

**Aus der I. Medizinischen Klinik und  
Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie der  
Universitätsmedizin der Johannes  
Gutenberg-Universität Mainz**

**Risikoprofil für Autoimmunerkrankungen bei  
Kindern von Patienten mit Autoimmunopathien**

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

Vorgelegt von

Georgios Alexandros Chionos  
aus Frankfurt

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 27.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>9</b>
<b>3. TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>11</b>
<b>4. EINLEITUNG .....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Autoimmunopathien.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Stand der Literatur .....</b>	<b>16</b>
<b>5. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>20</b>
<b>5.1 Datenerfassung .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2 Diagnostik .....</b>	<b>20</b>
<b>5.3 Berechnung des Risikoprofils mittels Rekurrenz-Risiko .....</b>	<b>25</b>
<b>5.4 Prävalenzen.....</b>	<b>26</b>
<b>5.5 Statistische Auswertung und Darstellung .....</b>	<b>27</b>
<b>6. ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
<b>6.1 Beschreibung des Patientenkollektives.....</b>	<b>27</b>
<b>6.2 Ergebnisse Indexpatienten .....</b>	<b>28</b>
6.2.1 Geschlechterverteilung:.....	29
6.2.2 Altersverteilung .....	29
6.2.3 Glanduläre Autoimmunopathien .....	30
6.2.4 Nichtglanduläre Autoimmunopathien.....	31
6.2.5 Indexpatienten mit MGA 1 -Status.....	32
6.2.6 Indexpatienten mit MGA2-Status.....	33

6.2.7	Indexpatienten mit PGA-Status .....	34
6.2.8	Indexpatienten mit NGA- Status .....	36
<b>6.3</b>	<b>Ergebnisse Kinder .....</b>	<b>37</b>
6.3.1	Geschlechterverteilung: .....	37
6.3.2	Altersverteilung: .....	37
6.3.3	Zugehörigkeit zu MGA1-, MGA2-, PGA-Indexpatienten .....	38
6.3.4	Diagnosestatus .....	39
6.3.5	Glanduläre Autoimmunerkrankungen .....	40
6.3.6	Nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen.....	41
6.3.7	Kinder mit MGA- Typ 1 Status .....	42
6.3.8	Kinder mit MGA-Typ 2-Status .....	43
6.3.9	Kinder mit PGA-Status.....	44
6.3.10	Kinder mit NGA- Status .....	46
6.3.11	Berechnung des Risikoprofils der Kinder mittels Rekurrenz-Risiko.....	47
6.3.12	Rekurrenzrisiko für glanduläre Autoimmunopathien.....	49
6.3.13	Rekurrenzrisiko für Autoimmunschilddrüsenerkrankungen .....	51
6.3.14	Rekurrenz-Chancenverhältnis von Kindern der Indexpatienten mit PGA vs. MGA53	
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>QUELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>68</b>

# 1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA-AK	Anti-Gliadin-Immunglobulin A-Antikörper
AG-AK	Anti-Gliadin-Antikörper
AGG-AK	Anti-Gliadin-Immunglobulin G-Antikörper
AI	autoimmun
AIE	Autoimmunerkrankung
AITD	autoimmune thyroid disease
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Ang.	Angehörige /r
ATTG	Transglutaminase-Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CA	chronische Autoimmungastritis
CCP	zyklisches citrulliniertes Peptid
Chron.	chronisch
Col.	Colitis
CT	Computertomographie
DGfAE	Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DM Typ1	Diabetes Mellitus Typ1
DANN	Desoxyribonukleinsäure
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon

ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GAD	Anti-Glutamat-Decarboxylase Antikörper
gland.	glandulär
GIT	Gastrointestinaltrakt
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HT	Hashimoto Thyreoiditis
Hypopara.	Hypoparathyreoidismus
IA-2( $\beta$ )-Ak	Thyrosinphosphatase Antikörper
ICA I	Inselzellantikörper
ICD-10	International Classification of Diseases -10
IFA (IF_AK) I	Intrinsic factor-Antikörper
Ig	Immunglobulin
InsA	Insulin-Antikörper
k.A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall
LC	Antikörper gegen Leberzytosol
LH	Luteinisierendes Hormon
LKM1	Liver-kidney microsome Antibody 1
M.	Morbus
männl.	männlich
MB	Morbus Basedow
MGA	monoglanduläre Autoimmunität
MGA 2	monoglanduläre Autoimmunität Typ2
MRT	Magnetresonanztomographie

Neuroderm.	Neurodermitis
NGA	nicht– glanduläre Autoimmunität
NGAIE	nichtglanduläre Autoimmunerkrankung
NNR	Nebennierenrinde
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
p-ANCA	Perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PCA (Par_AK)	Parietalzellantikörper
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PGA	polyglanduläre Autoimmunität
pos.	positiv
prim.	primär
RF	Rheumafaktor
RR	Rekurrenzzisiko
RA	Rheumatoide Arthritis
RKI	Robert-Koch-Institut
s.	siehe
SIR	Standardized Incidence Ratio
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberzellantigen
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SMA	Antikörper gegen glatte Muskelzellen
SM	Antikörper gegen glatte Muskelzellen
s.o.	siehe oben
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STH	Somatotropes Hormon
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle

TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TG	Transglutaminase
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TRAK	TSH-Rezeptor Antikörper
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
Vit.	Vitamin
vorst.	vorstellig / vorgestellt
weibl.	weiblich
z.B.	zum Beispiel



## 2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flow-Chart des gesamten Patientenkollektives .....	28
Abb. 2: Geschlechterverteilung der Indexpatienten.....	29
Abb. 3: Altersverteilung der Indexpatienten.....	29
Abb. 4: Diagnoseverteilung der Indexpatienten.....	30
Abb. 5: Glanduläre Autoimmunopathien der Indexpatienten.....	31
Abb. 6: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der Indexpatienten .....	32
Abb.7: Glanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ 1 Indexpatienten .....	33
Abb.8: Glanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ 2 Indexpatienten .....	34
Abb. 9: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ 2 Indexpatienten .....	34
Abb. 10: Glanduläre Autoimmunopathien der PGA-Patienten Indexpatienten.....	35
Abb.11: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der PGA-Patienten Indexpatienten .	36
Abb.12: Nichtgländuläre Autoimmunopathien der Indexpatienten .....	37
Abb.13: Geschlechterverteilung bei den Kindern der Indexpatienten .....	37
Abb.14: Altersverteilung der Kinder.....	38
Abb. 15: Zugehörigkeit der Kinder der Indexpatienten .....	39
Abb. 16: Diagnoseverteilung der Kinder der Indexpatienten .....	40
Abb. 17: Glanduläre Autoimmunopathien der Kinder der Indexpatienten .....	41
Abb. 18, Nichtglanduläre Autoimmunopathien der Kinder der Indexpatienten.....	42
Abb. 19: Glanduläre Autoimmunopathien von der MGA-Typ1 Kinderpatientengruppe .....	43
Abb. 20: Glanduläre Autoimmunopathien von der MGA-Typ2 Kinderpatientengruppe .....	44
Abb. 21: Nichtglanduläre Autoimmunopathien von der MGA-Typ2 Kinderpatientengruppe .....	44

Abb. 22: Glanduläre Autoimmunopathien von der PGA-Kinderpatientengruppe ....	45
Abb. 23: Nichtglanduläre Autoimmunopathien von der PGA-Typ Kinderpatientengruppe .....	46
Abb. 24: Nichtglanduläre Autoimmunopathien von der NGA-Typ Kinderpatientengruppe .....	47
Abb. 25: Rezurrenzrisiken der Nachkommen für Autoimmunopathien je nach Diagnosestatus der Indexpatienten .....	48
Abb. 26: Rezurrenzrisiken für glanduläre Autoimmunopathien je nach Diagnosestatus der Indexpatienten .....	50
Abb. 27: Rezurrenzrisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für autoimmunschilddrüsen Erkrankungen .....	52

### 3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Prävalenzen von Autoimmunopathien in der Allgemeinbevölkerung .....	18
Tab. 2: Internationale Studien mit Rezurrenzrisiken von Autoimmunopathien bei Kindern von Patientinnen und Patienten, die an Autoimmunerkrankungen erkrankt sind .....	19
Tab. 3: Prävalenzen zur Berechnung des Rezurrenzrisikos, die in dieser Arbeit verwendet wurden .....	26
Tab. 4: Rezurrenzrisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für Autoimmunopathien allgemein .....	49
Tab. 5: Rezurrenzrisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für glanduläre Autoimmunopathien.....	50
Tab. 6: Rezurrenzrisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen.....	52
Tab. 7: Chancenverhältnis (Odds-ratio) für eine Erkrankung an einer Autoimmunopathie je nach Diagnosestatus des Indexpatienten.....	53

# 4. Einleitung

## 4.1 Autoimmunopathien

Autoimmunopathien verursachen bei den betroffenen Patientinnen und Patienten eine erhebliche chronische Morbidität und Beeinträchtigung (1,2,3). Die tatsächliche Zahl der Personen, die an Autoimmunkrankheiten leiden, und das daraus resultierende Ausmaß der Autoimmunkrankheiten sowie deren Auswirkungen auf die Gesundheit der Gesamtbevölkerung beschränken sich regelmäßig auf Schätzungen. Um die klinische und volksgesundheitliche Bedeutung der Autoimmunopathien zu verstehen, sind daher Auswertungen der Inzidenz- und Prävalenzraten sowie des Wiederauftretens dieser Krankheiten bei Nachkommen von erkrankten Patienten in der Bevölkerung erforderlich.

Autoimmunität entsteht durch den Verlust der Immuntoleranz des Körpers. Infolge dessen entsteht eine gegen den eigenen Körper gerichtete Entzündungsreaktion. Das Immunsystem definiert körpereigene Zellen als körperfremd und richtet daher eine Entzündungsreaktion gegen diese. Körpereigenes Gewebe wird durch diese Entzündungsreaktion angegriffen, was zu einer Fehlfunktion und zur Schädigung des Organs bzw. Gewebes führen kann (1,2,3).

Unterschieden wird zwischen humoral vermittelter Autoimmunität sowie T-Zell-vermittelter Autoimmunität. Bei der humoral vermittelten Autoimmunität greifen Antikörper und das Komplementsystem das Organ bzw. Gewebe an, wie zum Beispiel beim Morbus-Graves, wogegen bei der T-Zell-vermittelten Autoimmunität die T-Zellen bei der Zerstörung des Gewebes die entscheidende Rolle spielen. Ein Beispiel hierfür ist Morbus-Hashimoto (1,2,3).

Die Ursachen und Mechanismen, die zur Autoimmunität und zum Verlust der Immuntoleranz führen, sind trotz vieler Forschungsarbeiten noch nicht vollständig geklärt (1,2,3). Somit gibt es für diese Autoimmunerkrankungen auch keine kausalen Therapien. Die Therapien konzentrieren sich vielmehr auf die Bekämpfung der Symptome. Meistens werden entzündungshemmende sowie immunsuppressive Medikamente wie beispielsweise Cortisol oder monoklonale Antikörper eingesetzt (1,2,3).

Viele Faktoren, die für den Verlust der Immuntoleranz verantwortlich sind und somit zu einer Autoimmunität führen, sind bereits erforscht worden. Faktoren wie genetische Einflüsse, virale oder bakterielle Infektionen, toxische und medikamentöse Verursacher, hormonelle Faktoren und viele weitere Umgebungsfaktoren sind bei der Entstehung der Autoimmunität von Bedeutung. Somit ist eine multifaktorielle Genese bei fast allen Autoimmunerkrankungen anzunehmen (1,2,3). Oft können diese Faktoren, wenn eine Veranlagung vorliegt, eine Autoimmunität „triggern“. Der Schweregrad unterscheidet sich je nach Gewebe und Organen.

Die genetische Disposition ist bei der Entstehung der Autoimmunopathien von Bedeutung. Entsprechend konnten viele Studien eine familiäre Häufung aufzeigen (4). Oft werden die Autoimmunopathien nicht direkt vererbt, sondern lediglich die genetische Disposition dazu. Somit haben Verwandte von betroffenen Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko selbst auch an Autoimmunopathien zu erkranken, vor allem, wenn sie weiteren „Triggern“ (krankheitsfördernden Einflüssen) ausgesetzt sind (4). Mit der Berechnung des Erkrankungsrisikos mittels Rekurrenzzisiko kann den betroffenen Patientinnen und Patienten und deren Kinder eine Orientierungshilfe gegeben werden. Zugleich kann dies als Grundlage für weiterführenden genetische Untersuchungen dienen.

Es gibt einige Klassifikations- und Einteilungsmöglichkeiten bei den Autoimmunerkrankungen. Man kann nach der Pathogenese die T-Zell-vermittelte und die humoral-vermittelte Autoimmunität unterscheiden. Zudem kann nach organspezifischen und systemischen Autoimmunopathien klassifiziert werden (1,2,3). Organspezifische Autoimmunopathien sind zum Beispiel die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow. Als Beispiel für systemische Autoimmunopathien dient die rheumatoide Arthritis.

Die Einteilung dieser Arbeit erfolgt nach glandulären (eine endokrine Drüse betreffende) und nichtglandulären (keine Drüse betreffende) Autoimmunopathien (5). Als Folge der durch die Autoimmunität verursachten Schädigung des Organs kommt es bei den glandulären Autoimmunopathien zu einer Verminderung der Hormonproduktion. Eine Ausnahme stellt das Krankheitsbild des Morbus Basedow dar: Stimulierende Autoantikörper führen beim Morbus Basedow zu einer erhöhten Produktion der Schilddrüsenhormone (1,2,3).

In dieser Arbeit wurden folgende glanduläre Autoimmunopathien erfasst und berücksichtigt:

- Morbus Basedow (MB)
- Hashimoto Thyreoiditis (HT)
- Diabetes Mellitus Typ 1 (DM Typ1)
- Morbus Addison
- Primärer Hypoparathyreoidismus
- Primärer Hypogonadismus
- Primärer Hypopituitarismus

Es wurden auch nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen erfasst und berücksichtigt:

- Chronische Autoimmungastritis/ Typ A-Gastritis
- Vitiligo
- Psoriasis
- Alopezie
- Glutensensitive Enteropathie/ Zöliakie/ Sprue
- Morbus Crohn
- Colitis Ulcerosa
- Sjögren-Syndrom
- Morbus Bechterew
- Morbus Boeck / Sarkoidose
- Autoimmunhepatitis
- Myasthenia Gravis
- Rheumatoide Arthritis
- Systemischer Lupus Erythematodes /SLE
- Neurodermitis
- Autoimmune Urtikaria

Der Diagnosestatus der Patientinnen und Patienten mit Immunopathien wurde anhand der Kombinationen bestimmter glandulärer und nichtglandulärer Autoimmunopathien erstellt (5):

Glanduläre Autoimmunopathien umfassen die beiden autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (AITD), Hashimoto-Thyreoiditis (HT) und Morbus Basedow (GD) sowie Typ-1-Diabetes (T1D), Morbus Addison (AD), den primären Hypogonadismus, primären Hypoparathyreoidismus und primären Hypopituitarismus. Verschiedene nichtglanduläre Autoimmunopathien wie Typ-A-Gastritis, Zöliakie und Sjögren-Syndrom treten häufig bei Patientinnen und Patienten mit monoglandulärer (MGA) oder polyglandulärer (PGA) Autoimmunität auf (6-9).

Je nach Kombination der glandulären und nichtglandulären Autoimmunopathien entstehen folgende Krankheitskategorien:

- PGA bedeutet polyglanduläre Autoimmunität. Der oder die Betroffene ist an mindestens zwei glandulären Autoimmunopathien erkrankt.
- MGA steht für monoglanduläre Autoimmunität. Der oder die Betroffene ist nur an einer glandulären Autoimmunopathie erkrankt.
- MGA Typ 2 bedeutet monoglanduläre Autoimmunität Typ 2. Der oder die Betroffene ist an einer glandulären Autoimmunopathie erkrankt, zusätzlich hat er bzw. sie mindestens eine weitere nichtglanduläre Autoimmunopathie.
- NGA steht für nichtglanduläre Autoimmunität. Der oder die Betroffene ist ausschließlich an mindestens einer nichtglandulären Autoimmunopathie erkrankt.

Eine Zunahme der Inzidenz von Autoimmunopathien und eine frühere Manifestation dieser Erkrankung konnte von einigen Studien bestätigt werden (63). Zudem haben aktuelle Studien einen erheblichen Leidensdruck und funktionelle Beeinträchtigung bei Patientinnen und Patienten, die an Autoimmunopathien erkrankt sind, festgestellt sowie sehr hohe volkswirtschaftliche Kosten, die durch diese Autoimmunopathien entstehen, aufgezeigt (64).

All dies zugrunde gelegt ist es die Intention der vorliegenden Arbeit, an der Erforschung der endokrinen Autoimmunopathien durch die Berechnung des Rezidivrisikos für die oben genannten Autoimmunopathien mitzuwirken sowie weitere Anhaltspunkte für weitergehende genetische Untersuchungen dieser Erkrankungen zu liefern.

## 4.2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Errechnung und die Quantifizierung des Erkrankungsrisikos der Kinder von Indexpatientinnen und -patienten, die an Autoimmunopathien erkrankt sind. Dafür wurde das Rekurrenz-Risiko für das Wiederauftreten der o.g. Autoimmunopathien berechnet. Es wurde zudem der Einfluss des Diagnosestatus (MGA, PGA, NGA) und der Erkrankung der Indexpatientin oder des Indexpatienten untersucht, um mögliche Differenzen zwischen den verschiedenen Indexpatienten-Gruppen aufzuzeigen.

Das berechnete Erkrankungsrisiko für Autoimmunopathien wurde differenziert nach dem „Erkrankungsrisiko für Autoimmunopathien allgemein“, nach dem „Erkrankungsrisiko für glanduläre Autoimmunopathien“ sowie nach dem „Erkrankungsrisiko für Schilddrüsenautoimmunopathien“. Die Ergebnisse anderer Studien, die sich mit dem Rekurrenz-Risiko von Autoimmunopathien befasst haben, wurden mit den hier vorliegenden Ergebnissen verglichen.

## 4.3 Stand der Literatur

Viele Studien konnten ein erhöhtes Risiko für Autoimmunopathien bei Verwandten ersten Grades aufzeigen. An dieser Stelle wird ein Überblick über den Stand der aktuellen Literatur zum Thema Risikoprofil für Autoimmunerkrankungen bei Verwandten von Patientinnen und Patienten mit Autoimmunopathien gegeben.

Eine familiäre Häufung durch eine genetische Disposition von glandulären und anderen Autoimmunerkrankungen wurde von einigen Forscherinnen und Forschern untersucht. Dittmar et Kahaly (10), Narendran et al. (11), Criswell et al. (12), Michels et al. (13), Fairweather et al. (14), Pierer et al. (15), Davidson (16) und Anderson et al. (17), erläutern in Ihren Arbeiten den Einfluss von HLA-Klassen und Suszeptibilitätsgenen auf die endokrine Autoimmunität.

Eine genetische Veranlagung konnten Studien aufzeigen, in denen ein höheres Auftreten von endokrinen Autoimmunopathien bei eineiigen Zwillingen als bei zweieiigen Zwillingen nachgewiesen wurde (18, 44, 45).

Heminski et al. haben im Jahre 2010 und Thomsen et al. haben im Jahre 2020 in einer schwedischen Studie eine Ratio namens SIR (Standardized incidence ratio) für



Angehörige von Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen errechnet (19, 20).

Boelaert et al. zeigten 2011 eine familiäre Häufung von Morbus Basedow und Hashimoto Thyreoiditis in Großbritannien auf (21). Villanueva et al. konnten 2003 bei Geschwistern von Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko für endokrine Schilddrüsenerkrankungen aufzeigen (22). Einige Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von AIE darlegen. Ein erhöhtes Risiko beim weiblichen Geschlecht konnte von folgenden Forschern aufgezeigt werden: Fairweather et al. (23), Eaton et al. (24), Jacobson et al. (25), Somers et al. (26) sowie Walsh et al. (27).

