

Diplomarbeit

**AUTOIMMUNGASTRITIS UND
BEGLEITERKRANKUNGEN**

eingereicht von

Teresa Binter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer

und Dr.med.univ. Andreas Blesl

Graz, 12. Jänner 2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 12. Jänner 2020

Teresa Binter eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meinen Betreuern ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer und Dr.med.univ. Andreas Blesl danken, die mich während meiner Arbeit richtungsweisend und mit großem Engagement begleitet haben.

Des Weiteren danke ich all meinen Freunden, die mein Leben auf so vielen Ebenen bereichern. Ich schätze euch unsagbar. Mein besonderer Dank gilt hier vor allem Viki, Lisa, Nora, Joseph, Basti, Christoph, Amanda und Theresa. Danke für euren Rückhalt, für euren Rat und auch für eure Kritik. Danke für unzählige gemeinsam erlebte schöne Stunden!

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei meinen beiden Großmüttern bedanken, die mir selbst wenn alles schief läuft sagen würden, dass alles gut wird, was auch Menschen, die sich selbst als große Realisten bezeichnen, manchmal gut brauchen können. Ich denke außerdem, meiner Großmutter Edith in gewissen Aspekten sehr ähnlich zu sein, worüber ich froh bin.

Mein größter Dank, der für mich nur schwer in Worte zu fassen ist, gilt jedoch meinen Eltern, die mir jeden Tag ein unüberschreitbares Ausmaß an Liebe und Unterstützung geben. Danke für euer Verständnis hinsichtlich all meiner Entscheidungen, danke für so schöne Zeiten, die ich mit euch verbringe, danke für all den Blödsinn, den ihr mit mir mitmacht. Danke, dass ihr mir alles in eurer Macht stehende ermöglicht. Ihr seid für mich nicht nur die großartigsten Eltern, die sich eine Tochter wünschen kann, sondern zusätzlich auch wahnsinnig gute Freunde. Ihr gebt mir das Gefühl von absolutem Rückhalt und macht mich zu einem unbeschreiblich glücklichen „Kind“.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Autoimmungastritis ist eine häufige Erkrankung des Magens, die zu einer Atrophie der Korpus Schleimhaut führt. Dabei kommt es unter anderem zu einer Veränderung der Produktion von Hormonen im Magen, wie z.B. einer Reduktion der Ghrelinproduktion aufgrund der Destruktion von Parietalzellen. Da Ghrelin für das Hungergefühl von zentraler Bedeutung ist, wurde in folgender Arbeit eine Veränderung des BMI bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis im Vergleich zu Kontrollen überprüft, was die Wichtigkeit von Ghrelin in der Adipositaspathogenese unterstützen würde. Bisher wurde die Fragestellung, ob die Autoimmungastritis eine Auswirkung auf das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten hat, unseres Wissens nach im europäischen Raum noch nicht systematisch untersucht. Außerdem wurden additive Parameter wie Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen erhoben, um mögliche Zusammenhänge festzustellen.

Methodik

Als Methode zur Beantwortung dieser Frage wurde eine retrospektive Datenanalyse anhand von Daten des Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Es wurden die oben genannten Daten einer Gruppe mit atropher Autoimmungastritis (Fallgruppe) mit einer Gruppe, welche diese Erkrankung nicht aufweist (Kontrollgruppe) verglichen. Die Patientinnen und Patienten wurden anhand einer definierten Suche im Krankenhaus-Dokumentationssystem (MEDOCS) identifiziert und klinische Daten wie BMI, Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen erfasst. Der theoretische Teil der Arbeit umfasst die Literatursuche zum Thema Autoimmungastritis. Die statistische Analyse wurde in IBM SPSS Statistics 25 unter Zuhilfenahme des Chi Quadrat Tests und des Mann-Whitney-U Tests durchgeführt.

Ergebnisse

In den Ergebnissen hat sich kein signifikanter Unterschied des BMI zwischen den beiden Gruppen gezeigt, jedoch zeigt sich ein signifikant niedrigeres Gewicht bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis. Die für eine Typ A Gastritis typischen Komplikationen (ECL Zell Hyperplasie, neuroendokrine Tumore des Magens, das Magenkarzinom und die perniziöse Anämie) treten in der Fallgruppe deutlich häufiger auf. Hinsichtlich der Begleiterkrankungen und Laborparameter lässt sich bei Patientinnen und Patienten mit Typ A Gastritis häufiger eine Autoimmunthyreopathie, eine koronare Herzkrankheit und ein Vitamin B12-Mangel feststellen. Malignome abseits des Magens wurden bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis signifikant seltener diagnostiziert.

Schlussfolgerung

Ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Autoimmungastritis und dem BMI lässt sich nicht eindeutig feststellen. Da unsere Hypothese bei einer isolierten Betrachtung des Gewichts bestätigt wird, indem sich dieses in der Testgruppe signifikant niedriger erweist, könnte möglicherweise die Körpergröße Einfluss auf die fehlende Übereinstimmung mit dem BMI nehmen. Diese erwies sich in der Testgruppe signifikant niedriger. Gezeigt hat sich bei Patientinnen und Patienten mit Typ-A-Gastritis ein signifikant selteneres Auftreten von extragastrischen Malignomen. Dieser Zusammenhang betrifft wiederum vor allem jene Malignome, bei welchen Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie eingesetzt werden.

Abstract

Background

Autoimmune gastritis is a common disorder of the stomach, leading to atrophy of the corpus mucosa in the stomach. Among other effects, there is a change in the production of hormones in the stomach, such as reduction of ghrelin production due to the destruction of parietal cells. Since ghrelin is of central importance for the feeling of hunger, the following work examined a change in BMI compared to controls, which would support the importance of ghrelin in the pathogenesis of adipositas. Until now, according to our knowledge, the question of whether autoimmune gastritis has an effect on the body weight of patients has not yet been systematically investigated in the European area. In addition, other parameters like sex, age and comorbidities were also included to determine possible connections.

Methods

For comparing the BMI of a group with atrophic autoimmune gastritis (case group) with a group not suffering from this disease (control group), a retrospective data analysis was performed with clinical data of the University of Graz Hospital. The patients and controls were identified using a defined search in the clinical data base (MEDOCS), recording clinical data such as BMI, age, sex and comorbidities. The theoretical part of the work consists of a literature research on autoimmune gastritis. Statistical analysis were performed in IBM SPSS Statistics 25 using the Chi-Square test and the Mann-Whitney-U-Test.

Results

No significant difference in BMI between patients with autoimmune gastritis and controls was evident, but there was a significantly lower weight in patients with autoimmune gastritis. Complications typical of type A gastritis (hyperplastic proliferation of ECL-cells, neuroendocrine tumors of the stomach, gastric cancer and pernicious anemia) occur much more frequently in the case group. Concerning comorbidities and laboratory parameters, autoimmune thyroid

disease, coronary artery disease and vitamin B12 deficiency are more common in patients with type A gastritis. Cancer apart from gastric tumors was significantly less frequently diagnosed in patients with autoimmune gastritis.

Conclusion

A relationship between an existing autoimmune gastritis and the BMI cannot be clearly established. Since our hypothesis is confirmed in an isolated study of weight, body size, which was significantly lower in the test group, could influence the mismatch with BMI. However, in type A gastritis patients, a significantly lower occurrence rate of malignancies has been shown. This connection relates in particular to those malignancies in which checkpoint inhibitors are promising therapeutic agents.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie des Magens	1
1.1.1 Makroskopisch	1
1.1.2 Mikroskopisch	3
1.2 Akute und chronische Gastritis	8
1.2.1 Autoimmungastritis	9
1.3 Magenmikrobiom bei chronischer Gastritis	14
1.3.1 Das Magenmikrobiom bei Autoimmungastritis	14
1.4 Autoimmungastritis und Helicobacter pylori	15
1.5 Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen	16
1.5.1 Autoimmungastritis und Autoimmunthyreoiditis	16
1.5.2 Autoimmungastritis und Diabetes Mellitus Typ I	17
1.6 Neoplasien des Magens	18
1.7 Fragestellung und Hypothese der Arbeit	18
2 Material und Methoden	20
3 Ergebnisse – Resultate	23
3.1 Basischarakteristika	23
3.2 Patientinnen/Patienten und Kontrollen	24
3.3 Body Mass Index	25
3.4 Gewicht	29
3.5 Komplikationen	35
3.6 Begleiterkrankungen	38
3.7 Malignome	40
4 Diskussion	45

4.1	Body Mass Index und Gewicht bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis	46
4.2	Komplikationen der Autoimmungastritis	48
4.3	Korrelation von Autoimmungastritis und anderen Autoimmunerkrankungen.....	50
4.4	Die Häufigkeit von Malignomen bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis	51
4.5	Koronare Herzkrankheit und Autoimmungastritis	54
4.6	Limitationen.....	54
4.7	Conclusio	55
5	Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

AIG *Autoimmungastritis*

BMI *Body Mass Index*

etc. *et cetera*

H. pylori *Helicobacter pylori*

H.p. *Helicobacter pylori*

KHK *Koronare Herzkrankheit*

NET *Neuroendokriner Tumor*

PCA *Parietalzellantikörper*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Magen von ventral, übernommen aus: Waldeyer, Anderhuber (1)	2
Abbildung 2: Längsschnitt des Magens, übernommen aus: Waldeyer, Anderhuber (1).....	2
Abbildung 3: Mikroskopischer Aufbau des Magens, übernommen aus: Waldeyer, Anderhuber (1)	3
Abbildung 4: Gegenüberstellung des BMI von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.224$	26
Abbildung 5: Gegenüberstellung des BMI von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG und Patientinnen und Patienten ohne AIG, $p = 0.127$	26
Abbildung 6: Gegenüberstellung des BMI von männlichen Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.116$	27
Abbildung 7: Gegenüberstellung des BMI von weiblichen Patientinnen mit sichere und potentieller AIG (AIG-positiv) und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.722$	27
Abbildung 8: Gegenüberstellung des BMI von männlichen Patienten mit sicherer AIG und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.159$	28
Abbildung 9: Gegenüberstellung des BMI von weiblichen Patientinnen mit sicherer AIG und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.978$	28
Abbildung 10: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnenn und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.014$	29
Abbildung 11: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von männlichen Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.035$	30
Abbildung 12: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von weiblichen Patientinnen mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.584$	30

Abbildung 13: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) älter als 64 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) älter als 64 Jahre, $p = 0.006$	31
Abbildung 14: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) jünger als 65 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) jünger als 65 Jahre, $p = 0.687$	31
Abbildung 15: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnenn und Patienten mit sicherer AIG und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.012$	32
Abbildung 16: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von männlichen Patienten mit sicherer AIG und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.099$	33
Abbildung 17: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von weiblichen Patientinnen mit sicherer AIG und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.955$	33
Abbildung 18: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG älter als 64 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) älter als 64 Jahre, $p = 0.004$	34
Abbildung 19: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG jünger als 65 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) jünger als 65 Jahre, $p = 0.744$ 34	
Abbildung 20: Vergleich der Häufigkeit einer ECL-Zell-Hyperplasie zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$	36
Abbildung 21: Vergleich der Häufigkeit eines neuroendokrinen Tumors zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$	36
Abbildung 22: Vergleich der Häufigkeit eines Magenkarzinoms zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.001$	37

Abbildung 23: Vergleich der Häufigkeit einer perniziösen Anämie zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$	37
Abbildung 24: Vergleich der Häufigkeit einer Autoimmunthyreopathie zwischen der AIG-positiven Gruppe (Pateintinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$	39
Abbildung 25: Vergleich der Häufigkeit einer koronaren Herzkrankheit zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.034$	39
Abbildung 26: Vergleich der Häufigkeit eines Vitamin B12 Mangels zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$	40
Abbildung 27: Vergleich der Häufigkeit aufgetretener Malignome (*ausgeschlossen NET des Magens und Magenkarzinom) zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe , $p = 0.015$	41
Abbildung 28: Vergleich der Häufigkeit aufgetretener Malignome der Lunge zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.024$	42
Abbildung 29: Vergleich der Häufigkeit aufgetretener Malignome der Haut zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.013$	42
Abbildung 30: Vergleich der Anteile an Malignomen der Lunge, unterteilt in Untergruppen (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom)	43
Abbildung 31: Vergleich der Anteile an Malignomen der Haut, unterteilt in Untergruppen (Basaliom, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Mycosis fungoides.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hormone der Magenschleimhaut. Modifiziert nach Coate, Kliewer (5) ..	6
Tabelle 2: Effekte von 5-HT. Modifiziert nach Diwakarla, Fothergill (6)	6
Tabelle 3: Vergleich der Basischarakteristika von Patienten mit sicherer und potentieller Autoimmungastritis mit den Basischarakteristika der Kontrollgruppe	24
Tabelle 4: Geschlechterspezifischer Vergleich des Malignombefalls, unterteilt nach Organ	44

1 Einleitung

1.1 Anatomie des Magens

1.1.1 Makroskopisch

Am Magen, auch Gaster oder Ventriculus genannt, lässt sich eine *Paries anterior* von einer *Paries posterior* abgrenzen, wobei erstere nach vorne cranial und letztere nach hinten caudal gerichtet ist. Die Krümmungen des Magens lassen sich in eine *Curvatura minor* und eine *Curvatura major* untergliedern. Zusätzlich wird der Magen in unterschiedliche Abschnitte unterteilt, welche folgend von oral beschrieben sind:

Die *Pars cardiaca* (Kardia) geht direkt aus dem Ösophagus hervor. Hier befindet sich der „Mund“ des Magens, das *Ostium cardiacum*. Es folgt der *Fundus gastricus*, welcher links oberhalb des Ostiums lokalisiert ist. Dieser Bereich ist die Magenblase. Im ungefüllten Zustand legen sich die Wände des Magens aneinander, jedoch besteht die durch verschluckte Luft entstandene Magenblase trotzdem und sollte sich stets im Röntgen, meist unter der linken Zwerchfellkuppel, nachweisen lassen. Der *Fundus gastricus* setzt sich in das *Corpus gastricum* fort, welches zuerst breiter und gegen Ende schmaler ist. Den Übergang in die *Pars pylorica* markiert die *Incisura angularis*. Die *Pars pylorica*, unterteilbar in ein *Antrum pyloricum* und einen *Canalis pyloricus*, stellt den letzten Abschnitt dar, bevor der Magen mit einem Schließmuskel, dem *Musculus sphincter pylori*, endet (1).

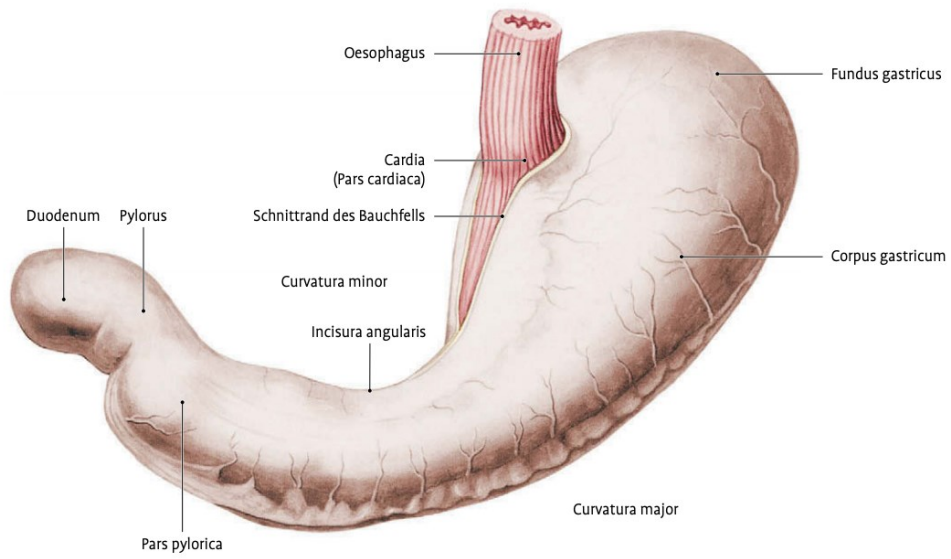


Abbildung 1: Magen von ventral, übernommen aus: Waldeyer, Anderhuber (1)

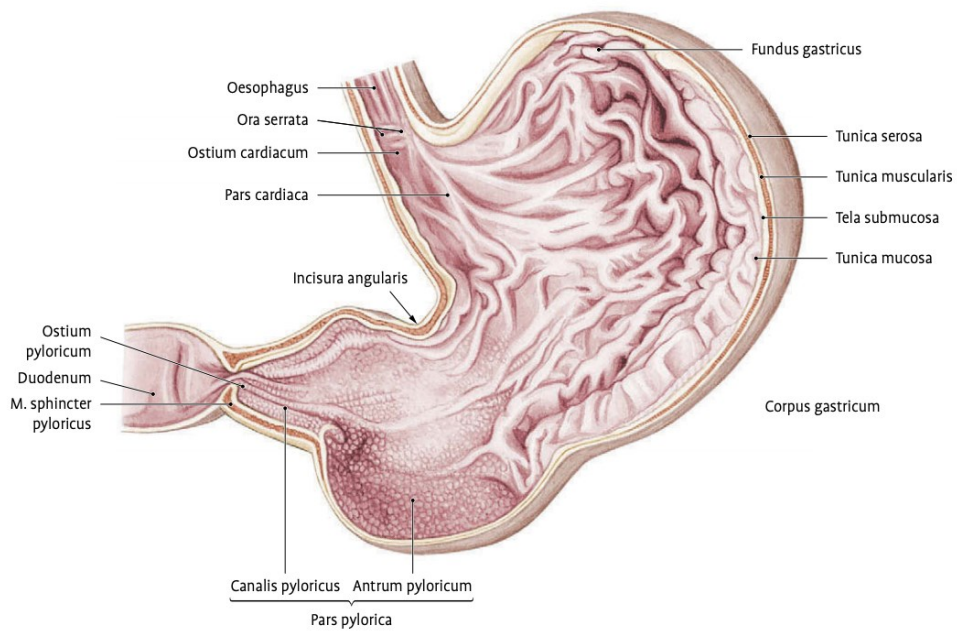


Abbildung 2: Längsschnitt des Magens, übernommen aus: Waldeyer, Anderhuber (1)

1.1.2 Mikroskopisch

Die Magenwand setzt sich aus einer Tunica mucosa, Tunica muscularis und Tunica serosa zusammen, was dem Aufbau des übrigen Darmrohrs entspricht. Der Übergang der Ösophagusschleimhaut zur grau-rötlichen, bei jüngeren Menschen noch helleren, Schleimhaut des Magens wird durch die „Ora serrata“, einer gezackten Linie markiert.

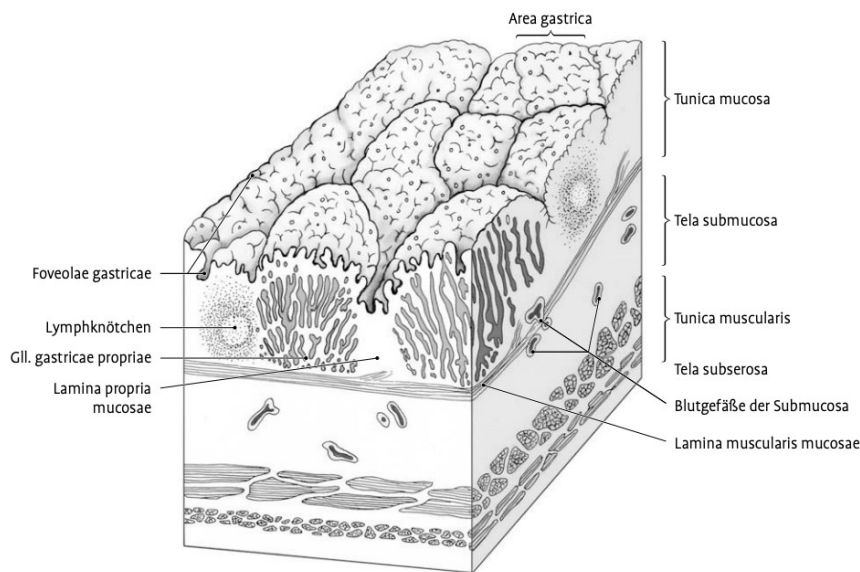


Abbildung 3: Mikroskopischer Aufbau des Magens, übernommen aus: Waldeyer, Anderhuber (1)

Hoch- und Flachrelief

Im Hochrelief zeigen sich Falten, Plicae gastricae, welche bei zunehmender Magenfüllung verstreichen und somit als Reserve dienen, um die Dehnung des Magens zu gewähren. Auf den Falten, sowie in den Faltentälern gelegene Areae gastricae (Flachrelief), weisen an ihrer Oberfläche Drüsenöffnungen auf, in welche die Glandulae gastricae münden.

Magendrüsen

Die Drüsen des Magens, welche die Lamina muscularis mucosae der Schleimhaut nie überschreiten, untergliedern sich in Kardial-, Fundus- und Pylorusdrüsen. Glandulae cardiacae sezernieren alkalischen Schleim. Die Fundusdrüsen, auch Hauptdrüsen, befinden sich im Fundus und Korpus des Magens und setzen sich aus vier unterschiedlichen Zellarten zusammen: den Hauptzellen, Belegzellen (auch Parietalzellen), Nebenzellen und enteroendokrinen Zellen. Die Hauptzellen sind für die Produktion von Pepsinogen und Lipasen verantwortlich. Parietalzellen sezernieren Wasserstoffionen, produzieren Intrinsic Factor und sind Bestandteil der Salzsäureproduktion, während basophile Nebenzellen Schleim erzeugen. Den vierten Zelltyp der Fundusdrüsen bilden enteroendokrine Zellen, welche ihre Wirkung in weiter entfernten Zellen entfalten, zu welchen sie über die Blutbahn gelangen. Glandulae pyloricae erweisen sich als mukoiden, magenschleimproduzierende Zellen (1).

