

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

**Erkrankungsrisiko bei Angehörigen ersten Grades von
Patienten mit Autoimmunkrankheiten.**

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

Vorgelegt von Sofia Chatzidou

Mainz, 2024

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

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. George J. Kahaly

2. Gutachter: Prof. Dr. Anca Zimmermann

Tag der Promotion: 06.05.2024

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
1. EINLEITUNG	9
1.1 Allgemeines zu Autoimmunerkrankungen.....	9
1.2 Systematik von Autoimmunerkrankungen.....	10
1.3 Zielsetzung.....	13
2. LITERATURDISKUSSION	15
2.1 Ätiologie von Autoimmunerkrankungen und glandulären Autoim- munerkrankungen.....	15
2.2 Studienlage zum genetischen Einfluss auf die Pathogenese von AIE....	15
2.3 Studienlage bezüglich Rekurrenz Risiko für Geschwister.....	16
2.4 Studienlage zum Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten von AIE....	18
3. PATIENTEN UND METHODEN	20
3.1 Datensammlung.....	20
3.2 Einschlusskriterien und erfasste Patienten.....	21
3.3 Untersuchte Autoimmunerkrankungen.....	21
3.3.1 Glanduläre Autoimmunerkrankungen.....	21
3.3.2 Nicht glanduläre Autoimmunerkrankungen.....	22
3.4 Diagnostik.....	22
3.5 Methoden.....	23
3.5.1 Relatives Rekurrenz Risiko.....	23
3.5.2 Odds ratio PGA vs. MGA	25
3.6 Statistische Auswertung.....	25
4. ERGEBNISSE.....	27
4.1 Demographische Daten.....	27
4.2 Diagnosen und Diagnosekombinationen.....	27
4.2.1 Hauptpatienten.....	27
4.2.2 Geschwister.....	31
4.3 Das relative Rekurrenz Risiko.....	34
4.4 Odds ratio für Geschwister von PGA- versus MGA Hauptpatienten.....	41
5. Diskussion.....	42
5.1 Datensammlung.....	42

5.1.1 Kritische Auseinandersetzung mit der Datensammlung.....	43
5.2 Kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen.....	44
5.2.1 Einfluss des Geschlechts auf das Rekurrenz Risiko.....	44
5.2.2 Erkrankungen der Hauptpatienten.....	44
5.2.3 Erkrankungen der Geschwister.....	45
5.3 Rekurrenz Risiko.....	45
5.4 Odds ratio.....	47
5.5 Ausblick.....	48
6 Zusammenfassung.....	49
7 Literaturverzeichnis.....	51
8 Dankausagung.....	60
9 Lebenslauf.....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Morbus Addison (Addison disease)
AIE	Autoimmunerkrankung
AIGE	Glanduläre Autoimmunerkrankung
AITD	Autoimmunthyreopathie (Autoimmune thyroid disease)
AK	Autoantikörper
APECED	Autoimmun- Polyendokrinopathie- Candidiasis- Ektoder male Dystrophie)
APS	Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom (Autoimmune polyglandular Syndrome)
CAG	Chronische Autoimmungastritis
CaSR-Ak	Calcium-Sensitive receptor Antikörper
CI	Konfidenzintervall
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GADA	Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HP	Hauptpatienten
HT	Hashimoto Thyreoiditis
Hypog.	Hypogonadismus
Hypop.	Hypopituitarismus
IAA	Insulin-Autoantikörper
ICA	Inselzell-Autoantikörper
Anti-IA-2	Tyrosinphosphatase-Autoantikörper
JGU	Johannes-Gutenberg-Universität
LH	Lutienisierendes Hormon
M.	Morbus
MB	Morbus Basedow
MGA	Monoglanduläre Autoimmunität
MGA 2	Monoglanduläres Autoimmunität Typ2
ND	Neurodermitis
n.d.	Nicht angegeben
NGA	Nicht-glanduläre Autoimmunität/ Autoimmunerkrankung

PAS	Polyglandular Autoimmunsyndrome (Polyglandular autoimmunsyndrom)
PGA	Polyglanduläre Autoimmunität
PTH	Parathormon
Rh. Arthritis	Rheumatoide Arthritis
RR	Rekurrenzzisiko
s.	Sehe
SD	Schilddrüse
SIR	Standardisierte Inzidenz Risiko
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SV	Segmentale Vitiligo
Tab.	Tabelle
T1D	Diabetes mellitus Typ 1
TPO	Thyreoperoxidase
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Autoantikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
z.B.	zum Beispiel
21-OH -Ak	21-Hydroxylase-Antikörper

Abbildungsverzeichnis

Abb.1 Aufteilung der AIDs der 299 Hauptpatienten	28
Abb.2 Detaillierte Aufschlüsselung der Erkrankungen der 299 Hauptpatienten.....	28
Abb.3 NGA-Erkrankungen der 105 PGA Hauptpatienten.....	29
Abb.4 Erkrankungsprofil von den Hauptpatienten mit MGA und MGA2 (n=175)	30
Abb.5 Nicht glanduläre Autoimmun Erkrankungen der NGA HP (n=19)	31
Abb.6 Erkrankungsprofil der 179 Geschwister.....	32
Abb.7 Detaillierte Aufschlüsselung der AIEs der 179 Geschwister der Hauptpatienten.....	33
Abb.8 Erkrankungsprofil der Geschwister von MGA und MGA2 Hauptpatienten.....	33
Abb.9 Nichtglanduläre Autoimmun Erkrankungen der NGA Geschwister (21)	34
Abb.10 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von NGA-Hauptpatienten.....	35
Abb.11 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MGA-Hauptpatienten.....	35
Abb.12 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MGA2-Hauptpatienten.....	36
Abb.13 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MGA+MGA2-Hauptpatienten.....	36
Abb.14 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von HT-Hauptpatienten.....	37
Abb.15 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MB-Hauptpatienten.....	38
Abb.16 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von PGA-Hauptpatienten.....	38
Abb.17 Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von PGA-Hauptpatienten.....	39

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Rekurrenz Risiko Studien bei Patienten und Verwandten mit AITD.....	19
Tab. 2	Prävalenzen für die untersuchten Autoimmunerkrankungen.....	24
Tab. 3	Demographische Daten der Hauptpatienten und deren Geschwistern.....	27
Tab. 4	Kombinationen der 105 PGA-Hauptpatienten.....	29
Tab. 5	Kombinationen der von eine PGA betroffenen Geschwistern.....	34
Tab. 6	Relatives Rekurrenz Risiko für Geschwister von Hauptpatienten mit einer AIE.....	39
Tab.7	Relatives Rekurrenz Risiko für Geschwister von Hauptpatienten mit glandulären Autoimmunerkrankungen für AIE, AIGE und AITD.....	40
Tab.8	Odds ratio für die Erkrankung von Geschwistern von PGA Hauptpatienten im Vergleich zu MGA Hauptpatienten.....	41

1. Einleitung/ Zielsetzung

1.1 Allgemeines zu Autoimmunerkrankungen

Unter bestimmten Umständen kann sich das Immunsystem nicht nur gegen von außen eingedrungenen Fremdkörper richten, sondern auch gegen körpereigene gesunde Strukturen, Zellen und Gewebe, als ob die fremd oder schädlich wären. Bei diesen fehlgeleiteten Immunprozessen spricht man dann von Autoimmunität (1, 2).

Die genauen Mechanismen und Gründe für den Verlust der sogenannte Immuntoleranz und somit die Entstehung von Autoimmunität ist bisher noch nicht vollständig erforscht. (3, 4)

Intensive Forschung in den letzten Jahren konnte jedoch aufzeigen, dass für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden kann.

Zur Diskussion stehen Faktoren wie genetische Einflüsse und Umweltkomponenten. Bei Vorhandensein einer entsprechenden genetische Veranlagung mit bestimmten Suszeptibilitätsgenen entsteht, durch Hinzutreten von Triggerfaktoren, wie virale oder bakterielle Infektionen, toxische und medikamentöse Einflüsse, hormonelle Einflüsse, und viele weitere Umgebungsfaktoren eine Autoimmunität. (1-8).

Epidemiologische Studien haben, für zahlreiche Autoimmunerkrankungen die Häufung von Autoimmunerkrankungen, innerhalb von Familien und das Wiederauftreten der gleichen oder einer anderen Autoimmunerkrankung des Hauptpatienten bei Angehörigen ersten Grades aufgezeigt. Damit konnte nachgewiesen werden, dass genetische Faktoren entscheidende Determinanten, sowohl für glanduläre als auch nicht-glanduläre, Autoimmunerkrankungen sind (8, 9-13).

Diese familiäre Häufung soll in dieser Arbeit, u.a. mittels Berechnung von Rekurrenz Risiken nachgegangen werden. Aufgrund der hohen familiären Beteiligung und genetischer Prädispositionen ist es wichtig, bei Familienmitgliedern und vor allem bei Angehörigen ersten Grades der autoimmunerkrankten Hauptpatienten eine Screening-Untersuchung, sowie regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

1.2 Systematik von Autoimmunerkrankungen

Es gibt viele Einteilungsmöglichkeiten der Autoimmunerkrankungen.

Zunächst kann man die nach der Pathogenese in humoral-vermittelte und T-Zell-vermittelte Autoimmunität einteilen (1, 2). Bei der humoral vermittelten Autoimmunität zerstören Antikörper und das Komplementsystem das Gewebes. Ein Beispiel hierfür ist der Morbus Basedow.

Bei der T-Zell-vermittelten Autoimmunität spielen um T-Killerzellen die zentrale Rolle, die das Zielorgan angreifen, wie zum Beispiel bei der Hashimoto Thyreoiditis.

Weiterhin werden organspezifische und systemische Autoimmunerkrankungen unterschieden. Bei den organspezifischen Autoimmunerkrankungen liegen Autoantikörper (oder T-Zellen) vor, welche mit einer bestimmten, organspezifischen und dadurch lokalisierten autologen Struktur reagieren. Sie können deren Funktion ändern (z.B. stimulierende Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor bei der Basedow-Krankheit) und von einer destruktiven Entzündungsreaktion, häufig durch autoreaktive T-Zellen begleitet sein (z.B. bei Typ-1-Diabetes und Hashimoto Thyreoiditis).

Bei den systemischen Autoimmunerkrankungen ist das Autoantigen ubiquitär vorhanden, oder die sekundären Mechanismen (z.B. Immunkomplexbildung) spielen sich an verschiedenen Organen ab. Als Beispiel für systemische Erkrankungen lassen sich einige Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis nennen (1, 2).

Die, dieser Arbeit zu Grunde liegende Einteilung der Autoimmunkrankheiten beruht, zunächst auf einer Unterscheidung zwischen glandulären (eine endokrine Drüse betreffende) und nicht glandulären (keine endokrine Drüse betreffend) Autoimmunkrankheiten.

Wobei erstere mono- oder polyglandulär und auch in Kombination mit nicht-glandulären Autoimmunerkrankungen auftreten können (7, 8, 14).

In dieser Arbeit wurden folgende glanduläre Autoimmunerkrankungen erfasst und berücksichtigt:

- Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (AITD)
 - Morbus Basedow (MB)
 - Hashimoto Thyreoiditis (HT)

- T-1-Diabetes (T1D)
- M. Addison (AD)
- Primärer Hypoparathyreoidismus
- Primärer Hypogonadismus
- Primärer Hypopituitarismus

Zu den nicht-glandulären Autoimmunkrankheiten zählen unter anderem folgende in dieser Arbeit berücksichtigte Krankheiten:

- Vitiligo
- Alopezie
- Morbus Crohn
- Sjögren-Syndrom
- Autoimmunhepatitis
- Rheumatoide Arthritis
- Autoimmune Urtikaria
- Dermatomyositis
- Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)
- Psoriasis
- Zöliakie
- chronische Autoimmungastritis/ TypA- Gastritis (CAG)
- Colitis Ulcerosa
- Morbus Bechterew
- Myasthenia Gravis
- Neurodermitis
- Sklerodermie
- Perniziöse Anämie

Glanduläre Autoimmunerkrankungen stellen ein klassisches Arbeitsfeld der Endokrinologie dar: Neben den beiden Autoimmunthyreopathien (AITD), dem M. Basedow und der Hashimoto-Thyreoiditis, umfassen diese auch den autoimmun bedingte Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) sowie M. Addison (AD).

Daneben ist auch auf einen primären Hypogonadismus als mögliche Folge von Autoimmunität zu verweisen. Ferner können auch die Nebenschilddrüsen bei einem Hypoparathyreoidismus sowie auch die Hypophyse bei einem Hypopituitarismus von, durch Autoimmunität bedingten Funktionsstörungen betroffen sein.

Nicht-glanduläre Autoimmunerkrankungen (NGA) stellen eine Negativabgrenzung zur autoimmunen Affektion endokriner Drüsen dar. Jede nicht-endokrine Autoimmunerkrankung kann daher von diesem Begriff umfasst werden.

Konkret kann man folgende Krankheitsgruppen unterscheiden, für welche die nachfolgend aufgeführten Akronyme Verwendung finden können (14-19):

MGA (=monoglanduläre Autoimmunität): Es besteht nur eine glanduläre Autoimmunkrankheit. Nicht-glanduläre Autoimmunität konnte bei ihnen nicht diagnostiziert werden.

MGA2 (= monoglanduläre Autoimmunität Typ 2): Betroffene dieser Personengruppe leiden an einer MGA. Zusätzlich sind sie auch an einem oder mehreren Krankheitsbildern der NGA-Kategorie erkrankt; dies wird durch die „2“ symbolisiert.

PGA (= polyglanduläre Autoimmunität): Es bestehen mindestens zwei glanduläre Autoimmunkrankheiten, folglich liegen in diesen Fällen mehrere MGA gleichzeitig vor. Zusätzlich, aber nicht zwingend, können weitere nicht-glanduläre Autoimmunkrankheiten vorhanden sein.

NGA (= nicht-glanduläre Autoimmunität): Betroffene leiden ausschließlich an einer, alleinigen oder mehreren verschiedenen nicht-glandulären Autoimmunerkrankungen; glanduläre Autoimmunität konnte bei ihnen nicht nachgewiesen werden.

Somit kann von NGA-, MGA-, PGA- oder eben MGA2 erkrankten Personen gesprochen werden, wobei die Klassifizierung von Personen als „gesund“ in diesem Zusammenhang die Nicht-Zugehörigkeit zu einer der Gruppen bedeutet.

Die Begriffe und Kürzel Polyglandulären Autoimmunität (PGA), (engl.) Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) werden synonym zu Polyglanduläres Autoimmunsyndrom (PAS) verwendet. Unter dem Begriff des PGA versteht man die Erkrankung von mindestens zwei endokrinen Drüsen durch autoimmune Prozesse.