Auch Verhaltensfaktoren wie das Rauchen können bei der Pathogenese mitverantwortlich sein und wurden oft als wichtiger Faktor bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen dokumentiert (Brix et al. (28), Zifman et al. (29)).

Daten zur Häufung von Autoimmunerkrankungen unter Kindern und Geschwistern von autoimmun erkrankten Indexpatienten aus Deutschland existieren aus der Arbeit von Dittmar et al. (30).

In vielen der o.g. Studien wie z.B. Manji et al. (31), Villanueva et al. (22), Eaton et al. (24) sowie Boelaert et al. (21) wurden zur Ermittlung des Erkrankungsrisikos der Angehörigen lediglich Fragebögen verwendet und die Angehörigen wurden nicht klinisch untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wird das Risiko-Profil differenziert nach Diagnosestatus des Hauptpatienten bzw. der Hauptpatientin (PGA/MGA/MGA2) betrachtet und verglichen. In den meisten oben aufgeführten Studien wurde das Risikoprofil der Verwandten oft nur auf den gleichen Diagnosestatus des Indexpatienten errechnet. In dieser Arbeit wird allerdings das Risikoprofil für verschiedene Krankheitsbilder berechnet. So wird zum Beispiel das Rezidivrisiko für Autoimmunopathien insgesamt, für glanduläre Autoimmunopathien, für nichtglanduläre Autoimmunopathien sowie für die Autoimmunopathien des Indexpatienten errechnet.

Der Stand der Literatur zu den Prävalenzen von Autoimmunopathien, die für die Berechnung der Rezidivrisiken notwendig sind, wird in der tabellarischen Übersicht 1 aufgezeigt. Die jeweilige Prävalenz der Autoimmunopathien ist für die Berechnung des Risikoprofils von essenzieller Bedeutung und dient als Grundlage für die

Ermittlung des Rezurrenzrisikos der Angehörigen (s. Kapitel 5) (33, 34). In der Literatur gibt es jedoch bei den Prävalenzen der Autoimmunopathien zum Teil große Unterschiede. Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht verschiedener Studien.

Autoimmunerkrankung	Prävalenz	Quelle
Autoimmunerkrankung (AIE)	5%	Golden et al (38)
	5,3%	Eaton et al (24)
	3,2%	Jacobsen, Cooper (39, 40)
Glanduläre Autoimmunerkrankung (AIGE)	2.5%	Jacobsen et al (39)
Autoimmune Schilddrüsenerkrankung (AITD)	1.5%	Cooper et al (40)
Hashimoto's Thyroiditis (HT)	2.2%	Cooper et al (40)
	0,8%	Jacobsen et al (39)
	0,8%	Vanderpump et al (66)
	0,62%	Eaton et al (24)
Morbus Basedow (MB)	1.2%	Cooper, Jacobsen (40, 39)
	0,6%	Vanderpump et al (66)
Typ 1 Diabetes (T1D)	0,44%	Berhan et al (67)
	0.3%	Cooper et al (40)
Morbus Addison (MD)	0.01%	Cooper et al (40)
Primärer Hypogonadismus	0.009%	Golden et al (38)
Primärer Hypoparathyreoidismus	0.009%	Golden et al (38)
Primärer Hypopituitarismus	0.009%	Golden et al (38)

*Tabelle 1: Prävalenzen von Autoimmunopathien in der Allgemeinbevölkerung*

Hingegen gibt es in der Weltliteratur sehr wenige Studien zur familiären Häufung verschiedener Autoimmunerkrankungen (glandulär sowie nichtglandulär) und deren Krankheitskombinationen sowie Studien, die sich mit dem Risikoverhältnis des Wiederauftretens von Autoimmunerkrankungen bei Kindern von Patientinnen und Patienten mit autoimmunen Endokrinopathien befassen. Eine Studie mit einem deutschen Patientenkollektiv wurde zuletzt vor elf Jahren durchgeführt (30).

Insgesamt haben sich soweit ersichtlich noch vier weitere internationale Studien spezifisch mit dem Rezurrenzrisiko bei Verwandten von Patientinnen und Patienten

mit glandulären Schilddrüsenautoimmunerkrankungen befasst sowie eine mit dem Rezurrenzrisiko von allgemeinen Autoimmunerkrankungen. Tabelle 2 zeigt Ergebnisse dieser Studien über das Rezurrenzrisiko und das standardisierte Inzidenzrisiko bei Kindern von Patientinnen und Patienten, die an Autoimmunopathien erkrankt sind.

Autor	Land	Jahr	Patientenkollektiv	Erkrankte Kinder	RR/SIR (95% KI)	Prävalenz
Heminski et al. (48)	Schweden	2010	N: 15,743 GD	342	<b>SIR: 4,49</b> (3.82-5.24)	k.A.
Dittmar et al. (30)	Deutschland	2011	N: 86 AITD (46 GD; 39 HT)	139	<b>RR AITD: 16 (10 – 25)</b> <b>RR HT: 32</b> (15 – 59) <b>RR GD: 7</b> (1 – 31)	1.45% HT: 0.8% GD: 0.65
Nikita Bothra et al. (49)	Indien	2017	N:264 HT	28	<b>RR= 3.1 (n.d.)</b>	5.1%
Thomsen et al. (50)	Schweden	2020	N:769,991 AID	Verwandte ersten Grades: 29.005 GD 25.607 HT	<b>AITD</b> <b>SIR GD: 3.36</b> (3.15-3.59) <b>SIR HT: 3.51</b> (3.22-3.81)	k.A.
Hyun Jung Kim et al. (51)	Korea	2021	N:234,912 HT	2425 Verwandte ersten Grades	<b>RR: 6.5</b> (6.24–6.78)	k.A.

Tabelle 2: Internationale Studien über Rezurrenzrisiken von Autoimmunopathien bei Kindern von Patientinnen und Patienten, die an Autoimmunerkrankungen erkrankt sind.

## **5. Material und Methoden**

### **5.1 Datenerfassung**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patientinnen und Patienten, die von Juni 2000 bis September 2021 in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz vorstellig waren, erfasst. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 3315 Patienten in der ambulanten Sprechstunde dokumentiert und betreut. Bei 1364 Patienten konnte eine Familienangehörigkeit zu einem an Autoimmunopathien erkrankten Verwandten ersten Grades nachgewiesen werden. Für die vorliegende Studie wurden alle Kinder und deren autoimmunerkrankten Elternteile berücksichtigt.

Insgesamt wurden 218 autoimmunerkrankte Indexpatienten und ihre 328 Kinder erfasst. Die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Laboruntersuchungen wurden in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben.

Die genauen Diagnosestellungen sind nach den im folgenden Kapitel aufgelisteten Kriterien erstellt worden.

### **5.2 Diagnostik**

Maßgebend für die Diagnosestellung der meisten Autoimmunopathien ist das Vorhandensein spezifischer sowie unspezifischer Antikörper. Diese sind im Blutbild der untersuchten Person nachweisbar. Ein wichtiges Kriterium für die Diagnosen sowie der Differentialdiagnosen wird mit der Positivität der verschiedenen Antikörper gegeben (32).

Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10, dient der genauen Diagnosestellung. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung, der Anamnese und des typischen klinischen Bildes haben folgende Kriterien Anwendung gefunden (32):

### **Hashimoto Thyreoiditis**

- Laborwerte: TSH, fT3, fT4, TPO-Ak, TAK
- Ultraschalluntersuchung: Inhomogenes, echoarmes Muster, meist verkleinerte Schilddrüse

### **Morbus Basedow**

- Laborwerte: TSH, fT3, fT4, TRAK, TPO-Ak, TAK
- Ultraschalluntersuchung: Hypervaskularisation im Farbduplex mit diffusem oder umschrieben echoarmem Muster

### **Diabetes Mellitus Typ 1**

- Laborwerte: Nüchternblutzucker, Blutzuckertagesprofil, Glukosetoleranztest, Uringlukose, Ketonkörper, GAD-Ak, IA-2( $\beta$ )-Ak, Insulin-Ak, ICA, C-Peptid,

### **Morbus Addison**

- Laborwerte: ACTH-Test (Synacthen-Test), Plasma-ACTH, NNR-Ak, Cortisol

### **Primärer Hypogonadismus**

- Laborwerte: Testosteron bzw. Östrogen, LH, FSH, GnRH-Test

### **Primärer Hypoparathyreoidismus**

- Calcium und Phosphat in Serum und Urin, Parathormon

### **Primärer Hypopituitarismus**

- Laborwerte: ACTH, FSH, LH, TSH, STH, Cortisol, DHEA-S, Thyroxin, Testosteron bzw. 17- $\beta$ -Estradiol

### **Chronische Autoimmungastritis / Typ A-Gastritis**

- Laborwerte: PCA, Chromogranin, Vitamin-B12, Folsäure, IFA,
- Gastroskopie mit Biopsien
- H.P.-Diagnostik

### **Vitiligo**

- Diagnosestellung anhand des klinischen Bildes

### **Psoriasis**

- Diagnosestellung anhand des klinischen Bildes

### **Alopezia (areata oder diffusa)**

- Diagnosestellung anhand des klinischen Bildes

### **Glutensensitive Enteropathie/ Zöliakie/ einheimische Sprue**

- Laborwerte: AGA, AGG, Anti-TG-IgA, Anti-TG-IgG
- Biopsie des Dünndarms mit Histologie

### **Morbus Crohn**

- Laborwerte: Entzündungsparameter, Blutbild, Vitamine, Eisen,
- Kolo-Ileoskopie mit Biopsien
- Bildgebende Verfahren (Hydro-MRT und Röntgen des Dünndarms, Ultraschalluntersuchung)

### **Colitis Ulcerosa**

- Laborwerte: ANCA, p-ANCA, Blutbild, Entzündungsparameter
- Anale und rektale Untersuchungen

- Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien
- Ultraschalluntersuchung

### **Sjögren-Syndrom**

- Augenärztliche Spaltlampenuntersuchung
- Schirmer-Test
- Saxon-Test

### **Morbus Bechterew**

- Laborwerte: HLA-B27
- Bildgebende Verfahren: MRT, Röntgen

### **Morbus Boeck / Sarkoidose**

pulmonale bzw. extrapulmonale Manifestationen (Röntgen, HRCT)

- Histologischer Nachweis nichtverkäsender Epitheloidzellgranulome (Durchführung einer transbronchialen Biopsie)
- Bronchoalveoläre Lavage mit zytologischer Untersuchung: Lymphozytäre Alveolitis

### **Autoimmunhepatitis**

- Laborwerte: Leberwerte, Gerinnung, IgG, Virusmarker, ANA, SMA, p-ANCA, LKM1, LC

### **Myasthenia gravis**

- Laborwerte: Nachweis von Auto-Ak gegen Acetylcholinrezeptoren (bei 90% pos.)
- Prostigmin-oder Tensilon-Test

- Stimulationselektromyogramm: Amplitudenabfall

### **Rheumatoide Arthritis**

- Laborwerte: Entzündungszeichen, Blutbild, RF, Anti-CCP, ANA
- Bildgebende Verfahren: Ultraschalluntersuchung, MRT, Röntgen
- Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR)

### **Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)**

- Laborwerte: Anti-ds DNA, Anti-Sm-Ak, Antiphospholipid-Ak, ANA, Blutbild, Urinuntersuchung
- Diagnosekriterien des ACR (American College of Rheumatology)

### **Neurodermitis**

- Diagnosestellung anhand des klinischen Bildes (extremer Pruritus und trockene, schuppige Haut, in Beugeseiten und im Gesicht, Lichenifikation)

### **Autoimmune Urtikaria**

- positiver autologer Serumtest



## 5.3 Berechnung des Risikoprofils mittels Rekurrenz-Risiko

Zur Darstellung und Quantifizierung einer familiären Häufung von Autoimmunopathien dient die Ermittlung des Rekurrenzrisikos. Somit wird das Vorkommen einer Erkrankung bei den Kindern der Indexpatienten mit dem Vorkommen der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung (Prävalenz) verglichen. Für diese Berechnung wurde die Formel nach Risch (33, 34) verwendet. Risch setzt das Risiko für eine Erkrankung der Kinder einer bereits erkrankten Person in Relation zu dem Risiko einer Erkrankung der Allgemeinbevölkerung. Das Rekurrenz-Risiko  $\lambda_R$  wird nach folgender Berechnungsformel errechnet:

**Formel nach Risch:** 
$$\lambda_R = \frac{K_R}{K}$$

$K_R$ : Erkrankungsrisiko der Angehörigen. Anzahl der Indexpatienten mit den betroffenen Kindern, geteilt durch die Anzahl der Indexpatienten.

$K$ : Prävalenz einer Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung

Die familiäre Häufung der Erkrankung nimmt mit größer werdendem  $\lambda$  zu. Wenn ein Ergebnis von  $\lambda_R < 1$  vorliegt ist das Erkrankungsrisiko der Kinder von erkrankten Eltern vermindert (36), während  $\lambda_R > 5$  auf einen deutlichen genetischen Einfluss zeigt. Werte von  $\lambda_R > 10$  gelten als eine offensichtliche genetische Veranlagung. (35, 37).

Als Beispiel für die Berechnung des Rekurrenz-Risiko für Kinder von erkrankten Indexpatienten an einer Autoimmunopathie zu erkranken dient folgende Berechnung.

$$\lambda_R = \frac{\text{Anzahl der erkrankten Kinder mit den Indexpatienten, } n=116}{\text{Gesamtanzahl aller Indexpatienten mit Kindern, } n=328 \times \text{die Prävalenz der Erkrankung } 0,05\%} = 7,1$$

Das Ergebnis von  $\lambda = 7,1$  bedeutet, dass ein Abkömmling eines autoimmunerkrankten Indexpatienten im untersuchten Kollektiv ein um etwa siebenfach höheres Erkrankungsrisiko hat auch an einer Autoimmunopathie zu erkranken als eine Person aus der Allgemeinbevölkerung. Das 95% Konfidenzintervall bestätigt, dass in 95 von 100 Fällen das Erkrankungsrisiko zwischen 5,7- und 9,5-fach höher ist als in der

Allgemeinbevölkerung. Somit wird ein Maß für die Zuverlässigkeit des errechneten Wertes dargestellt.

## 5.4 Prävalenzen

Die jeweilige Prävalenz der Autoimmunopathien ist für die Berechnung des Risikoprofils von essenzieller Bedeutung und dient als Grundlage für die Ermittlung des Rekurrenzzrisikos der Angehörigen (33, 34).

In der Literatur gibt es bei den Prävalenzen der Autoimmunopathien jedoch zum Teil große Unterschiede. Aus diesem Grund wurde für die Berechnung des Rekurrenzzrisikos eine Prävalenz herangezogen, die in der Weltliteratur am häufigsten zitiert wird.

In der folgenden Tabelle 3 sind die Prävalenzen aufgelistet, die vorliegend für die Berechnungen des Risikoprofils benutzt wurden.

Autoimmunerkrankung	Prävalenz	Quelle
Autoimmunerkrankung (AIE)	5%	Golden et al. (38)
Glanduläre Autoimmunerkrankung (AIGE)	2.5%	Jacobsen et al. (39)
Autoimmune Schilddrüsenerkrankung (AITD)	1.5%	Cooper et al. (40)
Hashimoto's Thyroiditis (HT)	2.2%	Cooper et al. (40)
Morbus Basedow (GD)	1.2%	Cooper et al. (40)
Typ 1 Diabetes (T1D)	0.3%	Cooper et al. (40)
Morbus Addison (AD)	0.01%	Cooper et al. (40)
Primärer Hypogonadismus	0.009%	Golden et al. (38)
Primärer Hypoparathyreoidismus	0.009%	Golden et al. (38)
Primärer Hypopituitarismus	0.009%	Golden et al. (38)

*Tabelle 3: Prävalenzen zur Berechnung des Rekurrenzzrisikos, die in dieser Arbeit verwendet wurden.*

## **5.5 Statistische Auswertung und Darstellung**

Die Berechnung und Auswertung der Patientendaten, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, wurden mit dem statistischen Analyseprogramm SPSS Statistics 28 durchgeführt (IBM, Armonk NY, US). Die Berechnung des Risikoprofils von Autoimmunopathien durch die Berechnung der Rekurrenz-Risiken mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte ebenfalls mit dem Programm SPSS Statistics 28.

Tabellen, Abbildungen, Text und Grafiken wurden mit Microsoft Office 2021 erstellt. Für die Abbildungen der Patienten-Kategorien wurden Kreis- bzw. Balkendiagramme verwendet; für die Darstellung des Alters Histogramme. Die Rekurrenz-Risiken wurden mit Hilfe von Balkendiagrammen sowie auch tabellarisch dargestellt.

## **6. Ergebnisse**

### **6.1 Beschreibung des Patientenkollektives**

Insgesamt wurden alle Patientinnen und Patienten, die von Juni 2000 bis September 2021 in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz bei Prof. Dr. med. George J. Kahaly vorstellig waren, erfasst. Es wurden 3315 Patienten in diesem Zeitraum in der ambulanten Sprechstunde dokumentiert und klinisch betreut. Bei 1364 Patienten konnte eine Familienzugehörigkeit nachgewiesen werden. Für die vorliegende Arbeit wurden alle Kinder und deren autoimmunerkrankte Elternteile berücksichtigt. Insgesamt wurden 218 autoimmunerkrankte Indexpatienten und ihre 328 Kinder erfasst. Anamnese sowie klinische Untersuchung und Laboruntersuchungen wurden in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Alle erhobenen Daten der klinischen Untersuchungen und der Laboruntersuchungen wurden in einer großen Datenbasis erfasst. Ist ein Kind, das nicht an einer Autoimmunerkrankung leidet, zur persönlichen Untersuchung nicht erschienen, wurde eine telefonische Befragung anhand eines standardisierten Fragebogens über den autoimmunen Erkrankungsstatus durchgeführt. Bei Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung wurde

eine Vorstellung in der Sprechstunde zur weiteren klinischen Untersuchung angestrebt.

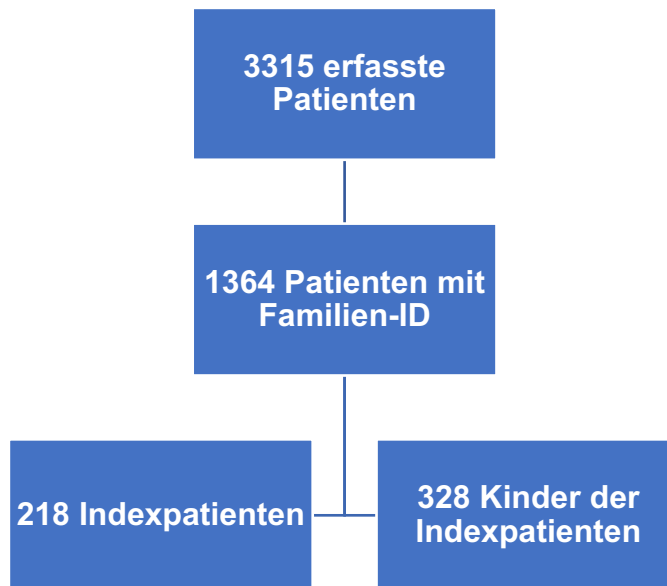


Abbildung 1: Flow-Chart des gesamten Patientenkollektives.

## 6.2 Ergebnisse Indexpatienten

In diesem Kapitel wird die Gruppe der Indexpatienten bezüglich einiger statistisch interessanter Merkmale genauer untersucht. Folgende Kriterien wurden dabei analysiert:

- Geschlecht
- Alter
- Diagnosestatus
- Vorhandene glanduläre und nichtglanduläre Autoimmunopathien allgemein und in Zusammenhang mit dem Diagnosestatus.

Insgesamt bilden das Kollektiv der Indexpatienten 218 Patienten (n= 218).