Die Autoimmungastritis betrifft die Parietalzellen der Korpus- und Fundusschleimhaut, wogegen eine durch *Helicobacter pylori* verursachte Gastritis vor allem das Magenantrum betrifft und hier rezeptorvermittelt an Foveolarepithelzellen bindet. In manchen Fällen kann es durch eine Kreuzreaktion mit Epitopen der H^+K^+ -ATPase im Rahmen der Immunreaktion gegen *Helicobacter pylori*-Antigene zu einer Autoantikörperbildung gegen die H^+K^+ -ATPase und zur Entwicklung autoreaktiver T-Helfer-Lymphozyten kommen, wodurch zusätzlich zur *H. pylori* Gastritis eine autoimmune Korpusgastritis entsteht (2).

1.1.2.1 Enteroendokrine Zellen

G-Zellen, P/D1 Zellen, Hauptzellen, P-Zellen, D-Zellen

Endokrine Zellen des Gastrointestinaltrakts bilden eines der größten Hormonsysteme des menschlichen Körpers. Den Ösophagus aussparend, sind diese vom Magen bis ins Kolon verteilt und machen etwa 1% der epithelialen Zellen des Gastrointestinaltrakts aus. Sie lassen sich, je nachdem welches

Hormone sie produzieren, in 15 unterschiedliche Typen unterteilen, wobei mehr als 20 unterschiedliche Hormone produziert werden. Diese wirken über neuro-, auto- und parakrine Mechanismen. In der Schleimhaut des Magens sind die hormonproduzierenden Zellen umgeben von Schleim, Hauptzellen und Parietalzellen. Das enteroendokrine System spielt eine Rolle bei der Erkennung von Komponenten des Darmlumens, bei der Überwachung des Energiestatus des Körpers, sowie bei der Veranlassung physiologischer Antworten auf die Nahrungsaufnahme (3, 4). Die peptidhormonenthaltenden enteroendokrinen Zellen des Magens werden folgend in Tabelle 1 dargestellt:

Hormon	Zellen	Stimulus	Rezeptor	Funktion
Gastrin	G-Zellen des Antrums	Nahrungsaufnahme	CCK2-Rezeptor an ECL-Zellen des Fundus, Parietalzellen	Stimulation der Magensäuresekretion; Epithelzellproliferation; Eisengleichgewicht
Ghrelin	P/D1 Zellen der säurebildenden Schleimhaut	Fasten, vor Nahrungsaufnahme	GHS-R (Growth-Hormone-Secretagogue-Receptor) 1a (zentral), über vagale Afferenzen (peripher)	Appetitanregend; Stimulation der Magenentleerung, Säuresekretion und Magenmotorik; Schutz vor Magenschädigung, Steigerung der GH-Sekretion
Leptin	Hauptzellen, P-Zellen des Fundus	Nahrungsaufnahme, vagale Nervenstimulation, CCK, Sekretin	Leptin Rezeptor Ob-R, apikale Seite der Enterozyten	Appetithemmend; Stimulation der CCK und GLP-1 Sekretion; Modulation der intestinalen Absorption
Somatostatin	D-Zellen der Antrum- und Fundusschleimhaut	Intraluminale Nährstoffe und Säure, adrenerge Stimulation, CCK, Gastrin	Somatostatinrezeptor	Hemmung der gastralen Säuresekretion, Hemmung der exokrinen Pankreassekretion

Enterochromaffine Zellen

Die größte Gruppe der hormonproduzierenden Zellen des Intestinaltrakts stellen enterochromaffine Zellen (EC-Zellen) dar. Sie sind im gesamten Intestinaltrakt, vom Magen bis zum Kolon, zu finden. Der Grund für die Reaktion mit Chromaffin ist, dass die Zellen Serotonin (auch 5-Hydroxytryptamin, oder 5-HT genannt) beinhalten, welches ein Aminosäurederivat darstellt. 95 Prozent des Serotonins im Körper wird von den enterochromaffinen Zellen produziert (6). Tabelle 2 verdeutlicht die Effekte des von den EC-Zellen sezernierten 5-HT:

5-HT (Serotonin)	<i>Thrombozytenaggregation</i>
	Propulsiver Effekt auf den Darm
	Verzögerung der Magenentleerung
	Verstärkung von Darmentzündungen
	Steigerung des Ionentransports der intestinalen Schleimhaut
	Mukosale Vasodilatation
	Knochendichtereduktion
	Leberregeneration
	Stimulation der pankreatischen Enzymsekretion
	Viszerale Schmerzmodulation
	Appetitreduktion
	Übelkeit, Erbrechen

Tabelle 2: Effekte von 5-HT. Modifiziert nach Diwakarla, Fothergill (6)

Enterochromaffin-ähnliche Zellen

Eine weitere bedeutende Gruppe bilden die sogenannten enterochromaffin-ähnlichen Zellen (ECL-Zellen). Sie produzieren, speichern und sekretieren Histamin, Chromogranin-A-Derivate wie Pankreastatin, sowie ein weiteres, bisher unidentifiziertes Peptidhormon. Die Stimulation der Zellen erfolgt durch Gastrin und PACAP (Hypophysen-Adenylat-Cyclase-aktivierendes Polypeptid). Eine Suppression wird durch Somatostatin, Galanin und möglicherweise Histamin durch negative Rückkoppelung veranlasst. Der Effekt der ECL-Zellen auf den Magen lässt sich durch die Gastrin-ECL-Zell-Achse erklären: Es erfolgt eine durch Histamin veranlasste Stimulation von Gastrin, welches die Magensäuresekretion anregt (Gastrin-ECL-Zell-Achse), wobei Histamin in den ECL-Zellen wiederum gastrin-kontrolliert ausgeschüttet wird (7).

1.1.2.2 Ghrelin

Das im Jahr 1999 entdeckte Hormon Ghrelin ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Beim Menschen existiert es in Form von Des-Acyl-Ghrelin, welches durch das Enzym Ghrelin-O-Acyltransferase in die acylierte Form umgewandelt werden kann. Beim Acyl-Ghrelin findet sich eine Ser3 n-Octanoylierung, mit der das Hormon die volle Wirkung entfalten kann. Die Ausschüttung von Ghrelin erfolgt in sogenannten X/A like cells, welche 20 Prozent der endokrinen Zellpopulation der Fundusdrüsen ausmachen. Außerdem erfolgt die Ausschüttung im Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon, wobei die Konzentration von proximal nach distal abnimmt. Eine grundlegende Funktion des Hormons ist die Stimulation der Wachstumshormonsekretion. Außerdem spielt Ghrelin eine Rolle bei der Appetitregulation, Blutdrucksenkung und Insulinsekretion. Die Regulation der Ghrelinsekretion wird weitgehend durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Gesteigerte Nahrungsaufnahme, aber auch hohe Blutglucosespiegel führen zu einer Verringerung von Ghrelin, Hunger führt zu einer vermehrten Ghrelinausschüttung (8).

1.2 Akute und chronische Gastritis

Grundsätzlich werden eine akute und eine chronische Form der Gastritis unterschieden. Die Auslöser der akuten Gastritis können exogene Noxen (Alkoholexzesse, Medikamente und Lebensmittelvergiftungen) und Stress (bedingt durch Traumata, Verbrennungen, etc.) sein (9). Die chronische Gastritis weist histologisch ein aus mehrheitlich Lymphozyten und Plasmazellen bestehendes Entzündungszellinfiltrat auf. Bei der teils segmental, fleckförmigen Ausbreitung können anfänglich die oberflächlichen Schleimhautschichten sowie die Magendrüsen betroffen sein. Ist in dieser initialen Phase lediglich die Lamina propria betroffen, so spricht man von einer Oberflächengastritis. In weiterer Folge manifestiert sich die Erkrankung durch eine Destruktion des Drüsenkörpers, welche sich als Atrophie zeigt als die sogenannte chronisch-atrophische Gastritis. Im Endstadium zeigt sich eine komplette Atrophie, wobei Drüsen ganzheitlich fehlen und das Entzündungszellinfiltrat nur mehr gering erscheint. Außerdem kann es zu einer intestinalen Metaplasie kommen, bei der sich die Magendrüsen morphologisch in einen Dünndarmphänotyp umwandeln, was sich als bedeutender Risikofaktor der Entwicklung eines Magenkarzinoms erwiesen hat (10).

Zur Klassifikation der chronischen Gastritis wurde im Jahr 1991 die Sydney Klassifikation publiziert, welche bis heute ein Instrument zur Interpretation von Magenbiopsien darstellt. Diese besteht aus einer endoskopischen und einer anatomisch-pathologischen Komponente. Hinsichtlich der Endoskopie empfehlen die Autoren die Entnahme von zwei Biopsien aus dem Antrum, zwei Biopsien aus dem Fundus und einer aus der Incisura angularis, wobei anschließend fünf histologische Parameter gesucht und bewertet werden: die Dichte des Infiltrats, neutrophile Granulozyten in der Schleimhaut (Aktivität einer Gastritis), Drüsenatrophie, intestinale Metaplasie, sowie eine *H. pylori* Besiedelung. Zusätzlich zu beschreibende histologische Merkmale umfassen Veränderungen des Oberflächenepithels und Schleims, foveoläre Hyperplasie, Lymphfollikelbildung, pseudo-pylorische oder pankreatische Metaplasien, neuroendokrine Zellhyperplasie und Granulome. Anhand der genannten Parameter lässt sich die chronische Gastritis in zwei Formen, eine atrophische und eine nicht-atrophische Form, einteilen. In Bezug auf die pathologische

Komponente basiert die Sydney Klassifikation auf zwei Parametern: der Ätiologie (Ursachen und Risikofaktoren) und der Topographie (Sitz der Läsion und deren Ausdehnung). Je nach Ort und Ausmaß unterscheidet eine mittlerweile überarbeitete Sydney Klassifikation zwischen einer autoimmunen und einer multifokalen chronischen Gastritis. Die anderen Formen der Gastritis (akute, reaktive, lymphozytäre, granulomatöse und eosinophile Gastritis) stammen aus der ursprünglichen Version (11).

1.2.1 Autoimmungastritis

Neben der Gastritis durch *Helicobacter pylori*, welche in der Mehrzahl der Fälle die Ursache für eine chronische Gastritis darstellt, hat sich als weiterer Grund für eine atrophe Korpusgastritis und Achlorhydrie die Autoimmungastritis manifestiert. Zusätzlich zu makroskopischen und mikroskopischen Auffälligkeiten existieren hier Autoantikörper gegen Parietalzellen und/oder Intrinsic Factor (12). Aufgrund der Tatsache, dass das Ziel der Autoimmunreaktion die Parietalzellen des Magens sind, ist die Inflammation und Atrophie bei der Autoimmungastritis auf den Fundus und Corpus des Magens limitiert, da jene Zellen im Antrum fehlen (13).

1.2.1.1 Epidemiologie

Daten hinsichtlich der Erkrankungsinzidenz sind kaum verfügbar, da die meisten Patienten aufgrund der unspezifischen Symptome oft über Jahre asymptomatisch bleiben (13). Mehrere Studien suggerieren, dass die Autoimmungastritis unterdiagnostiziert ist und das am einfachsten zu beurteilende klinische Zeichen – die perniziöse Anämie – oft erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium erkannt wird (14, 15). Ähnlich wie andere Autoimmunerkrankungen, tritt die Autoimmungastritis häufiger bei Frauen als bei Männern auf (3:1). Die geschätzte Prävalenz liegt bei 2 Prozent in der dritten und bei 12 Prozent in der achten Lebensdekade (16).

1.2.1.2 Pathogenese

Aus genetischer Prädisposition und externen Umweltfaktoren resultierende immunologische Dysregulationen bringen sensibilisierte T-Lymphozyten und Autoantikörper gegen die H⁺/K⁺ ATPase der Parietalzellen und den Intrinsic Factor mit sich. Durch den nicht-selbstlimitierenden Prozess der Antikörpermedierten Zerstörung von Parietalzellen ergibt sich außerdem ein, möglicherweise Lymphozyten-mediierter Untergang der Magen-Hauptzellen. Im fortgeschrittenen Stadium besteht meist eine atrophische, metaplastische Corpusschleimhaut, wobei es zur Achlorhydrie kommt (14, 17). Durch die Antikörper gegen Intrinsic Factor wird die Vitamin B12 Absorption beeinträchtigt, wodurch ein Cobalaminmangel entsteht. Dieser manifestiert sich als megaloblastäre bzw. perniziöse Anämie (18).

1.2.1.3 Klinisches Bild

Der Verdacht auf eine Autoimmungastritis besteht oft durch Auffälligkeiten in hämatologischen Befunden, seltener durch das Vorhandensein gastrointestinaler Symptome. In einer Studie von Carabotti et al. wurden über 300 Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis auf spezifische Auffälligkeiten getestet. Assoziationen umfassen perniziöse Anämie, Eisenmangelanämie, Antikörper (Parietalzell-Antikörper und/oder Antikörper gegen Intrinsic Factor), Autoimmunerkrankungen und Helicobacter pylori Infektionen (19). Unter den assoziierten Autoimmunerkrankungen kommt die Autoimmunthyreoiditis mit Abstand am häufigsten vor. Signifikante Assoziationen bestehen mit Vitiligo, Alopezie, Zöliakie, Myasthenia gravis und Autoimmunhepatitis (14). Nur die Hälfte der in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten wies gastrointestinale Symptome auf, welche häufiger den oberen GI-Trakt und seltener den unteren bzw. beide Abschnitte betroffen haben. Die Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts umfassten Dyspepsie (ähnlich dem Postprandialen Distress Syndrome (PDS) oder dem Epigastric Pain Syndrome (EPS)), eine gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit und Erbrechen. Unter den Patientinnen und Patienten mit Beschwerden im unteren Gastrointestinaltrakt

wurden das funktionelle abdominale Schmerzsyndrom, Reizdarmsyndrom, funktionelle Obstipation, funktionelle Diarrhoe und funktionelle Flatulenzen angegeben (19).

1.2.1.4 Diagnostik

Zur Diagnose der Autoimmungastritis dienen sowohl der serologische Nachweis von Autoantikörpern gegen Parietalzellen und/oder Intrinsic Factor, als auch die histologische Untersuchung der Magenschleimhaut im Rahmen der Endoskopie (14). Anti-Parietalzell-Antikörper können sich jedoch auch bei etwa 8-20% der gesunden Population zeigen, wovon ein Teil dieser seropositiven Population niemals eine Autoimmungastritis entwickelt (20). Es ist bekannt, dass Anti-Parietalzell-Antikörper eine hohe Sensitivität (etwa 80 Prozent), aber eine niedrige Spezifität bei perniziöser Anämie aufweisen. Antikörper gegen Intrinsic Factor zeigen eine geringere Sensitivität (etwa 50 Prozent), besitzen jedoch eine höhere Spezifität in der Diagnostik der perniziösen Anämie (21). Der Spiegel der Anti-Parietalzell-Antikörper und das Ausmaß der durch die Achlorhydrie entstehenden Hypergastrinämie korrelieren mit der Intensität der entzündlichen Beteiligung der Schleimhautdrüsen. Die Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper korrelieren positiv mit der Schleimhautatrophie. Durch den Verlust von Haupt- und Nebenzellen der Magenschleimhaut kommt es zu einer fortschreitenden Verminderung an Pepsinogen 1 (PG1), wobei der Pepsinogen 2 (PG2)-Spiegel unverändert bleibt, da dieses von den unbeeinträchtigten Antrumdrüsen ausgeschüttet wird. Die PG1/PG2 Ratio ist somit reduziert, was gemeinsam mit der Hypergastrinämie das typische serologische Profil eines an Autoimmungastritis erkrankten Patientinnen und Patienten charakterisiert (14).

Bei der histologischen Abklärung zeigt sich eine große Bandbreite an Läsionen, welche von einer anfangs geringen Schleimhautinflammation bis zu einer schweren atrophischen Korpusgastritis reichen. Üblicherweise sind lediglich die Fundus- und Corpusdrüsen betroffen. Da eine Autoimmungastritis jedoch auch kombiniert mit anderen Erkrankungen der Magenschleimhaut, wie zum Beispiel der H.pylori-Infektion, auftritt, kann begleitend eine Antrumgastritis vorhanden sein. In Abwesenheit einer H.pylori-Infektion sollte die Antrummucosa unbeeinträchtigt sein.

sein und ein normales Epithel aufweisen. Möglich wäre hier eine reaktive Gastropathie im Antrum aufgrund einer foveolären Hyperplasie. Bei Fortschreiten der Atrophie erscheint die Schleimhaut des Fundus und Korpus aufgrund des ungleichmäßigen Verlusts der Drüsen unregelmäßig abgeflacht und kann pseudopolypoid erscheinen. Biopsien müssen während der Gastroskopie sowohl im polypoid-, als auch im nicht-polypoid-aussehenden Bereich entnommen werden (14). Typische histologische Merkmale verändern sich im Verlauf der Erkrankung. Im Früh-End-Stadium finden sich Lymphozyten- und Plasmazellinfiltrationen der Drüsen akzentuiert im tieferen, glandulären Bereich. Fundus- und Corpusdrüsen werden zerstört und die Parietalzellen zeigen eine pseudohypertrophische Veränderung. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer diffusen lymphoplasmatischen Infiltration der Lamina propria mit deutlicher Atrophie. Das Erkrankungsendstadium manifestiert sich in einem Rückgang oder gänzlichem Fehlen der Drüsen, wobei sich als Vorstufe davon ein metaplastischer Vorgang erkennen lässt (13).

Zur Diagnostik einer Autoimmungastritis im Frühstadium der Erkrankung könnte eine Messung der Magensäure hilfreich sein, da die histologischen Veränderungen anfangs nur sehr gering erscheinen, die Hypo- bzw. Achlorhydrie jedoch schon früher zum Vorschein kommt (13). Über die Jahre wurde eine Reihe an invasiven und nicht-invasiven Methoden zur Messung der Magensäure gefunden. Die Messung der Magensäure im Rahmen der Gastroskopie ist aufgrund der Invasivität und Unbehaglichkeit für Patientinnen und Patienten derzeit nur speziellen Fragestellungen vorbehalten. Da die Magensäuresekretion ein wichtiges Element des physiologischen und pathologischen Zustand des Magens darstellt, würde die Möglichkeit der nicht-invasiven Messung einen wichtigen Bereich im klinischen und experimentellen Setting bedienen. Weitere Versuche, bereits existierende nicht-invasive Methoden zur Messung der Magensäure zu verbessern, bzw. neue Methoden zu finden wären durchaus angebracht (22).

Als verlässlichste diagnostische Methode gilt derzeit die Biopsie der Magenschleimhaut mit anschließender histologischer Untersuchung der Biopsate. Die Interpretation der histologischen Ergebnisse kann durch eine starke

Inflammation limitiert sein. Auch sehr frühe Stadien der Autoimmungastritis können sich histologisch schwer erkenntlich zeigen. Es gibt jedoch Hinweise, die zur Erkennung von Frühstadien dienen können: Lymphozyten- und Plasmazellinfiltrate in der Lamina propria, fokale Atrophien der Drüsenschleimhaut mit pseudopylorischer oder intestinaler Metaplasie, Pseudohypertrophie der Parietalzellen, sowie eine ECL-Zell Hyperplasie (23).

1.2.1.5 Management

Die hohe Bedeutung von Screening, Frühdiagnostik und Behandlung begründet sich durch die Komplikationen, welche eine Autoimmungastritis mit sich bringt. Hierbei sind vor allem die Eisenmangelanämie, die perniziöse Anämie, sowie die Entwicklung von Karzinoiden und Adenokarzinomen des Magens zu erwähnen. Im Management von Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis sollte jährlich Gastrin, Eisen, Vitamin B12 sowie ein Blutbild erhoben werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einem laborchemisch erhobenen Vitamin B12 Mangel, einem Eisenmangel oder einer perniziösen Anämie ist eine Supplementierung indiziert. Die Notwendigkeit einer endoskopischen Observanz ist derzeit umstritten. Eine zumindest einmalige endoskopische Untersuchung inklusive der Entnahme von Biopsien ist bei Patientinnen und Patienten mit Parietalzellantikörpern, Eisenmangelanämie, perniziöser Anämie und erhöhten Gastrinlevels jedoch empfohlen (24). Rugge et al. empfehlen eine Surveillance in Abhängigkeit vom OLGA Score bis zu jährlich bei Stadium III und IV (25).