Je nach MGA-Kombination kann zwischen unterschiedlichen Typen von PGA differenziert werden:

Neben der juvenilen PAS-Typ 1, dem Autoimmunen Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermaldystrophie-Syndrom (APECED), sind die adoleszenten bzw. adulten PAS-Typen II bis IV differenzierbar (7, 8, 14-18):

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

Eine Koinzidenz von MGA neben glandulären Autoimmunerkrankungen konnte in vielen Studien häufig nachgewiesen werden (7, 8, 14, 15).

1.3. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die familiäre Häufung von AIE statistisch aufzuzeigen und das Erkrankungsrisiko von Geschwistern autoimmun erkrankter Hauptpatienten zu quantifizieren. Dafür wurde das relative Rekurrenz-Risiko (λ) für das Wiederauftreten der o.g. Autoimmunopathien berechnet.

Außerdem sollte das Gesamtkollektiv, anhand demographischer und klinischer Daten untersucht und analysiert werden, um den Einfluss von Geschlecht, Diagnosestatus und von der spezifischen Erkrankung des Hauptpatienten auf das Erkrankungsrisiko der Geschwister zu untersuchen. Somit werden mögliche Differenzen zwischen den verschiedenen Erkrankungsgruppen aufgezeigt.

Das Erkrankungsrisiko wurde differenziert nach:

- Erkrankungsrisiko für Autoimmunerkrankungen allgemein
- Erkrankungsrisiko für glanduläre Autoimmunerkrankungen
- Erkrankungsrisiko für Schilddrüsenautoimmunerkrankungen (MB und HT)

Zuletzt wurde die Odds Ratio für die Geschwister, hinsichtlich der Entwicklung einer AIE, AIGE, AITD von Hauptpatienten mit PGA vs. Hauptpatienten mit MGA berechnet, um den klaren Einfluss von genetischen Faktoren auf die Entwicklung von PGA statistisch zu beweisen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Ätiologie von Autoimmunerkrankungen und glandulären Autoimmunerkrankungen

Die Ätiologie von Autoimmunerkrankungen (AIE) ist bislang nicht geklärt, es wird jedoch angenommen, dass die Ätiopathogenese, vor allem von glandulären Autoimmunerkrankungen (AIGE) multifaktorieller Natur ist. Dabei wird die Kombination von genetischen Faktoren, endogenen hormonellen Faktoren und unterschiedlichen exogenen Faktoren diskutiert.

Die exogenen Faktoren umfassen Umwelteinflüsse wie z. B. eine hohe Aufnahme von Jod, eine erhöhte Strahlenbelastung, oder einen Mangel von Vitamin D oder Selen, wie auch Infektionen. Weiterhin kann die Belastung mit chemischen Substanzen zu einer Störung des Thyroid-Transport-Proteins führen, ebenso zur Verdrängung von Thyroxin und die damit verbundene Schilddrüsenfunktionsstörung.

Umwelteinflüsse und eine zufällige Häufung von AIE sollten von den genetischen Ursachen unterschieden werden (20-23).

2.2 Studienlage zum genetischen Einfluss auf die Pathogenese von AIE

Die familiäre Häufung einer Erkrankung beruht entweder einer genetischen Prädisposition oder auf nicht genetischen Faktoren. Durch die Erfassung des relativen Rekurrenz Risikos (λ) kann dieses quantifiziert werden und ggf. der genetische Einfluss auf die Pathogenese von AIE erfasst werden.

λ ist, in dieser Arbeit definiert als Verhältnis der Frequenz von Erkrankungen der Geschwister eines Betroffenen zur Prävalenz der Gesamtpopulation (24, 25).

Das relative Rekurrenz Risiko zeigt, zum einen quantitativ das erhöhte Risiko für die Geschwister des Hauptpatienten auch zu erkranken, und ist zum anderen eine quantitative Messung der genetischen Beteiligung der Erkrankung.

Die Messung familiärer Krankheitshäufungen kann bei der Einschätzung des Ausmaßes der genetischen Einwirkung auf die Pathogenese der Erkrankung hilfreich sein, so gilt:

Ist $\lambda > 5$ liegt wahrscheinlich eine signifikante genetische Komponente vor, ist $\lambda > 10$ wird dies als Beweis einer genetischen Prädisposition angesehen (26, 27). Beim Vergleich von Geschwistern und Kindern ist λ stets bei Zwillingen am höchsten (28-33).

Diese Tatsache unterstreicht den Einfluss genetischer Faktoren in der Pathogenese von AIE, im Vergleich zu exogenen und Umweltfaktoren.

Die genetische Weitergabe der polyglandulären Autoimmunerkrankungen (PGA) wird als multifaktoriell angenommen. Während einige Faktoren autosomal dominant, mit inkompletter Penetranz vererbt werden, scheinen andere Genloci mit Umweltfaktoren zu interagieren (15, 16, 17, 34, 35).

Hansen und Kahaly konnten 2013 (36) bereits zeigen, dass das Risiko für eine AIE bei Geschwistern von Hauptpatienten mit einer PGA bei 11,2% liegt, der somit zu vermutende genetische Einfluss ist offensichtlich, dennoch zeigen sich selbst bei monozygoten Zwillingen unterschiedliche Erkrankungen, was wiederum die multifaktorielle Pathogenese der AIE unterstreicht (36).

Das bestätigt eine weitere Studie, die eine Übereinstimmung von nur 55% für HT bei Zwillingen nachweisen konnte (37).

Die PGA bei Erwachsenen ist stark mit mehreren menschlichen Leukozyten Antigenen der Klassen I und II Allele im Haupt-Histokompatibilitätskomplex verknüpft (38-41).

Polymorphismen in einzelnen Nukleotiden verschiedener Gene wurden als verdächtige Risikofaktoren für PGA publiziert (42-45).

2.3 Studienlage bezüglich Rekurrenz Risiko für Geschwister

Die Berechnung des Rekurrenz Risikos für Geschwister von Hauptpatienten mit AIE kann einen Hinweis auf eine eventuell vorliegende, genetische Prädisposition oder aber auf den genetischen Einfluss für das Auftreten von AIE geben.

Obwohl bereits einige, andere Autoren den genetischen Einfluss auf die Entwicklung von PGA beschrieben haben (34, 37, 38, 46), gab es bisher noch keine Versuche das relative Rekurrenz Risiko λ für Angehörige von Hauptpatienten mit PGA zu berechnen.

Bislang haben Manji et al (47) sowie Villanueva et al (3) die familiäre Häufung bei Geschwistern von Hauptpatienten mit Morbus Basedow (MB) und Hashimoto Thyreoiditis (HT) quantifiziert. Anaya et al. (48) berechneten das Erkrankungsrisiko für Typ-1 Diabetes (T1D), autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (AITD) und AIGE für Geschwister von Hauptpatienten mit T1D.

Eine weitere Form der Quantifizierung der Erkrankungshäufung ist Standardized Incidence Ratio (SIR), diese wurde unter anderem von Hemminki et al. (30, 49, 50) für Geschwister von T1D und MB Hauptpatienten untersucht.

Es gibt noch einige weitere Studien die sich mit der Quantifizierung des Erkrankungsrisikos für AIE bei Geschwistern mit den unterschiedlichen AIGE und auch AIE beschäftigten (51-54).

Allerdings zeigten einige dieser Studien erhebliche Schwachpunkte, so wurden einige Male die Angehörigen lediglich per Fragebogen interviewt, oft gab auch nur der Hauptpatient die Angaben über die Verwandten, anhand dieser Fragebögen weiter (3, 47, 48, 50, 55).

Lediglich bei den Studien von Dittmar et al. (4) sowie den assoziierten Dissertationen von Brenzel (54) und Libich (56), Cooper (57) Criswell et al. (51) sowie Frommer et al. (58) wurden neben Fragebögen und Telefoninterviews eines Teils der Angehörigen, entsprechende Screeninguntersuchungen (s. 3.4), ärztliche Untersuchungen und eine entsprechend vollständige Dokumentation durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Ergebnisse der Studie von Frommer et al. (58), in der erstmals das Rekurrenz Risiko für Kinder und Geschwister von Hauptpatienten mit AIE und AIGE für AIE, AIGE und speziell Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen untersucht wurde. Zudem wurde ebenfalls erstmalig die relative Wahrscheinlichkeit (odds ratio) für das Auftreten von AIE bei Kindern und

Geschwistern von Hauptpatienten mit polyglandulärer Autoimmunerkrankung (PGA) versus monoglandulärer Autoimmunerkrankung (MGA) untersucht.

2.4 Studienlage zum Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten von AIE

AIE betreffen zwischen 5% der Bevölkerung der westlichen Industrieländer (59) bis zu 10% der Weltbevölkerung, 80% der Betroffenen sind weiblichen Geschlechts (60).

Dieser Geschlechter-Bias ist nicht für jede AIE gleich, so scheinen einige wenige AIE gleichverteilt zu sein. Die größte Ungleichverteilung fanden sich beim systemischen Lupus erythematoses, Sklerodermie und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen; das Frau/Mann Verhältnis wurde mit 7/1 – 10/1 beschrieben.

Diese Arbeit ist eine, mit der Studie von Frommer et al. (58) assoziierte Dissertationsschrift, die sich mit dem Rekurrenz Risiko für die Geschwister von Hauptpatienten mit AIE, vor allem PGA auseinandersetzt.

Die familiäre Häufung und das Wiederauftreten können Zufall sein, bei gleichen Umwelteinflüssen, ähnlichen intrinsischen genetischen Faktoren oder die Kombination von beiden. Die Tabelle 1 beschreibt deutlich das erhöhte relative Rekurrenz Risiko und/oder das standardisierte Inzidenz Risiko (SIR) in erstgradig Verwandten von Patienten mit AITD (3, 30, 33, 23, 61, 62).

Autor	Land	Jahr	Hauptpatienten	Betr. Verwandte	RR/SIR (95 % CI)	Prävalenz
Villanueva et al.	USA	2003	N: 155 AITD (131 MB; 24 HT)	21 Geschwister	RR: 16.9 (n.d.)	0.8 %
Hemminki et al.	Schweden	2010	N: 15,743 MB	159 Geschwister	SIR: 5.04 (3.03-8.33)	n.d.
				22 Zwillinge	SIR: 16.45 (7.28-35.28)	
				342 Kinder	SIR= 4,49 (3,82-5,24)	n.d.
Dittmar et al.	Deutschland	2011	N: 86 AITD (46 MB; 39 HT)	139 Kinder	RR AITD: 16 (10 – 25) RR HT: 32 (15 – 59) RR MB: 7 (1 – 31)	1.45 % HT: 0.8 % MB: 0.65
				N:106 AITD (53 MB; 53 HT)	157 Geschwister	RR AITD: 15 (9 – 21) RR HT: 21 (10 – 40) RR MB: 7 (1 – 19)
Bothra et al.	Indien	2017	N:264 HT	28 Kinder	RR=3.1 (n.d.)	5.1 %
				54 Geschwister	RR=6.3 (n.d.)	5.1 %
Thomsen et al.	Schweden	2020	N:769,991 AIE	Kinder: 29.005 MB 25.607 HT	Kinder AITD SIR MB: 3.36 (3.15-3.59) SIR HT: 3.51 (3.22-3.81)	n.d.
					Geschwister AITD SIR für MB: 3.86 (3.6-4.12) SIR für HT: 5.52 (5.12-5.93)	n.d.
Kim et al.	Korea	2021	N:234,912 HT	2425 1.gradige Verwandte	RR: 6.5 (6.24–6.78)	n.d.
				52 Zwillinge	RR: 102.71 (78.24-134.81)	

Tabelle 1: Rekurrenz Risiko Studien bei Patienten und Verwandten mit AITD (42)

Die, von Frommer et al., 2022 publizierte Studie (58) bestätigte die Ergebnisse, einer bereits 11 Jahre zuvor erschienenen Studie von Dittmar et al. (23), diese war die erste und bislang einzige Studie in Deutschland.

Die neu gewonnenen Daten zeigen ein hohes relatives Rekurrenz Risiko für Geschwister und Kinder von Patienten mit unterschiedlichen AIE (s. Ergebnisse 4.2). Die genetische Komponente scheint stärker bei AIGE und AITD ausgeprägt zu sein. Der höchste Wert für λ ergab sich für die Geschwister und Kinder von Hauptpatienten mit PGA, das zeigt den hohen genetischen Einfluss genetischer Faktoren auf die Entwicklung von PGA.

Daraus folgt, dass die Identifizierung verdächtiger Gene helfen kann die Pathogenese zu verstehen. Letzten Endes hob diese Studie den Wert von frühen und rechtzeitigen Screeninguntersuchungen von Geschwistern und Kindern von Patienten mit AIE heraus.

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Datensammlung

Es wurden alle demographischen, klinischen und serologischen Daten von Patienten mit Autoimmunerkrankungen (AIE) und deren Verwandten im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunde (Leiter: Prof. GJ Kahaly), der Johannes-Gutenberg-Universität (JGU) Medizinisches Zentrum, Mainz, Deutschland gesammelt.

An diesem Institut wurden die Daten von 3315 aufeinanderfolgenden Testpersonen zwischen 2000-2021, inklusive 419 untereinander nicht verwandten, deutschen Familien verfolgt und kritisch evaluiert. Es wurden standardisierte, klinische und laboranalytische Kriterien angewandt.

Weiterhin wurde der klinische Aktivitäts- und Schweregrad der Erkrankung (-en) und deren spezifische Behandlung erfasst, präzise dokumentiert und differenziert in die oben beschriebene Datensammlung eingebracht.

Zusätzlich wurden die Daten gesunder Familienangehöriger, mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens entweder vor Ort oder telefonisch gesammelt. Der Fragebogen kategorisierte die Familienangehörigen mit einer persönlichen Nummer, einer Familiennummer und das Verwandtschaftsverhältnis zum Hauptpatienten. Weitere abgefragte Daten umfassten den Gesundheitsstatus, Erkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme und Arztbesuche.

Die Grunddaten des JGU Medizinischen Zentrums umfassten demographische, klinische, serologische und pharmakologische Daten.

Die demographischen Daten umfassten Alter, Geschlecht, Alter bei der Erstdiagnose der AIE sowie familiäres Verhältnis zum Hauptpatienten.

Alle erfassten Patienten wurden anonymisiert, ebenso die zugehörigen Familien und in einer Excel-Tabelle aufgenommen.

Alle erfassten Patienten, haben nach entsprechender Aufklärung ihr Einverständnis zur Nutzung ihrer anonymisierten Daten schriftlich gegeben.

