenverarbeitung und statistische Analyse**

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel Version 2007 in kodierter Form dokumentiert, um eine Überführung der Tabellen in das für die Auswertung verwendete Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) des Herstellers International Business Machines Corporation (IBM) zu ermöglichen.

Ausgehend von der Gesamt-Datei entstanden zwei separate Excel-Kollektiv-Tabellenblätter (Patienten und Familienangehörige), welche die über Patienten-

und Serumnummer anonymisierten Daten umfassten. Ebenfalls wurde eingetragen, in welchem Alter die Patienten ihre erste glanduläre sowie nicht-glanduläre Autoimmunerkrankung und die Diagnose MGA 2 bzw. PGA bekamen und entsprechend in welcher Reihenfolge die Manifestation stattfand. Zusätzlich wurden die vorhandenen quantitativen Antikörperwerte (siehe Tab. 1) aus den Laborberichten ergänzt und eingetragen, ob die Antikörperwerte qualitativ als positiv eingestuft wurden. Als positiv galten alle Werte außerhalb des Referenzbereichs. Die Referenzbereiche wurden vom Zentrallabor im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin für den jeweiligen Zeitpunkt der Blutentnahme angegeben. In dieser Arbeit wurden die AK-Werte nur qualitativ und nicht quantitativ ausgewertet, da die Messverfahren, Einheiten und Referenzwerte im Betrachtungszeitraum variierten und die Werte dadurch nicht einheitlich verglichen werden konnten.

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Excel-Tabellenblätter in die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 23 übertragen und auf Konsistenz und Plausibilität überprüft.

Anschließend wurde für eine übersichtliche Darstellung die deskriptive Statistik der unterschiedlichen Merkmale und die Visualisierung mittels Tabellen und Diagrammen erarbeitet. Zur graphischen Aufwertung der Abbildungen wurde anschließend das Vektorgrafik-Programm Inkscape 0.92.4 verwendet.

Mit Hilfe der explorativen Datenanalyse wurden für stetige Variablen in SPSS Mittelwert, Standardabweichung, Schiefe, Minimum, Maximum, Median und 25%- bzw. 75%-Perzentile bestimmt und diese durch Boxplots veranschaulicht. Die Boxplots zeigen den Median als horizontale Linie, 25%- und 75%-Perzentil als untere und obere Begrenzung der Box sowie Minimum und Maximum als weiterführende Antennen. Die vertikalen Begrenzungen der Box definieren den sogenannten Interquantilabstand (IQA). Alle Werte, welche weiter als der 1,5-fache IQA ober- oder unterhalb des Interquantilbereichs lagen, wurden als Ausreißer definiert und im Folgenden durch Punkte dargestellt. Stetige Merkmale in dieser Studie waren das (Manifestations-)Alter und Intervalle zwischen verschiedenen Erkrankungen.

Für kategoriale (diskrete) Variablen wurden die absoluten sowie relativen Häufigkeiten analysiert und in Form von Balken- und Kreisdiagrammen dargestellt. Zu den kategorialen Merkmalen dieser Arbeit zählten Geschlecht,



Einordnung als Kind, Rauchverhalten, Allergien, Diagnosen, das Vorhandensein bestimmter AID sowie die qualitative Bewertung der AK.

Es erfolgte einerseits ein Vergleich der beiden Patientengruppen MGA 2 und PGA und andererseits ihrer Familienangehörigen untereinander.

Bei näherer Betrachtung des Krankheitsverlaufs wurden zudem diejenigen PGA-Patienten herausgearbeitet, die zuvor bereits an einem MGA 2 erkrankt waren. Diese 59 Patienten mit insgesamt 220 Datenreihen wurden zusätzlich getrennt untersucht und den beiden großen Kollektiven MGA 2 und PGA im Vergleich gegenübergestellt. Ergänzend wurden auch ihre 102 Familienangehörigen näher beschrieben und mit den Angehörigen des MGA 2-Kollektivs verglichen.

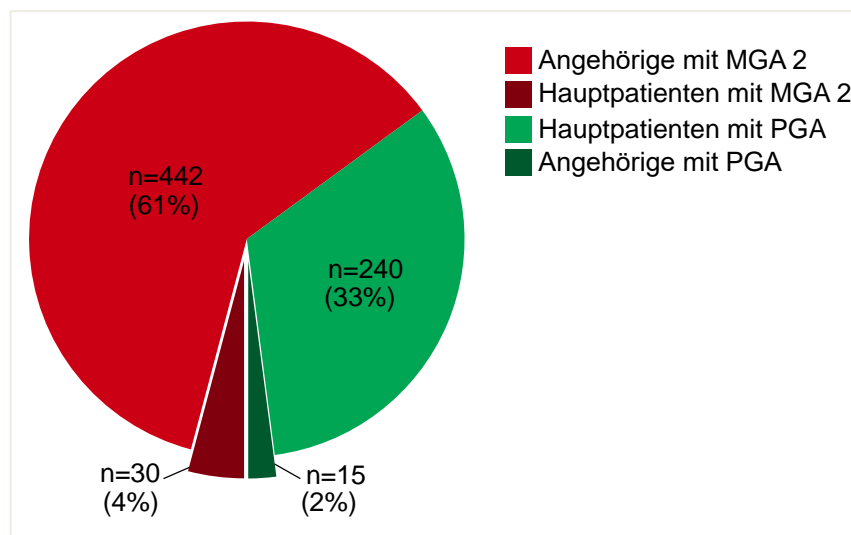
Im Rahmen der induktiven Statistik wurde für den Vergleich zweier Gruppen in Bezug auf eine stetige Variable der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Um den Zusammenhang bei kategorialen Merkmalen zu untersuchen, wurden Kreuztabellen erstellt und der Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson angewandt. Lag dabei bei mindestens 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 vor, wurde der p-Wert mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Im Zuge der statistischen Auswertung wurden alle berechneten (zweiseitigen) p-Werte, welche 0,05 nicht überschritten, als statistisch signifikant bezeichnet (84).

Die statistische Auswertung erfolgte im Austausch mit XXX im Zusammenhang mit der biometrischen Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Patienten-Kollektive

Insgesamt umfasste die Studie 727 Patienten der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz mit 2016 Blutentnahmen über den Zeitraum von 1999 bis 2019, welche ihrer aktuellen Diagnose nach in die Kollektive MGA 2 (n=472; 64,9 %) und PGA (n=255; 35,1 %) aufgeteilt wurden. Darunter waren 682 (94 %) sogenannte Hauptpatienten, bei denen als erste innerhalb ihrer Familie ein MGA 2 bzw. ein PGA in der Ambulanz der JGU Mainz diagnostiziert wurde. Für die Gegenüberstellung der Kollektive wurden zudem 45 (6 %) Familienangehörige dieser Hauptpatienten herangezogen, welche ebenfalls an einem MGA 2 oder PGA erkrankt waren.



**Abb. 1 Anteile der Patienten der Kollektive MGA 2 und PGA**  
Hauptpatient = erster vorstelliger Patient mit der Diagnose innerhalb einer Familie

Pro Patient lagen zwischen einem und 31 Besuche in der endokrinologischen Ambulanz vor, bei denen eine Blutentnahme erfolgte. Dabei wurden die MGA 2-Patienten über Zeiträume zwischen 0 und 16,73 Jahren<sup>1</sup> begleitet, der Median und das 25%-Perzentil lagen hier bei 0 Jahren, das 75%-Perzentil bei 1,61 Jahren. Die Daten der PGA-Patienten erstreckten sich über Zeiträume zwischen 0 und 18,64 Jahren mit einem Median von 0,92 Jahren und den 25%- bzw. 75%-

<sup>1</sup> Patienten mit nur einer Blutentnahme wurden mit 0 Jahren bewertet.

## Ergebnisse

Perzentilen von 0 bzw. 4,18 Jahren. Die PGA-Patienten hatten im Median statistisch signifikant mehr Blutentnahmen pro Patient ( $p < 0,001$ ) und wurden auch über einen längeren Zeitraum beobachtet als die MGA 2-Patienten ( $p < 0,001$ ). Tab. 3 soll einen Überblick über die demographischen Daten der betrachteten Patientenkollektive verschaffen.

	<b>MGA 2</b>	<b>PGA</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patienten [n]</b>	472 (64,9 %)	255 (35,1 %)	
<b>Blutentnahmen [n]</b>	1160	856	
<b>Blutentnahmen pro Patient</b>			
Median (Bereich)	1 (1-31)	2 (1-22)	<b>&lt;0,001</b>
25.; 75. Perzentile	1; 3	1; 4	
Mittelwert (Standardabweichung)	2,46 (+/- 2,78)	3,36 (+/- 3,32)	
<b>Jahre seit MGA 2-/PGA-Diagnose</b>	(n=406)	(n=249)	
Median (Bereich)	2 (0-43)	5 (0-57)	<b>&lt;0,001</b>
25.; 75. Perzentile	0; 6	2; 13	
<b>Geschlecht [n]</b> männlich	75 (15,9 %)	73 (28,6 %)	<b>&lt;0,001</b>
weiblich	397 (84,1 %)	182 (71,4 %)	
Männer:Frauen-Verhältnis	1:5,3	1:2,5	
<b>Alter [Jahre]</b> Median (Bereich)	46,00 (2-83)	48,00 (4-81)	<b>0,004</b>
25.; 75. Perzentile	34,25; 55,00	40,00; 59,00	
Kinder <18 Jahren [n]	20 (4,2 %)	6 (2,4 %)	0,192
<b>Raucher [n]</b>	179 (37,9 %)	76 (29,8 %)	<b>0,029</b>
<b>Allergiker [n]</b>	269 (57,0 %)	125 (49,0 %)	<b>0,040</b>

**Tab. 3 Kollektivbeschreibung MGA 2- und PGA-Patienten.** Alle Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der letzten Blutentnahme.

Im Median lag die jeweilige Diagnose zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme in der endokrinologischen Ambulanz bei den Patienten 2 Jahre (MGA 2) bzw. 5 Jahre (PGA) zurück. Die PGA-Patienten waren bei der Betrachtung für diese Studie damit signifikant länger erkrankt als die MGA 2-Patienten ( $p < 0,001$ ).

#### 4.1.1 Geschlechterverteilung

Ungeachtet der Einteilung in MGA 2 und PGA litten mehr Frauen als Männer an einem glandulären Syndrom. Obwohl beide Kollektive eine deutliche Prädominanz des weiblichen Geschlechts aufwiesen, war diese bei den MGA 2-Patienten mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:5,3 signifikant stärker ausgeprägt als bei den PGA-Patienten mit 1:2,5 ( $p < 0,001$ ).

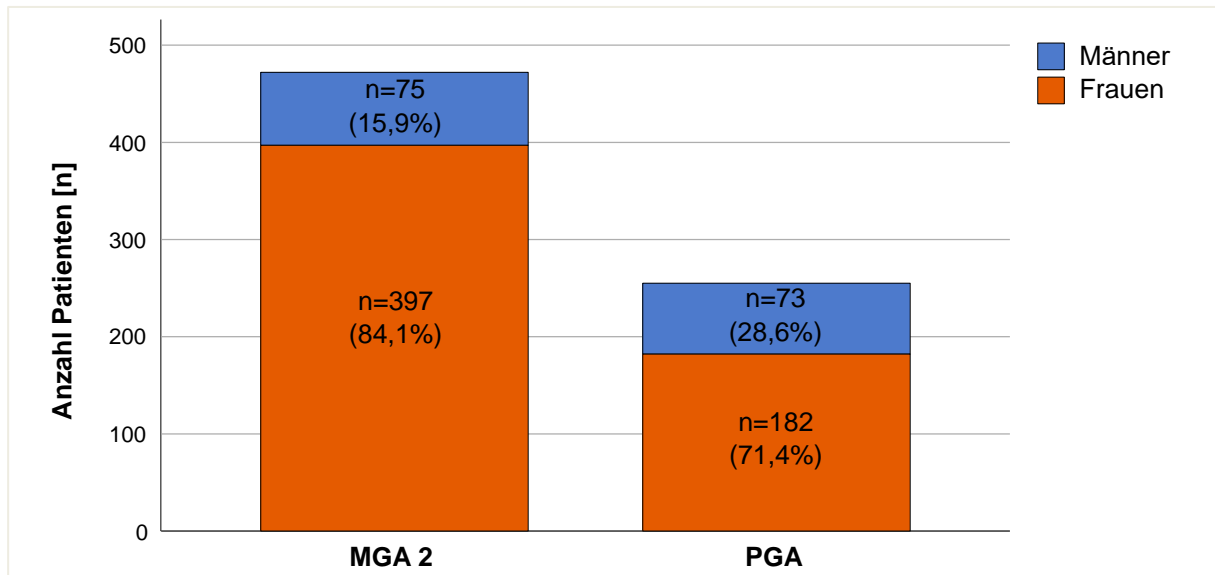


Abb. 2 Geschlechterverteilung der Kollektive MGA 2 und PGA

#### 4.1.2 Altersverteilung

Zur einheitlichen Betrachtung der Patienten wurde jeweils das Alter zum Zeitpunkt des letzten Eintrags einer Blutentnahme verwendet. Bei den MGA 2-Patienten betrug das Alter im Median 46 Jahre und die PGA-Patienten waren mit einem medianen Alter von 48 Jahren nach dem Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant älter ( $p = 0,004$ ).

#### 4.1.3 Rauchverhalten und Allergien

Innerhalb des MGA 2-Kollektivs befanden sich signifikant mehr Raucher als im PGA-Kollektiv ( $p = 0,029$ ). Unter den MGA 2-Patienten litten im Vergleich zu den PGA-Patienten ebenfalls signifikant mehr an mindestens einer Allergie ( $p = 0,040$ ).

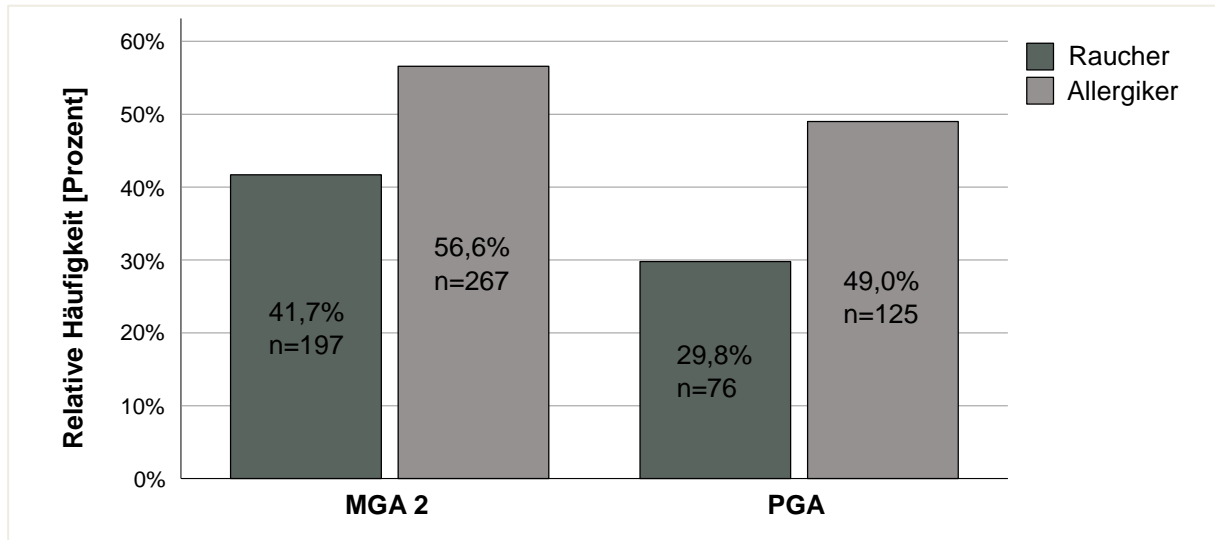


Abb. 3 Anteile Raucher und Allergiker bei MGA 2- und PGA-Patienten

#### 4.1.4 Häufigkeiten der Autoimmunerkrankungen

Zum Zeitpunkt der Manifestation des MGA 2 wurde bei 187 (39,6 %) Patienten ein MB, bei 261 (55,2 %) eine HT, bei 21 (4,4 %) ein T1DM, bei zwei (0,4 %) ein HGon und bei einem (0,2 %) ein MA diagnostiziert. Im weiteren Verlauf wechselten drei Patienten von MB zu HT und wiederum fünf Patienten von HT zu MB.

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines PGA teilten sich die Patienten in 33 mit Typ II (12,9 %), 179 mit Typ III (70,2 %) und 43 mit Typ IV (16,8 %) auf. Später entwickelte einer der Patienten mit Typ IV zusätzlich einen MA und wurde somit zu Typ II und sechs Patienten wechselten durch das Hinzukommen einer weiteren AIE von Typ IV zu Typ III. Die PGA-Patienten litten zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme an 2 bis 4 endokrinen Autoimmunerkrankungen (AIE).

Eine Gegenüberstellung der jeweils ersten AIE beider Kollektive findet sich im Anhang in Tab. 21.