## 6.2.1 Geschlechterverteilung:

Insgesamt befinden sich bei den Indexpatienten Männer und Frauen. Es überwiegt das weibliche Geschlecht prozentual mit **85%** gegenüber dem männlichen Geschlecht mit **15%**.

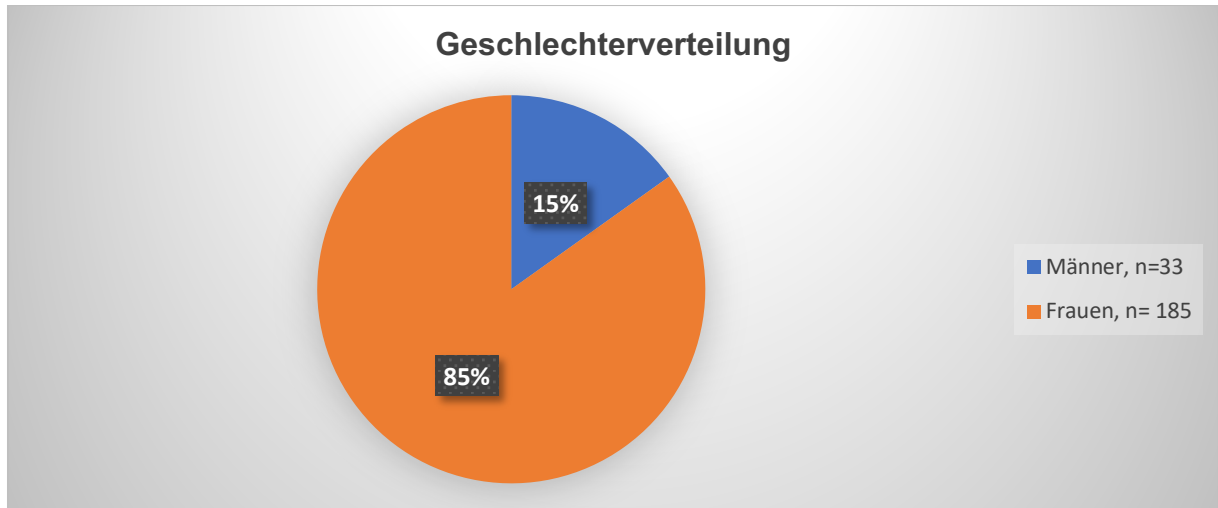


Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Indexpatienten.

## 6.2.2 Altersverteilung

Das Alter des jüngsten Indexpatienten lag zum Zeitpunkt der ersten Laboruntersuchung bei 21 Jahren, und das Alter des ältesten Indexpatienten bei 99 Jahren. Es ergibt sich aus der vorliegenden Altersverteilung ein Durchschnittsalter der Indexpatienten von 63 Jahren. Der Altersmedian beträgt 49 Jahre bei einer Standardabweichung von 11,4 Jahren.

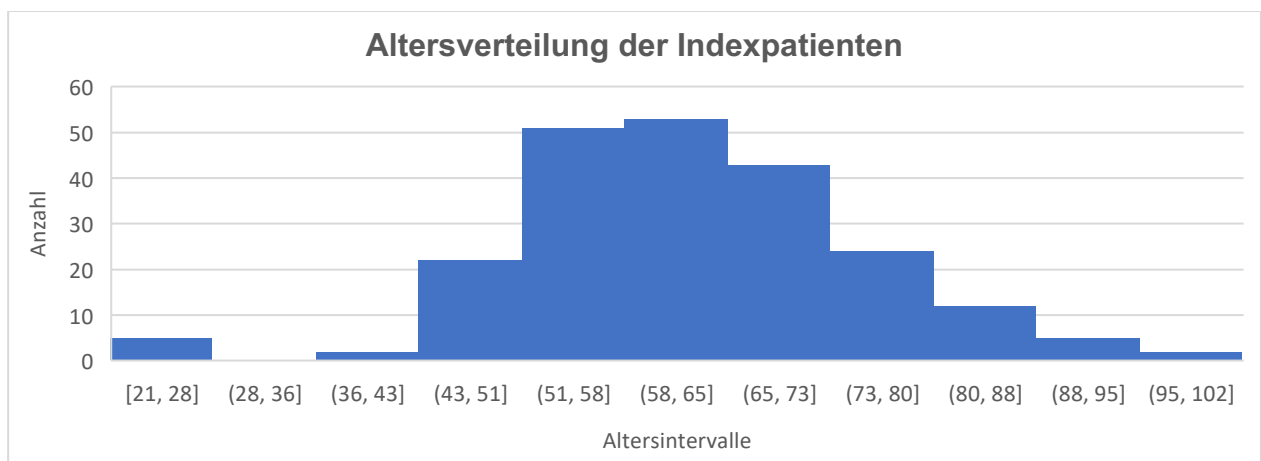


Abbildung 3: Altersverteilung der Indexpatienten

Unter den Indexpatienten befinden sich insgesamt 62 Personen mit einer monoglandulären Autoimmunopathie und 67 Personen haben neben einer glandulären auch eine nichtglanduläre Autoimmunopathie. 81 Personen haben den Diagnosestatus der PGA-Patientengruppe. Sie sind also an zwei oder mehreren glandulären Autoimmunopathien erkrankt und können zudem zusätzlich eine nichtglanduläre Erkrankung aufweisen. Daneben haben insgesamt acht Indexpatienten lediglich eine oder mehrere nichtglanduläre Autoimmunopathien.

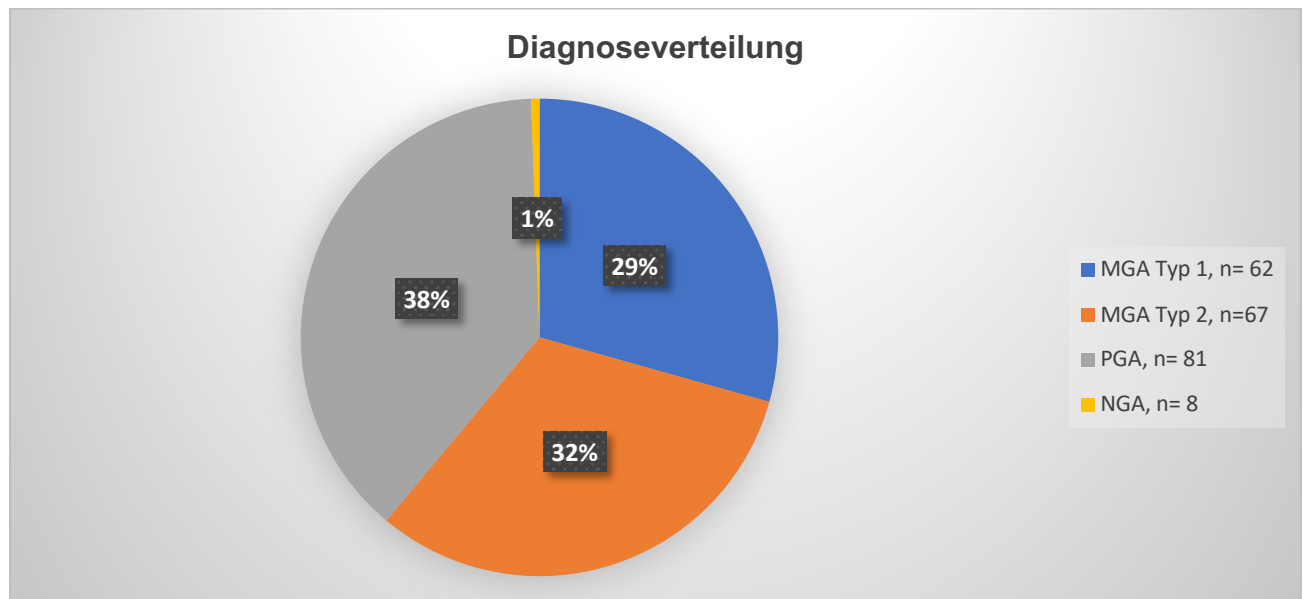


Abbildung 4: Diagnoseverteilung der Indexpatienten.

### 6.2.3 Glanduläre Autoimmunopathien

In diesem Kapitel wird die Häufigkeit der jeweiligen glandulären Autoimmunopathie bei den Indexpatienten untersucht.

Es fällt auf, dass die meisten Indexpatienten an Hashimoto Thyreoiditis oder an Morbus Basedow erkrankt sind. Absolut sind insgesamt 105 Indexpatienten an Hashimoto Thyreoiditis erkrankt und insgesamt 100 Indexpatienten an Morbus Basedow. Somit sind ca. 48,2% der Indexpatienten von Hashimoto Thyreoiditis betroffen und 45,9% der Indexpatienten von Morbus Basedow. Die dritthäufigste Erkrankung stellt Diabetes Mellitus Typ 1 da, an dem 56 Personen erkrankt sind. Prozentual sind das insgesamt 25,7% der Indexpatienten. Es folgen in der Rangfolge der primärer Hypogonadismus und M. Addison. Absolut haben insgesamt 26 Indexpatienten Hypogonadismus und 14 Indexpatienten leiden an M. Addison. Das

Schlusslicht bilden der primäre Hypoparathyreoidismus und der primäre Hypopituitarismus. Diese beiden Autoimmunopathien sind bei jeweils drei und einem Indexpatienten vertreten.

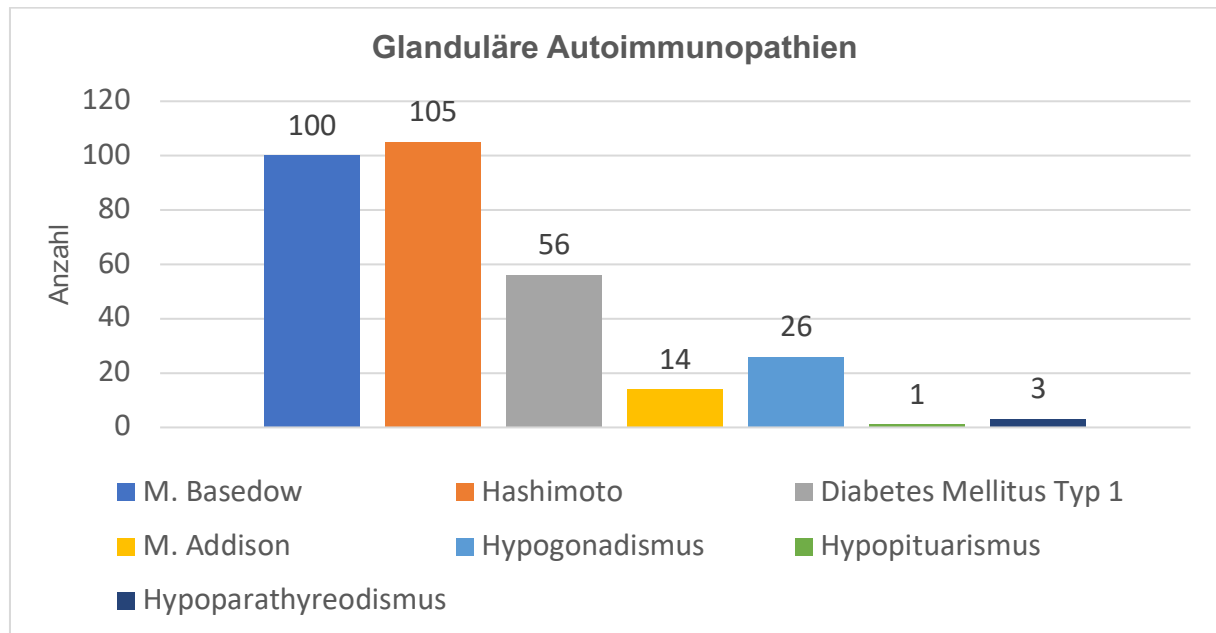


Abbildung 5: Glanduläre Autoimmunopathien der Indexpatienten.

## 6.2.4 Nichtglanduläre Autoimmunopathien

In diesem Kapitel wird die Häufigkeit der jeweiligen nichtglandulären Autoimmunopathien bei den Indexpatienten untersucht.

Die am häufigsten vertretende nichtglanduläre Erkrankung ist die Typ A-Gastritis. Es sind insgesamt 59 Indexpatienten an Typ-A Gastritis erkrankt.

Somit leidet knapp ein Viertel der Indexpatienten an dieser Erkrankung. Auf dem zweiten Platz ist die Zöliakie mit 32 erkrankten Personen vertreten, was etwa einem Siebtel der Indexpatienten entspricht. An dritter Stelle folgt Vitiligo mit 26 erkrankten Indexpatienten. Einige Erkrankungen betreffen rund 6%-10% aller Indexpatienten: die rheumatoide Arthritis mit 20 erkrankten Indexpatienten, Alopecia mit 15 erkrankten Indexpatienten das Sjögren-Syndrom mit 14 erkrankten Indexpatienten, die perniziöse Anämie und Psoriasis mit jeweils 13 erkrankten Personen. Die am wenigsten vertretenen nichtglandulären Autoimmunopathien, die 1-5% der Indexpatienten

betreffen, sind: Neurodermitis, Urtikaria, der systemische Lupus erythematodes, M. Bechterew und Morbus Cron.

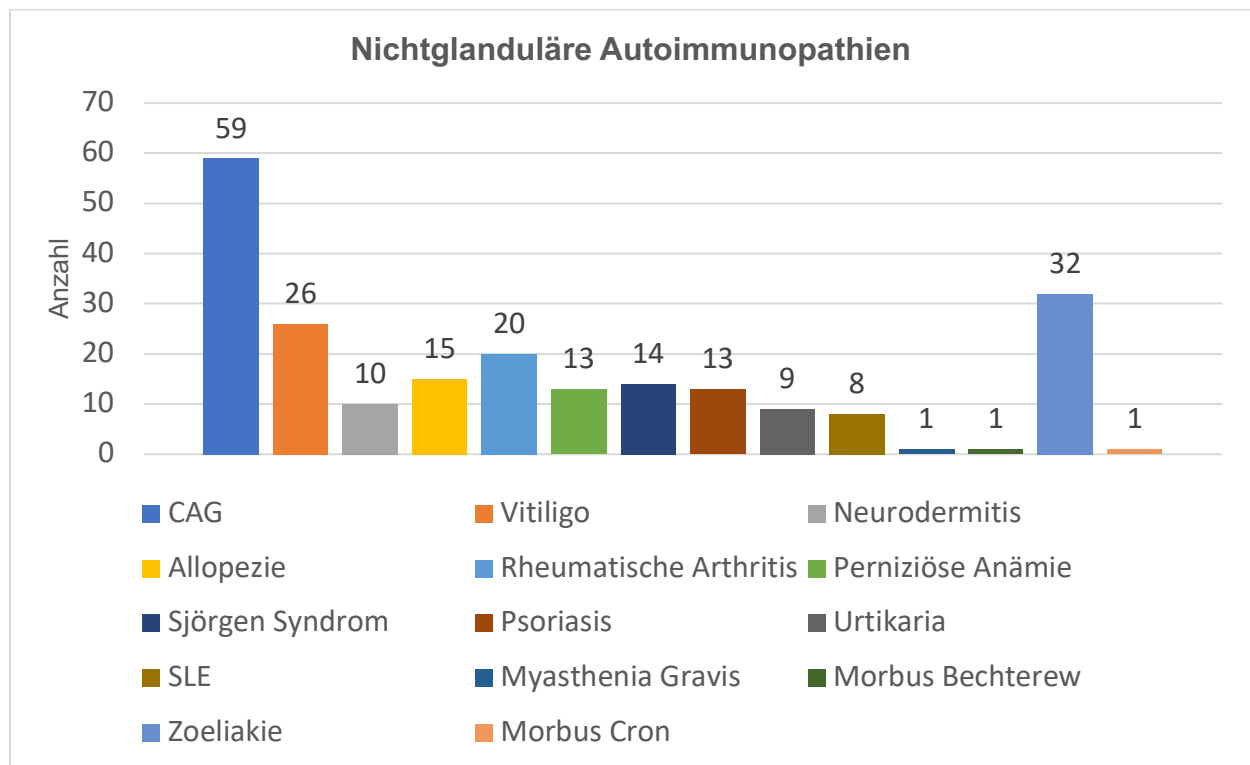


Abbildung 6: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der Indexpatienten.

### 6.2.5 Indexpatienten mit MGA 1 -Status

Insgesamt befinden sich im Kollektiv der Indexpatienten 62 Personen mit MGA1 Status. Diese Indexpatienten sind am häufigsten an M. Basedow mit 39 Personen erkrankt. An zweithäufigsten leiden die Indexpatienten an Hashimoto Thyreoiditis. Davon sind insgesamt 20 Personen betroffen. Insgesamt sind zwei Personen an Diabetes Mellitus erkrankt und eine Person der Indexpatienten hat Hypogonadismus.

Die glandulären Autoimmunopathien M. Addison, primärer Hypoparathyreoidismus und primärer Hypopituitarismus treten in der Gruppe der MGA1 -Indexpatienten nicht auf.



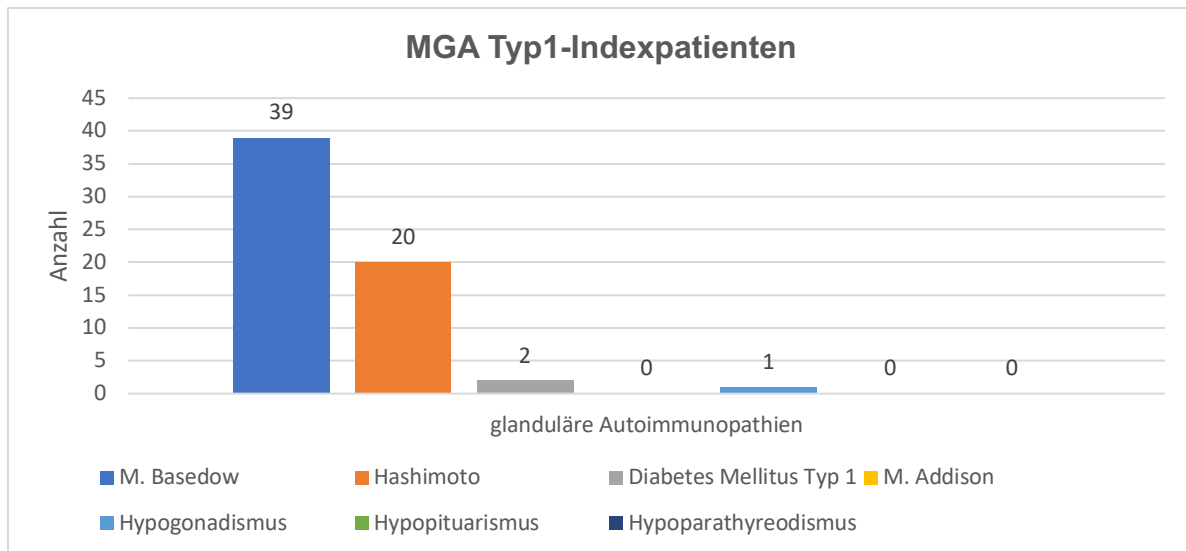


Abbildung 7: Glanduläre Autoimmunopathien der MAG Typ 1 Indexpatienten.

## 6.2.6 Indexpatienten mit MGA2-Status

Insgesamt befinden sich im Kollektiv der Indexpatienten 66 Personen mit MGA 2 Status. Bei den MGA Typ 2-Indexpatienten ist M. Basedow ebenfalls die häufigste glanduläre Autoimmunopathie, von der mit 33 Personen die Hälfte des Patientenkollektivs betroffen ist.

Zudem sind 31 Personen an Hashimoto Thyreoiditis erkrankt. An dritter Stelle steht der primäre Hypogonadismus und der M. Addison mit jeweils einer erkrankten Person.

Der primäre Hypopituitarismus und Diabetes Mellitus Typ 1 sind in diesem Patientenkollektiv nicht vertreten (siehe Abb. 8).

