

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

Nichtglanduläre Autoimmunität – Ein Register:

*Patientenauswertung und Betrachtung ihrer Angehörigen mit
teilweise glandulärer autoimmuner Beteiligung*

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

Vorgelegt von

Maximilian Kreuz
aus St. Wendel

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 02. Juni 2023

Gewidmet meiner Familie in tiefster Dankbarkeit und Liebe

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
<hr/>	
I. Medizinisch-wissenschaftliche Abkürzungen	8
II. Sonstige Abkürzungen und Symbole	9
Übersicht über die Abkürzungen und Tabellen	10
<hr/>	
I. Abbildungsverzeichnis	10
II. Tabellenverzeichnis	11
1. Einleitung	13
<hr/>	
1.1 Nichtglanduläre Autoimmunität – Etablierung eines Registers	13
1.2 Ein Wechsel der Perspektive	14
2. Literaturdiskussion	15
<hr/>	
2.1 Autoimmunität und ihre Relevanz in der Bevölkerung und in prädisponierten Familien	15
2.1.1 <i>Autoimmunität – ein interdisziplinäres, weitläufiges Forschungsfeld</i>	15
2.1.2 <i>Systematik und Nomenklatur von Autoimmunerkrankungen und -syndromen</i>	16
2.1.3 <i>Epidemiologie, Pathogenese und Einflussfaktoren</i>	18
2.2 Nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen	19
2.3 Der Sonderfall Zöliakie	21
2.4 Fazit für die folgenden Auswertungen	21
3. Material und Methoden	22
<hr/>	

4.	Ergebnisse	26
4.1	Das Gesamtkollektiv – NGA-Patienten und ihre Angehörigen	26
4.1.1	<i>Vorliegende Unterlagen</i>	26
4.1.2	<i>Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung</i>	26
4.1.3	<i>Altersverteilung</i>	27
4.1.4	<i>Rauchverhalten und Allergieanamnese</i>	27
4.2	Das NGA-Patientenkollektiv	28
4.2.1	<i>Vorliegende Unterlagen</i>	28
4.2.2	<i>Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung</i>	28
4.2.3	<i>Altersverteilung</i>	29
4.2.4	<i>Rauchverhalten und Allergieanamnese</i>	29
4.2.5	<i>NGA-Krankheitskonstellationen</i>	30
4.2.6	<i>Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungs- alter</i>	30
4.2.7	<i>Detailauswertung der einzelnen NGAs</i>	32
4.2.8	<i>Vorstellung von Angehörigen der NGA-Patienten</i>	32
4.3	Gruppierung der Angehörigen	33
4.4	Das gesamte Angehörigenkollektiv	36
4.4.1	<i>Vorliegende Unterlagen</i>	36
4.4.2	<i>Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung</i>	36
4.4.3	<i>Altersverteilung</i>	37
4.4.4	<i>Rauchverhalten und Allergieanamnese</i>	37
4.5	Das Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen	38
4.5.1	<i>Vorliegende Unterlagen</i>	38
4.5.2	<i>Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung</i>	38
4.5.3	<i>Altersverteilung</i>	39
4.5.4	<i>Rauchverhalten und Allergieanamnese</i>	39
4.5.5	<i>Glanduläre Krankheitskonstellationen</i>	40
4.6	Das Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität	42
4.6.1	<i>Vorliegende Unterlagen</i>	42
4.6.2	<i>Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung</i>	42
4.6.3	<i>Altersverteilung</i>	43
4.6.4	<i>Rauchverhalten und Allergieanamnese</i>	43
4.6.5	<i>NGA-Krankheitskonstellationen</i>	44

4.6.6	<i>Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungs- alter</i>	44
4.6.7	<i>Detailauswertung der einzelnen NGAs</i>	45
4.7	Verwandtschaftliche Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Fa- milienangehörigen	46
5.	Diskussion	48
<hr/>		
5.1	Ergebnisdiskussion	48
5.2	Konsequenzen	54
5.2.1	<i>Besonderheiten dieses Registers</i>	54
5.2.2	<i>Chronische Autoimmungastritis sowie Perniziöse Anämie</i>	55
5.2.3	<i>Andere nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen</i>	56
5.3	Problemdiskussion	57
5.4	Implementierung eines konkreten Untersuchungs- bzw. Scree- ningprogramms	61
5.5	Ausblick	64
6.	Zusammenfassung	65
<hr/>		
7.	Literaturverzeichnis	66
<hr/>		
8.	Anhang	i
<hr/>		
9.	Worte des Dankes	xvi
<hr/>		
10.	Tabellarischer Lebenslauf	xvii
<hr/>		

Abkürzungsverzeichnis

I. Medizinisch-wissenschaftliche Abkürzungen

AAK	=	Autoantikörper
AD	=	Atopische Dermatitis
AIE	=	Autoimmunerkrankung
AIH	=	Autoimmunhepatitis
AIT	=	Autoimmunthyreopathie
ANA	=	Antinukleäre Autoantikörper
APECED	=	Autoimmunes Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermaldystrophie-Syndrom
CAG	=	Chronische Autoimmungastritis
CED	=	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
DM1	=	Diabetes mellitus Typ 1
ED	=	Erstdiagnose
ENA	=	Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene
GD	=	M. Basedow (<i>englische Bezeichnung: Graves' disease</i>)
GIT	=	Gastrointestinaltrakt / Verdauungstrakt
HLA	=	Humanes Leukozyten-Antigen (siehe etwa HLA-Merkmale HLA-DQ2 und HLA-DQ8 bei der Zöliakie-Diagnostik)
HT	=	Hashimoto-Thyreoiditis
IgA	=	Immunglobulin A
IgG	=	Immunglobulin G
IQA	=	Interquartilsabstand
M.	=	Morbus (<i>lateinisch für ‚Krankheit‘</i>)
MGA	=	Monoglanduläre Autoimmunerkrankung
MGA2	=	Monoglanduläre Autoimmunerkrankung, neben der ferner eine NGA oder mehrere NGAs und / oder Zöliakie bei der Person vorliegt
NGA	=	Nichtglanduläre Autoimmunerkrankung
PA	=	Perniziöse Anämie
PAS	=	Polyglanduläres Autoimmunitätssyndrom

PGA	=	Polyglanduläre Autoimmunerkrankung (über das zusätzliche Vorliegen von nichtglandulärer Autoimmunität und / oder Zöliakie wird durch die Abkürzung allein keine Aussage getroffen)
RA	=	Rheumatoide Arthritis
RP	=	Raynaud-Phänomen
SLE	=	Systemischer Lupus erythematodes

Ein kleines „s“ hinter einer Abkürzung kann den Plural anzeigen.

II. Sonstige Abkürzungen und Symbole

Abb.	=	Abbildung
bspw.	=	beispielsweise
bzgl.	=	bezüglich
bzw.	=	beziehungsweise
EDV	=	elektronische Datenverarbeitung
et al.	=	et aliae / et alii bzw. et alia / et alius (<i>lateinisch für ‚und andere‘ bzw. ‚und eine andere‘ / ‚und ein anderer‘</i>)
f.	=	und folgende (Seite)
ff.	=	und folgende (Seiten)
♀	=	Frau; weiblich
k. A.	=	keine Angaben
Kap.	=	Kapitel
♂	=	Mann; männlich
N	=	Anzahl (<i>für lateinisch ‚numerus‘</i>)
Nr.	=	Nummer
%	=	Prozent
S.	=	Seite
suppl.	=	supplementär
Tab.	=	Tabelle
vgl.	=	vergleiche

Übersicht über die Abbildungen und Tabellen

I. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Altersverteilung nach Lebensdekaden und Boxplot-Auswertung (Gesamtkollektiv)	27
Abb. 2:	Altersverteilung nach Lebensdekaden und Boxplot-Auswertung (NGA-Patientenkollektiv)	29
Abb. 3:	Angehörigen-Gruppierung mit Fokus auf Zöliakie	33
Abb. 4:	Angehörigen-Gruppierung mit Fokus auf nichtglandulärer Autoimmunität bei glandulär erkrankten Angehörigen	34
Abb. 5:	Sukzessives Vorgehen bei der Angehörigen-Auswertung	35
Abb. 6:	Altersverteilung nach Lebensdekaden und Boxplot-Auswertung (Gesamtes Angehörigenkollektiv)	37
Abb. 7:	Altersverteilung nach Lebensdekaden und Boxplot-Auswertung (Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen)	39
Abb. 8:	Übersicht über die glandulär erkrankten Angehörigen	40
Abb. 9:	Altersverteilung nach Lebensdekaden und Boxplot-Auswertung (Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität)	43
Abb. 10:	NGA-Gruppierung nach charakteristischen Manifestationsorten – NGA-Patientenkollektiv	49
Abb. 11:	NGA-Gruppierung nach charakteristischen Manifestationsorten – Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität	53
Abb. 12:	Untersuchungsabfolge und diagnostisches Prozedere	63

II. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Krankheitsbilder der NGA-Kategorie	20
Tab. 2:	Erfasste Daten nach Skalenniveau	23
Tab. 3:	Anamnestisch erfragte und erfasste Krankheitsbilder	24
 <i><u>Gesamtkollektiv:</u></i>		
Tab. 4:	Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung	26
Tab. 5:	Aktueller Nikotinabusus und Allergianamnese	27
 <i><u>NGA-Patientenkollektiv:</u></i>		
Tab. 6:	Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung	28
Tab. 7:	Aktueller Nikotinabusus und Allergianamnese	29
Tab. 8:	Akkumulation von NGAs	30
Tab. 9:	Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter	30
Tab. 10:	Vorstellung von Angehörigen der NGA-Patienten	32
 <i><u>Gesamtes Angehörigenkollektiv:</u></i>		
Tab. 11:	Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung	36
Tab. 12:	Aktueller Nikotinabusus und Allergianamnese	37
 <i><u>Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen:</u></i>		
Tab. 13:	Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung	38
Tab. 14:	Aktueller Nikotinabusus und Allergianamnese	39
Tab. 15:	Glanduläre Autoimmunerkrankungen der PGA-erkrankten Angehörigen	40
Tab. 16:	Glanduläre Autoimmunerkrankungen der MGA2-erkrankten Angehörigen	41
Tab. 17:	Glanduläre Autoimmunerkrankungen der MGA-erkrankten Angehörigen	41

Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität:

Tab. 18:	Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung	42
Tab. 19:	Aktueller Nikotinabusus und Allergieanamnese	43
Tab. 20:	Akkumulation von NGAs	44
Tab. 21:	Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter	44
Tab. 22:	Verwandtschaftliche Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen	47

Supplementäre Tabellen:

Suppl. Tab. S1:	NGA-Krankheitskonstellationen der NGA-Patienten	i
Suppl. Tab. S2:	Detailauswertung der einzelnen NGAs der NGA-Patienten	iii
Suppl. Tab. S3:	Übersicht über die an Zöliakie erkrankten Angehörigen	vi
Suppl. Tab. S4:	Übersicht über die PGA-erkrankten Angehörigen	vii
Suppl. Tab. S5:	NGA-Krankheitskonstellationen der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität	ix
Suppl. Tab. S6:	Detailauswertung der einzelnen NGAs der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität	xi
Suppl. Tab. S7:	Detailauswertung der verwandtschaftlichen Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen	xiii

Um den Lesefluss zu erleichtern, findet in dieser Arbeit bei allgemeinen Darstellungen das generische Maskulinum Anwendung. Hiermit sind jeweils Personen sämtlicher Geschlechter gemeint. Wird sich jedoch in konkreten Zusammenhängen nur auf ein bestimmtes Geschlecht bezogen, ist dies sprachlich klar verdeutlicht.

1. Einleitung

1.1 Nichtglanduläre Autoimmunität – Etablierung eines Registers

Autoaggressive Phänomene können diverse Kompartimente des Organismus betreffen und das Risiko, weitere Autoimmunerkrankungen im Laufe des Lebens zu akquirieren, erhöhen (1-7). Ferner ist bekannt, dass ihr Vorliegen auch bei den Angehörigen von Betroffenen wiederum ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Autoimmunerkrankung bergen kann (2, 3, 8-12). Wegen dieser intergenerationellen wie auch individuellen Relevanz stellt die pathophysiologische Genese von Autoimmunität weiterhin ein umfangreiches Arbeitsfeld dar (13-17).

Der Terminus der nichtglandulären Autoimmunität stellt eine Negativabgrenzung zu endokrinen Autoimmunerkrankungen dar, repräsentiert demnach ein weites Spektrum unterschiedlicher Krankheiten und findet in der Endokrinologie bei der Beschreibung derjenigen autoimmunen Geschehen Verwendung, welche bei polyglandulären Autoimmunitätssyndromen (PAS) neben der autoimmunen Affektion der endokrinen Drüsenorgane auftreten (2, 3, 10, 18-21).

In dieser Arbeit soll eine Auswertung von Patienten, die an nichtglandulären Autoimmunerkrankungen leiden, ohne dass sie zusätzlich von glandulärer Autoimmunität betroffen sind, und ihren Angehörigen vorgenommen werden. Sämtliche Personen waren in einer speziellen endokrinologischen Sprechstunde eines Universitätsklinikums vorstellig, welche sich vor allem auf autoimmune Thyreoidologie und polyglanduläre Autoimmunität spezialisiert hat.

Um einen Eindruck von der familiären Verflechtung der verschiedenen Krankheitsbilder dieses weiten Spektrums zu gewinnen wie auch zur Erfassung der Patienten, die ohne die Begleitung von Angehörigen vorstellig waren, bietet sich der Aufbau eines systematischen Personenregisters an. Es soll Patienten wie auch deren Angehörige umfassen.

Hierdurch soll es ermöglicht werden, dass orientierende quantitative Aussagen über Krankheitsprävalenzen in diesem speziellen Personenpool getroffen werden können.

Der gegenseitige Vergleich der mittleren Erkrankungsalter der verschiedenen heteromorphen Krankheitsbilder, die detaillierte Betrachtung der Geschlechter- und Altersstrukturen wie auch die genauere Auswertung des Gesundheitszustandes der Angehörigen stellen spannende Auswertungsbereiche dar. Ebenso sollen die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Patienten und ihren Angehörigen näher beleuchtet und klassifiziert werden.

Ein zentrales Anliegen ist anschließend die Frage, wie die gewonnenen Erkenntnisse konkret im ärztlichen Alltag mittels eines Screening-Algorithmus nutzbar gemacht werden können.

1.2 Ein Wechsel der Perspektive

Das zu untersuchende Patientenkollektiv weist eine entscheidende Besonderheit auf:

In vielen Fällen kamen diese Menschen nicht primär als Ratsuchende wegen ihrer nichtglandulären Autoimmunerkrankungen in die endokrinologische Ambulanz, sondern begleiteten oder folgten ihren Familienmitgliedern, die an Autoimmunerkrankungen des endokrinologischen Spektrums litten, zur eigenen Risikoabschätzung in die Sprechstunde.

Somit lässt sich für viele Personen dieses Registers – wenn auch nicht für alle – postulieren, dass für die Betrachtung in dieser Arbeit aus ursprünglichen Patienten der endokrinologischen Ambulanz (etwa mit glandulärer Affektion) Angehörige und aus Angehörigen (mit rein nichtglandulärer Affektion) das Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde.

Was einst als Nebencharakteristika polyglandulärer Autoimmunität beschrieben wurde (2, 3, 10, 18, 21), rückt nun in ein völlig neues Licht und offenbart alternative Perspektiven auf ein zentrales Forschungsfeld der Endokrinologie.

Diese Verlagerung des Fokus vermag gegebenenfalls seinen Beitrag dazu zu leisten, das autoimmune Erkrankungsrisiko von Personen aus betroffenen Familien besser abzuschätzen und sie falls notwendig möglichst frühzeitig einer adäquaten Diagnostik, Therapie und medizinischen Langzeitüberwachung zuzuführen.

2.

Literaturdiskussion

2.1 Autoimmunität und ihre Relevanz in der Bevölkerung und in prädisponierten Familien

2.1.1 Autoimmunität – ein interdisziplinäres, weitläufiges Forschungsfeld

Autoimmunität stellt ein Phänomen von wachsender Bedeutung in unserer Gesellschaft dar, welches bei Weitem noch nicht in Gänze verstanden ist (13-17). Gerade die Vielzahl möglicher Autoantigene im Organismus zeigt die Dimension dieser interdisziplinären Forschungsrichtung und verweist zugleich auf die Arbeit, die es noch zu bewerkstelligen gibt (22, 23).

Auch das Auftreten mehrerer Autoimmunerkrankungen bei einer Person sowie zeitliche Aspekte der Manifestation weiterer Autoimmunphänomene stellen ein spannendes und relevantes Forschungsfeld dar (1, 4-7).

Die Notwendigkeit der Klärung dieser und weiterer Fragen für die klinische Versorgung liegen auf der Hand: Ein alleiniges Attestieren von Multikausalität hilft noch keinem Patienten. Ein tiefgreifendes, konkretes Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen ist essenziell für die Entwicklung kausaler Therapiekonzepte und kann möglicherweise in Zukunft helfen, das symptomatische Krankheitsmanagement, auf welches eine Vielzahl von Patienten aktuell angewiesen ist, durch tatsächliche Behandlungsangebote zu ersetzen (13-17, 19, 24-28).

2.1.2 Systematik und Nomenklatur von Autoimmunerkrankungen und -syndromen

Es kann zwischen endokrinen (also glandulären) und nichtglandulären Autoimmunerkrankungen (NGAs) differenziert werden, wobei erstere mono- oder polyglandulär und auch in Kombination mit NGAs auftreten können (2, 3, 18, 20, 21, 29, 30).

Glanduläre Autoimmunerkrankungen stellen ein klassisches Arbeitsfeld der Endokrinologie dar: Neben den beiden Autoimmunthyreopathien des M. Basedow und der Hashimoto-Thyreoiditis spielt auch der autoimmun bedingte Diabetes mellitus Typ 1 eine wichtige Rolle im klinischen Alltag (18, 31, 32). Ein M. Addison als autoimmune primäre Nebennierenrindeninsuffizienz kann gerade bei PAS eine gewichtige Rolle spielen (18, 31, 33). Daneben ist auch auf einen Hypogonadismus als mögliche Folge von Autoimmunität zu verweisen (18, 31, 34). Ferner können auch die Nebenschilddrüsen bei einem Hypoparathyreoidismus sowie auch die Hypophyse bei einem Hypopituitarismus von durch Autoimmunität bedingten Funktionsstörungen betroffen sein (18, 31).

Somit stellen NGAs eine Negativabgrenzung zur autoimmunen Affektion endokriner Drüsen dar, jede nicht-endokrine Autoimmunerkrankung kann daher von diesem Begriff umfasst werden. Gerade bei polyglandulären Autoimmunitätssyndromen (PAS) wird in der endokrinologischen Praxis auf autoimmune, extraglanduläre Zusatzsymptome ein besonderes Augenmerk gelegt (2, 3, 10, 18, 21). Eine Koinzidenz von NGAs neben glandulären Autoimmunerkrankungen kann häufig nachgewiesen werden (1-3, 9, 18, 21, 30, 32).

Konkret kann man folgende Krankheitsgruppen unterscheiden, für welche die nachfolgend aufgeführten Akronyme Verwendung finden können (3, 18-20, 30):

- **NGA**: Betroffene verfügen ausschließlich über eine alleinige oder mehrere verschiedene nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen; glanduläre Autoimmunität konnte bei ihnen nicht nachgewiesen werden. Zöliakie-Erkrankte werden nicht als NGA-Patienten verstanden. Auch werden Personen mit Zöliakie und einem oder mehreren nichtglandulären autoimmunen Phänomenen nicht in dieser Gruppe erfasst, sondern als Zöliakie-Patienten ohne glanduläre Beteiligung eingeordnet.

- **MGA:** Betroffene leiden an einer monoglandulären Autoimmunerkrankung. Nicht-glanduläre Autoimmunität oder eine Zöliakie konnte bei ihnen nicht diagnostiziert werden.

- **PGA:** Betroffene weisen eine polyglanduläre Autoimmunerkrankung auf, folglich liegen in diesen Fällen mehrere MGAs zugleich vor.
 Des Weiteren können bei diesen Erkrankten auch eine alleinige NGA oder verschiedene NGAs oder Zöliakie zusätzlich vorliegen – dies muss jedoch nicht der Fall sein. Je nach MGA-Kombination kann zwischen unterschiedlichen Typen polyglandulärer Autoimmunitätssyndrome (PAS) differenziert werden: Neben dem juvenilen PAS-Typ 1, dem Autoimmunen Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermaldystrophie-Syndrom (APECED), sind die adoleszenten bzw. adulten PAS-Typen 2 bis 4 differenzierbar (2, 18, 19, 30, 35-37).

- **MGA2:** Betroffene dieser Personengruppe leiden an einer MGA. Zusätzlich sind sie auch an einem oder mehreren Krankheitsbildern der NGA-Kategorie oder an Zöliakie erkrankt; dies wird durch die „2“ symbolisiert. Wichtig ist es, auf folgende Feinheit hinzuweisen: Auch MGA-Patienten mit zusätzlich vorliegender Zöliakie gehören in diese Kategorie, ganz unabhängig, ob bei ihnen ferner eine nichtglanduläre Autoimmunerkrankung vorliegt oder nicht.

Somit kann von NGA-, MGA-, PGA- oder eben MGA2-erkrankten Personen gesprochen werden, wobei die Klassifizierung von Personen als „gesund“ in diesem Zusammenhang die Nicht-Zugehörigkeit zu einer der Gruppen und die Abwesenheit von Zöliakie bedeutet. Bei neu gestellten, hinzukommenden Diagnosen kann sich die Gruppenzuordnung selbstverständlich jederzeit ändern. Ferner ist anzumerken, dass die Verwendung des Begriffs „glandulär“ im Rahmen dieser Nomenklatur als endokrin-glandulär zu verstehen ist (3, 18, 19, 30).

2.1.3 Epidemiologie, Pathogenese und Einflussfaktoren

Bei der Betrachtung der Epidemiologie von Autoimmunerkrankungen fällt auf, dass bedeutend mehr Frauen als Männer von Autoimmunerkrankungen betroffen sind (1, 38-41). Verschiedene Autoimmunerkrankungen können in unterschiedlichen Lebensaltern auftreten und sich je nach Zeitpunkt der Erstdiagnose mit unterschiedlichen Symptomen äußern (42-44). Ferner kann ein vermehrtes Auftreten von Autoimmunerkrankungen in den vergangenen Jahren beobachtet werden, bspw. in Bezug auf den Diabetes mellitus Typ 1, aber auch bei NGAs wie SLE, Myasthenia gravis, Atopischer Dermatitis oder CEDs (1, 45-50). Zudem wird zuweilen in diesem Zusammenhang angeführt, dass durch seltenere Infektionen in Industrieländern das Risiko steigt, eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln (46-48). Eben deshalb bietet sich auch eine differenzierte Betrachtung von besonders zusammengesetzten Personengruppen an – so, wie es in dieser Arbeit getan werden soll.