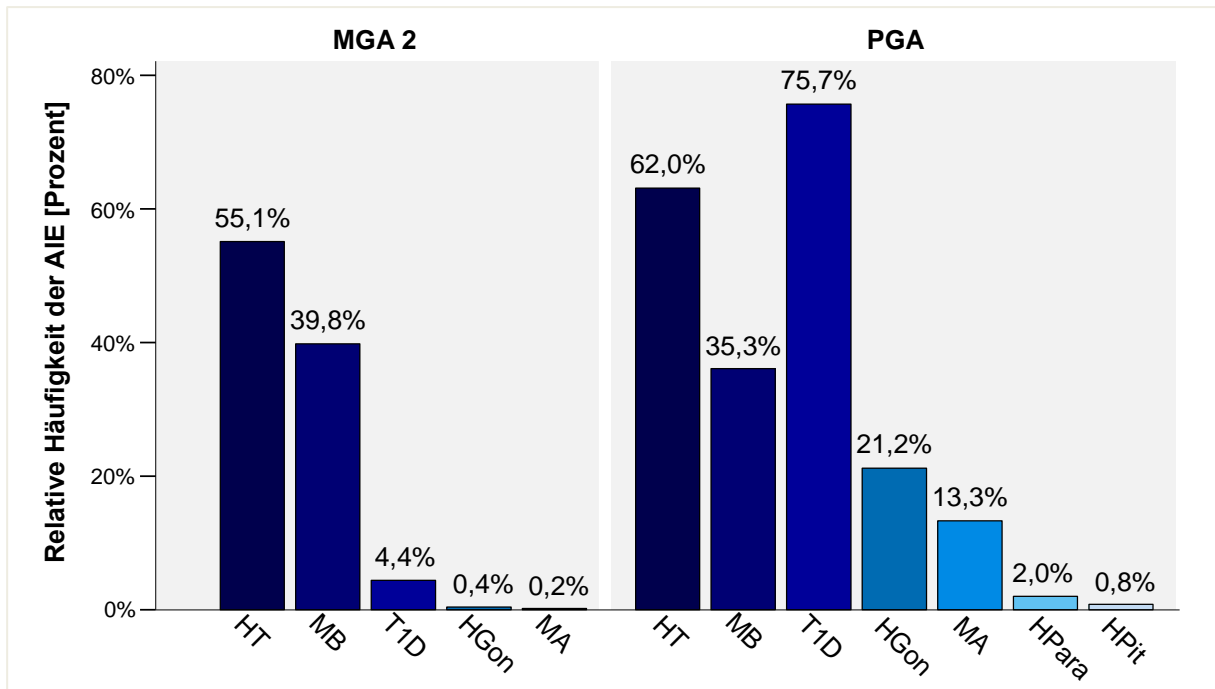
AIE	MGA 2 [n]	PGA [n]	p-Wert
Hashimoto Thyreoiditis	260 (55,1 %)	158 (62,0 %)	0,074
M. Basedow	188 (39,8 %)	90 (35,3 %)	0,230
Diabetes m. Typ 1	21 (4,4 %)	193 (75,7 %)	<0,001
Hypogonadismus	2 (0,4 %)	54 (21,2 %)	<0,001
M. Addison	1 (0,2 %)	34 (13,3 %)	<0,001

## Ergebnisse

<b>Hypoparathyreoidismus</b>	0 (0,0 %)	5 (2,0 %)	<b>0,005</b>
<b>Hypopituitarismus</b>	0 (0,0 %)	2 (0,8 %)	0,123

**Tab. 4** Häufigkeiten der einzelnen AIE bei MGA 2- und PGA-Patienten

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der AIE beider Kollektive zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme sind in Tab. 4 aufgelistet.



**Abb. 4** Relative Häufigkeiten der AIE bei MGA 2 und PGA Bei PGA kommen immer mehr als eine AIE pro Patient vor, daher ergeben die summierten relativen Häufigkeiten nicht 100 % (HT = Hashimoto Thyreoiditis, MB = M. Basedow, T1DM = Diabetes m. Typ 1, MA = M. Addison, HGon = Hypogonadismus, HPara = Hypoparathyreoidismus, HPit = Hypopituitarismus).

Im Vergleich zum MGA 2-Kollektiv befanden sich im PGA-Kollektiv jeweils signifikant mehr Patienten, die an einem T1D, HGon, MA oder HPara erkrankt waren.

Erkrankung bei MGA	MGA 2 [n]	PGA [n]	p-Wert
<b>Hashimoto Thyreoiditis</b>	69 (49,6 %)	26 (15,0 %)	<b>&lt;0,001</b>
<b>M. Basedow</b>	61 (43,9 %)	23 (13,3 %)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes m. Typ 1</b>	8 (5,8 %)	105 (60,7 %)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hypogonadismus</b>	0 (0,0 %)	10 (5,8 %)	<b>0,003</b>
<b>M. Addison</b>	1 (0,7 %)	5 (2,9 %)	0,231
<b>Hypoparathyreoidismus</b>	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	0,504

## Ergebnisse

<b>Hypopituitarismus</b>	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	0,504
--------------------------	-----------	-----------	-------

**Tab. 5 Häufigkeiten der AIE zum Zeitpunkt einer MGA-Diagnose.** MGA 2 (n=139), PGA (n=173)

Gesondert betrachtet wurden die Patienten, welche als erste Diagnose eine glanduläre Autoimmunität hatten. Es wurde ausgewertet, an welcher AIE sie dabei erkrankt waren. Die Häufigkeiten dieser ersten AIE im MGA 2-Kollektiv wurden denen der ersten AIE des PGA-Kollektivs gegenübergestellt (Tab. 5). Signifikant mehr der jetzigen MGA 2-Patienten hatten bei der glandulären Autoimmunität eine HT bzw. einen MB im Vergleich zu den PGA-Patienten bei einer MGA. Bei T1D und HGon zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven zum Zeitpunkt der glandulären Autoimmunität. Das PGA-Kollektiv war davon häufiger betroffen als das MGA 2-Kollektiv.

<b>NGAID</b>	<b>MGA 2 [n]</b>	<b>PGA [n]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CAG</b>	121 (25,6 %)	62 (24,3 %)	0,695
<b>Neurodermitis</b>	74 (15,7 %)	19 (7,5 %)	<b>0,002</b>
<b>Zöliakie</b>	67 (14,2 %)	19 (7,5 %)	<b>0,007</b>
<b>Urtikaria</b>	51 (10,8 %)	13 (5,1 %)	<b>0,010</b>
<b>Vitiligo</b>	50 (10,6 %)	26 (10,2 %)	0,867
<b>Psoriasis</b>	50 (10,6 %)	16 (6,3 %)	0,053
<b>Alopezie</b>	43 (9,1 %)	18 (7,1 %)	0,341
<b>Rheumatische Arthritis</b>	40 (8,5 %)	9 (3,5 %)	<b>0,011</b>
<b>Perniziöse Anämie</b>	31 (6,6 %)	16 (6,3 %)	0,878
<b>Sjögren-Syndrom</b>	30 (6,4 %)	15 (5,9 %)	0,800
<b>SLE</b>	27 (5,7 %)	4 (1,6 %)	<b>0,008</b>
<b>Autoimmunhepatitis</b>	14 (3,0 %)	5 (2,0 %)	0,417

**Tab. 6 Häufigkeiten vermehrt auftretender NGAID bei MGA 2 und PGA** (CAG=Chronische Autoimmungastritis; SLE=Systemischer Lupus erythematodes)

Da es eine Voraussetzung für die Diagnose MGA 2 darstellt, waren 100 % (n=472) der MGA 2-Patienten neben einer AIE von mindestens einer nicht-glandulären Autoimmunerkrankung (NGAID) betroffen. Der Anteil an PGA-Patienten, die an mindestens einer NGAID litten, war mit 54,9 % (n=140) signifikant geringer ( $p < 0,001$ ). Die Anzahl der Begleiterkrankungen pro Patient

lag im MGA 2-Kollektiv zwischen eins und fünf. Die am häufigsten vorkommenden Erkrankungen waren CAG, Neurodermitis und Zöliakie. Die PGA-Patienten waren ebenfalls von bis zu fünf NGAID gleichzeitig betroffen. Vertreten waren am stärksten CAG, Vitiligo und Neurodermitis sowie gleichermaßen Zöliakie. Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer NGAID zwischen beiden Patientenkollektiven zeigten sich bei Neurodermitis ( $p=0,002$ ), Zöliakie ( $p=0,007$ ), Urtikaria ( $p=0,010$ ), rheumatischer Arthritis ( $p=0,011$ ) und systemischem Lupus erythematodes (SLE) ( $p=0,008$ ). Diese Erkrankungen waren bei den MGA 2-Patienten stärker vertreten als bei den PGA-Patienten.

#### 4.1.5 Manifestationsalter und Langzeitverlauf

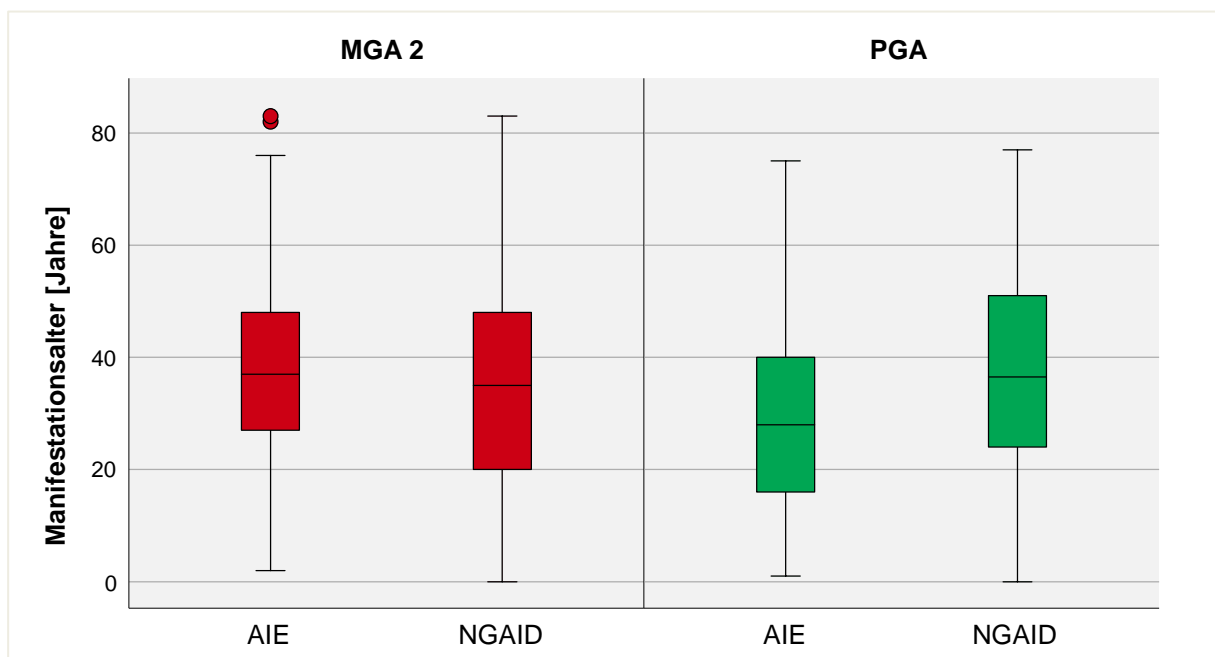
	<b>MGA 2</b>	<b>PGA</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Manifestationsalter MGA 2/PGA</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=406) 41 (3-83) 30; 52	(n=249) 42 (4-77) 31; 51	0,908
<b>Manifestationsalter 1. AIE</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=458) 37 (2-83) 27; 48	(n=249) 28 (1-75) 16; 40	<b>&lt;0,001</b>
<b>Manifestationsalter 1. NGAID</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=399) 35,0 (0-83) 20,0; 48,0	(n=130) 36,5 (0-77) 24,0; 5,0	0,213
<b>Intervall zw. den Diagnose- definierenden Erkrankungen</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=390) 6,00 (0-50) 1,00; 16,25	(n=249) 8,00 (0-52) 2,00; 18,00	0,262
<b>Intervall 1. AIE und 1. NGAID</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=390) 6,00 (0-50) 1,00; 16,25	(n=130) 12,00 (0-53) 4,00; 26,00	<b>&lt;0,001</b>

**Tab. 7 Manifestationsalter und Intervalle verschiedener Erkrankungen bei MGA 2 und PGA.** Diagnose-definierende Erkrankungen bei MGA 2: AIE+NGAID und bei PGA: AIE+AIE.



In Tab. 7 sind das Manifestationsalter bei der Diagnose MGA 2 bzw. PGA, bei der ersten AIE sowie der ersten NGAID und unterschiedliche Zeitintervalle zwischen Erkrankungen der beiden Kollektive gegenübergestellt.

Bei 406 (86 %) der MGA 2-Patienten und 249 (98 %) der PGA-Patienten waren vollständige Angaben über den Zeitpunkt der Manifestation ihrer aktuellen Erkrankungen vorhanden. Der Median des Manifestationsalters der MGA 2-Patienten lag mit 41 Jahren nahe dem der PGA-Patienten mit 42 Jahren. Es konnte mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,908$ ).



**Abb. 5 Manifestationsalter bei erster AIE bzw. erster NGAID bei Patienten mit MGA 2 bzw. PGA.** Statistische Ausreißer wurden hier als Punkte dargestellt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich beim Alter zum Zeitpunkt der ersten AIE. Das MGA 2-Kollektiv erhielt die AIE-Diagnose mit 37 Jahren im Median später als das PGA-Kollektiv mit 28 Jahren ( $p<0,001$ ). Das Manifestationsalter der ersten NGAID unterschied sich bei den Kollektiven nicht signifikant ( $p=0,213$ ).

Ebenfalls wurde das Zeitintervall zwischen den beiden Erkrankungen, welche die Diagnose bestimmten, untersucht. Die Erkrankungen sind bei MGA 2 eine AIE und eine NGAID und bei PGA zwei AIE (12). Die Intervalle unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,262$ ). Eine statistisch signifikante Differenz zeigte sich hingegen bei der Gegenüberstellung der Kollektive bezüglich der Zeitintervalle

zwischen AIE und NGAID ( $p < 0,001$ ). Im Median lag bei den MGA 2-Patienten mit 6 Jahren weniger Zeit zwischen den Manifestationen als bei den PGA-Patienten mit 12 Jahren. An dieser Stelle wurde nicht differenziert, welche der Erkrankungen (AIE oder NGAID) zuerst auftrat.

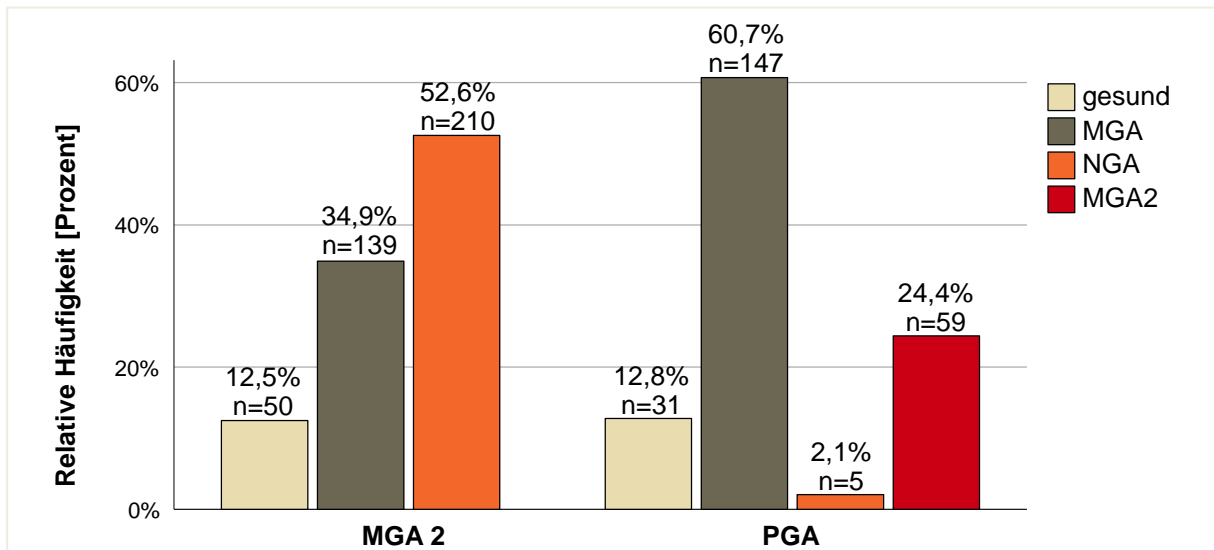
Intervall	MGA 2	PGA	p-Wert
<b>AIE bis MGA 2 / PGA</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=139) 7 (1-50) 2; 15	(n=183) 12 (1-52) 5; 22	<b>&lt;0,001</b>
<b>AIT bis MGA 2 / PGA</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=130) 6 (1-41) 2; 13	(n=54) 8 (1-50) 3; 14	0,342
<b>T1D bis MGA 2 / PGA</b> [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=8) 33,00 (1-50) 9,75; 43,50	(n=109) 15,00 (1-52) 6,00; 24,50	0,071

**Tab. 8 Zeitintervall von MGA bis zur Diagnose MGA 2 bzw. PGA**

Weiter wurde das Intervall zwischen dem Zeitpunkt, zu dem die Patienten nur eine AIE diagnostiziert bekamen, und der Diagnose MGA 2 bzw. PGA betrachtet (Tab. 8). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem MGA 2-Kollektiv, bei dem das Intervall im Median bei 7 Jahren lag, und dem PGA-Kollektiv mit einem Median von 12 Jahren. Stellte man jeweils nur die Patienten gegenüber, welche eine AIT bzw. einen T1D als erste Erkrankung erlitten, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven MGA 2 und PGA nachgewiesen werden.