MAG Typ 2-Hauptpatienten sind per Definition neben einer glandulären auch an mindestens einer nichtglandulären Autoimmunopathie erkrankt. Von den 66 Indexpatienten sind 42 Personen und damit 64% an einer nichtglandulären Autoimmunopathie erkrankt. Weitere 18 Indexpatienten sind an zwei nichtglandulären Autoimmunopathien erkrankt und sechs Indexpatienten dieses Kollektiv, also etwa 9%, leiden an drei nichtglandulären Autoimmunopathien gleichzeitig.

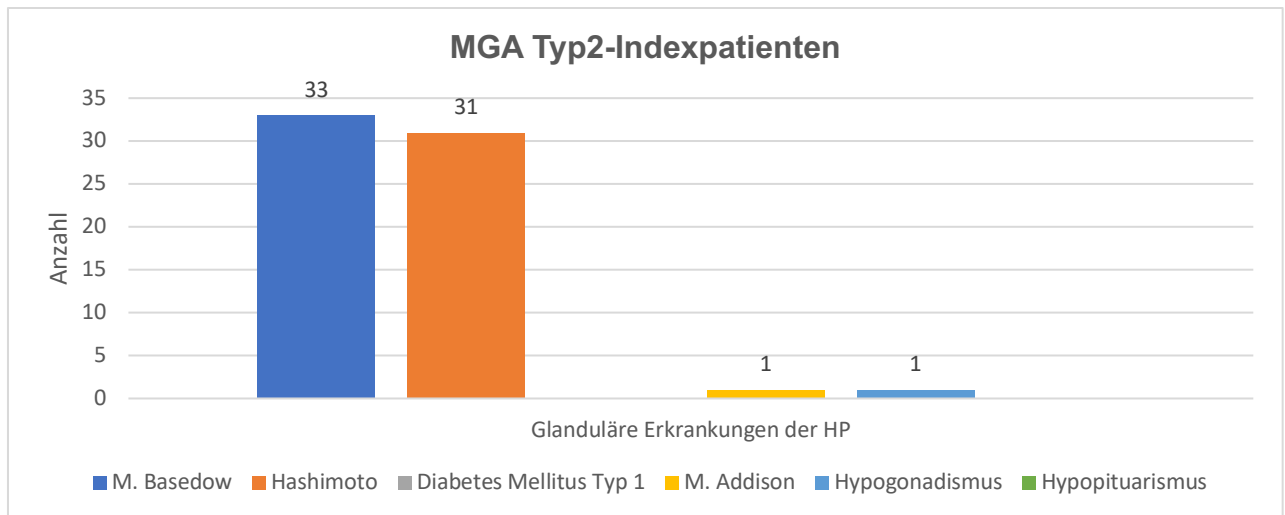


Abbildung 8: Glanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ 2 Indexpatienten

Die Abbildung 9 zeigt die nichtglandulären Erkrankungen der MGA-Typ 2 Indexpatienten.

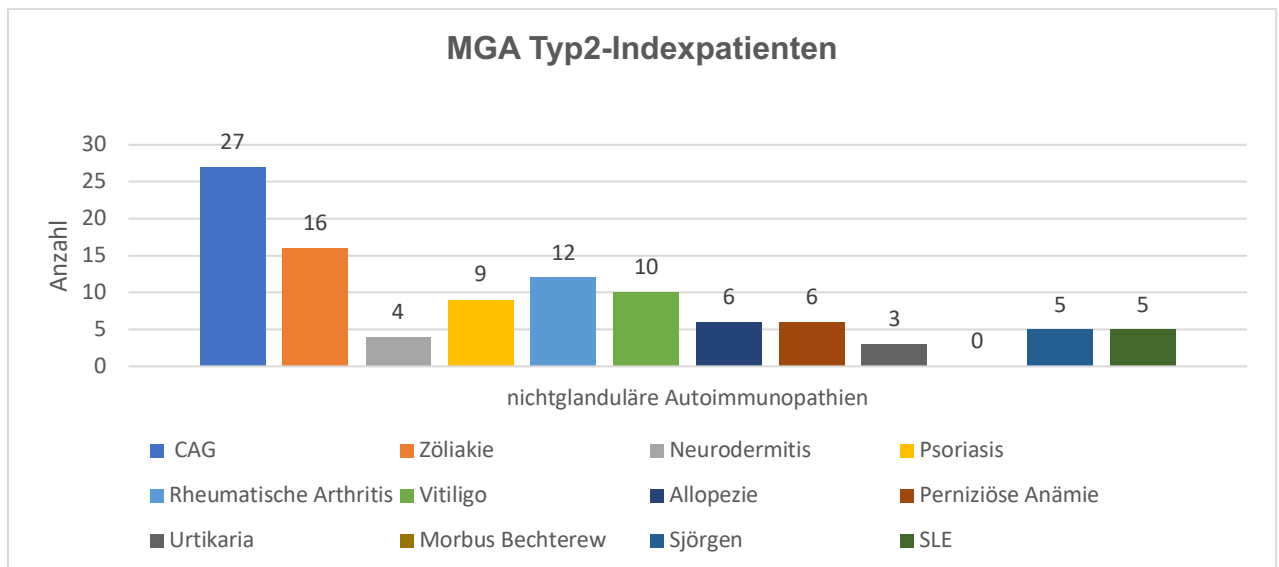


Abbildung 9: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ 2 Indexpatienten.

## 6.2.7 Indexpatienten mit PGA-Status

Insgesamt befinden sich im Kollektiv der Indexpatienten 81 Personen mit PGA Status. Bei den PGA-Indexpatienten sind die am häufigsten auftretenden glanduläre Autoimmunopathien die Hashimoto Thyreoiditis und der Diabetes Mellitus Typ 1, die bei jeweils 53 Indexpatienten auftreten. Diese beiden Autoimmunopathien betreffen

jeweils prozentual 66% aller Indexpatienten somit mehr als die Hälfte. An dritter Stelle folgen 27 Indexpatienten, die an M. Basedow leiden. Dies entspricht prozentual 34% aller Indexpatienten. 24 Indexpatienten (30%) leiden an einem primären Hypogonadismus, 13 (16%) sind von M. Addison betroffen (s. Abb. 10).

Der primäre Hyperparathyreoidismus und der primäre Hypopituitarismus sind mit drei bzw. einem Indexpatienten auch in der Gruppe der PGA-Indexpatienten sehr selten vertreten. Insgesamt leiden viele der PGA-Indexpatienten zudem an nichtglandulären Autoimmunopathien, wie Abbildung 11 entnommen werden kann.

Am häufigsten vertreten ist die CAG, mit 33 erkrankten PGA-Indexpatienten gefolgt von Vitiligo, worunter 15 Indexpatienten leiden. Die am wenigsten vertretenen nichtglandulären Autoimmunopathien in der PGA-Indexpatienten Gruppe, die 5-10% aller Indexpatienten betreffen, sind: Zöliakie, Alopecia, Neurodermitis, Urtikaria, rheumatoide Arthritis und das Sjögren Syndrom.

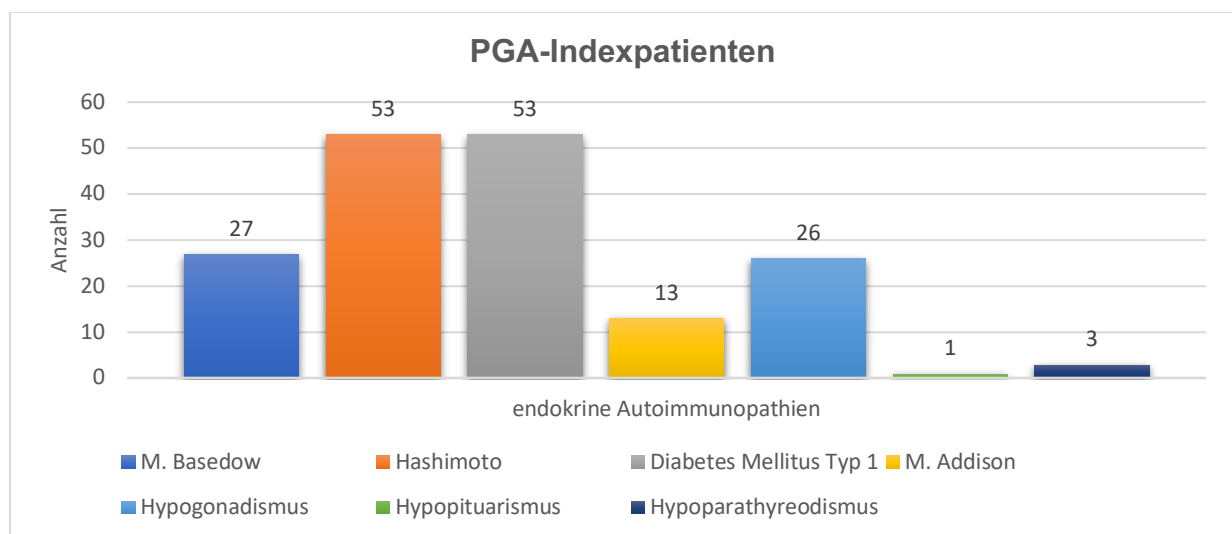


Abbildung 10: Glanduläre Autoimmunopathien der PGA Indexpatienten

Die Abbildung 11 zeigt die nichtglandulären Erkrankungen der PGA Indexpatienten.

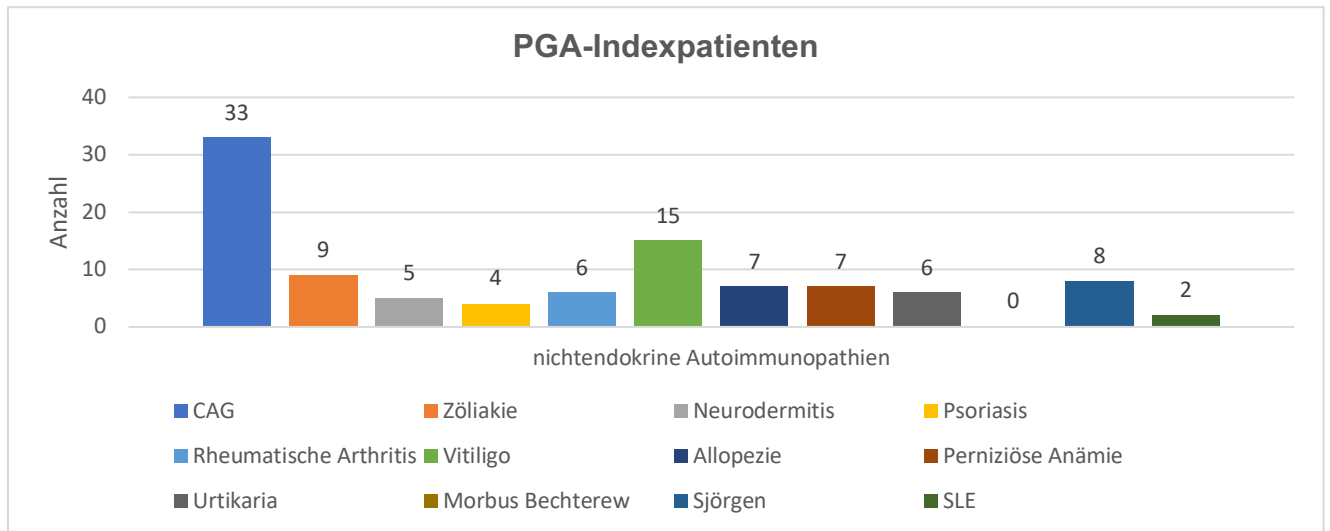


Abbildung 11: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der PGA- Indexpatienten

### 6.2.8 Indexpatienten mit NGA- Status

Die kleinste Gruppe der Indexpatienten umfasst mit nur acht Personen die mit dem Diagnosestatus NGA. Bei den NGA-Indexpatienten ist die häufigste nichtglanduläre Autoimmunopathie die Zöliakie, die insgesamt sechs Indexpatienten betrifft, was einem prozentualen Anteil von 75% entspricht. An zweiter Stelle folgt mit zwei betroffenen Indexpatienten die Rheumatoide Arthritis (25%). Die Neurodermitis und SLE sind bei jeweils einer Person (13%) vertreten. Zwei Indexpatienten leiden an insgesamt 2 nichtglandulären Autoimmunopathien, die restlichen sechs Indexpatienten sind nur von einer nichtglandulären Autoimmunopathie betroffen.

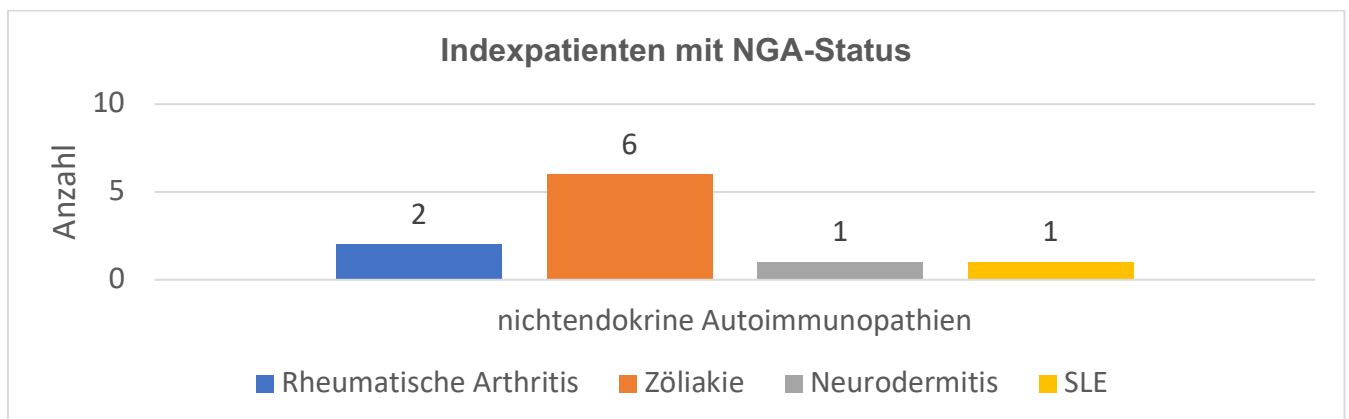


Abbildung 12: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der Indexpatienten.

## 6.3 Ergebnisse Kinder

Im folgenden Kapitel wird die Gruppe der Kinder bezüglich einiger statistisch interessanter Merkmale wie der Geschlechts- und Altersverteilung, der Zugehörigkeit zu MGA Typ 1-, MGA Typ 2- und PGA-Indexpatienten, des Diagnosestatus sowie die Einteilung in glanduläre und nichtglanduläre Autoimmunopathien untersucht. Im Patientenkollektiv der Kinder befinden sich insgesamt 328 Personen.

### 6.3.1 Geschlechterverteilung:

Insgesamt wurden im Angehörigenkollektiv der Kinder 125 Jungen/Männer und 203 Mädchen/Frauen dokumentiert. Somit überwiegt das weibliche Geschlecht prozentual mit 62% gegenüber dem männlichen Geschlecht mit 28%.

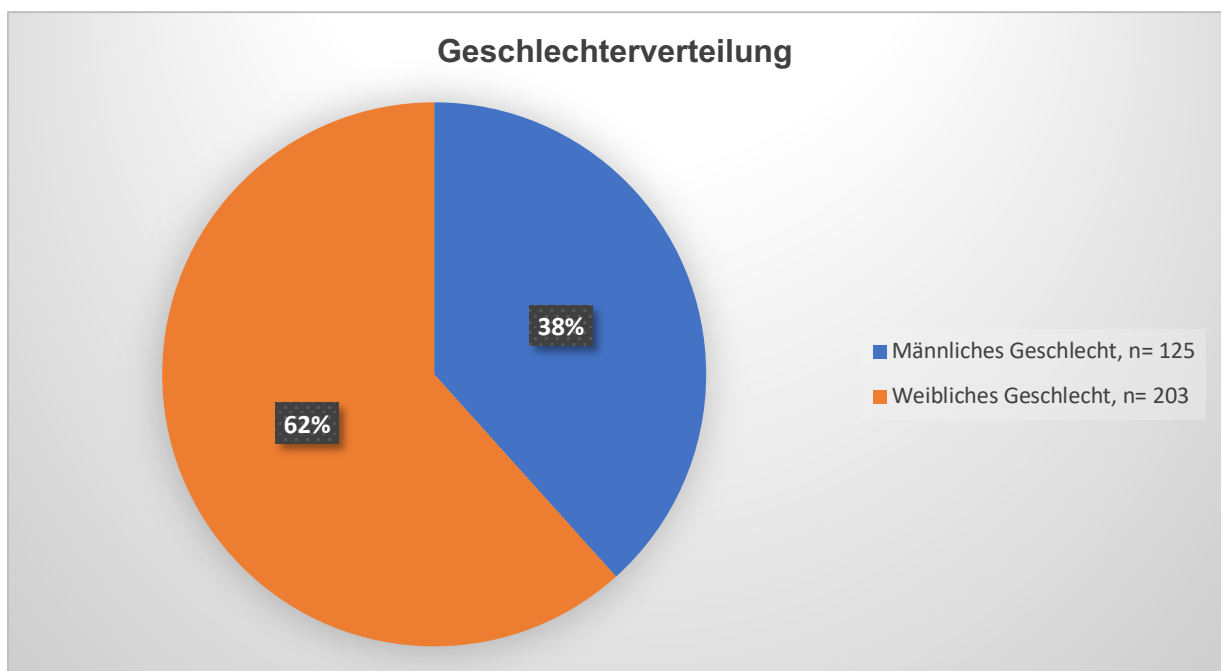


Abbildung 13: Geschlechterverteilung bei den Kindern der Indexpatienten.

### 6.3.2 Altersverteilung:

Das Alter des jüngsten Patienten des Kinderkollektives lag zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei zehn Jahren und das Alter der ältesten Person im Kinderkollektiv bei 68 Jahren. Somit errechnet sich aus der vorliegenden Altersverteilung ein

Durchschnittsalter der Personen im Kinderkollektiv von 35 Jahren. Der Altersmedian beträgt 20 Jahre bei einer Standardabweichung von 9,4 Jahren.

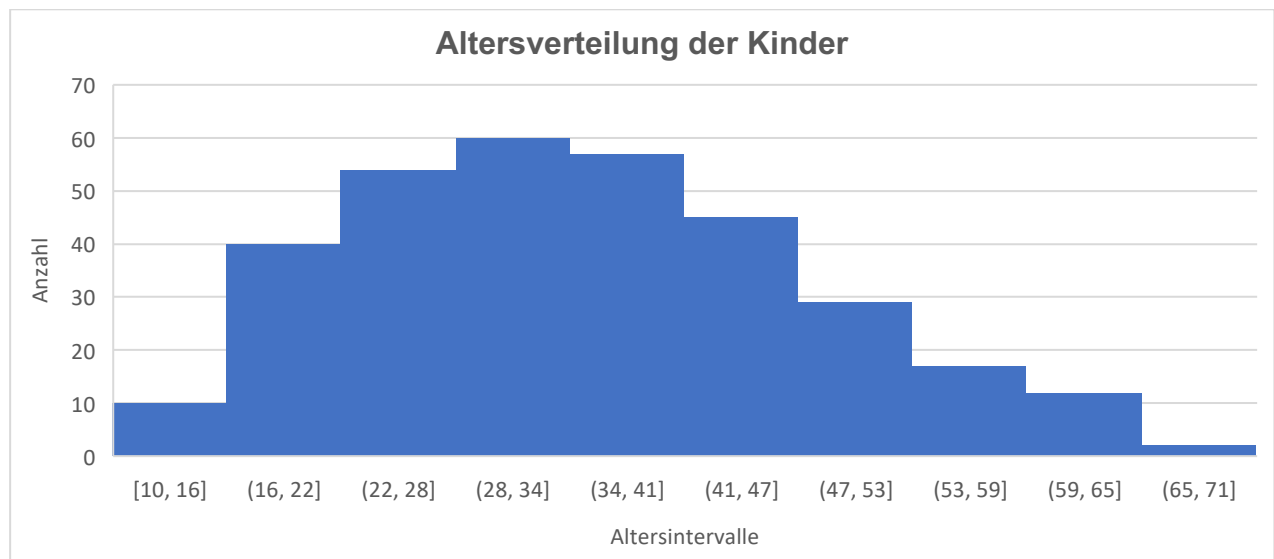


Abbildung 14: Altersverteilung der Kinder

### 6.3.3 Zugehörigkeit zu MGA1-, MGA2-, PGA-Indexpatienten

Der Diagnosestatus der betreffenden Indexpatienten ist ein weiteres Kriterium, das statistisch untersucht wurde. Die größte Gruppe der Kinder mit insgesamt 126 Personen stammt von den PGA-Indexpatienten ab, was einem prozentualen Anteil von 38% entspricht. An zweiter Stelle steht die Gruppe der Abkömmlinge der MGA-Typ 2 Indexpatientengruppe. In dieser Gruppe sind insgesamt 96 Nachkommen mit einem prozentualen Anteil von 29%.