Das lokale Ethikkomitee der Ärztekammer Rheinland-Pfalz hat die Studie geprüft und zugelassen, alle eingeschlossenen Testpersonen haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben.

3.2 Einschlusskriterien und erfasste Patienten

Bei unserer Studie (58) ging es um die Hauptpatienten mit AIE und deren direkte Verwandtschaft, (Kinder und Geschwister). Einschlusskriterien waren hierbei mindestens drei Familienangehörige im erstgradigen Verwandtschaftsverhältnis zum Hauptpatienten und ein die vollständige Dokumentation. Insgesamt wurden 806 Testpersonen gut und komplett dokumentiert, welche den Kriterien entsprachen. Davon waren 299 Hauptpatienten und 507 deren erstgradige Verwandte (328 Kinder und 179 Geschwister).

Diese, mit unserer oben genannten Studie assoziierte Dissertationsarbeit befasst sich mit dem Rezidiv Risiko der 179 Geschwister von Hauptpatienten mit Autoimmunerkrankungen, sowie der Erfassung des Einflusses von Geschlecht, Erkrankung und Diagnosestatus auf das Erkrankungsrisiko der Geschwister.

3.3 Untersuchte Autoimmunerkrankungen

3.3.1 Glanduläre Autoimmunerkrankungen

Die untersuchten, glandulären Autoimmunerkrankungen umfassten:

- Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (AITD)
 - M. Basedow (MB)
 - Hashimoto Thyreoiditis (HT)
- T-1-Diabetes (T1D)
- M. Addison (AD)
- Primärer Hypoparathyreoidismus
- Primärer Hypogonadismus
- Primärer Hypopituitarismus

3.3.2 Nicht glanduläre Autoimmunerkrankungen

Als nicht glanduläre Autoimmunerkrankungen wurden folgende Erkrankungen in dieser Arbeit untersucht:

Vitiligo	Psoriasis
Alopezie	Zöliakie
Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
Sjögren-Syndrom	Morbus Bechterew
Autoimmunhepatitis	Myasthenia Gravis
Rheumatoide Arthritis	Neurodermitis
Autoimmune Urtikaria	Perniziöse Anämie
Dermatomyositis	Sklerodermie
Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	
chronische Autoimmungastritis/ TypA- Gastritis (CAG)	

3.4 DIAGNOSTIK

Die Diagnostik basierte auf den aktuellen Leitlinien (63, 64), bestätigte klinische Merkmale, Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse, Messungen spezifischer Autoantikörper, und endokrinologische Funktionsuntersuchungen, wenn nötig (65-67). Alle erstgradigen Verwandten wurden hinsichtlich des Vorliegens einer glandulären und auch nicht glandulären Autoimmunerkrankung, mit Hilfe klinischer und serologischer Kriterien (15, 19, 34, 68-73) untersucht.

Hashimoto Thyreoiditis:

Aktuelle Hypothyreose mit einem hohen Level von Thyreoperoxidase Autoantikörpern (TPO-AK), sowie dem typisch echoarmen und heterogenen Bild bei der Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse (74-76).

Morbus Basedow:

Spezifischer serologischer Biomarker (TSH-Rezeptor-AK, TRAK) mit oder ohne Hyperthyreose (64, 65, 77-81).

Typ-1-Diabetes:

Insulinmangel und dem Vorliegen von Glutamat-Decarboxylase-AK (GADA), Anti-Insulin (IAA, Anti-IA-2, Anti-Inselzell (ICA) und Anti-Zink-Transporter-AK (35).

Morbus Addison:

Primäres Nebennierenversagen und dem Nachweis von 21-Hydroxylase (21-OH) -Ak (82, 83).

Primärer Hypoparathyreoidismus:

Niedrige Serumwerten von Parathormon (PTH), Hypocaliämie, Hyperphosphatämie, und dem Vorliegen von Calcium- Sensitive receptor (CaSR) Ak (84).

Primärer Hypogonadismus:

Fehlende Reaktion der Geschlechtsdrüsen nach Stimulation mit Gonadotropin und einer mangelnden Sexualhormonbiosynthese. Messungen im Serum von Gonadotropin, Testosteron und Östradiol (17).

Hypopituitarismus (Hypophyseninsuffizienz):

Messungen der Hypophysenhormone diagnostiziert, z.B. das Follikel-stimulieren-Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und das Nebennierenrinden-Stimulierende (adrenocorticotropes) Hormon (ACTH).

3.5 Methoden

3.5.1 Relatives Rekurrenz Risiko

Die Definition des relativen Rekurrenz Risikos lautet: Darstellung und Quantifizierung der familiären Häufung einer Erkrankung, mittels Vergleich der Prävalenz einer Erkrankung unter Angehörigen einer erkrankten Person, mit der Prävalenz dieser Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung.

Das relative Rekurrenz Risiko ist also eine Methode, um eine familiäre Krankheitsaggregation zu quantifizieren. Dabei wird die Anzahl von Hauptpatienten mit erkrankten Verwandten durch die Anzahl aller Hauptpatienten dividiert (K) und in Relation zur Prävalenz der Gesamtpopulation (P) gesetzt (24, 25).

Die Berechnungsformel des Rekurrenz-Risikos nach Risch lautet :

$$\lambda = K/P$$

Die zugrunde gelegten Prävalenzen zeigt Tabelle 2.

Autoimmunerkrankung	Prävalenz	Quelle
Nicht glanduläre Autoimmunerkrankung (AIE)	5%	(78)
Glanduläre Autoimmunerkrankung(AIGE)	2.5%	(79)
Autoimmune Schilddrüsenerkrankung (AITD)	1.5%	(80)
Hashimoto Thyreoiditis (HT)	2.2%	(80)
Morbus Basedow (MB)	1.2%	(80)
Type1 Diabetes (T1D)	0.3%	(80)
Morbus Addison (AD)	0.01%	(80)
Primärer Hypogonadismus	0.009%	(78)
Primärer Hypoparathyroidismus	0.009%	(78)
Hypopituitarismus	0.009%	(78)

Tabelle 2: Prävalenzen für die untersuchten Autoimmunerkrankungen

Je höher das Rekurrenz-Risiko für eine AIE ist desto höher ist die familiäre Aggregation einer Autoimmunerkrankung.

Ist $\lambda > 5$ ist ein genetischer Einfluss auf die Pathogenese der untersuchten Erkrankung wahrscheinlich.

Ist $\lambda > 10$ gilt das als Beweis für eine genetische Prädisposition der untersuchten Erkrankung (26, 27).

Diese Arbeit untersuchte das relative Rekurrenz Risiko für Geschwister der Hauptpatienten, entsprechend wurde die Berechnungsformel modifiziert:

$$\lambda = \frac{K}{P} = \frac{\frac{\text{Anzahl der Hauptpatienten mit erkrankten Geschwistern}}{\text{Gesamtzahl der Hauptpatienten}}}{\text{Prävalenz der Erkrankung im Gesamtkollektiv}}$$

Das so ermittelte, jeweilige relative Rekurrenz Risiko zeigt an, ob die Geschwister von, an den unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen betroffenen Patienten, ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung haben, selber von einer Autoimmunerkrankung betroffen zu werden, oder nicht (24, 25).

Die relativen Rekurrenz Risiken wurden jeweils, für die aufgelisteten und oben beschriebenen Autoimmunerkrankungen berechnet, für die Berechnungen wurden die publizierten Prävalenzen (s. Tabelle 2) angenommen (78-80).

Für jedes berechnete relative Rekurrenz Risiko wurde jeweils ein Konfidenzintervall (CI) von 95% errechnet. Die Errechnung der Konfidenzintervalle ist immer dann notwendig, wenn lediglich eine Stichprobe und nicht die Gesamtpopulation untersucht wurde. Das Konfidenzintervall, in diesem Fall CI95% beschreibt das Intervall, in dem sich die Ergebnisse der Gesamtpopulation mit 95%iger Wahrscheinlichkeit befinden würden.

3.5.2 Odds ratio PGA vs. MGA

Für die Geschwister von Hauptpatienten mit PGA und MGA wurde zusätzlich noch das Chancenverhältnis (Odds ratio) ermittelt, selber an einer AIE oder AIGE oder AITD zu erkranken. Die Odds ratio beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis in einer Gruppe z.B. Gruppe A (Geschwister von PGA HP) eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass das gleiche Ereignis auch in Gruppe B (Geschwister von MGA HP) eintritt.

Die Odds ratio kann Werte von 0 bis unendlich annehmen, ein Wert unter eins, bedeutet eine geringere Wahrscheinlichkeit für Gruppe A, dass das Ereignis eintritt. Ein Wert von 1 würde für beide Gruppen dieselbe Wahrscheinlichkeit bedeuten und Werte über 1 entsprechend höhere Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts für Gruppe A.

3.6 Statistische Auswertung

Die Berechnung und Auswertung der Patientendaten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden mit dem statistischen Analyseprogramm SPSS Statistics (IBM Versions 28) durchgeführt.

Die Berechnung der Rekurrenz-Risiken mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen erfolgte ebenfalls mit der Programm SPSS Statistics (IBM Version 28).

Tabellen, Abbildungen, Text und Grafiken wurden mit Microsoft Office 2021 erstellt (Excel Version 2307).

Die Ergebnisse wurden sämtlich Plausibilität und Konsistenz geprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten der Patienten mit AIE, AIGE, AITD, MGA und PGA und deren Geschwister zeigt Tabelle 3. Insgesamt wurden, nach Einhaltung der oben beschriebenen Einschlusskriterien (s. Kapitel 3.2), von den insgesamt 3.315 erfassten Patienten, 299 Hauptpatienten und deren 179 Geschwister in die Studie aufgenommen und hinsichtlich des Rezidiv Risikos für die Geschwister untersucht.

Auch in dem, von uns erfassten Kollektiv fand sich die größere Prävalenz der AID für Frauen deutlich wieder, das Geschlechtsverhältnis Mann zu Frau betrug für die Geschwister 68:111 oder 0,613:1. Von dem 1:1-Verhältnis Mann:Frau bestand somit eine signifikante Abweichung ($p=0,002$).

Das Frau/Mann Verhältnis für das Gesamtkollektiv lag bei knapp 3/1, für die Hauptpatienten bei 4/1 und für die Geschwister bei 2/1.

Probanden	Geschlecht	Alter (MW; SD)	AIE	AIGE	AITD	MGA	PGA
	(männl., n (%) / weibl.)						
Total	879 (26.5%) / 2436 (73.6%)	54; (± 18)	2333	2129	1951	1854	275
H-Patienten	57 (19.1%) / 242 (80.9%)	57; (± 17)	299	280	267	175	105
Geschwister	69 (38.5%) / 110 (61.5%)	48; (± 19)	66	45	42	39	6

Tabelle 3: Demographische Daten der Hauptpatienten und deren Geschwistern

Das bestätigt die bisherigen Erfahrungen vieler anderer Autoren (59, 60).

4.2 Diagnosen und Diagnosekombinationen

4.2.1 Hauptpatienten

Das Erkrankungsprofil der 299 Hauptpatienten ist auf Abb. 1 dargestellt. Auffällig ist der hohe Anteil der glandulären Beteiligung, so leiden knapp 94% der Patienten an mindestens einer glandulären Autoimmunerkrankung. Nur 6,35% der Patienten haben nicht glanduläre Autoimmunerkrankungen.

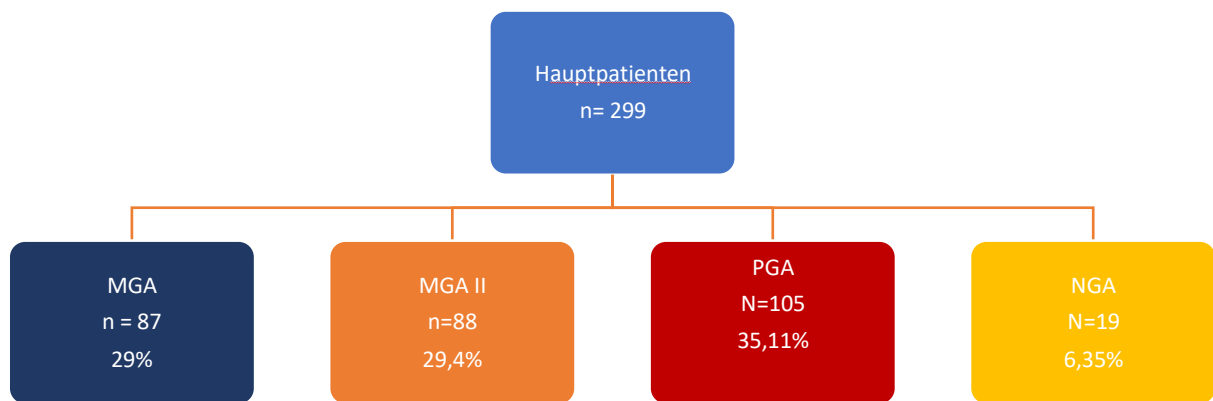


Abb. 1 Aufteilung der AIEs der 299 Hauptpatienten

Die Abbildung 2 zeigt die detaillierte Erkrankungsverteilung. Bei den 280 Hauptpatienten mit AIGE waren insgesamt 401 glanduläre Autoimmunerkrankungen aufgetreten. Den Hauptanteil machen die Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse aus, wobei sich der M. Basedow und die Hashimoto Thyreoiditis mit 130 zu 137 Fällen die Waage halten.