1.2.1.6 Perniziöse Anämie

Eine der charakteristischen Manifestationen der atrophischen Autoimmungastritis in fortgeschrittenem Stadium stellt die perniziöse Anämie dar (23), welche im Rahmen der beeinträchtigten Vitamin B12 Absorption durch bestehende Antikörper gegen Intrinsic Factor entsteht (18). Die Prävalenz der perniziösen Anämie in der Gesamtpopulation beträgt in etwa 0.1 Prozent und steigt bei über 60-jährigen auf etwa 2 Prozent (26), gleich verteilt in allen Populationen (27). Laborchemisch zeigt sich eine megaloblastäre Anämie. Die klinische Präsentation

umfasst Symptome wie Müdigkeit, Blässe, Parästhesien, Inkontinenz, Psychosen und allgemeine Schwäche (28). Eine der bedeutendsten neurologischen Manifestationen ist die funikuläre Myelose, von der die lateralen und posterioren Säulen des Hals- und oberen Thoraxsegments des Rückenmarks betroffen sind. Klinische Symptome sind sensorische Abnormalitäten wie der Verlust von Vibrations- und Positionsempfinden, zusammen mit distalen Parästhesien. Eine weitere neurologische Manifestation der perniziösen Anämie ist die periphere Neuropathie mit Symptomen wie Parästhesien und Taubheit der unteren Extremitäten. Zusätzlich werden auch neuropsychiatrische Zustände, wie Manien, Depressionen, Zwangsstörungen, Psychosen und Demenz mit der perniziösen Anämie assoziiert. Die dem zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen sind bis heute nicht vollständig exploriert. Als gastrointestinale Manifestation eines Cobalaminmangels zeigt sich gelegentlich eine atrophische Glossitis, welche sich klinisch durch ein Brennen der Zunge manifestiert (23).

1.3 Magenmikrobiom bei chronischer Gastritis

Obwohl der menschliche Magen ursprünglich als steril angenommen wurde zeigte sich, dass diverse Bakterien im Magen überleben können. Eine Atrophie der Magenschleimhaut führt zum Untergang von Parietalzellen, resultierend in einer Hypochlorhydrie. Die mit atrophischer Gastritis verbundene Hypochlorhydrie ist mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms und noch häufiger mit der Entstehung eines neuroendokrinen Tumors des Magens assoziiert. Allerdings wurde gezeigt, dass eine dauerhafte Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren zwar ebenfalls zu einer Hypochlorhydrie, jedoch zu keinem gesteigerten Karzinomrisiko führt. Deshalb existiert vermutlich ein Ko-Faktor, welcher einen steigernden Effekt auf das Karzinomrisiko hat. Dieser Ko-Faktor könnte die Beschaffenheit des Magenmikrobioms sein (29).

1.3.1 Das Magenmikrobiom bei Autoimmungastritis

In einer Studie von Parsons et al. (29) wurde das Magenmikrobiom von Patientinnen und Patienten mit *Helicobacter-pylori*-Infektion, *Helicobacter-pylori*-

induzierter Atrophie der Magenschleimhaut, Patientinnen und Patienten unter PPI Therapie und Patienten mit autoimmun-induzierter Atrophie mit dem Mikrobiom von magengesunden Patientinnen und Patienten verglichen. 23 bekannte Bakterien-Phyla wurden ermittelt, wobei es sich hauptsächlich um Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria und Cyanobacteria handelte. Bacteroidetes, gefolgt von Proteobacteria und Firmicutes waren in der gesunden Magenschleimhaut am gängigsten. Proben von mit PPI therapierten Patientinnen und Patienten enthielten mehr Firmicutes und weniger Bacteroidetes. Die Proben mit *H. pylori* Gastritis und *H. pylori*-induzierter atropher Gastritis waren von Proteobacteroides dominiert. Proben von Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis beinhalteten den größten Anteil an Firmicutes, verglichen mit allen anderen Untersuchungsgruppen. Bei der Gruppe mit atropher Autoimmungastritis stellten sich Streptokokken mit einem Anteil von 38% als die dominanteste Gruppe heraus. Auf die vorherrschende Gruppe der Streptokokken folgten Prevotellaceae (9%), Flavobacteriaceae (7%), Campylobacteriaceae (7%), Enterobacteriaceae (5%) und Pasteurellaceae (5%). Generell wiesen die Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis einen höheren Anteil an Streptokokken als alle anderen untersuchten Gruppen auf, zudem die Versuchsgruppe mit Autoimmungastritis die einzige war, bei welcher nicht nur Verschiebungen der Bakterienverhältnisse, sondern auch komplette Verluste (*Arthrobacter*, *Cupriavidus* und *Sneathia*) oder Neuzuwächse (*Gemella* und *Ruminococcus*) zum Vorschein kamen (29).

1.4 Autoimmungastritis und *Helicobacter pylori*

Die Autoimmungastritis unterscheidet sich sowohl ätiologisch als auch histologisch von der chronischen Gastritis durch eine *Helicobacter pylori* Infektion (Typ-B Gastritis). Die Typ-B Gastritis ist hauptsächlich im Antrum lokalisiert, wogegen sich die Typ-A Gastritis auf den Corpus und Fundus beschränkt. Trotz allem existiert eine Sonderform der Autoimmungastritis, welche sich bei genetisch prädisponierten Patientinnen und Patienten während einer *Helicobacter-pylori*-Infektion entwickeln kann. Die Tatsache, dass bei 20 bis 30 Prozent der *Helicobacter-pylori*-infizierten Patientinnen und Patienten Anti-

Parietalzellantikörper gefunden wurden und umgekehrt auch bei Patientinnen und Patienten mit Anti-Parietalzell-Antikörpern Anti-Helicobacter-pylori-Antikörper vorhanden waren, lässt einen Zusammenhang zwischen H. pylori und einer Autoimmunerkrankung des Magens vermuten. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer Helicobacter-pylori-Infektion und der Autoimmungastritis bleibt jedoch nach wie vor umstritten. Zu beachten wäre außerdem, dass das H. pylori Bakterium in der initialen Phase der Autoimmungastritis vorhanden sein kann, dieses im atrophischen Stadium der Erkrankung aufgrund Hypochlorhydrie und der Schleimhautdestruktion jedoch nicht überleben kann (16).

1.5 Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen

Möglicherweise ist die Autoimmungastritis mit anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Eine Studie, die 2016 von Kalkan und Soykan (30) durchgeführt wurde, untersuchte die Faktoren, welche die Assoziation zwischen der Autoimmungastritis und anderen Autoimmunerkrankungen beeinflussen. Mehr als 50 Prozent unter 320 Testpersonen mit Autoimmungastritis wiesen begleitend andere Autoimmunerkrankungen auf, wobei die Autoimmunthyreoiditis die Häufigste war. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass eine Assoziation von anderen Autoimmunerkrankungen mit einer Autoimmungastritis durchaus gegeben sein kann (30).

1.5.1 Autoimmungastritis und Autoimmunthyreoiditis

Die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis wird auf 5 Prozent der Gesamtpopulation geschätzt (31). Eine Assoziation der Autoimmungastritis, welche viel seltener in Erscheinung tritt (lediglich 5 Prozent aller chronischen Gastritiden), mit der Hashimoto-Thyreoiditis wurde bereits in den Jahren um 1960 untersucht, erwies sich als gegeben und erhielt die Bezeichnung „thyrogastrisches Syndrom“. Beim autoimmunbedingten polyglandulären Syndrom Typ IIIb, in welchem die Autoimmunthyreoiditis die zentrale Rolle spielt, wurde in weiterer Folge auch die Assoziation mit der Autoimmungastritis inkludiert. Nicht nur die Tatsache, dass die Schilddrüse und der Magen einige embryonale und biochemische

Gemeinsamkeiten besitzen, sondern auch Ähnlichkeiten der mutmaßlichen Pathomechanismen charakterisieren das thyrogastrische Syndrom. Klinisch pathologische Aspekte dieser Assoziation sind der Malabsorption von Eisen und Thyroxin zuzuschreiben. In den vergangenen Jahren wurde außerdem darüber berichtet, dass eine adäquate Magensäuresekretion mit der gastrointestinalen Aufnahme der weltweit pharmazeutisch verwendeten Form von Thyroxin (Sodium Levothyroxin, T4) vergesellschaftet ist. Bei Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen des Magens, wie beispielsweise einer Helicobacter-pylori-Infektion, einer chronischen (atrophen) Gastritis, einer permanenten Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren etc. wurde eine höhere notwendige therapeutische Thyroxindosis beobachtet. All diese Zustände sind gekennzeichnet durch eine Veränderung des physiologischen pH-Werts im Magen, welcher folglich möglicherweise die Thyroxinabsorption im Dünndarm durch Änderung des Ionisationsstatus beeinflussen könnte. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Bestehen einer Kombination aus Eisenmangelanämie und einer Thyroxin-Malabsorption ein, nicht selten vorkommendes, thyrogastrisches Syndrom in Betracht zu ziehen ist und an eine Anpassung des klinisch diagnostischen Setups gedacht werden sollte (32).

1.5.2 Autoimmungastritis und Diabetes Mellitus Typ I

Bisherige Studien zeigten eine hohe Prävalenz an Parietalzellantikörpern bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Um die klinische Signifikanz der Existenz von Parietalzellantikörpern bei besagten Patientinnen und Patienten zu überprüfen wurde eine Studie durchgeführt, in welcher die Manifestation einer Autoimmungastritis bei PCA-positiven und PCA-negativen Typ 1 Diabetikern verglichen wurde. Als Ergebnis präsentierte sich bei 13 von 14 PCA-positiven Patientinnen und Patienten eine Autoimmungastritis im Gegensatz zu einem signifikant niedrigeren Anteil (9 von 16) in der PCA-negativen Gruppe, woraus eine Screeningempfehlung für Typ 1 Diabetiker mit existenten Parietalzellantikörpern resultierte (33).

1.6 Neoplasien des Magens

Über einen Zusammenhang zwischen der Autoimmungastritis und Neoplasien des Magens wurde bereits in zahlreichen Studien berichtet. Das Endstadium der Autoimmungastritis, welches sich durch intestinale Metaplasien mit Dysplasien der Corpus- und Fundusschleimhaut und Hyperplasien der chromaffinen Zellen charakterisiert, wird als Vorläuferläsion betrachtet. Die Autoimmungastritis wurde mit der Entwicklung zweier unterschiedlicher Magen-neoplasien in Beziehung gesetzt: Magenkarzinom vom intestinalen Typ und Karzinoid Typ 1. Aktuelle Recherchen haben gezeigt, dass eine Transformation der Autoimmungastritis in genannte Neoplasien des Magens in etwa bei 10 Prozent auftritt, und die Erkrankung daher als Präneoplasie bezeichnet werden soll. Studien, wobei in einer über 4,5 Millionen erwachsener Männer in den Vereinigten Staaten (34) und in einer anderen etwa 9 Millionen Einzelpersonen in Schweden (35) untersucht wurden, haben ergeben, dass Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis bzw. perniziöser Anämie ein dreifach gesteigertes Risiko für Neoplasien des Verdauungstrakts aufweisen. Die Patientinnen und Patienten waren nicht nur von Adenokarzinomen und Karzinoiden des Magens betroffen, sondern auch von Karzinomen des Dünndarms und Ösophagus (16).

1.7 Fragestellung und Hypothese der Arbeit

Das Hauptziel der vorliegenden Studie war, eine Veränderung des Body Mass Index bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis im Vergleich zu Kontrollen zu überprüfen, was die Wichtigkeit von Ghrelin in der Adipositaspathogenese unterstützen könnte. Außerdem wurden zusätzlich auch andere Parameter erhoben, um sekundäre Fragestellungen nach bestehenden Zusammenhängen zwischen atrophischer Autoimmungastritis und anderen Erkrankungen zu erheben bzw. bereits vorhandene Daten widerzuspiegeln.

Wir haben angenommen, dass

- eine Reduktion der Ghrelinproduktion durch die Destruktion der Parietalzellen zu einem verminderten Hungergefühl und folglich zu einer Reduktion des BMI führt.
- ein positiver Zusammenhang zwischen der Autoimmungastritis und anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 1 und einer Autoimmunthyreopathie besteht. Diese Annahme basiert auf bereits vorhandenen Daten.

2 Material und Methoden

Die retrospektive Datenanalyse konnte anhand einer erhobenen Liste von Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis durchgeführt werden.

Die relevanten Patientinnen und Patienten wurden über eine MEDOCS-Recherche identifiziert. Bei MEDOCS handelt es sich um ein Kommunikations- und Informationsnetzwerk für das Universitätsklinikum Graz und die steirischen Landeskrankenhäuser. Hierbei wurde nach Patienten und Patientinnen des Universitätskrankenhauses Graz im Zeitraum von 2004 bis 2017 mit für uns relevanten Diagnosen („Autoimmungastritis“, „Autoimmun Gastritis“, „Typ A Gastritis“, „Atrophe Gastritis“ oder „Perniziöse Anämie“) bzw. relevanten Stichworten in den Befunden des Institutes für Pathologie („Autoimmungastritis“, „Autoimmun Gastritis“, „Typ A Gastritis“, „Atrophe Gastritis“, „Perniziöse Anämie“ oder „ECL-Zell-Hyperplasie“) gesucht. 920 dieser Patientinnen und Patienten wurden vom Universitätsklinikum Graz im Beobachtungszeitraum behandelt.

Eingeschlossen wurden von den 920 relevanten Patientinnen und Patienten jene, welche entweder in die von uns definierte Gruppe „gesicherte Autoimmungastritis“ oder in jene mit „potentieller Autoimmungastritis“ fielen. Die Zuteilung zur Gruppe mit gesicherter Autoimmungastritis erfolgte bei histologisch gesicherter AIG, bei einem histologischen Bild vereinbar mit AIG kombiniert mit positiven PCA oder Vitamin B12-Mangel, bei histologisch gesicherter atropher Gastritis kombiniert mit positiven PCA und Vitamin B12-Mangel, sowie bei H. pylori-Gastritis mit sekundärer Autoimmunität. Als Patientinnen und Patienten mit potentieller Autoimmungastritis wurden jene mit histologisch gesicherte atropher Gastritis kombiniert mit entweder positiven PCA oder Vitamin B12-Mangel, jene mit histologisch gesicherte atropher Gastritis bei negativen PCA, jene mit histologisch mit einer AIG vereinbarem Bild jedoch negativer PCA und ohne bzw. nicht erhobenem Vitamin B12-Mangel, jene mit positiven PCA kombiniert mit chronischer Corpusgastritis, jene mit positiven PCA ohne histologisch nachweisbarer AIG, jene mit positiven PCA und Vitamin B12-Mangel ohne vorhandener Histologie und jene mit histologischem Bild verdächtig auf H. pylori-Gastritis mit sekundärer Autoimmunität bezeichnet. Anschließend erfolgte eine

tabellarische Zusammenfassung der Daten aller relevanten Patientinnen und Patienten in einer Excel-Tabelle, sowie die Auswertung der Daten.

Von 920 Patientinnen und Patienten wurden 620 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, welche nicht die von uns im Vorfeld definierten Kriterien einer entweder gesicherten Autoimmungastritis oder einer potentiellen Autoimmungastritis erfüllen konnten. Sämtliche Daten wurde durch Zahlencodes verschlüsselt, um eine Rückverfolgung der Daten unmöglich zu machen.

Parallel zur Testgruppe erfolgte die Erstellung einer Excel-Tabelle mit Kontrollpatienten und -patientinnen, bei welchen eine Veränderung der Magenschleimhaut im Sinne einer Gastritis jeglicher Form bzw. eines Malignom des Magens histologisch ausgeschlossen wurde. Die relevanten Kontrollen wurden ebenfalls durch eine MEDOCS-Recherche identifiziert, in die Patienten und Patientinnen eingeschlossen wurden, von welchen zwischen 2004 und 2017 Probiopsien der Magenschleimhaut an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des LKH Graz entnommen wurden. Für die MEDOCS-Suchanfrage wurden folgende Begriffe verwendet: „unauffällig Antrumschleimhaut und/oder unauffällig Corpusschleimhaut und/oder unauffällig Corpusmukosa und/oder unauffällig Antrumukosa und/oder unauffällig Magenschleimhaut“, „Magenmukosa vom Antrumtyp ohne pathologische Veränderungen“, „Magenmucosa vom Antrumtyp ohne pathologische Veränderungen“, „Magenmucosa (Antrum) ohne pathologische Veränderungen“, „Magenmukosa vom Corpustyp ohne pathologische Veränderungen“, „Magenmucosa vom Corpustyp ohne pathologische Veränderungen“, „Magenmucosa (Corpus) ohne pathologische Veränderungen“. Daraufhin wurden 1456 Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt. Ausgewählt wurde anschließend eine der Testgruppe im durchschnittlichen Alter und Anteil der Geschlechter entsprechende Kontrollgruppe.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 31-217 ex 18/19) genehmigt.

Die Beurteilung der Krankheitsmanifestation im Magen erfolgte durch Durchsicht der histopathologischen Biopsiebefunde. Zusätzliche Erkrankungen wurden aus bestehenden Arztbriefen entnommen und ein vorhandener Vitamin B12 Mangel sowie das Vorhandensein von Parietalzellantikörpern wurde im Rahmen der Durchsicht von archivierten Laborbefunden erhoben. Die Dokumentation der Körpergröße und des Gewichts der Patientinnen und Patienten konnte zu einem großen Teil aus Pflegeanamnesen, sowie zu einem kleineren Teil aus Anästhesiebögen und Arztbriefen entnommen werden. Hierbei wurde angestrebt, das aktuellste Gewicht zu erfassen, um das Follow-Up größtmöglich zu halten.

Die Auswertung der verschlüsselten Daten erfolgte mit SPSS. Hierbei wurden alle intervallskalierten Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet und anschließend mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Daten auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Bei allen nominalen Datensätzen wurde eine Chi-Quadrat-Test angewendet, um statistisch signifikante Zusammenhänge aufzuzeigen. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% festgesetzt.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Basischarakteristika

Charakteristik	Gruppe mit AIG (Testgruppe)	Gruppe ohne AIG (Kontrollgruppe)	p
n	300	320	
weiblich/männlich	199/101	167/153	<0.001
Alter in Jahren ($M^1 \pm SD^2$)	70 \pm 18	68 \pm 6	< 0.001
Größe in cm ($M \pm SD$)	167 \pm 9	170 \pm 9	0.004
BMI ($M \pm SD$)	25,3 \pm 4,7	25,6 \pm 4.7	0.224
Gewicht in kg ($M \pm SD$)	71 \pm 15	74 \pm 16	0.006
Patientinnen und Patienten mit sicherer Autoimmungastritis ³	194		
Patientinnen und Patienten mit potentieller Autoimmungastritis ⁴	106		
H. pylori-positive Patienten ⁵	16	0	<0.001
Patientinnen und Patienten mit ECL-Zell-Hyperplasie	77	0	<0.001
Patientinnen und Patienten mit NET	35	0	<0.001
Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom	10	0	0.001
Patientinnen und Patienten mit	27	0	<0.001

¹ Mittelwert (mean)

² Standardabweichung (Standard deviation)

³ Folgende Kriterien wurden festgelegt, um Patientinnen und Patienten als solche mit sicherer Autoimmungastritis zu klassifizieren:

- Histologisch gesicherte AIG
- Histologisches Bild vereinbar mit AIG, kombiniert mit positiven PCA oder Vitamin B12-Mangel
- Histologisch gesicherte atrophe Gastritis, kombiniert mit positiven PCA und Vitamin B12-Mangel
- H.pylori-Gastritis mit sekundärer Autoimmunität, kombiniert mit positiven PCA

⁴ Folgende Kriterien wurden festgelegt, um Patientinnen und Patienten als solche mit potentieller Autoimmungastritis zu klassifizieren:

- Histologisch gesicherte atrophe Gastritis, kombiniert mit positiven PCA oder Vitamin B12-Mangel
- Histologisch gesicherte atrophe Gastritis, PCA negativ
- Histologisches Bild vereinbar mit AIG, jedoch PCA und Vitamin B12-Mangel negativ oder nicht erhoben
- Positive PCA, kombiniert mit chronischer Corpusgastritis
- Positive PCA, histologisch jedoch keine AIG nachweisbar
- Positive PCA und Vitamin B12-Mangel, Histologie nicht vorhanden
- Histologisches Bild verdächtig auf H. pylori-Gastritis mit sekundärer Autoimmunität

⁵ 17 Patienten innerhalb der Testgruppe wurden nicht auf Helicobacter pylori getestet.

Perniziöser Anämie			
Diabetes Mellitus Typ 1	12	5	0.099
Diabetes Mellitus Typ 2	39	32	0.117
Autoimmunthyreopathie	40	10	<0.001
Andere Autoimmunerkrankungen ⁶	9	5	0.229
Zöliakie	4	3	0.641
Patientinnen und Patienten mit Malignomen (außer Magenkarzinoid Typ 1 und Magenkarzinom)	59	90	0.015
KHK	56	40	0.034
Vitamin B12 Mangel (ja/nein) ⁷	64/84	10/81	<0.001
Antikörper gegen Parietalzellen (PCA) (positiv/negativ)	110/16 ⁸		

Tabelle 3: Vergleich der Basischarakteristika von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller Autoimmungastritis mit den Basischarakteristika der Kontrollgruppe

3.2 Patientinnen/Patienten und Kontrollen

In die Studie wurde 300 Patientinnen und Patienten mit sicherer bzw. potentieller Autoimmungastritis einbezogen. Das mittlere Alter der Testgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung beträgt 70 ± 18 mit einem minimalen Alter von 17 und einem maximalen Alter von 109^{*} Jahren. Die Frauen/Männer-Rate beträgt 1.95 : 1, die durchschnittliche Körpergröße der Patientinnen und Patienten in der Testgruppe 167 ± 9 cm und das durchschnittliche Gewicht 71 ± 15 Kilogramm. Unter den Testpatienten und -patientinnen wurden 194 Personen mit sicherer Autoimmungastritis und 106 Personen mit potentieller Autoimmungastritis klassifiziert.

⁶ Autoimmunbedingte Erkrankungen, außer Diabetes Mellitus Typ 1, Autoimmunthyreopathie und Zöliakie.

