

W. Dieterich, D. Schuppan

Zöliakie



Zöliakie

Walburga Dieterich, Detlef Schuppan

Übersicht

Einleitung	97
Epidemiologie	97
Risikofaktoren und Pathogenese	98
Klinik und Einteilungen	100
Wichtige Komplikationen	103
Diagnostik	104
Therapie	106

Einleitung

Die Zöliakie ist eine genetisch determinierte chronisch entzündliche Enteropathie und wird durch die Glutene des Weizens, der Gerste und des Roggens ausgelöst. Die Zöliakie im Kindesalter entspricht dem Krankheitsbild der einheimischen Sprue des Erwachsenen und führt im Dünndarm zu charakteristischen histopathologischen Veränderungen, die eine globale Malabsorption zur Folge haben können. Während die Zöliakie lange Zeit als seltene Kleinkinderkrankung galt, wird sie nun immer häufiger im Erwachsenenalter diagnostiziert und tritt durch eine äußerst vielfältige klinische Manifestation in Erscheinung.

Epidemiologie

Prävalenz

Gesamtbevölkerung. Obwohl zahlreiche Prävalenzdaten aus den frühen 90er Jahren für Westeuropa und die USA die Zöliakie als eine sehr seltene Erkrankung beschrieben, wurden aus Finnland und Italien schon 1994 mithilfe des EmA-(Endomysiumantikörper-) Screenings und Konfirmation durch Biopsie (s. u.) Prävalenzen von 0,3% berichtet. In diesen Studien des „Case Finding“ war das Krankheitsbild der Zöliakie sehr unterschiedlich ausgeprägt und ging oftmals nur mit geringfügigen gastrointestinalen Symptomen einher.

1996 ermittelte eine Multicenterstudie aus Italien eine Prävalenz von 0,5% bei Kindern im Alter zwischen 6 und 15 Jahren, wobei auf einen bekannten Fall bis zu 7 undiagnostizierte Fälle entfielen [1].

Durch den breiten Einsatz der sensitiven und spezifischen serologischen Tests (EmA und insbesondere anti-TG2), die letztendlich auch zur Detektion von Patienten mit atypischen oder asymptomatischen Verlaufsformen der Erkrankung führten, stiegen die Prävalenzen deutlich an. Die Durchführung dieser serologischen Screening-Tests enthüllte schließlich eine Häufigkeit von 1–2% in Westeuropa und den USA [2].

Ältere Bevölkerung. Schon in den 90er Jahren gab es Berichte, dass die Erkrankung durchaus vermehrt im Erwachsenenalter und besonders auch bei älteren Personen auftritt. 1994 waren bereits 19% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (1961–1991) über 60 Jahre alt [3], und aktuelle Daten aus England berichten, dass bis zu 34% der neu diagnostizierten Patienten über 60 Jahre alt sind [4]. Finnische Forscher zeigten 2002 bei Personen im Alter von 52–74 Jahren eine Prävalenz von 2,13%, die in nur 3 Jahren auf 2,34% anstieg und ohne die biopsische Absicherung des Befundes sogar 2,7% erreichte [5]. Während die landesweite Prävalenz einer durch Biopsie bestätigten Zöliakie in Finnland bei 0,546% lag, zeigte die Altersgruppe von 65 Jahren die höchsten Werte mit 1,1% bei Frauen bzw. 0,77% bei Männern [6]. Trotz dieser hohen Werte

ist davon auszugehen, dass bislang noch viele weitere Zöliakiepatienten unerkannt geblieben sind, denn die tatsächliche Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird in Finnland auf 0,5–2% geschätzt.

Die Prävalenz der Zöliakie beträgt in Westeuropa und USA 1–2%. Die Erkrankung wird vermehrt im Erwachsenenalter diagnostiziert, wobei die höchste Prävalenz im Alter von ≥ 65 Jahren gefunden wird.

Steigende Prävalenz. Die steigende Anzahl an Patienten mit Zöliakie wird weitgehend auf die Verfügbarkeit von sensitiven Serumantikörpertests und das Screening von großen Bevölkerungsgruppen zurückgeführt. Einen nicht unerheblichen Einfluss hat sicherlich auch die Ausbildung von speziell geschultem klinischem Personal, das atypisch oder subklinisch verlaufende Krankheitsformen erkennen kann. In Finnland wurde in der Zeit von 1978–80 bis 2000–01 bereits ein Anstieg der Prävalenz von 1,05% auf 1,99% verzeichnet [7]. Eine amerikanische Studie konnte über einen Zeitraum von 1948–1954 bis 1995–2003 eine Steigerung der Prävalenz von 0,2% auf 0,9% festhalten, sodass davon auszugehen ist, dass die Prävalenz in den letzten 50 Jahren deutlich angestiegen ist [8].