Diskutiert wird neben genetischen Prädispositionen etwa der Einfluss von Proteinveränderungen wie Fehlfaltungen, aber auch veränderter Expression, von Antigen-Mimikry, von Infektionen wie auch von immunologischen Regulationsstörungen (13-17). Die Klärung von Ätiologiefragen erweist sich somit nach wie vor als schwierig. Des Weiteren scheint Autoimmunität in Verbindung mit primären Immundefizienz-Syndromen eine Rolle zu spielen (51, 52). Auch Einflüsse des Darmmikrobioms werden bei unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen als Einflussfaktoren diskutiert (53-55).

Ein klarer Zusammenhang zum Rauchverhalten besteht beim M. Basedow (56, 57). Doch auch bei nichtglandulären Autoimmunitätsphänomenen wird Rauchen teils als zu beachtender Faktor diskutiert, etwa bei Psoriasis oder Rheumatoider Arthritis (58-61). Der pathophysiologische Überschneidungsbereich von Autoimmunität und Allergien oder Atopien – etwa auch hinsichtlich der Rolle der Mastzellen – stellt ein weiträumiges Arbeitsfeld dar (62-64). Die mögliche Rolle von Allergien bei Atopischer Dermatitis, Urtikaria oder Alopezie ist gut beschrieben (49, 65, 66). Somit stellt die Datensammlung zur Nikotin- und Allergianamnese eine zusätzliche Informationsquelle dar.

Bereits vorliegende Autoimmunerkrankungen vergrößern die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung weiterer, hinzukommender Autoimmunerkrankungen (1-7). In diesem Zusammenhang sei auch auf den von ALARCÓN-SEGOVIA geprägten Begriff der „Shared

autoimmunity“¹ verwiesen (67, 68). Genetische Faktoren scheinen überdies eine wichtige Rolle für eine Veranlagung zu Autoimmunität darzustellen, darauf verweisen auch Krankheitshäufungen in Familien (8, 11, 12). So weisen Angehörige von PGA-Erkrankten ein erhöhtes Risiko für glanduläre wie auch nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen auf (2, 3, 9, 10). Mitunter kann etwa die Auswertung von HLA-Merkmalen in Familien eine Risikoeinschätzung ermöglichen (46, 69, 70).

Häufig werden bei Autoimmunerkrankungen Autoantikörper gebildet, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind (18, 63, 71-75). Als Beispiel können etwa die Gruppen der antinukleären Autoantikörper (ANA) und Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) bei unterschiedlichen Kollagenosen nachgewiesen werden (63, 71, 76-79).

2.2 Nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen

Nachfolgend werden in Tabelle 1 (siehe S. 20) die 20 Krankheitsbilder aufgeführt, welche in dem dieser Arbeit zu Grunde liegenden Kollektiv gefunden wurden (siehe Kap. 4.2.6, S. 30 f. und Kap. 4.6.6, S. 44 f.) und bei der Anamneseerhebung ärztlicherseits als NGAs erfasst wurden (siehe Kap. 3., S. 22 ff.). Auch auf die in diesem Register nicht vorgefundenen Krankheitsentitäten eines Pemphigus vulgaris, einer Sklerodermie oder eines Antiphospholipidsyndrom sei an dieser Stelle verwiesen (80-82).

Koinzidenzen von NGAs untereinander sind vielfach beschrieben (1, 83-90). Bei manchen Krankheitsbildern der NGA-Kategorie kann nicht zwingend von einer autoimmunen Genese ausgegangen werden, auch andere mögliche Ursachen bzw. Einflussfaktoren erscheinen mitunter schlüssig, etwa bei CEDs, Urtikaria, Atopischer Dermatitis (Neurodermitis) oder Alopezie (13, 14, 50, 91-103). Bzgl. letzterer wird etwa bei der Subform der Alopecia areata von einer Autoimmunerkrankung ausgegangen (3, 96, 97).

¹ siehe: ALARCÓN-SEGOVIA (2005): Artikeltitel und -inhalt sowie RODRÍGUEZ-REYNA, ALARCÓN-SEGOVIA (2006) : Artikeltitel und -inhalt.

Tabelle 1:

Krankheitsbilder der NGA-Kategorie	
<u>Als NGAs angesehene Krankheiten</u>	<u>Literatur</u>
Chronische Autoimmungastritis (CAG)	(87, 88, 104-107)
Perniziöse Anämie (PA)	(105-109)
Autoimmunhepatitis (AIH)	(86, 110-112)
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CEDs): Colitis ulcerosa und M. Crohn	(28, 50, 98-103, 113)
Sarkoidose	(85, 114, 115)
Myasthenia gravis	(25, 116, 117)
IgA-Nephropathie	(118-120)
Vitiligo	(121, 122)
Alopezie	(66, 96, 97)
Urtikaria	(65, 91-93)
Atopische Dermatitis (AD)	(13, 49, 94, 95)
Psoriasis	(24, 89, 90, 123-125)
Sjögren-Syndrom	(126-130)
Raynaud-Phänomen (RP)	(131, 132)
Dermatomyositis	(133-136)
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	(30, 72, 84, 130, 137, 138)
Sharp-Syndrom	(26, 81, 139, 140)
Rheumatoide Arthritis (RA)	(27, 141-144)
M. Bechterew	(145-148)

Eine hierauf basierende Gruppierung nach möglicherweise betroffenen Körperkompartimenten wird in Abbildung 10 (siehe S. 49) und Abbildung 11 (siehe S. 53) vorgenommen.

2.3 Der Sonderfall Zöliakie

Bei der Zöliakie – auch bezeichnet als glutensensitive Enteropathie – handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Intoleranz gegenüber Gluten, einer Gruppe von Getreideproteinen – etwa in Weizen –, zu denen bspw. Gliadine zählen (29, 149-152). Es kommt zur glutenbedingten Bildung von Autoantikörpern (29, 151-154). Dennoch werden an Zöliakie erkrankte Personen in dieser Arbeit nicht als NGA-Patienten verstanden und separat klassifiziert (siehe Kap. 2.1.2, S. 16 f. und Kap. 3., S. 22 ff.). Die Einordnung als „inflammatory disease with autoimmune features“² durch KAHALY *et al.* beschreibt treffend diese differenzierte Sichtweise (29). Eine konsequente Glutenkarenz bei der Ernährung sollte eingehalten werden (29, 150). Vor allem die Bestimmung von Transglutaminase-IgA nimmt in der Diagnostik eine maßgebliche Rolle ein (29, 151, 155). Bei einem selektiven IgA-Mangel muss jedoch mitunter auf den Nachweis von Transglutaminase-IgG zurückgegriffen werden (156). Familiäre Häufungen des Krankheitsbildes sind bekannt, wobei in diesem Zusammenhang besonders auf den Einfluss von HLA-DQ2 und HLA-DQ8 verwiesen werden muss (152, 153, 157, 158).

Mit einer Zöliakie können verschiedene NGAs wie auch autoimmune Endokrinopathien wie etwa Diabetes mellitus Typ 1 oder autoimmune Schilddrüsenerkrankungen vergesellschaftet sein (29, 150, 152, 159, 160). Von daher sollte die Zöliakie im Zusammenhang mit diesen Krankheiten immer mitbedacht werden. Ferner sollte stets auf eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu klinisch ähnlichen Krankheitsbildern wie etwa einer Weizenallergie oder einer Unverträglichkeit gegenüber Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) mancher Getreide vorgenommen wird (161-164).

2.4 Fazit für die folgenden Auswertungen

Es liegt ein ausgesprochen heteromorpher Katalog an nichtglandulären Krankheitsentitäten vor. Besonders Krankheitsbilder, die das Hautintegument betreffen, sind in diesem merklich vertreten.

² siehe: KAHALY, FROMMER, SCHUPPAN (2018): S. 1.

3. **Material und Methoden**

Grundlage der praktischen Arbeit stellt die systematische retrospektive Auswertung vorliegender Akten zu Menschen dar, welche die Sprechstunde von [REDACTED] [REDACTED] aufgesucht haben.

Fachlicher Schwerpunkt dieser endokrinologischen Ambulanz, [REDACTED] [REDACTED] stellt die Diagnostik, Behandlung und fortlaufende Betreuung von Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und anderen autoimmunen Endokrinopathien – auch und gerade im Rahmen von PAS – dar. Besonderer Wert wird dabei auch auf die Untersuchung und Langzeitbeobachtung von Angehörigen dieser glandulär erkrankter Personen gelegt. Auf diese Weise konnten seit dem Jahr 1999 große Datenmengen zusammengetragen werden, die vielfältige differenzierte Einblicke in die familiäre Verflechtung von PGA, MGA2, MGA und eben auch NGA gewähren. Ferner stellt diese Sprechstunde auch einen Anlaufpunkt für Familien mit Zöliakie-Erkrankten dar; seit Jahren besteht eine enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit mit [REDACTED] [REDACTED]

Sobald bei Personen ärztlicherseits eine NGA diagnostiziert wurde, wurden diese – vorausgesetzt, dass darüber hinaus keine endokrine Autoimmunerkrankung vorlag oder zu einem späteren Zeitpunkt auftrat – als NGA-Patienten erfasst. Als Angehörige wurden alle Personen, bei denen eine verwandtschaftliche Verbindung zu den NGA-Patienten gesichert werden konnte – biologischer wie auch nichtbiologischer Art – eingeschlossen. Diese beiden Gruppen bilden zusammen das erstellte Register, dass in seiner Gesamtheit die Basis für alle durchgeführten Auswertungen darstellt.

Bei der Benutzung der Termini „Patient“ und „Angehöriger“ ist Folgendes zu beachten: Während im allgemeinen Ambulanzalltag häufig PGA-erkrankte Personen als zentrale „Patienten“ ihrer Familien wahrgenommen werden (2, 3, 10, 18, 21), werden in dieser Arbeit ausschließlich NGA-erkrankte Personen als Patienten verstanden. Alle anderen Personen des Registers werden somit als deren Angehörige betrachtet.

In die Analyse wurden alle NGA-Patienten und deren Angehörigen, die sich zwischen dem 27.10.1999 und dem 19.06.2018 in der Autoimmunitätssprechstunde von [REDACTED]

vorstellten, konsequent aufgenommen. Die Akten sind handschriftlich geführt und enthalten in der Regel einen Anamnesebogen, auf welchem nähere Angaben zur aktuellen Symptomatik, den Diagnosen und der Krankengeschichte sowie dem aktuellen therapeutischem Prozedere dokumentiert sind.

Des Weiteren sind allgemeine, personenbezogene Daten wie Alter, Geschlecht oder Zugehörigkeit zu einer in der Sprechstunde bekannten Familie dokumentiert. Falls vorliegend sind auch die Befundberichte von angeordneten Laboruntersuchungen, bildgebenden Verfahren, interdisziplinären Konsiliaruntersuchungen und vergangenen therapeutischen Maßnahmen wie Operationen oder Endoskopien mit aufbewahrt. Kopien der Anamnesebögen werden zudem separat in Ordnern abgeheftet, sodass mithilfe dieser Abschriften auch Aussagen über Personen, deren Akten nicht mehr auffindbar sind, getroffen werden können. Falls vorhanden wurde auch auf weitere archivierte Unterlagen oder Vermerke zugegriffen, um die Datenlage Fall für Fall möglichst zu komplettieren.

Über die für diese Arbeit gesammelten und ausgewerteten Variablen gibt Tabelle 2 im Einzelnen Auskunft, auch bzgl. der zugrundeliegenden Skalenniveaus (165, 166).

Tabelle 2:

Erfasste Daten nach Skalenniveau	
<u>Variable</u>	<u>zugrundeliegend</u>
Kategorie (NGA-Patient / Angehöriger); Vorliegen einer Akte; einmalige bzw. mehrmalige Vorstellung in der Sprechstunde; Geschlecht; aktueller Raucherstatus (aktueller Nikotinabusus); Allergianamnese; Diagnosen; Familienzugehörigkeit inkl. verwandtschaftlicher Beziehung	Nominalskala
Anzahl von Erkrankungen bei einer Person	Ordinalskala
Geburtsdatum; Datum des Vorstellungstermins; Jahr der Erstdiagnose einer NGA	Intervallskala
Personenalter zum Vorstellungstermin; mittleres Erkrankungsalter (auf eine NGA bezogen)	Verhältnisskala

Bei NGA-Patienten und Angehörigen wurden folgende Krankheiten im Rahmen der ärztlichen Anamneseerhebung und weiterführenden Untersuchung erfasst (siehe Tab. 3; vgl. ferner (3, 18)). Eine Bezeichnung von Angehörigen als „gesund“ meint demnach, dass keine dieser Erkrankungen bei ihnen vorlagen und schließt nicht aus, dass medizinische Probleme anderer Entitäten bestanden.

Tabelle 3:

Anamnestisch erfragte und erfasste Krankheitsbilder	
<u>Glanduläre Autoimmunerkrankungen</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunthyreopathien (AIT): <ul style="list-style-type: none"> • M. Basedow • Hashimoto-Thyreoiditis - Diabetes mellitus Typ 1 	<ul style="list-style-type: none"> - M. Addison - Hypogonadismus - Hypoparathyreoidismus - Hypopituitarismus
<u>Nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen (NGAs)</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - Chronische Autoimmungastritis - Perniziöse Anämie - Autoimmunhepatitis - Colitis ulcerosa - M. Crohn - Sarkoidose - Myasthenia gravis - IgA-Nephropathie - Vitiligo - Alopezie - Urtikaria - Atopische Dermatitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis - Pemphigus vulgaris - Sjögren-Syndrom - Raynaud-Phänomen - Sklerodermie - Dermatomyositis - Systemischer Lupus erythematodes - Antiphospholipidsyndrom - Sharp-Syndrom - Rheumatoide Arthritis - M. Bechterew
<u>Zöliakie</u> (siehe Kap. 2.3, S. 21)	

Zur weiteren sprachlichen Vereinfachung wird, wenn von glandulärer oder nichtglandulärer Affektion gesprochen wird, nur auf Erkrankungen des autoimmunen Spektrums Bezug genommen (siehe auch Kap. 2.1.2, S. 16 f.).

Die erhobenen Daten wurden in einer zusammenhängenden digitalen Übersichts- und Auswertungstabelle erfasst, sodass alle verfügbaren Informationen in einer einheitlichen Art und Weise ausgewertet werden konnten. Die computergestützte Datenauswertung mit Microsoft Excel – worauf auch in dieser Arbeit zurückgegriffen wurde – ist erprobt (167, 168). Zur genauen Beleuchtung der Altersverteilung wurden Minimum, Maximum und die dadurch gegebene Spannweite (Range) sowie arithmetisches Mittel, Quartile inklusive Median und Interquartilsabstand (IQA) ermittelt und Boxplot-Diagramme angefertigt (166, 169, 170). Bei der Quartilsberechnung wie auch ihrer Darstellung in Boxplot-Form wurde durchgehend die Berechnungsvariante „QUARTILE.INKL“ verwendet (171). Als Ausreißer wurden jeweils diejenigen Werte interpretiert, die entweder ausgehend vom ersten Quartil um mehr als den 1,5-fachen Interquartilsabstand tiefer lagen oder ausgehend vom dritten Quartil um mehr als den 1,5-fachen Interquartilsabstand höher lagen (166, 169).

Die Berechnung des Personalters erfolgte tagesgenau bei Kenntnis von Geburts- und Vorstellungsdatum. Hingegen konnte das errechnete mittlere Erkrankungsalter der unterschiedlichen NGAs nur jahresgenau angegeben werden, da bei der Anamnese lediglich die Jahre der Erstdiagnosen erhoben wurden.

Dementsprechend konnte eine Auswertung des Gesamtkollektivs, des NGA-Patientenkollektivs wie auch des Angehörigenkollektivs erfolgen, wobei eine detaillierte Gruppierung der Angehörigen vorgenommen wurde (siehe Kap. 4.3, S. 33 ff.).

4. Ergebnisse

4.1 Das Gesamtkollektiv – NGA-Patienten und ihre Angehörigen

4.1.1 Vorliegende Unterlagen

Bei den nachfolgenden Auswertungen wird jeweils vom letzten Vorstellungstermin mit allen zu diesem Zeitpunkt erhobenen Informationen ausgegangen.

Bei 293 der insgesamt 379 Personen des Gesamtkollektivs konnte auf Untersuchungsakten zurückgegriffen werden; in 86 Fällen waren keine Akten mehr auffindbar.

4.1.2 Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung

Tabelle 4:

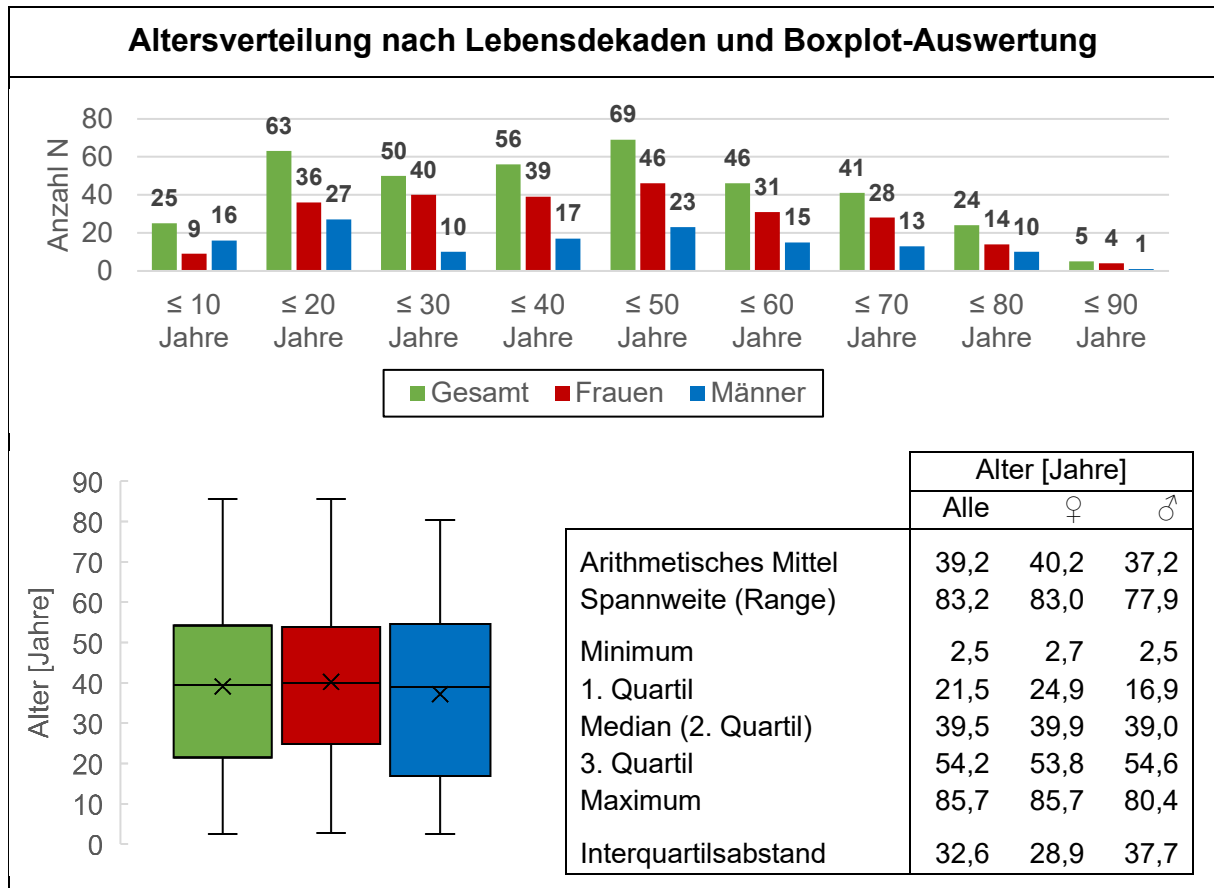
Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung			
Anzahl	Gesamt	Frauen	Männer
Einmalige Vorstellung in der Sprechstunde	253	159	94
Mehrmalige Vorstellung in der Sprechstunde	126	88	38
Summe	379	247	132

Im Gesamtkollektiv überwiegen demnach mit 253 Personen (66,8 %) diejenigen, die sich nur einmalig in der Sprechstunde vorgestellt haben, gegenüber den 126 Personen (33,2 %), die mehrfach kamen.

Der Anteil der Frauen im Gesamtkollektiv übertrifft mit 247 Personen (65,2 %) den der Männer mit 132 Personen (34,8 %).

4.1.3 Altersverteilung

Abbildung 1:



4.1.4 Rauchverhalten und Allergiediagnostik

Tabelle 5:

Aktueller Nikotinabusus und Allergiediagnostik				
Erhobener Parameter		Gesamt	Frauen	Männer
Aktueller Nikotinabusus	ja	78	58	20
	nein	282	177	105
	keine Daten	19	12	7
Allergiediagnostik	positiv	187	138	49
	negativ	174	99	75
	keine Daten	18	10	8

4.2 Das NGA-Patientenkollektiv

4.2.1 Vorliegende Unterlagen

Bei den nachfolgenden Auswertungen wird jeweils vom letzten Vorstellungstermin mit allen zu diesem Zeitpunkt erhobenen Informationen ausgegangen.

Bei 100 der insgesamt 134 Personen des NGA-Patientenkollektivs konnte auf Untersuchungsakten zurückgegriffen werden; in 34 Fällen waren keine Akten mehr auffindbar.