Bei 399 der MGA 2-Patienten (85 %) lagen eindeutige Daten zur zeitlichen Entwicklung der Erkrankungen vor. 12,5 % der Patienten (n=50) waren vor der MGA 2-Diagnose gesund. 139 (34,8 %) Patienten litten zuvor bereits an einer MGA und 210 (52,6 %) Patienten hatten im Zeitraum vor der MGA 2-Diagnose nachweislich schon mindestens eine nicht-glanduläre Autoimmunerkrankung. Für die PGA-Patienten konnte der zeitliche Verlauf bei 95 % (n=242) vollständig nachvollzogen werden. Dabei waren 12,8 % (n=31) davor gesund. 173 (71,5 %) hatten im Verlauf eine MGA, wobei diese sich bei 26 (10,7 % aller 242 Patienten)

vor dem PGA noch zu einem MGA 2 entwickelte. 28 (11,6 %) litten in der Vergangenheit an einer NGA, woraus sich bei 23 (9,5 % aller 242 Patienten) danach noch ein MGA 2 ausbildete. Insgesamt wurde bei 59 (24,4 %) Patienten vor dem PGA bereits ein MGA 2 diagnostiziert.



**Abb. 6 Häufigkeiten der Diagnosen unmittelbar vor der jetzigen Diagnose MGA 2 bzw. PGA (gesund=keine diagnostizierte Autoimmunerkrankung)**

Während der Anteil an zuvor Gesunden sich bei beiden Kollektiven nicht signifikant unterschied ( $p=0,918$ ), litten bei den MGA 2-Patienten statistisch signifikant weniger vorher an MGA ( $p<0,001$ ) und mehr an NGA ( $p<0,001$ ) als bei den PGA-Patienten.

#### 4.2 Serologische Daten

Insgesamt konnten bei 423 der MGA 2-Patienten (90 %) und bei 210 der PGA-Patienten (82 %) Laborwerte ausgewertet werden. Ein Patient wurde als positiv für einen AK gewertet, wenn bei mindestens einer Blutentnahme der AK-Wert außerhalb des Referenzbereichs lag.

Antikörper	Positive MGA 2		Positive PGA		p-Wert
TAK	61,8 %	243/393	61,6 %	125/203	0,951
TPO-AK	70,8 %	276/390	76,2 %	154/202	0,157
TRAK	40,6 %	144/355	28,0 %	53/189	<b>0,004</b>

## Ergebnisse

<b>ICA</b>	5,0 %	17/338	23,6 %	48/203	<b>&lt;0,001</b>
<b>GADA</b>	8,4 %	28/334	54,9 %	113/206	<b>&lt;0,001</b>
<b>IA2A</b>	9,4 %	31/331	35,4 %	73/206	<b>&lt;0,001</b>
<b>IAA</b>	3,4 %	11/319	40,3 %	79/196	<b>&lt;0,001</b>
<b>NNR-AK</b>	0,3 %	1/305	12,8 %	25/196	<b>&lt;0,001</b>
<b>TgAK-A</b>	7,2 %	22/307	5,6 %	10/180	0,489
<b>TgAK-G</b>	3,9 %	12/306	1,7 %	3/180	0,165
<b>GAK-A</b>	7,5 %	16/212	11,7 %	16/137	0,192
<b>GAK-G</b>	12,7 %	27/213	15,2 %	21/138	0,498
<b>dG-AK</b>	17,9 %	14/78	9,5 %	9/95	0,102
<b>PCA</b>	32,1 %	103/321	31,5 %	62/197	0,884
<b>IF-AK</b>	10,4 %	33/318	10,6 %	21/198	0,934

**Tab. 9 Häufigkeiten der Patienten mit positivem AK-Wert bei den Kollektiven MGA 2 und PGA.** Relative Häufigkeiten beziehen sich hier immer auf die Patienten, bei welchen Laborwerte für den jeweiligen AK vorhanden waren.

Bei den Häufigkeiten der Patienten mit positiven AK-Werte konnte bei den TRAK, ICA, GADA, IA2A, IAA und NNR-AK ein signifikanter Unterschied zwischen MGA 2- und PGA-Kollektiv festgestellt werden. Dabei hatten die MGA 2-Patienten häufiger positive TRAK-Werte und bei den PGA-Patienten wurden im Vergleich zu den MGA 2-Patienten vermehrt ICA, GADA, IA2A, IAA und NNR-AK nachgewiesen.

Erkrankung	Antikörper	Positive MGA 2		Positive PGA		p-Wert
<b>HT</b>	<b>TAK</b>	76,3 %	171/224	66,1 %	84/127	<b>0,039</b>
	<b>TPO-AK</b>	78,9 %	176/223	77,8 %	98/126	0,802
<b>MB</b>	<b>TRAK</b>	76,4 %	126/165	59,7 %	46/77	<b>0,008</b>
<b>T1D</b>	<b>ICA</b>	25,0 %	3/12	31,1 %	47/151	0,757
	<b>GADA</b>	36,4 %	4/11	71,9 %	110/153	<b>0,035</b>
	<b>IA2A</b>	30,0 %	3/10	41,8 %	64/153	0,527
	<b>IAA</b>	63,6 %	7/11	52,7 %	77/146	0,485
<b>MA</b>	<b>NNR-AK</b>	0,0 %	0/1	50,0 %	14/28	1,000

## Ergebnisse

<b>Zöliakie</b>	<b>TgAK-A</b>	32,3 %	20/62	50,0 %	7/14	0,231
	<b>dG-AK</b>	31,1 %	14/45	77,8 %	7/9	<b>0,020</b>
<b>CAG</b>	<b>PCA</b>	78,8 %	89/113	84,2 %	48/57	0,396
<b>PAN</b>	<b>IF-AK</b>	65,5 %	19/29	66,7 %	10/15	0,939

**Tab. 10 Häufigkeiten positiver AK-Werte bei Patienten mit spezifischer Erkrankung**

Betrachtete man die Prävalenz der AK bei den Patienten, die an der für den AK spezifischen Erkrankung litten (Tab. 10), konnte mittels Chi<sup>2</sup>-Test ein signifikanter Unterschied bei den TAK, TRAK, GADA und dG-AK dargestellt werden. TAK und TRAK waren häufiger bei den MGA 2-Patienten nachzuweisen, während GADA- und dG-AK-Werte bei den PGA-Patienten öfter positiv waren.

<b>Antikörper</b>	<b>MGA 2 + PGA</b>		<b>MGA 2 + PGA</b>		<b>p-Wert</b>
	<b>Positive Männer</b>		<b>Positive Frauen</b>		
<b>TAK</b>	80,3 %	53/66	70,9 %	202/285	0,122
<b>TRAK</b>	68,1 %	32/47	71,8 %	140/195	0,615
<b>GADA</b>	61,5 %	32/52	73,2 %	82/112	0,131
<b>dG-AK</b>	44,4 %	4/9	37,8 %	17/45	0,723

**Tab. 11 Nach Geschlecht aufgeteilte Häufigkeiten positiver AK-Werte bei Patienten mit spezifischer Erkrankung (entsprechend Tab. 10).** Dargestellt wurden hier die AK mit statistisch signifikanten Unterschieden in Tab. 10.

Weiter wurden die AK, die in Tab. 10 einen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven aufwiesen, hinsichtlich der Häufigkeiten bei Männern und Frauen untersucht. Es konnte kein signifikanter geschlechterspezifischer Unterschied festgestellt werden.

	<b>MGA 2</b>	<b>PGA</b>	<b>p-Wert</b>
<b>HT-Patienten mit TAK-Wert</b>	n=224	n=127	<b>0,002</b>
Alter [Jahre] Median (Bereich)	43 (2-82)	46 (14-79)	
25.; 75. Perzentile	31; 54	39; 59	

## Ergebnisse

<b>MB-Patienten mit TRAK-Wert</b>	n=165	n=77	
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	49 (12-82)	53 (13-81)	<b>0,026</b>
25.; 75. Perzentile	38; 59	44; 61	
<b>T1D-Patienten mit GADA-Wert</b>	n=11	n=153	
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	43,0 (21-80)	48,0 (13-81)	0,815
25.; 75. Perzentile	33,0; 65,0	40,0; 58,5	
<b>Zöliakie-Pat. mit dG-AK-Wert</b>	n=45	n=9	
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	32,0 (2-69)	47,0 (28-64)	<b>0,008</b>
25.; 75. Perzentile	19,0; 44,5	38,0; 61,0	

**Tab. 12 Altersverteilung der Patienten mit Erkrankung und vorhandenem zugehörigen AK-Laborwert.** Dargestellt wurden hier die AK mit statistisch signifikanten Unterschieden in Tab. 10.

Es wurde ebenfalls betrachtet, ob sich die untersuchten Patientengruppen mit signifikantem Unterschied der AK-Prävalenz aus Tab. 10 hinsichtlich ihres Alters unterscheiden. Es konnten mittels Mann-Whitney-U-Test Unterschiede bei HT-Patienten mit TAK-Wert, MB-Patienten mit TRAK-Wert und Zöliakie-Patienten mit dG-AK-Wert festgestellt werden. Das MGA 2-Kollektiv war innerhalb dieser drei Gruppen signifikant jünger als das PGA-Kollektiv.

Positiver AK	Erkrankung	Erkrankte MGA 2		Erkrankte PGA		p-Wert
TAK TPO-AK	HT	70,4 %	171/243	67,2 %	84/125	0,532
		63,8 %	176/276	63,6 %	98/154	0,978
TRAK	MB	87,5 %	126/144	86,8 %	46/53	0,895
ICA GADA IA2A IAA	T1D	17,6 %	3/17	97,9 %	47/48	<b>&lt;0,001</b>
		14,3 %	4/28	97,3 %	110/113	<b>&lt;0,001</b>
		9,7 %	3/31	87,7 %	64/73	<b>&lt;0,001</b>
		63,6 %	7/11	97,5 %	77/79	<b>0,002</b>
NNR-AK	MA	0,0 %	0/1	56,0 %	14/25	0,462
TgAK-A dG-AK	Zöliakie	90,9 %	20/22	70,0 %	7/10	0,293
		100,0 %	14/14	77,8 %	7/9	0,142
PCA	CAG	86,4 %	89/103	77,4 %	48/62	0,136

## Ergebnisse

<b>IF-AK</b>	<b>PAN</b>	57,6 %	19/33	47,6 %	10/21	0,474
--------------	------------	--------	-------	--------	-------	-------

**Tab. 13 Häufigkeiten spezifisch erkrankter Patienten bei positivem AK-Wert**

Außerdem wurde betrachtet, wie viele Patienten mit positivem AK tatsächlich an der für den jeweiligen AK spezifischen Erkrankung litten. Im Vergleich der Kollektive MGA 2 und PGA konnte bei der Erkrankung an T1D ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten erfasst werden ( $p < 0,001$ ). Dabei waren die PGA-Patienten bei positiven Werten der T1D-AK signifikant häufiger an einem T1D erkrankt als die MGA 2-Patienten.

Positiver AK	MGA 2 + PGA		MGA 2 + PGA		p-Wert
	T1D Männer		T1D Frauen		
<b>ICA</b>	75,0 %	15/20	77,8 %	35/45	1,000
<b>GADA</b>	88,9 %	32/36	78,1 %	82/105	0,156
<b>IA2A</b>	62,5 %	20/32	65,3 %	47/72	0,785
<b>IAA</b>	92,3 %	24/26	93,8 %	60/64	1,000

**Tab. 14 Nach Geschlecht aufgeteilte Häufigkeiten spezifisch erkrankter Patienten bei positivem AK-Wert.** Dargestellt wurden hier die AK mit statistisch signifikanten Unterschieden in Tab. 13.

Um einen Einfluss des Geschlechts zu untersuchen, wurden Männer und Frauen bezüglich der sich in Tab. 13 signifikant unterscheidenden Daten gegenübergestellt. Es konnte kein signifikanter geschlechterspezifischer Unterschied festgestellt werden.

	MGA 2	PGA	p-Wert
<b>Patienten mit positiven ICA</b>	n=17	n=48	<b>0,027</b>
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	35,00 (14-80)	45,50 (13-81)	
25.; 75. Perzentile	21,00; 54,50	41,25; 60,50	
<b>Patienten mit positiven GADA</b>	n=28	n=113	0,411
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	44,50 (12-80)	47,00 (13-81)	
25.; 75. Perzentile	32,00; 58,75	40,00; 58,00	

## Ergebnisse

<b>Patienten mit positiven IA2A</b>	n=31	n=73	
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	43,0 (8-61)	50,0 (14-81)	<b>0,004</b>
25.; 75. Perzentile	29,0; 49,0	40,5; 60,5	
<b>Patienten mit positiven IAA</b>	n=11	n=79	
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	48 (21-80)	47 (20-77)	0,786
25.; 75. Perzentile	30; 60	40; 58	

**Tab. 15 Altersverteilung der Patienten mit positivem AK-Wert.** Dargestellt wurden hier die AK mit statistisch signifikanten Unterschieden in Tab. 13.

Ebenfalls wurde die Altersverteilung der Patienten mit positiven AK-Werten der beiden Kollektive MGA 2 und PGA verglichen. Betrachtet wurden die AK, die in Tab. 13 einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Bezüglich des Alters unterschieden sich die MGA 2-Patienten mit positivem ICA-Wert und positivem IA2A-Wert im Median signifikant von den PGA-Patienten. Das MGA 2-Kollektiv war in beiden Gruppen jünger.

### 4.3 Daten der Familienangehörigen

	<b>MGA 2 Angeh.</b>	<b>PGA Angeh.</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Angehörige [n]</b>	329	340	
1. Grades [n]	277 (84,2 %)	277 (81,5 %)	
2. Grades [n]	52 (15,8 %)	63 (18,5 %)	
<b>Blutentnahmen [n]</b>	685	657	
<b>Geschlecht [n] männlich</b>	116 (35,3 %)	140 (41,2 %)	0,115
weiblich	213 (64,7 %)	200 (58,8 %)	
<b>Alter [Jahre] Median (Bereich)</b>	33,00 (2-85)	34,00 (2-85)	0,769
25.; 75. Perzentile	18,00; 52,00	19,00; 51,75	
<b>Kinder &lt; 18 Jahren [n]</b>	81 (24,6 %)	74 (21,8 %)	0,382
<b>Raucher [n]</b>	81 (24,6 %)	76 (22,4 %)	0,489
<b>Allergiker [n]</b>	157 (47,7 %)	152 (44,7 %)	0,434

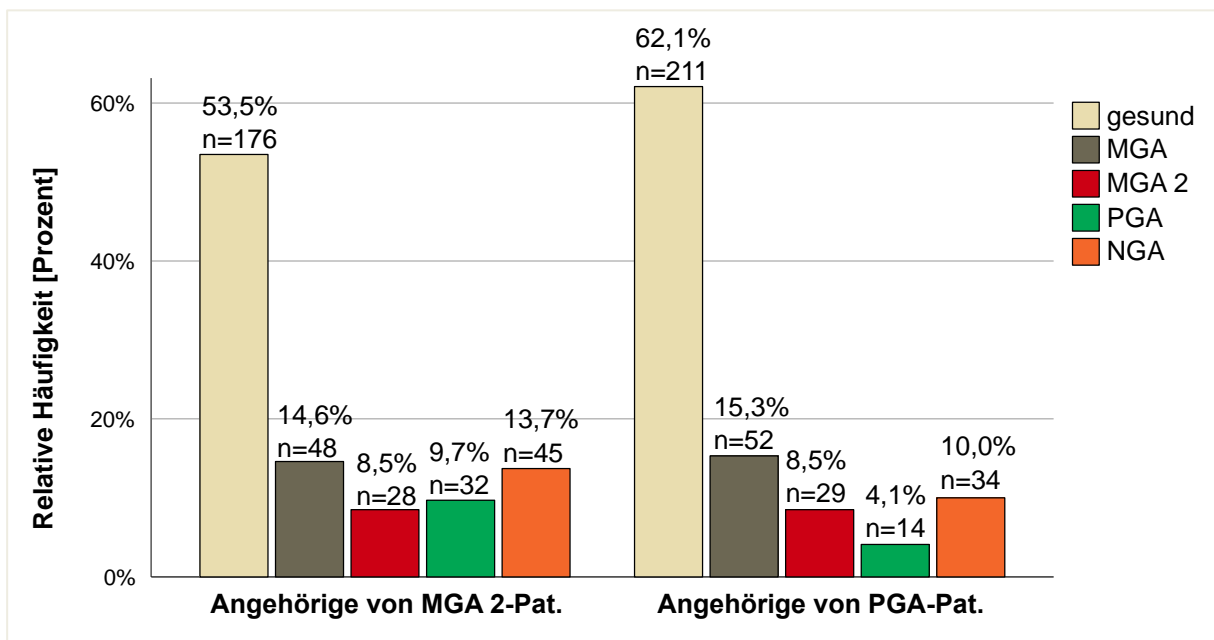
**Tab. 16 Daten der Familienangehörigen der Kollektive MGA 2 und PGA.** 1.Grades=Eltern, Geschwister, Kinder, 2.Grades=andere Blutsverwandte.