⁷ Innerhalb der Testgruppe wurde bei 152 Patientinnen und Patienten und innerhalb der Kontrollgruppe bei 229 Patientinnen und Patienten der Vitamin B12 Wert nicht bestimmt.

⁸ Bei 174 Patienten innerhalb der Testgruppe wurden keine Parietalzell-Antikörper bestimmt.

^{*} Ein Versterben der Patienten außerhalb der Klinik wurde nicht berücksichtigt.

Zusätzlich wurden 330 Kontrollpatienten und -patientinnen mit einem mittleren Alter von 68 ± 6 zwischen 56 und 80 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Frauen/Männer-Rate beträgt 1.09 : 1. In der Kontrollgruppe beläuft sich die durchschnittliche Körpergröße auf 170 ± 9 und das durchschnittliche Gewicht auf 74 ± 16 .

3.3 Body Mass Index

Bei der Analyse des BMI hat sich zwischen der AIG-positiven (Patientinnen und Patienten mit sicherer oder potentieller AIG) und der AIG-negativen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p = 0.224$) gezeigt (siehe Abbildung 4). Gleiches gilt für die Gegenüberstellung der Gruppe mit sicherer AIG und der Kontrollgruppe ($p = 0.172$) (siehe Abbildung 5). Auch bei weiteren Vergleichen der beiden Gruppen mit Unterteilung nach Geschlecht (siehe Abbildungen 6 bis 9) hat sich weder bei einem Vergleich von AIG-positiven und Kontrollpatientinnen und -patienten (männlich: $p = 0.116$, weiblich: $p = 0.722$), noch bei einem Vergleich von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG und der Kontrollgruppe (männlich: $p = 0.159$, weiblich: $p = 0.978$) ein signifikanter Unterschied gezeigt.

Bei einer Unterteilung in über 64 Jährige und unter 65 Jährige hat sich weder bei einem Vergleich der AIG-positiven Patientinnen und Patienten mit der Kontrollgruppe (über 64 Jahre: $p = 0.323$, unter 65 Jahre: $p = 0.293$), noch bei einem Vergleich der Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG und der Kontrollgruppe (über 64 Jahre: $p = 0.099$, unter 65 Jahre: $p = 0.715$) ein signifikanter Unterschied gezeigt.

Auch bei einem Vergleich der Gruppen mit und ohne Malignom haben sich weder bei einer Gegenüberstellung der AIG-positiven Gruppe (sichere und potentielle AIG) und der Kontrollgruppe (mit Malignom: $p = 0.669$, ohne Malignom: $p = 0.069$), noch bei der Gegenüberstellung der Gruppe mit sicherer AIG und der Kontrollgruppe (mit Malignom: $p = 0.967$, ohne Malignom: $p = 0.087$) signifikante Unterschiede im BMI gezeigt.

Bei einem Vergleich der Gruppe mit sicherer AIG und jener mit potentieller AIG haben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gezeigt.

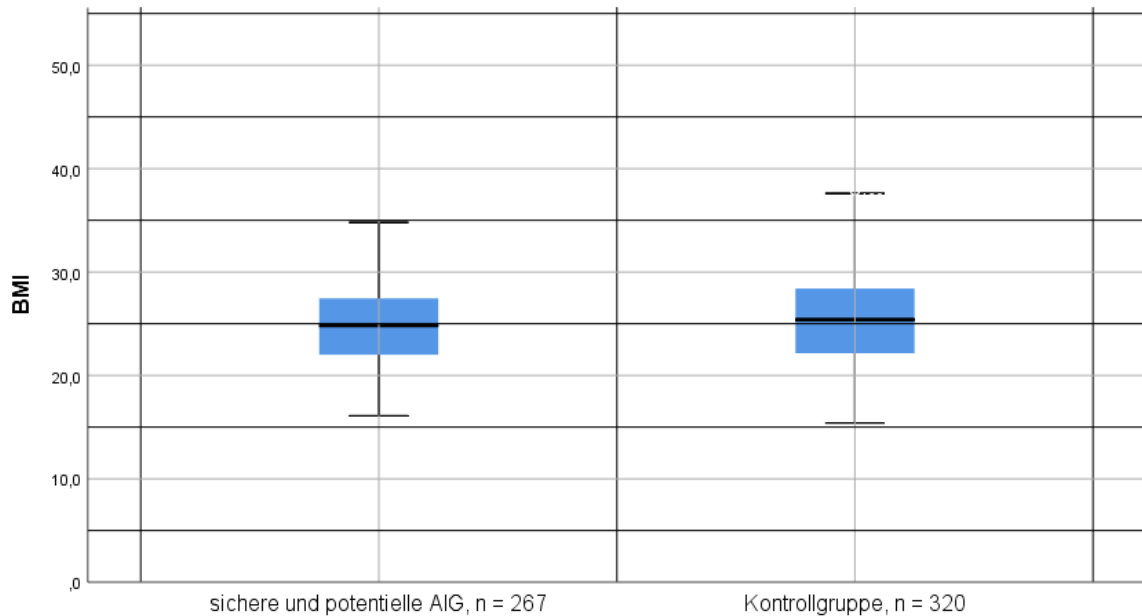


Abbildung 4: Gegenüberstellung des BMI von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG⁹ (AIG-positiv) und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.224$

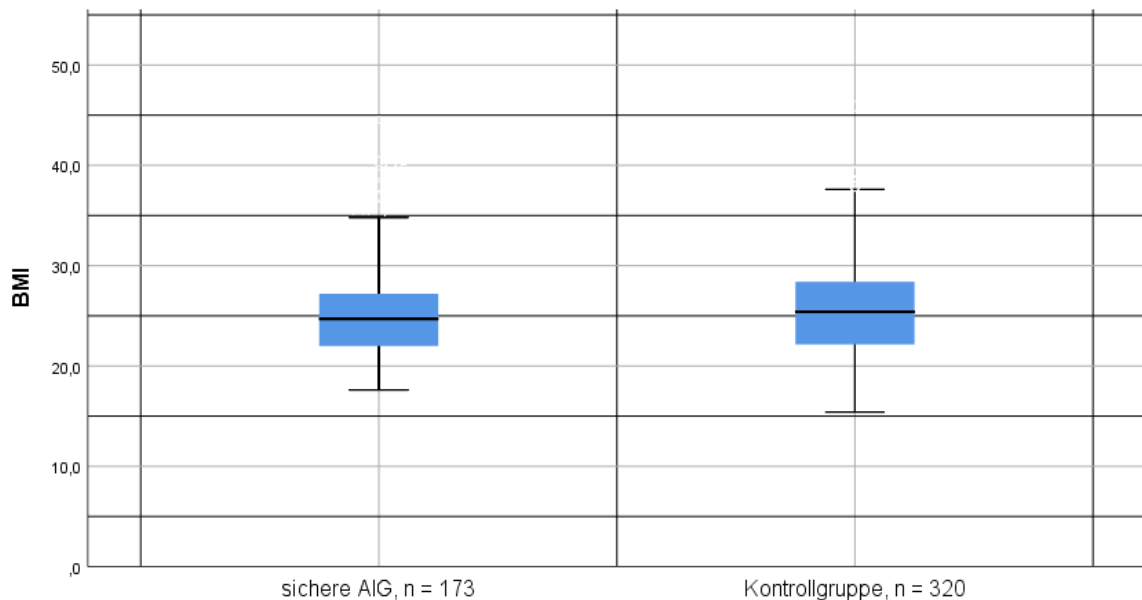


Abbildung 5: Gegenüberstellung des BMI von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG¹⁰ und Patientinnen und Patienten ohne AIG, $p = 0.127$

⁹ Von 300 Patientinnen und Patienten mit sicherer oder potentieller AIG mussten hier 33 Personen aufgrund von fehlenden Daten zu Gewicht und/oder Körpergröße ausgeschlossen werden.

¹⁰ Von 194 Patientinnen und Patienten mit sicherer oder potentieller AIG mussten hier 21 Personen aufgrund von fehlenden Daten zu Gewicht und/oder Körpergröße ausgeschlossen werden.

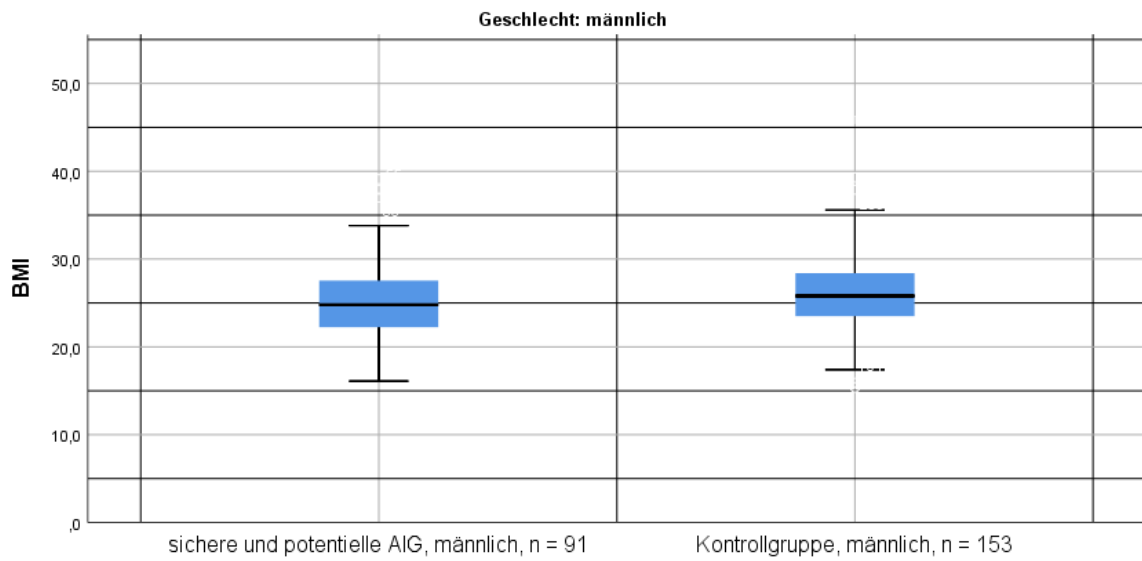


Abbildung 6: Gegenüberstellung des BMI von männlichen Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.116$



Abbildung 7: Gegenüberstellung des BMI von weiblichen Patientinnen mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.722$

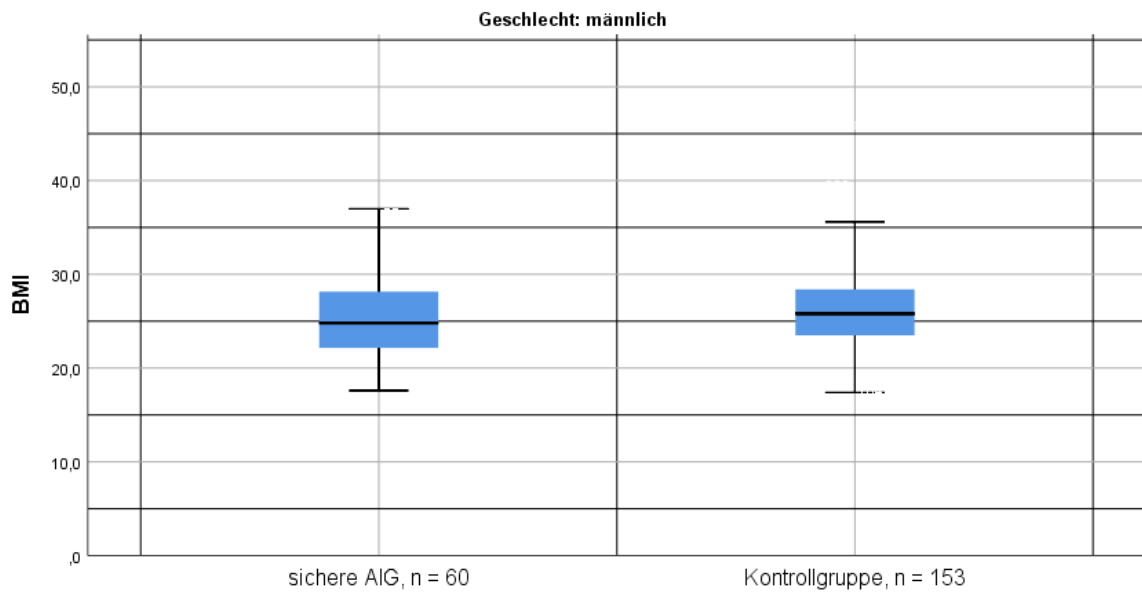


Abbildung 8: Gegenüberstellung des BMI von männlichen Patienten mit sicherer AIG und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.159$

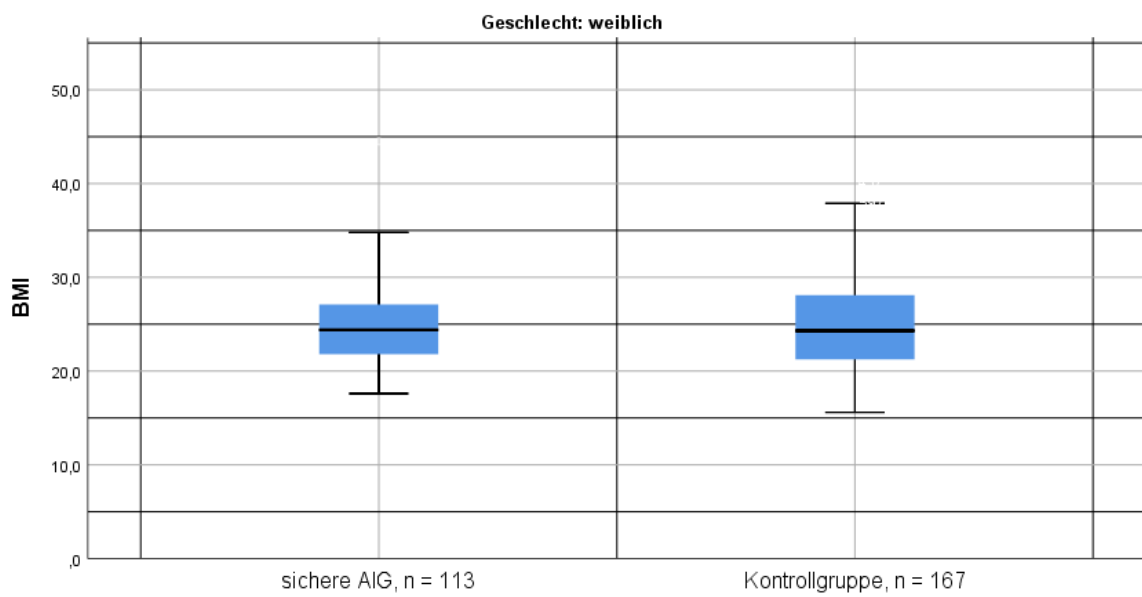


Abbildung 9: Gegenüberstellung des BMI von weiblichen Patientinnen mit sicherer AIG und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.978$

3.4 Gewicht

Bei der Betrachtung der Gruppe mit sicherer AIG und jener mit potentieller AIG als eine gemeinsame Gruppe (AIG-positiv) ergeben sich folgende Zusammenhänge:

Das mittlere Gewicht der AIG-positiven Gruppe (71 ± 15) ist im Vergleich zur AIG-negativen Gruppe (74 ± 16) signifikant niedriger ($p = 0.014$) (siehe Abbildung 10). Eine weitere Unterteilung der AIG-positiven Gruppe hinsichtlich des Geschlechts (siehe Abbildung 11 und 12) zeigt ein signifikant niedrigeres ($p = 0.035$) Gewicht bei den männlichen AIG-positiven Patienten (77 ± 16) im Gegensatz zu den männlichen AIG-negativen Patienten (82 ± 15). In der Kohorte der Patientinnen und Patienten über 64 Jahre zeigte sich ein signifikant geringeres ($p = 0.006$) Gewicht in der AIG-positiven Gruppe (71 ± 15) im Vergleich zur AIG-negativen Gruppe (75 ± 16) (siehe Abbildung 13 und 14).

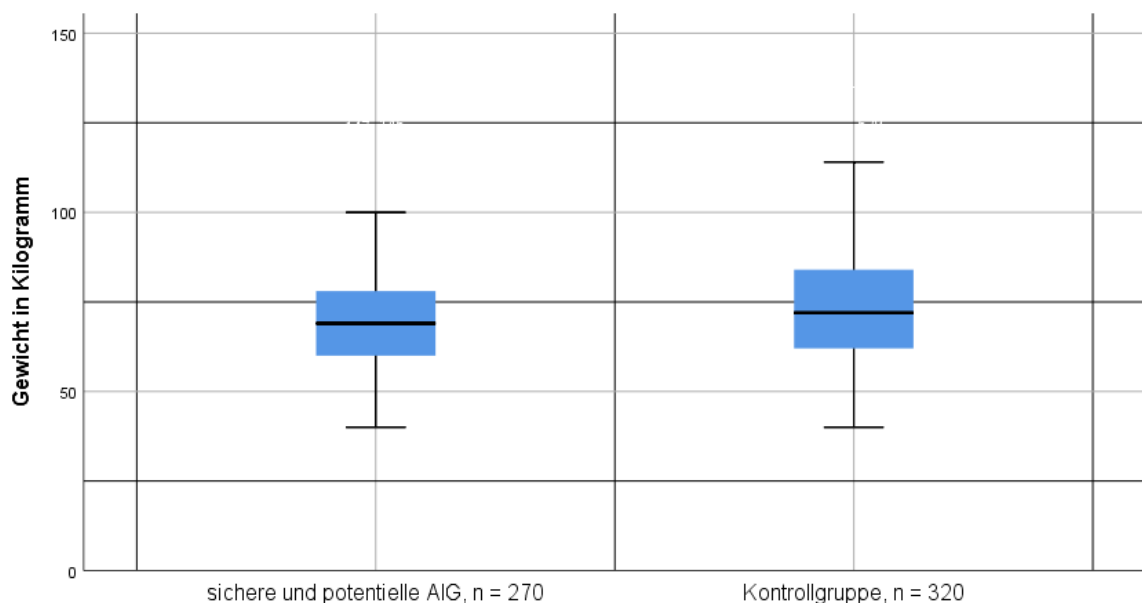


Abbildung 10: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.014$

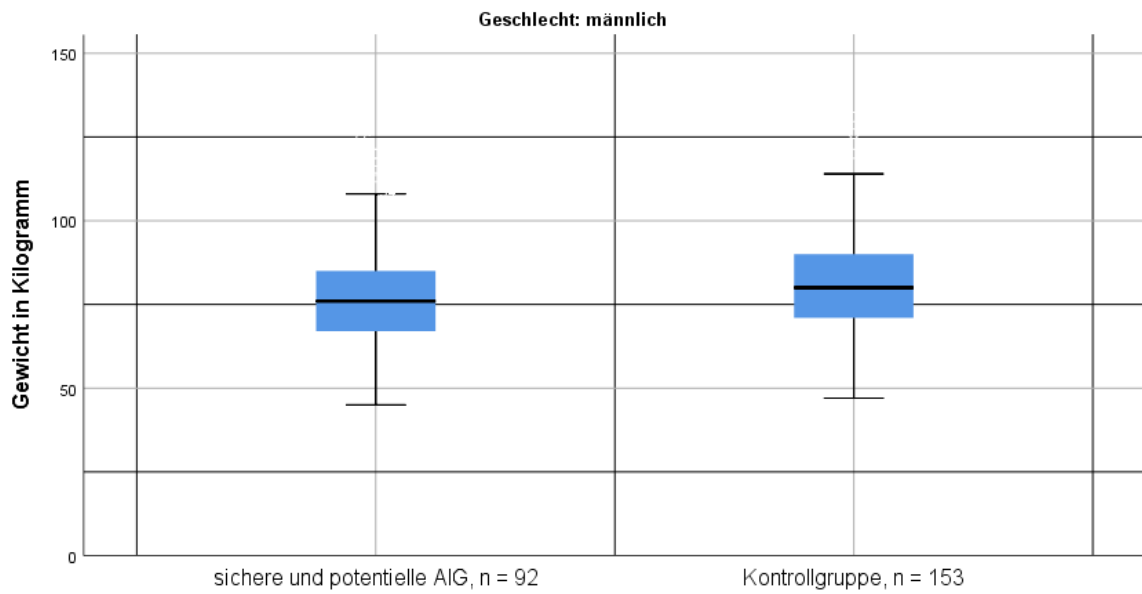


Abbildung 11: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von männlichen Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.035$