Die Prävalenz der Zöliakie zeigt in den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg.

Tabelle 1

Auslöser einer Zöliakie.

Genetische Marker	HLA-Gene für DQ2 (DQA1*05, DQB1*02) oder DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302)
Diätetisches Agens	Glutene aus Weizen (Gliadine), Roggen (Secaline) und Gerste (Hordeine)
Umweltbedingte Risikofaktoren	Glutenzufuhr vor dem 4. bzw. nach dem 7. Lebensmonat? Infektionen mit Rotaviren im Kindesalter?

Risikofaktoren und Pathogenese

Umweltbedingte Risikofaktoren

Für das vermehrte Auftreten der Zöliakie werden zusätzlich zu den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten auch Umweltveränderungen diskutiert. Mehrfache Infektionen mit Rotaviren im Kindesalter, die eine vorübergehende Störung der intestinalen Permeabilität verursachen, könnten das Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie begünstigen (Tab. 1). Dahingegen wird der mäßigen Glutenzufuhr in der Stillphase zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat eine gewisse protektive Rolle zugesprochen. Inwieweit die Glutenzufuhr in diesem Zeitfenster jedoch tatsächlich eine Zöliakie verhindern kann, nur zu einer Verzögerung der Manifestation führt oder die Ausprägung von atypischen oder subklinisch verlaufenden Formen begünstigt, ist zu klären (Übersicht bei [9]).

Genetische Faktoren

HLA-DQ2 und -DQ8. Die Zöliakie besitzt eine äußerst starke Assoziation zu den Haupthistokompatibilitätsantigenen. Die entsprechenden HLA-Gene sind auf dem Chromosom 6p21.3 lokalisiert und kodieren für die Oberflächenmoleküle des MHC-II-Komplexes, die auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden. Die MHC-DQ2- und -DQ8-Moleküle sind aus je 2 Untereinheiten aufgebaut. Das MHC-DQ2-Heterodimer wird durch die α -Kette des DQA1*05-Gens kodiert, die β -Kette durch DQB1*02 (entweder DQB1*0201 oder *0202), das HLA-DQ8-Molekül wird durch DQA1*03 und DQB1*0302 gebildet. Beinahe 95% der Zöliakiepatienten besitzen die Oberflächenmoleküle DQ2, die verbleibenden 4–5% weisen die DQ8-Moleküle auf (Tab. 1).

Weitere Genloci. Da jedoch über 25% der Allgemeinbevölkerung diese Gene besitzen, davon aber nur 2–5% erkranken, legt dies die Vermutung nahe, dass neben Umweltfaktoren noch weitere genetische Marker zur Manifestation der Erkrankung notwendig sind. Große genomweite Studien zeigten Assoziationen mit diversen Genloci, die für Proteine kodieren, die an der Kontrolle der Immunantwort beteiligt oder in entzündliche Signalwege involviert sind. Eine Übersicht hierzu findet sich in [2] und [9].

Risikofaktoren für die Zöliakie sind zum einen eine genetische Prädisposition (HLA-DQ2 oder -DQ8) und darüber hinaus wohl umweltbedingte Faktoren, wie z. B. mehrfache Infektionen mit Rotaviren.

Pathogenese

Diätetisch zugeführte Speicherproteine (Glutene) aus Weizen, Roggen oder Gerste induzieren die Zöliakie bei 1/20–1/30 der genetisch (HLA-DQ2 oder -DQ8) prädisponierten Personen (Tab. 1).