Es wurden die Daten blutsverwandter Familienangehöriger der beiden Patienten-Kollektive gegenübergestellt. Auch die Angehörigen, die selbst an MGA 2 oder PGA erkrankt waren, wurden für die Betrachtung miteinbezogen. Bezüglich des Geschlechts, Alters, Rauchverhaltens und vorhandener Allergien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Angehörigen der MGA 2-Patienten und denen der PGA-Patienten festgestellt werden.

#### 4.3.1 Erkrankungen der Familienangehörigen

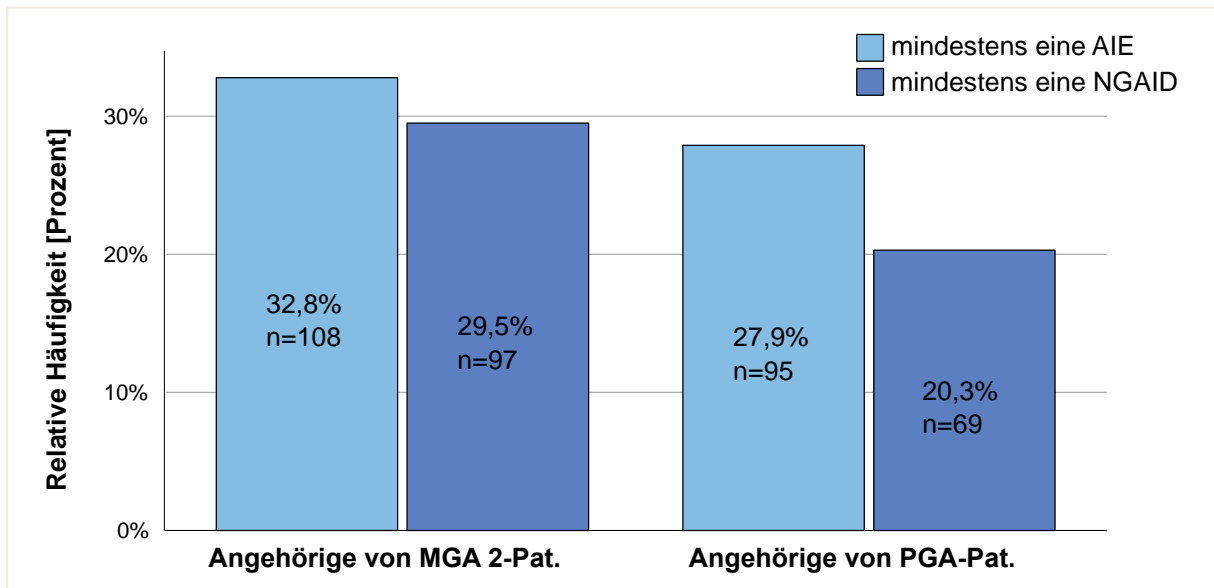
Unter den Angehörigen der MGA 2-Patienten befanden sich signifikant weniger Gesunde als bei denen der PGA-Patienten ( $p=0,025$ ). Bei den MGA 2-Familienangehörigen waren signifikant mehr an PGA erkrankt als bei den PGA-Angehörigen ( $p=0,004$ ). Bezüglich der Häufigkeiten der Diagnosen MGA, MGA 2 und NGA konnte zwischen den beiden Angehörigen-Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,798$ ;  $p=0,993$ ;  $p=0,141$ ).



**Abb. 7 Diagnosen der Angehörigen** (gesund = keine diagnostizierte Autoimmunerkrankung)

Bei 108 der MGA 2-Angehörigen (32,8 %) konnte mindestens eine AIE festgestellt werden und 95 der PGA-Angehörigen (27,9 %) waren von einer oder mehr AIE betroffen. Mittels Chi<sup>2</sup>-Tests konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von AIE und der Familienzugehörigkeit zu MGA 2- oder PGA-Patienten festgestellt werden ( $p=0,169$ ). Ein signifikanter Unterschied

zeigte sich hingegen bei der Anzahl an Personen mit NGAID im Vergleich der beiden Angehörigen-Gruppen ( $p=0,006$ ). Unter den MGA 2-Angehörigen waren mit 97 (29,5 %) mehr an mindestens einer NGAID erkrankt als bei den PGA-Angehörigen mit 69 (20,3 %).



**Abb. 8 Häufigkeiten der Angehörigen mit AIE und NGAID**

Der Vergleich von Angehörigen 1. Grades und 2. Grades bezogen auf die Häufigkeiten von Gesunden, Personen mit AIE und Personen mit NGAID zeigte keinen signifikanten Zusammenhang der Verwandtschaftsgrade mit den Erkrankungen (siehe Anhang Tab. 22).

#### 4.3.2 Serologie der Familienangehörigen

Bei 274 der MGA 2-Angehörigen (83 %) konnten Antikörper-Werte ausgewertet werden. Davon hatten 155 (56,6 %) jemals einen positiven Wert bei einem der in dieser Studie betrachteten AK. Unter den PGA-Angehörigen wurden bei 277 (81 %) Laborwerte dokumentiert. Bei 163 davon (58,8 %) konnten jemals positive AK-Titer nachgewiesen werden. Mittels Chi<sup>2</sup>-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen jemals positiven AK-Werten und der Zugehörigkeit der Angehörigen zu den Patienten mit MGA 2 oder PGA festgestellt werden ( $p=0,589$ ).

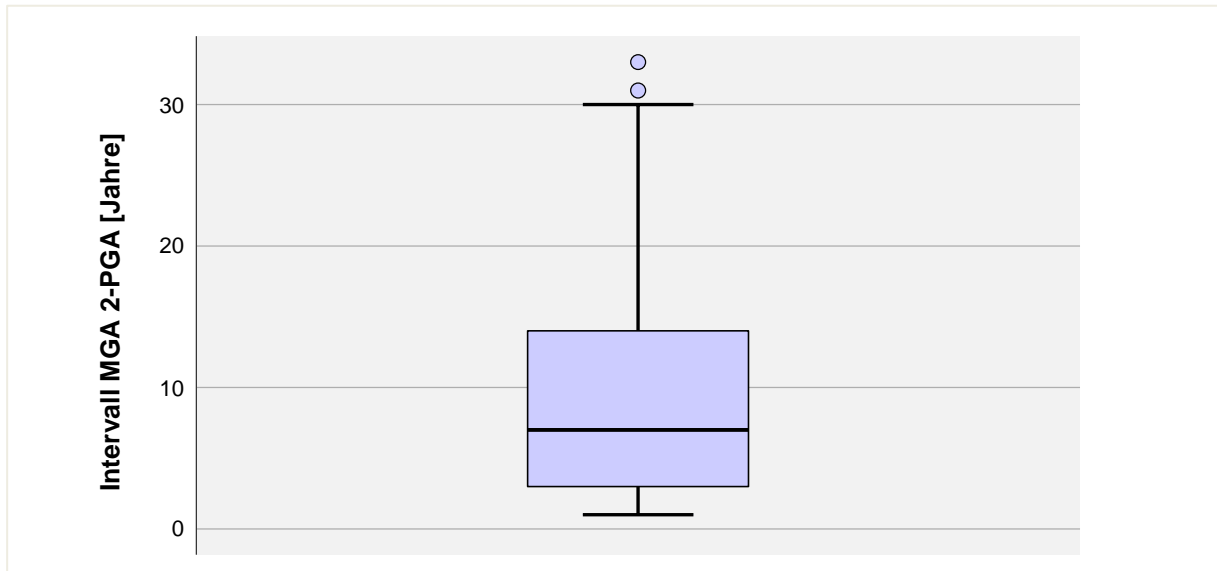
Antikörper	Posit. MGA 2-Angeh.		Posit. PGA-Angehörige		p-Wert
<b>TAK</b>	34,6 %	89/257	28,1 %	76/270	0,109
<b>TPO-AK</b>	32,4 %	83/256	27,7 %	75/271	0,235
<b>TRAK</b>	8,5 %	15/177	7,7 %	14/183	0,774
<b>ICA</b>	8,4 %	20/239	5,0 %	13/261	0,128
<b>GADA</b>	14,2 %	34/239	9,5 %	25/263	0,101
<b>IA2A</b>	5,1 %	12/236	8,8 %	23/262	0,107
<b>IAA</b>	8,6 %	20/232	3,1 %	8/257	<b>0,009</b>
<b>NNR-AK</b>	2,3 %	5/218	0,8 %	2/256	0,256
<b>TgAK-A</b>	3,0 %	7/232	4,7 %	10/211	0,346
<b>TgAK-G</b>	1,3 %	3/231	0,9 %	2/212	1,000
<b>GAK-A</b>	8,2 %	14/170	5,2 %	12/233	0,213
<b>GAK-G</b>	13,0 %	22/169	11,6 %	27/233	0,665
<b>dG-AK</b>	8,0 %	6/75	0,0 %	0/32	0,175
<b>PCA</b>	17,0 %	38/224	11,9 %	30/253	0,111
<b>IF-AK</b>	5,8 %	13/223	4,8 %	12/252	0,603

**Tab. 17 Häufigkeiten der Angehörigen mit positiven AK-Werten.** Relative Häufigkeiten beziehen sich hier immer auf die Angehörigen, bei welchen Laborwerte für den jeweiligen AK vorhanden waren.

Die Häufigkeiten von Angehörigen mit positiven AK-Werten zeigten bei der Betrachtung der einzelnen AK nur bei IAA eine statistisch signifikante Anhängigkeit von der Zugehörigkeit der Angehörigen zu den Patienten mit MGA 2 und PGA (Tab. 17). Die Angehörigen der MGA 2-Patienten hatten im Vergleich signifikant häufiger positive IAA-Werte ( $p=0,009$ ). Bei allen anderen betrachteten AK konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

#### 4.4 PGA-Patienten mit ehemals MGA 2

Im PGA-Kollektiv befanden sich 59-Patienten, die vor ihrer PGA-Diagnose bereits an einem MGA 2 erkrankt waren (im Folgenden als MGA2-PGA-Patienten bezeichnet). Der Abstand zwischen der MGA 2-Diagnose und der PGA-Diagnose konnte bei 57 Patienten (97 %) berechnet werden und lag im Median bei 7 Jahren (Bereich: 1-33 Jahre) mit 25%- und 75%-Perzentilen von 3 und 14 Jahren.



**Abb. 9** Jahre zwischen den Diagnosen MGA 2 und PGA bei den PGA-Patienten mit ehemals MGA 2 (n=57). Statistische Ausreißer wurden hier als Punkte dargestellt.

In Tab. 18 wurden die Daten der 59 MGA2-PGA-Patienten denen des MGA 2-Kollektivs gegenübergestellt.

	<b>MGA2-PGA-Patienten</b>	<b>Kollektiv MGA 2</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patienten [n]</b>	59	472	
<b>Geschlecht [n]</b> männlich weiblich	13 (22,0 %) 46 (78,0 %)	75 (15,9 %) 397 (84,1 %)	0,231
<b>Alter [Jahre]</b> Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	51,00 (15-76) 44,00; 59,00	46,00 (2-83) 34,25; 55,00	<b>0,001</b>
<b>Manifestationsalter MGA 2 [Jahre]</b> Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	(n=57) 36,0 (11-65) 24,5; 43,0	(n=406) 41,0 (3-83) 30,0; 52,0	<b>0,004</b>
<b>Raucher [n]</b>	18 (30,5 %)	179 (37,9 %)	0,266
<b>Allergiker [n]</b>	35 (59,3 %)	269 (57,0 %)	0,733
<b>Erste Diagnose MGA [n]</b>	26 (44,1 %)	139 (34,9 %)	<b>0,022</b>
NGA [n]	23 (39,0 %)	210 (52,6 %)	0,421
direkt MGA 2 [n]	10 (16,9 %)	50 (12,5 %)	0,146

**Tab. 18** Gegenüberstellung MGA2-PGA-Patienten und MGA 2-Patienten

Die MGA2-PGA-Patienten waren im Median signifikant älter als die MGA 2-Patienten ( $p=0,001$ ).

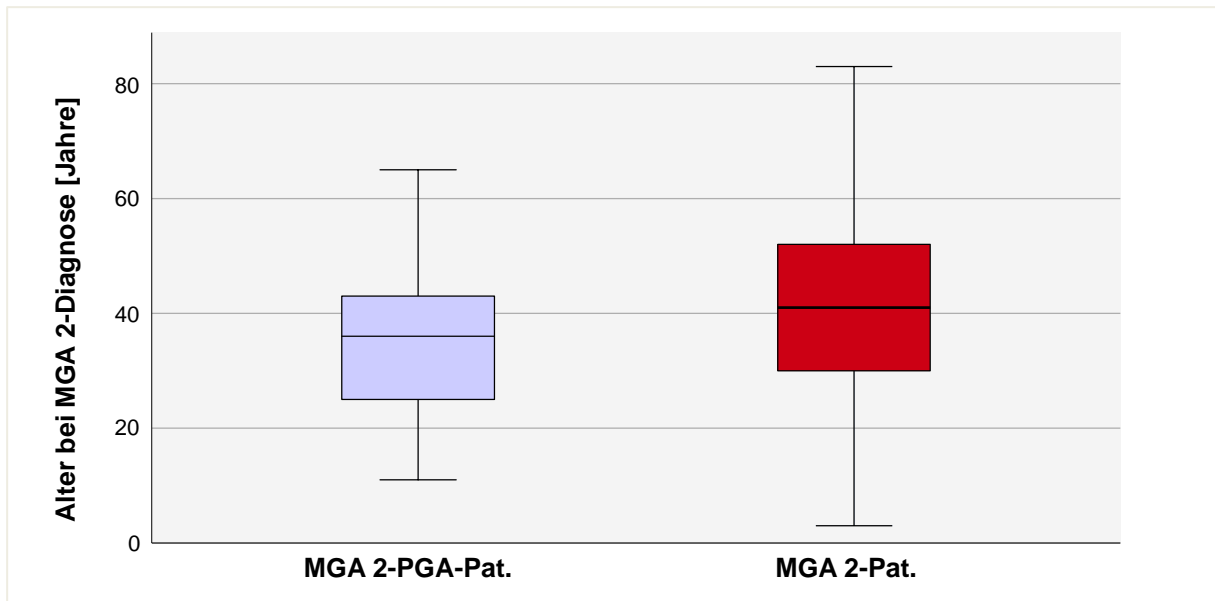


Abb. 10 Manifestationsalter MGA 2 im Vergleich der Patienten mit aktuell PGA bzw. MGA 2

Zum Zeitpunkt der Diagnose des MGA 2 waren die MGA2-PGA-Patienten mit medianen 36 Jahren signifikant jünger als die MGA 2-Patienten mit 41 Jahren ( $p=0,004$ ).

Bevor sich bei den Patienten das MGA 2 manifestierte, waren sie entweder gesund, litten bereits an einer MGA oder an einer NGA.

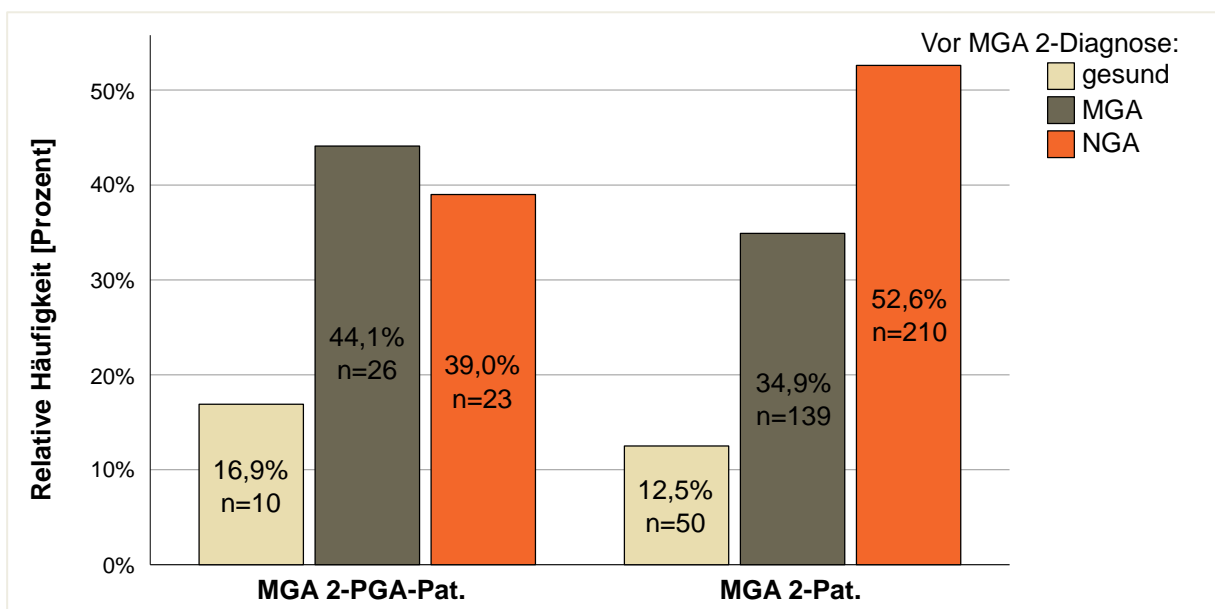
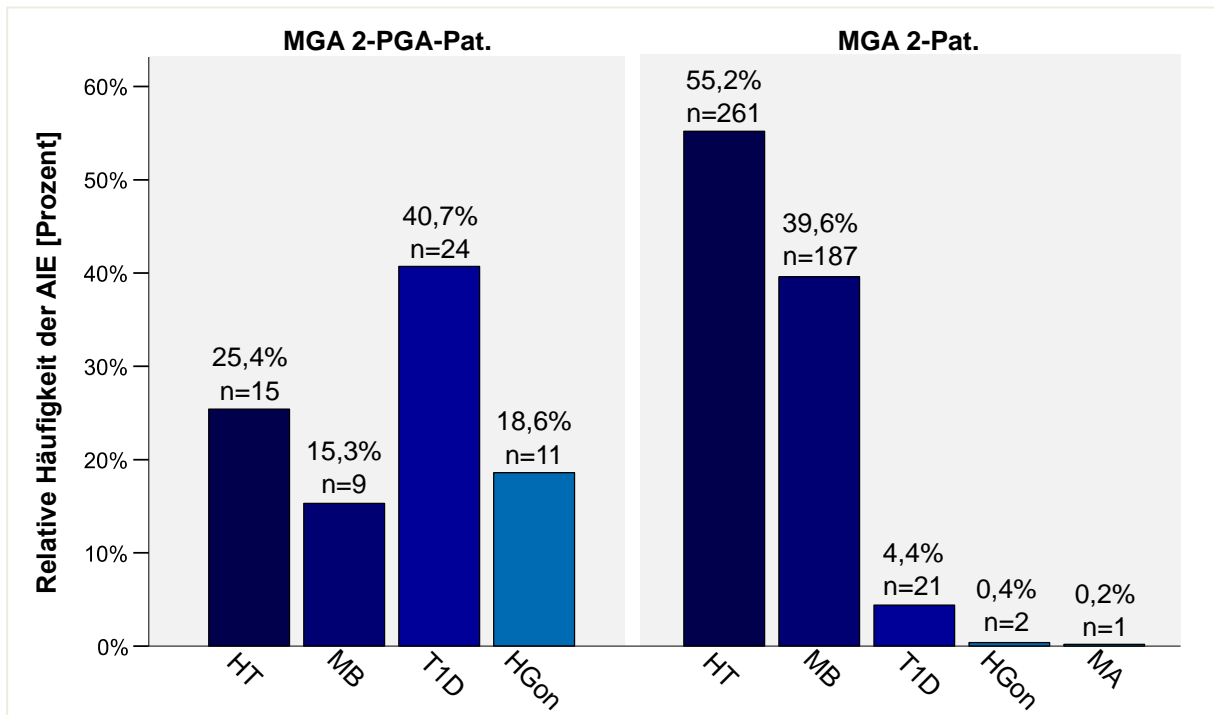