Mit deutlichem Abstand folgen dann der Typ 1 Diabetes (n=78). Der primäre Hypogonadismus (n=30) und der M. Addison (n=23) sind nur selten und der primäre Hypoparathyreoidismus mit drei Fällen nur sehr selten vertreten

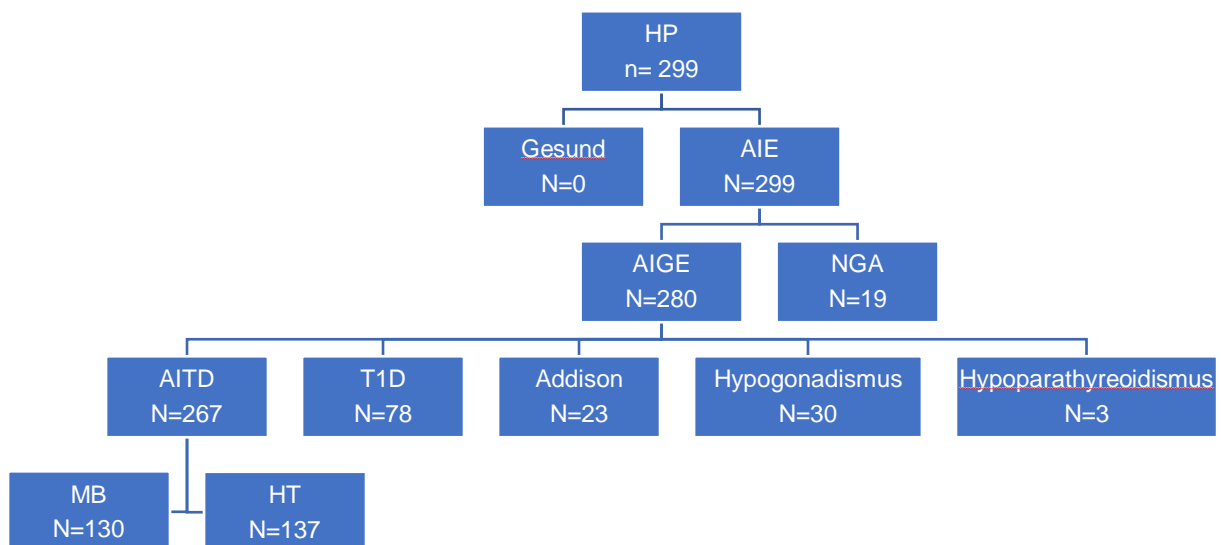


Abb. 2: Detaillierte Aufschlüsselung der Erkrankungen der 299 Hauptpatienten

Von den 299 Hauptpatienten litten 105 an einer polyglandulären Autoimmunerkrankung, also dem mehrfachen Befall glandulärer Organe, entsprechend dem häufigen Vorkommen von AITD waren diese auch bei den meisten Kombinationen auffällig. Die Kombinationen stellten sich wie folgt dar (Tab. 4):

	HT	MB	T1D	AD
T1D	36 3 + Hypog 1 + AD 1 + AD + Hypog 1 + Hypog +Hypop.	24 4 +Hypog.		
AD	11 4 + Hypog.	2 1 + Hypog		
Hypogonadismus	9	4	1	1
Hypoparathyreoidismus	2			

Tab. 4: Kombinationen der 105 PGA-Hauptpatienten

Zusätzlich litten die 105 PGA Hauptpatienten an folgenden nicht glandulären Autoimmunerkrankungen.

Die mit Abstand häufigste nicht glanduläre Erkrankung bei den PGA Patienten war die chronische Autoimmungastritis (CAG), wohingegen das Raynaud Syndrom und der M. Bechterew gar nicht auftraten. Die Dermatomyositis, Sklerodermie, Myasthenia gravis und der M. Crohn traten jeweils nur einmal auf.

Die Abbildung 3 stellt die NGA Erkrankungen der PGA Patienten detailliert da.

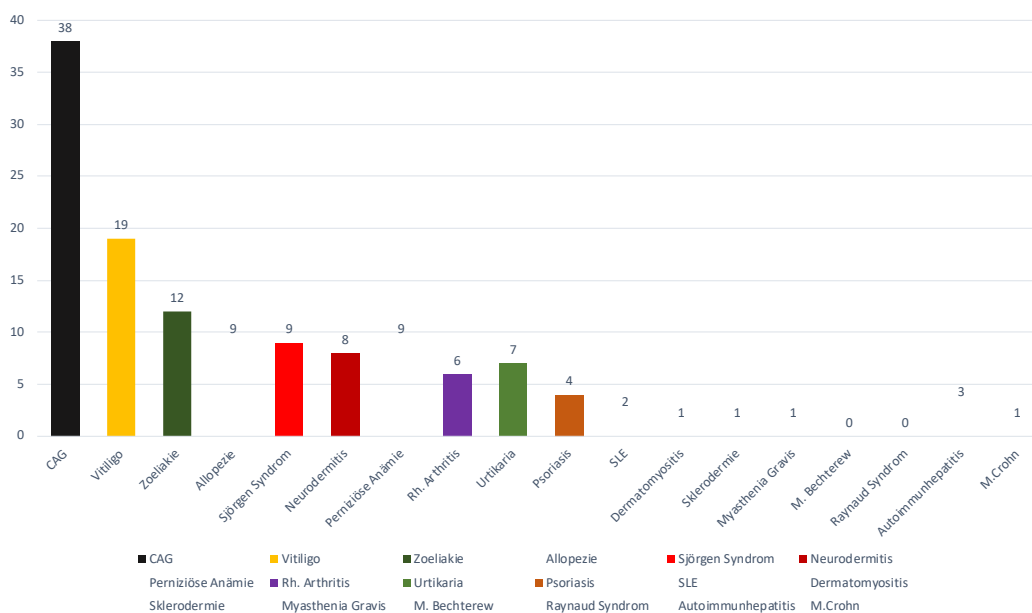


Abb. 3: NGA-Erkrankungen der 105 PGA Hauptpatienten

Abbildung 4 zeigt die glandulären Erkrankungen der MGA und MGA2 Hauptpatienten. Auffällig ist der hohe Anteil des M. Basedow mit n=95 (54%), insgesamt sind die AITD mit n=164 (9,4%) in der absoluten Mehrheit, bei insgesamt 175 glandulären Erkrankungen.

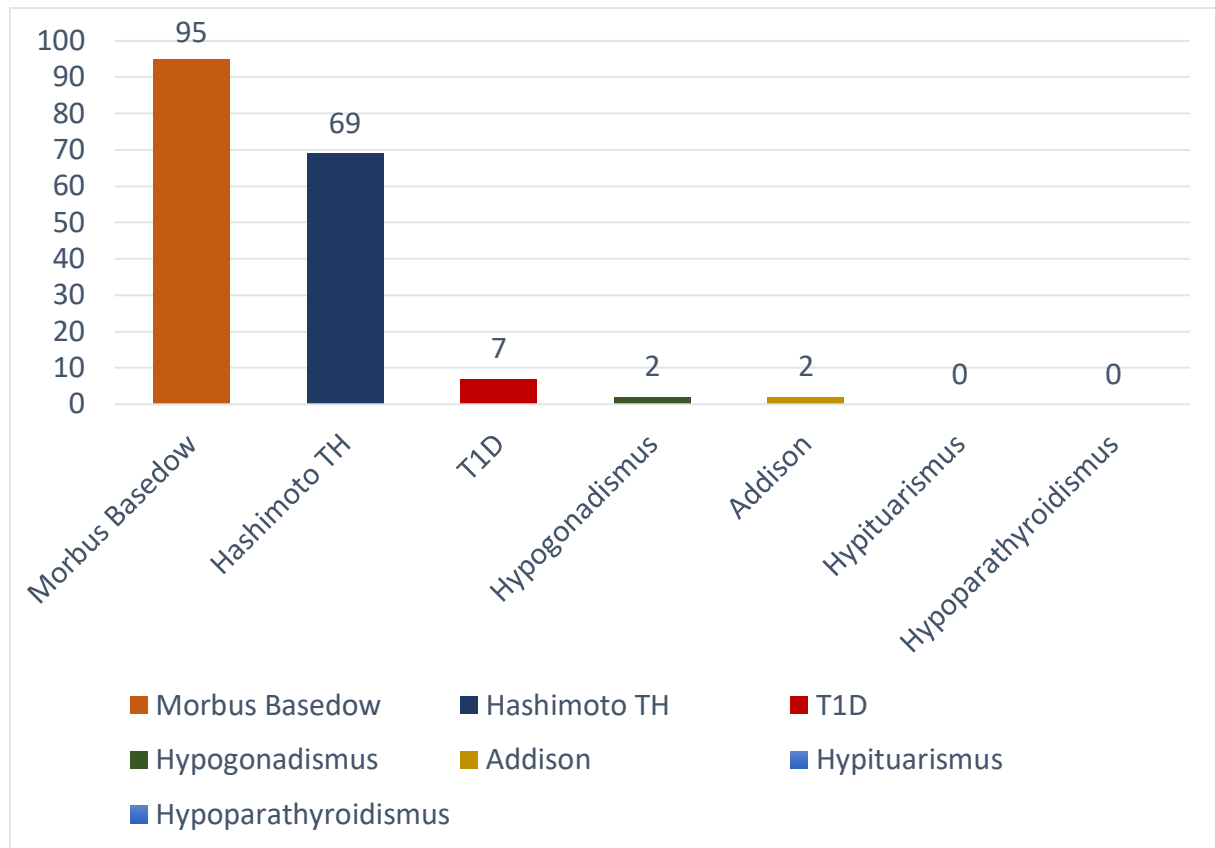


Abb. 4: Erkrankungsprofil von den Hauptpatienten mit MGA und MGA2 (n=175)

Bei den Hautpatienten mit NGA ist der hohe Anteil der Zoeliakie Erkrankungen mit 18 mal (75%), von 24 nicht glandulären Erkrankungen bei 19 NGA Hauptpatienten auffällig (s. Abb. 5)

Im Vergleich zu den nicht glandulären Erkrankungen der PGA Hauptpatienten (s. Abb. 3), bei den die chronische Typ A Gastritis deutlich überwiegt, sind die NGA Hauptpatienten gar nicht von der CAG, dafür überhäufig von der Zoeliakie betroffen (s. Abb. 5).

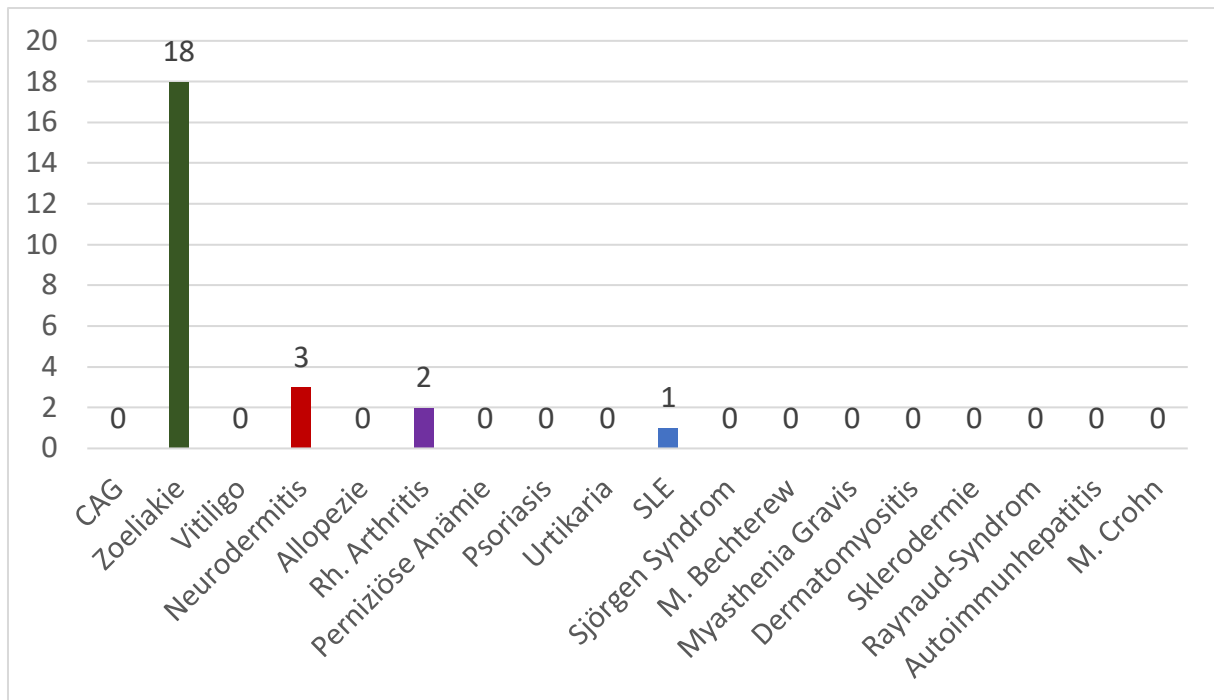


Abb. 5: Nicht glanduläre Autoimmun Erkrankungen der NGA HP (n=19)

4.2.2. Geschwister

Von den 179 Geschwistern eines, von einer Autoimmunerkrankung betroffenen Hauptpatienten waren ebenfalls 66 (36,86%) von unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen betroffen. Die verbleibendes 113 (63,14%) waren sowohl klinisch gesund und in den Laboruntersuchungen konnten ebenfalls keine entsprechenden Autoantikörper nachgewiesen werden.

Von den 66 erkrankten Geschwistern litten 22 an einer MGA, 21 an einer NGA, 17 an MGA 2, und 6 an PGA. Die Abbildung 6 gibt eine Übersicht der Erkrankungen der 179 Geschwister der Hauptpatienten.

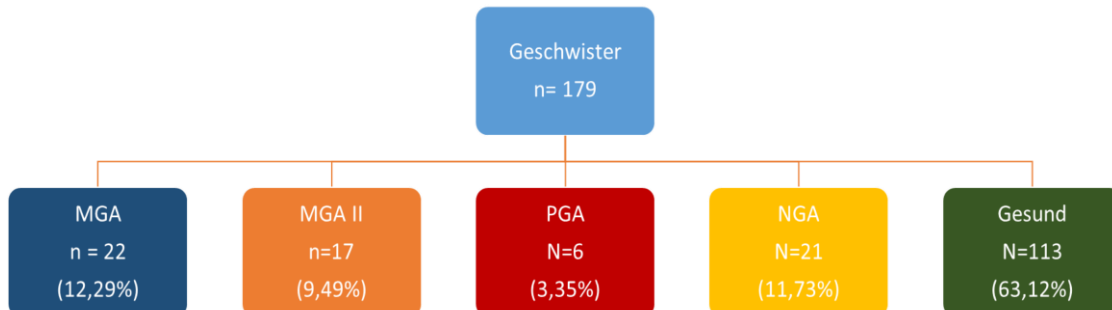


Abb 6.: Erkrankungsprofil der 179 Geschwister

45 (68%) der erkrankten Geschwister hatten eine glanduläre Autoimmunerkrankung und davon 42 (63,6%) eine Autoimmunthyreoiditis.

Geschwister von Hauptpatienten mit einer PGA waren 33 mal, von Hauptpatienten mit einer MGA 11 mal, MGA2 17 mal und NGA fünfmal an einer AIE erkrankt.

Auch bei den Geschwistern waren die AITD zahlenmäßig den anderen AIE und auch anderen AIGE überlegen.

Weitere glanduläre Autoimmunerkrankungen waren der Typ1 Diabetes und der primäre Hypogonadismus. Die Abbildung 7 gibt auch hier die detaillierte Aufschlüsselung der Erkrankungen der 179 Geschwister wieder.