Die Abkömmlinge von MGA-Typ 2 Indexpatienten bildet die zweitkleinste Gruppe mit insgesamt 88 Personen. Der prozentuale Anteil beträgt 26%. An letzter Stelle steht die Gruppe der Nachkommen, die von NGA-Indexpatienten abstammt. Diese hat insgesamt nur 18 Abkömmlinge mit einem prozentualen Anteil von 5,6%.

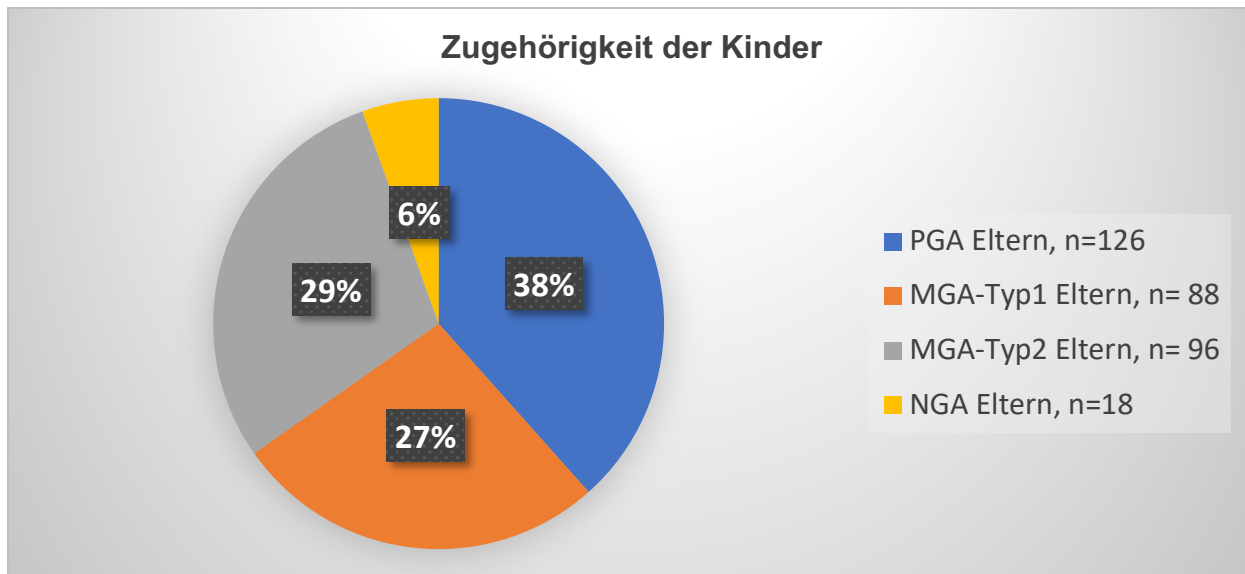


Abbildung 15: Zugehörigkeit der Kinder der Indexpatienten.

### 6.3.4 Diagnosestatus

Beim Beurteilen der Erkrankungen des Kinderkollektives fällt auf, dass insgesamt 212 Personen - also ungefähr Zweidrittel der Kinder (65,4%) - gesund sind. Insgesamt 116 Kinder von Indexpatienten, also 35%, sind an Autoimmunopathien erkrankt. Davon haben insgesamt 82 Kinder glanduläre Autoimmunopathien und 34 Kinder nichtglanduläre Autoimmunopathien.

Bei einer Prävalenz von 5% in der Allgemeinbevölkerung haben die Kinder in dem vorliegenden Kollektiv demnach ein Erkrankungsrisiko, das um etwa das Siebenfache erhöht ist.

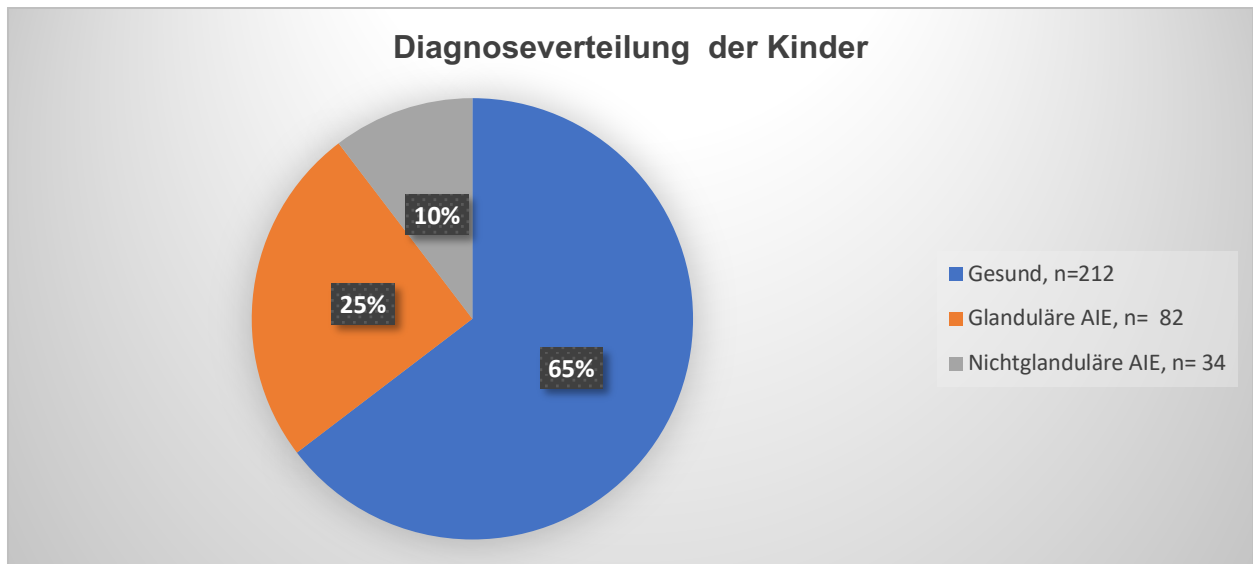


Abbildung 16: Diagnoseverteilung der Kinder der Indexpatienten.

Von den insgesamt 116 erkrankten Kindern sind 85 weiblich, was einem prozentualen Anteil von 73,2% entspricht. Demnach sind 31 der erkrankten Kinder männlich mit einem prozentualen Anteil von 26,8%. Diese Zahlen deuten auf ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko bei den weiblichen Nachkommen hin. Auch die nachfolgenden Zahlen zeigen ein deutlich höheres Vorkommen von Autoimmunopathien bei weiblichen Nachkommen. Insgesamt leiden 91 der 200 weiblichen Nachkommen, also 45,5% an einer Autoimmunopathie, während nur 25 von 128 männlichen Nachkommen mit einem prozentualen Anteil von 19,5% an einer Autoimmunopathie erkrankt sind.

### 6.3.5 Glanduläre Autoimmunerkrankungen

In diesem Kapitel wird aufgezeigt, welche glandulären Autoimmunopathien im Kollektiv der Kinder am häufigsten auftreten. Insgesamt leiden 63 von 328 Kindern – also 19,2% - an Hashimoto Thyreoiditis. Am zweithäufigsten sind die Nachkommen von M. Basedow betroffen. Darunter leiden insgesamt 17 Kinder mit einem prozentualen Anteil von 5,2 % der Nachkommen. An Diabetes Mellitus Typ 1 sind insgesamt 10 Kinder erkrankt (3%). Ein einziges Kind mit PGA-Status ist zusätzlich zur Hashimoto Thyreoiditis auch an M. Addison erkrankt, was einen prozentuellen Anteil von 0,3% aller Nachkommen entspricht.



Weder der primäre Hypoparathyreoidismus, der Hypopituitarismus, noch der primäre Hypogonadismus, die im Gesamtpatientenkollektiv vereinzelt vorkommen, treten im Kinderkollektiv auf.

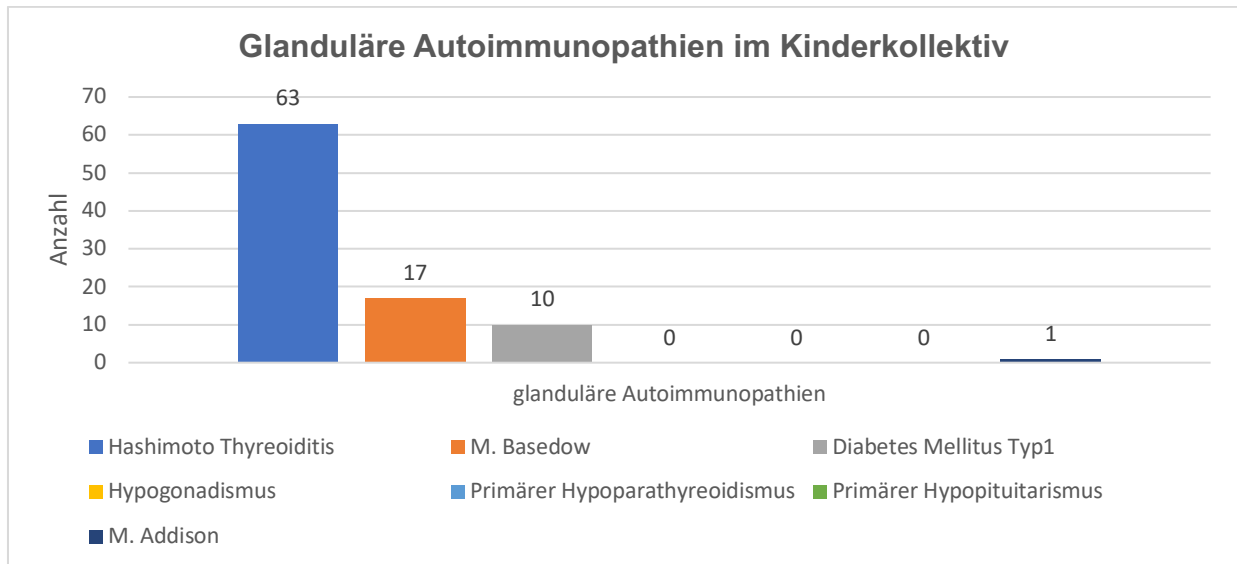


Abbildung 17: Glanduläre Autoimmunopathien der Kinder der Indexpatienten.

### 6.3.6 Nichtglanduläre Autoimmunerkrankungen

Im Patientenkollektiv der Kinder weisen insgesamt 71 Nachkommen mindestens eine nichtglanduläre Autoimmunopathie auf. Insgesamt sind das prozentual gerechnet 21,6% aller Nachkommen. Am häufigsten ist die Neurodermitis mit 26 betroffenen Kindern, mit insgesamt 8%. Darauf folgt die Zöliakie mit 16 erkrankten Kindern und einem prozentualen Anteil von 5%. Typ-A Gastritis tritt bei insgesamt 13 Kindern (4%) und neun Nachkommen (2,7%) leiden an Alopecia und sieben (2,1%) Nachkommen leiden an Vitiligo (2,1%). Die Urtikaria kommt bei sechs Nachkommen (1,8%) vor. Vereinzelt kommen im Kinderkollektiv auch das Sjögren-Syndrom (drei Nachkommen), die Rheumatoide Arthritis und die pernizöse Anämie (mit jeweils zwei Nachkommen) und der Systemische Lupus Erythematoses (ein Nachkomme) vor.

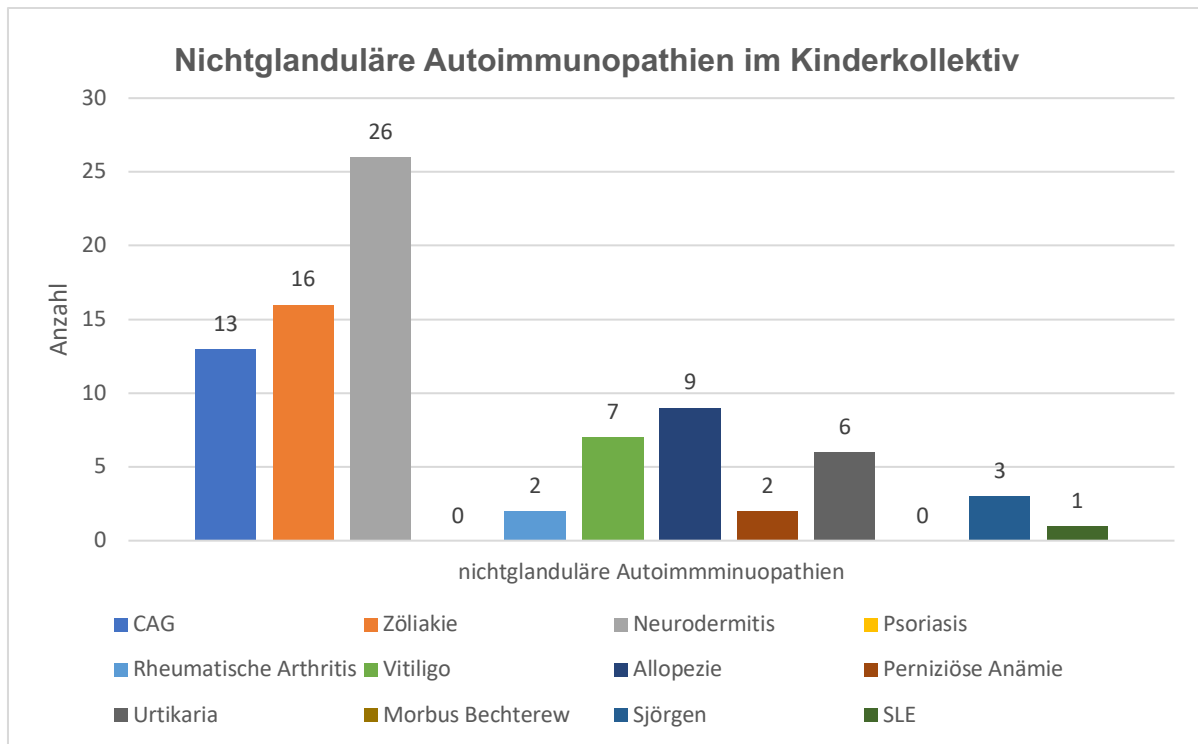


Abbildung 18: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der Kinder der Indexpatienten.

### 6.3.7 Kinder mit MGA- Typ 1 Status

Im Kollektiv der MGA-erkrankten Kinder sind insgesamt 40 Personen, also 12% des gesamten Kinderkollektivs. Die Nachkommen in dieser Gruppe leiden per Definition lediglich an einer glandulären Autoimmunopathie. Somit treten nichtglanduläre Autoimmunopathien in dieser Patientengruppe nicht auf. Mit insgesamt 27 Personen bzw. 67,5% der MGA-Kindergruppe leidet die überwiegende Mehrheit dieser Nachkommen an Hashimoto Thyreoiditis. Mit Abstand folgen insgesamt elf Nachkommen, die an M. Basedow erkrankt sind. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 27,5% der MGA-Kindergruppe. Nur 2 Kinder (5%) des MAG Kollektivs sind an Diabetes Mellitus Typ 1 erkrankt. Weitere glanduläre Autoimmunerkrankungen treten bei den MGA-erkrankten Kindern nicht auf.

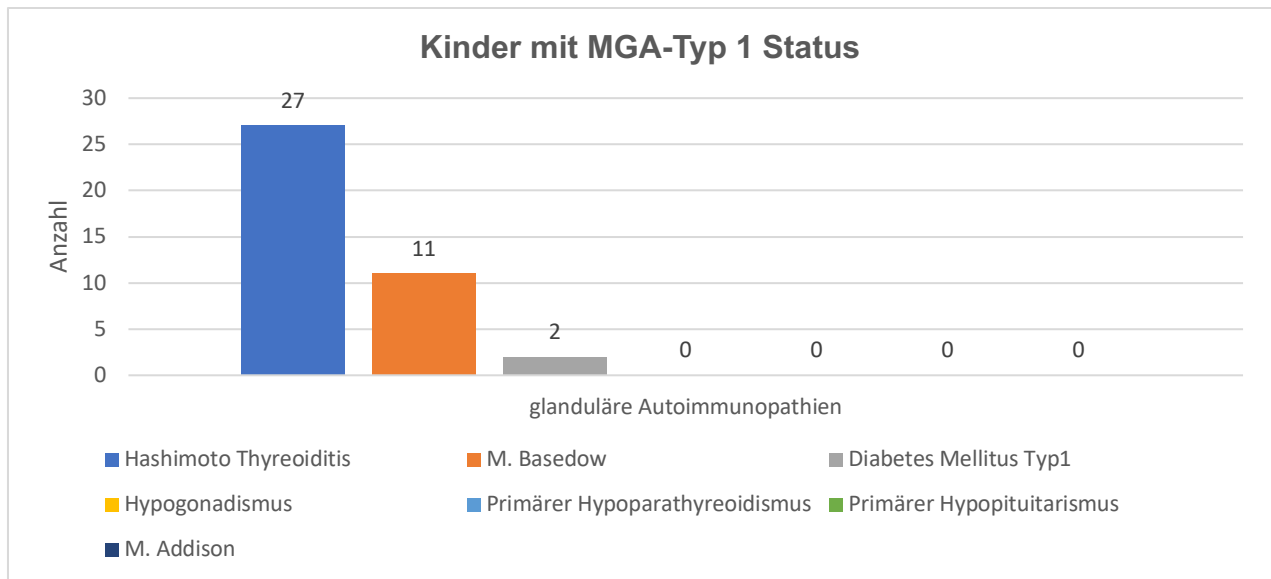


Abbildung 19: Glanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ1 Kinderpatientengruppe.

### 6.3.8 Kinder mit MGA-Typ 2-Status

Im Kollektiv der MGA-Typ 2 erkrankten Kinder befinden sich insgesamt 32 Personen, also 9,7% des gesamten Kinderkollektivs. Die Nachkommen in dieser Gruppe leiden per Definition neben einer glandulären Erkrankung zeitgleich auch an mindestens einer weiteren nichtglandulären Autoimmunopathie. Mit insgesamt 28 Personen bzw. 87,3% der MGA-Typ 2 Kindergruppe leidet die überwiegende Mehrheit dieser Nachkommen an Hashimoto Thyreoiditis (s. Abb. 20). Mit Abstand folgen insgesamt drei Nachkommen, die an M. Basedow erkrankt sind. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 9,1% der MGA-Typ 2 Kindergruppe. Nur ein Kind ist an Diabetes Mellitus Typ 1 erkrankt, was 3% des MGA-Typ 2 Kollektivs entspricht. Insgesamt leiden sieben Nachkommen, also prozentual 21,3% dieser Gruppe an zwei verschiedenen nichtglandulären Autoimmunopathien und zwei Nachkommen (bzw. 6% dieser Gruppe) an drei verschiedenen nichtglandulären Autoimmunopathien.