T-Zellen und Zytokine. Die Glutenfragmente werden von den antigenpräsentierenden Zellen (insbesondere Makrophagen, dendritische Zellen, B-Zellen) aufgenommen, prozessiert und an der Oberfläche über die DQ2/DQ8-Moleküle präsentiert, woraufhin sie von den entsprechenden T-Zell-Rezeptoren erkannt werden. Dies führt zur Aktivierung und einer gesteigerten Proliferation der T-Zellen sowie zur Sekretion von Zytokinen. Das vermehrt exprimierte Interferon- γ wird für die Schädigung der Mukosa verantwortlich gemacht und bewirkt einen weiteren Anstieg der MHC-DQ2/DQ8-Moleküle auf den antigenpräsentierenden Zellen, wodurch erneut zahlreiche Glutenpeptide präsentiert werden können und somit das Fortschreiten der Zöliakie begünstigen.

Antikörperproduktion. Ferner führt die Sekretion von IL-4 und IL-5 zur Reifung von Plasmazellen und zur Produktion von Antikörpern. In der Tat ist die Anzahl der IgA-, IgM- oder IgG-bildenden B-Zellen in der Mukosa von Zöliakiepatienten um das 2- bis 6-Fache erhöht und spiegelt sich in einer erhöhten Sekretion von IgA- und IgM-Antikörpern gegen die entsprechenden Glutenpeptide im Sekret der Mukosa wider. Im Serum werden hauptsächlich Antikörper der IgA- und IgG-Klasse gefunden, die gegen diverse Glutenfragmente gerichtet sind. Eine IgA-Defizienz, die bei ca. 2% der Zöliakiepatienten auftritt, wird durch einen Anstieg an IgM- und IgG-produzierenden Zellen kompensiert [10].

Natives Immunsystem. Glutenpeptide bedingen aber nicht nur die oben geschilderte T-Zell-vermittelte Immunreaktion mit der Bildung von Antikörpern, sondern können auch das native Immunsystem aktivieren. Kennzeichnend hierfür ist die durch bestimmte Glutenpeptide verursachte Änderung der Permeabilität der Mukosa, wodurch vermehrt Antigene in die Lamina propria gelangen können. Ferner bewirkt ein bestimmtes Glutenpeptid (p31–43) aus α -Gliadin die vermehrte Expression von Interleukin-15 (IL-15) durch Entero-

zyten. IL-15 begünstigt die Proliferation und die Überlebensdauer der intraepithelialen Lymphozyten (IEL), die in der Mukosa von Zöliakiepatienten vermehrt zu finden sind, und fördert weiterhin die Expression von NKG2D-Molekülen auf der Oberfläche der IEL. Diese Marker gehen schließlich Interaktionen mit Stressmolekülen (MICA) auf den intestinalen Enterozyten ein und führen dadurch zur vermehrten Apoptose der Enterozyten. Jüngste Studien zeigen, dass ein Nichtglutenmolekül aus Weizen ein sehr starker Stimulator der nativen Immunantwort von Monozyten und dendritischen Zellen über den Toll-like-Rezeptor 4 ist (Übersicht bei [9]).

Mit der Nahrung zugeführte Glutenfragmente induzieren eine gesteigerte Proliferation der T-Zellen und Sekretion von Zytokinen sowie über IL-4 und IL-5 die Produktion von Antikörpern. Darüber hinaus wird auch das native Immunsystem aktiviert.

Antikörper-Switch

Rolle der Transglutaminase 2

Interessanterweise besitzen nahezu alle Zöliakiepatienten Autoantikörper gegen das Endomysium, das sog. retikuläre Bindegewebe, das u. a. die einzelnen Muskelfasern umgibt. Das körpereigene Enzym Transglutaminase 2 (TG2) konnte als endomysiales Autoantigen identifiziert werden [11], und in der Mukosa von Zöliakiepatienten wurde eine erhöhte Expression und Aktivität der TG2 nachgewiesen [12]. Die TG2 ist ein kalziumabhängiges Enzym, das durch die Ausbildung einer γ -Glutamyl- ϵ -Lysyl-Isopeptidbindung zur Quervernetzung von Proteinen führt. In Form von Autokatalyse kann die TG2 selbst kovalente Bindungen mit definierten Glutenfragmenten eingehen. Es wird spekuliert, dass

die mit der Nahrung aufgenommenen und im oberen Gastrointestinaltrakt nur partiell verdauten Glutenpeptide z. T. als Gluten-TG2-Komplexe auf antigenpräsentierenden Zellen präsentiert werden und diese Quervernetzungen letztendlich für den Antikörper-Switch von glutenreaktiven B-Zellen hin zu TG2-autoreaktiven B-Zellen verantwortlich sind [13]. Von besonderer Bedeutung ist auch die Tatsache, dass die TG2 spezifische Glutaminreste der Glutenpeptide zu Glutamatresten deamidieren kann, wodurch diese nun negativ geladenen Glutenpeptide eine höhere Affinität zu den MHC-DQ2/DQ8-Molekülen besitzen und eine verstärkte T-Zell-Antwort induzieren [12].