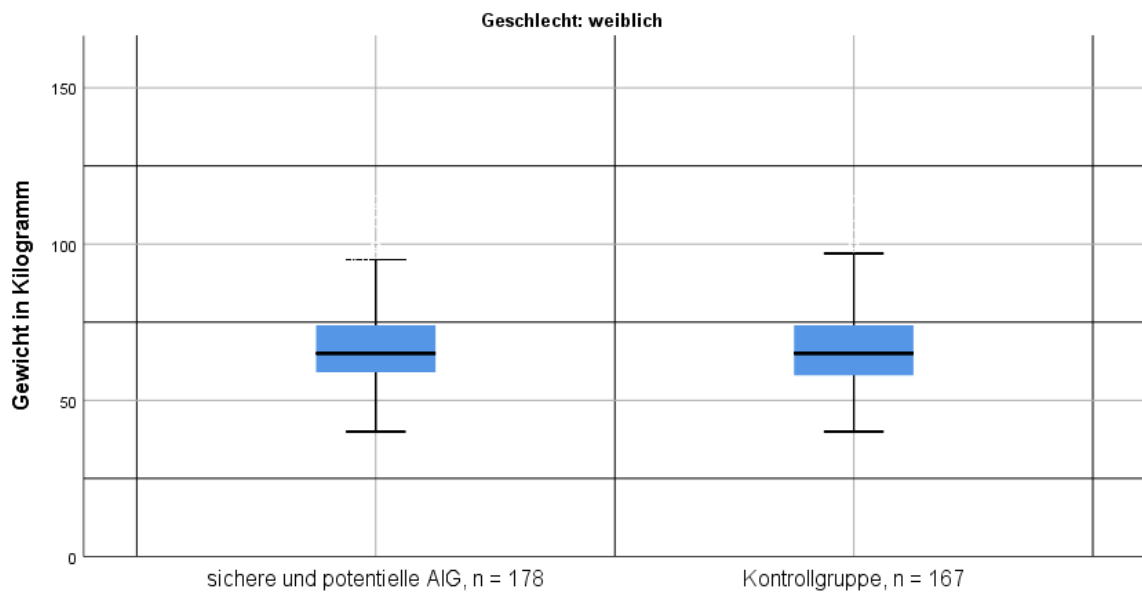


Abbildung 12: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von weiblichen Patientinnen mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.584$

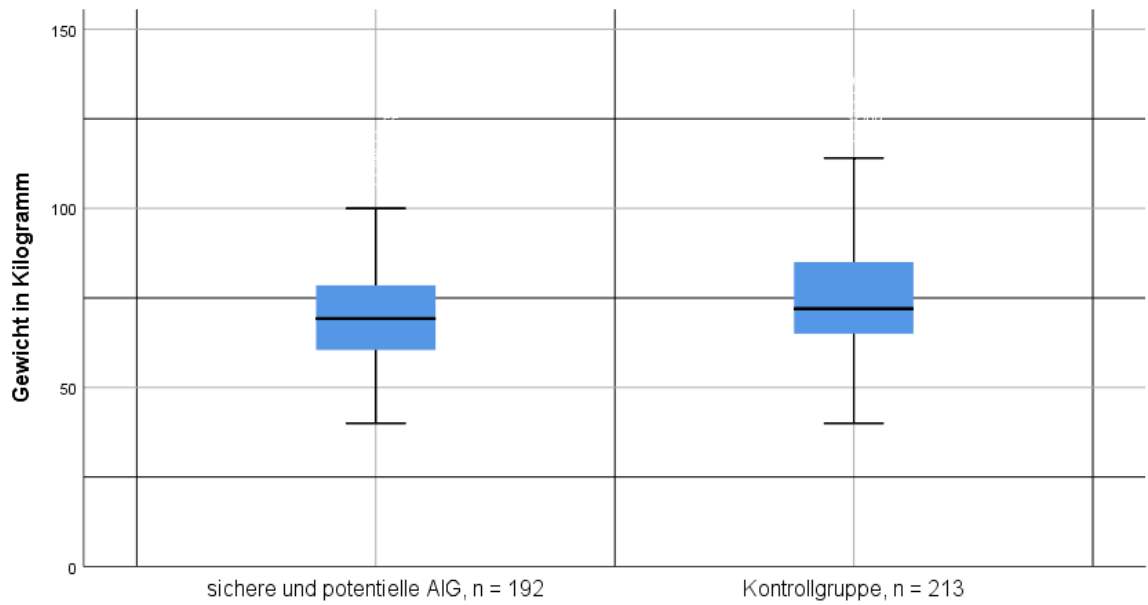


Abbildung 13: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) älter als 64 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) älter als 64 Jahre, $p = 0.006$

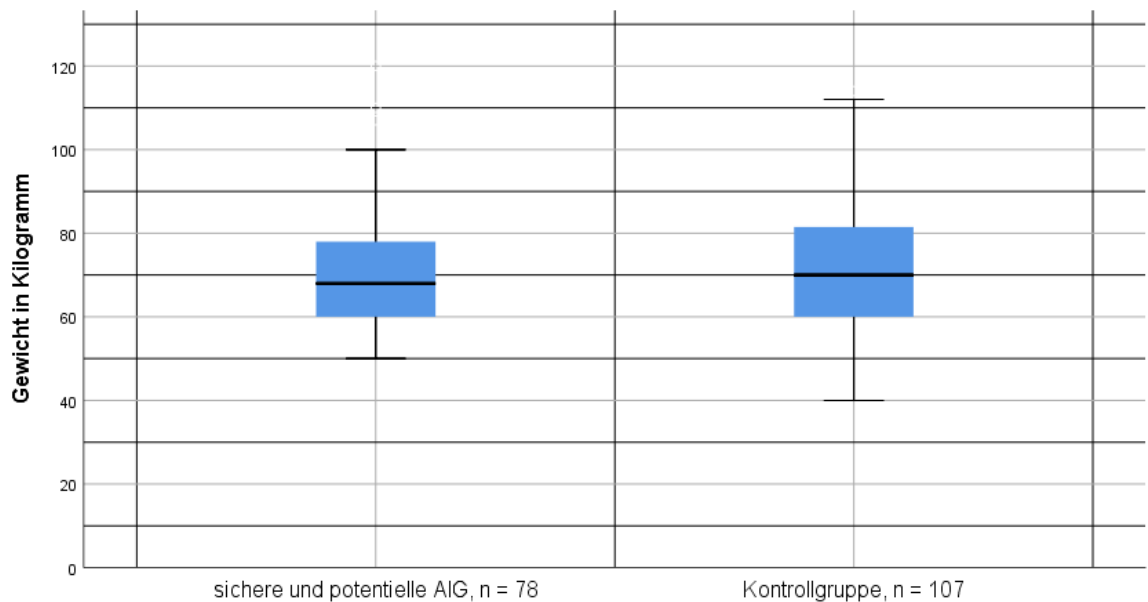


Abbildung 14: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG (AIG-positiv) jünger als 65 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) jünger als 65 Jahre, $p = 0.687$

Das mittlere Gewicht \pm SD der Gruppe mit sicherer AIG in Kilogramm (70 ± 16) ist im Vergleich zur AIG negativen Gruppe (74 ± 16) signifikant niedriger ($p = 0.012$) (siehe Abbildung 15). Bei einer weiteren Unterteilung der Gruppe mit gesicherter AIG nach Geschlecht (siehe Abbildung 16 und 17) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigt eine altersabhängige Gruppierung einen signifikanten Unterschied im Sinne eines bei Patientinnen und Patienten älter als 64 Jahre und sicherer AIG signifikant niedrigeren ($p = 0.004$) mittleren Gewichts (70 ± 16) im Vergleich zur AIG negativen Gruppe (75 ± 16) (siehe Abbildung 18 und 19). Bei Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG, jünger als 65 Jahre, zeigte sich hinsichtlich des Gewichts kein signifikanter Unterschied zur gesunden Population.

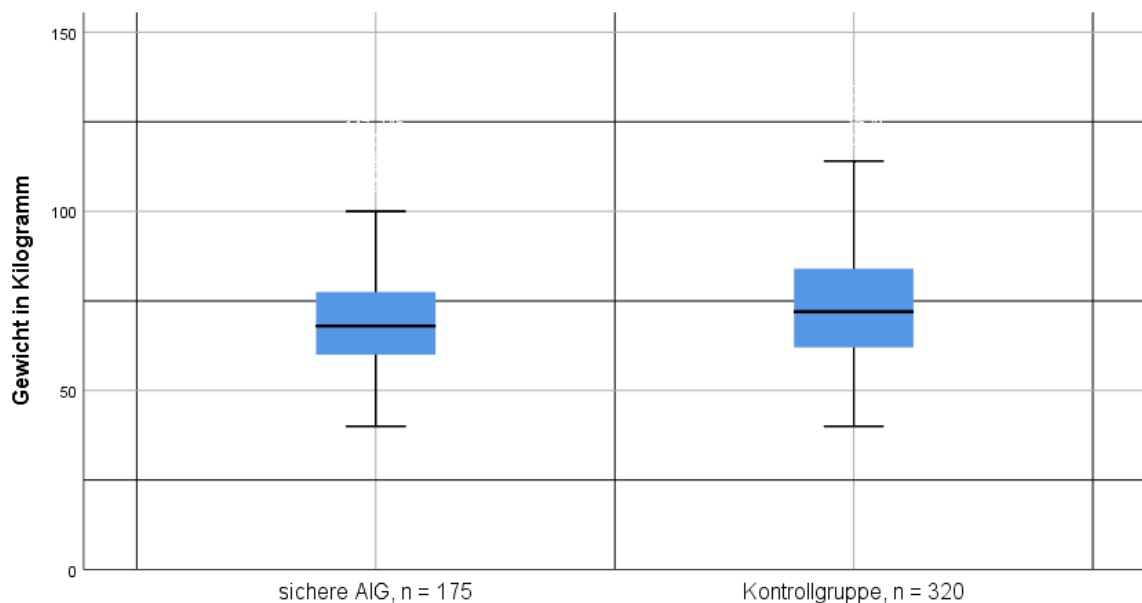


Abbildung 15: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.012$

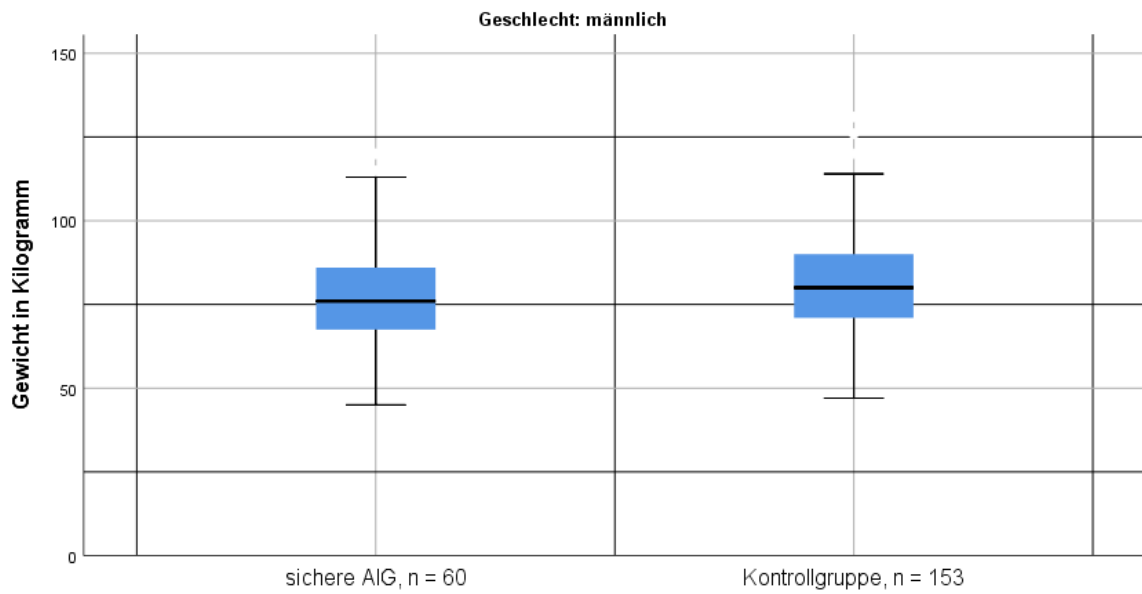


Abbildung 16: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von männlichen Patienten mit sicherer AIG und männlichen Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.099$

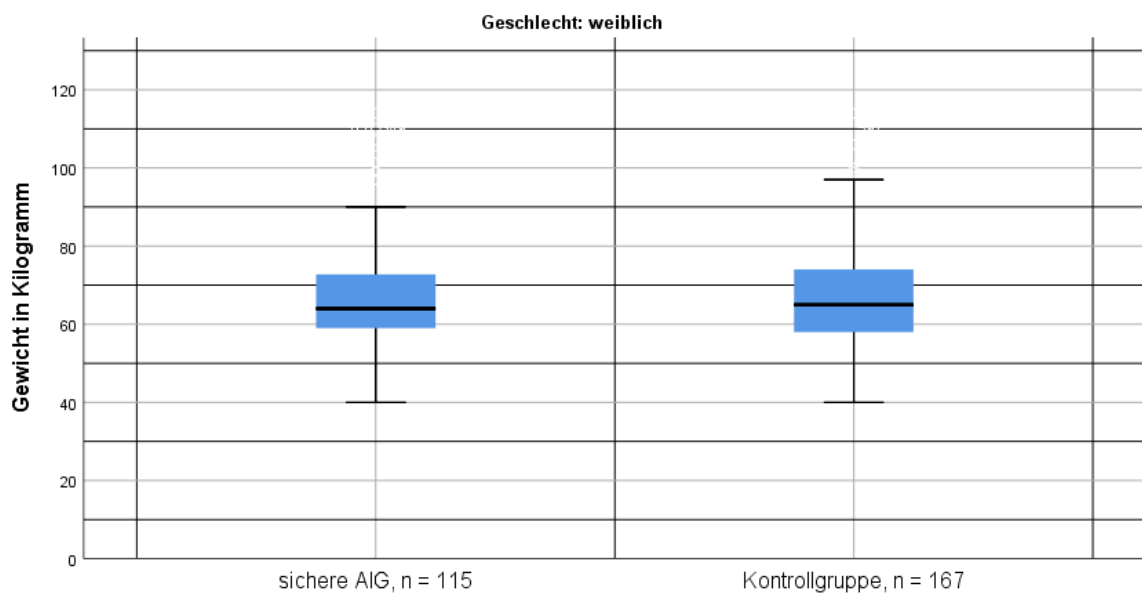


Abbildung 17: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von weiblichen Patientinnen mit sicherer AIG und weiblichen Patientinnen ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ), $p = 0.955$

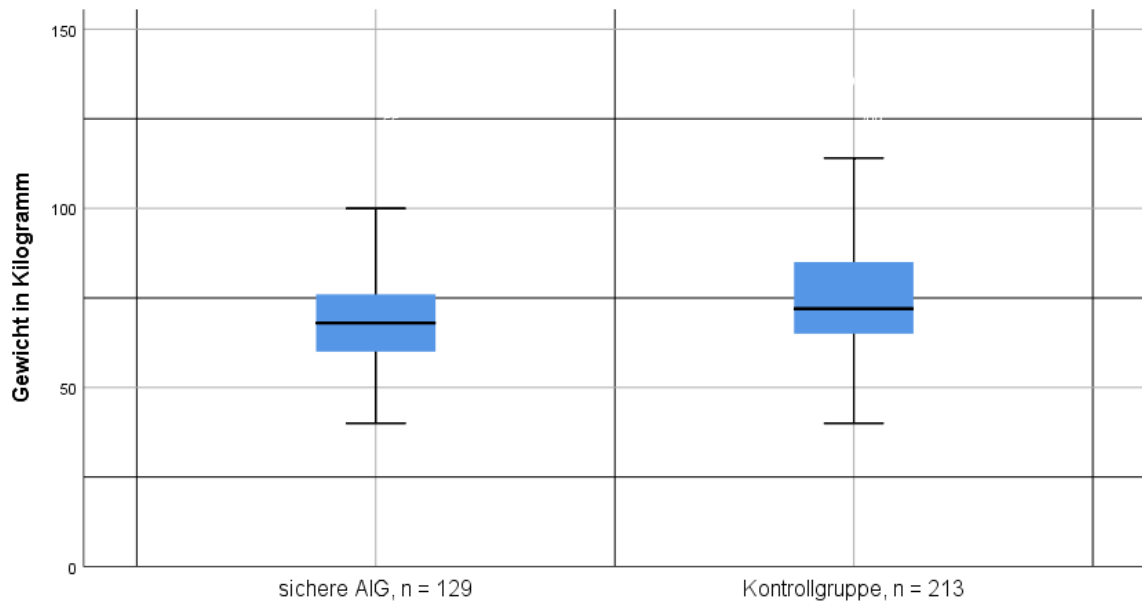


Abbildung 18: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG älter als 64 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) älter als 64 Jahre, $p = 0.004$

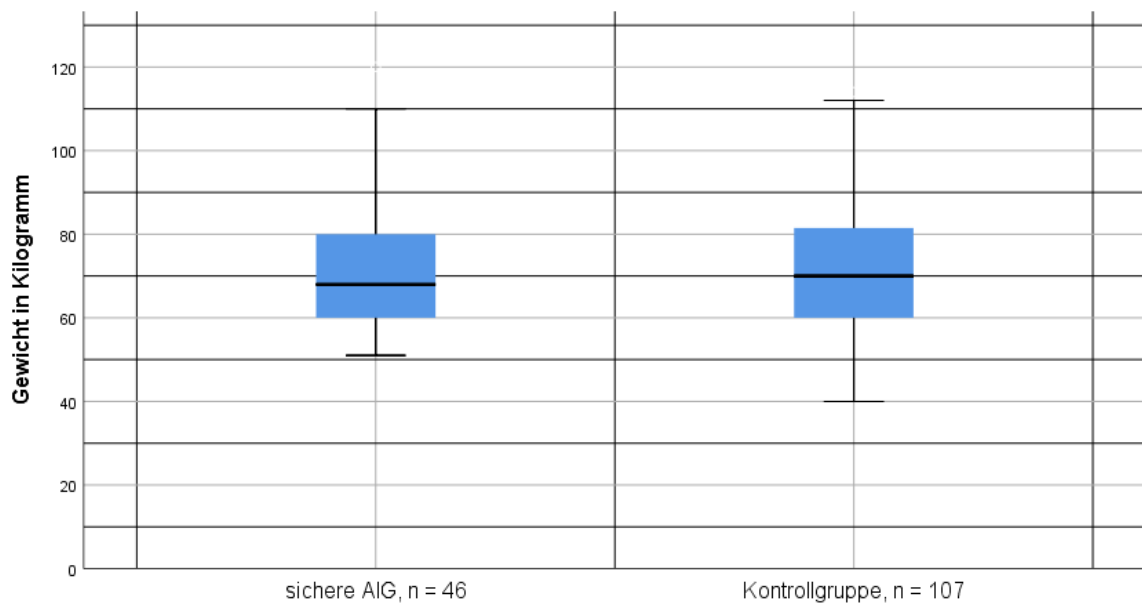


Abbildung 19: Gegenüberstellung des Gewichts in Kilogramm von Patientinnen und Patienten mit sicherer AIG jünger als 65 Jahre und Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis (AIG-negativ) jünger als 65 Jahre, $p = 0.744$

Bei Gegenüberstellungen der Gruppe mit sicherer AIG und jener mit potentieller AIG haben sich bezüglich des Gewichts keine signifikanten Unterschiede gezeigt.

3.5 Komplikationen

In der Analyse eines Zusammenhangs zwischen Autoimmungastritis und ECL-Zell-Hyperplasie, neuroendokrinen Tumoren, Magenkarzinomen und perniziöser Anämie hat sich folgendes gezeigt: allen oben genannten Komplikationen sind in der AIG-positiven Gruppe signifikant häufiger vorhanden. In der AIG-positiven Gruppe wurde bei 25.7 % eine ECL-Zell-Hyperplasie diagnostiziert, wogegen in der AIG-negativen Gruppe keine Patientin und kein Patient davon betroffen war ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 20). Auch neuroendokrinen Tumore kamen in der Kontrollgruppe nicht vor, zeigten sich jedoch bei 11.7 Prozent der AIG positiven Gruppe ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 21). Unter den Personen der AIG-positiven Gruppe entwickelten 3.3 % der Patientinnen und Patienten ein Magenkarzinom. Der Unterschied zur AIG-negativen Gruppe, in welcher niemand ein Magenkarzinom vorwies, ist signifikant ($p = 0.001$) (siehe Abbildung 22). 9.0 % innerhalb der AIG positiven Gruppe sind von einer perniziösen Anämie betroffen, wogegen keine Person aus der AIG-negativen Gruppe davon betroffen ist ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 23).

Das Vorliegen einer perniziösen Anämie wurde aus bestehenden Diagnoselisten der Patientinnen und Patienten entnommen. Hinsichtlich der ECL-Zell Hyperplasie ist jedoch zu berücksichtigen, dass durch die Selektion der Kontrollgruppe ein systemischer Bias entstanden ist, da durch die Voraussetzung einer gesunden Magenschleimhaut in der Kontrollgruppe Personen mit genannter Komplikation automatisch ausgeschlossen wurden. Dies gilt ebenso für das Vorliegen eines Magenkarzinoms und von endokrinen Tumoren des Magens.