Die am häufigsten vertretenen nichtglandulären AIE sind Neurodermitis und Zöliakie (s. Abb. 21). Insgesamt leiden jeweils neun Personen an den beiden nichtglandulären AIE, also 27,4%. An dritter Stelle ist die Typ A-Gastritis vertreten mit sieben Personen (21,9%). An Alopecia sind insgesamt fünf Personen (15,6%) erkrankt. An Vitiligo und Urtikaria leiden jeweils vier Nachkommen, was einen prozentualen Anteil von 12,5% entspricht. Je zwei Nachkommen (6,25%) haben das Sjögren-Syndrom und Rheumatoide Arthritis. An perniziöser Anämie und SLE ist jeweils ein Nachkommen erkrankt. Im

Kollektiv der MGA-Typ 2 erkrankten Kinder kommen keine weiteren nichtglandulären Autoimmunopathien vor.

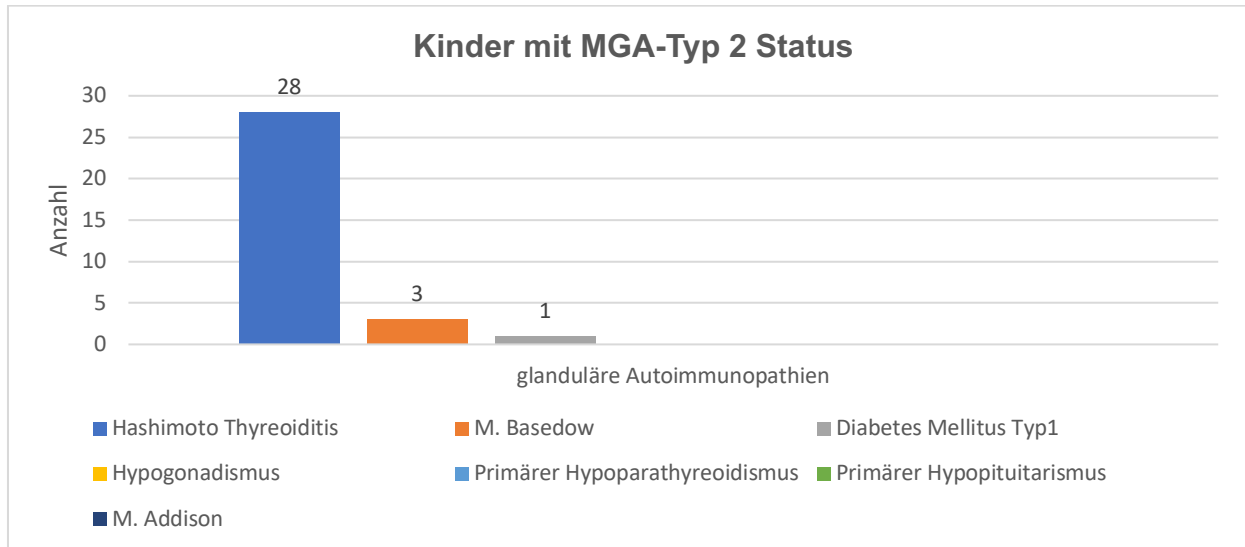


Abbildung 20: Glanduläre Autoimmunopathien der MGA- Typ2 Kinderpatientengruppe.

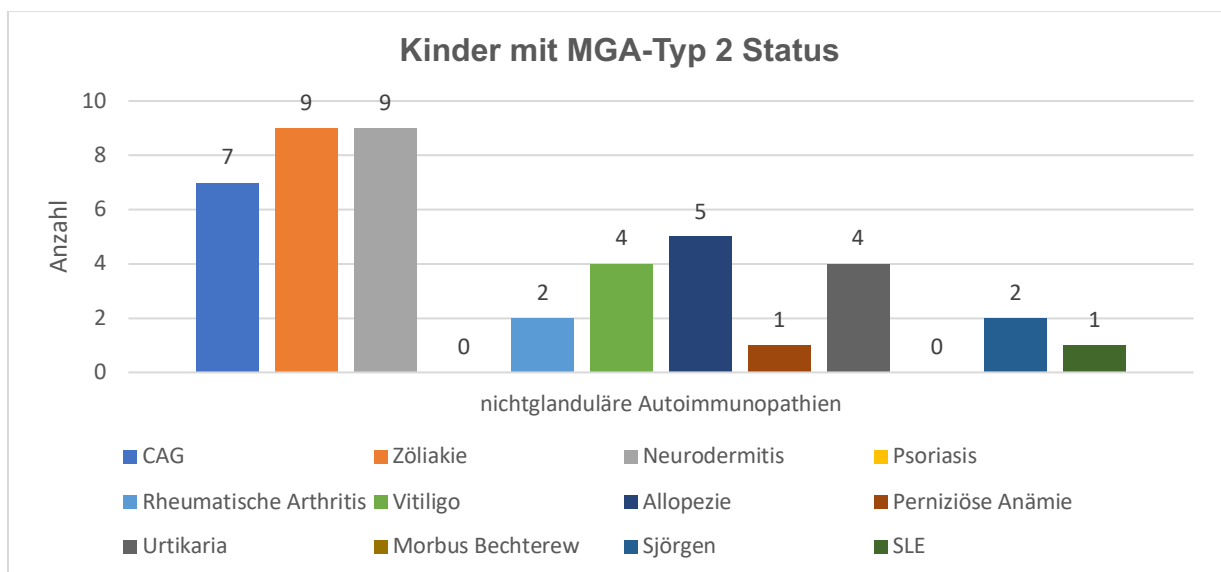


Abbildung 21: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der MGA-Typ2 Kinderpatientengruppe.

### 6.3.9 Kinder mit PGA-Status

Im Patientenkollektiv der Nachkommen mit PGA-Status befinden sich insgesamt acht Personen. Die häufigste Krankheitskombination an glandulären Autoimmunopathien

ist die Hashimoto-Thyreoiditis und der Diabetes Mellitus Typ 1 an denen insgesamt sechs Personen erkrankt sind, was einen prozentualen Anteil in dieser Gruppe von 75% entspricht.

Eine weitere Person in diesem Patientenkollektiv ist an M. Basedow und an Diabetes Mellitus erkrankt. Die andere Person in diesem Patientenkollektiv leidet an insgesamt drei glandulären Autoimmunopathien. Diese Person ist an Hashimoto Thyreoiditis, M. Addison und an Hypogonadismus erkrankt.

Nichtglanduläre Autoimmunopathien treten in dieser Patientengruppe auch vereinzelt auf. Somit leiden insgesamt drei Nachkommen auch an nichtglandulären Autoimmunopathien. Eine Person davon leidet an zwei nichtglandulären Autoimmunopathien (Neurodermitis und Alopezie).

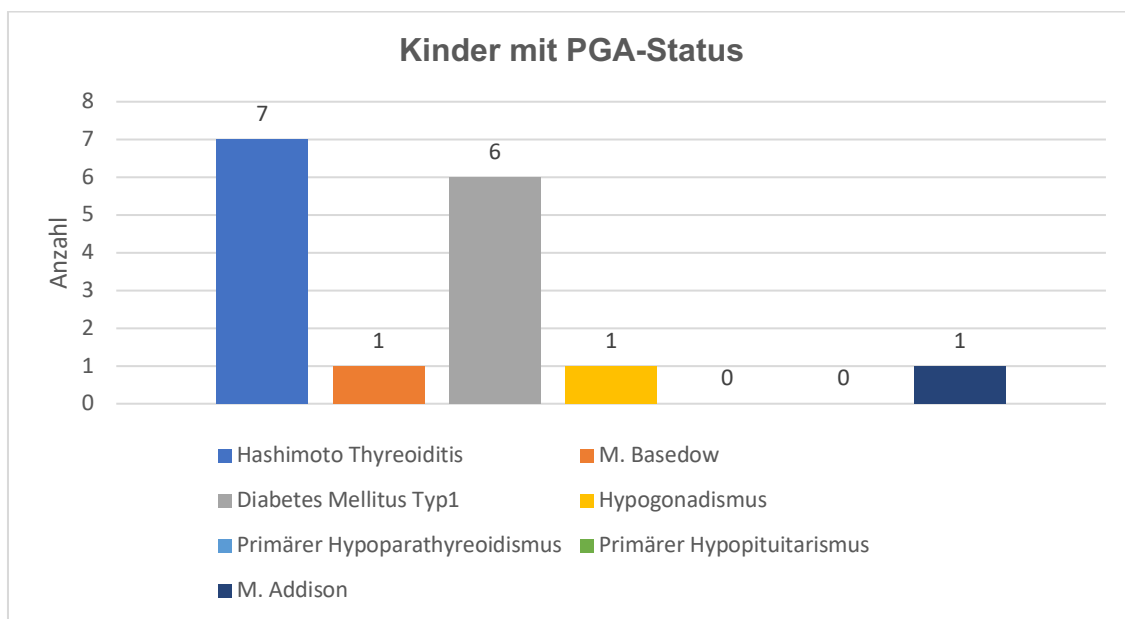


Abbildung 22: Glanduläre Autoimmunopathien der PGA-Kinderpatientengruppe.

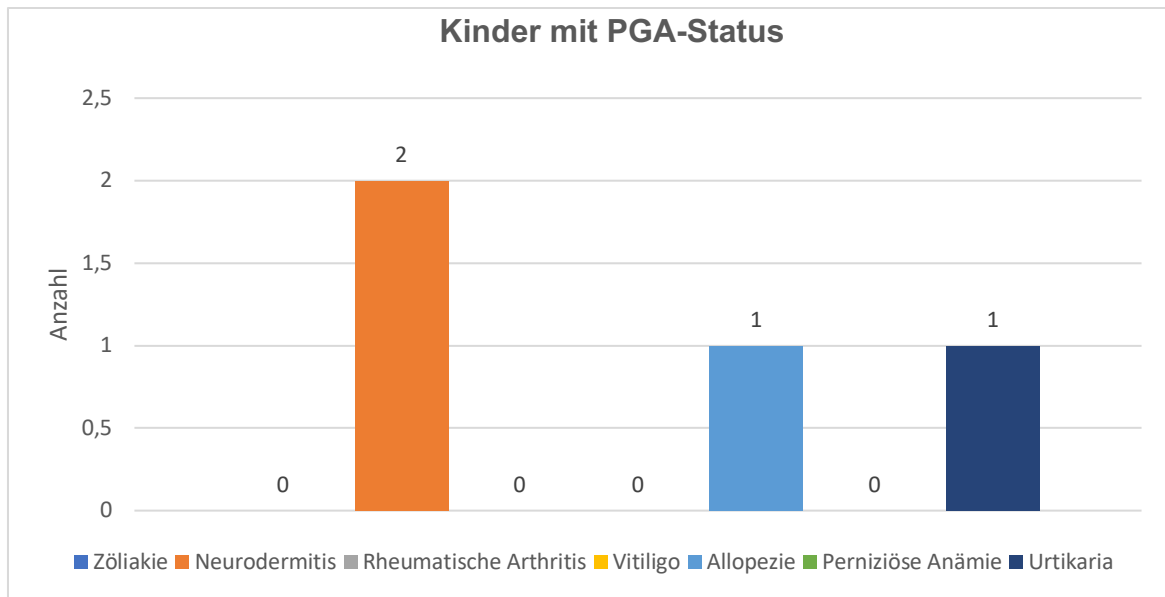


Abbildung 23: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der PGA- Kinderpatientengruppe.

### 6.3.10 Kinder mit NGA- Status

Eine große Gruppe des gesamten Kinderkollektives bildet mit 34 Personen (10,3%) die Kinderkollektiv-Gruppe mit dem Diagnosestatus NGA (s. Abb. 24). Bei den Nachkommen mit NGA-Status ist die häufigste nichtglanduläre Autoimmunopathie die Neurodermitis, die insgesamt 15 Nachkommen betrifft. Diese Zahl entspricht einem Anteil von 44% in dieser Patientengruppe.

An zweiter Stelle steht mit sieben betroffenen Nachkommen die Zöliakie (20%). Die Typ-A Gastritis ist bei vier Personen (12%) vertreten. An Alopecia und Vitiligo sind insgesamt jeweils drei Nachkommen (9%) erkrankt. Eine weitere Person (3%) leidet an dem Sjögren-Syndrom. Psoriasis, Urtikaria, Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, perniziöse Anämie und SLE kommen in dem Patientenkollektiv der Kinder mit NGA-Status nicht vor.

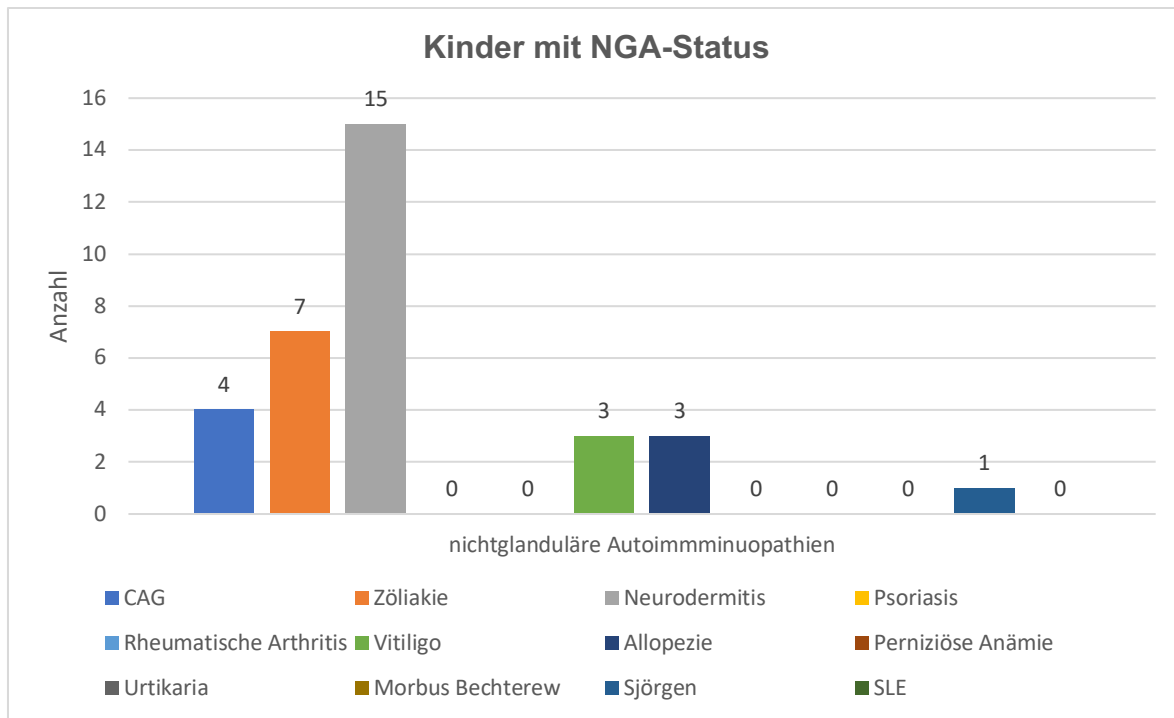


Abbildung 24: Nichtglanduläre Autoimmunopathien der NGA-Typ Kinderpatientengruppe.

### 6.3.11 Berechnung des Risikoprofils der Kinder mittels Rekurrenz-Risiko

In diesem Abschnitt wird das errechnete Rekurrenz-Risiko für die verschiedenen Autoimmunopathien in den einzelnen Patientenkollektiven vorgestellt.

Die errechneten Werte des Rekurrenz-Risikos werden am Ende des Kapitels in einer tabellarischen Übersicht dargestellt. Zusätzlich wurden dieser Übersicht auch die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) hinzugefügt.

Wie bereits in Kapitel 4 erwähnt, gibt es in der Weltliteratur verschiedene Prävalenzen der Erkrankungen. Die für die vorliegende Berechnung des Rekurrenz-Risikos benutzten Prävalenzen wurden in Tabelle 3 dargestellt.

Der berechnete Wert ( $\lambda$ ) beschreibt das Rekurrenz-Risiko der Nachkommen unabhängig vom Diagnosestatus des Indexpatienten. Es ist denkbar, dass der Diagnosestatus des Indexpatienten einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko der Kinder hat. Daher wurde nachfolgend eine differenziertere Betrachtung des Rekurrenz-Risikos je nach Diagnosestatus der Indexpatienten durchgeführt.

Wenn das Rekurrenz-Risiko differenziert nach Diagnosestatus des erkrankten Elternteils betrachtet wird, erhält man für die Nachkommen von MGA Typ1 und MGA-Typ 2-Indexpatienten einen Rekurrenz-Wert für Autoimmunopathien von 7,1 bei einem 95% KI von 5,6 – 8,7, für PGA- Nachkommen einen Wert von 7,5 mit einem 95% KI von 5,8 – 9,4.

Die zwei häufigsten glandulären Autoimmunopathien in diesem Patientenkollektiv sind die Schilddrüsenerkrankungen Hashimoto Thyreoiditis und M. Basedow. Aus diesem Grund wurde das Rekurrenz-Risiko differenziert nach der Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto und M. Basedow) des Indexpatienten berechnet. Für die Nachkommen von Indexpatienten, die an Hashimoto Thyreoiditis erkrankt sind, erhält man einen Rekurrenz-Risiko-Wert für Autoimmunopathien von insgesamt 7,5 mit einem 95% KI von 5,9 – 9,2. Für Nachkommen von Indexpatienten, die an M. Basedow erkrankt sind, einen Rekurrenz-Risiko-Wert von 7,25 mit einem 95% KI von 5,6 - 9.

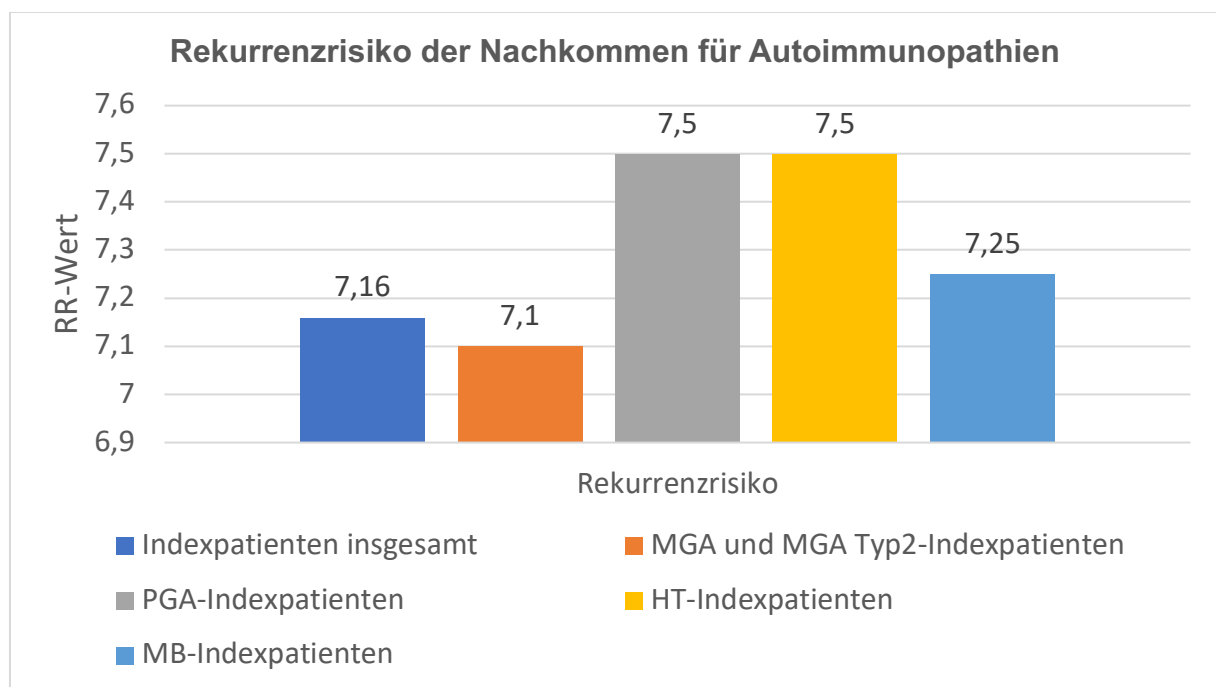


Abbildung 25: Rekurrenzrisiken der Nachkommen für Autoimmunopathien je nach Diagnosestatus der Indexpatienten (Eltern).