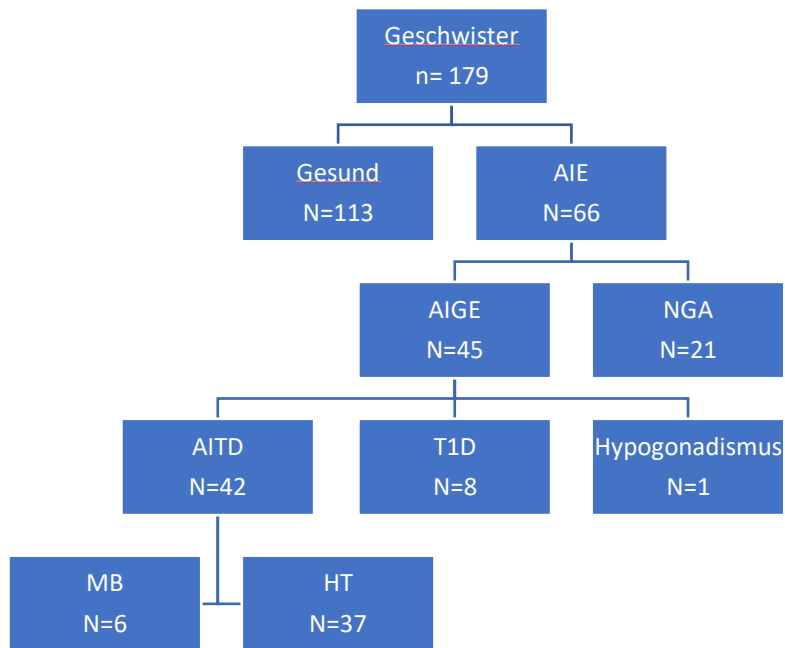


Abb. 7: Detaillierte Aufschlüsselung der AIEs der 179 Geschwister der Hauptpatienten

Abbildung 8 verdeutlicht den sehr hohen Anteil der Hashimoto Thyreoiditis bei Geschwistern von Hauptpatienten mit MGA und MGA2, im Gegensatz zu dem hohen Anteil des M. Basedow bei MGA und MGA2 Hauptpatienten (s. 4.1.2.1).

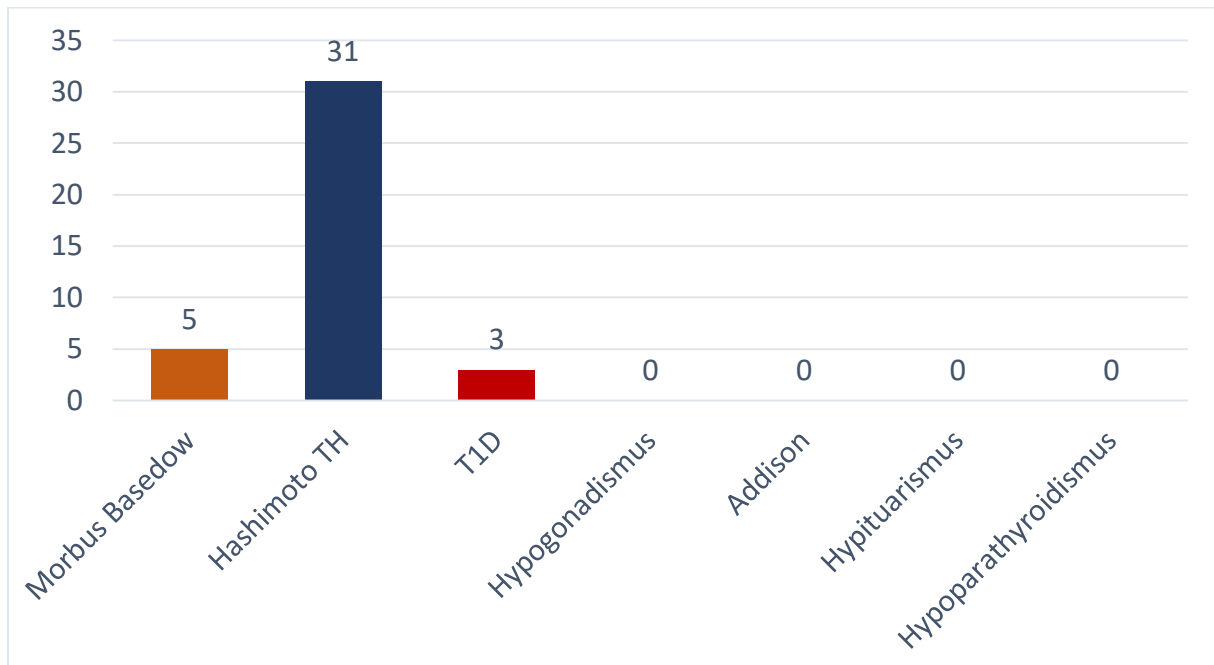


Abb. 8: Erkrankungsprofil der Geschwister von MGA und MGA2 Hauptpatienten

Sechs Geschwister litten ebenfalls an einem polyglandulären Autoimmunerkrankung (PGA), dabei gab es folgende Kombinationen des Befalls glandulärer Organe und nicht glandulärer Organe (s. Tab. 5):

	T1D	Rhtd. Arthritis	Sjörger-Syndrom	Hypog.
	2			1
HT	1 + CAG	1 +CAG + T1D	1 + MB + T1d + Psoriasis	

Tab. 5: Kombinationen der von eine PGA betroffenen Geschwistern

Bei den 21 NGA erkrankten Geschwistern war, wie schon bei den NGA Hauptpatienten die Zöliakie, mit n=7 (30%) die häufigste Erkrankung, dicht gefolgt von der Neurodermitis (n=9) (s. Abb. 9).

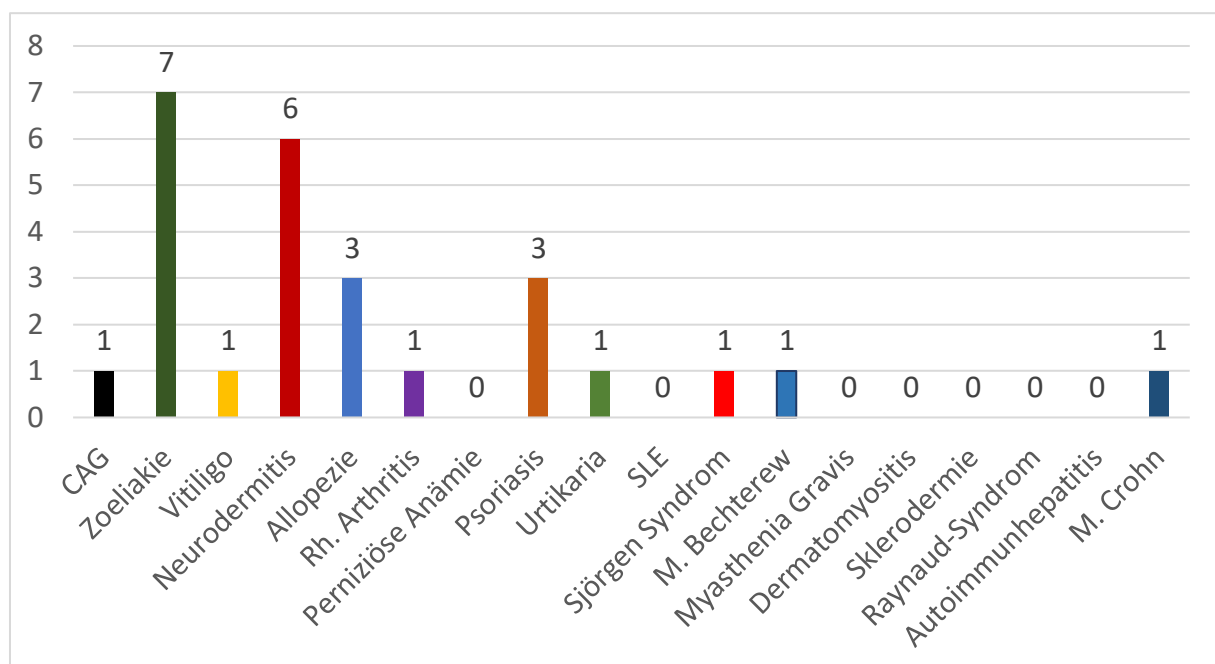


Abb. 9: Nichtglanduläre Autoimmun Erkrankungen der NGA Geschwister (21)

4.3 Das relative Rezurrenz Risiko

Im Folgenden zeigen die Abbildungen 10 – 17 die Rezurrenz Erkrankungen der Geschwister von Hauptpatienten mit NGA, MGA, MGA2, MGA+MGA2, HT, MB und PGA.

Fünf Geschwister von 19 Hauptpatienten mit einer NGA erkrankten ebenfalls an einer NGA (a. Abb. 10).

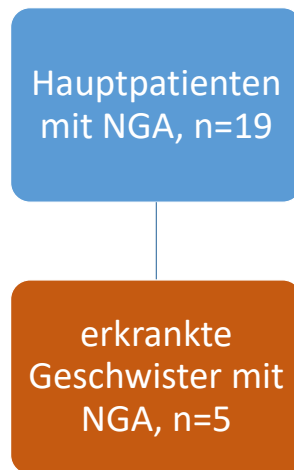


Abb.10: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von NGA-Hauptpatienten

Zwölf Geschwister von Hauptpatienten mit einer MGA (n=87) erkrankten fünfmal an einer MGA, dreimal an einer MGA2, dreimal an einer NGA und einmal an einer PGA (s. Abb.11).

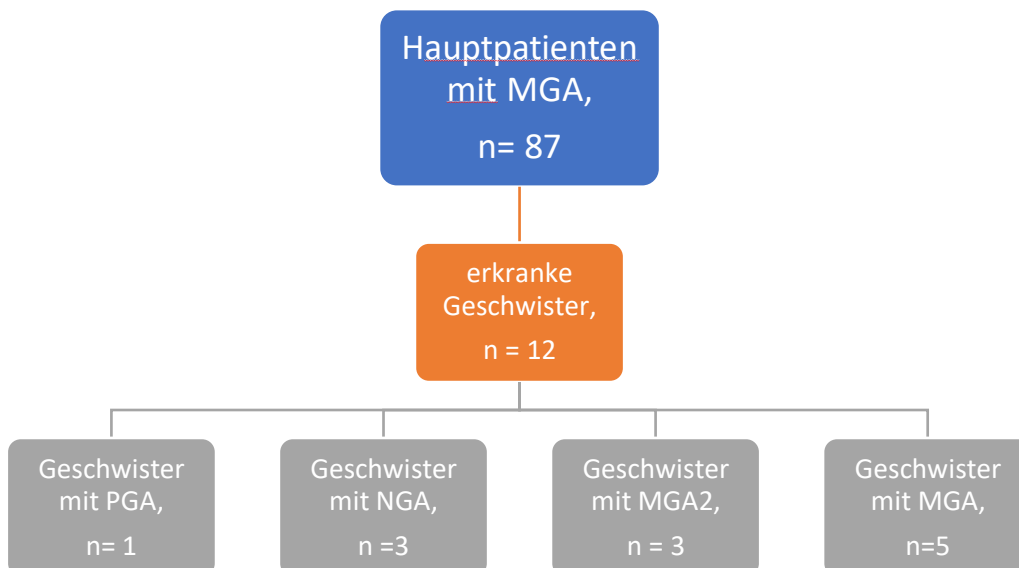


Abb. 11: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MGA-Hauptpatienten

Von 88 Hauptpatienten mit MGA2 erkrankten 17 Geschwister, davon sechsmal an einer MGA, fünfmal an einer MGA2 und sechsmal an einer NGA (s. Abb. 12).

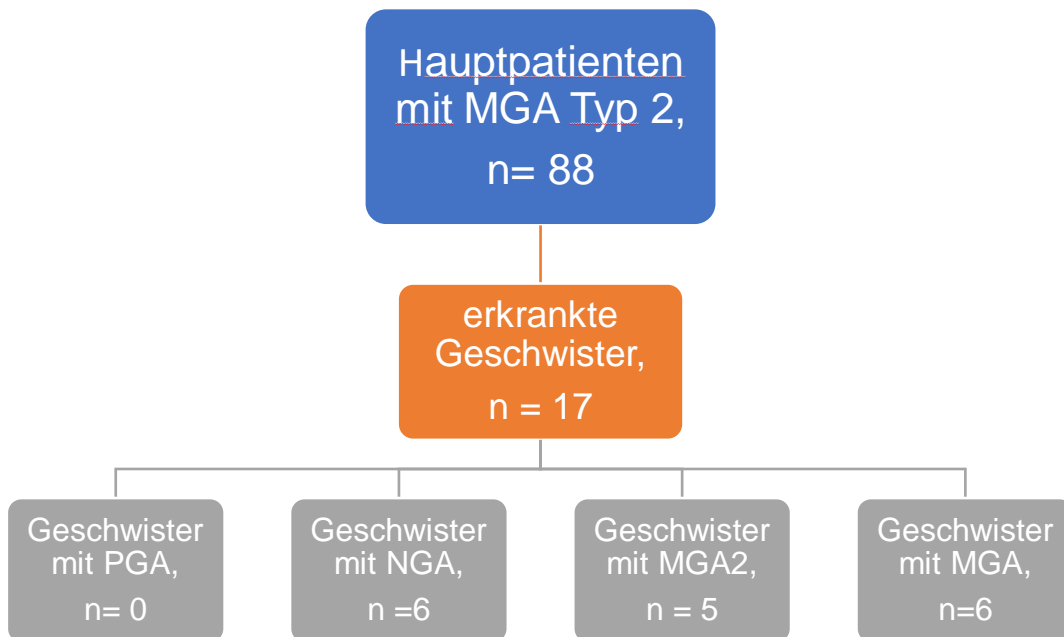


Abb.12: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MGA2-Hauptpatienten

175 Hauptpatienten mit MGA und MGA2 hatten 28 Geschwister (31%) mit einer AIE, 61 Geschwister waren gesund. Von denen erkrankten Geschwistern litten 19 an einer glandulären Autoimmunerkrankung, davon 18 (95% der AIGE erkrankten Geschwister, 20% aller Geschwister dieser Hauptpatienten) an einer AITD (s. Abb. 13).

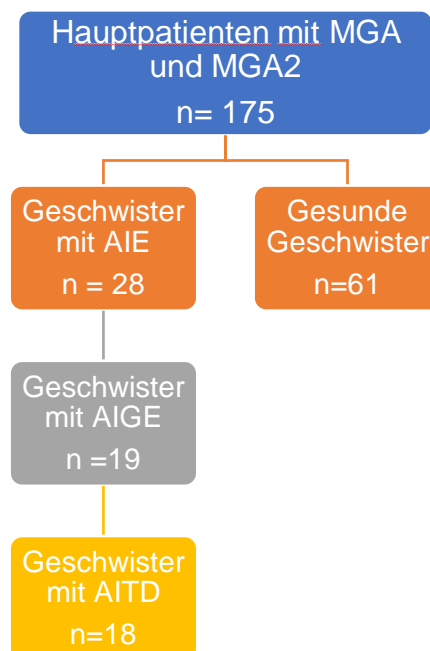


Abb.13: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MGA+MGA2-Hauptpatienten

Hauptpatienten mit HT (137) hatten 30 (38%) erkrankte und 49 gesunde Geschwister. Von den 30 erkrankten Geschwistern litten 21 an einer AIGE, davon 20 (67% der erkrankten Geschwister und 25% aller Geschwister der HT-Hauptpatienten) an einer AITD (19 HT und 1 MB) (s. Abb. 14).