4.2.2 Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung

Tabelle 6:

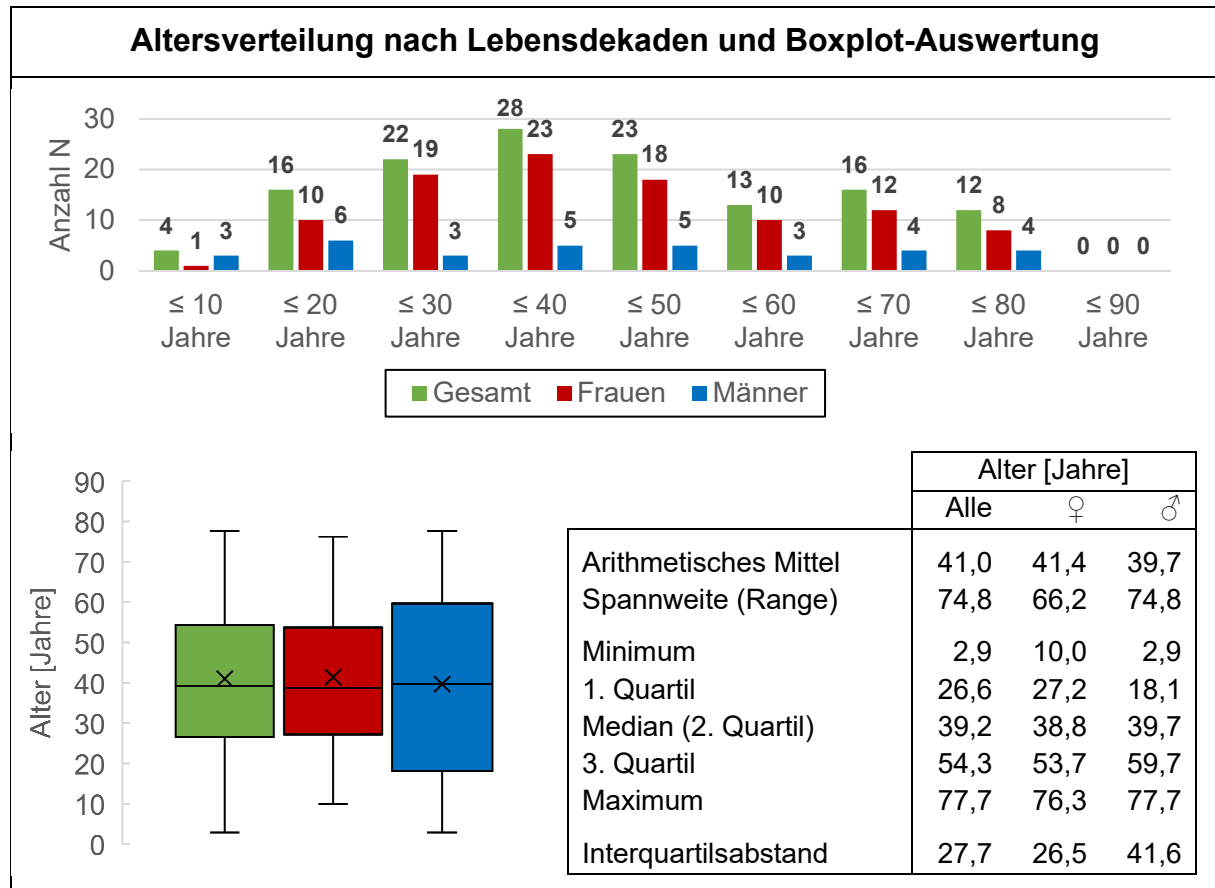
Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung			
Anzahl	Gesamt	Frauen	Männer
Einmalige Vorstellung in der Sprechstunde	110	81	29
Mehrmalige Vorstellung in der Sprechstunde	24	20	4
Summe	134	101	33

Die Betrachtung des NGA-Patientenkollektivs zeigt, dass eine große Mehrheit nur einmalig vorstellig war, nämlich 110 Personen (82,1 %). Hingegen kamen 24 NGA-Erkrankte (17,9 %) mehrmalig.

Der Gynäkotropie-Effekt ist hier größer als im Gesamtkollektiv: Das NGA-Patientenkollektiv setzt sich aus 101 Frauen (75,4 %) und 33 Männern zusammen (24,6 %).

4.2.3 Altersverteilung

Abbildung 2:



4.2.4 Rauchverhalten und Allergiediagnostik

Tabelle 7:

Aktueller Nikotinabusus und Allergiediagnostik				
Erhobener Parameter		Gesamt	Frauen	Männer
Aktueller Nikotinabusus	ja	25	21	4
	nein	98	73	25
	keine Daten	11	7	4
Allergiediagnostik	positiv	78	64	14
	negativ	47	31	16
	keine Daten	9	6	3

4.2.5 NGA-Krankheitskonstellationen

Tabelle 8:

Akkumulation von NGAs			
Anzahl (N) vorliegender NGAs	Gesamt	Frauen	Männer
N = 1	108	80	28
N = 2	23	19	4
N = 3	3	2	1

Eine genaue Aufzählung aller vorliegenden NGA-Krankheitskonstellationen befindet sich in der supplementären Tabelle S1 (siehe S. i f.).

4.2.6 Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass bei allen 134 NGA-Patienten zusammen genommen 163 NGAs (= 108 + (2 x 23) + (3 x 3)) vorliegen.

Nachfolgend ist die Anzahl N der jeweiligen NGA und das mittlere Erkrankungsalter angegeben, welches aus den Daten aller NGA-Patienten mit erfasstem Jahr der Erst-diagnose (ED) dieser NGA arithmetisch gemittelt wurde (siehe Tab. 9).

Tabelle 9:

Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter									
Nichtglanduläre Autoimmun-erkrankung (NGA)	Gesamt			Frauen			Männer		
	N	ED-Jahr be-kannt bei	Mittleres Er-krankungs-alter [Jahre]	N	ED-Jahr be-kannt bei	Mittleres Er-krankungs-alter [Jahre]	N	ED-Jahr be-kannt bei	Mittleres Er-krankungs-alter [Jahre]
CAG	18	18	49	15	15	50	3	3	42
AIH	7	7	38	7	7	38	0	–	–
Colitis ulcerosa	2	1	24	0	–	–	2	1	24

Tabelle 9: (Fortsetzung)

Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter									
Nichtglanduläre Autoimmun-erkrankung (NGA)	Gesamt			Frauen			Männer		
	N	ED-Jahr be- kannt bei	Mittleres Er- krankungs- alter [Jahre]	N	ED-Jahr be- kannt bei	Mittleres Er- krankungs- alter [Jahre]	N	ED-Jahr be- kannt bei	Mittleres Er- krankungs- alter [Jahre]
M. Crohn	4	3	29	4	3	29	0	–	–
Sarkoidose	4	4	26	2	2	22	2	2	29
Myasthenia gravis	1	0	k. A.	1	0	k. A.	0	–	–
IgA-Nephropathie	1	1	45	0	–	–	1	1	45
Vitiligo	15	12	37	9	7	34	6	5	40
Alopezie	15	14	32	13	12	36	2	2	4
Urtikaria	6	6	34	6	6	34	0	–	–
AD	40	25	12	27	18	13	13	7	10
Psoriasis	11	10	28	8	8	30	3	2	20
Sjögren-Syndrom	9	9	39	8	8	35	1	1	72
RP	1	0	k. A.	1	0	k. A.	0	–	–
Dermatomyositis	1	1	34	1	1	34	0	–	–
SLE	9	7	34	9	7	34	0	–	–
Sharp-Syndrom	1	1	46	0	–	–	1	1	46
RA	16	14	50	11	10	50	5	4	50
M. Bechterew	2	2	28	2	2	28	0	–	–
Alle NGAs	163	135		124	106		39	29	

Es lagen keine Fälle einer Perniziösen Anämie im untersuchten NGA-Patientenkollektiv vor.

Personen mit Pemphigus vulgaris, Sklerodermie oder Antiphospholipidsyndrom gibt es im gesamten Register nicht.

4.2.7 Detailauswertung der einzelnen NGAs

Analyse epidemiologischer Einzelheiten: siehe supplementäre Tabelle S2 (S. iii ff.).

4.2.8 Vorstellung von Angehörigen der NGA-Patienten

Während sich ein Teil der NGA-Patienten als alleiniges Mitglied ihrer Familien in die Sprechstunde begaben, waren bei anderen NGA-Patienten auch deren Familienangehörige in der Sprechstunde bekannt, untersucht und erfasst. Tabelle 10 zeigt die fraktionelle Verteilung. Die 89 NGA-Patienten mit in der Sprechstunde bekannten Familienangehörigen stammen aus insgesamt 70 Familien.

Eine differenzierte quantitative Erfassung der genauen Verwandtschaftsverhältnisse erfolgt in Kapitel 4.7 (siehe S. 46 f.).

Tabelle 10:

Vorstellung von Angehörigen der NGA-Patienten			
Kategorie	Gesamt	Frauen	Männer
NGA-Patienten ohne Familienvorstellung	45	37	8
NGA-Patienten mit Familienvorstellung	89	64	25
Summe	134	101	33

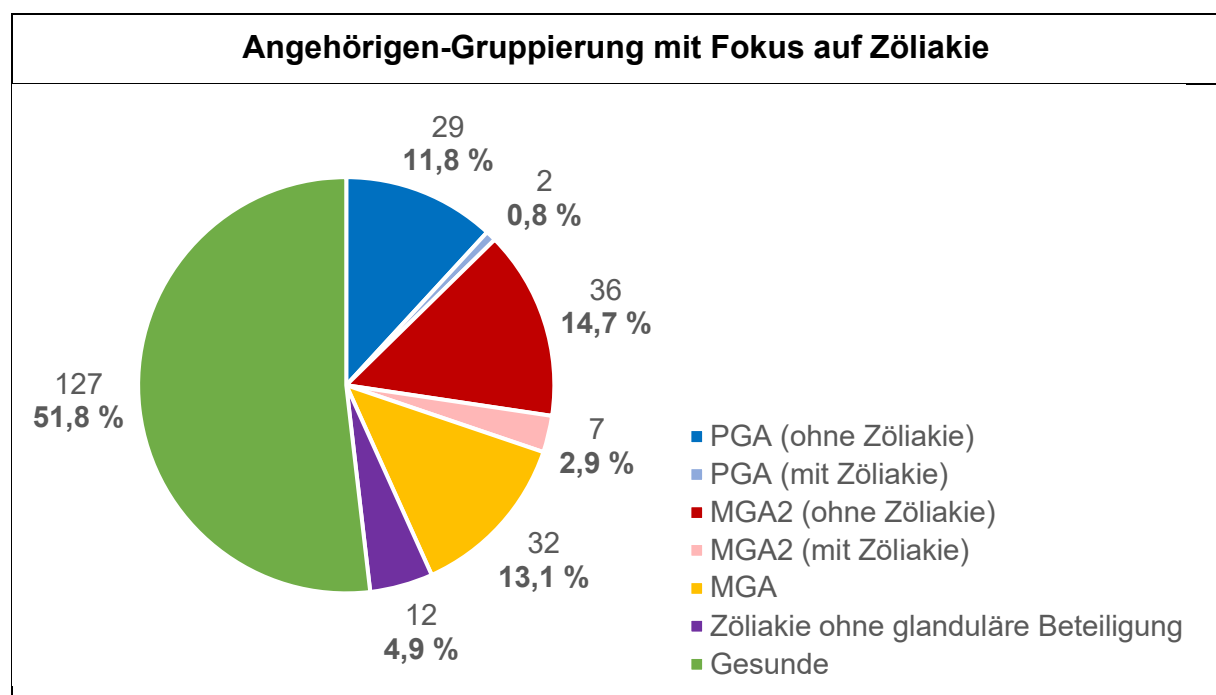
4.3 Gruppierung der Angehörigen

Der Anteil der Angehörigen am insgesamt 379 Personen zählenden Register beträgt 245 Personen, was 64,6 % entspricht.

Grundsätzlich gilt es zu differenzieren, ob es sich hierbei um – bezogen auf die erfassten Krankheitsbilder – gesunde oder erkrankte Angehörige handelt. Die letzte Gruppe ist noch weiter in PGA-, MGA2- und MGA-Erkrankte sowie in Angehörige mit Zöliakie ohne glanduläre Affektion zu unterteilen. Bei den PGA- und MGA2-Erkrankten ist der Anteil der ebenfalls an Zöliakie leidenden Personen hervorgehoben (siehe Abb. 3).

In dieser grafischen Darstellung ist zu erkennen, dass etwas mehr als die Hälfte der Angehörigen als gesund einzustufen ist. 106 Angehörige (43,3 %) weisen hingegen eine autoimmune glanduläre Erkrankung auf.

Abbildung 3:



Insgesamt sind 21 Angehörige (8,6 %) an Zöliakie erkrankt.

Von den beiden PGA-Erkrankten mit Zöliakie weist eine Person neben der polyglandulären Autoimmunität lediglich Zöliakie auf, während die andere des Weiteren auch an drei NGAs leidet.

Unter den sieben MGA2-Erkrankten mit Zöliakie liegt bei sechs Personen neben der monoglandulären Autoimmunerkrankung nur Zöliakie vor, bei der verbleibenden Person sind drei NGAs zusätzlich diagnostiziert worden.

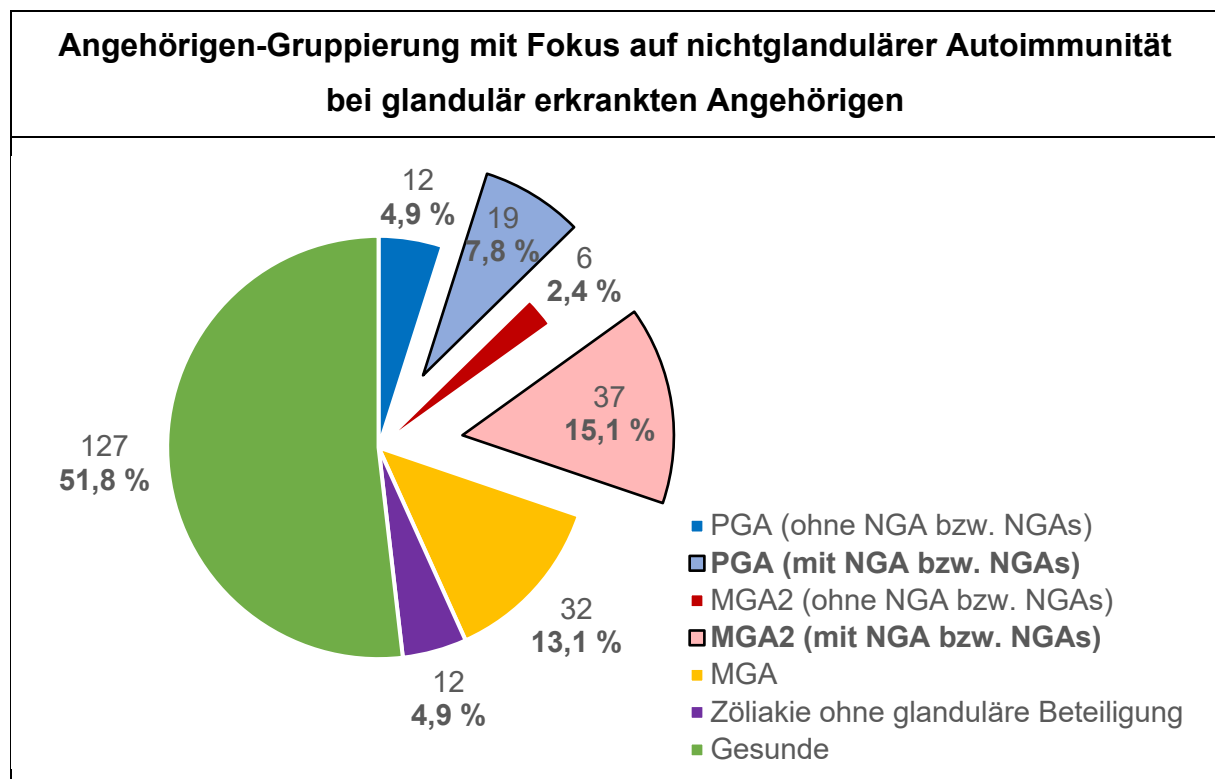
Bei den zwölf Angehörigen mit Zöliakie ohne glanduläre Affektion stellt bei zehn Angehörigen die Zöliakie die alleinige Diagnose dar, während bei zweien jeweils noch eine NGA vorliegt.

Die genauen Krankheitskonstellationen aller 21 Angehörigen mit Zöliakie sind in der supplementären Tabelle S3 (siehe S. vi) aufgeführt.

Betrachtet man die 31 PGA- und die 43 MGA2-erkrankten Angehörigen, liegt bei 19 PGA- und bei 37 MGA2-erkrankten Angehörigen des Weiteren auch mindestens eine NGA vor (siehe Abb. 4). Die anderen sechs MGA2-betroffenen Angehörigen weisen neben der endokrinen Autoimmunerkrankung nur Zöliakie vor (siehe supplementäre Tab. S3, S. vi).

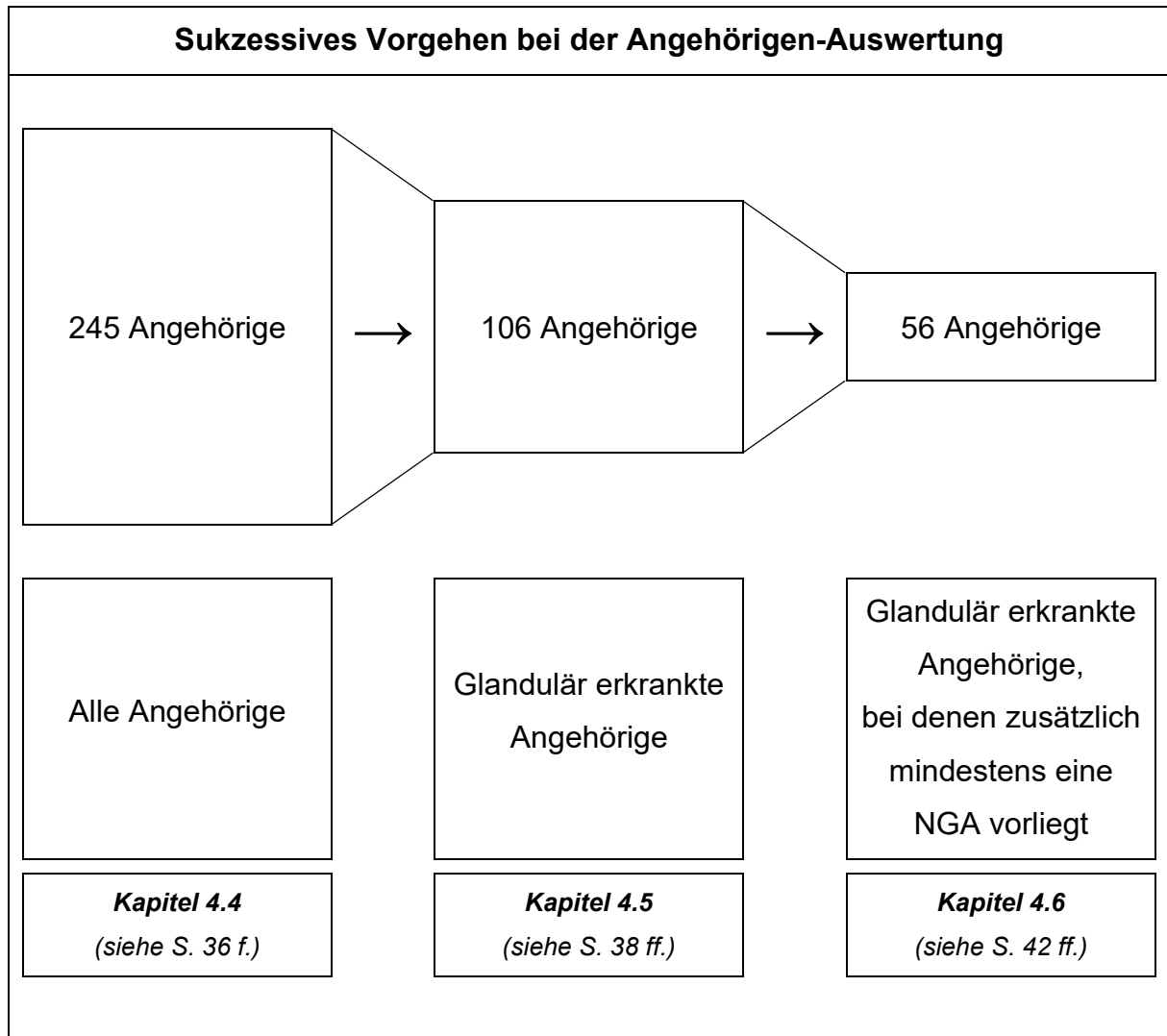
Demnach sind 56 Personen des glandulär erkrankten Angehörigenkollektivs auch von nichtglandulärer Autoimmunität betroffen, was 22,9 % aller Angehörigen entspricht.

Abbildung 4:



In den anschließenden Kapiteln erfolgt eine detaillierte Analyse mit einer schrittweisen Verzweigung des untersuchten Angehörigenkollektivs (siehe Abb. 5).

Abbildung 5:



4.4 Das gesamte Angehörigenkollektiv

4.4.1 Vorliegende Unterlagen

Bei den nachfolgenden Auswertungen wird jeweils vom letzten Vorstellungstermin mit allen zu diesem Zeitpunkt erhobenen Informationen ausgegangen.

Bei 193 der insgesamt 245 Personen des gesamten Angehörigenkollektivs konnte auf Untersuchungsakten zurückgegriffen werden; in 52 Fällen waren keine Akten mehr auffindbar.

4.4.2 Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung

Tabelle 11:

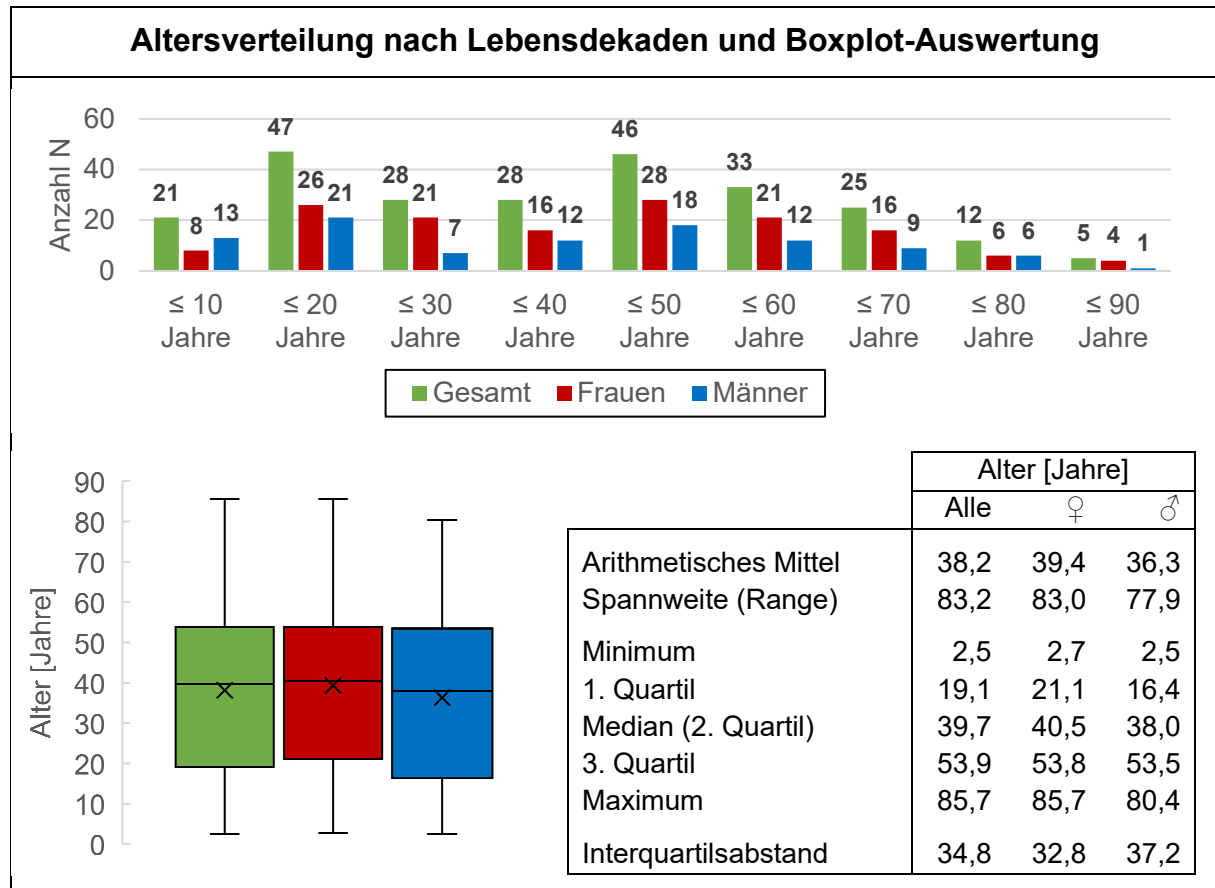
Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung			
Anzahl	Gesamt	Frauen	Männer
Einmalige Vorstellung in der Sprechstunde	143	78	65
Mehrmalige Vorstellung in der Sprechstunde	102	68	34
Summe	245	146	99

143 Personen (58,4 %) aus dem gesamten Angehörigenkollektiv kamen zu einem einzigen Termin in die Sprechstunde, 102 Personen (41,6 %) mehrmals. Dies ist eine geringere Divergenz als im NGA-Patientenkollektiv.