Erkrankung des Indexpatienten	Prävalenz der Erkrankung	Erkrankung der Kinder	Anzahl der Kinder insgesamt	Anzahl der betroffenen Kinder	RR-Wert (Rekurrenz-Risiko)	KI (95%)
MGA	5%	AIE	183	65	7,1	5,65-8,71
PGA	5%	AIE	128	48	7,5	5,78-9,11
Hashimoto TH	5%	AIE	165	62	7,52	5,93-9,24
M. Basedow	5%	AIE	138	50	7,25	6,65-9,01

*Tabelle 4: Rekurrenzrisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für Autoimmunopathien allgemein.*

### 6.3.12 Rekurrenzrisiko für glanduläre Autoimmunopathien

Die Rekurrenzrisiko-Berechnung für glanduläre Autoimmunopathien wurde mit einem Prävalenzwert von 2,5% berechnet (s. Kapitel 5).

Wenn von einer Prävalenz von 2,5% in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen wird, ergeben sich folgende Rekurrenz-Werte: Das Rekurrenzrisiko für die Kinder der Indexpatienten insgesamt beträgt 12,35 mit einem 95% KI von 9,9-15,2 für die Erkrankung an einer glandulären Autoimmunopathie (s. Abb. 26 und Tab. 5).

Wenn das Rekurrenz-Risiko differenziert je nach Diagnosestatus des erkrankten Elternteils betrachtet wird, erhält man für die Nachkommen von MGA -Typ1- und MGA–Typ2- Indexpatienten einen Rekurrenzrisiko-Wert für glanduläre Autoimmunopathien von 13,39 bei einem 95% KI von 10,1-17,3 und für PGA–Nachkommen einen Wert von 12,5 mit einem 95% KI von 8,7-13,6. Für die Nachkommen von Indexpatienten, die an Hashimoto Thyreoiditis erkrankt sind, erhält man einen Rekurrenz-Risiko-Wert für glanduläre Autoimmunopathien insgesamt von 14,24, mit einem 95% KI von 10,5-18,2, und für Nachkommen von Indexpatienten, die

an M. Basedow erkrankt sind, einen Rekurrenzrisiko-Wert von 11,96 mit einen 95% KI von 8,5-16,2 (s. Abb. 26 und Tab. 5).

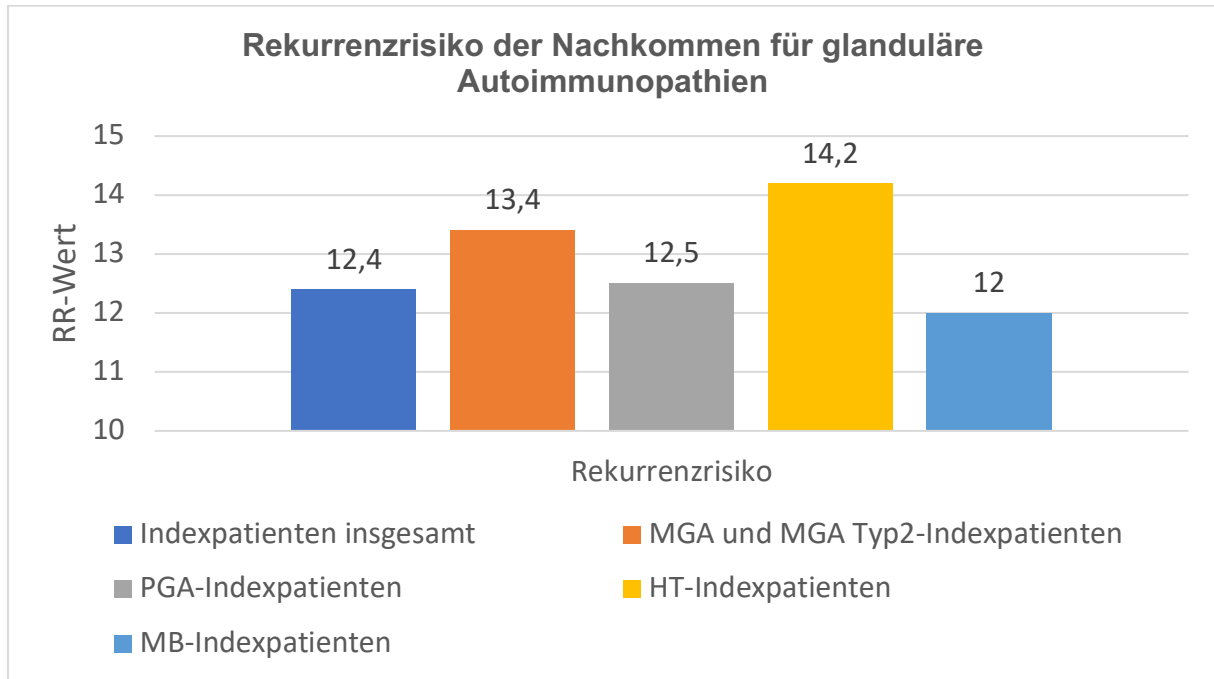


Abbildung 26: Rekurrenzrisiken der Nachkommen für glanduläre Autoimmunopathien je nach Diagnosestatus der Indexpatienten.

Erkrankung des Indexpatienten	Prävalenz der Erkrankung	Erkrankung der Kinder	Anzahl der Kinder insgesamt	Anzahl der betroffenen Kinder	RR-Wert (Rekurrenz-Risiko)	KI 95%
MGA	2,5%	AIGE	183	49	<b>13,39</b>	10,1-17,28
PGA	2,5%	AIGE	128	33	<b>12,5</b>	8,67-17,33
Hashimoto TH	2,5%	AIGE	165	47	<b>14,24</b>	10,56-18,61
M. Basedow	2,5%	AIGE	138	33	<b>11,96</b>	8,53-16,23

Tabelle 5: Rekurrenzrisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für glanduläre Autoimmunopathien.

### **6.3.13 Rekurrenzzisiko für Autoimmunschilddrüsenerkrankungen**

Für die Berechnung des Rekurrenzzisiko für Schilddrüsen-Autoimmunopathien wurde ein Prävalenz-Wert von 1,5% benutzt (s. Kapitel 5).

Ausgehend von einer Prävalenz von 1,5% in der Allgemeinbevölkerung, ergeben sich folgende Rekurrenzz-Werte: Das Rekurrenzz-Risiko für die Kinder insgesamt beträgt 15,7 mit einem 95% KI von 12,4-19,4, für die Erkrankung an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung (s. Abb. 27). Wenn man das Rekurrenzz-Risiko differenziert nach Diagnosestatus des erkrankten Elternteils betrachtet, erhält man für die Nachkommen von MGA Typ1- und MGA–Typ 2-Indexpatienten einen Rekurrenzz-Wert für eine glanduläre Autoimmunschilddrüsenerkrankung von 16,76 bei einem 95% KI von 14,1-22. Für PGA–Nachkommen ergibt sich einen Rekurrenzz-Wert von 16,15 mit einem 95% KI von 11,2-22,4. Für die Nachkommen von Indexpatienten, die an Hashimoto Thyreoditis erkrankt sind, erhält man einen Rekurrenzzisiko-Wert für glanduläre Autoimmunopathien insgesamt von 18,59 mit einen 95% KI von 13,7-24,3, und für Nachkommen von Indexpatienten, die an M. Basedow erkrankt sind, einen Rekurrenzz-Risiko-Wert von 14,49 mit einen 95% KI von 10,0-20,2 (s. Tab. 6).

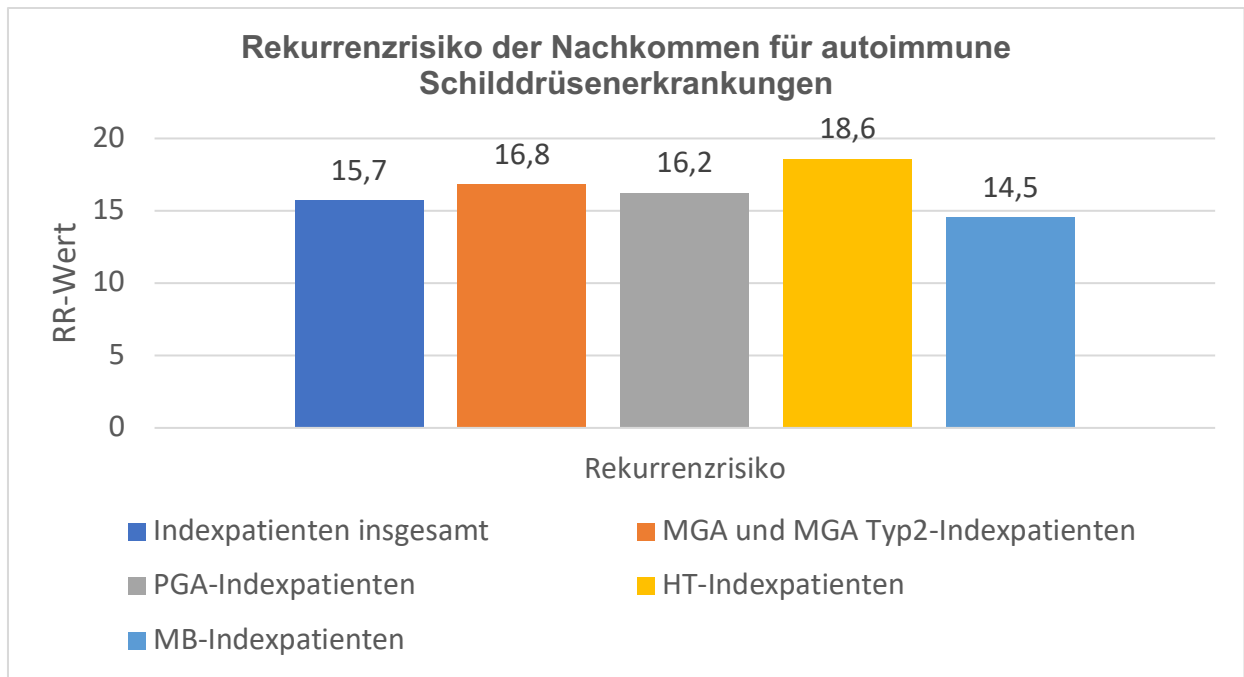


Abbildung 27: Rekurrenzzisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen.

Erkrankung des Indexpatienten	Prävalenz der Erkrankung	Erkrankung der Kinder	Anzahl der Kinder insgesamt	Anzahl betroffenen Kinder	RR-Wert (Rekurrenzzisiko)	KI 95%
MGA	1,5%	AITD	183	46	<b>16,76</b>	12,15-21,95
PGA	1,5%	AITD	128	31	<b>16,15</b>	11,18-22,43
Hashimoto TH	1,5%	AITD	165	46	<b>18,59</b>	13,72-24,37
M. Basedow	1,5%	AITD	138	30	<b>14,49</b>	10,05-20,19

Tabelle 6: Rekurrenzzisiken je nach Diagnosestatus der Indexpatienten für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen.

### 6.3.14 Rekurrenz-Chancenverhältnis von Kindern der Indexpatienten mit PGA vs. MGA

Das Rekurrenz-Chancenverhältnis (sog. Odds Ratio) von Kindern der Indexpatienten je nach Diagnosestatus der Indexpatienten (PGA vs. MGA) wurde berechnet, um das Chancenverhältnis der Kinder differenziert zwischen den zwei großen Patientengruppen der PGA-Indexpatienten und der MGA-Indexpatienten zu vergleichen. Es konnte bei den Kindern kein signifikanter Unterschied je nach Diagnosestatus der Indexpatienten (PGA und MGA) identifiziert werden.

Insgesamt sind von den 81 Indexpatienten mit PGA 48 Kinder an Autoimmunerkrankungen erkrankt. Von den insgesamt 129 Indexpatienten aus der MGA Gruppe (MGA Typ 1 und MGA Typ 2) sind 65 Kinder an Autoimmunerkrankungen erkrankt. Dies entspricht einer Odds-Ratio von 1.22 und einem KI 95% von 0.72 - 2.06. Von den 81 Indexpatienten mit PGA sind zudem 32 Kinder an glandulären Autoimmunerkrankungen erkrankt. Von den insgesamt 129 Indexpatienten aus der MGA Gruppe (MGA Typ 1 und MGA Typ 2) sind 49 Kinder an glandulären Autoimmunerkrankungen erkrankt. Das errechnete Odds-Ratio liegt bei 1.01 und KI 95% (0.55 - 1.85) (s. Tab. 7). Insgesamt sind 31 Kinder der 81 PGA-Indexpatienten an autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen erkrankt. Dagegen sind von den 129 Indexpatienten aus der MGA-Gruppe (MGA-Typ 1 und MGA-Typ 2) insgesamt 45 Kinder erkrankt. Dies entspricht einem Odds Ratio von 1,07 und einem KI 95 % von (0.58 - 1.96).

Verwandten	Diagnosestatus der Kinder	Erkrankte Kinder/PGA Indexpatienten	Erkrankte Kinder/MGA Indexpatienten	Odds ratio (95% CI)
Kinder	AIE	48 / 81	65 / 129	1.22 (0.72 - 2.06)
Kinder	AIGE	32 / 81	49 / 129	1.01 (0.55 - 1.85)
Kinder	AITD	31 / 81	46 / 1129	1.07 (0.58 - 1.96)

Tabelle 7: Chancenverhältnis (Odds-ratio) für eine Erkrankung an einer Autoimmunopathie je nach Diagnosestatus der Indexpatienten.

## 7. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 218 Indexpatienten sowie ihre 328 Nachkommen bezüglich des Auftretens von Autoimmunopathien untersucht, um das Risiko des Wiederauftretens (Rekurrenzzisiko) dieser Autoimmunopathien zu berechnen.

Soweit ersichtlich, ist dies die erste größere Studie zur familiären Häufung verschiedener Autoimmunerkrankungen und deren Krankheitskombinationen in einem größeren deutschen Patientenkollektiv. Das Risikoprofil von Kindern von Patientinnen und Patienten mit bekannten Autoimmunerkrankungen wurde untersucht und mit dem Risikoprofil der Normalbevölkerung verglichen.

Die vorliegende Arbeit und die Ergebnisse zeigen den erheblichen genetischen Einfluss auf die Entwicklung von autoimmunen Erkrankungen im Allgemeinen und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen im Besonderen bei Kindern von Patientinnen und Patienten, die mehrere glanduläre autoimmune Erkrankungen (PGA) aufweisen.

Zugleich ist dies auch die erste Studie, die das Risikoprofil der Kinder von Patientinnen und Patienten mit PGA mit dem Risikoprofil der Kinder von Patientinnen und Patienten mit MGA vergleicht. Es konnte bei den Kindern kein signifikanter Unterschied je nach Diagnosestatus der Indexpatienten (PGA und MGA) errechnet werden.

Obwohl sich auch andere Studien mit dem genetischen Einfluss auf die PGA-Erkrankung befassen (1, 12, 33, 34), gibt es keine Studien, die das Risikoverhältnis mittels einem Rekurrenz-Risiko ( $\lambda$ ) bei Kindern von Patienten mit PGA misst und quantifiziert. Limitierende Faktoren für Studien sind sowohl fehlende Daten zur tatsächlichen Prävalenz von PGA-Erkrankungen als auch fehlende Patientendaten von Verwandten ersten Grades. Bei der PGA-Erkrankung ist die Auto-aggression multifaktoriell (6-8). Während das Vererbungsmuster bei einigen Patienten autosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz zu sein scheint, können mehrere genetische Loci mit Umweltfaktoren interagieren (6-8, 41, 42).

Die vorliegende Arbeit hat Limitationen bezüglich der Berechnung des Risikoprofils für Autoimmunopathien. Ein limitierender Faktor geht von der Datenerhebung aus. Alle Patientendaten stammen aus der Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz. Eine rein zufällige randomisierte, unselektierte Erhebung

der Daten ist im Rahmen einer endokrinologischen Ambulanz nicht möglich. Patientinnen und Patienten sind durch gesundheitliche Beschwerden dazu motiviert sich in der Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz vorzustellen. Zudem ist die Sprechstunde auf Schilddrüsenerkrankungen spezialisiert, sodass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die die Sprechstunde aufsuchen, an Schilddrüsenerkrankungen leiden. Viele Personen aus dem Kollektiv wurden während des sehr langen Beobachtungszeitraums mehrfach in der Sprechstunde untersucht. Somit konnten Autoimmunopathien, die neu aufgetreten sind, erfasst werden und ein genaueres Spektrum der Kombinationskrankheiten geben. Ein Teil der Patientinnen und Patienten des Kollektivs war jedoch nur einmal in der endokrinologischen Sprechstunde vorstellig. Für diese war der erhobene Diagnosestatus nur eine Momentaufnahme und neu auftretende Krankheitsbilder konnten nicht erfasst werden. Somit kann festgehalten werden, dass das erhobene Krankheitsspektrum der Patientinnen und Patienten nicht exakt das tatsächliche Krankheitsspektrum während des langen Beobachtungszeitraums wiedergibt.

Ein kleiner Teil des Patientenkollektivs der Kinder der Indexpatienten konnte sich nicht persönlich in der endokrinologischen Sprechstunde vorstellen, sodass für die telefonische Erhebung des Diagnosestatus ein standardisierter Fragebogen benutzt wurde. Dies stellt eine potenzielle Fehlerquelle dar, da Studien in der Weltliteratur zeigen, dass Fragebogenuntersuchungen eine gewisse Unzuverlässigkeit der erhobenen Daten mit sich ziehen können (43, 44).

Auf der anderen Seite sind die Stärken der vorliegenden Arbeit, das sehr große Patientenkollektiv sowie der lange Beobachtungszeitraum, in dem hinzugetretene Autoimmunopathien detailliert erfasst wurden.

Die Geschlechterverteilung innerhalb des Kollektivs ist sehr inhomogen, da der Frauenanteil der Indexpatienten bei etwa 85 % liegt. Fairweather et Rose (14) haben jedoch bereits festgestellt, dass etwa 80% aller Autoimmunerkrankungen beim weiblichen Geschlecht auftreten. Das Krankheitsbild des Diabetes Typ 1 bildet eine Ausnahme, da Diabetes Typ 1 ähnlich oft bei beiden Geschlechtern auftritt (52).

Die festgestellte familiäre Häufung und das Wiederauftreten bestimmter Autoimmunerkrankungen im vorliegenden Patientenkollektiv können verschiedene Gründe haben. Es kann die Folge verschiedener Zufälle, gemeinsamer Umweltfaktoren oder gemeinsamer genetischer Faktoren sein. Die genaue Ätiologie

ist jedoch unbekannt. Die Ätiopathogenese der endokrinen Autoimmunität wird als multifaktoriell angesehen (45-48). Verschiedene Kombinationen aus genetischen Faktoren, endogenen hormonellen Faktoren und exogenen Faktoren spielen dabei eine wichtige Rolle. Exogene Faktoren umfassen Umweltfaktoren, z.B. eine hohe Jodaufnahme, Strahlenbelastung, Mangel an Vitamin D und Selenium sowie mögliche Infektionen (45-48). Darüber hinaus können chemische Verunreinigungen, die sich an Transportproteine der Schilddrüse binden und somit die Schilddrüsenfunktion durch Verdrängung von Thyroxin stören, auch für die Entstehung einer Erkrankung verantwortlich sein. Umweltfaktoren und zufällige Häufung sollten von genetischen Ursachen familiärer Häufung unterschieden werden (30, 45-47).

Ziel dieser Arbeit ist die genaue Quantifizierung der familiären Häufung von Autoimmunerkrankungen. Quantifiziert werden kann sie durch die Berechnung des Rekurrenzrisikos ( $\lambda$ ), welches das Erkrankungsrisiko von Nachkommen von Patienten mit Autoimmunerkrankungen im Vergleich zur Erkrankungshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung aufzeigt (29, 30). Das Rekurrenzrisiko spiegelt das erhöhte Risiko wider, dass die Erkrankung bei einem Verwandten ersten Grades auftritt und ist zudem auch ein quantitatives Maß für den genetischen Beitrag zur Krankheit.