Abb. 1 Dermatitis herpetiformis im Schulterbereich. Die Erkrankung ist verbunden mit einem intensiven, brennenden Juckreiz, symmetrisch verteilten geröteten Papeln und prall gespannten Bläschen oder Blasen. Hier im subakuten Stadium mit gruppierten, teils konfluierenden Bläschen, sekundärer Ulzeration und hämorrhagischer Verkrustung (aus [32]).



Klinik und Einteilungen

Klassische Symptome

Das klinische Erscheinungsbild der Zöliakie ist äußerst vielseitig und erstreckt sich von völliger Symptombfreiheit bis hin zu schwersten Malabsorptionssymptomen. Zu den charakteristischen gastrointestinalen Symptomen zählen weiche, salbenartige, fettreiche oder wässrige Stühle, Durchfälle und abdominale Beschwerden wie Krämpfe und Blähungen, aber auch Obstipation. Die Malabsorption führt bei Kleinkindern zu Gewichtsabnahme, Meteorismus, Wachstumsstörungen, Rachitis (Vitamin-D-Mangel), Muskelschwäche, Blässe, Zahnschmelzdefekten und Wesensveränderungen (Tab. 2).

Dermatitis herpetiformis. Etwa 5% der Zöliakiepatienten leiden an einer Dermatitis herpetiformis (DH, Morbus Duhring), wobei in den dermalen Papilenspitzen granuläre IgA-Ablagerungen gefunden werden. Die Patienten weisen brennende und stark

juckende Bläschen auf, die sich vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten (Ellenbogen und Knie) sowie im Schulterbereich und am Gesäß befinden (Abb. 1). Bei den allermeisten DH-Patienten kann eine zöliakietytische Schädigung der Mukosa nachgewiesen werden, dennoch treten bei DH-Patienten sehr selten die charakteristischen gastrointestinalen Beschwerden auf, und die Mukosaschädigungen sind häufig lückenhaft und von milderer Ausprägung [14].

Die klassischen Symptome der Zöliakie sind weiche, fettreiche oder wässrige Stühle mit Krämpfen und Blähungen oder Obstipation sowie bei Kleinkindern Gewichtsabnahme und Gedeihstörungen aller Art.

Atypische klinische Erscheinungsbilder

Obwohl die Zöliakie ursächlich eine gastrointestinale Erkrankung darstellte, sind heute die klassischen Symptome oftmals nur sehr gering ausgeprägt oder fehlen völlig. Da primär der proximale Teil des Dünndarms vom Umbau der Mukosa betroffen ist, führt dies meist zur Malabsorption von Eisen, Folsäure, Kalzium und fettlöslichen Vitaminen und äußert sich in Form einer Eisenmangelanämie, einer Folsäuredefizienz, verminderter Knochendichte oder Osteoporose [15]. Die Zöliakie wird vor allem bei Erwachsenen häufig von extraintestinalen Symptomen und generellem Unwohlsein begleitet, das sich durch Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust, Muskelschmerzen oder -krämpfe äußern kann. Nicht selten stellen diese Symptome oder mäßige bzw. nur zeitweilige gastrointestinale Beschwerden wie Meteorismus, Diarrhöen oder Obstipation, die einzigen Hinweise auf eine Zöliakie dar. Des Weiteren wird von Unfruchtbarkeit, einer vermehrten Abortrate, neurologischen Symptomen (Parästhesien, Ataxien) und psychischen Störungen (Gefühlsschwankungen, Reizbarkeit, Depressionen) berichtet (Tab. 2).

Vor allem bei Erwachsenen sind die klassischen intestinalen Symptome häufig gering ausgeprägt oder fehlen, wohingegen die Folgen der Malabsorption und/oder die extraintestinalen Manifestationen im Vordergrund stehen.

Körpergewicht. In einer US-Studie litten die wenigsten Zöliakiepatienten an Untergewicht (17,3% BMI < 18,5), während 15,2% der Patienten übergewichtig (BMI 25–29,9) und 6,8% adipös (BMI > 30) waren. Erstaunlicherweise normalisierten 66% der untergewichtigen, 54%

Tabelle 2

Klassische und atypische Symptome der Zöliakie.