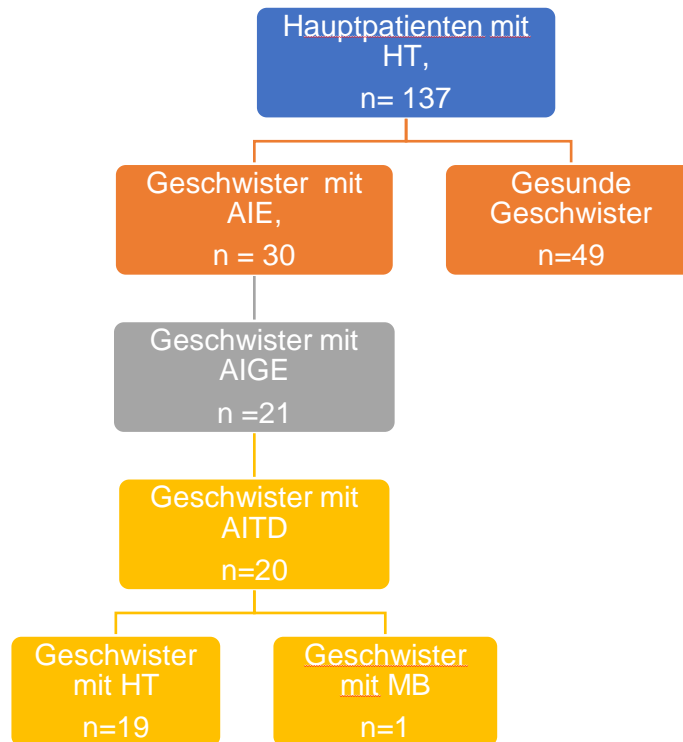


Abb.14: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von HT-Hauptpatienten

130 Hauptpatienten mit MB hatten 75 Geschwister, davon 45 gesunde und 30 erkrankte (40%), 23 trat bei den Geschwistern eine AIGE auf, davon 22 AITD (20 HT und 2 MB). Das heißt, 73% der erkrankten Geschwister litten ebenfalls an einer AITD, das sind 29% aller Geschwister von Hauptpatienten mit MB (s. Abb. 15).

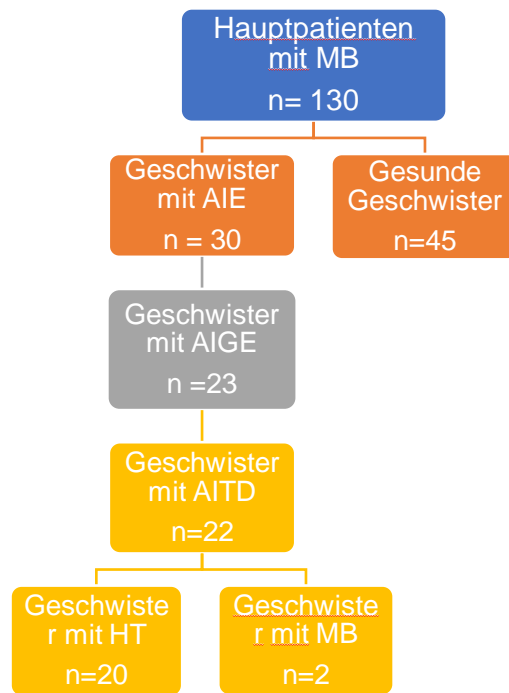


Abb15: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von MB-Hauptpatienten

Die 105 PGA Hauptpatienten hatten 33 erkrankte Geschwister davon lediglich 6 (18%) hatten eine NGA und fünf mit einer PGA. Den Hauptanteil machte MGA (n=12) und MGA2 (n=10) aus (s. Abb. 16).

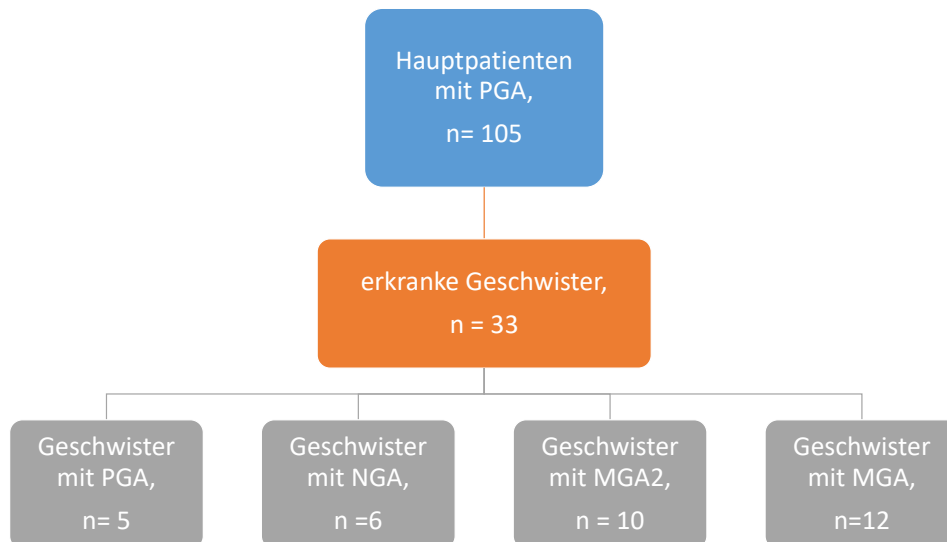


Abb.16: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von PGA-Hauptpatienten

41 Geschwister der PGA Hauptpatienten waren gesund, das heißt knapp 45% der Geschwister waren erkrankt, davon 26 (35%) mit einer AIGE davon 24 (knapp 73% der erkrankten Geschwister und 32% aller Geschwister) mit einer AITD (s. Abb. 17).

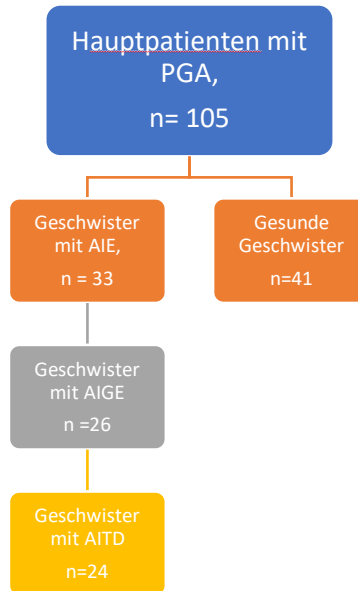


Abb.17: Rekurrenz Erkrankungen der Geschwister von PGA-Hauptpatienten

Das relative Rekurrenz Risiko war für die Geschwister der Hauptpatienten mit AIE, AIGE und AITD merklich erhöht, dabei war die AITD mit λ knapp 16, mit dem höchsten relativen Rekurrenz Risiko verbunden. Das relative Rekurrenz Risiko für eine beliebige AIE betrug für die Geschwister 7,37 (CI95% 5,89-8,99), für eine glanduläre Autoimmunerkrankung immerhin 12,57 (CI95% 9,30-16.52) (s. Tab. 6).

	Erkrankung	Prävalenz	Rekurrenz Risiko	λ (95 % CI)
Geschwister	AIE	5% (1)	66 /179	7.37 (5.89 - 8.99)
Geschwister	AIGE	2.5% (2)	45 /179	12.57 (9.30 - 16.52)
Geschwister	AITD	1.5% (3)	42 /179	15.64 (11.41 - 20.85)

Tabelle 6: Relatives Rekurrenz Risiko für Geschwister von Hauptpatienten mit einer AIE

Ähnliche und zum Teil höhere Werte erhielten wir auch für die Geschwister von Hauptpatienten mit PGA, MGA, MB und HT (Tab. 7).

Erkrankung des Hauptpatienten	Erkrankung der Geschwister	Prävalenz der Erkrankung ^{64, 65, 66}	Rekurrenz Risiko	λ (95 % CI)
PGA	AIE	5%	33 / 74	8.92 (6.50 - 11.47)
	AIGE	2.5%	26 / 74	17.57 (11.80 - 24.36)
	AITD	1.5%	24 / 74	21.62 (14.17 - 30.69)
MAG	AIE	5%	28 / 89	6.29 (4.39 - 8.56)
	AIGE	2.5%	19 / 89	10.68 (6.76 - 16.02)
	AITD	1.5%	18 / 89	13.48 (8.42 - 20.52)
MB	AIE	5%	30 / 75	8.00 (5.61 - 10.66)
	AIGE	2.5%	23 / 75	15.34 (9.86 - 22.18)
	AITD	1.5%	22 / 75	19.55 (12.39 - 28.68)
HT	AIE	5%	30 / 79	7.59 (5.47 - 9.98)
	AIGE	2.5%	21 / 79	13.29 (8.67 - 19.23)
	AITD	1.5%	20 / 79	16.88 (10.88 - 24.73)

Tabelle 7: Relatives Rekurrenz Risiko für Geschwister von Hauptpatienten mit glandulären Autoimmunerkrankungen für AIE, AIGE und AITD

Das höchste relative Rekurrenz Risiko hatten die Geschwister von Hauptpatienten mit einer polyglandulären Autoimmunerkrankung an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung zu erkranken ($\lambda = 21,62$; CI95% 14,17-30,69).

Passend zu den Ergebnissen aus Tabelle 6, ist auch hier das relative Rekurrenz Risiko für AITD durchgehend bei den Geschwistern am höchsten. Das relative Rekurrenz Risiko für glanduläre Autoimmunerkrankungen war im Vergleich zu AIE für alle aufgeführten Hauptpatienten nahezu doppelt so hoch (s. Tab. 7).

Odds ratio für Geschwister von PGA- versus MGA Hauptpatienten

Die Berechnung der Odds ratio für AIE, AIGE und AITD bei Geschwistern von PGA Hauptpatienten gegen MGA-Hauptpatienten zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit für Geschwister von Hauptpatienten mit einer PGA, an einer AIE, AIGE oder AITD zu erkranken, im Vergleich zu einem MGA Hauptpatienten nahezu doppelt so hoch war (Tab 8).

Erkrankung d. Geschwister	PGA (Hauptpatient)	MGA (Hauptpatient)	Odds ratio (95 % CI)
AIE	33 / 74	28 / 89	1.71 (0.83 - 3.53)
AIGE	26 / 74	19 / 89	1.96 (0.86 - 4.48)
AITD	24 / 74	18 / 89	1.85 (0.80 - 4.26)

Tabelle 8: Odds ratio für die Erkrankung von Geschwistern von PGA Hauptpatienten im Vergleich zu MGA Hauptpatienten

5 Diskussion

5.1 Datensammlung

Zwischen 2000 und 2021 wurden, in der endokrinologischen Sprechstunde (Leiter: Professor GJ Kahaly) der Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg Universität (JGU), Mainz, die Daten von 3315 aufeinander folgenden Patienten, davon 419 nicht miteinander verwandte Familien, gesammelt. Es wurden dabei standardisierte klinische und laborchemische Kriterien angewandt.

Die Datenbank umfasst demographische, klinische, laborchemische und pharmakologische Daten. Die Patienten werden zum einen zwischen NGA und AIGE Erkrankungen unterschieden, wobei sich die AIGE nochmals wie oben beschrieben (s. Einleitung) unterscheiden.

Zum anderen erfolgte die Unterscheidung nach dem Hauptpatienten und dessen erstgradige Verwandtschaft (Geschwister und Kinder).

Für diese Arbeit spielen jedoch nur die Hauptpatienten und deren Geschwister eine Rolle. Die Kinder werden in einer zweiten Arbeit, deren Kollektive sich mit denen der diesigen Arbeit überschneidet, untersucht.

Die gesunden Geschwister wurden zum Teil vor Ort, sofern aber die Geschwister nicht in der Sprechstunde vorstellig werden konnten, auch zum Teil telefonisch, standardisiert befragt.

Insgesamt konnten 299 Hauptpatienten und deren 179 Geschwister aus den o. g. 3315 komplett dokumentierten Patienten, entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert werden.

Mit Hilfe dieser Daten wurden erstmalig die familiäre Häufung von AIE in Deutschland und speziell dem komplexen PGA Syndrom untersucht. Hierfür wurden die relativen Rekurrenz Risiken für die Geschwister von Hauptpatienten mit AIE, und speziell AIGE und AITD errechnet.

Im Weiteren wurde noch die Odds ratio für die Geschwister von PGA- versus MGA-Hauptpatienten hinsichtlich AIE, AIGE und AITD ermittelt.

5.1.2 Kritische Auseinandersetzung mit der Datensammlung

Bei der, dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie, handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von monozentrisch gesammelten Daten, von Patienten mit einer AIE sowie deren Geschwister.

Das kann zu einer gewissen Stichprobenverzerrung (ascertainment bias) führen. Das bedeutet, dass es sich um eine nicht-zufällige Auswahl der Patienten handelt, sondern um ein Auswahl bereits erkrankter Hauptpatienten und deren Geschwister (85, 86). Dieses Problem hat unsere Studie mit vielen anderen Kollektiven, die aus medizinische Zentren oder speziell gewählten Krankheitsregistern gewählt wurden, gemeinsam.

Eine rein zufällige Stichprobenwahl ist ohne ein nationales Register, aus dem ungezielt Personen ausgewählt werden können kaum durchführbar (87).

Eine weitere Fehlerquelle könnte in den telefonisch durchgeführten Befragungen liegen, diese sind immer mit einer gewissen Ungenauigkeit verbunden. Die Richtung der Ungenauigkeit ist nicht ganz klar, zum einen kann es mehr falsch negative geben (88).

Eine Gegenteilige Beobachtung machte Cooper et al. 2009 (89), nämlich eine Zunahme der falsch Positiven.

Zudem sollte beachtet werden, dass sich einige Patienten und deren Geschwister nur einmal vorstellten, das führt zu einer Momentaufnahme, die jedoch die AIE, welche sich potenziell nach dem Zeitpunkt der Vorstellung nicht erfasste.

Dieser relevante Verlust von Daten wie auch sich ändernde Prävalenzen sind klar die limitierenden Faktoren retrospektiver Studien, insbesondere mit langen Beobachtungszeiträumen, wie in unserer Studie 21 Jahre.