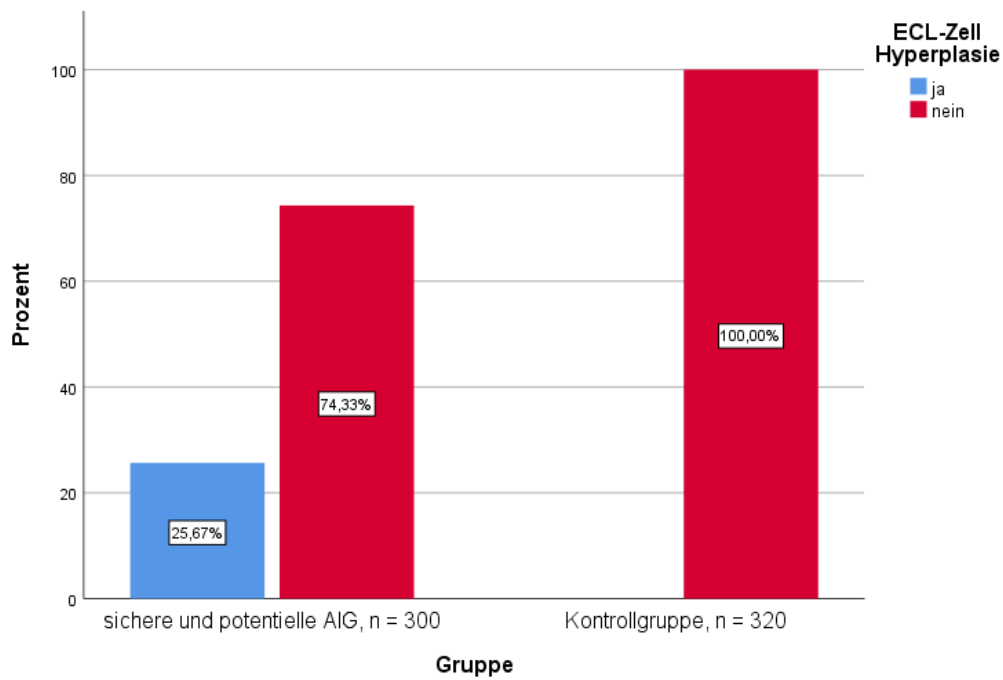


Abbildung 20: Vergleich der Häufigkeit einer ECL-Zell-Hyperplasie zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$

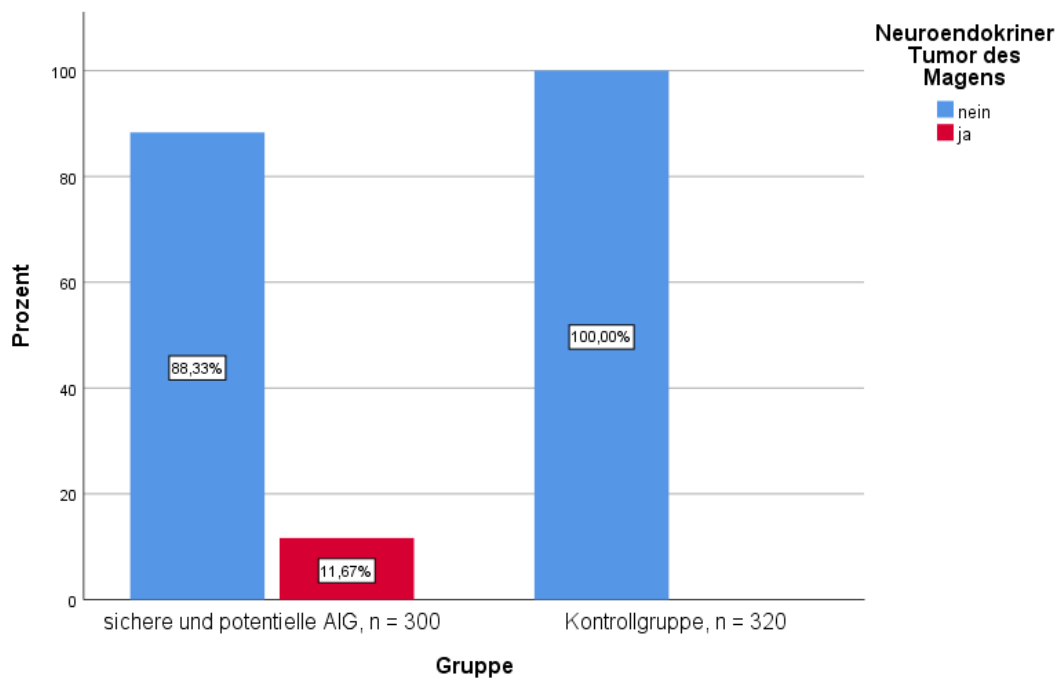


Abbildung 21: Vergleich der Häufigkeit eines neuroendokrinen Tumors zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$

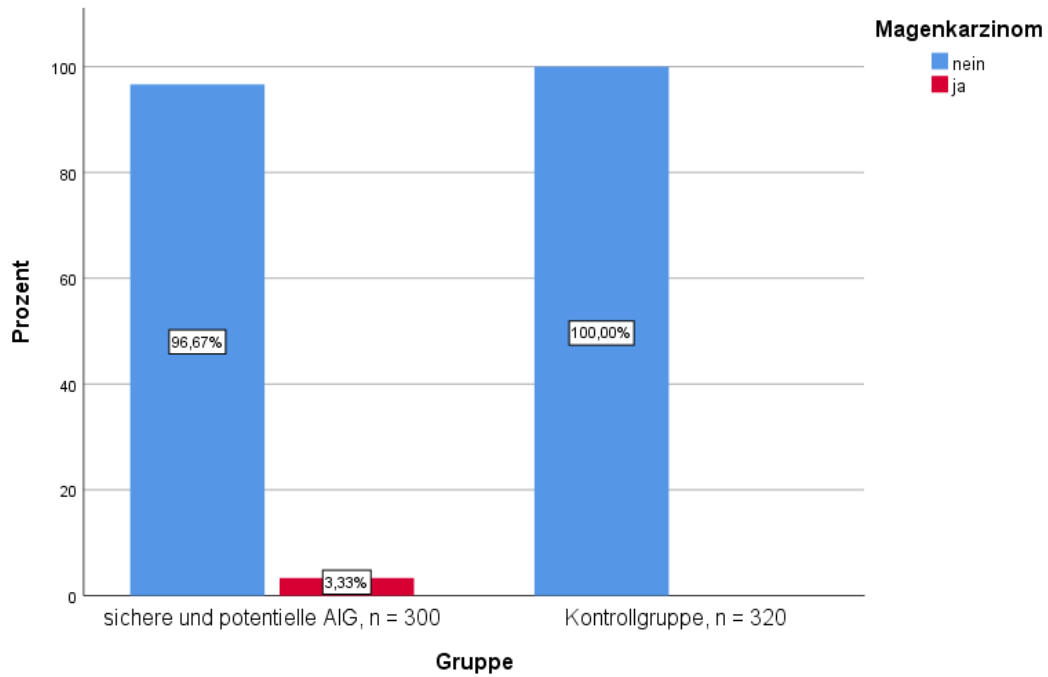


Abbildung 22: Vergleich der Häufigkeit eines Magenkarzinoms zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.001$

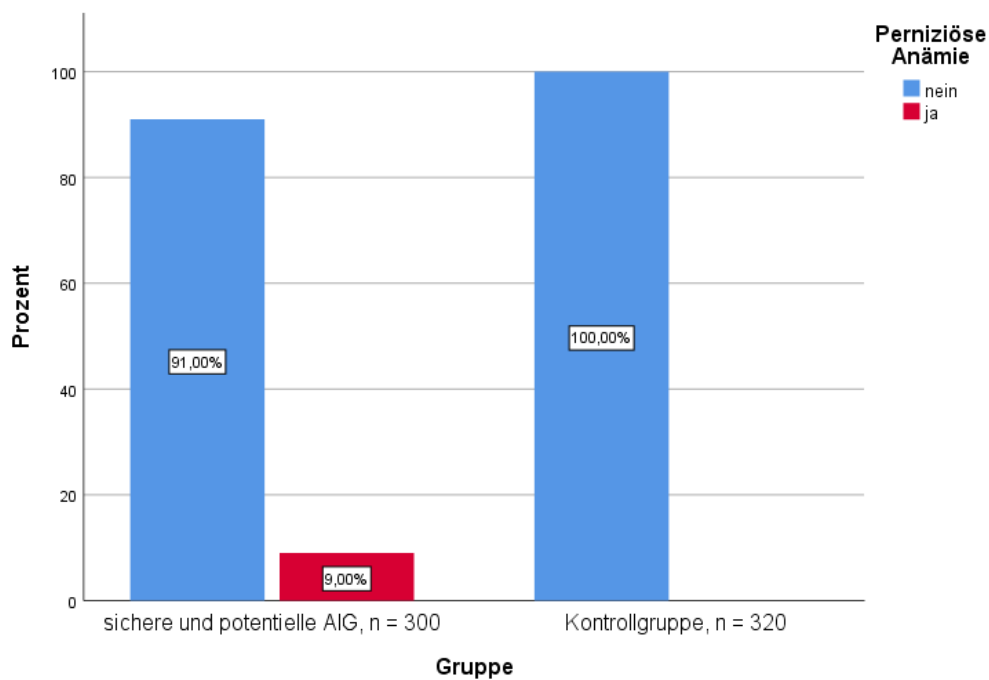


Abbildung 23: Vergleich der Häufigkeit einer perniziösen Anämie zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$

3.6 Begleiterkrankungen

Auch andere Erkrankungen zeigten bei Patientinnen und Patienten mit autoimmun bedingter Gastritis eine statistisch signifikante Häufung. Die Autoimmunthyreopathie, die koronare Herzkrankheit und ein Vitamin B12 Mangel waren in der AIG positiven Gruppe häufiger zu beobachten.

Innerhalb der AIG-positiven Gruppe leiden 13.3 % zusätzlich an einer Autoimmunthyreopathie, wogegen in der AIG-negativen Gruppe 3.1 % betroffen sind ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 24). Signifikant mehr Personen sind innerhalb der AIG-positiven Gruppe (18.7 %) im Gegensatz zur AIG-negativen Gruppe (12.5 %) von einer koronaren Herzkrankheit betroffen ($p = 0.034$) (siehe Abbildung 25). Ein Vitamin B12 Mangel wurde bei 100.0 % der Personen in der AIG-positiven Gruppe diagnostiziert, wobei hier darauf hingewiesen wird, dass der Vitamin B12 Status lediglich bei 54 aus 300 Personen bekannt war. Gegensätzlich zeigte sich bei 10.2 % innerhalb der AIG-negativen Gruppe eine Vitamin B12 Mangel. In der Kontrollgruppe war der Vitamin B12 Status bei 88 aus 320 Personen bekannt. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 26).

Hinsichtlich Diabetes mellitus und Zöliakie haben sich keine signifikant höheren Zahlen in der Gruppe mit Autoimmungastritis gezeigt.

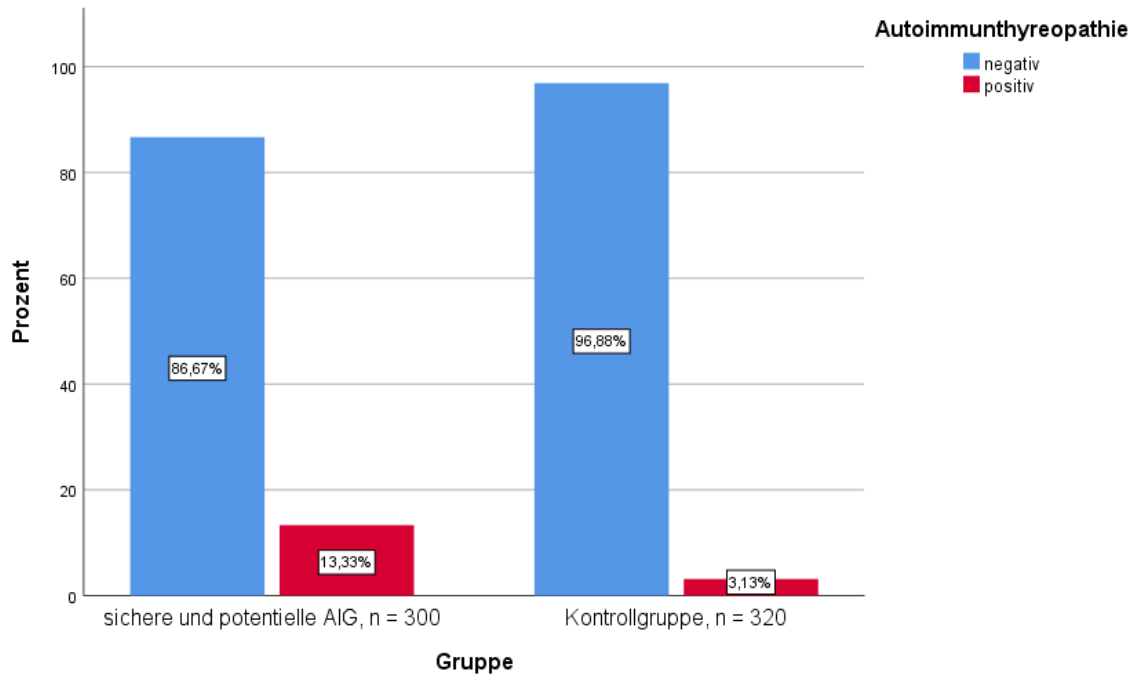


Abbildung 24: Vergleich der Häufigkeit einer Autoimmunthyreopathie zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$

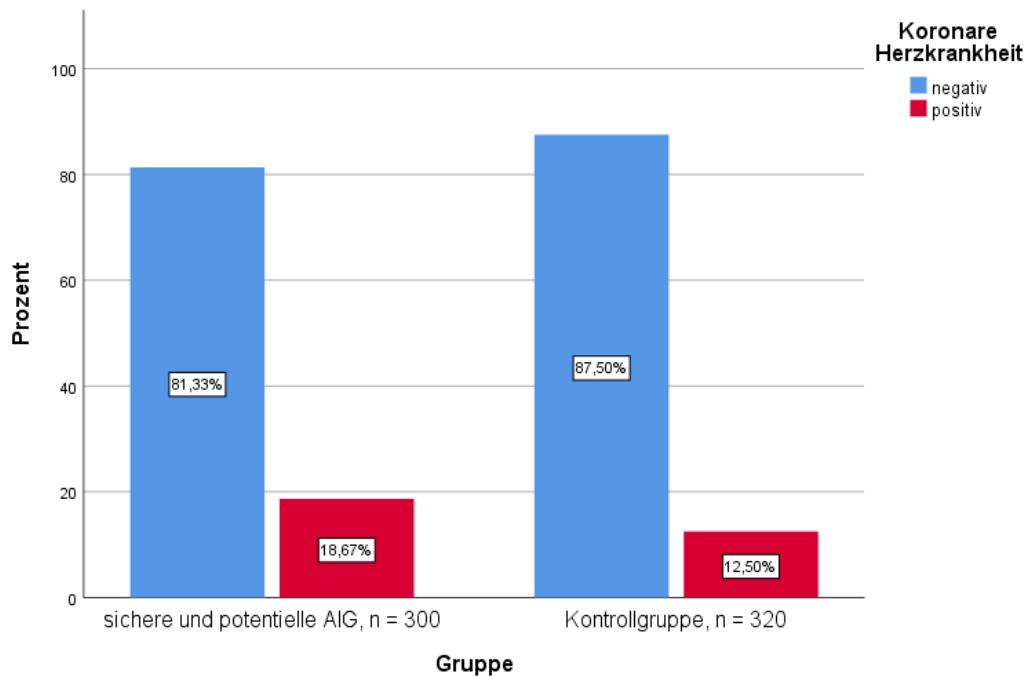


Abbildung 25: Vergleich der Häufigkeit einer koronaren Herzkrankheit zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.034$

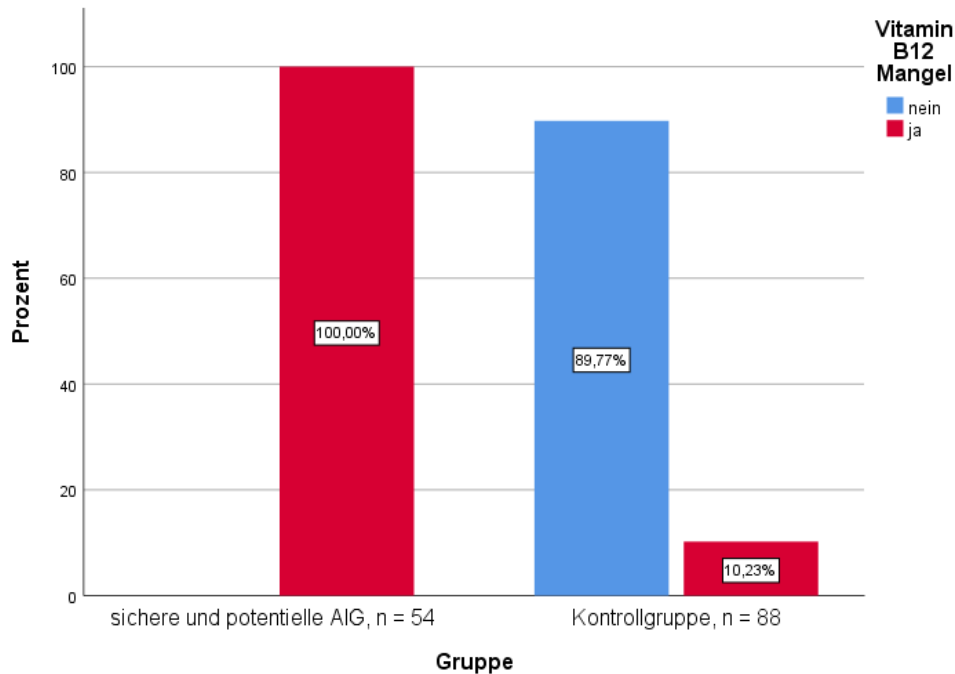


Abbildung 26: Vergleich der Häufigkeit eines Vitamin B12 Mangels zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p < 0.001$

3.7 Malignome

Malignome (NET des Magens und Magenkarzinom ausgeschlossen) waren in der Kontrollgruppe signifikant häufiger zu beobachten, als in der Testgruppe ($p=0.015$) (siehe Abbildung 27). Innerhalb der AIG-positiven Gruppe sind 19.7% von einem Malignom betroffen, wogegen bei 28.1% der AIG-negativen Gruppe ein Malignom diagnostiziert wurde.

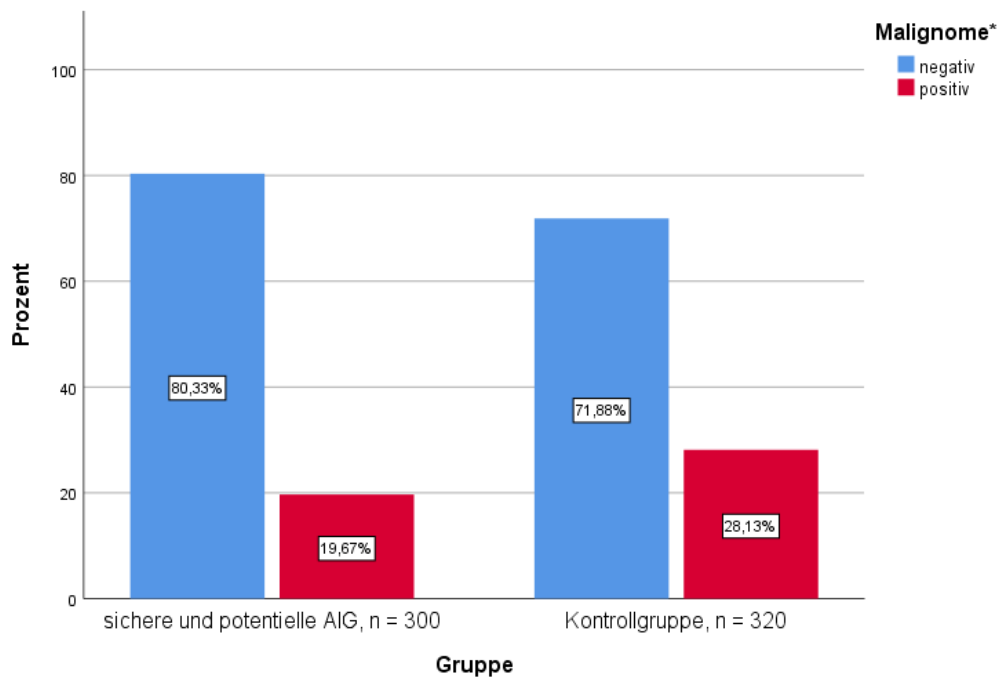


Abbildung 27: Vergleich der Häufigkeit aufgetretener Malignome (*ausgeschlossen NET des Magens und Magenkarzinom) zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.015$

Eine weitere Untersuchung der Malignomuntergruppen hat eine signifikant höhere Anzahl an Lungenkarzinomen ($p = 0.024$) und malignen Hauttumoren ($p = 0.013$) in der AIG negativen Gruppe ergeben (siehe Abbildung 28 und 29). In der AIG-positiven Gruppe wurde bei einem Patienten (0.33%) ein Lungenkarzinom diagnostiziert, wogegen die Anzahl der Lungenkarzinome in der Gruppe der AIG-negativen Patientinnen und Patienten 8 (2.5%) beträgt. Malignome der Haut wurden bei 9 Patientinnen und Patienten (3.0%) in der AIG-positiven Gruppe erhoben. In der AIG-negativen Gruppe beträgt die Anzahl 24 (7.5%).