Auch das Geschlechterkollektiv ist mit 146 Frauen (59,6 %) und 99 Männern (40,4 %) ausgeglichener als im NGA-Patientenkollektiv.

4.4.3 Altersverteilung

Abbildung 6:



4.4.4 Rauchverhalten und Allergiediagnostik

Tabelle 12:

Aktueller Nikotinabusus und Allergiediagnostik				
Erhobener Parameter		Gesamt	Frauen	Männer
Aktueller Nikotinabusus	ja	53	37	16
	nein	184	104	80
	keine Daten	8	5	3
Allergiediagnostik	positiv	109	74	35
	negativ	127	68	59
	keine Daten	9	4	5

4.5 Das Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen

4.5.1 Vorliegende Unterlagen

Bei den nachfolgenden Auswertungen wird jeweils vom letzten Vorstellungstermin mit allen zu diesem Zeitpunkt erhobenen Informationen ausgegangen.

Bei 95 der insgesamt 106 Personen des Kollektivs der erkrankten Angehörigen konnte auf Untersuchungsakten zurückgegriffen werden; in elf Fällen waren keine Akten mehr auffindbar.

4.5.2 Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung

Tabelle 13:

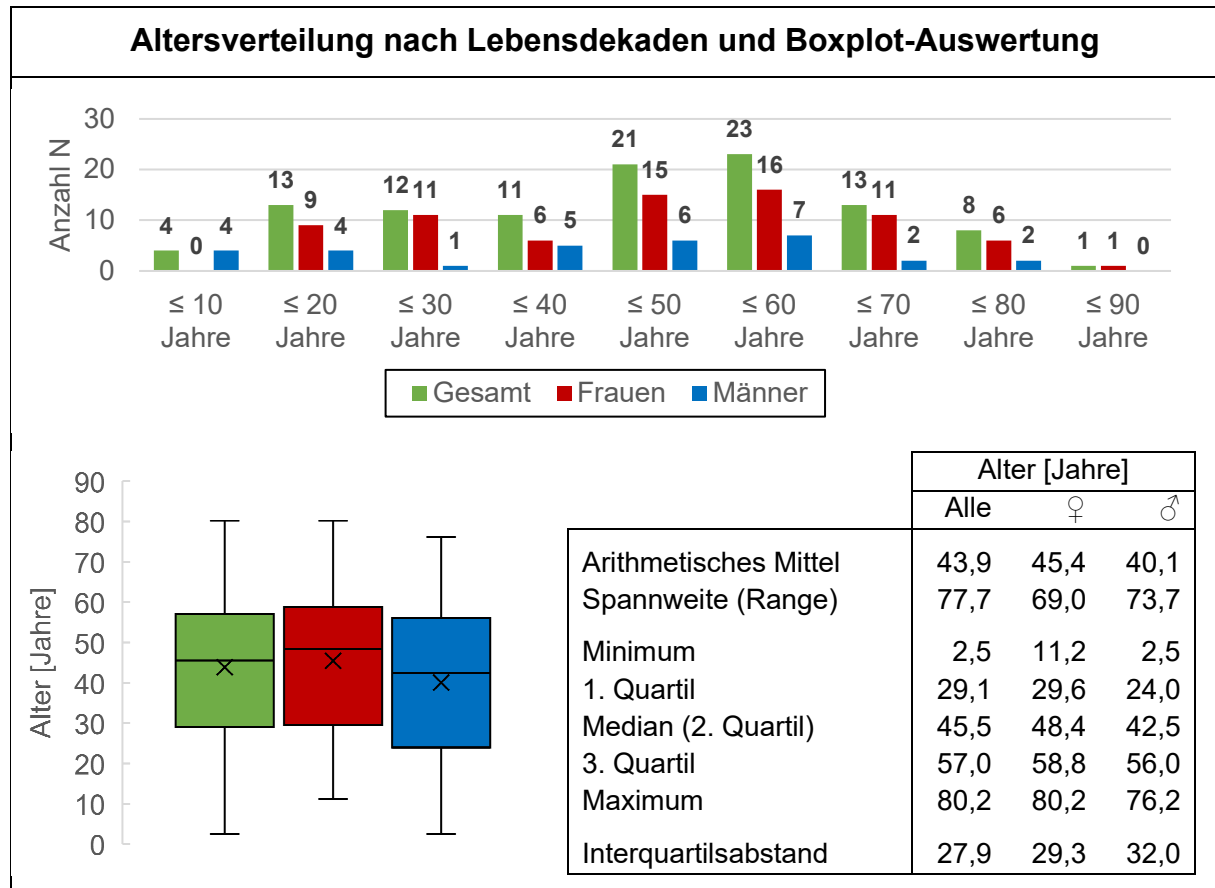
Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung			
Anzahl	Gesamt	Frauen	Männer
Einmalige Vorstellung in der Sprechstunde	31	22	9
Mehrmalige Vorstellung in der Sprechstunde	75	53	22
Summe	106	75	31

Im Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen überwiegen mit 75 Personen (70,8 %) diejenigen, die die Sprechstunde mehrfach besuchten, wohingegen 31 Personen (29,2 %) nur einmalig kamen.

Eine Gynäkotropie ist mit 75 Frauen (70,8 %) im Vergleich zu 31 Männern (29,2 %) auch in diesem Teilkollektiv nachweisbar.

4.5.3 Altersverteilung

Abbildung 7:



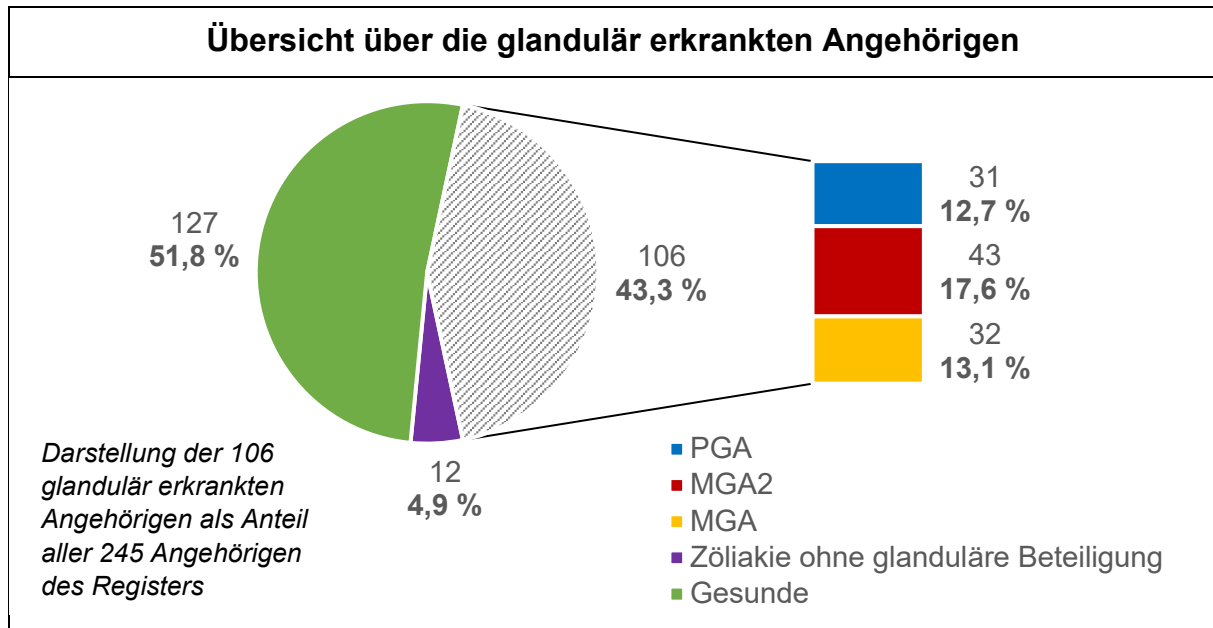
4.5.4 Rauchverhalten und Allergiediagnostik

Tabelle 14:

Aktueller Nikotinabusus und Allergiediagnostik				
Erhobener Parameter		Gesamt	Frauen	Männer
Aktueller Nikotinabusus	ja	22	20	2
	nein	84	55	29
	keine Daten	0	0	0
Allergiediagnostik	positiv	50	38	12
	negativ	56	37	19
	keine Daten	0	0	0

4.5.5 Glanduläre Krankheitskonstellationen

Abbildung 8:



Die 31 PGA-erkrankten Angehörigen weisen die nachfolgend genannten glandulären Autoimmunerkrankungen auf (siehe Tab. 15). Die konkreten PGA-Krankheitskonstellationen sind in der supplementären Tabelle S4 dargestellt (siehe S. vii f.).

Tabelle 15:

Glanduläre Autoimmunerkrankungen der PGA-erkrankten Angehörigen			
Glanduläre Autoimmunerkrankung	Gesamt	Frauen	Männer
Autoimmunthyreopathien (AIT):			
- M. Basedow	11	8	3
- Hashimoto-Thyreoiditis	20	13	7
Diabetes mellitus Typ 1	25	18	7
M. Addison	2	0	2
Hypogonadismus	9	5	4
Hypoparathyreoidismus	1	0	1
Hypopituitarismus	0	0	0
Summe	68	44	24

Bei den 43 MGA2-erkrankten Angehörigen liegen jeweils folgende monoglanduläre autoimmune Affektionen vor (siehe Tab. 16); das 32 Personen große Subkollektiv der MGA-erkrankten Angehörigen untergliedert sich wie folgt (siehe Tab. 17):

Tabelle 16:

Glanduläre Autoimmunerkrankungen der MGA2-erkrankten Angehörigen			
Glanduläre Autoimmunerkrankung	Gesamt	Frauen	Männer
Autoimmunthyreopathien (AIT):			
- M. Basedow	11	10	1
- Hashimoto-Thyreoiditis	31	22	9
Diabetes mellitus Typ 1	1	0	1
M. Addison	0	0	0
Hypogonadismus	0	0	0
Hypoparathyreoidismus	0	0	0
Hypopituitarismus	0	0	0
Summe	43	32	11

Tabelle 17:

Glanduläre Autoimmunerkrankungen der MGA-erkrankten Angehörigen			
Glanduläre Autoimmunerkrankung	Gesamt	Frauen	Männer
Autoimmunthyreopathien (AIT):			
- M. Basedow	5	4	1
- Hashimoto-Thyreoiditis	22	16	6
Diabetes mellitus Typ 1	5	2	3
M. Addison	0	0	0
Hypogonadismus	0	0	0
Hypoparathyreoidismus	0	0	0
Hypopituitarismus	0	0	0
Summe	32	22	10

4.6 Das Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität

4.6.1 Vorliegende Unterlagen

Bei den nachfolgenden Auswertungen wird jeweils vom letzten Vorstellungstermin mit allen zu diesem Zeitpunkt erhobenen Informationen ausgegangen.

Bei 51 der insgesamt 56 Personen des Kollektivs der erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität konnte auf Untersuchungsakten zurückgegriffen werden; in fünf Fällen waren keine Akten mehr auffindbar.

4.6.2 Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung

Tabelle 18:

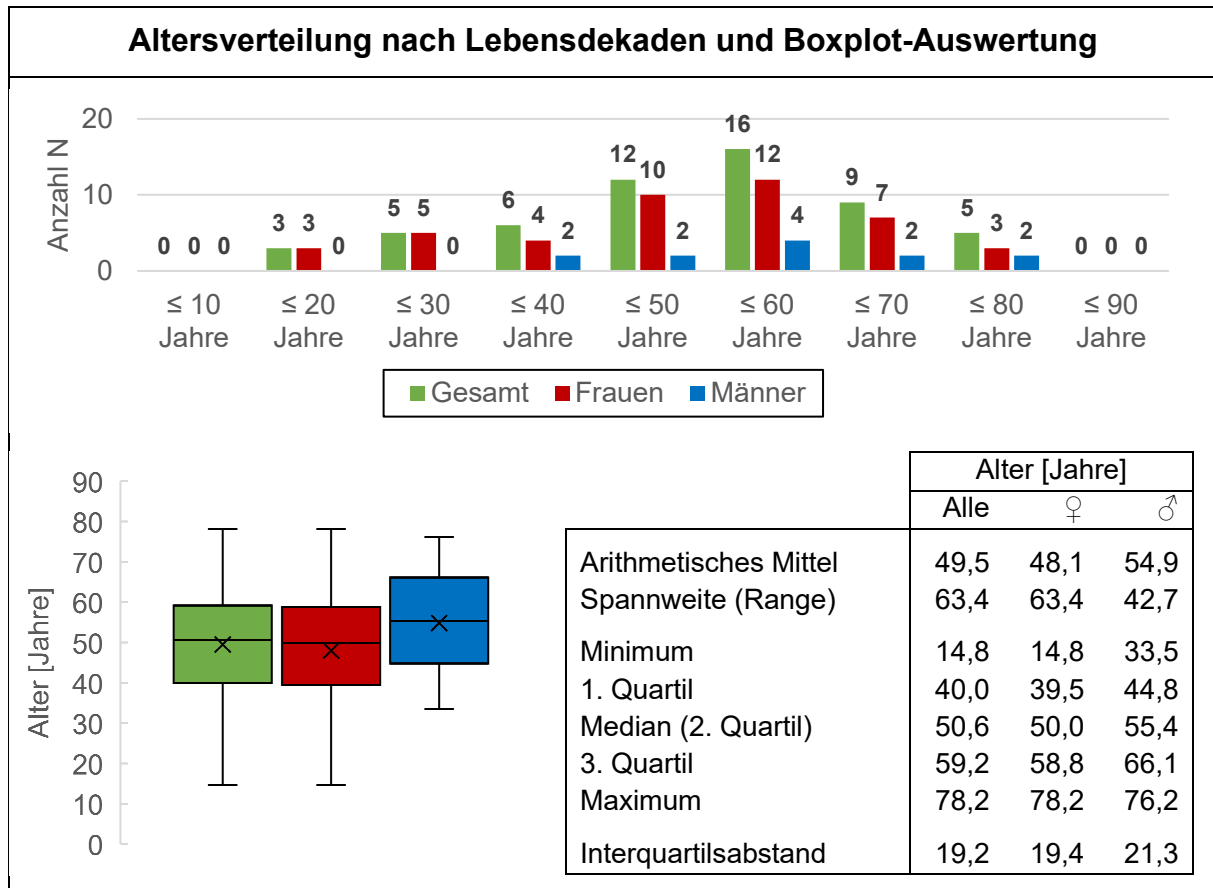
Häufigkeit der Vorstellung und Geschlechterverteilung			
Anzahl	Gesamt	Frauen	Männer
Einmalige Vorstellung in der Sprechstunde	7	7	0
Mehrmalige Vorstellung in der Sprechstunde	49	37	12
Summe	56	44	12

Eine klare Mehrheit von 49 Personen (87,5 %) dieses Teilkollektivs war mehr als einmal vorstellig; 7 Personen (12,5 %) nur ein einziges Mal.

Mit 44 Frauen (78,6 %) gegenüber 12 Männern (21,4 %) ist auch in diesem Teilkollektiv eine Gynäkotropie erkennbar.

4.6.3 Altersverteilung

Abbildung 9:



4.6.4 Rauchverhalten und Allergieanamnese

Tabelle 19:

Aktueller Nikotinabusus und Allergieanamnese				
Erhobener Parameter		Gesamt	Frauen	Männer
Aktueller Nikotinabusus	ja	11	10	1
	nein	45	34	11
	keine Daten	0	0	0
Allergieanamnese	positiv	32	25	7
	negativ	24	19	5
	keine Daten	0	0	0

4.6.5 NGA-Krankheitskonstellationen

Tabelle 20:

Akkumulation von NGAs			
Anzahl (N) vorliegender NGAs	Gesamt	Frauen	Männer
N = 1	28	23	5
N = 2	17	13	4
N = 3	10	7	3
N = 5	1	1	0

Eine genaue Aufzählung aller vorliegenden NGA-Krankheitskonstellationen befindet sich in der supplementären Tabelle S5 (siehe S. ix f.).

4.6.6 Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter

Aus Tabelle 20 geht hervor, dass bei den 56 NGA-erkrankten Angehörigen zusammen genommen 97 NGAs ($= 28 + (2 \times 17) + (3 \times 10) + (5 \times 1)$) vorliegen.

Nachfolgend ist die Anzahl N der jeweiligen NGA und das mittlere Erkrankungsalter angegeben, welches aus den Daten aller Angehörigen mit erfasstem Jahr der Erstdiagnose (ED) dieser NGA arithmetisch gemittelt wurde (siehe Tab. 21).

Tabelle 21:

Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter									
Nichtglanduläre Autoimmun-erkrankung (NGA)	Gesamt			Frauen			Männer		
	N	ED-Jahr be-kannt bei	Mittleres Er-krankungs-alter [Jahre]	N	ED-Jahr be-kannt bei	Mittleres Er-krankungs-alter [Jahre]	N	ED-Jahr be-kannt bei	Mittleres Er-krankungs-alter [Jahre]
CAG	28	28	49	21	21	48	7	7	53
PA	9	9	49	9	9	49	0	-	-

Tabelle 21: (Fortsetzung)

Absolute Anzahlen der einzelnen NGAs und mittleres Erkrankungsalter									
Nichtglanduläre Autoimmun-erkrankung (NGA)	Gesamt			Frauen			Männer		
	N	ED-Jahr be- kannt bei	Mittleres Er- krankungs- alter [Jahre]	N	ED-Jahr be- kannt bei	Mittleres Er- krankungs- alter [Jahre]	N	ED-Jahr be- kannt bei	Mittleres Er- krankungs- alter [Jahre]
AIH	3	3	29	3	3	29	0	–	–
M. Crohn	2	2	38	1	1	54	1	1	21
Sarkoidose	1	1	10	1	1	10	0	–	–
Vitiligo	16	16	31	12	12	32	4	4	27
Alopezie	10	10	42	7	7	43	3	3	41
Urtikaria	4	4	39	4	4	39	0	–	–
AD	5	2	35	2	1	3	3	1	66
Psoriasis	4	2	29	2	1	5	2	1	53
Sjögren-Syndrom	5	5	37	4	4	32	1	1	58
Dermatomyositis	1	1	43	1	1	43	0	–	–
SLE	4	4	26	4	4	26	0	–	–
RA	5	5	49	4	4	47	1	1	56
Alle NGAs	97	92		75	73		22	19	

Es lagen keine Fälle von Colitis ulcerosa, Myasthenia gravis, IgA-Nephropathie, Raynaud-Phänomen, Sharp-Syndrom oder M. Bechterew in diesem untersuchten Angehörigenkollektiv vor.

Personen mit Pemphigus vulgaris, Sklerodermie oder Antiphospholipidsyndrom gibt es im gesamten Register nicht.

Alle neun Personen mit Perniziöser Anämie wiesen ätiologischerseits eine CAG auf.

4.6.7 Detailauswertung der einzelnen NGAs

Analyse epidemiologischer Einzelheiten: siehe supplementäre Tabelle S6 (S. xi f.).

4.7 Verwandtschaftliche Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen

Wie bereits in Kapitel 4.2.8 (siehe S. 32) aufgeführt, gibt es 70 Familien in diesem Register. Von diesen 70 Familien haben 56 Familien einen alleinigen NGA-Patienten, 14 Familien verfügen über zwei oder mehr NGA-Patienten. Bei letzteren Familien ist derjenige NGA-Patient, der sich zuerst in der Sprechstunde vorgestellt hat, als Referenzpatient – also als Bezugspunkt für die Formulierung der Verwandtschaftsverhältnisse – gewählt.

Es schließt sich eine zweistufige Auswertung der Verwandtschaftsverhältnisse an (siehe Tab. 22, S. 47):

- (I) Familienangehörige, die selbst nicht zu der Gruppe der NGA-Patienten gehören (und somit bisher in der Rubrik der Angehörigen ausgewertet wurden). Ihre Anzahl entspricht der Personenzahl des gesamten Angehörigenkollektivs (siehe Kap. 4.4, S. 36 f.).
- (II) Familienangehörige, die selbst zu der Gruppe der NGA-Patienten gehören und eine NGA oder mehrere NGAs haben (und somit bisher in der Rubrik der NGA-Patienten ausgewertet wurden), sich jedoch nicht als erste ihrer Familien in der Sprechstunde vorgestellt haben.

Zur besseren Einordnung und Differenzierung der verwandtschaftlichen Beziehungen wurde eine Einteilung in die nachfolgend definierten Gruppen a) bis c) vorgenommen (siehe Tab. 22, S. 47).

Tabelle 22:

Verwandtschaftliche Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen				
Gruppe	Verwandtschaftliche Beziehungen	(I)	(II)	Gesamt
a)	Mutter/Vater; Tochter/Sohn; Schwester/Bruder	141	8	149
	- weiblich	89	4	93
	- männlich	52	4	56
b)	Tante/Onkel; Nichte/Neffe; Cousine/Cousin; Großmutter/Großvater; Enkelin/Enkel; Großtante/Großonkel; Großnichte/Großneffe	70	6	76
	- weiblich	45	4	49
	- männlich	25	2	27
c)	Ehefrau/Ehemann; Schwiegermutter/Schwiegervater; Schwiegertochter/Schwiegersohn; Schwägerin/Schwager; weitere weibliche bzw. männliche Angehörige	34	5	39
	- weiblich	12	5	17
	- männlich	22	0	22
Gesamtsumme		245	19	264
- Anzahl aller weiblichen Familienangehörigen		146	13	159
- Anzahl aller männlichen Familienangehörigen		99	6	105

Eine detaillierte Darstellung der vorliegenden Verwandtschaftsverhältnisse nimmt die supplementäre Tabelle S7 (siehe S. xiii ff.) vor.