Abb. 11 Häufigkeiten der Diagnosen gesund, MGA und NGA vor der MGA 2-Diagnose bei Patienten mit aktuell PGA bzw. MGA 2 (gesund=keine diagnostizierte Autoimmunerkrankung)

Dabei befanden sich unter den MGA2-PGA-Patienten im Vergleich zu den MGA 2-Patienten signifikant mehr, die zuvor eine MGA hatten ( $p=0,022$ ). Der Anteil an Patienten, die zuvor gesund waren bzw. eine NGA hatten, unterschied sich bei den beiden Patientengruppen nicht signifikant ( $p=0,146$ ;  $p=0,421$ ).



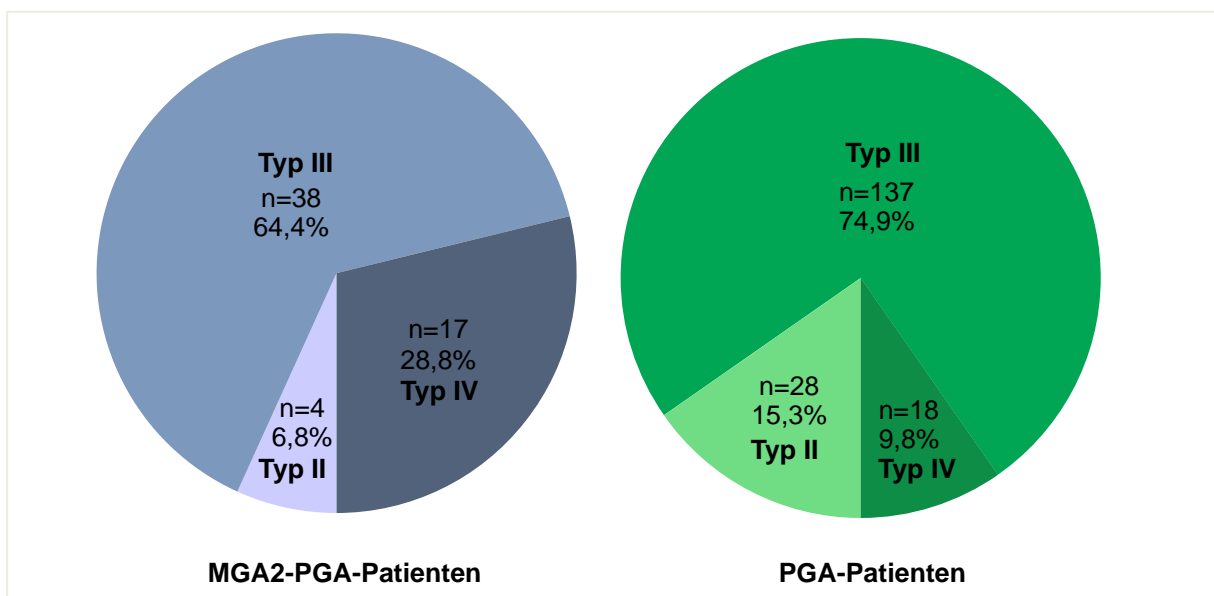
**Abb. 12 Häufigkeiten der AIE zum Zeitpunkt der MGA 2-Diagnose bei Patienten mit aktuell PGA (n=59) bzw. MGA 2 (n=472)** (HT = Hashimoto Thyreoiditis, MB = M. Basedow, T1DM = Diabetes m. Typ 1, HGon = Hypogonadismus, MA = M. Addison)

Abb. 12 zeigt die AIE, an welchen die Patienten zum Zeitpunkt der MGA 2-Diagnose erkrankt waren. Patienten, die zum Zeitpunkt dieser Studie an einem PGA litten, sind den Patienten des MGA 2-Kollektivs gegenübergestellt. Mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests konnte bezüglich der Erkrankungen HT, MB, T1D und HGon ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (jeweils  $p<0,001$ ). Dabei waren die MGA2-PGA-Patienten häufiger an T1D und HGon erkrankt, während die MGA 2-Patienten bei HT und MB eine höhere relative Häufigkeit aufwiesen. Bezüglich der Erkrankung an MA zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,747$ ).

NGAID	MGA2-PGA-Pat. [n]	Kollektiv MGA 2 [n]	p-Wert
Vitiligo	17 (28,8 %)	50 (10,6 %)	<b>&lt;0,001</b>
Psoriasis	12 (20,3 %)	50 (10,6 %)	<b>0,028</b>
Neurodermitis	8 (13,6 %)	74 (15,7 %)	0,671
Alopezie	8 (13,6 %)	43 (9,1 %)	0,274
CAG	5 (8,5 %)	121 (25,6 %)	<b>0,003</b>
Zöliakie	5 (8,5 %)	67 (14,2 %)	0,226
Sicca/Sjögren	5 (8,5 %)	30 (6,4 %)	0,574

**Tab. 19 Häufigkeiten vermehrt auftretender NGAID bei MGA2-PGA-Patienten und MGA 2-Patienten.** Die Betrachtung bei MGA2-PGA-Pat. bezieht sich hier nur auf den Zeitraum vor der PGA-Diagnose.

Die NGAID, welche bei den Patienten vermehrt aufgetreten sind, wurden bezüglich ihrer Häufigkeit bei den MGA2-PGA- und den MGA 2-Patienten verglichen. Bei den MGA2-PGA-Patienten wurden dabei nur die Erkrankungen gewertet, welche sich vor der Diagnose des PGA entwickelten. Vitiligo und Psoriasis traten dabei signifikant häufiger bei den MGA2-PGA-Patienten auf, wohingegen CAG vermehrt bei den MGA 2-Patienten diagnostiziert wurde. Bei Neurodermitis, Alopezie, Zöliakie und Sjögren-Syndrom konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.



**Abb. 13 Verteilung der PGA-Subtypen bei PGA-Patienten, die zuvor MGA 2 hatten (n=59) und PGA-Patienten, die kein MGA 2 hatten (n=183)**

Die Verteilung auf die PGA-Subtypen II bis IV der Patienten, die zuvor an einem MGA 2 litten, ist in Abb. 13 der Verteilung der PGA-Patienten, die kein MGA 2 hatten, gegenübergestellt. Dabei konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Subgruppen verzeichnet werden ( $p=0,001$ ).

Antikörper	Pos. MGA2-PGA-Pat.		Pos. Kollektiv MGA 2		p-Wert
<b>TAK</b>	63,0 %	34/54	61,8 %	243/393	0,872
<b>TPO-AK</b>	77,8 %	42/54	70,8 %	276/390	0,284
<b>TRAK</b>	20,0 %	10/50	40,6 %	144/355	<b>0,005</b>
<b>ICA</b>	18,5 %	10/54	5,0 %	17/338	<b>0,001</b>
<b>GADA</b>	52,7 %	29/55	8,4 %	28/334	<b>&lt;0,001</b>
<b>IA2A</b>	40,0 %	22/55	9,4 %	31/331	<b>&lt;0,001</b>
<b>IAA</b>	33,3 %	18/54	3,4 %	11/319	<b>&lt;0,001</b>
<b>NNR-AK</b>	9,4 %	5/53	0,3 %	1/305	<b>&lt;0,001</b>
<b>TgAK-A</b>	4,3 %	2/46	7,2 %	22/307	0,753
<b>dG-AK</b>	7,4 %	2/27	17,9 %	14/78	0,231
<b>PCA</b>	37,7 %	20/53	32,1 %	103/321	0,417
<b>IF-AK</b>	15,1 %	8/53	10,4 %	33/318	0,311

**Tab. 20 Häufigkeiten der Patienten mit positiven AK bei MGA2-PGA-Patienten und MGA 2-Patienten im Vergleich** Die Betrachtung bezieht sich hier bei allen Patienten auf den Zeitpunkt der letzten Blutabnahme.

Bei der Betrachtung der Häufigkeiten positiver AK hatten signifikant mehr MGA 2-Patienten positive TRAK als bei den MGA2-PGA-Patienten. Bei den MGA2-PGA-Patienten hingegen ließen sich im Vergleich signifikant häufiger ICA, GADA, IA2A, IAA und NNR-AK nachweisen.

#### 4.4.1 Familienangehörige der PGA-Patienten mit ehemals MGA 2

Von den MGA2-PGA-Patienten konnten 102 Blutsverwandte betrachtet werden. Darunter befanden sich 43 Männer (42,2 %) und 59 Frauen (57,8 %). Im Median waren die Angehörigen 31,5 Jahre alt. 30 Angehörige (29,4 %) gaben an, Raucher zu sein und 51 (50,0 %) litten an mindestens einer Allergie. Unter den Angehörigen befanden sich 58 Gesunde (56,9 %), während 14 (13,7 %) an MGA,



13 (12,7 %) an MGA 2, 7 (6,9 %) an PGA und 10 (9,8 %) an NGA erkrankt waren. Im Vergleich mit den Angehörigen des MGA 2-Kollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden. Eine genaue Gegenüberstellung findet sich im Anhang in Tab. 23.

## 5 Diskussion

Während in der Literatur bereits einige Berichte über das PGA existieren, wird eine differenzierte Einteilung in das MGA 2 von Patienten mit einer AIE und mindestens einer NGAID bisher nur im endokrinologischen Labor von XXX sorgfältig durchgeführt und beschrieben. Die Definitionen der beiden Syndrome liegen nah beieinander und die Einteilung unterscheidet sich in einigen Patientenfällen nur durch eine einzige AIE.

Es lassen sich bisher keine Studien finden, die sich mit dem Vergleich dieser beiden Patientengruppen auseinandersetzen. In dieser Studie wurden Patienten beider Syndrome aus einem großen Patientenpool einer endokrinologischen Universitäts-Poliklinik miteinander verglichen. Diese Arbeit verschafft einen breiten Überblick über die demographischen und serologischen Daten eines zahlenstarken Kollektivs aus MGA 2- und PGA-Patienten.

Ziel war es, durch die Gegenüberstellung beider Patientengruppen ihre Gemeinsamkeiten, vor allem aber ihre spezifischen Charakteristika, herauszuarbeiten. Dabei stellte sich auch die Frage, ob es Merkmale gibt, welche schon vor der Diagnose darauf schließen lassen, ob ein Patient im Verlauf ein MGA 2 oder ein PGA entwickeln wird. Eine genauere Kenntnis dieser Syndrome könnte eine bessere Betreuung und gezieltere Behandlung der Patienten gewährleisten.

Zusätzlich zu den Patienten wurde auch eine große Anzahl ihrer Familienangehörigen bezüglich Demographie und Serologie beschrieben und die Angehörigen aus Familien der MGA 2-Patienten mit denen der PGA-Patienten verglichen.

### 5.1 Kritische Betrachtung von Studiendesign und Methoden

Diese Arbeit beruht auf einer retrospektiven Längsschnittstudie und setzt sich mit Patientendaten auseinander, die über einen Zeitraum von 20 Jahren erfasst wurden. Dieser lange Zeitraum und das entsprechend zahlenstarke Kollektiv stellen im Vergleich zu vielen Studien mit Autoimmunpatienten eine Besonderheit dar (15, 36, 85). Bei der Datenerfassung sind mögliche

Fehlerquellen zu berücksichtigen, die im Folgenden dargelegt werden. Die gesammelten Daten wurden aus klassischen Patientenakten in eine digitale Form übertragen. Trotz sorgfältiger Arbeit sind menschliche Fehler bei der Datenübertragung nie vollständig auszuschließen. In dieser Studie wurde nicht differenziert betrachtet, welche Behandlung die Patienten erhielten, sodass Einflüsse durch beispielsweise Medikamente oder Diäten bei der Auswertung nicht miteinbezogen wurden. Bei einigen Angaben in der Anamnese wurde auf die Korrektheit der Eigenaussagen der Patienten vertraut. Das betraf zum Beispiel den Manifestationszeitpunkt von Erkrankungen, die vor dem ersten Besuch in der Ambulanz in Mainz auftraten. Auch das Rauchverhalten und vorliegende Allergien wurden mit Hilfe von Patientenangaben dokumentiert.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und die Besuche der Patienten teilweise viele Jahre zurück liegen, war es nicht immer möglich, die Daten der Patienten lückenlos zu ergänzen. Es waren Patienten vorhanden, die nur für ein Konsil in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig wurden und von welchen keine eigene Akte im Labor angelegt wurde. Ebenfalls konnten nicht von allen Patienten die fehlenden Laborergebnisse ergänzt werden.

Es lagen unterschiedliche Anzahlen von Besuchen in der Ambulanz und verschiedene Zeiträume, über welche die Patienten begleitet wurden, vor. Um einen möglichst einheitlichen Vergleich zu gewährleisten, wurden nicht die einzelnen Besuche, sondern jeweils die aktuellen Patienteninformationen gegenübergestellt. Daraus resultierte, dass sich die Patienten bei der Betrachtung in unterschiedlichen Krankheitsstadien befanden. Durch die verschiedenen Krankheitsfortschritte bei den Patienten des vorliegenden Kollektivs, kann nicht ausgeschlossen werden, dass im weiteren Verlauf neue Krankheitskomponenten hinzukommen und so auch möglicherweise MGA 2-Patienten zu PGA-Patienten werden.

Es gibt Studien, die darauf hindeuten, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen (86, 87). Es wäre möglich, dass dieses Verhalten Einfluss auf das Geschlechterverhältnis der Patienten in Praxen und Kliniken haben könnte und die tatsächlichen Geschlechterverhältnisse bei PGA- und MGA 2-Patienten in der Bevölkerung mit einer weniger extremen Prädominanz der Frauen ausfallen.

Von dem Zeitpunkt der Manifestation einer Erkrankung wurde jeweils nur das

Jahr dokumentiert. Deshalb konnten die Berechnungen der Manifestationsalter auch nur auf das Geburtsjahr bezogen werden und können dabei Abweichungen von bis zu zwölf Monaten enthalten. Diese Ungenauigkeit wird als nicht wesentlich für die klinische Praxis angenommen.

Das Jahr, in dem eine Erkrankung diagnostiziert wurde, wurde als Zeitpunkt der Manifestation dieser Erkrankung angenommen. Dabei wäre es möglich, dass sich eine Erkrankung bei einem Patienten bereits früher manifestierte, diese aber noch nicht korrekt diagnostiziert wurde oder noch keine Konsultation eines Arztes erfolgt war. Dadurch könnte die Angabe des Manifestationsalters höher ausfallen, als es tatsächlich der Fall war.