Auf der anderen Seite bietet der lange Beobachtungszeitraum auch mehrere Vorteile; so konnte ein sehr großes Patienten- und Geschwisterkollektiv in die Arbeit

aufgenommen und untersucht werden, und auch bei vielen, mehrfach im Verlauf vorstelligen Patienten und Geschwistern, neu aufgetretene AIE erkannt und die Kombinationen besser untersucht werden.

5.2 Kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen

5.2.1 Einfluss des Geschlechts auf das Rekurrenz Risiko

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 478 Patienten, davon 299 Hauptpatienten und 179 Geschwister untersucht. Dabei fiel der deutlich höhere Anteil der Frauen im Vergleich zu Männern auf. Für die Hauptpatienten lag das Verhältnis Frau zu Mann bei 4:1, bei den Geschwistern, von denen die große Mehrheit (n=113, 63%) gesund war immerhin noch 2:1 (s. Tab. 3).

Dieses Phänomen ist nicht unbekannt, so finden sich viele Publikationen (59, 60, 90, 91), die eine ähnlicher Ungleichverteilung des Geschlechter aufzeigen. Dieser Geschlechts-Bias ist jedoch nicht gleich für alle AIE, so betreffen T1D und die Colitis Ulcerosa beide Geschlechter gleich (90).

Allerdings könnte die geschlechtsgebundene Prävalenz zum Teil mit der höheren Bereitschaft zur Vorstellung bei Frauen zusammenhängen, so behauptete Cooper et al. 2008 (89), Frauen aktiv zu einer höheren Vorstellungsrate der Angehörigen weiblicher Hauptpatienten beitragen.

5.2.2 Erkrankungen der Hauptpatienten

Der größte Anteil (n= 288; 94%) der Hauptpatienten litt an AIGE und nur 19 Patienten an einer oder mehreren NGA.

Insgesamt litten die 288 Hauptpatienten an 401 AIGE, das ist durch den hohen Anteil von PGA-Hauptpatienten (n=105; 35%) zu erklären.

Von den 401 AIGE waren mehr als die Hälfte (n=267) AITD, davon 130 MB und 137 HT. Der hohe Anteil der AITD bei den Hauptpatienten könnte mit der Spezialisierung

der endokrinologischen Sprechstunde auf Schilddrüsenerkrankungen zusammenhängen, entsprechend eines weiteren ascertainment bias.

Die häufigste NGA Kombination bei den PGA-Hauptpatienten war die CAG mit 38 Fällen, die jedoch nicht zu den fünf häufigsten NGA der Gesamtbevölkerung gehören (88).

Allerdings war bei unseren Ergebnissen auffällig, dass bei unseren NGA-Hauptpatienten die Zöliakie mit 18 von 24 führend war, wohingegen die CAG gar nicht auftrat.

5.2.3 Erkrankungen der Geschwister

Der Großteil der 179 Geschwister war zum Zeitpunkt der Vorstellung gesund (n=113; 63%). Hierfür ist, wie bereits weiter oben erwähnt, dass es sich bei einigen nur um eine einmalige Vorstellung handelte, was die Detektion evtl. später auftretender AIE verhindert.

Auch bei den Geschwistern waren die AITD mit 42 (davon 37 HT) von 66 Fällen führend. 21 Geschwister litten an einer NGA, acht einem T1D und einer am Hypogonadismus.

Am häufigsten erkrankten Geschwister von PGA-Hauptpatienten (n=33), gefolgt von 17 bei MGA2-Hauptpatienten, zwölf bei MGA-Hauptpatienten und lediglich fünf erkrankte Geschwister von NGA-Hauptpatienten.

5.3 Rekurrenz Risiko

Die familiäre Häufung der AIE kann verschiedenen Ursachen haben, von genetischer Prädisposition bis zu Umwelteinflüssen und deren Kombinationen. Das Ziel der Arbeit war die Quantifizierung der familiären Häufung wie auch des Einflusses der genetischen Faktoren mittels des relativen Rekurrenz Risikos.

Das relative Rekurrenz Risiko für die Geschwister von Hauptpatienten mit AIE, AIGE und AITD auch an einer AIE zu erkranken war deutlich erhöht. Den höchsten Wert von knapp 16 fanden wir für die Geschwister von Hauptpatienten mit AITD.

Der Vergleich des relativen Rekurrenz Risikos für die Geschwister von Hauptpatienten mit PGA, MAG, MGA2 und NGA an einer AIE, AIGE oder AITD zu erkranken, war durchgehend für die AITD am höchsten.

Der höchste Wert ergab sich für die Geschwister von PGA-Hauptpatienten an einer AITD zu erkranken mit $\lambda=21,62$.

Bei der Berechnung des relativen Rekurrenz Risikos nach Risch (24, 25) spielt die gewählte Prävalenz eine Rolle, diese hat sich für die hier untersuchten Patienten im Laufe der Studie von 21 Jahren sicher teilweise geändert und wird auch nicht immer einheitlich angegeben.

Für die Errechnung der relativen Rekurrenz Risiken in dieser Arbeit wurden die, in der Literatur am häufigsten berechneten Prävalenzen für die einzelnen AIEs genutzt.

Dennoch konnten wir, mit unserer neuen Studie und deren Ergebnissen, den substantiellen genetischen Einfluss auf die Entwicklung glandulärer Autoimmunerkrankungen, speziell autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen bei Geschwistern von AIE-Hauptpatienten und besonders PGA-Hauptpatienten, nachweisen.

Obwohl der starke genetische Einfluss in der Entwicklung einer PGA bereits öfter beschrieben wurde, konnte bisher das relative Rekurrenz Risiko für Geschwister von PGA-Hauptpatienten nicht quantifiziert werden.

Wie weiter oben bereits erwähnt, sind, für retrospektive Studien typisch, hierfür oft die limitierenden Faktoren, wie relevante Verluste der Daten der Angehörigen oder auch die sich ändernden Prävalenzen verantwortlich.

Wir konnten in dieser Arbeit nachweisen, dass die Geschwister von PGA-Hauptpatienten ein höheres Rekurrenz Risiko haben als Geschwister von AITD-Hauptpatienten.

In monogenetischen Erkrankungen, ist das Rekurrenz Risiko für Geschwister stets höher als für die Kinder (24, 25). Das zeigt die starke genetische Prädisposition der Pathogenese von PGA und verwandten Autoimmunerkrankungen in häufiger betroffenen Familien.

Die familiäre Häufung einer Erkrankung ist das Ergebnis einer genetischen Prädisposition oder nicht genetischen Faktoren. Durch das relative Rekurrenz Risiko ist dieses quantifizierbar.

Vergleicht man Geschwister und Kinder ist das relative Rekurrenz Risiko für Zwillinge immer am höchsten (28-33), das unterstreicht den signifikanten Einfluss genetischer Faktoren und Zygotität im Vergleich zu exogenen- oder Umwelteinflüssen.

Bisher haben nur wenige Studien das relative Rekurrenz Risiko bei AITD-Hauptpatienten untersucht und nur eine in Deutschland (s. Tab. 1). Es ist offensichtlich, dass unsere Daten im Vergleich zu denen aus Schweden, den USA und Asien präziser und detaillierter sind.

Diese sechs Studien und unsere Ergebnisse machen deutlich wie sinnvoll regelmäßige Screeninguntersuchungen der Angehörigen von AIE-Hauptpatienten sind.

5.4 Odds ratio

Die Odds ratio für Geschwister von PGA- versus MGA-Hauptpatienten war für die Entwicklung von AIE, AIGE und AITD jeweils knapp zweifach erhöht (s. Tab. 8), was ebenfalls als Zeichen des genetischen Einflusses auf die Entwicklung der PGA zu werten ist.

Dies ist die weltweit erste Arbeit in der dieser Vergleich überhaupt durchgeführt wurde.

5.5 Ausblick

Das höchste relative Rekurrenz Risiko tragen Geschwister von PGA-Hauptpatienten, was uns den signifikanten genetischen Einfluss auf die PGA Pathogenese aufzeigt. Aus diesem Grunde wäre die Identifizierung der hierfür verantwortlichen Gene hilfreich die Pathogenese zu verstehen.

Ein weiterer Focus für neue Studien sollte der Einfluss der Zygotität, wie auch die Aufklärung spezifische und auch genereller immunologischer Erkrankungsmechanismen sein.

6. Zusammenfassung

Einleitung und Ziel: Autoimmunerkrankungen sind in den westlichen Ländern sehr häufig und führen zu einer hohen psychosozialen Belastung für die Patienten und deren Angehörigen. Dennoch ist die Pathogenese der Autoimmunerkrankungen bis jetzt nicht erklärt und wird als multifaktoriell angenommen. Dabei sprechen familiäre Häufungen der Autoimmunerkrankungen für eine starke genetische Komponente, zumal auch eine Gene, die für deren Pathogenese zuständig sind, identifiziert werden konnten. Bisher gab es keinen Versuch den genetischen Einfluss auf die Pathogenese der Autoimmunerkrankungen zu quantifizieren. Das Ziel dieser Arbeit war mit Hilfe des relativen Rekurrenz Risikos und der Odds ratio, den genetischen Einfluss auf die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, für die Geschwister von Hauptpatienten nachzuweisen und zu quantifizieren. Zudem wurde der Einfluss des Geschlechts und der Art der Autoimmunerkrankung untersucht.

Patienten und Methode: Von 2000 bis 2021 wurden, in der endokrinologischen Sprechstunde der JGU Mainz, die Daten von 3315 Patienten gesammelt. Die Daten umfassten die demographischen, klinischen und serologischen Ergebnisse. Nach den entsprechenden Einschlusskriterien wurden 299 Hauptpatienten und 179 Geschwister retrospektiv hinsichtlich des relativen Rekurrenz Risikos (λ), Odds ratio, Geschlecht und Form der Autoimmunerkrankung untersucht. Das Erkrankungsrisiko wurde differenziert für Autoimmunerkrankungen allgemein, für glanduläre Autoimmunerkrankungen und für Schilddrüsenautoimmunerkrankungen (M. Basedow und Hashimoto Thyreoiditis).

Zuletzt wurde die Odds Ratio für die Geschwister, hinsichtlich der Entwicklung einer glandulären und nicht glandulären Autoimmunerkrankung und speziell autoimmunen Schilddrüsenerkrankung von Hauptpatienten mit polyglandulärer Autoimmunerkrankung versus Hauptpatienten mit monoglandulärer Autoimmunerkrankung berechnet, um den klaren Einfluss von genetischen Faktoren auf die Entwicklung von Polyglandulären Autoimmunerkrankungen statistisch zu beweisen.

Die Berechnung von λ kann den genetischen Einfluss auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen quantifizieren. $\lambda > 5$ zeigt einen klaren genetischen Einfluss an, $\lambda > 10$ gilt als Beweis einer genetischen Prädisposition.

Ergebnisse: Das Geschlechtsverhältnis bei den Hauptpatienten war für Frau/Mann 4/1, bei den Geschwistern 2/1, wobei der Großteil der untersuchten Geschwister gesund war. Das relative Risiko für die Geschwister von autoimmunerkrankten Hauptpatienten eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung zu entwickeln war, im Vergleich zur Normalbevölkerung 16fach erhöht. Bei der Unterteilung der Hauptpatienten nach Ihrer Erkrankung in polyglanduläre Autoimmunerkrankung, monoglanduläre Autoimmunerkrankung, M. Basedow und Hashimoto Thyreoiditis, war für die Geschwister das relative Rekurrenz Risiko sowohl für glanduläre und nicht glanduläre Autoimmunerkrankungen als auch autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen bei polyglandulärer autoimmun erkrankten Hauptpatienten am höchsten, dabei für die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen mit λ 21,62 (CI95% 14,7-30,69) am höchsten. Unabhängig von der Autoimmunerkrankung des Hauptpatienten war für die Geschwister das relative Rekurrenz Risiko für die Entwicklung einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung jeweils am höchsten. Die Odds ratio für die Entwicklung einer glandulären, wie nicht glandulären Autoimmunerkrankung wie auch einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung bei den Geschwistern von polyglandulär autoimmun erkrankten versus monoglandulär autoimmun erkrankten Hauptpatienten lag nah an zwei.

Diskussion: Trotz eines gewissen ascertainment bias und den Nachteilen des langen Beobachtungszeitraums, konnten wir erstmalig den genetischen Einfluss auf die Entwicklung der Polyglandulären Autoimmunerkrankung quantifizieren. Zudem konnten wir die starke genetische Komponente für die Entwicklung von glandulären Autoimmunerkrankungen und speziell von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen nachweisen.

7. Literaturverzeichnis

1. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, Bizzaro N, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Katz U, Krause I, Langevitz P, Mackay IR, Orbach H, Ram M, Sherer Y, Toubi E, Gershwin ME. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases-- 2008. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):13-9. PMID: 18300564.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):340-50. doi: 10.1056/NEJM200108023450506. PMID: 11484692.
3. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Aug;13(8):761-4. doi: 10.1089/105072503768499653. PMID: 14558919.
4. Sinha AA, Lopez MT, McDevitt HO. Autoimmune diseases: the failure of self tolerance. *Science*. 1990 Jun 15;248(4961):1380-8. doi: 10.1126/science.1972595. PMID: 1972595.
5. Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov;10(11):2005-11. doi: 10.3201/eid1011.040367. PMID: 15550215; PMCID: PMC3328995.
6. Pierer M, Baerwald C, Wagner U. Familiäre Häufung, genetische Wurzeln und Erkenntniszugewinn in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen [Familial clustering, genetic roots and insights into the pathogenesis of autoimmune diseases]. *Z Rheumatol*. 2009 Nov;68(9):758-62. German. doi: 10.1007/s00393-009-0556-x. PMID: 19838714.
7. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jul;161(1):11-20. doi: 10.1530/EJE-09-0044. Epub 2009 May 1. PMID: 19411300.
8. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):737-43. doi: 10.1089/thy.2010.1639. PMID: 20578896.
9. 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. doi: 10.1093/aje/kwn408. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19224981.
10. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):697-725. doi: 10.1210/er.2008-0015. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18776148; PMCID: PMC2583387.

11. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):715-25. doi: 10.1089/thy.2010.1644. PMID: 20604685; PMCID: PMC2949235.
12. Tomer Y, Barbesino G, Keddache M, Greenberg DA, Davies TF. Mapping of a major susceptibility locus for Graves' disease (GD-1) to chromosome 14q31. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1645-8. doi: 10.1210/jcem.82.5.4064. PMID: 9141566.
13. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev*. 2003 Oct;24(5):694-717. doi: 10.1210/er.2002-0030. PMID: 14570752.
14. Kahaly GJ, Förster G, Otto E, Hansen C, Schulz G. Diabetes mellitus Typ1 als Teil des polyglandulären Autoimmunsyndroms. *Diab. Stoffw*. 6, 1997
15. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1;104(10):4769-4782. doi: 10.1210/jc.2019-00602. PMID: 31127843.
16. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101344. doi: 10.1016/j.beem.2019.101344. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31606344.
17. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jan;41(1):91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28819917.
18. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845. PMID: 12843130.
19. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec;17(12):1169-1175. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.013. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30316996.
20. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity*. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1. Februar 1993;14(1):107–20. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/edrv-14-1-107>
21. Weetman AP, Holt ME, Campbell AK, Hall R, McGregor AM. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *BMJ* [Internet]. 18. Februar 1984;288(6416):518–20. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6416.518>
22. Ferrari S, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 20. März 2017;8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050>
23. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 1.

- Februar 2011;43(03):200–4. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271619>
24. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. PubMed [Internet]. 1. Februar 1990;46(2):222–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2301392>
 25. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. II. The power of affected relative pairs. PubMed [Internet]. 1. Februar 1990;46(2):229–41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2301393>
 26. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. Cell [Internet]. 1. Mai 1996;85(3):311–8. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81110-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81110-1)
 27. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, u. a. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [Internet]. 1. Februar 2002;87(2):489–99. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
 28. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of Type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs. Diabetes [Internet]. 1. April 2003;52(4):1052–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.4.1052>
 29. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. European journal of endocrinology [Internet]. 1. Januar 2006;154(1):29–38. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02060>
 30. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. The epidemiology of Graves' disease: Evidence of a genetic and an environmental contribution. Journal of Autoimmunity [Internet]. 1. Mai 2010;34(3):J307–13. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.019>
 31. Skov J, Höijer J, Magnusson PKE, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112,100 Swedish twins. Endocrine [Internet]. 16. Oktober 2017;58(3):521–7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1441-z>
 32. Skov J, Eriksson D, Kuja-Halkola R, Höijer J, Gudbjörnsdottir S, Svensson AM, u. a. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. European journal of endocrinology [Internet]. 1. Mai 2020;182(5):473–80. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1530/eje-20-0049>
 33. Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, Sohn SY, Kim DS, Hann HJ, u. a. Familial risk of Hashimoto's thyroiditis among First-Degree relatives: a Population-Based

study in Korea. *Thyroid* [Internet]. 1. Juli 2021;31(7):1096–104. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0213>

34. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and Autoimmune thyroid Disease—The Genetic link. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 10. März 2021;12. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.618213>
35. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and associated autoimmune diseases. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 15. November 2020;11(11):527–39. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i11.527>
36. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglanduläre syndrome. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 7. Februar 2013; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327355>
37. Hiromatsu Y, Sato H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)* 2013;12(1):12-18. doi:10.1007/BF03401282.
38. Frommer L, Flesch BK, König J, Kahaly GJ. Amino acid polymorphisms in HLA Class II differentiate between thyroid and polyglandular autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. November 2019;105(6):1737–47. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz164>
39. Jacobson ES, Huber AK, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 1. Februar 2008;30(1–2):58–62. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.010>
40. Dittmar M, Ide M, Wurm M, Kahaly GJ. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03. *European journal of endocrinology* [Internet]. 1. Juli 2008;159(1):55–60. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1530/eje-08-0082>
41. Flesch BK, Matheis N, Alt T, Weinstock C, Bux J, Kahaly GJ. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. Januar 2014;99(1):E177–82. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2852>
42. Houcken J, Degenhart C, Bender K, König J, Frommer L, Kahaly GJ. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. Februar 2018;103(5):1977–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02577>
43. Dittmar M, Kahaly GJ. Immunoregulatory and susceptibility genes in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Thyroid* [Internet]. 1. März 2005;15(3):239–50. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.239>
44. Golden BK, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic Analysis of Families with Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for

Common and Unique Genes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. August 2005;90(8):4904–11. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2236>

45. Dultz G, Dittmar M, Kahaly GJ. Genetik der Schilddrüsenautoimmunität – Update und klinische Relevanz. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin Und Notfallmedizin* (Internet). 1. März 2009;104(3):210-219. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00063-009-1034-6>
46. Flesch BK, König J, Frommer L, Hansen MP, Kahaly GJ. Sex alters the MHC Class I HLA-A association with polyglandular autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 5. Dezember 2018;104(5):1680–6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01974>
47. Manji N, Carr-Smith J, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee K, u. a. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. Dezember 2006;91(12):4873–80. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1402>
48. Anaya JM, Castiblanco J, Tobón GJ, García JLT, Abad V, Cuervo H, u. a. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 1. Mai 2006;26(3):208–14. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.01.001>
49. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between Type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* [Internet]. 20. Juni 2009;52(9):1820–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1427-3>
50. Hemminki K, Shu X, Li X, Ji J, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for hospitalized graves' disease and goiter. *European journal of endocrinology* [Internet]. 1. Oktober 2009;161(4):623–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1530/eje-09-0349>
51. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2005;76(4):561-571. doi: 10.1086/429096.
52. Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, u. a. Extraprostatic autoimmune manifestations in Type 1 diabetes patients and their First-Degree relatives. *Diabetes Care* [Internet]. 1. April 2003;26(4):1235–40. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1235>
53. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MB, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 1. August 2007;29(1):1–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.05.002>

54. Brenzel T. Endokrine Autoimmunität bei Familien. Dissertationsschrift Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität, 2007
55. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadi 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.* 2010 Feb;123(2):183.e1-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030. PMID: 20103030.
56. Libich C. Endokrine Autoimmunität bei Familien. Dissertationsschrift Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität, 2007
57. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Journal of Autoimmunity [Internet]*. 1. November 2009;33(3–4):197–207. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>
58. Frommer L, König J, Chatzidou S, Chionos G, Längericht J, Kahaly GJ. Recurrence risk of autoimmune thyroid and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 Mar;37(2):101636. doi: 10.1016/j.beem.2022.101636. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35365417.
59. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016 Apr-Jun;52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12. PMID: 27364395
60. Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. Sex bias in paediatric autoimmune disease - Not just about sex hormones? *J Autoimmun.* 2016 May;69:12-23. doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.011. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26970680.
61. Bothra N, Shah N, Goroshi M, Jadhav S, Padalkar S, Thakkar H, u. a. Hashimoto's Thyroiditis: relative recurrence risk ratio and implications for screening of first-degree relatives. *Clinical Endocrinology [Internet]*. 31. Mai 2017;87(2):201–6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/cen.13323>
62. 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. *Journal of translational autoimmunity [Internet]*. 1. Januar 2020;3:100058. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100058>
63. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan C, Eckstein A, Marcocci C, u. a. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology [Internet]*. 1. Oktober 2021;185(4):G43–67. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1530/eje-21-0479>

64. Kahaly G, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SHS. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European thyroid journal* [Internet]. 1. Januar 2018;7(4):167–86. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1159/000490384>
65. Diana T, Brown RS, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J, u. a. Clinical Relevance of Thyroid-Stimulating Autoantibodies in Pediatric Graves' Disease—A Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. Mai 2014;99(5):1648–55. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4026>
66. Diana T, Holthoff HP, Faßbender J, Wüster C, Kanitz M, Kahaly GJ, u. a. A novel Long-Term Graves' disease animal model confirmed by functional thyrotropin receptor antibodies. *European thyroid journal* [Internet]. 1. Januar 2020;9(Suppl. 1):51–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1159/000508790>
67. Ebert A, König J, Frommer L, Schuppan D, Kahaly GJ. Chromogranin serves as novel biomarker of endocrine and gastric autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 21. Mai 2020;105(8):2606–15. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa288>
68. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An update. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 14. September 2020;105(12):3704–20. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>
69. Radermacher LK, Ponto KA, Merkesdal S, Pomart V, Frommer L, Pfeiffer N, u. a. Type I Diabetes is the Main Cost Driver in Autoimmune Polyendocrinopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 16. September 2019;105(4):e1307–15. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz021>
70. Albrecht K, Lotz J, Frommer L, Lackner KJ, Kahaly GJ. A rapid point-of-care assay accurately measures vitamin D. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 22. April 2021;44(11):2485–92. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01575-8>
71. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 1. Juli 2016;15(7):644–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.017>
72. Ponto KA, Schuppan D, Zwiener I, Binder H, Mirshahi A, Diana T, u. a. Thyroid-associated orbitopathy is linked to gastrointestinal autoimmunity. *Clinical and Experimental Immunology* [Internet]. 4. September 2014;178(1):57–64. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/cei.12395>
73. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity. *Nutrients* [Internet]. 25. Juni 2018;10(7):814. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/nu10070814>

74. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kanitz M, Pitz S, König J. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1. Mai 2016;101(5):1998–2004. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1220>
75. Diana T, Krause JS, Olivo PD, König J, Kanitz M, Decallonne B, u. a. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clinical and Experimental Immunology* [Internet]. 16. Mai 2017;189(3):304–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/cei.12980>
76. Stożek K, Bossowski A, Ziora K, Bossowska A, Mrugacz M, Noczyńska A, u. a. Functional TSH receptor antibodies in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* [Internet]. 26. Januar 2018;51(2):62–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1431776>
77. Kahaly GJ, Olivo PD. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):184. doi: 10.1056/NEJMc1614624. PMID: 28079341.
78. Diana T, Daiber A, Oelze M, Neumann S, Olivo PD, Kanitz M, u. a. Stimulatory TSH-Receptor antibodies and oxidative stress in graves disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 6. August 2018;103(10):3668–77. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00509>
79. Kahaly GJ, Wüster C, Olivo PD, Diana T. High titers of thyrotropin receptor antibodies are associated with orbitopathy in patients with graves disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 11. Februar 2019;104(7):2561–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02705>
80. George A, Diana T, Längericht J, Kahaly GJ. Stimulatory thyrotropin receptor antibodies are a biomarker for graves' orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2. Februar 2021;11. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.629925>
81. Kahaly GJ, Diana T, Kanitz M, Frommer L, Olivo PD. Prospective trial of functional thyrotropin receptor antibodies in graves disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 22. Dezember 2019;105(4):e1006–14. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz292>
82. Hansen MP, Erlich M, Kahaly G. Morbus Addison und pluriglanduläre Syndrome. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 11. Juni 2013;6(2):5–11. Verfügbar unter: <https://www.kup.at/kup/pdf/11567.pdf>
83. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Medicale* [Internet]. 1. Dezember 2012;41(12):e663–70. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.011>

84. Kemp EH, Kahaly GJ, Porter JA, Frommer L, Weetman AP. Autoantibodies against the calcium-sensing receptor and cytokines in autoimmune polyglandular syndromes types 2, 3 and 4. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 3. Oktober 2017;88(1):139–45. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/cen.13482>
85. Hodge SE, Vieland VJ. The essence of single ascertainment. *Genetics*. 1996 Nov;144(3):1215-23. doi: 10.1093/genetics/144.3.1215. PMID: 8913762; PMCID: PMC1207613
86. Victor A. Bewertung genetischer Forschungsergebnisse. *GGW* 2007;4:14-22
87. Magdalene, Katharina AR Reuter. Rekurrenz Risiko bei Kindern in Familien mit endokriner Autoimmunität. *Dissertationsschrift JGU Mainz* 2012
88. Monika Krümpel. Häufung von Autoimmunerkrankungen bei Geschwistern. *Dissertationschrift JGU Mainz* 2012
89. Cooper GS, Wither J, McKenzie T, Claudio JO, Bernatsky S, Fortin PR; CaNIOS GenES Investigators. The prevalence and accuracy of self-reported history of 11 autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2001-4. Epub 2008 Sep 1. PMID: 18785310.
90. 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. doi: 10.2353/ajpath.2008.071008. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18688037; PMCID: PMC2527069.
91. 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. doi: 10.1006/clin.1997.4412. PMID: 9281381.

8.Danksagung

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

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. George J. Kahaly für die Überlassung dieses Themas und seine hilfsbereite Betreuung. Seine Unterstützung zeichnete sich stets durch Freundlichkeit, Wertschätzung und Hilfsbereitschaft aus, zudem profitierte die Durchführung der Studie enorm von seiner breiten fachlichen Kompetenz.

Mein Dank gilt des Weiteren dem ganzen Team des endokrinologischen Labors.

Des Weiteren danke ich Dr. G.Chionos für die gute und konstruktive Zusammenarbeit bei Durchführung und Ausarbeitung der Studie. Ich habe unsere gegenseitige Unterstützung stets als sehr motivierend empfunden.

Abschließend ein besonderer Dank gilt meiner Familie, meiner Mutter Dr.Stafylidou Alik, meinem Vater Dr. Chatzidis Boris und meinem Bruder Filippos Chatzidis, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

9. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Sofia Chatzidou

Geburtsdatum: 07.08.1998 in Alexandroupoli

Ausbildung

09/2010-04/2016: Gymnasium, Deutsche Schule Thessaloniki, Abitur

04/2017-05/2023: Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Staatsexamen: Humanmedizin

Praktika, Famulaturen

08/2021-08/21 Famulatur Innere Medizin, Gemeinschaftspraxis, Thessaloniki

03/2021-03/21 Famulatur Innere Medizin, Krankenhaus von Karditsa

02/2020-03/2020 Famulatur allgemeinmed. Praxis Mainz-Bretzenheim

09/2019-10/2019 Famulatur Innere Medizin, Uniklinik Mainz

03/2018-04/2018 Pflegepraktikum, Krankenhaus Papageorgiou Thessaloniki

01/2017-03/2017 Pflegepraktikum, Universitäts-Klinikum Tübingen

Beruflicher Werdegang

Seit 10/2023: Assistenzärztin Innere Medizin, Klinikum Worms

06/2022-10/2023: Aushilfe Notaufnahme, Augenheilkunde und HNO, Universitätsmedizin Mainz

03/2021-09/2021: Mitarbeiterin Impfzentrum Offenbach MDP,

12/2020-11/2021: Aushilfe Drogenhilfzentrum Cafe Balance, Mainz

05/2019-11/2019: HIWI St. Josephs Hospital, Wiesbaden

01/2018-08/2023: Aushilfe Römerwallklinik, Mainz

Sprachen

Griechisch: Muttersprache

Deutsch: Fortgeschrittene Kenntnisse im Schrift und Wort

Englisch: Fortgeschrittene Kenntnisse im Schrift und Wort

Russisch: Mittlere Kenntnisse im Schrift und Wort

Sonstiges

Certificate of Proficiency in English | University of Michigan