5. Diskussion

5.1 Ergebnisdiskussion

Nachfolgend wird auf besonders auffällige Ergebnisse der Datenauswertung verwiesen:

Das Gesamtkollektiv – NGA-Patienten und ihre Angehörigen (siehe Kap. 4.1, S. 26 f. mit Tab. 4-5 und Abb. 1):

Es liegt ein 379 Personen zählendes Register mit überwiegendem Frauenanteil vor. Die meisten Personen kamen einmalig in die Sprechstunde. Die Altersspanne bewegt sich von 2,5 Jahren bis 85,7 Jahren bei einem arithmetischen Mittel von 39,2 Jahren. Die Mehrzahl der Personen weist keinen aktuellen Nikotinkonsum auf. Bezüglich der erhobenen Allergieanamnese zeigt sich ein Unterschied nach Geschlechtern auf: Während bei den Frauen die Allergikerinnen überwiegen, sind bei den meisten Männern keine Allergien bekannt.

Das NGA-Patientenkollektiv (siehe Kap. 4.2, S. 28 ff. mit Tab. 6-10 und Abb. 2):

134 der 379 Personen dieses Registers sind NGA-Patienten; dies entspricht einem Anteil von mehr als einem Drittel (nämlich 35,4 %). Diese 134 Personen bilden das NGA-Patientenkollektiv.

Auf drei Frauen kommt in diesem NGA-Patientenkollektiv in etwa ein Mann, von daher liegt eine deutliche Gynäkotropie vor. In aller Regel wurde die Sprechstunde von den Personen dieses Teilkollektivs nur einmalig besucht. Die jüngste Person im NGA-Patientenkollektiv ist 2,9 Jahre, die älteste 77,7 Jahre alt. Das arithmetische Mittel liegt bei 41,0 Jahren. Die meisten Personen konsumieren kein Nikotin. Mit 78 Fällen (58,2 %) weisen die meisten NGA-Patienten eine positive Allergieanamnese auf und lassen so eine erhöhte Atopieneigung vermuten. Dazu passt auch das gehäufte Vorliegen von Atopischer Dermatitis bei dieser Personengruppe. Auch die CAG und die RA sind erkennbar vertreten. Es ist auffällig, dass mit 108 Personen die allermeisten der 134 NGA-Patienten, nämlich 80,6 %, an einer einzigen NGA erkrankt sind.

Abbildung 10:

NGA-Gruppierung nach charakteristischen Manifestationsorten – NGA-Patientenkollektiv

	Haut / Mukosa	Muskulatur	Ge- lenke	Nerven- system	Augen	Gefäß- system	Blut	GIT	Leber	Nieren	Lunge	Herz
AD	N = 40											
CAG	N = 18											
RA	N = 16											
Alopezie	N = 15											
Vitiligo	N = 15											
Psoriasis	N = 11											
Sjögren-Syndrom	N = 9											
SLE	N = 9											
AIH	N = 7											
Urtikaria	N = 6											
M. Crohn	N = 4											
Sarkoidose	N = 4											
Colitis ulcerosa	N = 2											
M. Bechterew	N = 2											
Dermatomyositis	N = 1											
IgA-Nephropathie	N = 1											
Myasthenia gravis	N = 1											
RP	N = 1											
Sharp-Syndrom	N = 1											
N = 163	N = 141	N = 21	N = 66	N = 48	N = 58	N = 42	N = 10	N = 37	N = 17	N = 41	N = 41	N = 33
	86,5 %	12,9 %	40,5 %	29,4 %	35,6 %	25,8 %	6,1 %	22,7 %	10,4 %	25,2 %	25,2 %	20,2 %

Der Übersichtlichkeit halber sind bedeutsame krankheitstypische Manifestationsorte ausgewählt und vermerkt.

→ siehe Kap. 2.2 (S. 19 f.)

Mit 89 Personen (66,4 %) haben etwa zwei Drittel aller 134 NGA-Patienten Angehörige, die in diesem Register erfasst sind.

Abbildung 10 (siehe S. 49) zeigt für die einzelnen NGAs charakteristische Manifestationsorte im menschlichen Organismus. So können die unterschiedlichen Krankheitsbilder besser geordnet werden und eine gruppierte Betrachtung nach Lokalisationen wird ermöglicht. Die Zahlen in der Grafik geben an, in wie vielen Fällen das genannte Körperkompartiment betroffen sein könnte. Wie und wo genau sich die jeweiligen NGAs in den konkreten Patientenfällen äußern, war nicht Teil der Datenerhebung. Durch die Angabe charakteristischer Manifestationsorte soll die potenzielle Bandbreite der möglichen Manifestation der jeweiligen NGA im Organismus skizziert und so besser greifbar gemacht werden. Zudem soll nicht ausgeschlossen werden, dass für eine aufgeführte NGA zusätzlich auch weitere Manifestationsorte vorliegen könnten. Für entsprechende Aussagen müssten weitere anamnestische Daten erhoben und evaluiert werden.

Die Grafik zeigt, dass von allen 163 erfassten NGAs in der Gruppe der NGA-Patienten (siehe Tab. 9, S. 30 f.) besonders die Haut und Schleimhäute (mit dazugehörigen Hautanhangsgebilden) in 141 Fällen (86,5 %) denkbare Manifestationsorte darstellen. Das bedeutet, dass sich eine große Mehrheit der 163 NGAs dort zeigen können. 66-mal (40,5 %) können Gelenke betroffen sein, 58-mal (35,6 %) die Augen, 48-mal (29,4 %) das Nervensystem und 42-mal (25,8 %) das Gefäßsystem. Auch die mögliche Beteiligung von inneren Organen sollte unbedingt beachtet werden: So stellt etwa der GIT – nicht zuletzt wegen der 18 detektierten CAG-Diagnosen – mit 37 Fällen (22,7 %) ein Organsystem dar, das klinisch auffällig werden kann.

Gruppierung der Angehörigen (siehe Kap. 4.3, S. 33 ff. mit Abb. 3-5):

Der Blick auf die Angehörigen offenbart Folgendes: 127 aller 245 Angehörigen sind gesund, dies entspricht 51,8 %. Jedoch sind 106 Angehörige (43,3 %) von glandulärer Autoimmunität betroffen. Bei etwas mehr als der Hälfte von diesen, nämlich bei 56 Personen (22,9%), liegt zusätzlich zumindest eine NGA vor.

Demnach ist beinahe ein Viertel aller 245 Angehörigen von erfassten Erkrankungen des NGA-Spektrums betroffen. Auch beachtlich ist, dass 21 Angehörige (8,6 %) eine Zöliakie aufweisen.

Das gesamte Angehörigenkollektiv (siehe Kap. 4.4, S. 36 f. mit Tab. 11-12 und Abb. 6):

Die meisten aller 245 Angehörigen sind weiblichen Geschlechts und haben sich nur ein einziges Mal in der Sprechstunde vorgestellt. Die Spannweite der Altersverteilung reicht von 2,5 Jahren bis 85,7 Jahren. Es ergibt sich ein arithmetisches Mittel von 38,2 Jahren, was um knapp drei Jahre niedriger liegt als beim NGA-Patientenkollektiv. Ein deutlicher Anteil aller Angehörigen, nämlich 184 Personen (75,1 %), verneint einen Nikotinkonsum, während die Zahlen bzgl. vorliegender Allergien enger beisammen liegen: 109 Angehörige (44,5 %) weisen eine positive, 127 Angehörige (51,8 %) eine negative Allergieanamnese auf.

Das Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen (siehe Kap. 4.5, S. 38 ff. mit Tab. 13-17 und Abb. 7-8):

Hier wird die angesprochene Teilgruppe der 106 Angehörigen mit glandulärer autoimmuner Affektion näher betrachtet: Im Vergleich zu allen bisher analysierten Teilkollektiven überwiegt hier der Anteil der Personen, die mehrfach in die Sprechstunde kamen, mit 70,8 %, was 75 Personen entspricht. Auch in diesem Teilkollektiv ist eine Gynäkotropie zu konstatieren. Die Altersspanne liegt zwischen 2,5 Jahren und 80,2 Jahren. Jedoch ist das arithmetische Mittel mit 43,9 Jahren höher als im gesamten Angehörigenkollektiv. Mehrheitlich werden ein Nikotinabusus und das Vorliegen von Allergien in diesem Teilkollektiv verneint.

Die meisten der 106 Personen dieses Angehörigenkollektivs, nämlich 43 Personen, weisen eine MGA2 auf. Dies entspricht 17,6 % aller 245 Angehörigen. Mit 31 PGA-Erkrankten (12,7 % aller 245 Angehörigen) und 32 MGA-Erkrankten (13,1 % aller 245 Angehörigen) sind diese beiden Gruppen ähnlich groß.

Das Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nicht-glandulärer Autoimmunität (siehe Kap. 4.6, S. 42 ff. mit Tab. 18-21 und Abb. 9):

Unter den 56 Personen dieses Teilkollektivs ist der Anteil derer, die mehrmals zum Arztgespräch in die Sprechstunde kamen, mit 49 Personen (87,5 %) nochmals bedeutend größer. Auch hier stellen die Frauen das zahlenmäßig überwiegende Geschlecht

dar. Die Altersspannweite ist hier mit einem Minimum von 14,8 Jahren und einem Maximum von 78,2 Jahren enger gefasst, das arithmetische Mittel liegt mit 49,5 Jahren bedeutend höher als in den vorangegangenen Kollektiven. Ins Auge fällt besonders auch die Betrachtung der Männer: Mit einer Altersspanne zwischen 33,5 Jahren und 76,2 Jahren und einem arithmetischen Mittel von 54,9 Jahren liegt hier eine ältere Teilgruppe vor. Bei beiden Geschlechtern wird jeweils mehrheitlich ein aktueller Nikotinabusus verneint und das Vorliegen von Allergien bejaht. Die am häufigsten erfasste NGA stellt die CAG dar, darauf folgen Vitiligo und Alopezie. Bei 28 dieser 56 Angehörigen (50,0 %) liegt eine alleinige NGA, bei 17 (30,4 %) liegen zwei NGAs vor.

Analog zu Abbildung 10 (siehe S. 49) zeigt auch Abbildung 11 (siehe S. 53) für die Gruppe der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlicher nichtglandulärer Autoimmunität charakteristische Manifestationsorte der unterschiedlichen NGAs. Wichtig ist anzumerken, dass die aufgeführten denkbaren Manifestationsorte der einzelnen NGAs auch hier keine exakte Aussage über die bei der betrachteten Personengruppe tatsächlich betroffenen Körperkompartimente machen und dass auch weitere Manifestationsorte der aufgeführten NGAs möglich sind.

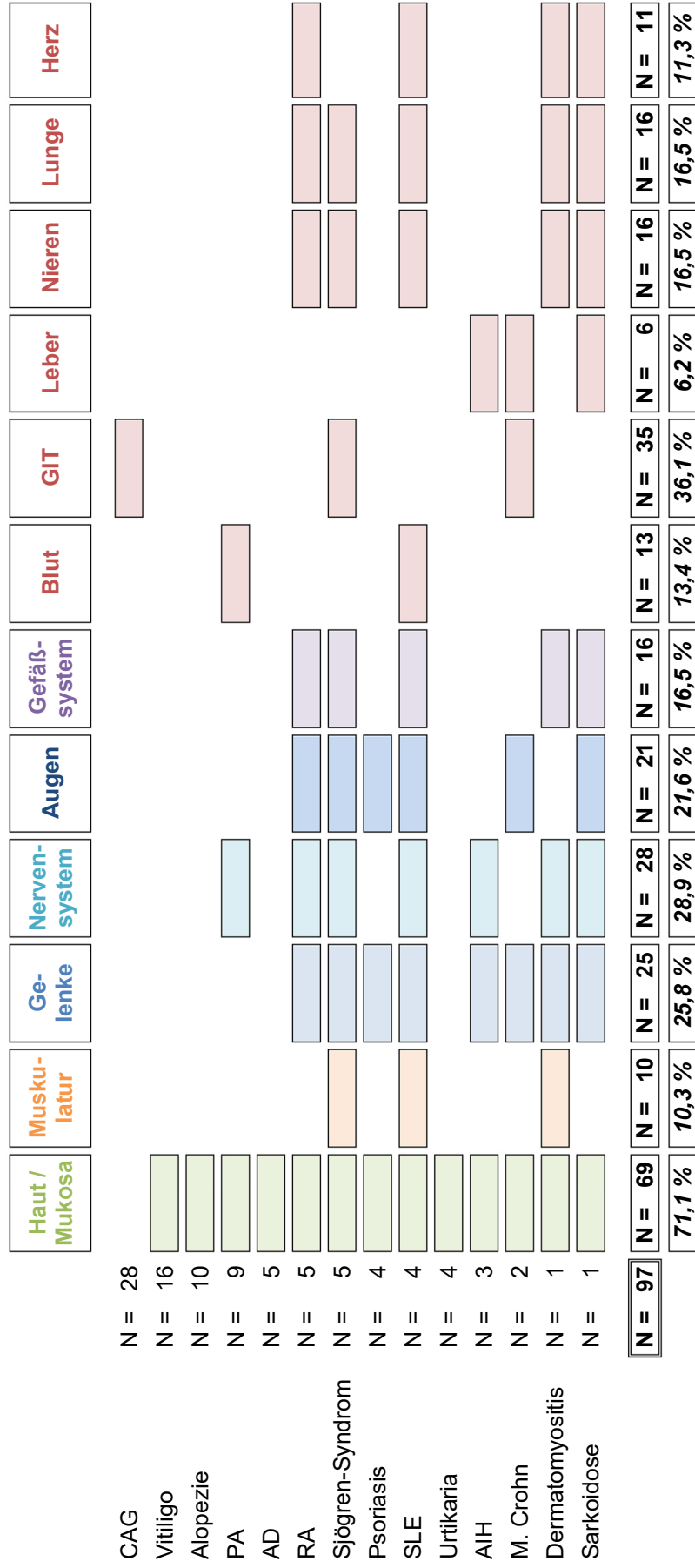
Die schematische Darstellung verdeutlicht, wie sich die möglichen Manifestationsorte im Körper bei den insgesamt 97 NGAs, die bei den glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlicher nichtglandulärer Autoimmunität vorgefunden wurden (siehe Tab. 21, S. 44 f.), verteilen: Das Hautintegument mit Mukosae (inklusive dazugehöriger Hautanhangsgebilde) kann bei 69 dieser 97 NGAs betroffen sein, was 71,1 % entspricht. Mit 35 denkbaren Fällen einer klinischen Affektion (36,1 %) fällt der GIT auf, wobei die 28 erfassten CAG-Fälle den wesentlichen Anteil ausmachen. 28-mal (28,9 %) ist das Nervensystem als Manifestationsort denkbar, 25-mal (25,8 %) trifft dies für Gelenke zu.

Verwandtschaftliche Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen
(siehe Kap. 4.7, S. 46 f. mit Tab. 22):

Vor allem engere Angehörige der NGA-Patienten sind in der geschaffenen Datenbank erfasst: So zeigt etwa der Blick auf die 245 Personen des gesamten Angehörigenkollektivs, dass 141 Personen zur Gruppe a), ungefähr halb so viele mit 70 Personen zur Gruppe b) und wiederum ungefähr halb so viele mit 34 Personen zur Gruppe c) zählen.

Abbildung 11:

NGA-Gruppierung nach charakteristischen Manifestationsorten – Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität



Der Übersichtlichkeit halber sind bedeutsame krankheitstypische Manifestationsorte ausgewählt und vermerkt.

→ siehe Kap. 2.2 (S. 19 f.)

5.2 Konsequenzen

5.2.1 Besonderheiten dieses Registers

Dieses Register kann aufgrund der Vielzahl der erfassten unterschiedlichen NGAs als Nachschlagemöglichkeit dienen und systematische Datenübersichten liefern. Im Laufe von knapp 19 Jahren entstand eine äußerst umfangreiche Datensammlung. Die Interdisziplinarität der Thematik lässt überdies eine weiterführende, vielseitige Verarbeitung der Rohdaten zu: So kann das Register als Ideengeber für weitere Recherchen und Studien fungieren und – etwa bei entsprechenden klinischen Fällen – womöglich zusammen mit publizierten Fallberichten Anhaltspunkte für das individuelle therapeutische Vorgehen liefern (172, 173).

Fanden etwa nach der ursprünglichen Intention der Datensammlung die zum NGA-Spektrum zählenden Krankheitsbilder, etwa SLE, Autoimmunhepatitis oder Myasthenia gravis, eher als Begleiterscheinungen der unterschiedlichen PAS-Typen Beachtung (2, 3, 10, 18, 21), so konnten sie durch die Fokusverlagerung dieser Arbeit als eigenständige Krankheitsentitäten besser in den Vordergrund gestellt werden. Somit konnte auch auf mögliche Zusammenhänge zu autoimmunen Endokrinopathien verwiesen werden (1-3, 9, 18, 19, 30, 32). Bleibt man bei den drei gerade aufgeführten NGAs, so kann man konkret sagen, dass mit 13 Personen (SLE), zehn Personen (Autoimmunhepatitis) respektive einer Person (Myasthenia gravis) jeweils nur eine kleine Zahl von Registerangehörigen betroffen erscheint. Jedoch zeigt sich in der Zusammenschau aller diskutierten NGAs ihre grundlegende Bedeutung und die Vielfalt der unterschiedlichen Krankheitsbilder: So sind – wie gezeigt – von allen 106 glandulär erkrankten Angehörigen 56 zusätzlich von nichtglandulärer Autoimmunität betroffen, was 52,8 % entspricht (siehe Kap. 4.3, S. 33 ff., insbesondere Abb. 4 und Abb. 5).

Dies führt vor Augen, dass das hier etablierte Register als Datensammlung vor allem einen zusammentragenden Charakter hat. Informationen zu Einzelpersonen und Familien wurden über Jahre kollektiert und geordnet, familiäre Verflechtungen wurden erfasst. Bei der Vielzahl der 23 abgefragten NGAs (siehe Tab. 3, S. 24) wurden Einzeldaten zu einem vielfältigen nichtglandulären Krankheitsspektrum gesammelt, diskutiert und ausgewertet – und können dem Endokrinologen nun als Informationsressource zurückgegeben werden.

Das geschaffene und analysierte NGA-Patienten- und Angehörigen-Register basiert auf einer besonderen Stichprobe der Bevölkerung: Die Personen wurden nicht randomisiert ausgewählt, sondern es handelt sich vornehmlich um erkrankte Menschen des endokrinologischen Fächerspektrums, die zur Diagnostik und weiteren Therapieplanung in der erwähnten Schwerpunkt-Sprechstunde vorstellig waren, bzw. um deren Familienmitglieder, die zur eigenen Risikoabschätzung kamen. Die somit vorliegende Form der Selbstselektion und daraus resultierende Verzerrungseffekte (*selection bias*) müssen unbedingt beachtet werden (174-176).

5.2.2 Chronische Autoimmungastritis sowie Perniziöse Anämie

Ein besonderes Augenmerk in diesem Register lenken die miteinander zusammenhängenden Krankheitsbilder der CAG und Perniziösen Anämie auf sich (siehe Abb. 10, S. 49 und Abb. 11, S. 53):

Die CAG stellt mit 18 Fällen im NGA-Patientenkollektiv und 28 Fällen im Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität ein häufiges Krankheitsbild dar; jeweils mit einer deutlichen Gynäkotropie. So wird die Relevanz der CAG in einem Register, das von glandulär betroffenen Angehörigen mitgeprägt ist, bekräftigt (30, 87, 88, 104, 177-179). Es weisen zehn aller 31 PGA-Erkrankten (32,3 %) dieses Registers eine CAG auf (siehe supplementäre Tab. S4, S. vii f.).

Die Perniziöse Anämie als kausale Folge eines Vitamin-B₁₂-Mangels kann eine zusätzlich hinzukommende NGA bei bereits bestehender CAG und den durch diese bedingten Magenschleimveränderungen darstellen (105, 108, 109).

Interessanterweise gab es keinerlei Fälle einer Perniziösen Anämie im NGA-Patientenkollektiv, jedoch neun Fälle als konsekutive Erkrankung bei bestehender CAG im Kollektiv der glandulär erkrankten Angehörigen. Alle neun Erkrankten sind weiblichen Geschlechts. Bezüglich dieses Registers muss jedoch berücksichtigt werden, dass aufgrund der ursprünglichen Intention der Datensammlung vor allem glandulär erkrankte Personen im Zentrum des Interesses standen, dass diese unter Umständen

mehr Diagnostik durchlaufen haben und überdies für PAS-typische Begleiterkrankungen und ihre Symptome eher sensibilisiert sein können (2, 3, 10, 18, 21). Dies könnte einen Anteil an der Divergenz des Auftauchens der Perniziösen Anämie in diesen beiden Teilkollektiven ausmachen.

Als möglicher weiterer Schritt für eine zukünftige Erweiterung des Registers würde sich auch die Datensammlung und -auswertung bzgl. neurologischer Probleme, die mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel einhergehen können, anbieten (88, 106, 107). Mit Blick auf Abbildung 10 (siehe S. 49) und Abbildung 11 (siehe S. 53) sei angemerkt, dass entsprechende neurologische Manifestationen als konsekutive Probleme einer Vitamin-B₁₂-Defizienz betrachtet wurden und so das Nervensystem als möglicher Manifestationsort nur bei der Perniziösen Anämie vermerkt wurde, wobei auch ein entsprechender Vermerk bei CAG selbst vertretbar gewesen wäre.

5.2.3 *Andere nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen*

Besonders die verschiedenen Dermatopathien kommen mit deutlichen Anzahlen in den diskutierten Teilkollektiven dieses Registers vor (siehe Tab. 9, S. 30 f. und Tab. 21, S. 44 f. sowie Abb. 10, S. 49 und Abb. 11, S. 53). Daneben können unterschiedliche innere Organe, Gelenke sowie das das Nerven- und Gefäßsystem betroffene Körperkompartimente darstellen (siehe Abb. 10, S. 49 und Abb. 11, S. 53).

Einen nach denkbaren Manifestationsorten strukturierten Überblick über die unterschiedlichen NGAs bieten die bereits erläuterten Abbildungen 10 und 11 (siehe S. 49 bzw. S. 53). Mit diesen beiden grafischen Darstellungen kann illustriert werden, wie weitgefasst das untersuchte NGA-Krankheitsspektrum ist.