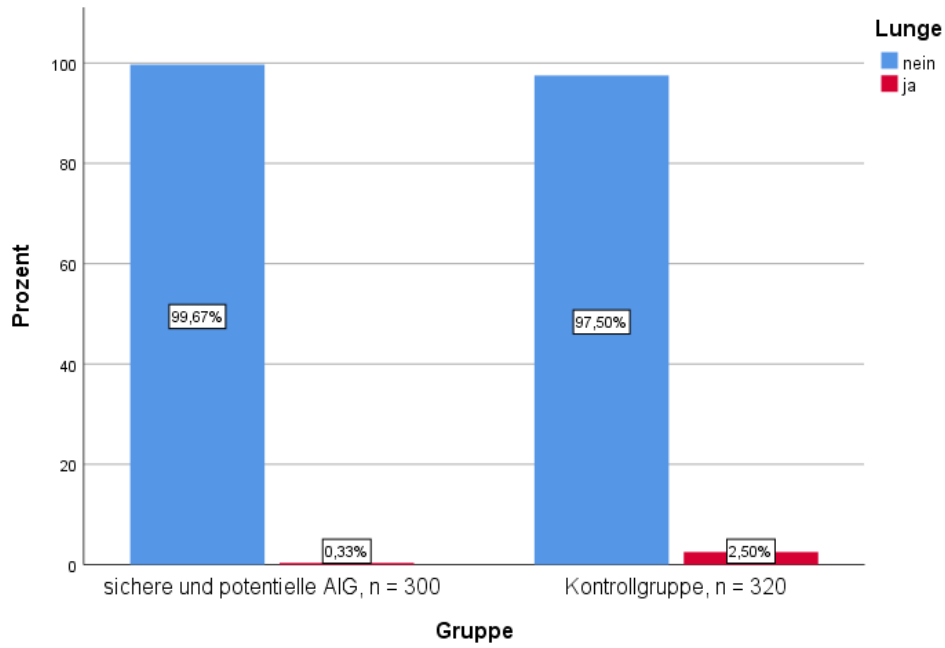


Abbildung 28: Vergleich der Häufigkeit aufgetretener Malignome der Lunge zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.024$

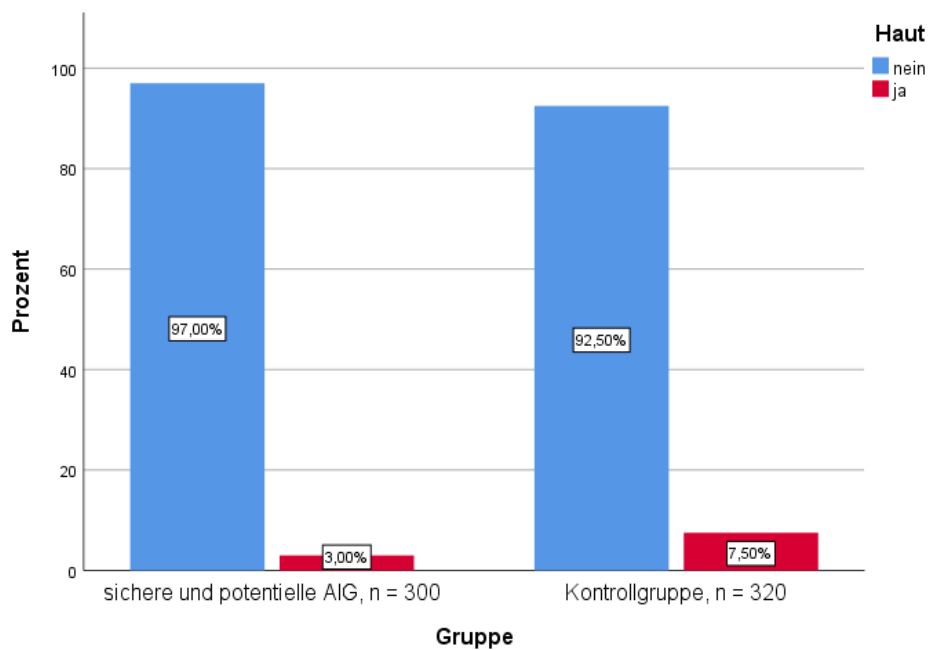


Abbildung 29: Vergleich der Häufigkeit aufgetretener Malignome der Haut zwischen der AIG-positiven Gruppe (Patientinnen und Patienten mit sicherer und potentieller AIG) und der Kontrollgruppe, $p = 0.013$

Die Abbildungen 30 und 31 veranschaulichen die Unterarten der Haut- bzw. Lungenmalignome:

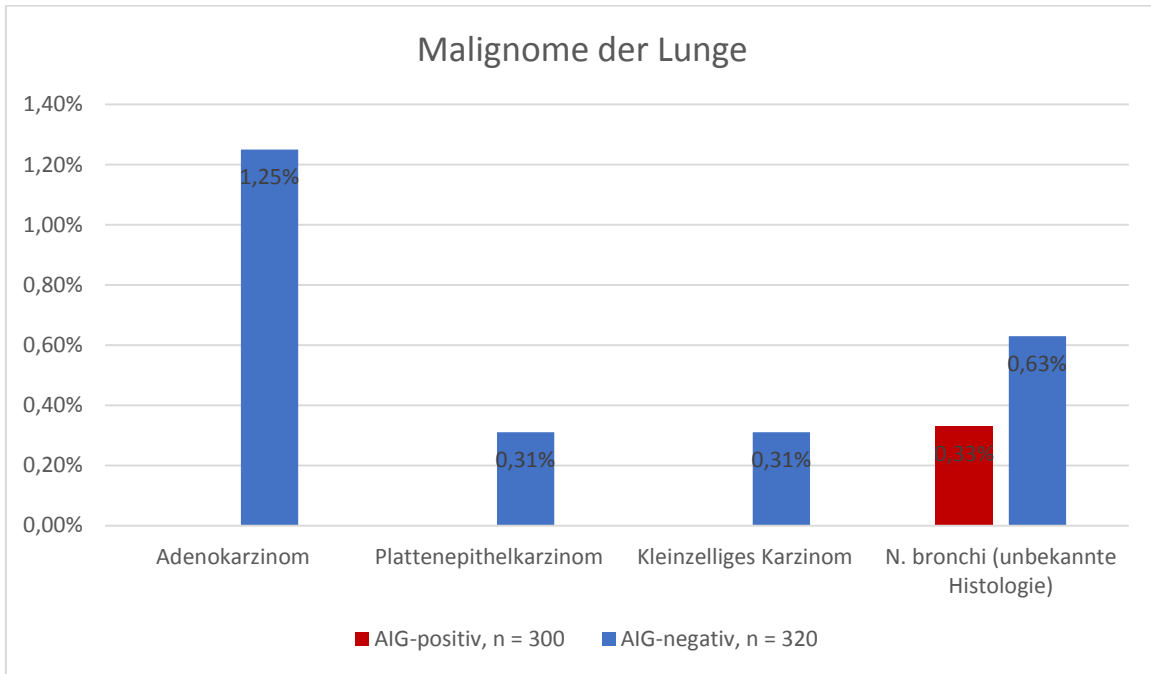


Abbildung 30: Vergleich der Anteile an Malignomen der Lunge, unterteilt in Untergruppen (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, kleinzelliges Karzinom)

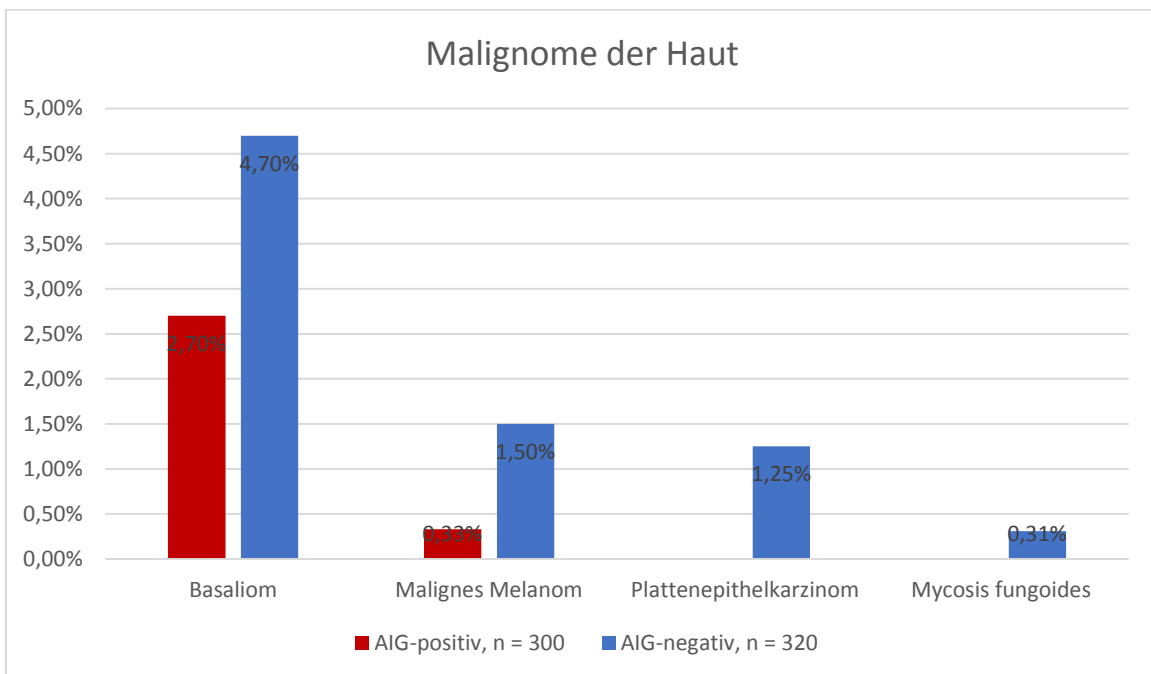


Abbildung 31: Vergleich der Anteile an Malignomen der Haut, unterteilt in Untergruppen (Basaliom, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Mycosis fungoides)

Tabelle 4 veranschaulicht alle vorliegenden Malignome, unterteilt nach Organbefall:

	männlich		weiblich	
	AIG-positiv, n = 101	AIG-negativ, n = 153	AIG-positiv, n = 199	AIG-negativ, n = 167
Haut	2,97%	7,19%	3,02%	7,78%
Lunge	0,99%	3,27%	0,00%	1,80%
Lymphknoten	1,98%	3,27%	1,01%	2,40%
Brust	0,00%	0,00%	3,52%	6,59%
Knochenmark	2,97%	3,27%	1,01%	2,40%
Hals-Nasen-Ohren	0,99%	1,31%	0,00%	1,20%
Leber	0,99%	23,08%	0,50%	0,60%
Dünndarm	0,00%	0,65%	0,00%	0,00%
Neuroendokrine Tumore außerhalb des Magens	0,99%	1,31%	0,00%	0,00%
Ureter und Harnblase	1,98%	1,31%	0,00%	0,60%
Gehirn	0,00%	0,00%	0,00%	0,60%
Cancer of unknown primary	0,00%	0,65%	0,00%	0,00%
Prostata	7,92%	5,23%	0,50%	0,60%
Bauchspeicheldrüse	3,96%	2,61%	0,50%	0,60%
Niere	0,99%	0,65%	1,01%	0,60%
Gallenblase	0,00%	0,00%	0,50%	0,00%
Rektum	1,98%	0,65%	0,00%	0,00%
Hoden	0,99%	0,00%	0,00%	0,00%
Gebärmutter-schleimhaut	0,00%	0,00%	1,01%	0,00%
Gastrointestinaler Stromatumor	0,00%	0,00%	0,50%	0,00%
Eierstöcke	0,00%	0,00%	1,51%	0,60%
Speiseröhre	2,97%	0,00%	0,00%	0,60%
Gebärmutterhals	0,00%	0,00%	1,51%	0,00%

Tabelle 4: Geschlechterspezifischer Vergleich des Malignombefalls, unterteilt nach Organ

4 Diskussion

Die Autoimmungastritis (AIG) ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung, bei welcher durch genetische Prädisposition und externe Umweltfaktoren immunologische Dysregulationen entstehen, welche sensibilisierte T-Lymphozyten und Autoantikörper gegen die H⁺/K⁺ ATPase der Parietalzellen und den Intrinsic Factor mit sich bringen. Die Prävalenz der Erkrankung beläuft sich auf etwa zwei bis fünf Prozent der Durchschnittsbevölkerung, häufiger bei Frauen und älteren Menschen auftretend (14), wobei eine kürzlich in Schweden durchgeführte Studie von Song et. al. eine höhere Inzidenz in bereits jüngerem Alter zwischen 35 und 45 Jahren zeigt (36). Durch den nicht-selbstlimitierenden Prozess der Antikörpermedierten Zerstörung von Parietalzellen, ergibt sich außerdem ein, möglicherweise Lymphozyten-mediierter, Untergang der Magen-Hauptzellen. In fortgeschrittenen Stadien besteht meist eine atrophische, metaplastische Corpusschleimhaut, wobei es zur Achlorhydrie kommt (14). Durch die Antikörper gegen Intrinsic Factor wird die Vitamin B12 Absorption beeinträchtigt, wodurch ein Cobalaminmangel entsteht. Dieser manifestiert sich als megaloblastäre bzw. perniziöse Anämie (18). Abgesehen von der genetischen Prädisposition bestehen die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Autoimmungastritis aus hohem Alter, weiblichem Geschlecht, dem Vorhandensein anderer Autoimmunerkrankungen, sowie einer Infektion mit *Helicobacter pylori* (37). Die Autoimmungastritis führt, wie oben beschrieben, zu einem Vitamin B12 Mangel, jedoch gibt es zu anderen Folgen, wie beispielsweise jene, welche durch eine verminderte Produktion von Ghrelin aufgrund der Destruktion von Parietalzellen zustande kommen, bis heute kaum Studien.

In einer Studie von Kawashima et al. 2009 wurde überprüft, ob eine Atrophie der Magenschleimhaut, verursacht durch *H. pylori*, eine Auswirkung auf den Plasma-Ghrelinspiegel hat. In den Ergebnissen zeigte sich bei zunehmender Atrophie der Magenschleimhaut eine dementsprechende Verringerung des Ghrelinspiegels im Plasma. In einer Subanalyse zeigte sich ein Anstieg der Plasma-Ghrelinspiegel bei Patientinnen und Patienten nach einer Eradikation von *H. pylori*. Der beschriebene positive Zusammenhang zwischen Patientinnen und Patienten mit

H. pylori und sinkenden Plasma-Ghrelinspiegeln wurde auf die atrophe Magenschleimhaut, unabhängig von H. pylori als Ursache, zurückgeführt (38).

Eine mit einem reduzierten Ghrelinspiegel im Serum verbundene Reduktion des Hungergefühls und damit einhergehende niedrigere BMI-Werte als bei Patientinnen und Patienten ohne Autoimmungastritis wurden folglich von uns angenommen und in dieser Studie systematisch untersucht. Außerdem wurden zusätzlich weitere Parameter erhoben, um mögliche Zusammenhänge festzustellen und sekundäre Fragenstellungen wie einen Zusammenhang zwischen der Autoimmungastritis und Begleiterkrankungen festzustellen bzw. bereits vorhandenen Daten (positiver Zusammenhang zwischen Autoimmungastritis und Diabetes Mellitus Typ 1 bzw. Autoimmunthyreoiditis) widerzuspiegeln.

4.1 Body Mass Index und Gewicht bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis

Hinsichtlich des BMI hat sich zwischen der Gruppe mit Autoimmungastritis und der Kontrollgruppe ohne Veränderung der Magenschleimhaut kein signifikanter Unterschied gezeigt. Damit bestätigt sich unsere Vermutung eines niedrigeren BMI durch ein vermindertes Hungergefühl aufgrund einer Destruktion von Parietalzellen im Rahmen der Autoimmungastritis, verbunden mit einer verminderten Sekretion von Ghrelin, nicht. Aus der Studie von Checchi et al. (39) geht jedoch hervor, dass das Vorhandensein von Parietalzell-Antikörpern mit einer Verminderung der Ghrelinspiegel korreliert. Bezugnehmend auf die Ergebnisse unserer Studie lässt sich dies nicht auf den BMI der Patientinnen und Patienten umlegen. In einer Studie von Alexandraki et al., welche sich mit dem Auftreten einer Autoimmungastritis im Rahmen der Autoimmunthyreoiditis befasst, wurde ebenfalls der durchschnittliche BMI von Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis überprüft. Dieser beträgt 26.1 ± 4.7 im Gegensatz zu 28.1 ± 4.3 in der Kontrollgruppe mit unauffälliger Magenschleimhaut ($p = 0.001$) und ist somit bei Personen mit AIG erniedrigt. Die Größe der Kohorte umfasst etwa die Hälfte der Anzahl unserer Testpersonen, jedoch sind die Einschlusskriterien im

Sinne positiver Parietalzellantikörper und passender Histologie sehr ähnlich zu unseren (40). In einer weiteren, sehr aktuellen Studie, von Zilli et. al. (2019), welche eine kleinere Kohorte als unsere Studie (n=122) umfasst, jedoch hinsichtlich Altersrange (25-90 Jahre), Geschlechterverteilung (82 Prozent Frauen und 18 Prozent Männer) und Beobachtungszeitraum (2005 bis 2016) gut mit dieser Studie vergleichbar ist, zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis ein durchschnittlicher BMI von 24 was ebenfalls eher in einem niedrigeren Bereich liegt. Laut Statistik Austria (Gesundheitsbefragung, 2014) liegen im normalgewichtigen Bereich im Sinne eines BMI zwischen 18,5 und 25 lediglich 51,7 Prozent der Bevölkerung (41). In oben genannter Studie wurden die Diagnosekriterien jedoch umfangreicher definiert. Inkludiert wurden Patientinnen und Patienten mit positiven Parietalzellantikörpern oder positiven Intrinsic Factor Antikörpern, gemeinsam mit erhöhtem Serumgastrin und einer zur Autoimmungastritis passenden Histologie im Sinne einer intestinalen Metaplasie oder Atrophie des Fundus und Corpus. Die Ausschlusskriterien umfassten eine bestehende Helicobacter pylori Infektion, Nierenversagen, Pankreasinsuffizienz, Leberversagen, bestehende Vitamin- oder Elektrolytsupplementierungen, sowie eine vorangegangene oder aktuelle Therapien mit Protonenpumpeninhibitoren (37).

Von der Berechnung des BMI abgesehen zeigt sich in unseren Erhebungen hingegen beim Vergleich des Körpergewichts beider Gruppen bei AIG-positiven Patientinnen und Patienten dieses signifikant niedriger, was mit einem verminderten Ghrelinspiegel im Serum korrelieren könnte. Bei einer Unterteilung der Gruppen nach Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Unterschied lediglich in der Gruppe der Männer und bei einer Unterteilung der Gruppen nach Alter lediglich in der Gruppe, welche älter als 64 Jahre alt ist. Aufgrund der Tatsache, dass sich ein vermindertes Gewicht, jedoch kein geringerer BMI zeigt, wäre zu überdenken, ob der BMI in diesem Kontext eine geeignete Variable ist. Da unsere Hypothese hinsichtlich des Gewichts bestätigt wird, könnte möglicherweise die Körpergröße Einfluss auf die fehlende Übereinstimmung mit dem BMI nehmen. In unseren Analysen hat sich gezeigt, dass die durchschnittliche Körpergröße in der Testgruppe signifikant niedriger war ($p=0.004$), vermeintlich bedingt durch den höheren Frauenanteil in dieser Kohorte. Der umgekehrt proportionale

Zusammenhang zwischen Gewicht und Autoimmungastritis deutet auf den bereits aus der Studie von Checchi, Montanaro (39) bekannte Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der damit einhergehenden Verminderung von Ghrelin hin. Um eine Aussage treffen zu können, inwieweit das Körpergewicht isoliert in Abhängigkeit von Ghrelin betrachtet werden kann, müssten weitere Parameter erhoben werden. Beispielsweise könnte das Körpergewicht durch ein Bestehen von zusätzlichen Erkrankungen, die Einnahme gewichtsverändernder Medikamente, Ernährung, Genetik, Bewegung et cetera beeinflusst sein.

4.2 Komplikationen der Autoimmungastritis

Wie bereits in der Literatur beschrieben (42), hat sich ein signifikant häufigeres Auftreten charakteristischer Komplikationen der Autoimmungastritis auch in unserer Analyse bestätigt. Eine Hyperplasie der ECL-Zellen zeigt sich bei 26 Prozent der von Autoimmungastritis betroffenen Patientinnen und Patienten in unserer Studie. Dies lässt sich pathophysiologisch durch die verringerte Magensäureproduktion und einer damit einhergehenden Hypergastrinämie, welche zu einer Proliferation der ECL-Zellen führt, erklären. Eine Inhibition durch Somatostatin erfolgt in diesem Fall aufgrund der ausbleibenden negativen Rückkoppelung durch Magensäure nicht (42). Der Verlust der Parietalzellen lässt eine Achlorhydrie und Hypergastrinämie entstehen. Eine darauf folgende permanente Erhöhung von Gastrin stimuliert die ECL-Zell-Hyperplasie und führt gelegentlich zur Entwicklung eines Typ 1 Magenkarzinoids (43). Auch in dieser Studie wurde ein Typ 1 Magenkarzinoid in der Testgruppe häufiger diagnostiziert als in der Kontrollgruppe. Bei 11.7% der Gruppe mit sicherer bzw. potentieller AIG zeigte sich ein neuroendokriner Tumor des Magens. Im Vergleich dazu wurde in einer Studie von Terao et al. bei 5.4% unter 186 Personen mit AIG (unter den Bedingungen einer endoskopisch gesicherten atrophen Korpusgastritis, positiven Parietalzellantikörpern und Hypergastrinämie) ein neuroendokriner Tumor des Magens diagnostiziert (44). In einer Studie aus dem Jahr 2011 von Vannella et al. wurden Patientinnen und Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis in eine Gruppe mit Typ 1 Karzinoid und in eine Kontrollgruppe ohne Typ 1 Karzinoid unterteilt und hinsichtlich unterschiedlicher biochemischer Parameter untersucht.