Welche AK-Werte bei einem Patienten bestimmt wurden, wurde krankheitsorientiert entschieden, was bedeutet, dass nicht bei allen Patienten gleichmäßig alle AK bestimmt wurden. Das führte dazu, dass jeweils nur bei einem Teil der Patienten dieser Studie die AK-Werte verglichen werden konnten. Zudem könnte dies zu einer höheren AK-Prävalenz führen, da die Werte im Allgemeinen eher dann bestimmt wurden, wenn ein auffälliger Wert als wahrscheinlich angenommen wurde. Ein Patient wurde als positiv für einen AK gewertet, wenn bei einer Untersuchung der AK-Wert außerhalb des Referenzbereichs lag. Patienten, die AK-Werte innerhalb des Referenzbereichs hatten, wurden als negativ für diesen AK gewertet. Da in dieser Arbeit nur eine qualitative Betrachtung der AK-Werte erfolgte, gab es keine Differenzierung zwischen Patienten mit AK-Werten, die leicht über dem Referenzwert lagen und Patienten mit stark erhöhten AK-Werten. Zu welchem Zeitpunkt die AK-Werte bei einem Patienten positiv waren, wurde nicht näher betrachtet. Sobald sich unter allen Messungen ein positiver Wert befand, wurde der Patient als positiv für diesen AK gewertet. Die Möglichkeit, dass ein AK-Wert sich im Verlauf einer Erkrankung auch wieder senken kann, wurde nicht differenziert miteinbezogen. In diesem Kontext ebenfalls nicht berücksichtigt wurde, wie oft bei einem Patienten ein AK gemessen wurde. Je mehr Messungen eines AK erfolgen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, auch die möglicherweise begrenzten Zeiträume mit positiven AK-Werten abzudecken. Von den PGA-Patienten lagen im Vergleich zu den MGA 2-Patienten im Median mehr Blutentnahmen pro Patient und eine Begleitung über einen längeren Zeitraum vor.

Es sei der Vollständigkeit halber auch zu erwähnen, dass bei den serologischen Untersuchungen, welche für diese Arbeit verwendet wurden, Messfehler nicht ausgeschlossen werden können.

Patienten der endokrinologischen Ambulanz wurden aufgefordert, ihre Familienmitglieder zu motivieren, sich ebenfalls in der Ambulanz untersuchen zu lassen. Welcher Anteil an Familienangehörigen dabei tatsächlich vorstellig wurde, ließ sich nicht nachvollziehen. Es stellte sich auch die Frage, ob sich Familienangehörige mit gesundheitlichen Beschwerden eher zu einer Untersuchung bereiterklärten als diejenigen, die sich gesund fühlten. Dadurch könnte der Anteil an erkrankten Familienangehörigen im Labor höher ausgefallen sein, als er in Wirklichkeit ist. In einer Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts von 2016 wurde ein Geschlechterverhältnis der Allgemeinbevölkerung in Deutschland von Männern zu Frauen von 1 zu 1,03 angegeben (88). Bei den Angehörigen dieser Studie lag das entsprechende Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1 zu 1,59. Wenn man also von dem annähernd ausgeglichenen Verhältnis der Allgemeinbevölkerung ausgeht, lässt sich vermuten, dass ein größerer Anteil der weiblichen Angehörigen im Vergleich zu den männlichen Angehörigen in der Ambulanz vorstellig wurde.

### **5.2 Kritische Betrachtung der Studienergebnisse**

Wie in 2.3 erwähnt, existieren in der Literatur unterschiedliche Definitionen und Einteilungen der Subtypen des PGA, welche sich auch im Laufe der Zeit immer wieder verändert haben, was bedingt, dass Vergleiche mit anderen Berichten über das PGA nicht immer auf der gleichen Grundlage beruhen.

#### **5.2.1 Patienten**

In Zuge dieser Arbeit wurden 472 Patienten mit einem MGA 2 und 255 Patienten mit einem PGA betrachtet.

In Literatur wird das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen bei PGA-Patienten meist mit 1 zu 2-3 angegeben (16, 37, 89, 90). Die PGA-Patienten dieser Studie wiesen mit 1 zu 2,5 ein vergleichbares Verhältnis auf. Unter den MGA 2-Patienten waren mit einem Verhältnis von 1 zu 5,3 signifikant mehr Frauen als unter den PGA-Patienten. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass

die erste AIE bei den PGA-Patienten am häufigsten ein T1D war (55,3 %), bei welchem die Geschlechterverteilung als ausgeglichen oder teilweise sogar mit einer Prädominanz der Männer beschrieben wird (31, 35) und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit, andere AID zu entwickeln, bei T1D-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist (30). Insgesamt litten deutlich mehr PGA-Patienten an einem T1D als bei den MGA 2-Patienten. In beiden Gruppen waren jedoch über 90 % der Patienten von einer AIT betroffen, bei welcher in der Literatur von einer deutlichen Prädominanz weiblicher Patienten gesprochen wird (19, 26). Die vermehrte Häufigkeit eines T1D könnte deshalb bei den PGA-Patienten für einen höheren Männeranteil als bei den MGA 2-Patienten sorgen, während generell bei beiden Syndromen das weibliche Geschlecht als prädisponierender Faktor anzusehen ist.

Das Alter der beiden Patientengruppen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Dieser Unterschied wird aber als klinisch nicht relevant angenommen, da sich das Alter im Median nur um 2 Jahre unterschied. Das mediane Alter der MGA 2-Patienten lag bei 46 Jahren und das der PGA-Patienten bei 48 Jahren. Damit war das Patientenkollektiv dieser Studie älter als in den meisten Studien mit Autoimmunpatienten (15, 31, 36, 90), wobei man vereinzelt auch Studien mit älteren Kollektiven findet (85).

Obgleich im Zuge dieser Arbeit keine eindeutige Kausalität hinsichtlich des Rauchverhaltens und der Entwicklung eines Syndroms demonstriert werden konnte, zeigte sich bei den MGA 2-Patienten im Vergleich zu den PGA-Patienten ein signifikant höherer Anteil an Rauchern. Gleiches galt entsprechend für das Vorhandensein von Allergien.

Bei beiden Gruppen litten über 90 % der Patienten an einer AIT. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen bei der Häufigkeit des T1D. Von den PGA-Patienten waren mehr als drei Viertel (75,7 %) an einem T1D erkrankt, während es bei den MGA 2-Patienten nur 4,4 % waren. Dieser Unterschied könnte durch die meist sehr frühe Manifestation des T1D im Pubertätsalter und den dadurch langen Zeitraum zur Entwicklung weiterer AIE bedingt sein. Es wäre interessant, diese Vermutung in einer weiterführenden Studie zu untersuchen. In der Literatur wird der T1D als häufigste Ersterkrankung bei einem PGA beschrieben, was sich

mit den Ergebnissen dieser Studie deckt (16). An einem HGon waren 21,2 % und an einem MA 13,3 % der PGA-Patienten erkrankt. Beide Erkrankungen kamen bei den MGA 2-Patienten seltener vor. Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte auch bei der Häufigkeit einer HPara-Erkrankung eine Anhängigkeit vom Syndrom festgestellt werden, wobei der HPara bei keinem der MGA 2-Patienten und nur bei 2,0 % der PGA-Patienten auftrat. Ein HPit war insgesamt kaum vertreten. In der Literatur lassen sich für das PGA meist etwas geringere Anteile an AIT- sowie HGon-Patienten finden, wohingegen der Anteil an MA-Patienten höher beschrieben wurde (16, 89, 90). Es ist nicht überraschend, dass bezüglich der einzelnen Erkrankungen häufig Prädominanz bei den PGA-Patienten liegen, da jeder PGA-Patient an mindestens zwei AIE leidet, während bei jedem MGA 2-Patienten immer nur eine AIE vorhanden sein kann.

Um eine mögliche Tendenz der Krankheitsentwicklung bei verschiedenen AIE zu untersuchen, wurden ferner die Häufigkeiten der AIE betrachtet, welche im vorangegangenen Krankheitsverlauf als alleinige AID diagnostiziert waren. HT und MB waren dabei deutlich häufiger als erste AIE in der MGA 2-Gruppe vertreten. T1D und HGon hingegen fanden sich häufiger als erste AIE bei den PGA-Patienten. Die anderen AIE kamen insgesamt selten (<3 %) und bei den MGA 2- und PGA-Patienten mit keinem signifikanten Unterschied vor. Es liegt daher nahe zu vermuten, dass Patienten mit einer alleinigen Erkrankung an einer AIT im weiteren Verlauf eher ein MGA 2 als ein PGA entwickeln und sich bei Patienten mit alleinigem T1D oder HGon mit höherer Wahrscheinlichkeit ein PGA manifestieren wird.

Der Anteil an MGA 2-Patienten, welche an einer NGAID litten (100 %), fiel signifikant höher aus als der Anteil bei den PGA-Patienten (54,9 %). Eine Diskrepanz in der Häufigkeit von NGAID war zu erwarten, da alle MGA 2-Patienten per Definition an mindestens einer NGAID erkrankt sein müssen (12). Unterschieden werden konnte aber zwischen den NGAID, welche im Vergleich signifikant häufiger bei den MGA 2-Patienten auftraten (Neurodermitis, Zöliakie, Urtikaria, rheumatische Arthritis und SLE) und den NGAID, welche mit einer ähnlichen Häufigkeit bei MGA 2- und PGA-Patienten vertreten waren (CAG, Vitiligo, Psoriasis, Alopezie, PAN, Sjögren-Syndrom, Autoimmunhepatitis). Da wie oben erläutert eine höhere Häufigkeit der NGAID bei MGA 2-Patienten zu

erwarten ist, wäre es möglich, dass das Vorhandensein mehrerer AIE das Auftreten von NGAID aus letzterer Gruppe begünstigt. Weitere Untersuchungen zu diesem Zusammenhang wären sinnvoll, da dieser Zusammenhang allein von den MGA 2- und PGA-Kollektiven ausgehend nicht untersucht werden kann. Bei beiden Patientengruppen waren die meisten Patienten an einer CAG erkrankt, was auch in der Literatur beschrieben wird (16).

Die Manifestationsalter von MGA 2 und PGA zeigten keinen signifikanten Unterschied. Das MGA 2 manifestierte sich im Median bei den Patienten im Alter von 41 Jahren und die Patienten waren bei der Manifestation des PGA im Median 42 Jahre alt. In der Literatur lassen sich unterschiedliche Altersspannen, in denen die höchste Inzidenz des PGA liegt, finden. Als Peak werden beispielsweise die 3.-4. oder die 4.-5. Lebensdekade genannt (8, 16). Es lassen sich auch Berichte finden, in denen zwei Peaks beschrieben werden (90). Dieser doppelte Peak zeigte sich bei dem vorliegenden PGA-Kollektiv nicht. Die unterschiedlichen Manifestationsangaben könnten durch ungleiche Definitionen und fehlende Differenzierung der Subtypen bedingt sein.

Zum Zeitpunkt der Manifestation der ersten AIE waren die PGA-Patienten im Median (28 Jahre) signifikant jünger als die MGA 2-Patienten (37 Jahre). Es liegt nahe, dass dieser Unterschied durch die unterschiedlichen Häufigkeiten der Erkrankungen bedingt ist. Die Manifestation eines T1D, welcher bei den PGA-Patienten am häufigsten als erste AIE auftrat, findet meist im Pubertätsalter statt, während sich AIT, welche bei den MGA 2-Patienten stark vertreten waren, meist erst im Erwachsenenalter manifestieren (19, 25, 34). Bei der ersten NGAID lag das Manifestationsalter der Patienten beider Gruppen im Median bei Mitte Dreißig.

Für beide Syndrome ist die Bedingung eine Manifestation von mindestens zwei AID. Bei MGA 2 sind das eine AIE und eine NGAID und bei PGA sind es zwei AIE (12). In dieser Studie wurden die Intervalle zwischen den beiden jeweiligen Diagnose-definierenden Erkrankungen untersucht. Dabei wichen die Intervalle der Patientengruppen nicht signifikant voneinander ab. Bei den MGA 2-Patienten lag das Intervall im Median bei 6 Jahren und bei den PGA-Patienten bei 8 Jahren. Dabei wurde zunächst nicht unterschieden, welche Erkrankung zuerst auftrat.



Bei einem genaueren Vergleich der Intervalle bei den Fällen, bei denen als erste Erkrankung bei allen Patienten eine AIE auftrat, zeigte sich ein deutlich kleineres Intervall bei den MGA 2 Patienten (7 Jahre) im Vergleich zu den PGA-Patienten (12 Jahre). In der Literatur sind Intervalle zwischen den AIE bei PGA-Patienten mit Mittelwerten von 1,4 bis 10,3 Jahren beschrieben, wobei der Reihenfolge des Auftretens der Erkrankungen eine beeinflussende Rolle zugesprochen wird (90). Um den Einfluss der Ersterkrankung auf das Intervall bis zur MGA 2 bzw. PGA-Diagnose zu untersuchen, wurden getrennt Patienten mit AIT als Ersterkrankung und Patienten mit T1D als Ersterkrankung betrachtet. Analog zur erwähnten Literatur zeigte sich hier, dass Patienten mit einem T1D als Ersterkrankung ein größeres Intervall bis zur zweiten Erkrankung aufwiesen als Patienten mit einer AIT als Ersterkrankung, was wieder durch die frühe Manifestation des T1D bedingt sein könnte. Zwischen MGA 2- und PGA-Patienten mit gleicher Ersterkrankung konnten keine signifikant unterschiedlichen Intervalle mehr festgestellt werden. Die oben genannten Intervallunterschiede können daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die unterschiedlichen Prädominanzen verschiedener Ersterkrankungen zurückgeführt werden.

Zusätzlich wurden die Intervalle zwischen der ersten AIE und der ersten NGAID beider Patientengruppen verglichen und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Der Median des Intervalls bei den MGA 2-Patienten (6 Jahre) war kleiner als bei den PGA-Patienten (12 Jahre). Dies könnte sich auch auf die verschiedenen Ersterkrankungen zurückführen lassen.

Bei der Betrachtung des Krankheitsverlaufs zeigte sich, dass bei beiden Gruppen etwa ein Achtel der Patienten vor der jetzigen Diagnose MGA 2 bzw. PGA keine AID hatten. Es sollte aber beachtet werden, dass im zeitlichen Verlauf nur der Diagnosezeitpunkt der Erkrankungen ausgewertet werden kann. Es besteht die Möglichkeit, dass sich die Erkrankungen sequenziell manifestiert haben, ein Arzt aber erst konsultiert wurde, als sich bereits mehrere Erkrankungen ausgebildet hatten oder nachdem Erkrankungen zunächst falsch diagnostiziert worden waren.

Für die Patienten, die zuvor bereits an einer AID litten, konnten signifikante Unterschiede zwischen den MGA 2- und PGA-Patienten festgestellt werden. Ein MGA 2 entwickelte sich am häufigsten aus einer NGA (52,6 %), während einem

PGA zum größten Teil eine MGA vorausging (60,7 %). In Anbetracht der Definitionen für das Vorliegen von MGA 2 und PGA sind diese Ergebnisse allerdings wenig überraschend. Interessant hingegen war, dass 59 (24,4 %) der PGA-Patienten während ihres Krankheitsverlaufs an einem MGA 2 erkrankt waren. Diese besonderen Patienten werden in 5.2.3 zusätzlich separat diskutiert.

Um einen Überblick über die AK zu erhalten, wurden zuerst die Häufigkeiten aller Patienten mit positiven Werten für die einzelnen AK betrachtet. Die unterschiedlichen Häufigkeiten der AK spiegelten grob die Häufigkeiten der verschiedenen Erkrankungen wider. Wenngleich keine statistisch signifikante Korrelation festzustellen war, lag der Anteil an MB-Patienten bei den MGA 2-Patienten über dem der PGA-Patienten. Dies zeigte sich in den für MB spezifischen TRAK, welche signifikant häufiger bei den MGA 2-Patienten nachgewiesen wurden. Die AK für T1D (ICA, GADA, IA2A, IAA) und die NNR-AK hingegen wurden, entsprechend des größeren Anteils an T1D- und MA-Patienten, häufiger bei PGA-Patienten festgestellt.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Häufigkeiten der Erkrankungen zu kompensieren und so die AK-Sensitivität bei MGA 2- und PGA-Patienten zu vergleichen, wurden des Weiteren die AK-Prävalenzen bei denjenigen Patienten beurteilt, welche an der für den jeweiligen AK spezifischen Erkrankung litten. Hier zeigte sich bei den MGA 2-Patienten eine höhere Sensitivität der TAK und TRAK. Bei den PGA-Patienten hingegen konnten unter den jeweils Erkrankten häufiger erhöhte GADA- und dG-AK-Werte gemessen werden. Für die AK mit unterschiedlichen Sensitivitäten wurde überprüft, ob das Geschlecht einen Einfluss darauf haben könnte. Mittels Chi<sup>2</sup>-Tests konnte kein geschlechterspezifischer Zusammenhang festgestellt werden. Die HT-, MB- und Zöliakie-Patienten, welche hier betrachtet wurden, waren jedoch in der MGA 2-Gruppe im Median signifikant jünger als diejenigen in der PGA-Gruppe, weshalb ein altersspezifischer Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei den Zöliakie-Patienten könnte auch eine glutenfreie Diät die AK-Werte beeinflusst haben. Welche Patienten sich glutenfrei ernährten, wurde in der Patienten-Datei nicht dokumentiert.