Klassische Symptome	Atypische Symptome
<ul style="list-style-type: none"> ■ weiche, fettreiche, wässrige Stühle ■ abdominale Beschwerden (Krämpfe, Blähungen, Obstipation) ■ Gewichtsabnahme ■ Wachstumsstörungen ■ Rachitis ■ Muskelschwäche 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eisenmangelanämie ■ Folsäuredefizienz ■ verminderte Knochendichte, Osteoporose ■ Abgeschlagenheit, Müdigkeit ■ Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen ■ Muskelkrämpfe ■ Unfruchtbarkeit ■ vermehrte Abortrate ■ neurologische Symptome (Parästhesien, Ataxie) ■ psychische Störungen (Gefühlsschwankungen, Reizbarkeit, Depressionen)

der übergewichtigen und 47% der adipösen Patienten mit einer glutenfreien Diät ihr Körpergewicht [16].

Milde Verlaufsformen. In den letzten 3 Jahrzehnten wurde beobachtet, dass die atypischen oder mild verlaufenden Formen der Zöliakie deutlich zugenommen haben. Wiesen in den USA vor 1981 noch 91,3% der diagnostizierten Patienten die klassischen Diarrhöen auf, so waren dies 1991 – 1995 nur 58,3% und seit 2000 klagte lediglich ein gutes Drittel der Patienten über die charakteristischen gastrointestinalen Symptome [17]. Es ist also davon auszugehen, dass die Erstmanifestation der Zöliakie im Erwachsenenalter vorwiegend durch extraintestinale Symptome gekennzeichnet ist, wobei das Fortschreiten der Zöliakie langsam progredient oder akut erfolgen kann [18].

Zöliakie im Alter. Die krankheitstypischen gastrointestinalen Symptome mit Fettstühlen und Diarrhöen treten dann meist erst wieder im fortgeschrittenen Alter auf, vermutlich nach längerem Bestehen der Erkrankung und einer distalen Ausbreitung der Mukosaschädigung oder aber durch die verringerte Fähigkeit des alternden Körpers, die verminderte resorptive Darmfunktion auszugleichen (s. „Studienergebnisse – Ältere Patienten mit Zöliakie“).

Zöliakiepatienten in fortgeschrittenem Alter leiden wieder vermehrt unter gastrointestinalen Symptomen und haben auch eine verminderte Lebenserwartung.

Diagnostische Intervalle

Aufgrund der hohen Prävalenz der Zöliakie, dem zum Teil nicht unerheblichen Leidensdruck der Patienten und der geringeren Lebenserwartung zumindest bei symptomatischer, nicht diagnostizierter Zöliakie ist es zwingend erforderlich, die Aufmerksamkeit des medizinischen Personals auf das Erkennen von subtileren Anzeichen zu lenken, um die Betroffenen korrekt zu diagnostizieren (s. „Studienergebnisse – Zu lange diagnostische Intervalle“).

Studienergebnisse

Ältere Patienten mit Zöliakie

Eine Multizenterstudie aus Italien zeigte, dass im Zeitraum von 1998 – 1999 nur 30% der neu diagnostizierten adulten Zöliakiepatienten ($36,8 \pm 5$ Jahre) an Diarrhöen litten, bei den älteren Patienten ($69,5 \pm 4,3$ Jahre) waren dies bereits wieder 76,6%. Ebenso zeigten die älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten doppelt so häufig Gewichtsverlust, Anämien, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Blä-

hungen, Muskelkrämpfe, Osteoporose oder Übelkeit. Aus der Studie ging ferner hervor, dass das durchschnittliche Todesalter der älteren männlichen Patienten 67,9 Jahre und der weiblichen Patienten 72,3 Jahre betrug und damit deutlich unter den durchschnittlichen Lebenserwartungen von 74,9 Jahre für Männer und 81,3 Jahre für Frauen lag [18].