Dieses quantitative Maß der familiären Häufung von Krankheiten kann für genetische Untersuchungen nützlich sein, um das genaue Ausmaß des genetischen Beitrags zur Entwicklung der Erkrankung abzuschätzen. Ein Rekurrenzrisiko-Wert ( $\lambda$ ) von mehr als fünf weist in der Regel auf einen signifikanten genetischen Beitrag zur Pathogenese einer Erkrankung hin, während Werte von mehr als zehn als Hinweis auf eine genetische Prädisposition gelten (31).

Ein hohes Rekurrenzrisiko wurde bei Kindern von PGA- und MGA-Indexpatienten mit Werten von  $RR=7,5$  für AIE,  $RR=12,5$  für AIGD und  $RR=16,15$  für AITD bei den Kindern von PGA-Indexpatienten sowie  $RR=7,1$  für AIE,  $RR=13,39$  für AIGD und  $RR=16,76$  für AITD bei den Kindern von MGA-Indexpatienten festgestellt. Somit kann auf ein erhöhtes Risikoprofil bei Kindern von Patientinnen und Patienten, die an Autoimmunerkrankungen leiden, hingewiesen werden und ein starker genetischer Einfluss bei der Entstehung der Erkrankung aufgezeigt werden.

In der Weltliteratur gibt es sehr wenige Studien zur familiären Häufung verschiedener Autoimmunerkrankungen (glandulär sowie nichtglandulär) und deren Krankheitskombinationen sowie Studien, die sich mit dem Risikoverhältnis des



Wiederauftretens von Autoimmunerkrankungen bei Kindern von Patientinnen und Patienten mit autoimmunen Endokrinopathien befassen (s. Tab. 2). Eine Studie mit einem deutschen Patientenkollektiv wurde vor elf Jahren durchgeführt. Diese Studie wurde von Dittmar et Kahaly ebenfalls in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Insgesamt haben sich soweit ersichtlich noch 3 weitere internationalen Studien (s. Tab. 2) spezifisch mit dem Rezurrenzrisiko bei Verwandten von Patientinnen und Patienten mit glandulären Schilddrüsenautoimmunerkrankungen und eine mit dem Rezurrenzrisiko von Autoimmunerkrankungen allgemein befasst. Das Datenkollektiv dieser Arbeit ist im Vergleich zu den oben genannten Studien, die in Schweden, den USA und Asien durchgeführt wurden, präziser und detaillierter, da der größte Teil des Patientenkollektives in der Sprechstunde vorstellig war und Patientendaten nicht aus nationalen Patientenregistern erhoben wurden. Die tabellarische Übersicht 2 (Tab. 2) zeigt deutlich das erhöhte Rezurrenzrisiko ( $\lambda$ ) oder das erhöhte standardisierte Inzidenzrisiko (SIR) bei Kindern von Patienten, die hauptsächlich an Autoimmunschilddrüsenenerkrankungen erkrankt sind (AITD) (30, 48-51). Die hier erhobenen Daten bestätigen die Ergebnisse der genannten Studien sowie die Studie mit einem deutschen Patientenkollektiv, das von Dittmar et al. vor elf Jahren veröffentlicht wurde (30). Unterschiede in den Ergebnissen für die Rezurrenzrisiken der Kinder für Autoimmunopathien können sich auch aus der Auswahl des Prävalenzwertes ergeben, da dieser eine wesentliche Rolle bei der Ermittlung des Rezurrenzrisikos spielt. Im Kapitel 4 verdeutlicht die Tabelle 2 die Unterschiede der Rezurrenzrisiko-Berechnung von internationalen Studien. Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Prävalenz-Daten aus verschiedenen Studien.

Der größte Teil des hier erhobenen Patientenkollektives leidet an autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen auch wegen der Spezialisierung der ambulanten Sprechstunde auf Schilddrüsenenerkrankungen. Hilfreich wäre der Vergleich mit anderen Studien, die sich speziell mit dem Risikoprofil für Kinder von Patientinnen und Patienten mit Autoimmunopathien für andere glandulären Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel von Diabetes Mellitus Typ 1 oder nichtglandulären Erkrankungen befasst haben.

In der Literatur gibt es Studien, die das Risiko des Wiederauftretens von DM Typ 1 bei Verwandten untersuchen. So konnte Harjutsalo et al. (52) in einer Studie feststellen,

dass das Risiko des Wiederauftretens von DM Typ1 bei Nachkommen zwischen 3 und 6% liegt. Auffällig in den hier erhobenen Ergebnissen im Bezug zu den Indexpatienten, die an Diabetes Typ 1 leiden, war die hohe Zugehörigkeit zur Gruppe der PGA-Betroffenen. Die hohe Komorbidität von DM Typ 1 und AITD wurde in der Literatur auch von zahlreichen anderen Autoren festgestellt. Jaeger et al. (53), Dagdelen et al. (54), Anaya et al. (55) und Burek et al. (56) konnten diese hohe Komorbidität zwischen DM Typ 1 und AITD aufweisen. Park et al. (57) konnten mittels AK-Screening bei DM Typ 1 Patienten das Auftreten von AITD-Erkrankungen bei 25% der Patienten zeigen. Die Studie von Lam-Tse (58) stellte sogar AITD-Erkrankungen bei 33% der DM Typ 1 Patienten fest.

Andere Studien konnten auch bei nichtglandulären Autoimmunerkrankungen eine familiäre Häufung aufzeigen. Agre et al. (59) stellten fest, dass das Erkrankungsrisiko von Alopezie bei Verwandten von Patienten, die an Alopezie erkrankt sind, deutlich höher ist. Verwandte ersten Grades wiesen ein Erkrankungsrisiko von 7,8% auf im Gegensatz zur Normalbevölkerung, die ein Erkrankungsrisiko von 2,1% hat. Eine weitere Studie konnte eine familiäre Häufung bei dem Krankheitsbild des SLE aufzeigen. So haben Kuo et al. (60) ein Rezurrenzrisiko bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit SLE von 16,31 festgestellt. Kinder von Patienten mit SLE haben ein Rezurrenzrisiko von 11,44 mit einem KI von (9.74 - 13.43). Auch die Häufung von anderen nichtglandulären Autoimmunerkrankungen konnte bei Verwandten ersten Grades bewiesen werden. Somit hatten Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an Rheumatoide Arthritis (RR=2,66), Sjögren-Syndrom (RR=5,87), Systemische Sklerose (RR=5,4), Diabetes Typ 1 (RR=1,68) oder Multiple Sklerose (RR=2,58) zu erkranken. Eine Studie von Ramos et al. (61) konnte auch eine genetische Verbindung zur Entstehung der Antikörper bei der Erkrankung des SLE bei Kindern von Patientinnen und Patienten, die an SLE erkrankt sind, aufzeigen.

In Familien mit Auftreten des Sjögren-Syndroms konnte eine Häufung von anderen Autoimmunerkrankungen bei Verwandten ersten Grades festgestellt werden. Anaya et al. (62) zeigten, dass in Familien mit bekannten Sjögren Syndrom 7,3% der Familienangehörigen eine Autoimmunerkrankung hatten im Gegensatz zu 3,85% in der Kontroll-Gruppe (RR 1.97, 95% KI 1.28 - 3.03, p=0.002). Die am häufigsten auftretenden Autoimmunerkrankungen waren autoimmun Schilddrüsen-Erkrankungen, SLE und Rheumatoide Arthritis.

Die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit sowie die oben genannten internationalen Studien belegen deutlich den wesentlichen genetischen Einfluss auf die Entwicklung von Autoimmunopathien im Allgemeinen sowie von glandulären Autoimmunopathien und insbesondere von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen. Kinder von Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten Autoimmunerkrankungen sowie Endokrinopathien haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein vervielfachtes Erkrankungsrisiko selbst an Autoimmunerkrankungen und vor allem an glandulären Autoimmunerkrankungen (AIGD, AITD) zu erkranken. Ein Screening auf endokrine Autoimmunerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen bei Kindern von Patientinnen und Patienten mit Autoimmunopathien und vor allem mit autoimmuner Schilddrüsenerkrankung wird auf Basis der hier vorgestellten Ergebnisse des erhöhten Rezurrenzrisikos und im Einklang mit allen weiteren oben genannten Studien dringend empfohlen.

## 8. Quellenverzeichnis

1. Shoenfeld Y, Blanck M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, Bizzaro N, Gilburd G, Zandman-Goddard G, Katz U, Krause I, Langevitz P, Mackay R, Orbach H, Ram M, Sherer Y, Toubi E, Gershwin. E The Mosaic of Autoimmunity: Prediction, Autoantibodies and Therapy in Autoimmune Diseases. The Israel Medical Association Journal. 2008, 10, S. 10-19.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. New England Journal of Medicine. August 2001, Vol. 245, No. 5, S. 340-350.
3. Fairweather D, Rose N. Women and Autoimmune Diseases. Emerging Infectious Diseases. November 2004, Vol. 10, No.1 1, S. 2005-2011.
4. Pierer M, Baerwald C, Wagner U. Familiäre Häufung, genetische Wurzeln und Erkenntniszugewinn in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen. Z Rheumatol. 2009, 68, S. 758-762.
5. Kahaly GJ, Förster G, Otto E, Hansen C, Schulz G, Diabetes mellitus Typ 1 als Teil des polyglandulären Autoimmunsyndroms. Diab. Stoffw. 6, 1997.
6. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2019. Vol. 104(10), S. 4769-4782.
7. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101344.
8. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. J Endocrinol Invest. 2018;41(1):91-98.
9. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity the genetic link. Autoimmun Rev. 2018;17(12):1169-1175.
10. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. Thyroid. 2010 Jul; 20(7): 737-43.
11. Narendran P, Estella E, Furlanos S. Immunology of type 1 diabetes. Q J Med 2005; 98: 547–556.
12. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, Moser KL, Begovich AB, Carlton VE, Li W, Lee AT, Ortmann W, Behrens TW, Gregersen PK. 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 Apr; 76 (4): 561-71.
13. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb; 125 (2 Suppl): 226-37.
  14. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *Am J Pathol.* 2008 Sep; 173 (3): 600-9.
  15. Pierer M, Baerwald C, Wagner U. Familiäre Häufung, genetische Wurzeln und Erkenntniszugewinn in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen. *Z Rheumatol* 2009; 68:758-762.
  16. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2; 345(5): 340-50.
  17. Anderson MS. Update in Endocrine Autoimmunity. *J Clin endocrinol Metab.* 2008 Oct; 93(10): 3663-3670.
  18. Kim H, Kazmi S, Kang T, Sohn S, Kim DS Familial Risk of Hashimoto Thyroiditis Among First-Degree Relatives: A Population-Based Study in Korea, *Thyroid.* 2021 Jul;31(7):1096-1104.
  19. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun.* 2010 May; 34(3): J307-13.
  20. Thomsen H, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Hemminki K, Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden *J Transl Autoimmun.* 2020 Jun 1;3.
  21. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadia a, Armitage M, Chatterjee KV, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2011 Feb; 123(2): 183.e1-9.
  22. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003 Aug; 13(8): 761-4.
  23. Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis.* 2004 Nov; 10(11): 2005-11.

24. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortenson PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007 Aug; 29(1): 1-9.
25. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Sep; 84(3): 223-43.
26. 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 Mar 15; 169(6): 749-55.
27. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune Diseases: A Leading Cause of Death Among Young and Middle-Aged Women in the United States. *Am J Public Health.* 2007 Sep; 90(9): 1463-6.
28. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette Smoking and Risk of Clinically Overt Thyroid Disease. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13; 160(5): 661- 666.
29. Zifman E, Amital H, Gilburd B, Shoenfeld Y. Antioxidants and smoking in autoimmune disease—opposing sides of the seesaw? *Autoimmun Rev.* 2008 Dec; 8(2): 165-9.
30. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, et al. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 2011;43(3):200-204.
31. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage m, Chatterjee VK, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Influences of age, gender smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin endocrinol Metab.* 2006 Dec; 91(12): 4873-80.
32. Herold. *Innere Medizin.* Köln : s.n., 2021.
33. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet.* 1990;46(2):222-228.
34. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. II. The power of affected relative pairs. *Am J Hum Genet.* 1990;46(2):229-241.
35. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell.* 1996;85(3): 311.
36. Victor A, Bewertung genetischer Forschungsergebnisse. *GGW.* 2007 Oct;4:14-22.

37. Haines JL, Pericak-Vance MA. Approaching to Gene Mapping in Complex Human Diseases. Hoboken: John Wiley & Sons; 1998: 161-3.
38. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1853-1878.
39. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3):223-243.
40. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):119-125.
41. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:618213.
42. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. *World J Diabetes.* 2020;11(11):527-539.
43. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology autoimmune diseases: improved prevalence estimates and undersanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 2009 Nov-Dec; 33(3-4): 197-207.
44. Ramagopalan SV, Dymont DA, Valdar W, Herrera BM, Criscuoli M, Yee IM, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2007 Jul; 6(7): 604-10.
45. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993;14(1):107-120.
46. Weetman AP, Holt ME, Campbell AK, et al. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6416):518-520.
47. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, et al. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:50.
48. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J307-313.

49. Bothra N, Shah N, Goroshi M, et al. Hashimoto's thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(2):201-206.
50. Thomsen H, Li X, Sundquist K, et al. Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100058.
51. Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, et al. Familial Risk of Hashimoto's Thyroiditis Among First-Degree Relatives: A Population-Based Study in Korea. *Thyroid*. 2021;31(7):1096-1104.
52. Valma Harjutsalo, Niina Lammi, Marjatta Karvonen, and Per-Henrik Groop, Age at Onset of Type 1 Diabetes in Parents and Recurrence Risk in Offspring, *Diabetes*. 2010 Jan; 59(1): 210–21.
53. Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific antibodies and celiac disease—associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care*. 2001 Jan; 24(1): 27-32.
54. Dagdelen S, Hascelik G, Bayraktar M. Simultaneous triple organ specific autoantibody profiling in adult patients with type 1 diabetes and their first-degree relatives. *Int J Clin Pract*. 2009 Mar; 63(3): 449-56.
55. Anaya JM, Castiblanco J, Tobón GJ, García J, Abad V, Cuervo H, Velásquez A, Angel ID, Vega P, Arango A. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Autoimmun* 2006 May; 26(3): 208-14.
56. Burek CL, Rose NR, An WH. Thyroid autoantibodies in black and white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. *Autoimmunity*. 1990; 7(2-3): 157-67.
57. Park H, Yu L, Kim T, Cho B, Kang J, Park Y. Antigenetic determinants to GAD autoantibodies in patients with type 1 diabetes with and without autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Oct; 1079: 213-9.
58. Lam-Tse WK, Batstra MR, Koeleman BP, Roep BO, Bruining MG, Aanstoot HJ, Drexhage HA. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003 Sep; 1(1): 22-37.



59. Agre K, Veach PM, Bemmels H, Wiens K, LeRoy BS, Hordinsky M. Familial implications of autoimmune disease: Recurrence risks of alopecia areata and associated conditions in first-degree relatives, *J. Genet Couns.* 2020 Feb;29(1):35-43.
60. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes, AM PhD1; et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families, *JAMA Intern Med.* 2015 Sep;175(9):1518.
61. Ramos PS, Kelly JA, Gray-McGuire C, Bruner GR, Leiran AN, Meyer CM, Namjou B, Espe KJ, Ortmann WA, Reichlin M, Langefeld CD, James JA, Gaffney PM, Behrens TW, Harley JB, Moser KL. Familial aggregation and linkage analysis of autoantibody traits in pedigrees multiplex for systemic lupus erythematosus *Genes Immun.* 2006 Jul;7(5):417-32.
62. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome, *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2227-34.
63. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes.* 2010 Jan; 59(1): 210-4.
64. Storz SM, Wylenzek SA, Matheis N, Weber MM, Kahaly GJ. Impaired psychometric testing in polyglandular autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf.).* 2011 Mar; 74(3): 394-403.
65. Mark P. J. Vanderpump and W. Michael G. Tunbridge. *Thyroid.* Oct 2002.839-847.
66. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes: The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden, *Diabetes* 2011;60(2):577-580.

## 9. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Berechnung des Risikoprofils bzw. die Ermittlung des Erkrankungsrisikos von Kindern autoimmun erkrankter Hauptpatienten mittels Rekurrenzrisiko ( $\lambda$ ) selbst an einer Autoimmunerkrankung zu erkranken. Es wurden im Rahmen dieser Arbeit Patientinnen und Patienten, die von Juni 2000 bis zum September 2021 in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz vorstellig waren, erfasst.

3381 Patientinnen und Patienten haben in diesem Zeitraum die ambulante Sprechstunde besucht und wurden betreut. Bei 1364 Patienten konnte eine Familienangehörigkeit nachgewiesen werden. Für die vorliegende Studie wurden alle Kinder und deren autoimmunerkrankte Elternteile berücksichtigt. Insgesamt wurden 218 autoimmunerkrankte Indexpatienten und deren 328 Kinder erfasst. Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10, bildete die Grundlage der Diagnosestellung. Anamnese sowie klinische Untersuchung und Laboruntersuchungen wurden in der ambulanten Sprechstunde der Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben.

Beim Beurteilen der Erkrankungen der Kinder ist aufgefallen, dass insgesamt 212 Kinder – also ungefähr zwei Drittel der Kinder (65,4%) – gesund sind. Dagegen sind insgesamt 116 Kinder der Indexpatienten, also 35%, an Autoimmunopathien erkrankt. Davon haben insgesamt 82 Kinder glanduläre Autoimmunopathien und 34 Kinder nichtglanduläre Autoimmunopathien. Das errechnete Rekurrenzrisiko ( $\lambda$ ) für allgemeine Autoimmunopathien bei Kindern mit autoimmunerkrankten Elternteilen beträgt **7,2**. Zudem wurde auch ein deutlich erhöhtes Rekurrenzrisiko für glanduläre Autoimmunopathien ( $\lambda = \mathbf{12,4}$ ) sowie für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen ( $\lambda = \mathbf{15,7}$ ) festgestellt. Somit wird ein wesentlicher genetischer Einfluss auf die Entwicklung von Autoimmunopathien im Allgemeinen sowie von glandulären Autoimmunopathien und insbesondere von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen aufgezeigt. Ein Screening auf endokrine Autoimmunerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen bei Kindern von Patientinnen und Patienten mit Autoimmunopathien und vor allem mit

autoimmuner Schilddrüsenerkrankung wird auf Grund des deutlich erhöhten Rezidivrisikos im Vergleich zur Normalbevölkerung dringend empfohlen.

## 10. Danksagung

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Themenfindung, Literaturrecherche und Auswertung der Daten für die vorliegende Arbeit sowie die engagierte und kontinuierliche Betreuung der Arbeit insgesamt bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater ..... Seine große Hilfsbereitschaft und stete Gesprächsbereitschaft waren für mich ein wichtiger Beistand und haben mich stets motiviert, mich weiter mit dem Thema zu befassen.

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt zudem ..... für die sehr engagierte Betreuung während der gesamten Zeit, in der ich mich mit dem Thema dieser Arbeit beschäftigt habe. Der regelmäßige Austausch, die zahlreichen sehr konstruktiven Diskussionen und eine immer sehr angenehme Arbeitsatmosphäre haben erheblich dazu beigetragen, dass ich mit Spaß an dem Thema arbeiten konnte und meine Arbeit so abschließen konnte.

Zudem danke ich meine Projektpartnerin ..... herzlich für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Ausarbeitung und Durchführung der Studie. Unsere gegenseitige Unterstützung empfand ich als sehr motivierend und es war mir eine Freude mit ihr zusammenzuarbeiten.

Meinen Eltern, ....., sowie meiner Schwester, ....., möchte ich vom Herzen für die uneingeschränkte Unterstützung während meines gesamten Studiums und dem Verfassen dieser Arbeit danken.