5.3 Problemdiskussion

Es ist zu beachten, dass bezogen auf das erstellte Register einige methodische und inhaltliche Eigenarten und Besonderheiten vorliegen, welche die Aussagekraft der Auswertung und die daraus abgeleiteten Aussagen begrenzen. Um falschen Schlüssen vorzubeugen, gilt es unbedingt, sämtliche nachfolgend aufgeführten Aspekte bei der Gesamtbetrachtung dieses Registers und dieser Arbeit zu berücksichtigen. Gleichzeitig sollen auch Hinweise und Lösungsvorschläge gegeben werden, wie man bei zukünftigen vertiefenden Analysen vorgehen könnte.

Durch die vielen beteiligten medizinischen Fachrichtungen ist ein Informationsverlust nicht auszuschließen. Dennoch lebt ein NGA-Register von der interdisziplinären Kooperation. Zukünftig könnte man möglicherweise durch das Abarbeiten von Checklisten bei der Anamneseerhebung und bei der epikritischen Beurteilung im Anschluss an die Anforderung von Fremdbefunden erinnert werden und dies durch Abhaken bestätigen. Je nach Konstellation könnte diese vermittelnde und koordinierende Aufgabe auch Kollegen der Allgemeinmedizin zukommen, die somit den Überblick über sämtliche Diagnostik bewahren und alle anderen beteiligten Ärzte regelmäßig auf dem neuesten Stand halten könnten (180, 181).

Ein wesentliches Problem stellt die Tatsache dar, dass eine beachtliche Zahl der Untersuchungsakten nicht mehr existent und damit auch nicht auswertbar war: Bei 86 aller 379 Personen dieses Registers konnten keine Akten aufgefunden werden, was 22,7 % entspricht (siehe Kap. 4.1.1, S. 26). Jedoch konnte auf separat aufbewahrte Kopien von Anamnesebögen vollständig zurückgegriffen werden, die gleichzeitig auch das „Herzstück“ der Akten darstellen, weil sie die endokrinologische Einschätzung enthalten. Dennoch stellt jede abhanden gekommene Seite medizinischer Dokumente potenziell einen ernst zu nehmenden Informationsverlust dar. Dem könnte in Zukunft durch eine digitalisierte, EDV-basierte Datenverwaltung, zum Beispiel durch das regelmäßige und streng systematische elektronische Einlesen von Akten, entgegen gewirkt werden. Der Verlust von Akten kann überdies auch zu folgender Auswirkung führen, die speziell für dieses Patienten-Angehörigen-Register problematisch sein könnte: Möglicherweise sind nicht alle Verwandtschaftsverhältnisse erfasst. Somit ist es denkbar, dass partiell familiäre Verflechtungen übersehen wurden. Fehlinterpretationen archivierter Daten sind de facto auch nicht auszuschließen. Auch sind die Angaben der

Verwandtschaftskonstellationen nur so gut wie die Aussagen der befragten Personen, die Verwandtschaftsbeziehungen womöglich eher von einer gesellschaftlichen als von der biologischen Perspektive beurteilt haben könnten. Beispielsweise könnte es sich bei als Geschwistern bezeichneten Personen auch um Halb- oder Stiefgeschwister handeln; eine als Elternteil erfasste Person könnte auch eine Stiefmutter bzw. ein Stiefvater sein. Potenzielle Aberrationen dieser Art sollten bei der Betrachtung der Familienauswertung unbedingt stets bedacht werden.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass die Krankheitserfassung teils nur aufgrund von Anamneseangaben der sich Vorstellenden geschah. Somit besteht das Risiko von Verwechslungen, Mutmaßungen und Selbstdiagnosen durch medizinische Laien (182-184). Um diesen Verfälschungseffekt zukünftig zu vermeiden, würde es sich anbieten, für jede anamnestische Angabe einen ärztlichen Befundbericht zu verlangen, um Laienbeobachtungen objektiv von tatsächlichen Diagnosen zu unterscheiden. Falls ein solcher ärztlicher Bericht nicht vorgelegt werden kann, sollte eine konsiliarische fachärztliche Abklärung initiiert werden. Natürlich ist klar, dass durch dieses Vorgehen länger zurückliegende eventuelle Krankheitsphänomene womöglich nicht immer erfasst werden können. Dennoch würde somit die Objektivität der Auswertung deutlich zunehmen. Als Kompromisslösung würde es sich unter Umständen anbieten, auch reine Patienteneinschätzungen in die Auswertung miteinzuschließen, diese jedoch durchgehend als solche zu benennen und keinesfalls mit den ärztlichen Diagnosen zusammenzuwerfen.

Ein Register dieser Art sollte optimalerweise gesundheitliche Daten von Personen über einen längeren Zeitraum kontinuierlich sammeln, analysieren und somit Veränderungen detektieren, etwa im Rahmen einer Kohortenstudie (185-189). Die Erhebung von Punktprävalenzen sollte nicht das alleinige Betrachtungsziel sein (190). Gerade dies ist jedoch – neben den recht geringen Fallzahlen im Gesamten – aufgrund der folgenden Tatsache nicht möglich: Viele Personen waren nur einmalig in der Sprechstunde vorstellig (nämlich 253 aller 379 Personen, was einem Anteil von 66,8 % entspricht) (siehe Kap. 4.1.2, S. 26). Allein daher sind keine Verlaufsbeobachtungen bei einem Großteil der erfassten Personen möglich. Eine Option, um dem entgegenzuwirken, wäre es, ein Kontaktierungssystem zu etablieren, bei welchem die Personen des Re-

gisters regelmäßig kontaktiert und dabei gebeten werden könnten, sich in den kommenden Monaten zur Verlaufskontrolle wieder in der Sprechstunde vorzustellen (191-194).

Wie bereits in Kapitel 2.2 (siehe S. 19 f.) hingewiesen, muss die Genese der erfassten Krankheiten nicht immer – oder nicht immer nur – autoimmun bedingt sein. Dennoch versteht sich dieses Register als Autoimmunitätsregister. Es sollte daher immer beachtet werden, dass die autoimmune Ätiologie nicht in jedem Fall nachgewiesen werden kann und teilweise nur eine Hypothese – wenn auch mitunter eine sehr wahrscheinliche – darstellt.

Außerdem gilt es zu beachten, dass im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nur auf die von der Autoimmunität ausgehenden Implikationen geachtet wurde. Weitere relevante Diagnosen anderer medizinischer Betrachtungsschwerpunkte wie etwa maligne Erkrankungen oder arbeitsmedizinisch relevante Sachverhalte wurden nicht erfasst. Bei dem heterogenen NGA-Krankheitsspektrum wäre jedoch auch die Erhebung und Analyse solcher Daten zu bedenken, um so potenzielle Zusammenhänge aufzuzeigen (195-200). So könnte man abwägen, weitere Fragen systematisch bei allen sich Vorstellenden in die Anamneseerhebung zukünftig aufzunehmen.

Ferner muss darauf verwiesen werden, dass die Datensammlung in der Sprechstunde ursprünglich mit einem anderen Fokus geschah: Wie es in der Natur der Fachrichtung liegt, wurden in dieser endokrinologischen Sprechstunde vorwiegend mono- oder polyglandulär erkrankte Personen betreut und auch bei deren Familienangehörigen lag das Augenmerk vor allem auf glandulärer Autoimmunität (2, 3, 10, 18, 21). Dennoch stellten NGAs einen integralen Teil der gesammelten Daten dar. Es wurden also für diese Arbeit auf retrospektive Weise Daten aus einem neuen Blickwinkel, nämlich vom Themenkomplex der NGAs aus, analysiert (siehe Kap. 1.2, S. 14).

Das Zugreifen auf einen großen Sprechstunden-Personenstamm mit familiären Verflechtungen und vielen erfassten Krankheitsbildern ermöglichte es, einen umfassenden Eindruck von dem Auftreten von NGAs in dieser besonderen Bevölkerungsstichprobe zu gewinnen. Daraus ergeben sich jedoch zwei gegenläufige Konsequenzen, auf die gesondert eingegangen werden muss: Zum einen war aufgrund der gezielten Erfragung von insgesamt 23 Krankheiten und Krankheitsgruppen des NGA-Spektrums (siehe Tab. 3, S. 24) der Blickwinkel so weit gefasst, dass einige NGAs nur mit sehr

kleinen Fallzahlen im Register – teils sogar nur mit einem einzigen Fall – registriert wurden. Eine aussagekräftige statistische Beurteilung wird dadurch erschwert. Dies ist bei allen Auswertungen dieser Arbeit unbedingt zu berücksichtigen. Zum anderen gibt es noch weitaus mehr Krankheitsbilder, deren Miterfassung sicherlich auch erkenntnisbringend gewesen sein könnte. Man denke etwa an Multiple Sklerose, das Guillain-Barré-Syndrom oder an Autoimmunmyokarditiden (201-204). Hätte man jedoch noch weitere dieser anderen NGAs in die Datenerfassung miteinbezogen – mal ganz abgesehen von den erläuterten Schwierigkeiten der ätiologischen Abgrenzung –, wären womöglich noch mehr alleinige Diagnosen im Register vorfindbar gewesen und die Auswertung wäre ggf. noch weiter divergiert. Es kann also konstatiert werden, dass ein guter Mittelweg – ein Kompromiss gewissermaßen – bzgl. der Anzahl der in der Anamnese erfragten Krankheitsentitäten gefunden wurde. Genauere Aussagen bedürfen entweder einer bedeutend höheren Gesamtfallzahl an Personen oder einer Fokussierung auf einen Teilaspekt wie etwa ein Körperkompartiment oder Organsystem (205-210).

Nur kurz soll an dieser Stelle auf den bereits angeführten Aspekt der Selbstselektion der im Register erfassten Personen verwiesen werden (siehe Kap. 5.2.1, S. 54 f.). Es resultiert eine Verzerrung des Stichprobenkollektivs aus der Gesamtbevölkerung, deren Auftreten jedoch schon vor Beginn der Datensammlung absehbar war (174-176).

Es würde sich demnach – unter Berücksichtigung der geschilderten Argumente – bei vertiefenden Betrachtungen dieses Themenfeldes anbieten, neben einer bedeutend größeren Anzahl von Personen vor allem ein prospektives Studiendesign zu wählen und bei allen eingeschlossenen Personen genau dieselben Daten in einheitlicher Art und Weise zu erheben (185-189, 205, 206). Randomisierte Stichproben aus der Bevölkerung könnten abgewogen werden, dürften aber bedeutend aufwendiger und schwerer durchzuführen sein (211-214). Ferner sollte eine Langzeitbetrachtung aller eingeschlossenen Probanden im Rahmen einer Kohortenstudie über einen festgelegten Zeitraum erfolgen (186, 188, 189). Ein vor Studienbeginn entwickeltes Erinnerungs- oder Remindersystem, welches die Studienteilnehmer an die erneute zeitgerechte Vorstellung in der Sprechstunde erinnert, könnte diskutiert werden (191-194). Zur Erleichterung der Archivierung könnte eine Erfassung der Daten in klinikinternen EDV-Systemen erfolgen.

5.4 Implementierung eines konkreten Untersuchungs- bzw. Screeningprogramms

Unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse lässt sich das nachfolgend geschilderte Prozedere für ein Vorgehen in der Praxis vorschlagen (siehe Abb. 12, S. 63). Dabei sollten auch stundenspezifische Empfehlungen und Erfahrungswerte bzgl. Krankheitsscreening im Allgemeinen und PAS-Screening im Besonderen unbedingt Beachtung finden (2, 3, 10, 18-21, 29, 30, 32, 153, 177).

Beim Vorliegen denkbarer Risikofaktoren für die Entwicklung von autoimmunen Phänomenen (siehe Kap. 2.1.3, S. 18 f. und Kap. 2.2, S. 19 f.) – wobei gerade auf eine positive Familienanamnese nochmals separat hinzuweisen ist – gilt es, besonders aufmerksam bezüglich des Auftretens von Symptomen, die mit einer nichtglandulären oder glandulären Autoimmunerkrankung vereinbar sind, zu sein. Auch wenn bereits in der Vorgeschichte des Patienten Diagnosen gestellt wurden, die jedoch nicht weiter abgeklärt wurden (bspw., weil der Patient bislang beschwerdefrei war oder der Erkrankung kein großer Stellenwert zugeschrieben wurde), bietet sich eine Verfeinerung der Diagnostik an. Auch asymptomatische Personen können bei entsprechender Indikation – etwa wenn sie aus Risikofamilien stammen – den vorgeschlagenen Algorithmus durchlaufen.

Vor allen anderen Schritten steht eine ausführliche ärztliche Aufklärung. Fragen und Unklarheiten des Patienten sind selbstredend jederzeit genauestens zu klären. Die Anamnese sollte ausführlich erhoben oder vervollständigt werden, wobei auch hier die Familienanamnese eine wichtige Stellung einnimmt. Ggf. lassen sich Angehörige von Betroffenen dazu bewegen, sich selbst vorzustellen und neben der eigenen Untersuchung auch via Fremdanamnese weitere Informationen über den ursprünglichen Patienten beizusteuern – die Zustimmung aller beteiligten Personen vorausgesetzt. Ein adäquater, dem Beschwerdebild angepasster Untersuchungsvorgang inklusive der Veranlassung notwendiger diagnostischer Maßnahmen erklärt sich von selbst. Es sollte dabei bereits so früh wie möglich eine Zusammenarbeit mit Kollegen aller tangierten Fachgebiete gesucht werden, gerade bei der Differenzialdiagnostik und der Planung des weiteren Prozederes.

Auch die Untersuchung auf Autoantikörper im Serum der zu untersuchenden Person kann symptom- oder risikobezogen erfolgen. Diese nimmt in der Diagnostik verschiedener nichtglandulärer und glandulärer Krankheitsbilder eine entscheidende Rolle ein (18, 63, 71-75, 215).

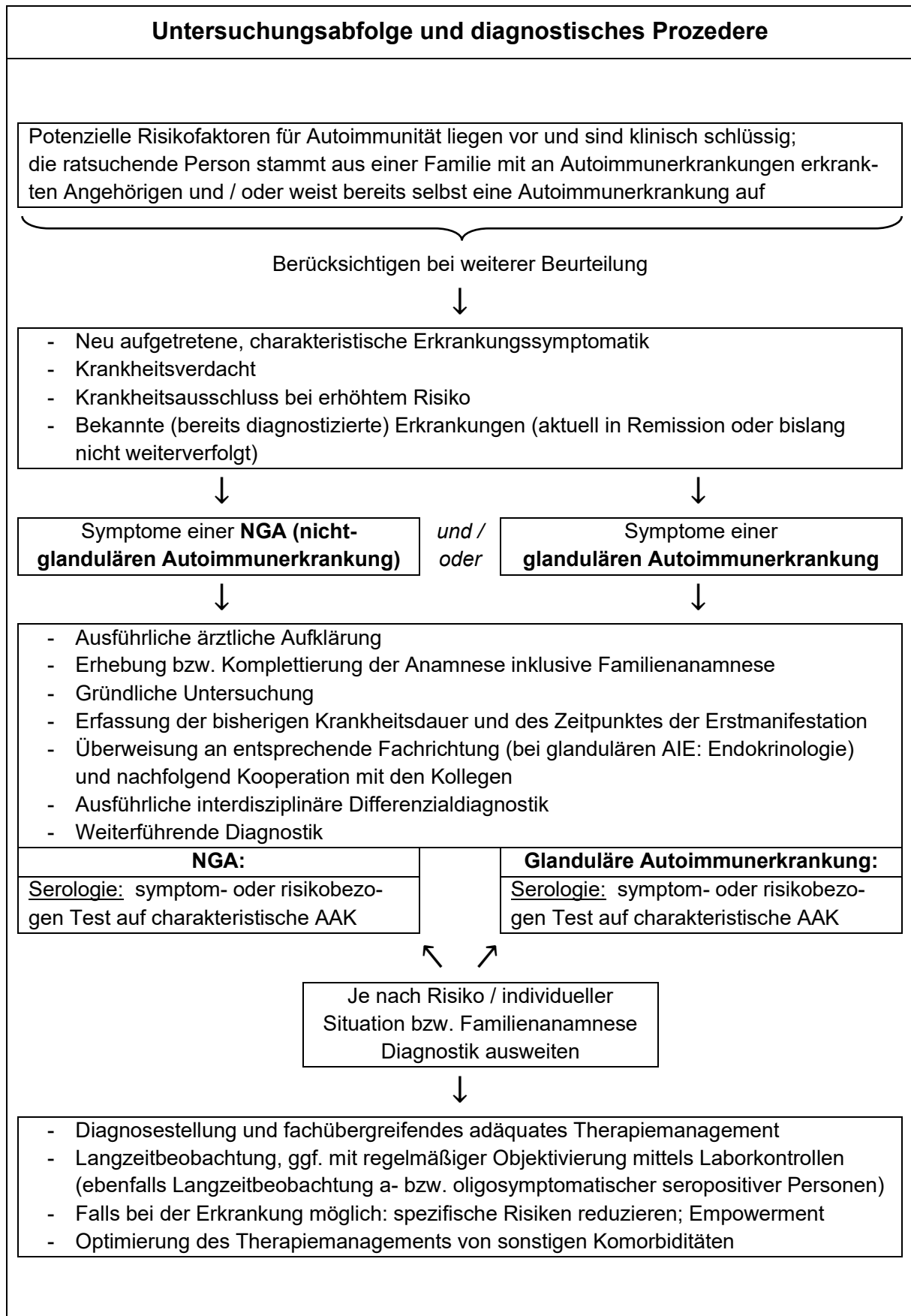
So stehen etwa eine Testung auf Parietalzell-Autoantikörper und Antoantikörper gegen den intrinsischen Faktor bei einem Verdacht auf eine CAG oder Perniziöse Anämie zur Verfügung (104, 105, 108, 109, 216).

Nach Diagnosestellung und Therapiebeginn sollte eine Langzeitbeobachtung gewährleistet sein und die interdisziplinäre Zusammenarbeit fortgesetzt werden. Auch asymptomatischen Seropositiven wie auch Seronegativen aus Risikofamilien oder mit anderen fortbestehenden Risikofaktoren sollte eine langfristige Weiterbetreuung und ggf. regelmäßige Laborkontrolle angeboten werden. Familien sollten dazu animiert werden, weitere Familienmitglieder über die Möglichkeit einer ärztlichen Beratung und Untersuchung zu informieren, sodass auch diese – falls in der konkreten Situation indiziert und von ihnen gewünscht – angemessenen Screeningmaßnahmen unterzogen werden können.

Es sei darauf hingewiesen, dass ausgehend von den analysierten Daten für differenzierte Handlungsanweisungen die Evidenz fehlt. Alle getätigten Vorschläge richten sich nach den gewonnenen Erkenntnissen der getätigten Datenauswertung und Literaturrecherche.

Die Etablierung eines genaueren Schemas, ggf. sogar einer Scoring-Methode, bei welcher bspw. in unterschiedlichen Kategorien Einzelaspekte mittels vergebener Punkte bewertet werden, die etwa im Anschluss addiert werden und eine quantifizierte Einordnung der Patientensituation zulassen, würde jedoch in zukünftigen Projekten hierauf aufbauend ein spannendes und sicherlich lohnendes Arbeitsfeld darstellen. Einerseits sollte dabei insbesondere auf die Nutzung geeigneter statistischer Methoden geachtet werden, andererseits kann ggf. auch auf die Erfahrung mit Scores einzelner NGAs (wie etwa bei der AIH, Psoriasis oder RA) zurückgegriffen werden (112, 124, 217-219).

Abbildung 12:



5.5 Ausblick

Die Allgemeinmedizin hat in besonderer Weise oft Kontakt zu größeren Teilen von Familien – und dies über oft längere Zeiträume hinweg (180, 181, 220). Ebenso stellen hausärztliche Kolleginnen und Kollegen nicht nur häufig die primäre Anlaufstelle für Patienten mit den unterschiedlichsten Problemen dar, sie sind als Generalisten auch Vermittler zwischen den verschiedenen Spezialisten (180, 181, 220, 221). Somit sind sie prädestiniert dafür, in der Breite der Gesellschaft die Augen nach potenziellen Risikokonstellationen in Familien offen zu halten und ihre Patienten bei Bedarf rechtzeitig an die entsprechende Disziplin zu überweisen und dann auch im Weiteren sämtliche Diagnostik zu verfolgen und den Gesamtbefund im Blick zu behalten.

Es bleibt abzuwarten, welche Aufmerksamkeit das alleinige Vorliegen von NGAs in der Breite der hausärztlichen und allgemein-internistischen wie auch endokrinologischen Versorgung in den nächsten Jahren erhalten wird (30).

Die Möglichkeit, auf eine umfangreiche und in seiner Form aufgrund der Langzeiterfassung vieler Familien besondere Gesamtdatensammlung der Sprechstunde zugreifen zu können, hat es erlaubt, eine große Bandbreite von NGAs auszuwerten und gleichzeitig Zusammenhänge zu endokriner Autoimmunität zu zeigen. Eine nähere Vertiefung der Betrachtung einzelner Themenfelder – bspw. des Themenkomplexes der CAG und Perniziösen Anämie oder der NGAs des Hautintegumentes – könnte in Form von prospektiven Studien mit jeweils größerer Fallzahl erfolgen (205-210).

Da bei der Vielzahl der tangierten Krankheitsbilder des NGA-Spektrums inklusive von Überlappungsphänomenen wohl kaum eine vollständige systematische Übersichtsarbeit erstellt werden kann – auch gerade vor dem Hintergrund, dass Ätiologiefragen nicht immer eindeutig zu beantworten sind (siehe Kap. 2.1.3, S. 18 f. und Kap. 2.2, S. 19 f.) – ergibt sich für die praktische Umsetzung folgende Vorgehensweise (13, 14, 140, 207-210, 215): Risikokonstellationen erkennen, theoretisch schlüssige Zusammenhänge recherchieren und kollegiale Rücksprache halten sowie sämtliche Fälle über die Zeit hinweg beobachten.

Der vorgeschlagene Screening-Algorithmus (siehe Kap. 5.4, S. 61 ff.) kann eine Orientierungshilfe hierfür darstellen.

Als Resümee der getätigten Auswertungen und Recherchen zeigt sich Folgendes:

Autoimmunitätsphänomene können unterschiedliche Kompartimente des menschlichen Organismus betreffen. Aus endokrinologischer Perspektive bietet sich eine Unterscheidung zwischen glandulären (also endokrinen) und nichtglandulären Autoimmunerkrankungen (NGAs) an. NGAs können einerseits im Rahmen von Polyautoimmunitätssyndromen auftreten. Andererseits werden NGAs auch bei Angehörigen von Personen mit autoimmun bedingten Endokrinopathien vorgefunden, die selbst nicht an einer glandulären Affektion leiden. Ein gehäuftes familiäres Auftreten von Autoimmunerkrankungen kann einen Risikofaktor für die Entwicklung solcher darstellen. Von daher bietet sich die möglichst langfristige Beobachtung von entsprechenden Familien an.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein Autoimmunitäts-Register geschaffen: Personen, die während eines Zeitraums von knapp 19 Jahren eine auf thyreoidale Autoimmunität und Polyautoimmunitätssyndrome spezialisierte endokrinologische Sprechstunde eines Universitätsklinikums besucht haben, bilden die Personengruppe, aus der sich das Register zusammensetzt. Die Verlagerung des Fokus auf NGA-Erkrankte stellte dabei eine neue Perspektive dar.