Um die Spezifität der AK bei den MGA 2- und PGA-Patienten zu vergleichen,

wurde betrachtet, wie viele Patienten mit positiven AK-Werten auch an der spezifischen Erkrankung litten. Dabei zeigte sich nur bei den vier T1D-AK ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Beide Geschlechter zeigten dabei eine ähnliche Spezifität. Die Patienten mit positiven ICA-Werten und diejenigen mit positiven IA2A-Werten waren jeweils bei den MGA 2-Patienten signifikant jünger als bei den PGA-Patienten. Es wurde oft beschrieben, dass sich T1D-AK altersabhängig unterschiedlich verhalten und im Krankheitsverlauf meist Veränderungen unterworfen sind (28). Dies lässt vermuten, dass der Altersunterschied der Patienten unterschiedliche AK-Werte zwischen MGA 2- und PGA-Patienten begünstigt. Da die AK häufig bereits gemessen werden können, bevor sich die Erkrankung klinisch manifestiert, wäre es auch möglich, dass sich bei den Patienten mit positiven AK-Werten, welche aber nicht an der spezifischen Erkrankung litten, im weiteren Verlauf diese Erkrankung noch manifestiert (2, 30).

### **5.2.2 Familienangehörige**

Die Familienangehörigenkollektive der MGA 2- und PGA-Patienten waren gut für einen Vergleich geeignet, da sie sich in Bezug auf Geschlechterverteilung, Alter und den Anteil an Rauchern oder Allergikern ähnelten.

Unter den Angehörigen der MGA 2-Patienten befanden sich weniger Gesunde als bei den Angehörigen der PGA-Patienten. Im Vergleich litten mehr Angehörige der MGA 2-Patienten an einem PGA. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass den PGA-Patienten durch die Kombination mehrerer endokrinologischer Beschwerden möglicherweise besondere Beachtung geschenkt wird oder sie ihre Krankheit im Alltag zugänglicher kommunizieren. Aufgrund der stärkeren Präsenz des Syndroms könnten sich mehr PGA-Angehörige ebenfalls prophylaktisch untersuchen lassen und dadurch verstärkt auch gesunde Angehörige in der Ambulanz vorstellig werden. Diese Vermutung würde sich durch die Patienten-Angehörigen-Relation bei MGA 2 und PGA bestärken lassen. Im Durchschnitt kamen pro MGA 2-Patient 0,8 Angehörige und pro PGA-Patient 1,5 Angehörige für eine Untersuchung in die endokrinologische Poliklinik. Der Anteil an Angehörigen, die an mindestens einer AIE erkrankt waren, unterschied sich bei den beiden Gruppen nicht signifikant. Es konnte jedoch eine Korrelation zwischen der Erkrankung an mindestens einer NGAID und der

Verwandtschaft mit MGA 2- oder PGA-Patienten festgestellt werden. Die Angehörigen der MGA 2-Patienten waren signifikant häufiger an NGAID erkrankt. In beiden Angehörigen-Gruppen konnte kein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und dem Grad der Verwandtschaft nachgewiesen werden.

Die Prävalenzen der unterschiedlichen AK zeigte kaum Unterschiede zwischen den Angehörigen der MGA 2-Patienten und denen der PGA-Patienten. Lediglich bei den IAA wiesen die Angehörigen der MGA 2-Patienten eine signifikant höhere Prävalenz auf.

### **5.2.3 PGA-Patienten mit ehemals MGA 2**

Eine Gruppe von besonderem Interesse bildeten die Patienten des PGA-Kollektivs, die zuvor an einem MGA 2 erkrankt waren. Sie veranschaulichten, wie eng das MGA 2 mit dem PGA verknüpft ist.

Das Intervall zwischen MGA 2- und PGA-Diagnose bei den MGA2-PGA-Patienten lag bei den Patienten im Bereich von einem bis 33 Jahren und im Median bei 7 Jahren. Dies verdeutlicht, wie wichtig eine Langzeitbeobachtung und regelmäßige Screenings auf weitere AIE bei Patienten mit MGA 2 sind.

Das Geschlechterverhältnis bei diesen Patienten lag bei 1 zu 3,5 (Männer zu Frauen) und zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu dem der MGA 2-Patienten. Die Prädominanz der Frauen bei den MGA2-PGA-Patienten war hier etwas stärker als die in der Literatur beschriebenen bei PGA-Patienten (16, 37, 89, 90).

Zum Zeitpunkt der letzten Blutabnahme in der Ambulanz waren die MGA2-PGA-Patienten signifikant älter als die MGA 2-Patienten. Zum Zeitpunkt der MGA 2-Diagnose hingegen waren die MGA2-PGA-Patienten im Median jünger als die MGA 2-Patienten bei der Diagnose. Dieser Unterschied lässt vermuten, dass eine frühere MGA 2-Manifestation eine prädisponierende Rolle für die spätere Entwicklung eines PGA einnehmen könnte. Dabei sollte aber kritisch beachtet werden, dass unbekannt ist, welcher Anteil der Patienten aus dem MGA 2-Kollektiv in Zukunft noch ein PGA entwickeln wird.

Was den Krankheitsverlauf vor der MGA 2-Diagnose betrifft, hatten die MGA2-PGA-Patienten als erstes signifikant häufiger eine MGA im Vergleich zu den MGA 2-Patienten.

Zum Zeitpunkt der MGA 2-Diagnose zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung der AIE. Die MGA2-PGA-Patienten waren deutlich häufiger an einem T1D oder einem HGon erkrankt und im vorliegenden Kollektiv war der Anteil an HT-Patienten und auch der Anteil an MB-Patienten bei den MGA 2-Patienten mehr als doppelt so groß wie bei den MGA2-PGA-Patienten. Diese Unterschiede lassen darauf schließen, dass MGA 2-Patienten mit einem T1D oder einem HGon ein höheres Risiko haben, ein PGA zu entwickeln, als MGA 2-Patienten mit anderen AIE.

Auch bei den Häufigkeiten der NGAID zeigten sich signifikante Unterschiede. Dabei traten bei den MGA2-PGA-Patienten eine Vitiligo und eine Psoriasis häufiger auf als bei den MGA 2-Patienten. Hingegen waren die MGA2-PGA-Patienten seltener an einer CAG erkrankt als die MGA 2-Patienten. Auch hier könnte eine Vitiligo- bzw. Psoriasis-Erkrankung eine Prädisposition für die spätere Manifestation eines PGA darstellen.

Hinsichtlich der Verteilung auf die PGA-Subtypen unterschieden sich die MGA2-PGA-Patienten von den übrigen PGA-Patienten. Typ III war bei beiden Gruppen am stärksten vertreten, zeigte sich bei den MGA2-PGA-Patienten jedoch im Vergleich weniger dominant. Der Anteil an Typ II war bei den MGA2-PGA-Patienten ebenfalls kleiner, während der Anteil an Typ IV bei ihnen größer ausfiel.

Bei dem Vergleich der AK-Werte zwischen MGA2-PGA- und MGA 2-Patienten zeigte sich bei den MGA2-PGA-Patienten eine niedrigere Prävalenz von positiven TRAK. Die T1D-AK und die NNR-AK hingegen waren bei den MGA2-PGA-Patienten häufiger vorhanden. An dieser Stelle wäre es interessant, die genaue AK-Entwicklung der MGA2-PGA-Patienten zu untersuchen. Da aber 92 % der MGA2-PGA-Patienten nicht vor der Manifestation des PGA in der Mainzer Ambulanz vorstellig wurden, fehlten Laborwerte von diesen früheren Zeiträumen.

Bei der Betrachtung der Angehörigen der MGA2-PGA-Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Angehörigen der MGA 2-Patienten festgestellt werden.

#### **5.2.4 Ausblick**

Diese Arbeit weist signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit MGA 2 und den Patienten mit PGA auf. Ausgehend von dieser Grundlage könnte es von Bedeutung sein, weitere Aspekte der beiden Patientengruppen zu vergleichen. Eine Gegenüberstellung der Lebensqualität oder genetischer Faktoren wären hier beispielsweise interessant.

Ebenfalls sinnvoll könnte eine weitere Differenzierung zwischen den PGA-Patienten mit und ohne NGAID sein.

Um lückenlose Patientendaten zu gewährleisten, würde sich die Durchführung einer prospektiven Studie mit einheitlichen Beobachtungszeiträumen und standardisierten Messungen aller AK-Werte bei allen Probanden anbieten. Es ist jedoch fraglich, ob sich dabei eine vergleichbar große Anzahl an Patienten akquirieren lässt und wie eine entsprechende Studie wirtschaftlich durchzuführen wäre. Die hier präsentierten Ergebnisse und Erkenntnisse könnten als Leitfaden verwendet werden, um die Komplexität einer solchen Studie auf einen umsetzbaren Umfang zu begrenzen.

Bezüglich der Betrachtung der Familienangehörigen und für eine fundiertere Untersuchung der genetischen Einflussfaktoren wäre es hilfreich zu untersuchen, welcher Anteil der Familienmitglieder sich in der Poliklinik vorstellte, wobei dies mit dem aktuell vorliegenden Datensatz nicht ermittelt werden kann und nachträglich erfragt werden müsste.

Überdies könnte es aufschlussreich sein, sich näher mit Patienten zu beschäftigen, welche an einem MGA 2 litten und im späteren Verlauf ein PGA bekamen. Hier wäre etwa von Interesse, ob sich die Erkrankungskomponenten oder die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens bereits vorher an den AK-Werten erkennen lassen.

## 6 Zusammenfassung

Die Erkrankung eines Patienten an mehreren Autoimmunerkrankungen wird auch als Autoimmunsyndrom bezeichnet. Dabei nennt man eine glanduläre zusammen mit mindestens einer nicht-glandulären Autoimmunerkrankung (NGAID) monoglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II (MGA 2), während die Kombination aus mindestens zwei glandulären Autoimmunerkrankungen (AIE) polyglanduläres Autoimmunsyndrom (PGA) genannt wird (7).

In dieser Arbeit wurden Patienten aus beiden Gruppen bezüglich ihrer demographischen und klinischen Daten gegenübergestellt und zusätzlich die Daten ihrer Familienangehörigen verglichen. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Patientendaten, welche zwischen 1999 und 2019 in der endokrinologischen Poliklinik der JGU Mainz gesammelt wurden, ausgewertet.

Es erfolgte eine Analyse von 472 Patienten mit MGA 2 und 255 Patienten mit PGA. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war unterschiedlich stark ausgeprägt (1:5,3 bei MGA 2, 1:2,5 bei PGA,  $p < 0,001$ ). Bei den MGA 2-Patienten kam als häufigste Erkrankungskomponente eine Hashimoto-Thyreoiditis ( $n=260$ , 55,1 %) vor, während die meisten der PGA-Patienten ( $n=193$ , 75,7 %) von einem Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) betroffen waren. Der T1D zeigte sich bei den PGA-Patienten auch als häufigste erste AIE. Alle MGA 2-Patienten und etwa die Hälfte (54,9 %) der PGA-Patienten waren von mindestens einer NGAID betroffen. In beiden Gruppen hatten die Patienten bis zu fünf NGAID, während die chronische Autoimmungastritis (CAG) am stärksten vertreten war. Bei der Diagnose des Syndroms waren beide Patientengruppen ähnlich alt (im Median MGA 2: 41 Jahre, PGA: 42 Jahre), während die MGA 2-Patienten bei der Diagnose ihrer AIE im Median älter waren als die PGA-Patienten bei der Diagnose ihrer ersten AIE ( $p < 0,001$ ). Vor der Diagnose des Syndroms waren die meisten MGA 2-Patienten ( $n=210$ , 52,6 %) an einer nicht-glandulären Autoimmunität (NGA) erkrankt, während dem PGA am häufigsten ( $n=147$ , 60,7 %) eine monoglanduläre Autoimmunität (MGA) vorausging. Im Vergleich zeigte sich bei den MGA 2-Patienten eine höhere Antikörper-Sensitivität der Thyreoglobulin-Autoantikörper (TAK) und TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK), während die Sensitivität der Glutamat-Decarboxylase-

Autoantikörper (GADA) und Antikörper gegen deamidiertes Gliadin (dG-AK) bei den PGA-Patienten höher ausfiel. Die Spezifität aller Diabetes-Antikörper war bei den PGA-Patienten im Vergleich zu den MGA 2-Patienten erhöht.

Unter den 329 Angehörigen der MGA 2-Patienten befanden sich 153 (46,5 %), die ebenfalls an einer Autoimmunerkrankung litten, und unter den 340 Angehörigen der PGA-Patienten waren 129 (37,9 %) Autoimmunkranke ( $p=0,025$ ). Bei den MGA 2-Angehörigen war das PGA stärker verbreitet als bei den PGA-Angehörigen ( $p=0,004$ ). Der Anteil der MGA 2-Angehörigen, die von mindestens einer NGAID betroffen waren, war ebenfalls größerer als bei den PGA-Patienten ( $p=0,006$ ).

59 Patienten des PGA-Kollektivs waren im vorherigen Krankheitsverlauf bereits an einem MGA 2 erkrankt. Der Abstand zwischen MGA 2- und PGA-Diagnose lag bei ihnen zwischen einem und 33 Jahren. Diese MGA2-PGA-Patienten waren im Median bei der MGA 2-Diagnose 36 Jahre alt und damit jünger als das MGA 2-Kollektiv zum Zeitpunkt der MGA 2-Diagnose ( $p=0,004$ ). Bei der MGA 2-Diagnose war der T1D die häufigste AIE der MGA2-PGA-Patienten ( $n=24$ , 40,7 %). Autoimmunthyreopathien waren deutlich seltener und T1D bzw. Hypogonadismus (HGon) deutlich häufiger vertreten als im MGA 2-Kollektiv ( $p<0,001$ ). Auch bei den NGAID zeigten sich Unterschiede. Während des MGA 2 traten bei den MGA2-PGA-Patienten im Vergleich zum MGA 2-Kollektiv häufiger Vitiligo bzw. Psoriasis und seltener CAG auf.

Obgleich sich im Zuge dieser Studie Unterschiede zwischen MGA 2- und PGA-Patienten zeigten, konnten keine Merkmale aufgewiesen werden, welche vor der Diagnose zuverlässig darauf schließen lassen, ob ein Patient im Verlauf ein MGA 2 oder ein PGA entwickeln wird. Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen der AIE bei MGA 2- und PGA-Patienten ist die Vermutung jedoch naheliegend, dass Patienten bei einer glandulären Autoimmunität mit AIT eher ein MGA 2 entwickeln, während sich bei Patienten mit T1D oder HGon eher ein PGA manifestieren wird.

In Anbetracht der großen Zeitintervalle, die zwischen der Manifestation eines MGA 2 und eines PGA liegen können, erscheint es grundsätzlich sinnvoll, auch MGA 2-Patienten regelmäßig auf weitere AIE zu untersuchen.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1003:3–14.
2. Anaya J-M. Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). *Autoimmun Rev* 2012; 11:781–4.
3. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2(3):119–25.
4. Kahaly GJ, Zimmermann J, Hansen MP, Gundling F, Popp F, Welcker M. Endokrinologie als Schnittstelle in der interdisziplinären Inneren Medizin. *Der Internist* 2017; 58(4):308–28.
5. Invernizzi P. The X chromosome in female-predominant autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:57–64.
6. Hansen MP, Wunderlich SAM, Storz SM, Matheis N, Knuf M, Kahaly GJ. Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom-Lebensqualität und familiäre Beteiligung. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139:1876–82.
7. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglanduläre Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138:319-26.
8. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndomes. *J Endocrinol Invest* 2018; 41:91–8.
9. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev* 2018; 17:1169–75.
10. Thümmler K, Ramming A, Schulze-Koops H, Skapenko A. Zelluläre Therapie von Autoimmunerkrankungen. *Z Rheumatol* 2009; 68(4):337–9.
11. Kabelitz D, Schreiber S. Autoimmunität: Physiologische Kontrollmechanismen und Wege zur Autoimmunerkrankung. *Der Internist* 2009; 50(3):267–75.
12. Maurer A, Schwarting A, Kahaly GJ. Polyglanduläre Autoimmunsyndrome. *Z Rheumatol* 2011; 70(9):752-759.

13. Ramos-Lopez E, Lange B, Kahles H, Willenberg HS, Meyer G, Penna-Martinez M, Reisch N et al. Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. *BMC Med Genet* 2008; 9:65.
14. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1):11–20.
15. Szlendak-Sauer K, Jakubik D, Kunicki M, Skórska J, Smolarczyk R. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203:61–5.
16. Komminoth P. Polyglanduläre autoimmune Syndrome : Ein Überblick. *Pathologe* 2016; 37(3):253–7.
17. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones* 2018; 50(2):177–82.
18. Leporati P, GropPELLI G, Zerbini F, Rotondi M, Chiovato L. Etiopathogenesis of Basedow's disease. Trends and current aspects. *Nuklearmedizin* 2015; 54(5):204–10.
19. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7(4):167–86.
20. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5):398–402.
21. Schott M, Scherbaum WA. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(45):3023–32.
22. Schuchart S. Hakaru Hashimoto war seiner Zeit weit voraus. *Dtsch Arztebl* 2017; 114(3):128.
23. Caturegli P, Remigis A de, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5):391–7.
24. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res* 2015; 47(10):702–10.

25. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 2015:979167.
26. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)* 2013; 12(1):12–8.
27. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(23):3611–8.
28. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes* 2015; 6(1):67–79.
29. Arastéh K, Baenkler H-W. *Innere Medizin. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2009: 665-689. (Duale Reihe).
30. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15(7):644–8.
31. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, Green A 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.
32. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, Fasching P et al. Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131(Suppl 1):77–84.
33. Chmiel R, Haupt F, Ziegler A-G. Inselautoantikörper als diagnostische Marker. *Dtsch Arztebl* 2013; 110(46):16–8.
34. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13(6):795–804.
35. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311(17):1778–86.
36. Shaikh SB, Haji IM, Doddamani P, Rahman M. A Study of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) in Patients with Type1 Diabetes Mellitus (T1DM) Followed Up at a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(2):70–2.