Die Gruppe mit Magenkarzinoid umfasste 15 Personen, wovon 14 Personen positive Parietalzellantikörper vorwiesen (43). Eine Studie aus dem Jahr 2004 von Modlin et al. beschreibt einen generellen Inzidenzanstieg des Karzinoids in den letzten 50 Jahren (45). Möglicherweise ist dies jedoch auch auf eine erhöhte Anzahl an durchgeführten diagnostischen Gastroskopien zurückzuführen. Hinsichtlich der Entstehung eines Magenkarzinoms im Rahmen von Metaplasien, entstehend auf dem Boden gastraler Atrophien im Rahmen der Entzündung (46), haben mehrere Studien gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis bzw. perniziöser Anämie ein dreifach gesteigertes Risiko für Neoplasien des Verdauungstrakts aufweisen. In einer dieser Studien wurden über 4,5 Millionen erwachsene Männer in den Vereinigten Staaten und in einer anderen etwa 9 Millionen Einzelpersonen in Schweden untersucht (34, 35). Aufgrund der Tatsache, dass die Autoimmungastritis als präkanzeröse Disposition zu betrachten ist, wird ein ein- bis drei-jährliches endoskopisches Follow-Up, je nach Literatur, mit Biospieentnahme für alle Patientinnen und Patienten mit einer Atrophie im Stadium 3 oder 4 der OLGA Klassifikation empfohlen (16). Das zahlreichere Auftreten einer perniziösen Anämie, entstehend durch den im Rahmen der Parietalzelldestruktion entstehenden Mangel an Intrinsic Factor zur Aufnahme von Vitamin B12 (13), hat sich in der Kohorte mit Typ A Gastritis bestätigt. Dies wurde auch in zahlreichen anderen Studien gezeigt (13, 47). In einer rezenten Analyse aus dem Jahr 2017 von Villanacci et al. wurde bei 25 Prozent aus 138 Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis eine perniziöse Anämie diagnostiziert (42). In dieser Studie beläuft sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit perniziöser Anämie in der Testkohorte auf 9 Prozent.

Alle genannten Komplikationen sind in der Kontrollgruppe kaum bis gar nicht aufgetreten, wobei hier anzumerken ist, dass im Rahmen der Suchanfrage unter dem Begriff „unauffällige Histologie“ möglicherweise ein systematischer Ausschluss der Komplikationen stattgefunden hat. Der Suchbegriff wurde aufgrund der Hauptfragestellung nach dem BMI bewusst so definiert.

4.3 Korrelation von Autoimmungastritis und anderen Autoimmunerkrankungen

Eine Studie von Rodriguez-Castro et al. (48), in welcher das Auftreten anderer Autoimmunerkrankungen parallel zur Autoimmungastritis behandelt wird, stimmt nur teilweise mit den Ergebnissen unserer Recherchen überein. Die signifikant häufiger gestellte Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis bei Patientinnen und Patienten mit einer Typ A Gastritis wird auch in dieser Studie beschrieben, wodurch sich auch hier die Existenz des sogenannten thyreogastrischen Syndroms, welches bereits 1960 beschrieben wurde wird, bestätigt. Entgegengesetzt wurde in einer Studie von Krystallenia et. al. bei 33.3 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Autoimmunthyreoiditis zusätzliche auch eine Autoimmungastritis diagnostiziert (40). In unseren Resultaten zeigt sich in der Kohorte mit sicherer und potentieller AIG lediglich ein Anteil von 4% mit gleichzeitig vorliegendem Diabetes Mellitus Typ 1. Die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der Häufigkeit eines diagnostizierten Diabetes Mellitus Typ 1, stimmen hingegen nicht mit der Studie von Rodriguez-Castro et al. überein. In einer weiteren Analyse des Zusammenhangs von Autoimmungastritis und Insulin-abhängigem Diabetes mellitus, welche 2008 von De Block et al. (24) im Antwerp University Hospital durchgeführt wurde, zeigte sich eine positiver Zusammenhang. Hierbei wurden jedoch, entgegengesetzt zu unserer Studie, Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf vorliegende Parietalzellantikörper betrachtet. Das Vorliegen von Parietalzellantikörpern zeigte sich mit dem Alter zunehmend, indem bei 10-15 Prozent der Kinder und bei 15 bis 25 Prozent der Erwachsenen mit Diabetes Mellitus Typ 1 positive Parietalzellantikörper diagnostiziert wurden (24). Diabetes mellitus Typ 1 resultiert aus einer durch Autoimmunreaktionen bedingten Destruktion der Betazellen des endokrinen Pankreas (49). Die Pathogenese von Diabetes mellitus Typ 1 ist komplex und durch mehrere Faktoren bedingt. Hierzu zählt unter anderem eine genetische Veranlagung, welche eine generelle Prädisposition für Autoimmunerkrankungen darstellt. Somit zeigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 oft ein erhöhtes Risiko, eine weitere Autoimmunerkrankung zu entwickeln (50). Aufgrund des bereits existierenden pathophysiologischen Wissens hinsichtlich der Überlappung diverser Autoimmunerkrankungen wäre ein signifikanter

Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus Typ 1 und der Autoimmungastritis eher plausibel. In der Studie von Zilli et. al. wurden bei 43 Prozent (n=122) der Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis zusätzlich vorhandene Autoimmunerkrankungen, bei 42 Personen von 122 eine Autoimmunthyreoiditis (34.4%), festgestellt (37). Vergleichend zeigt sich in unseren Erhebungen bei 35 Prozent der Patientinnen und Patienten mit AIG eine weitere Autoimmunerkrankung, wobei unsere Kohorte mehr als doppelt so groß ist. Die Autoimmunthyreoiditis im Speziellen zeigte sich in unseren Erhebungen bei 40 von 300 Patientinnen und Patienten (13.3%).

4.4 Die Häufigkeit von Malignomen bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis

In der gegenwärtigen Studie zeigt sich eine signifikant niedrigere Häufigkeit an Malignomen bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis. Bis heute existieren dazu kaum Studien, welche diesen Zusammenhang belegen bzw. ergründen. Die Tatsache, dass in der Testgruppe lediglich 19.7 Prozent von einem Malignom betroffen waren, in der Kontrollgruppe jedoch 28.1 Prozent, könnte hinweisend auf einen Zusammenhang zwischen Autoantikörpern und der Entstehung von Tumorzellen sein. Die Bedeutsamkeit des Ergebnisses könnte aufgrund des durchschnittlichen Alters der getesteten Patientinnen und Patienten, welches über 65 Jahren liegt, eingeschränkt sein, da die Wahrscheinlichkeit, eine Tumorerkrankung zu erleiden, mit dem Alter deutlich steigt. Bei detaillierterer Betrachtung zeigt sich, dass besonders hinsichtlich Malignomen der Haut und der Lunge, eine deutlich niedrigere Anzahl an Patientinnen und Patienten innerhalb der AIG-positiven Kohorte erkrankt ist. Die Untergruppen der Hauttumore betreffend wurde in der Testkohorte (n=300) bei 8 Personen (2.6%) ein Basaliom, bei einer Person (0.3%) ein malignes Melanom und bei keiner Person ein Plattenepithelkarzinom der Haut diagnostiziert. Gegenätzlich zeigte sich in der Kontrollkohorte (n=320) bei 15 Personen (4.6%) ein Basaliom, bei 5 Personen (1.5%) ein malignes Melanom und bei 4 Personen (1.2%) ein Plattenepithelkarzinom der Haut. Hinsichtlich der Lungenmalignome wurde in der Testkohorte ein Bronchialkarzinom gefunden (0.3%). In der Kontrollkohorte

zeigten sich 4 Adenokarzinome der Lunge (1.3%), ein Plattenepithelkarzinom der Lunge (0.3%) und ein kleinzelliges Bronchuskarzinom (0.3%).

Der Zusammenhang zwischen Autoimmungastritis und einem signifikant niedrigeren Auftreten oben genannter Malignome wurde bis zum heutigen Zeitpunkt unseres Wissens nach in der Literatur nur sehr spärlich untersucht und erfordert weitere in-vitro und in-vivo Studien, um einen dahinterstehenden Mechanismus zu ergründen. In einer Studie von Lahner et. al. (51) wurde die Assoziation zwischen perniziöser Anämie und dem Vorhandensein von Karzinomen, abgesehen vom Magenkarzinom und Magenkarzinoid, untersucht. Hierbei hat sich bei Patientinnen und Patienten mit perniziöser Anämie ein niedrigeres relatives Krebsrisiko hinsichtlich Malignomen des Colons und Rektums, der Brust, der Leber, des Ösophagus, der Lunge, der Schilddrüse, des Ovars, der Nieren und anderen Hautkrebsformen als dem Melanom gezeigt. Generell wurde, abgesehen von einem höheren relativen Risiko für Gallengangskarzinome und maligne hämatologische Erkrankungen, ein niedrigeres relatives Risiko für das Auftreten von Malignomen beobachtet. In oben genannter Studie zeigte sich bei 165 von 15.537 Patientinnen und Patienten (1.1%) mit perniziöser Anämie ein Malignom der Lunge, bei 21 von 14.750 Patientinnen und Patienten (0.1%) mit perniziöser Anämie ein Melanom, und bei 65 von 9589 perniziöse Anämie-Patienten und -Patientinnen (0.7%) ein anderes Malignom der Haut. Ein inverser Zusammenhang zwischen der atrophen Gastritis und ösophagealen Karzinomen wurde in mehreren Studien (52-54) beschrieben und auf den verminderten Reflux an Magensäure aufgrund der verminderten Parietalzellen im Rahmen der Atrophie zurückgeführt. Gegensätzlich dazu ist der Prozentsatz des Ösophaguskarzinoms in unserer Studie in der Testkohorte mit Autoimmungastritis höher (1.0%) als in der Kontrollkohorte (0.3%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Murphy et. al. fand mit dem Adenokarzinom des Ösophagus keinen Zusammenhang, womit, wie es von den Autoren bereits auch beschrieben wurde, die Rückführung auf den verminderten Reflux pathophysiologisch nicht schlüssig ist (55).

Ein signifikanter Fortschritt in der Immuntherapie von Tumoren wurde mit der Entdeckung von Checkpointinhibitoren erzielt, welche durch unterschiedliche

Mechanismen zu einer Unterdrückung des Immunsystems führen. Der erste Antikörper, Ipilimumab, welcher an CTLA-4 (englisch für cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) bindet, wird seit 2011 in der Therapie des metastasierten Melanoms angewendet. Auf Grund des Erfolgs von Ipilimumab wurden viele weitere Studien zur Erforschung weiterer Antikörper für die Tumorthherapie durchgeführt (56). CTLA-4 ist ein Protein an der Oberfläche aktivierter T-Zellen, welches eine ungehemmte Proliferation verhindert, indem es mit einer höheren Affinität als CD28, der Ko-Stimulator für die Aktivierung von T-Zellen, an seine Liganden CD80 und CD86 bindet. Eine Inhibition von CTLA-4 kann zu einer Verbesserung der anti-tumoralen Antwort der T-Zellen führen. Es folgte 2014 die Zulassung von Pembrolizumab und Nivolumab (PD-1-Inhibitoren) durch die US Food and Drug Administration (FDA). PD-1 stellt, wie CTLA-4, ebenfalls ein Oberflächenprotein aktivierter T-Zellen dar, jedoch führt PD-1 durch Bindung an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, wobei PD-L1 auch oft an der Oberfläche von Tumorzellen exprimiert wird, zur Apoptose von T-Zellen. Durch die Inhibition wird diese Dämpfung der T-Zellen verhindert (57). Rezente Studien zeigen, dass Therapien neoplastischer Geschehen mit Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab, welche mittlerweile neben der Therapie nicht-resektabler oder metastasierter Melanome auch in jener der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome und Nierenzellkarzinomen zur Anwendung kommen, häufig zu Nebenwirkungen führen, die den Gastrointestinaltrakt und die Leber betreffen. Die Nebenwirkungen im GI-Trakt reichen von Diarrhoe über schwere Colitiden mit Perforation bis hin zu dokumentierten Todesfällen. Ein besseres Verständnis über die Rolle einer genetischer Prädisposition, sowie die des Darmmikrobioms könnte das Auftreten der genannten Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie mit monoklonalen Antikörpern reduzieren (58). Eine retrospektive Studie hat gezeigt, dass es bei Patientinnen und Patienten unter Therapie mit oben genannten Antikörpern und einer koexistenten Autoimmunerkrankung häufig zu einer Exazerbation der Symptomatik besagter Autoimmunerkrankung kommt (59). Die genauen Hintergründe, warum Checkpoint-Inhibitoren ausgeprägte gastrointestinale Nebenwirkungen machen und warum Tumore, welche mit diesen behandelt werden, bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis seltener aufgetreten sind, scheint bisher unklar und erfordert weitere Analysen.

4.5 Koronare Herzkrankheit und Autoimmungastritis

In einer im Jahr 2012 von Senmaru et. al. durchgeführten Studie wurde der Zusammenhang zwischen atropher Gastritis und koronarer Herzkrankheit untersucht. Die Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten mit atropher Gastritis wurden anhand der Pepsinogenspiegel definiert und die daraus entstandene Kohorte mit bestehender KHK, definiert als vorangegangener Infarkt in der klinischen Vorgeschichte oder im EKG ersichtlich, einer japanischen Population verglichen. Es zeigte sich, wie auch in unseren Ergebnissen ($p=0.034$), eine höhere Prävalenz in der AIG-positiven Gruppe ($p<0.001$) (60). Die Methoden, mit welchen die koronare Herzkrankheit unserer Studienpatientinnen und -patienten diagnostiziert wurde, sind in unseren Erhebungen nicht bekannt, da diese Diagnose aus bereits vorhandenen Vordiagnosen übernommen wurde. In einer Studie von Ai et al. wurde gezeigt, dass Ghrelin durch eine Inhibition von Stress im endoplasmatischen Retikulum eine präventive Wirkung auf Atherosklerose hat. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die höhere Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis sein (61).

4.6 Limitationen

Die gegenwärtige Studie hat einige Limitationen, wie unterschiedliche Follow-Up Zeiträume der Patientinnen und Patienten und eine eher kleinen Kohorte von 300 Personen mit Autoimmungastritis und 320 Kontrollen. Außerdem schließt die Studie einen größeren Anteil an Frauen ein. Die Tatsache, dass die Kontrollgruppe im Rahmen einer Suchanfrage nach dem Begriff „unauffällige Histologie“ definiert wurde, könnte zu einem systemischen Ausschluss gewisser Faktoren in der Kontrollgruppe führen. Die Studie wurde retrospektiv anhand von erfassten Daten in bestehenden Krankenakten durchgeführt, wobei die Qualität der Daten nicht selbst bestimmbar ist und auch eine unzureichende oder fehlerhafte Dokumentation nicht ausgeschlossen werden kann. Im Rahmen der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde bis auf einzelne Analysen meist die gesamte Testkohorte berücksichtigt, in welche sowohl Patientinnen und

Patienten mit sicher gestellter AIG Diagnose, wie auch Patientinnen und Patientin mit potentieller AIG nach oben beschriebenen Kriterien miteingeschlossen sind. Ein Widerspiegeln der gleichzeitig mit der Autoimmungastritis vermehrt auftretenden Autoimmunthyreoiditis ist auf eine vorhandene Validität der Studie hinweisend, da diese Assoziation in mehreren anderen Studien bereits beobachtet wurde.

4.7 Conclusio

Mit dieser Studie haben wir Begleitphänomene der Autoimmungastritis untersucht. Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten zeigten sich Unterschiede im Sinne eines verringerten Körpergewichts in Kilogramm, einer positiven Korrelation mit diversen anderen Autoimmunerkrankungen, sowie interessanterweise eine geringere Malignomrate, auf welche folglich detaillierter eingegangen wurde. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im BMI zwischen Patientinnen und Patienten mit Autoimmungastritis und der Kontrollgruppe. Die Tatsache, dass in der Testkohorte signifikant weniger Patientinnen und Patienten von einem Malignom betroffen waren könnte hinweisend auf einen Zusammenhang zwischen Autoantikörpern und der Entstehung von Tumorzellen sein. Auch das Auftreten bereits vorbekannter Langzeitfolgen der Autoimmungastritis hat sich in unseren Analysen widergespiegelt. Die generierten Hypothesen müssten nachfolgend in prospektiven Studien überprüft werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen] / Hrsg. Friedrich Anderhuber ... 19., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed: Berlin ; Boston, Mass. : De Gruyter; 2012. 1167 p.
2. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Pathologie. 5. Auflage ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. 1064 p.
3. May CL, Kaestner KH. Gut endocrine cell development. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;323(1):70-5.
4. Mace OJ, Tehan B, Marshall F. Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(4):e00155.
5. Coate KC, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. SnapShot: Hormones of the gastrointestinal tract. *Cell.* 2014;159(6):1478 e1.
6. Diwakarla S, Fothergill LJ, Fakhry J, Callaghan B, Furness JB. Heterogeneity of enterochromaffin cells within the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(6).
7. Hakanson R, Chen D, Lindstrom E, Norlen P, Bjorkqvist M, Lehto-Axtelius D. Physiology of the ECL cells. *Yale J Biol Med.* 1998;71(3-4):163-71.
8. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.* 2012;151(2):119-28.
9. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold; 2019. 1002 p.
10. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2016. 3420 p.
11. Bacha D, Walha M, Ben Slama S, Ben Romdhane H, Bouraoui S, Bellil K, et al. Chronic gastritis classifications. *Tunis Med.* 2018;96(7):405-10.
12. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(6):657-67.
13. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(13-14):424-30.

14. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12179-89.
15. Massironi S, Cavalcoli F, Rossi RE, Conte D, Spampatti MP, Ciafardini C, et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):755-61.
16. Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).
17. Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou EI, Blank M, Pouria S, et al. Infectome: a platform to trace infectious triggers of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(7):726-40.
18. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529-41.
19. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784.
20. Salinas M, Flores E, Lopez-Garrigos M, Leiva-Salinas C. High frequency of anti-parietal cell antibody (APCA) and intrinsic factor blocking antibody (IFBA) in individuals with severe vitamin B12 deficiency - an observational study in primary care patients. *Clin Chem Lab Med*. 2019.
21. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):175-9.
22. Ghosh T, Lewis DI, Axon AT, Everett SM. Review article: methods of measuring gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):768-81.
23. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:19-27.
24. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):363-71.
25. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut*. 2019;68(1):11-7.

26. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med.* 2012;3:97-103.
27. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(2):284-92.
28. Rodriguez NM, Shackelford KS. Pernicious Anemia. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2019.
29. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog.* 2017;13(11):e1006653.
30. Kalkan C, Soykan I. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis. *Eur J Intern Med.* 2016;31:79-83.
31. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174-80.
32. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:92.
33. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4062-7.
34. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer.* 2011;117(6):1163-71.
35. Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on mortality and survival in subsequent digestive tract cancers. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2179-84.
36. Song H, Held M, Sandin S, Rautelin H, Eliasson M, Soderberg S, et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(9):1592-600 e1.
37. Zilli A, Cavalcoli F, Ciafardini C, Massironi S. Deficiency of micronutrients in patients affected by chronic atrophic autoimmune gastritis: A single-institution observational study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(4):505-9.

38. Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, Takabayashi H, Kudo M, Ro S, et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. *J Gastroenterol*. 2009;44(10):1046-54.
39. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, Cevenini G, Sestini F, et al. Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4346-51.
40. Alexandraki KI, Nikolaou A, Thomas D, Syriou V, Korkolopoulou P, Sougioultzis S, et al. Are patients with autoimmune thyroid disease and autoimmune gastritis at risk of gastric neuroendocrine neoplasms type 1? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):685-90.
41. Austria S. STATISTIK AUSTRIA, Gesundheitsbefragung 2014. Bevölkerung in Privathaushalten im Alter von 15 und mehr Jahren. 2015 [5 Oktober 2019]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/105608.html.
42. Villanacci V, Casella G, Lanzarotto F, Di Bella C, Sidoni A, Cadei M, et al. Autoimmune gastritis: relationships with anemia and *Helicobacter pylori* status. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):674-7.
43. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Piloizzi E, Corleto VD, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1361-9.
44. Terao S, Suzuki S, Yaita H, Kurahara K, Shunto J, Furuta T, et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc*. 2019.
45. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):23-32.
46. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554-60.
47. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res*. 2017;65(1):326-30.
48. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):100-3.

49. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018;7(1):R38-R46.
50. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):644-8.
51. Lahner E, Capasso M, Carabotti M, Annibale B. Incidence of cancer (other than gastric cancer) in pernicious anaemia: A systematic review with meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(8):780-6.
52. Cook MB, Dawsey SM, Diaw L, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Abnet CC, et al. Serum pepsinogens and *Helicobacter pylori* in relation to the risk of esophageal squamous cell carcinoma in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1966-75.
53. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(4):754-60.
54. Kamangar F, Diaw L, Wei WQ, Abnet CC, Wang GQ, Roth MJ, et al. Serum pepsinogens and risk of esophageal squamous dysplasia. *Int J Cancer*. 2009;124(2):456-60.
55. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2282-9 e1-4.
56. Azoury SC, Straughan DM, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety. *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15(6):452-62.
57. Koster BD, de Gruijl TD, van den Eertwegh AJ. Recent developments and future challenges in immune checkpoint inhibitory cancer treatment. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(6):482-8.
58. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(1):3.
59. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol*. 2016;2(2):234-40.

60. Senmaru T, Fukui M, Tanaka M, Kuroda M, Yamazaki M, Oda Y, et al. Atrophic gastritis is associated with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;51(1):39-41.
61. Ai W, Wu M, Chen L, Jiang B, Mu M, Liu L, et al. Ghrelin ameliorates atherosclerosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(2):147-54.