Studienergebnisse

Zu lange diagnostische Intervalle

Besonders beunruhigend war ein Bericht aus England, der aufzeigte, dass Betroffene mit einem Lebensalter über 60 Jahren im Schnitt 28 Jahre ($0,5 - 50$ Jahre) in ärztlicher Behandlung waren, bevor die korrekte Diagnose gestellt wurde, obwohl die Patienten zum Teil die typischen Diarrhöen bzw. klassischen Wachstumsstörungen aufwiesen. Fehldiagnosen waren Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom sowie unerklärbare Anämien [3]. In Deutschland wurde 1996 ein diagnostisches Intervall von

$10,1 \pm 12,3$ Jahren ermittelt, wobei der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zum ersten Arztbesuch der Patienten mit $2,2 \pm 6,6$ Jahren eher kurz war, die Diagnosestellung jedoch weitere $8,0 \pm 10,4$ Jahre betrug [19]. Ähnliche Zahlen erzielte eine aktuelle italienische Studie, die im Zeitraum von 1993 – 2004 ein diagnostisches Intervall von 11 ± 19 Jahren ermittelte. Hier suchten die Patienten im Schnitt 4,4 verschiedene Spezialisten bis zur Diagnosestellung auf [20].

Mukosale Veränderungen/Modifizierte Klassifikation nach Marsh

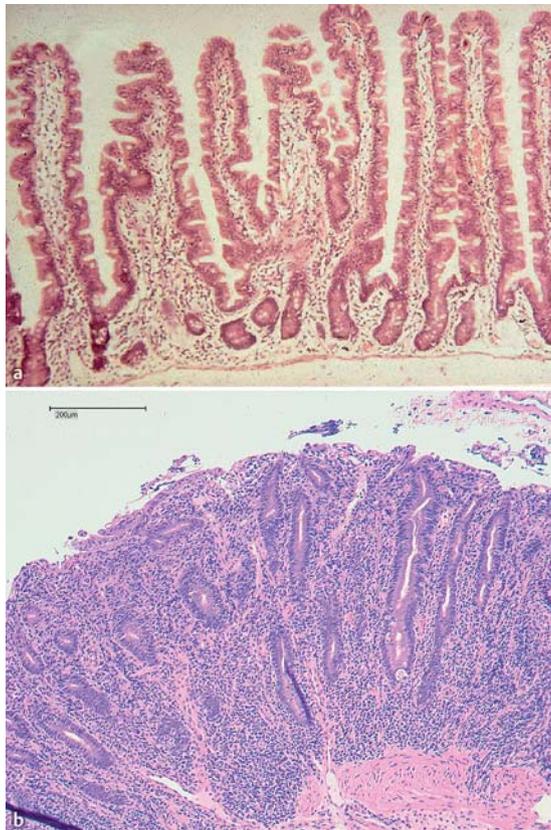
Zöliakiepatienten weisen charakteristische Veränderungen der intestinalen Mukosa auf, wobei das Ausmaß der Mukosaschädigung sehr stark variieren kann. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem Umbau der Mukosa mit einer Zottenatrophie und einer Kryptenhyperplasie. Um das gesamte Spektrum an mukosalen Veränderungen abzudecken, wurde von Oberhuber folgende modifizierte Terminologie nach M. Marsh vorgeschlagen [21]:

Marsh Typ I (infiltrativer Typ). Dieses histologische Bild ist durch eine vermehrte Ansammlung von intraepithelialen Lymphozyten (IEL) bei einer ansonst

Abb. 2 Schleimhautumbau bei Zöliakie. Über eine Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten (Marsh I) kommt es zunächst zu einer Kryptenvertiefung bei noch normalen Zotten (Marsh II) und schließlich zu einer Abflachung bzw. Atrophie der Zotten (Marsh IIIa–c).

a Marsh I.

b Marsh IIIc (Quelle: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme; 2008).



intakten Mukosa gekennzeichnet (Abb. 2 a). Als pathologisch wird das Verhältnis von über 30–40 Lymphozyten pro 100 Enterozyten betrachtet. Der infiltrative Typ wird in 10–25% der Verwandten ersten Grades von Zöliakiepatienten sowie bei 40% der Patienten mit Dermatitis herpetiformis beobachtet, geht aber äußerst selten mit einer generalisierten Malabsorption oder gastrointestinalen Beschwerden einher.

Marsh Typ II (hyperplastischer Typ). Zusätzlich zu einer erhöhten Anzahl an IEL (> 40/100 Enterozyten) findet man bei der Typ-II-Histologie eine Hyperplasie der Krypten. Es wird jedoch keine Villusverplumpung gefunden. Dieses Erscheinungsbild wird bei ca. 20% der unbehandelten Dermatitis-herpetiformis-Patienten beobachtet und als Übergangsstadium von Typ I in Typ III angesehen.