37. Lechleitner M, Hoppichler F, Kaser S. Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 Suppl 2:S201-3.
38. Kalscheuer H, Lehnert H. Zielgerichtete Erstdiagnostik bei Typ-1-Diabetes. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142(10):723–30.
39. Quinkler M. Morbus Addison. Med Klin Intensivmed Notfmed 2012; 107(6):454–9.
40. Pulzer A, Burger-Stritt S, Hahner S. Morbus Addison : Primäre Nebenniereninsuffizienz. Der Internist 2016; 57(5):457–69.
41. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. J Endocrinol Invest 2019; 42(12):1407–33.
42. Grinspon RP, Freire AV, Rey RA. Hypogonadism in Pediatric Health: Adult Medicine Concepts Fail. Trends Endocrinol Metab 2019; 30(12):879–90.
43. Köhn F-M. Diagnostik und Therapie des Hypogonadismus bei erwachsenen Männern. Urologe A 2004; 43(12):1563-81.
44. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009; 360(6):606–14.
45. Koschker A-C, Burger-Stritt S, Hahner S. Hypoparathyreoidismus. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140(16):1195–7.
46. Ziegler R. Behandlung des Hypoparathyreoidismus – womit? Dtsch Arztebl 1989; 86(38):A-2667.
47. Schmidt-Gayk H, Mittelstaedt G von, Röher H-D, Hüfner M. Diagnostik und Therapie des Hypoparathyreoidismus. Dtsch Arztebl 1976; 73(49):A-3171.
48. Brown EM. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38(2):437-45, x.
49. Petersenn S, Bojunga J, Brabant G, Etzrodt-Walter G, Finke R, Scharla S, Stamm B et al. Hypoparathyreoidismus – ein unterschätztes Problem? MMW Fortschr Med 2019; 161:12–20.

50. Hammer F, Arlt W. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. *Der Internist* 2004; 45(7):795-811.
51. Takahashi Y. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(4):R59-R66.
52. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005; 26(5):599–614.
53. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmungastritis. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166(13-14):424–30.
54. Vieth M, Stolte M. Gastritis aus histologischer Sicht. *Der Internist* 2006; 47(6):578, 580-7.
55. Sipponen P, Maaros H-I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(6):657–67.
56. Meier N, Lipp E, Solenthaler M. Panzytopenie und Hämolyse--Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie der perniziösen Anämie. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(27):1469–74.
57. Rappel S, Müller H, Stolte M. Die aktive präatrophische Autoimmungastritis Ein praxisorientiertes Konzept für Diagnostik und Therapie. *Pathologie* 2001; 22(1):19–24.
58. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R et al. Leitlinie Neurodermitis atopisches Ekzem; atopische Dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(1):e1-75.
59. Biedermann T. Neurodermitis: Ein Register sorgt für Durchblick. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(1):1–3.
60. Fölster-Holst R. Neurodermitis : Atopie an der Haut. *Ophthalmologe* 2017; 114(6):498–503.
61. An J-G, Liu Y-T, Xiao S-X, Wang J-M, Geng S-M, Dong Y-Y. Quality of life of patients with neurodermatitis. *Int J Med Sci* 2013; 10(5):593–8.
62. Schumann M, Lebenheim L. Neues zur Zöliakie. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(20):1474–7.

63. Henker J, Hartmann A. Prävalenz der Assoziation von Zöliakie und Vitiligo. *Hautarzt* 2019; 70(12):960–3.
64. Stiefelhagen P. So erkennen Sie die Zöliakie. *MMW Fortschr Med* 2015; 157(5):26.
65. Lundin KEA, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(9):507–15.
66. Stallmach A, Schuppan D. S2k-Leitlinie Zöliakie: Diagnostik und Therapie der Zöliakie. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(3):198.
67. Hartmann A. Vitiligo. Diagnose, Differenzialdiagnose und aktuelle Therapieempfehlungen. *Hautarzt* 2009; 60(6):505-14.
68. Schild M, Meurer M. Vitiligo : Klinik und Pathogenese. *Hautarzt* 2016; 67(2):173-86.
69. Meurer M, Ceric-Dehdari P. Systemtherapie der Vitiligo : Bilanz und aktuelle Entwicklungen. *Hautarzt* 2017; 68(11):876–84.
70. Meurer M, Schild M. Therapie der Vitiligo. *Hautarzt* 2016; 67(3):249–64.
71. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42(2):252–65.
72. Coscia F, Taler-Verčič A, Chang VT, Sinn L, O'Reilly FJ, Izoré T, Renko M et al. The structure of human thyroglobulin. *Nature* 2020; 578(7796):627–30.
73. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Der Internist* 2017; 58(1):47–58.
74. Keyhanian M, Sarvghadi F, Mehran L, Amouzegar A, Beigy M, Tohidi M, Azizi F. Long-Term Variations of Antithyroperoxidase Antibodies and its Clinical Significance. *Horm Metab Res* 2019; 51(6):347–52.
75. Allelein S, Schott M. Update Morbus Basedow. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144(3):152–5.
76. Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ, Grussendorf M, Reiners C, Feldkamp J, Quadbeck B et al. Bedeutung der TSH-Rezeptor-Antikörper für die Diagnose des Morbus Basedow sowie die Prognoseabschätzung der

- Schilddrüsenüberfunktion und der endokrinen Orbitopathie. Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der DGE. *Med Klin (Munich)* 2009; 104(5):343–8.
77. Diana T, Krause J, Olivo PD, König J, Kanitz M, Decallonne B, Kahaly GJ. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 2017; 189(3):304–9.
78. Betterle C, Coco G, Zanchetta R. Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(1):85–99.
79. Mothes T, Uhlig HH, Richter T. Neue Aspekte der Antikörperbestimmung zur Zöliakiediagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(30):1525–8.
80. Schuppan D. Zöliakie : Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016; 59(7):827–35.
81. Amarri S, Alvisi P, Giorgio R de, Gelli MC, Cicola R, Tovoli F, Sassatelli R et al. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. *J Clin Immunol* 2013; 33(5):1027–30.
82. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4-5):565–8.
83. Khan S, Del-Duca C, Fenton E, Holding S, Hirst J, Doré PC, Sewell WAC. Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia. *J Clin Pathol* 2009; 62(5):439–41.
84. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
85. Zulfigar AA, Andres E. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. *J Med Life* 2017; 10(4):250–3.
86. Keil J, Brendler V, Sachse C, Zülke A, Zeynalova S, Engel C, Loeffler M et al. Geschlechterspezifische Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in einer urbanen Erwachsenenpopulation. *Gesundheitswesen* 2020; 82(3):e17-e23.

87. Redondo-Sendino A, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Gender differences in the utilization of health-care services among the older adult population of Spain. *BMC Public Health* 2006; 6:155.
88. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 - Fachserie 1 Reihe 1.3 - 2016.
89. Brabant G, Manns MP, Vogel A, Strassburg CP. Strassburg, Christian P. Autoimmun polyglanduläre Syndrome: Aspekte zu Pathogenese, Prognose und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(21):A-1428 / B-1194 / C-1117.
90. Fatma M, Mouna E, Raouf H, Hajer F, Hatem M, Mohammed A. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II: Epidemiological, Clinical and Immunological Data. *J Endocrinol Metab* 2014; 4(4):101–9.





## Anhang

<b>Anamnese:</b> (Patientendaten, bekannte. Autoimmunerkr., weitere Erkrankungen, Op's; Allergien, Symptome)			
<b>Allgemein</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Schwitzen</li> <li><input type="checkbox"/> Kaltschweißigkeit</li> <li><input type="checkbox"/> Leistungsminderung</li> <li><input type="checkbox"/> Müdigkeit</li> <li><input type="checkbox"/> Abgeschlagenheit</li> <li><input type="checkbox"/> Schwäche</li> <li><input type="checkbox"/> Vergesslichkeit</li> <li><input type="checkbox"/> Kopfschmerzen</li> <li><input type="checkbox"/> Lymphknotenschwellung</li> <li><input type="checkbox"/> Fieber</li> <li><input type="checkbox"/> Herzrasen</li> <li><input type="checkbox"/> Unruhe</li> <li><input type="checkbox"/> Fingertremor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Exophthalmus</li> <li><input type="checkbox"/> Sehstörung</li> <li><input type="checkbox"/> Doppelbilder</li> <li><input type="checkbox"/> Schwindel</li> <li><input type="checkbox"/> Kollapsneigung.</li> <li><input type="checkbox"/> Prät.Myxödem</li> <li><input type="checkbox"/> Struma</li> <li><input type="checkbox"/> Haarausfall</li> <li><input type="checkbox"/> Trockene Augen</li> <li><input type="checkbox"/> Trockener Mund</li> <li><input type="checkbox"/> Trockene Haut</li> <li><input type="checkbox"/> Haut(Exantheme,Schuppen)</li> <li><input type="checkbox"/> Gerötete Haut</li> <li><input type="checkbox"/> Schmetterlingserythem</li> <li><input type="checkbox"/> Hyperpigmentation (Braunfärb. der Haut)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Kälteintoleranz</li> <li><input type="checkbox"/> Raynaud-Phänomen</li> <li><input type="checkbox"/> Magenbeschw./Sodbrennen</li> <li><input type="checkbox"/> Übelkeit/Erbrechen</li> <li><input type="checkbox"/> Salzhunger</li> <li><input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit</li> <li><input type="checkbox"/> Gewichtszunahme</li> <li><input type="checkbox"/> Gewichtsverlust</li> <li><input type="checkbox"/> Leber, Gallenblase, Nieren</li> <li><input type="checkbox"/> GIT (Obstipation, Diarrhö)</li> <li><input type="checkbox"/> Hypoglykämien</li> <li><input type="checkbox"/> Menopause/Menarche _____</li> <li><input type="checkbox"/> Gelenkbeschwerden</li> <li><input type="checkbox"/> Osteoporose</li> <li><input type="checkbox"/> Polyarthritits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ständ.Durst</li> <li><input type="checkbox"/> Polyurie</li> <li><input type="checkbox"/> Austrocknung (Exsikkose)</li> <li><input type="checkbox"/> Muskelschwäche</li> <li><input type="checkbox"/> Muskelkrämpfe</li> <li><input type="checkbox"/> Pruritus genitalis(Juckreiz)</li> <li><input type="checkbox"/> Lichtscheu</li> <li><input type="checkbox"/> Angstzustände</li> <li><input type="checkbox"/> Depressionen</li> <li><input type="checkbox"/> Sport</li> <li><input type="checkbox"/> Rauchen/Alkohol</li> <li><input type="checkbox"/> Pubertas praecox/tarda</li> </ul>
<b><u>Sonstiges:</u></b>		<b><u>Beruf:</u></b>	
<b>Familien-anamnese:</b>	<b>Name</b>	<b>Erkrankung</b>	<b>Telefonnr.</b>
Eltern:			
Großeltern			
Geschwister Anzahl: _____			
Kinder Anzahl: _____			
<b>Vorgehen:</b>			
<b>WV:</b>			

© Prof. Kahaly; Hansen, Schulze 08.2017

**Abb. 15 Anamnesebogen Rückseite**

## Einverständniserklärung

Name, Vorname: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
Adresse: \_\_\_\_\_

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden. Ich bin darüber informiert, dass ich jederzeit auch ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile mein Einverständnis zurücknehmen kann. Ich bin damit einverstanden, dass zum Zweck der Dokumentation meine personenbezogenen, für die wissenschaftliche Erforschung notwendigen Daten gesammelt und gespeichert werden. Ich habe Anspruch auf Information über Ziel, Zweck und Verbleib dieser Datensammlung. Die Verarbeitung dieser Daten (Speicherung, Übermittlung, Veränderung, Löschung) dient der Grundlagenforschung und der medizinischen Dokumentation von Therapie und Nachbeobachtung.

**Alle Personen, die Zugang zu den Daten haben, sind der Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Erhebung, Speicherung und Auswertung der Daten erfolgt ausschließlich pseudonymisiert (d.h. codiert). Die Lagerung der Proben (Blut, Serum, Tränenflüssigkeit, Gewebe) erfolgt für einen Zeitraum von fünf Jahren in den Räumen des endokrinologischen Labors. Nach Ablauf der fünf Jahre werden die Proben vernichtet. Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikationen erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form. Ich bin damit einverstanden, dass die entnommenen Proben zu wissenschaftlichen, nicht-kommerziellen Untersuchungen verwendet werden und übertrage hiermit für den oben genannten Zweck der Studienleitung das Verfügungsrecht an diesem Material.**

Bitte teilen Sie gesundheitsrelevante Befunde mit (z.B. Hausarzt  / an mich persönlich  / nicht mit. Ich bin darüber informiert worden, dass ich das Recht auf jederzeitige Vernichtung der Probe habe. Ich wünsche, dass nach Durchführung der beschriebenen Untersuchung meine Probe vernichtet wird: ja/ nein.

Hinsichtlich des Versicherungsschutzes bin ich vorsorglich darauf hingewiesen worden, dass für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Untersuchung auftreten, ohne dass den Arzt oder seinen Mitarbeiter ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, z. B. auch für Wegeunfälle, nicht versichert bin. Ich bestätige, dass mir eine Kopie der Patienteninformation und Patienteneinverständniserklärung ausgehändigt wurde. Ich habe zu der Untersuchung keinerlei weitere Fragen und mein Einverständnis bedarf keiner weiteren Bedenkzeit.

Arzt: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_  
(Unterschrift)  
\_\_\_\_\_  
(in Druckschrift)

Teilnehmer: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_  
(Unterschrift)

Abb. 16 Einverständniserklärung der Patienten

Anhang

Erste AIE	MGA 2 [n]	PGA [n]	p-Wert
Hashimoto Thyreoiditis	261 (55,3 %)	36 (17,5 %)	<0,001
M. Basedow	187 (39,6 %)	28 (13,6 %)	<0,001
Diabetes m. Typ 1	21 (4,4 %)	114 (55,3 %)	<0,001
Hypogonadismus	2 (0,4 %)	19 (9,2 %)	<0,001
M. Addison	1 (0,2 %)	5 (2,4 %)	0,011
Hypoparathyreoidismus	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)	0,092
Hypopituitarismus	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)	0,092

Tab. 21 Erste AIE bei MGA 2- und PGA-Patienten (MGA 2: n=472; PGA: n=206)

Erkrankungen	MGA 2-Angehörige	MGA 2-Angehörige	p-Wert
	1. Grades	2. Grades	
gesund [n]	144 (52,0 %)	32 (61,5 %)	0,205
AIE [n]	97 (35,0 %)	11 (21,2 %)	0,051
NGAID [n]	82 (39,6 %)	15 (28,8 %)	0,913
Erkrankungen	PGA-Angehörige	PGA-Angehörige	p-Wert
	1. Grades	2. Grades	
gesund [n]	172 (62,1 %)	39 (61,9 %)	0,978
AIE [n]	77 (27,8 %)	18 (28,6 %)	0,902
NGAID [n]	60 (21,7 %)	9 (14,3 %)	0,189

Tab. 22 Erkrankungen der Angehörigen 1. und 2. Grades

	MGA2-PGA Angeh.	MGA 2 Angeh.	p-Wert
Angehörige [n]	102	329	
Geschlecht [n]	männlich	116 (35,3 %)	0,207
	weiblich	213 (64,7 %)	
Alter [Jahre] Median (Bereich) 25.; 75. Perzentile	31,50 (2-85)	33,00 (2-85)	0,774
	22,75; 48,50	18,00; 52,00	
Raucher [n]	30 (29,4 %)	81 (24,6 %)	0,334
Allergiker [n]	51 (50,0 %)	157 (47,7 %)	0,687

---

Diagnose	gesund [n]	58 (56,9 %)	176 (53,5 %)	0,551
	MGA [n]	14 (13,7 %)	48 (14,6 %)	0,828
	MGA 2 [n]	13 (12,7 %)	28 (8,5 %)	0,203
	PGA [n]	7 (6,9 %)	32 (9,7 %)	0,378
	NGA [n]	10 (9,8 %)	45 (13,7 %)	0,306

**Tab. 23 Angehörige der MGA2-PGA-Patienten und der MGA 2-Patienten im Vergleich**

## 9 Danksagung

An dieser Stelle würde ich mich gerne bei allen bedanken, die mein Studium und die Arbeit an meiner Promotion ermöglicht und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater XXX für die Überlassung dieses Themas und seine hilfsbereite Betreuung. Vielen Dank für die wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung im wissenschaftlichen Arbeiten.

Mein Dank gilt des Weiteren dem ganzen Team des endokrinologischen Labors. Hervorheben möchte ich hier besonders XXX, die mir immer eine geduldige und zuverlässige Ansprechpartnerin war, XXX und XXX.

Ebenfalls ein herzliches Dankeschön an XXX für die nette Beratung bezüglich der statistischen Auswertung meiner Daten.

Abschließend möchte ich von ganzem Herzen meiner großen Familie und meinen engsten Freunden für ihr uneingeschränktes Verständnis, stets ein offenes Ohr und gelegentlich den nötigen Ausgleich danken. Dieser starke Rückhalt kann mit nichts aufgewogen werden.

## **10 Lebenslauf**

-Aus Datenschutzgründen entfernt-