Mit 20 unterschiedlichen Krankheiten der NGA-Gruppe konnte ein weites Spektrum von Krankheitsbildern abgebildet werden. Insgesamt konnten 134 ausschließlich an nichtglandulärer Autoimmunität leidende Personen erfasst werden. 89 (66,4 %) dieser NGA-Patienten wiesen Angehörige auf, die ebenfalls in das Register aufgenommen werden konnten. Insgesamt können 245 Angehörige gezählt werden, von denen 106 (43,3 %) an mindestens einer glandulären Autoimmunerkrankung leiden. Das gesamte Register umfasst demnach 379 Personen. Es wurden diverse epidemiologische Auswertungen vorgenommen und somit eine umfangreiche Datensammlung geschaffen.

Neben der Chronischen Autoimmungastritis (CAG) fielen vor allem NGAs des Hautintegumentes ins Auge, die den Ausgangspunkt weiterführender Betrachtungen darstellen könnten.

1. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2009;33(3-4):197-207.
2. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4769-82.
3. Hansen MP, Wunderlich SAM, Storz SM, Matheis N, Knuf M, Kahaly GJ. Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom – Lebensqualität und familiäre Beteiligung [The polyglandular autoimmune syndrome – quality of life and family clustering]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(38):1876-82.
4. Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I. Multiple autoimmune syndromes. *Maedica*. 2010;5(2):132-4.
5. Mohan MP, Ramesh TC. Multiple autoimmune syndromes. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(4):298-9.
6. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune Diseases Co-occurring Within Individuals and Within Families: A Systematic Review. *Epidemiology*. 2006;17(2):202-17.
7. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are Individuals With an Autoimmune Disease at Higher Risk of a Second Autoimmune Disorder? *Am J Epidemiol*. 2009;169(6):749-55.
8. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11:73.
9. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of Families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: the PTPN22 620W Allele Associates with Multiple Autoimmune Phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2005;76(4):561-71.
10. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):2983-92.
11. Marson A, Housley WJ, Hafler DA. Genetic basis of autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2234-41.
12. Ramos PS, Shedlock AM, Langefeld CD. Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. *Journal of Human Genetics*. 2015;60(11):657-64.
13. Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases. *Cell*. 2020;181(1):63-80.
14. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-33.
15. Shoenfeld Y. The Future of Autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2012;42(2):113-20.
16. Atassi MZ, Casali P. Molecular mechanisms of autoimmunity. *Autoimmunity*. 2008;41(2):123-32.
17. Goodnow CC. Multistep Pathogenesis of Autoimmune Disease. *Cell*. 2007;130(1):25-35.
18. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglanduläre Syndrome [Autoimmune polyglandular syndromes]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(7):319-30.
19. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):91-8.
20. Tietz S, Dittmar M, Seissler J, Fredenhagen G, Weber M, Kahaly GJ. Antibody profile in families with mono- and polyglandular autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(S 1):67.
21. Hansen MP, Erlich M, Kahaly GJ. Morbus Addison und pluriglanduläre Syndrome [Addison's Disease and Polyglandular Syndromes]. *J Klin Endokrinol Stoffw*. 2013;6(2):5-11.
22. Burbelo PD, Iadarola MJ, Alevizos I, Sapio MR. Transcriptomic Segregation of Human Autoantigens Useful for the Diagnosis of Autoimmune Diseases. *Mol Diagn Ther*. 2016;20(5):415-27.
23. Wang D, Yang L, Zhang P, LaBaer J, Hermjakob H, Li D, et al. AAgAtlas 1.0: a human autoantigen database. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(D1):D769-76.
24. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop*. 2014;5(4):537-43.
25. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016;263(8):1473-94.
26. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012;26(1):61-72.

27. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity Reviews*. 2011;11(2):123-31.
28. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32.
29. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7):814.
30. Kahaly GJ, Zimmermann J, Hansen MP, Gundling F, Popp F, Welcker M. Endokrinologie als Schnittstelle in der interdisziplinären Inneren Medizin. Veranschaulichung anhand des polyglandulären Autoimmunsyndroms [Endocrinology and interdisciplinary consultation in internal medicine. Illustrated using the example of polyglandular autoimmune syndrome]. *Internist*. 2017;58(4):308-28.
31. Ruggeri RM, Giuffrida G, Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinol*. 2018;43(3):305-22.
32. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. *World J Diabetes*. 2020;11(11):527-39.
33. Burton C, Cottrell E, Edwards J. Addison's disease: identification and management in primary care. *British Journal of General Practice*. 2015;65(638):488-90.
34. Maclaren N, Chen QY, Kukreja A, Marker J, Zhang CH, Sun ZS. Autoimmune Hypogonadism as Part of an Autoimmune Polyglandular Syndrome. *J Soc Gynecol Investig*. 2001;8(1 Suppl Proceedings):S52-4.
35. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(2):85-9.
36. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-41.
37. Besnard M, Padonou F, Provin N, Giraud M, Guillonneau C. AIRE deficiency, from preclinical models to human APECED disease. *Disease Models & Mechanisms*. 2021;14(2):dmm046359.
38. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020;12(5):e8094.
39. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:265.
40. Rubtsova K, Marrack P, Rubtsov AV. Sexual dimorphism in autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2187-93.
41. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(5):252.
42. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Toubi E, Porat BS, et al. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics – A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;63(6):515-23.
43. Amador-Patarroyo MJ, Rodriguez-Rodriguez A, Montoya-Ortiz G. How Does Age at Onset Influence the Outcome of Autoimmune Diseases? *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:251730.
44. Beeson PB. Age and Sex Associations of 40 Autoimmune Diseases. *The American Journal of Medicine*. 1994;96(5):457-62.
45. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*. 2015;3(4):151-5.
46. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*. 2015;278(4):369-95.
47. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The 'Hygiene hypothesis' and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS*. 2013;121(6):478-93.
48. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010;160(1):1-9.
49. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-43.
50. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12(2):113-22.
51. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(1):7-18.
52. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):851-62.
53. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2019;195(1):74-85.
54. Marietta E, Horwath I, Balakrishnan B, Taneja V. Role of the Intestinal Microbiome in Autoimmune Diseases and Its Use in Treatments. *Cellular Immunology*. 2019;339:50-8.

55. Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clinical Immunology*. 2015;159(2):154-62.
56. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Frontiers In Bioscience, Landmark*. 2019;24:35-47.
57. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*. 2013;79(2):145-51.
58. Yang M, Liu W, Deng Q, Liang Z, Wang Q. The incidence of psoriasis among smokers and/or former smokers inflammatory bowel diseases patients treated with tumor necrosis factor antagonist: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(42):e27510.
59. Khan T, Jose RJ, Renzoni EA, Mouyis M. A Closer Look at the Role of Anti-CCP Antibodies in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Bronchiectasis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1463–75.
60. Khan T, José RJ, Renzoni EA, Mouyis M. Correction to: A Closer Look at the Role of Anti-CCP Antibodies in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Lung Disease and Bronchiectasis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1919.
61. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus*. 2020;12(8):e9564.
62. Rottem M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Allergic Disease and Autoimmune Effectors Pathways. *Developmental Immunology*. 2002;9(3):161-7.
63. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Rogacki M, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in autoimmune and allergic diseases. *Reumatologia*. 2017;55(6):298-304.
64. Yu X, Kasprick A, Petersen F. Revisiting the role of mast cells in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(9):751-9.
65. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):59.
66. Zhang X, McElwee KJ. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Exp Dermatol*. 2020;29(3):239-42.
67. Alarcón-Segovia D. Shared autoimmunity: A concept for which the time has come. *Autoimmunity*. 2005;38(3):201-3.
68. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. The different faces of shared autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2006;5(2):86-8.
69. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):5-20.
70. Liu B, Shao Y, Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(2):340-50.
71. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S238-47.
72. Eggert M, Zettl UK, Neeck G. Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Current Pharmaceutical Design*. 2010;16(14):1634-43.
73. Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Autoantibodies in Autoimmune Diseases: Clinical and Critical Evaluation. *IMAJ*. 2016;18(9):519-23.
74. Salvi M, Fukazawa H, Bernard N, Hiromatsu Y, How J, Wall JR. Role of Autoantibodies in the Pathogenesis and Association of Endocrine Autoimmune Disorders. *Endocrine Reviews*. 1988;9(4):450-66.
75. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, Filippova MA, Gryadunov DA, Troshina EA. Multiplex Autoantibody Detection in Patients with Autoimmune Polyglandular Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5502.
76. Damoiseaux JGMC, Cohen Tervaert JW. From ANA to ENA: How to proceed? *Autoimmunity Reviews*. 2006;5(1):10-7.
77. Banhuk FW, Pahim BC, Jorge AS, Menolli RA. Relationships among Antibodies against Extractable Nuclear Antigens, Antinuclear Antibodies, and Autoimmune Diseases in a Brazilian Public Hospital. *Autoimmune Diseases*. 2018;2018:9856910.
78. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 2006;45(Suppl 3):iii3-4.
79. Erratum. *Rheumatology*. 2008;47(2):234-5.
80. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSes. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264-78.
81. Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(8):961-8.
82. Mezhov V, Segan JD, Tran H, Cicuttini FM. Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *MJA*. 2019;211(4):184-8.
83. Yamamoto K, Okada Y. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1449-51.

84. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25.
85. Gaddam M, Ojinnaka U, Ahmed Z, Kannan A, Quadir H, Hakobyan K, et al. Sarcoidosis: Various Presentations, Coexisting Diseases and Malignancies. *Cureus.* 2021;13(8):e16967.
86. Lucey MR, Vierling JM. Clinical Presentation and Natural History of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Liver Disease.* 2014;3(1):9-11.
87. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):100-3.
88. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, Miraglia C, Nouvenne A, Leandro G, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):88-92.
89. Vashist S, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Yadav RS, Sharma SB, et al. Association of Psoriasis with Autoimmune Disorders: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(5):753-9.
90. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune comorbidities in psoriasis. *Immunology.* 2018;154(1):21-7.
91. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:56.
92. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:627.
93. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(11):717-24.
94. Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or Not) in Atopic Dermatitis. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:2128.
95. Navarrete-Dechent C, Pérez-Mateluna G, Silva-Valenzuela S, Vera-Kellet C, Borzutzky A. Humoral and Cellular Autoreactivity to Epidermal Proteins in Atopic Dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016;64(6):435-42.
96. Qi J, Garza LA. An Overview of Alopecias. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(3):a013615.
97. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia Areata: An Autoimmune Disease of Multiple Players. *ImmunoTargets and Therapy.* 2021;10:299-312.
98. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2652-64.
99. Onuma EK, Amenta PS, Ramaswamy K, Lin JJC, Das KM. Autoimmunity in ulcerative colitis (UC): a predominant colonic mucosal B cell response against human tropomyosin isoform 5. *Clin Exp Immunol.* 2000;121(3):466-71.
100. Rustgi SD, Kayal M, Shah SC. Sex-based differences in inflammatory bowel diseases: a review. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13:1-11.
101. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2016;113(5):72-82.
102. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Autoimmune or Immune-mediated Pathogenesis? *Clinical & Developmental Immunology.* 2004;11(3/4):195-204.
103. Zeissig S, Petersen BS, Tomczak M, Melum E, Huc-Claustre E, Dougan SK, et al. Early-onset Crohn's disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. *Gut.* 2015;64(12):1889-97.
104. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(4-5):459-62.
105. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:1-12.
106. Yang GT, Zhao HY, Kong Y, Sun NN, Dong AQ. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(12):1343-52.
107. Ota K, Yamaguchi R, Tsukahara A, Nishida S, Shigekiyo T, Harada S, et al. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord Caused by Autoimmune Gastritis. *Intern Med.* 2020;59(17):2113-6.
108. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(4-5):565-8.
109. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res.* 2017;65(1):326-30.
110. Fan JH, Liu GF, Lv XD, Zeng RZ, Zhan LL, Lv XP. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Hepatol.* 2021;13(8):879-86.
111. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.

112. Ducazu O, Degroote H, Geerts A, Hoorens A, Schouten J, Van Vlierberghe H, et al. Diagnostic and prognostic scoring systems for autoimmune hepatitis: a review. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2021;84(3):487-95.
113. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
114. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Ershov GA, et al. Sarcoidosis as an Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;10:2933.
115. Siasos G, Tousoulis D, Gialafos E, Oikonomou E, Zaromitidou M, Aggeli C, et al. Association of Sarcoidosis With Endothelial Function, Arterial Wall Properties, and Biomarkers of Inflammation. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(6):647-53.
116. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:776.
117. Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis. *Neurological Research and Practice*. 2019;1:19.
118. Huang X, Xu G. An Update on Targeted Treatment of IgA Nephropathy: An Autoimmune Perspective. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:715253.
119. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4501.
120. Yu HH, Chiang BL. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):556-9.
121. Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33(6):778-87.
122. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. *Current Opinion in Immunology*. 2016;43:81-8.
123. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1475.
124. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S14-9.
125. Chaiyabutr C, Ungprasert P, Silpa-archa N, Wongpraparut C, Chularojanamontri L. Psoriasis and Risk of Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2020;2020:9308341.
126. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clinical and Experimental Medicine*. 2022;22:9-25.
127. Tian Y, Yang H, Liu N, Li Y, Chen J. Advances in Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:5928232.
128. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017;53(3):357-70.
129. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):63-80.
130. Depascale R, Del Frate G, Gasparotto M, Manfrè V, Gatto M, Iaccarino L, et al. Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13:1-24.
131. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(1):112-32.
132. Kim SH, Kim HO, Jeong YG, Lee SY, Yoo WH, Choi TH, et al. The diagnostic accuracy of power Doppler ultrasonography for differentiating secondary from primary Raynaud's phenomenon in undifferentiated connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27(6):783-6.
133. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020;21(3):339-53.
134. Hamadeh M, Boustany S, Fares J. Acute Kidney Injury Following Dermatomyositis. *Clinical Medicine & Research*. 2019;17(3-4):102-4.
135. Marvi U, Chung L, Fiorentino DF. Clinical Presentation and Evaluation of Dermatomyositis. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):375-81.
136. Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis – challenges in diagnosis and management. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2019;2:100018.
137. Arneth B. Systemic Lupus Erythematosus and DNA Degradation and Elimination Defects. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1697.

138. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clinical and Experimental Medicine*. 2018;18(2):135-49.
139. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985–2014: A Population-Based Study. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(12):1843-8.
140. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Missouri Medicine*. 2016;113(2):136-40.
141. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2020;110:102400.
142. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
143. Chen X, Zhang M, Wang T, Li Y, Wei M. Influence factors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Open Medicine*. 2020;15(1):787-95.
144. Voigt TP, Bause L, Rath T, Braun SA, Magnolo N, Metze D, et al. Rheumatoide Arthritis. Bei welchen Hautveränderungen sollte man daran denken? [Rheumatoid arthritis. These dermatoses lead you to the diagnosis]. *Hautarzt*. 2021;72(11):935-44.
145. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*. 2019;7:22.
146. Ciccio F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):89-96.
147. Park HS, Laiz A, Sanchez-Vega J, Díaz del Campo P, Martín-Martínez MA, Guerra-Rodríguez M, et al. Valve Abnormalities, Risk Factors for Heart Valve Disease and Valve Replacement Surgery in Spondyloarthritis. A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:719523.
148. Allouch H, Shousha M, Böhm H. Operationen bei ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew) [Surgical management of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(10):848-59.
149. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiology*. 2007;24(2):115-9.
150. Wei G, Helmerhorst EJ, Darwish G, Blumenkranz G, Schuppan D. Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2095.
151. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac Disease: Risk Assessment, Diagnosis, and Monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(5):289-98.
152. Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D. Pathomechanisms in Celiac Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(2):98-108.
153. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912-33.
154. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Current Opinion in Immunology*. 2005;17(6):595-600.
155. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-35.
156. Di Tola M, Bizzaro N, Gaudio M, Maida C, Villalta D, Alessio MG, et al. Diagnosing and Monitoring Celiac Patients with Selective IgA Deficiency: Still an Open Issue. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(10):3234-41.
157. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of Family Risk for Celiac Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):983-7.
158. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PKE, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016;65(11):1793-8.
159. Passali M, Josefsen K, Frederiksen JL, Antvorskov JC. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*. 2020;12(8):2316.
160. Prieto J, Singh KB, Nnadozie MC, Abdal M, Shrestha N, Abe RAM, et al. New Evidence in the Pathogenesis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(7):e16721.
161. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(3):469-76.
162. Schuppan D, Zevallos V. Wheat Amylase Trypsin Inhibitors as Nutritional Activators of Innate Immunity. *Dig Dis*. 2015;33(2):260-3.

163. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110-9.
164. Sergi C, Villanacci V, Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):5.
165. Stevens SS. On the Theory of Scales of Measurement. *Science*. 1946;103(2684):677-80.
166. Pupovac V, Petroveckí M. Summarizing and presenting numerical data. *Biochemia Medica*. 2011;21(2):106-10.
167. Morris CA, Deochand N, Peterson SM. Using Microsoft Excel® to Build a Customized Partial-Interval Data Collection System. *Behav Analysis Practice*. 2018;11(4):504-16.
168. LaPolla FWZ. Excel for data visualization in academic health sciences libraries: a qualitative case study. *Journal of the Medical Library Association*. 2020;108(1):67-75.
169. Krzywinski M, Altman N. Visualizing samples with box plots. *Nature Methods*. 2014;11(2):119-20.
170. Streiner DL. Do You See What I Mean? Indices of Central Tendency. *Can J Psychiatry*. 2000;45(9):833-6.
171. Microsoft. QUARTILE.INKL (Funktion) [Internet]. 2022 [zitiert am 31.03.2022]. Available from: URL: <https://support.microsoft.com/de-de/office/quartile-inkl-funktion-1bbacc80-5075-42f1-aed6-47d735c4819d>.
172. Crowe S, Cresswell K, Robertson A, Huby G, Avery A, Sheikh A. The case study approach. *BMC Medical Research Methodology*. 2011;11:100.
173. Keen J, Packwood T. Case study evaluation. *BMJ*. 1995;311(7002):444-6.
174. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):c94-9.
175. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology*. 2004;15(5):615-25.
176. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58(5):295-300.
177. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(7):644-8.
178. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:92.
179. Weck MN, Brenner H. Prevalence of Chronic Atrophic Gastritis in Different Parts of the World. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1083-94.
180. Arvidsson E, Švab I, Klemenc-Ketiš Z. Core Values of Family Medicine in Europe: Current State and Challenges. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:646353.
181. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Fachdefinition (Beschluss der Jahreshauptversammlung vom 21.9.2002) [Internet]. 2022 [zitiert am 31.03.2022]. Available from: URL: <https://www.degam.de/fachdefinition>.
182. Walter FM, Emery J, Braithwaite D, Marteau TM. Lay Understanding of Familial Risk of Common Chronic Diseases: A Systematic Review and Synthesis of Qualitative Research. *Ann Fam Med*. 2004;2(6):583-94.
183. Lawton J. Lay experiences of health and illness: past research and future agendas. *Sociology of Health & Illness*. 2003;25:23-40.
184. Keselman A, Smith CA. A classification of errors in lay comprehension of medical documents. *Journal of Biomedical Informatics*. 2012;45(6):1151-63.
185. Munnangi S, Bektor SW. *Epidemiology Of Study Design*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2021 [Last Update: April 29, 2021].
186. Sedgwick P. Prospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ*. 2013;347:f6726.
187. Colditz GA. Overview of the Epidemiology Methods and Applications: Strengths and Limitations of Observational Study Designs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2010;50 Suppl 1(s1):10-2.
188. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c214-7.
189. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study Designs in Clinical Research. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c218-21.
190. Tenny S, Hoffmann MR. Prevalence. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2021 [Last Update: May 30, 2021].
191. Posadzki P, Mastellos N, Ryan R, Gunn LH, Felix LM, Pappas Y, et al. Automated telephone communication systems for preventive healthcare and management of long-term conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(12):CD009921.

192. Eccles A, Atherton H. Automated telephone communication systems may have the potential to play a positive role in healthcare. *Evid Based Nurs*. 2018;21(1):23.
193. Ye J, Rust G, Fry-Johnson Y, Strothers H. E-mail in patient–provider communication: A systematic review. *Patient Education and Counseling*. 2010;80(2):266-73.
194. Parikh A, Gupta K, Wilson AC, Fields K, Cosgrove NM, Kostis JB. The Effectiveness of Outpatient Appointment Reminder Systems in Reducing No-Show Rates. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(6):542-8.
195. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(5):433-40.
196. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(10):1049-57.
197. Yasunaga M. Antibody therapeutics and immunoregulation in cancer and autoimmune disease. *Seminars in Cancer Biology*. 2020;64:1-12.
198. Bigazzi PE. Metals and Kidney Autoimmunity. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107 Suppl 5:753-65.
199. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:97.
200. Yahyapour R, Amini P, Rezapour S, Cheki M, Rezaeyan A, Farhood B, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Military Medical Research*. 2018;5(1):9.
201. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*. 2018;36(1):1-11.
202. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(11):1175-89.
203. Wu L, Wang W, Leng Q, Tang N, Zhou N, Wang Y, et al. Focus on Autoimmune Myocarditis in Graves' Disease: A Case-Based Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:678645.
204. Young NA, Jablonski K, Schwarz E, Okafor I, Hampton J, Valiente GR, et al. Pathological manifestation of autoimmune myocarditis is detected prior to glomerulonephritis in a murine model of lupus nephritis. *Lupus*. 2020;29(13):1790-9.
205. Brysbaert M. How Many Participants Do We Have to Include in Properly Powered Experiments? A Tutorial of Power Analysis with Reference Tables. *Journal of Cognition*. 2019;2(1):16, 1-38.
206. Martínez-Mesa J, González-Chica DA, Bastos JL, Bonamigo RR, Duquia RP. Sample size: how many participants do I need in my research? *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):609-15.
207. Fandino W. Formulating a good research question: Pearls and pitfalls. *Indian J Anaesth*. 2019;63(8):611-6.
208. Ratan SK, Anand T, Ratan J. Formulation of Research Question – Stepwise Approach. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019;24(1):15-20.
209. Vandenbroucke JP, Pearce N. From ideas to studies: how to get ideas and sharpen them into research questions. *Clinical Epidemiology*. 2018;10:253-64.
210. Garg R. Methodology for research I. *Indian J Anaesth*. 2016;60(9):640-5.
211. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2020;158(1S):S79-87.
212. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(3):221-32.
213. Lim CY, In J. Erratum: Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):396.
214. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;97(4):380-7.
215. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJW. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(5):340-7.
216. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies – diagnostic significance. *Advances in Medical Sciences*. 2016;61(2):175-9.
217. Li M, Xu C. Methods to develop a scoring system for disease severity classification: More than clinical experience and expertise. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;37:e12.
218. Gilek-Seibert K, Prescott K, Kazi S. Outcome Assessments in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(11):370.
219. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-75-9.
220. Brown VT, Gregory S, Gray DP. The power of personal care: the value of the patient–GP consultation. *British Journal of General Practice*. 2020;70(701):596-7.
221. Kelly M, Cheung S, Keshavjee M, Stevenson A, Elliott J, Singh S, et al. Characterising generalism in clinical practice: a systematic mixed studies review protocol. *BJGP Open*. 2021;5(4):1-6.