Marsh Typ III (destruktiver Typ). Das Typ-III-Stadium ist durch eine vermehrte Anzahl an IEL, eine Villusatrophie und eine Kryptenhyperplasie gekennzeichnet und resultiert in einer starken Reduktion der resorptiven Mukosaoberfläche. Je nach Schweregrad wird hier weiter unterschieden in:

- Marsh Typ IIIa: milde Zottenatrophie
- Marsh Typ IIIb: hochgradige Zottenatrophie
- Marsh Typ IIIc: totale Zottenatrophie (Abb. 2 b)

Patienten mit Typ-III-Histologie weisen häufig Malabsorptionssymptome auf. Nichtsdestotrotz kann dieser destruktive Typ bei ca. 50% der Patienten auch weitgehend asymptomatisch verlaufen.

Marsh Typ IV (hypoplastischer Typ). Dieses Stadium kennzeichnet die totale Villiatriphie, jedoch ohne Kryptenhyperplasie und wird als irreversible Schädigung der Mukosa betrachtet. Diese Form tritt äußerst selten auf und wird nur bei Patienten beobachtet, die auf eine glutenfreie Diät nicht mit morphologischer Besserung reagieren, z. B. bei Patienten mit einem Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphom.

Bei der modifizierten Terminologie nach Marsh wird die Erkrankung nach dem Ausmaß der Mukosaschädigung (Infiltration von Lymphozyten, Kryptenhyperplasie, Zottenatrophie) in 4 Typen eingeteilt.

Zöliakieformen

Lange Zeit wurde die Zöliakie als Intoleranz gegenüber Gluten definiert, gekennzeichnet durch Malabsorption und eine geschädigte Mukosa, die sich durch Einhalten einer strikt glutenfreien Diät vollständig regeneriert. Nachdem jedoch bekannt wurde, dass 50–60% der Zöliakiepatienten nur milde, atypische oder keinerlei klinische Symptome aufweisen und lediglich durch Zufall oder im Rahmen von Screening-Programmen (z. B. bei gesunden Blutspendern oder bei Angehörigen von Zöliakiepatienten) diagnostiziert werden, musste diese vereinfachte Definition revidiert werden. Es zeigte sich, dass bei den Zöliakiepatienten das gesamte Spektrum an Mukosaschäden von Marsh Typ I bis IIIc vorliegen kann und dass interessanterweise das Ausmaß der Mukosaschädigung hierbei nur locker mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert, d. h. dass die Zöliakie trotz Vorliegens einer typisch geschädigten Mukosa asymptomatisch verlaufen kann.

Klassische (typische) Zöliakie. Hier liegt das Vollbild der Erkrankung mit der typischen klinischen Manifestation vor. Durchfälle, Gewichtsverlust und Malabsorption sind die vorherrschenden Symptome, und die Mukosa weist meist eine starke Schädigung (Marsh Typ IIIa–c) auf. Bei den Patienten ist die

typische Zöliakieserologie mit Antikörpern gegen Gliadin und Endomysium/Transglutaminase nachweisbar.

Atypische Zöliakie. Sie ist dahingegen nur durch geringfügige gastrointestinale Symptome gekennzeichnet, und die Patienten weisen eher Eisenmangel, Zahnschmelzdefekte, Osteoporose, Arthritis, Erhöhung der Transaminasen, neurologische Symptome, Infertilität oder eine erhöhte Abortneigung auf. Dennoch sieht man bei diesen Patienten meist eine histologisch stark veränderte Mukosa, die sich unter glutenfreier Diät regeneriert. Im Serum sind die zöliakietyppischen Antikörper nachweisbar.

Asymptomatische (stumme, silente) Zöliakie. Diese Form wird oftmals im Rahmen von Screenings anhand der zöliakietyppischen Serumantikörper detektiert. Obwohl die betroffenen Patienten den charakteristischen Umbau der Mukosa aufweisen, fehlt ihnen die klassische Symptomatik. Depressive Stimmungslagen, Reizbarkeit und Müdigkeit gelten als Symptome, die vielfach erst nach Einführen einer glutenfreien Diät wahrgenommen werden.