8. **Anhang**

Supplementäre Tabelle S1:

NGA-Krankheitskonstellationen der NGA-Patienten			
Konstellation	Gesamt	Frauen	Männer
<u>NGA-Patienten mit 1 NGA:</u>	108	80	28
Chronische Autoimmungastritis (CAG)	10	8	2
Autoimmunhepatitis (AIH)	6	6	0
Colitis ulcerosa	2	0	2
M. Crohn	3	3	0
Sarkoidose	2	1	1
Myasthenia gravis	1	1	0
Vitiligo	11	7	4
Alopezie	11	10	1
Urtikaria	4	4	0
Atopische Dermatitis (AD)	30	20	10
Psoriasis	7	5	2
Sjögren-Syndrom	4	3	1
Raynaud-Phänomen	1	1	0
Dermatomyositis	1	1	0
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	5	5	0
Sharp-Syndrom	1	0	1
Rheumatoide Arthritis (RA)	8	4	4
M. Bechterew	1	1	0

Supplementäre Tabelle S1: (Fortsetzung)

NGA-Krankheitskonstellationen der NGA-Patienten			
Konstellation	Gesamt	Frauen	Männer
<u>NGA-Patienten mit 2 NGAs:</u>	23	19	4
CAG + AIH	1	1	0
CAG + AD	1	1	0
CAG + SLE	1	1	0
CAG + RA	3	3	0
Sarkoidose + IgA-Nephropathie	1	0	1
Sarkoidose + Sjögren-Syndrom	1	1	0
Vitiligo + Alopezie	1	1	0
Vitiligo + AD	1	0	1
Alopezie + AD	2	1	1
Alopezie + Sjögren-Syndrom	1	1	0
Urtikaria + Psoriasis	1	1	0
AD + M. Crohn	1	1	0
AD + SLE	1	1	0
AD + Psoriasis	1	0	1
AD + Sjögren-Syndrom	1	1	0
AD + RA	1	1	0
Sjögren-Syndrom + SLE	1	1	0
Sjögren-Syndrom + RA	1	1	0
SLE + RA	1	1	0
RA + M. Bechterew	1	1	0
<u>NGA-Patienten mit 3 NGAs:</u>	3	2	1
CAG + Vitiligo + Psoriasis	1	1	0
CAG + Vitiligo + RA	1	0	1
Urtikaria + AD + Psoriasis	1	1	0
Summe	134	101	33

Supplementäre Tabelle S2:

Detailauswertung der einzelnen NGAs der NGA-Patienten														
NGA	Geschlecht	Gesamtanzahl (N)	Alter [Jahre]										Nikotinabusus aktuell vorliegend	Allergianamnese positiv
			Arithmetisches Mittel	Spannweite (Range)	Minimum	1. Quartil	Median (2. Quartil)	3. Quartil	Maximum	Interquartilsabstand (IQA)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA unter 1. Quartil)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA über 3. Quartil)		
CAG	alle	18	52,3	51,8	24,4	32,3	55,2	68,3	76,2	36,0	-	-	2	9
	♀	15	54,3	51,8	24,4	41,1	64,0	68,0	76,2	26,7	-	-	2	8
	♂	3	42,2	46,2	26,4	27,1	27,7	50,1	72,6	23,1	-	-	0	1
AIH	alle	7	44,0	38,4	27,0	29,8	37,8	59,2	65,4	29,4	-	-	1	6
	♀	7	44,0	38,4	27,0	29,8	37,8	59,2	65,4	29,4	-	-	1	6
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colitis ulcerosa	alle	2	61,0	2,6	59,7	60,4	61,0	61,6	62,3	1,3	-	-	0	1
	♀	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♂	2	61,0	2,6	59,7	60,4	61,0	61,6	62,3	1,3	-	-	0	1
M. Crohn	alle	4	41,1	15,2	35,2	37,9	39,3	42,5	50,5	4,6	-	50,5	2	4
	♀	4	41,1	15,2	35,2	37,9	39,3	42,5	50,5	4,6	-	50,5	2	4
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sarkoi-dose	alle	4	42,6	23,0	26,5	41,0	47,3	48,9	49,5	8,0	26,5	-	2	2
	♀	2	38,0	23,0	26,5	32,2	38,0	43,7	49,5	11,5	-	-	2	1
	♂	2	47,3	3,0	45,8	46,5	47,3	48,0	48,8	1,5	-	-	0	1
Myasthe-nia gravis	alle	1	66,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
	♀	1	66,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IgA-Nephro-pathie	alle	1	45,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	♀	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♂	1	45,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
Vitiligo	alle	15	44,7	59,4	13,8	31,2	38,0	65,1	73,2	33,8	-	-	3	6
	♀	9	38,5	59,4	13,8	26,4	36,5	46,1	73,2	19,8	-	-	1	5
	♂	6	54,0	40,9	31,7	40,6	58,0	66,1	72,6	25,5	-	-	2	1

Supplementäre Tabelle S2: (Fortsetzung)

Detailauswertung der einzelnen NGAs der NGA-Patienten														
NGA	Geschlecht	Gesamtanzahl (N)	Alter [Jahre]										Nikotinabusus aktuell vorliegend	Allergianamnese positiv
			Arithmetisches Mittel	Spannweite (Range)	Minimum	1. Quartil	Median (2. Quartil)	3. Quartil	Maximum	Interquartilsabstand (IQA)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA unter 1. Quartil)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA über 3. Quartil)		
Alopezie	alle	15	33,9	69,8	2,9	25,5	28,4	43,2	72,7	17,7	-	72,7	2	10
	♀	13	38,1	57,0	15,7	27,0	35,6	45,1	72,7	18,1	-	72,7	2	8
	♂	2	6,7	7,6	2,9	4,8	6,7	8,6	10,5	3,8	-	-	0	2
Urtikaria	alle	6	39,9	33,1	26,2	34,7	36,5	44,2	59,3	9,4	-	59,3	2	4
	♀	6	39,9	33,1	26,2	34,7	36,5	44,2	59,3	9,4	-	59,3	2	4
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	alle	40	28,4	55,8	7,1	15,6	24,6	39,9	62,9	24,4	-	-	7	24
	♀	27	31,8	52,7	10,2	21,4	29,0	43,7	62,9	22,3	-	-	6	17
	♂	13	21,1	33,2	7,1	12,1	17,4	36,5	40,3	24,4	-	-	1	7
Psoriasis	alle	11	40,9	58,9	17,4	29,7	34,7	54,6	76,3	24,8	-	-	5	5
	♀	8	42,9	58,0	18,3	30,2	34,6	59,7	76,3	29,5	-	-	4	4
	♂	3	35,6	32,5	17,4	28,5	39,7	44,8	49,8	16,2	-	-	1	1
Sjögren-Syndrom	alle	9	46,6	62,1	10,0	36,3	49,5	60,0	72,1	23,7	-	-	1	6
	♀	8	43,4	53,0	10,0	35,3	45,9	55,3	63,0	20,0	-	-	1	5
	♂	1	72,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
RP	alle	1	71,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	♀	1	71,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatomyositis	alle	1	40,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	♀	1	40,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SLE	alle	9	41,6	17,7	33,0	37,0	41,8	45,1	50,8	8,1	-	-	2	6
	♀	9	41,6	17,7	33,0	37,0	41,8	45,1	50,8	8,1	-	-	2	6
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Supplementäre Tabelle S2: (Fortsetzung)

Detailauswertung der einzelnen NGAs der NGA-Patienten															
NGA	Geschlecht	Gesamtanzahl (N)	Alter [Jahre]										Nikotinabusus aktuell vorliegend	Allergianamnese positiv	
			Arithmetisches Mittel	Spannweite (Range)	Minimum	1. Quartil	Median (2. Quartil)	3. Quartil	Maximum	Interquartilsabstand (IQA)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA unter 1. Quartil)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA über 3. Quartil)			
Sharp-Syndrom	alle	1	53,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
	♀	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♂	1	53,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
RA	alle	16	61,9	44,6	33,1	55,8	67,5	70,9	77,7	15,1	33,1	-	-	2	9
	♀	11	59,9	40,7	33,1	54,1	60,0	69,5	73,8	15,4	-	-	-	1	9
	♂	5	66,3	35,7	42,0	67,9	71,5	72,6	77,7	4,6	42,0	-	-	1	0
M. Bechterew	alle	2	48,3	18,4	39,0	43,7	48,3	52,9	57,5	9,2	-	-	-	2	1
	♀	2	48,3	18,4	39,0	43,7	48,3	52,9	57,5	9,2	-	-	-	2	1
	♂	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Supplementäre Tabelle S3:

Übersicht über die an Zöliakie erkrankten Angehörigen					
Kategorie	Person Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Autoimmunerkrankungen	
				glandulär	nichtglandulär: NGA(s)
PGA	1	♂	45,4	HT, DM1, M. Addison, Hypogonadismus	–
	2	♀	60,3	GD, DM1	CAG, PA, Urtika- ria
MGA2	3	♂	2,5	HT	–
	4	♂	3,6	HT	–
	5	♂	8,5	HT	–
	6	♂	17,2	HT	–
	7	♂	36,5	GD	–
	8	♂	42,4	HT	CAG, AD, Pso- riasis
	9	♀	43,1	HT	–
Ohne glanduläre AIE	10	♂	3,2	–	–
	11	♂	4,1	–	–
	12	♂	4,7	–	AD
	13	♀	5,5	–	–
	14	♂	7,7	–	–
	15	♀	12,9	–	–
	16	♂	15,0	–	–
	17	♀	17,6	–	–
	18	♀	22,9	–	–
	19	♀	42,1	–	–
	20	♀	43,7	–	–
21	♀	47,0	–	AD	

Supplementäre Tabelle S4:

Übersicht über die PGA-erkrankten Angehörigen					
Person Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Autoimmunerkrankungen		Vorliegen von Zöliakie
			glandulär	nichtglandulär: NGA(s)	
1	♂	14,2	HT, DM1	–	nein
2	♂	19,4	HT, M. Addison	–	nein
3	♀	27,3	HT, DM1	–	nein
4	♀	29,0	HT, DM1	–	nein
5	♀	32,9	HT, DM1	Urtikaria	nein
6	♂	38,0	HT, Hypogonadismus	M. Crohn, Alopezie	nein
7	♀	43,1	GD, DM1	–	nein
8	♀	45,1	HT, DM1, Hypogonadismus	CAG, PA, RA	nein
9	♀	45,3	GD, DM1	–	nein
10	♂	45,4	HT, DM1, M. Addison, Hypogonadismus	–	ja
11	♂	47,5	GD, DM1	–	nein
12	♀	48,4	HT, DM1	CAG, Dermatomyositis	nein
13	♀	49,8	GD, Hypogonadismus	Sjögren-Syndrom	nein
14	♀	50,1	HT, DM1	AIH	nein
15	♀	50,6	HT, DM1	CAG, PA, Vitiligo	nein
16	♂	50,7	GD, DM1	Alopezie	nein
17	♀	51,0	HT, DM1	CAG	nein
18	♀	52,2	HT, Hypogonadismus	Vitiligo	nein
19	♀	53,3	GD, DM1	–	nein
20	♂	56,1	HT, DM1, Hypogonadismus, Hypoparathyreoidismus	CAG, AD	nein
21	♂	58,0	GD, DM1	CAG	nein
22	♀	58,8	GD, DM1, Hypogonadismus	CAG, Vitiligo	nein
23	♀	60,3	GD, DM1	CAG, PA, Urtikaria	ja

Supplementäre Tabelle S4: (Fortsetzung)

Übersicht über die PGA-erkrankten Angehörigen					
Person Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	Autoimmunerkrankungen		Vorliegen von Zöliakie
			glandulär	nichtglandulär: NGA(s)	
24	♀	62,0	HT, Hypogonadismus	–	nein
25	♂	66,1	HT, DM1	Vitiligo, AD, Sjögren-Syndrom	nein
26	♀	67,3	HT, DM1	CAG	nein
27	♀	69,1	GD, DM1	CAG, PA, Vitiligo, Alopezie, Sjögren-Syndrom	nein
28	♀	70,5	GD, DM1	–	nein
29	♂	76,2	HT, Hypogonadismus	Alopezie, RA	nein
30	♀	76,8	HT, DM1	Alopezie	nein
31	♀	80,2	HT, DM1	–	nein

Supplementäre Tabelle S5:

NGA-Krankheitskonstellationen der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität			
Konstellation	Gesamt	Frauen	Männer
<u>Angehörige mit 1 NGA:</u>	28	23	5
Chronische Autoimmungastritis (CAG)	10	7	3
Autoimmunhepatitis (AIH)	1	1	0
Sarkoidose	1	1	0
Vitiligo	6	5	1
Alopezie	3	2	1
Urtikaria	2	2	0
Psoriasis	1	1	0
Sjögren-Syndrom	2	2	0
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	2	2	0
<u>Angehörige mit 2 NGAs:</u>	17	13	4
CAG + PA	3	3	0
CAG + Vitiligo	3	2	1
CAG + Alopezie	1	1	0
CAG + AD	1	0	1
CAG + Dermatomyositis	1	1	0
AIH + Sjögren-Syndrom	1	1	0
M. Crohn + Alopezie	1	0	1
Vitiligo + RA	1	1	0
Alopezie + Urtikaria	1	1	0
Alopezie + AD	1	1	0
Alopezie + RA	1	0	1
Psoriasis + RA	1	1	0
SLE + AD	1	1	0

Supplementäre Tabelle S5: (Fortsetzung)

NGA-Krankheitskonstellationen der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität			
Konstellation	Gesamt	Frauen	Männer
<u>Angehörige mit 3 NGAs:</u>	10	7	3
CAG + PA + Vitiligo	3	3	0
CAG + PA + Urtikaria	1	1	0
CAG + PA + RA	1	1	0
CAG + M. Crohn + RA	1	1	0
CAG + Vitiligo + Psoriasis	1	0	1
CAG + Psoriasis + AD	1	0	1
AIH + Alopezie + SLE	1	1	0
Vitiligo + AD + Sjögren-Syndrom	1	0	1
<u>Angehörige mit 5 NGAs:</u>	1	1	0
CAG + PA + Vitiligo + Alopezie + Sjögren-Syndrom	1	1	0
Summe	56	44	12

Supplementäre Tabelle S6:

Detailauswertung der einzelnen NGAs der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität														
NGA	Geschlecht	Gesamtanzahl (N)	Alter [Jahre]										Nikotinabusus aktuell vorliegend	Allergiediagnostik positiv
			Arithmetisches Mittel	Spannweite (Range)	Minimum	1. Quartil	Median (2. Quartil)	3. Quartil	Maximum	Interquartilsabstand (IQA)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA unter 1. Quartil)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA über 3. Quartil)		
CAG	alle	28	54,0	52,9	25,3	48,3	54,3	60,5	78,2	12,3	25,3	–	5	14
	♀	21	53,3	52,9	25,3	48,4	53,2	60,3	78,2	11,9	25,3	78,2	5	10
	♂	7	56,2	28,4	42,4	50,2	56,1	62,0	70,8	11,9	–	–	0	4
PA	alle	9	55,5	48,4	29,8	47,8	53,9	64,6	78,2	16,8	–	–	1	5
	♀	9	55,5	48,4	29,8	47,8	53,9	64,6	78,2	16,8	–	–	1	5
	♂	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
AIH	alle	3	40,3	20,8	29,3	35,4	41,5	45,8	50,1	10,4	–	–	1	3
	♀	3	40,3	20,8	29,3	35,4	41,5	45,8	50,1	10,4	–	–	1	3
	♂	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M. Crohn	alle	2	49,5	23,1	38,0	43,7	49,5	55,3	61,1	11,6	–	–	0	2
	♀	1	61,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	1
	♂	1	38,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	1
Sarkoi- dose	alle	1	17,6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0
	♀	1	17,6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0
	♂	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Vitiligo	alle	16	49,3	42,7	26,4	40,0	49,7	59,3	69,1	19,3	–	–	3	10
	♀	12	49,1	42,7	26,4	40,0	49,7	59,3	69,1	19,3	–	–	2	8
	♂	4	50,0	32,6	33,5	42,6	50,2	57,5	66,1	14,9	–	–	1	2
Alopezie	alle	10	55,3	41,0	35,8	40,0	51,9	71,2	76,8	31,1	–	–	0	7
	♀	7	55,4	41,0	35,8	40,5	53,2	70,5	76,8	30,0	–	–	0	5
	♂	3	55,0	38,3	38,0	44,3	50,7	63,4	76,2	19,1	–	–	0	2

Supplementäre Tabelle S6: (Fortsetzung)

Detailauswertung der einzelnen NGAs der glandulär erkrankten Angehörigen mit zusätzlich vorliegender nichtglandulärer Autoimmunität														
NGA	Geschlecht	Gesamtanzahl (N)	Alter [Jahre]										Nikotinabusus aktuell vorliegend	Allergiediagnostik positiv
			Arithmetisches Mittel	Spannweite (Range)	Minimum	1. Quartil	Median (2. Quartil)	3. Quartil	Maximum	Interquartilsabstand (IQA)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA unter 1. Quartil)	Ausreißer (jenseits des 1,5-fachen IQA über 3. Quartil)		
Urtikaria	alle	4	49,4	35,7	32,9	35,1	48,1	62,4	68,6	27,3	–	–	1	4
	♀	4	49,4	35,7	32,9	35,1	48,1	62,4	68,6	27,3	–	–	1	4
	♂	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
AD	alle	5	44,7	46,9	19,2	39,5	42,4	56,1	66,1	16,6	–	–	1	3
	♀	2	29,4	20,3	19,2	24,3	29,4	34,5	39,5	10,2	–	–	1	1
	♂	3	54,9	23,7	42,4	49,2	56,1	61,1	66,1	11,9	–	–	0	2
Psoriasis	alle	4	49,2	17,8	41,0	42,0	48,5	55,7	58,8	13,7	–	–	1	2
	♀	2	49,9	17,8	41,0	45,5	49,9	54,4	58,8	8,9	–	–	1	1
	♂	2	48,5	12,3	42,4	45,5	48,5	51,6	54,7	6,2	–	–	0	1
Sjögren-Syndrom	alle	5	45,8	54,4	14,8	29,3	49,8	66,1	69,1	36,8	–	–	1	4
	♀	4	40,7	54,4	14,8	25,7	39,5	54,6	69,1	28,9	–	–	1	3
	♂	1	66,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	1
Dermatomyositis	alle	1	48,4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0
	♀	1	48,4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0
	♂	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
SLE	alle	4	35,3	38,1	19,2	22,3	32,4	45,4	57,3	23,1	–	–	1	2
	♀	4	35,3	38,1	19,2	22,3	32,4	45,4	57,3	23,1	–	–	1	2
	♂	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
RA	alle	5	58,0	31,2	45,1	48,5	58,8	61,1	76,2	12,6	–	–	0	2
	♀	4	53,4	16,0	45,1	47,7	53,7	59,4	61,1	11,8	–	–	0	2
	♂	1	76,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0

Supplementäre Tabelle S7:

Im Nachfolgenden werden die genauen Verwandtschaftsverhältnisse – geordnet nach der in Kapitel 4.7 eingeführten Systematik und Gruppierung (siehe S. 46 f.) – aufgeführt:

(III) Familienangehörige, die selbst nicht zu der Gruppe der NGA-Patienten gehören (und somit bisher in der Rubrik der Angehörigen ausgewertet wurden). Ihre Anzahl entspricht der Personenzahl des gesamten Angehörigenkollektivs (siehe Kap. 4.4, S. 36 f.).

(IV) Familienangehörige, die selbst zu der Gruppe der NGA-Patienten gehören und eine NGA oder mehrere NGAs haben (und somit bisher in der Rubrik der NGA-Patienten ausgewertet wurden), sich jedoch nicht als erste ihrer Familien in der Sprechstunde vorgestellt haben.

Detailauswertung der verwandtschaftlichen Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen			
Verwandtschaftliche Beziehung	(I)	(II)	Summe
<u>Gruppe a)</u>	141	8	149
Mutter	30	1	31
Vater	13	1	14
	43	2	45
Tochter	32	3	35
Sohn	30	2	32
	62	5	67
Schwester	27	0	27
Bruder	9	1	10
	36	1	37

Supplementäre Tabelle S7: (Fortsetzung)

Detailauswertung der verwandtschaftlichen Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen			
Verwandtschaftliche Beziehung	(I)	(II)	Summe
Gruppe b)	70	6	76
Tante	10	0	10
Onkel	3	0	3
	13	0	13
Nichte	10	2	12
Neffe	5	1	6
	15	3	18
Cousine	7	1	8
Cousin	2	1	3
	9	2	11
Großmutter	7	0	7
Großvater	4	0	4
	11	0	11
Enkelin	10	1	11
Enkel	9	0	9
	19	1	20
Großtante	1	0	1
Großonkel	0	0	0
	1	0	1
Großnichte	0	0	0
Großneffe	2	0	2
	2	0	2

Supplementäre Tabelle S7: (Fortsetzung)

Detailauswertung der verwandtschaftlichen Beziehungen der NGA-Patienten zu ihren Familienangehörigen			
Verwandtschaftliche Beziehung	(I)	(II)	Summe
Gruppe c)	34	5	39
Ehefrau	4	3	7
Ehemann	12	0	12
	16	3	19
Schwiegermutter	1	0	1
Schwiegervater	1	0	1
	2	0	2
Schwiegertochter	0	0	0
Schwiegersohn	1	0	1
	1	0	1
Schwägerin	1	0	1
Schwager	3	0	3
	4	0	4
Weitere weibliche Angehörige	6	2	8
Weitere männliche Angehörige	5	0	5
	11	2	13
Gesamtsumme	245	19	264
- Anzahl aller weiblichen Familienangehörigen	146	13	159
- Anzahl aller männlichen Familienangehörigen	99	6	105

9.

Worte des Dankes

10. **Tabellarischer Lebenslauf**