Latente Zöliakie. Patienten mit latenter Zöliakie weisen unter glutenhaltiger Kost eine normale Mukosa auf, obwohl bei ihnen früher (vorwiegend in der Kindheit) eine histologisch gesicherte Zöliakie vorlag. Meist entwickeln diese Personen nach längerer glutenhaltiger Kost bzw. höherer Glutenbelastung wieder das Vollbild der Zöliakie. Häufig sind nur geringfügig erhöhte oder keine Serumantikörper nachweisbar (Übersicht bei [2]).

Das Ausmaß der Mukosaschädigung nach Marsh korreliert nur locker mit dem klinischen Schweregrad, bei dem die klassische von der atypischen, der asymptomatischen und der latenten Zöliakie unterschieden wird.

Wichtige Komplikationen

Autoimmunerkrankungen

Eine der wichtigsten Komplikationen der Zöliakie stellt das Auftreten von weiteren Autoimmunerkrankungen dar. Erwachsene Zöliakiepatienten weisen hierfür ein 10-fach erhöhtes Risiko auf. Besonders häufig tritt eine Zöliakie in Kombination mit Typ-1-Diabetes, Autoimmunthyreoiditis, Sjögren-Syndrom, Autoimmunhepatitis oder Kardiomyopathien auf, wobei die Zöliakie bis dahin oftmals unerkannt war und erst



Abb. 3 Kapselendoskopisches Bild einer Jejunalschleimhaut bei refraktärer Zöliakie mit Zottenatrophie (Quelle: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme; 2008).

nach der Manifestation der Autoimmunerkrankung diagnostiziert wird. Die Ursache für die Assoziation der Autoimmunerkrankungen mit einer Zöliakie wird primär in einer gemeinsamen genetischen Prädisposition gesehen [15]. Ferner konnte ein deutlich erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit dem Alter der Zöliakiepatienten bei Diagnosestellung ermittelt werden. Je älter die Patienten zum Zeitpunkt bei der Erstdiagnose der Zöliakie waren, desto häufiger waren sie an einer (weiteren) Autoimmunerkrankung erkrankt. So zeigten bereits 30% der Patienten, bei denen die Zöliakie erst im Alter von >20 Jahren diagnostiziert wurde, eine weitere Autoimmunerkrankung [22].

Mit einer Zöliakie sind häufig weitere Autoimmunerkrankungen assoziiert, insbesondere Typ-1-Diabetes, Autoimmunthyreoiditis, Sjögren-Syndrom, Autoimmunhepatitis und Kardiomyopathien.

Refraktäre Zöliakie

Die Mehrzahl der Zöliakiepatienten spricht auf eine glutenfreie Diät innerhalb von wenigen Wochen mit einer deutlichen klinischen Besserung an. Eine seltene Komplikation, die bei ca. 5% der Patienten auftritt, stellt jedoch die „refraktäre Zöliakie“ dar, bei der die klinischen und histologischen Symptome trotz Einhalten einer strikten Diät persistieren (Abb. 3). Anhand der Anzahl an anormalen T-Zellen, die an ihrer Oberfläche weder CD3-, CD4-, CD8- noch T-Zell-Rezeptoren exprimieren, wird die refraktäre Zöliakie in den Typ I und II eingeteilt.

Studienergebnisse

Erhöhte Mortalität bei Zöliakie

In einer retrospektiven nordirischen Studie aus den Jahren 1993 – 1996 war die Mortalität der Zöliakiepatienten im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant (1,77-fach) erhöht, sank jedoch nach Einhalten einer glutenfreien Diät für 6 Monate auf die Durchschnittswerte der Kontrollgruppe ab. Die erhöhte Mortalität war besonders durch maligne Neoplasien, insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome oder maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bedingt [24]. Eine deutsche Untersuchung ermittelte anhand von 4633 Seren, die in den Jahren 1989 – 1990 im Raum Augsburg gesammelt wurden, eine 1,86- bzw. 3,92-fach

erhöhte Mortalität für Frauen bzw. Männer, und eine ebenfalls um das 3,9-Fache gesteigerte Mortalitätsrate wurde kürzlich in einer US-Studie bestätigt [8, 25]. Daten einer italienischen Studie zur Mortalität zeigten im Vergleich zu Kontrollpopulationen eine geringere durchschnittliche Lebenserwartung der weiblichen Zöliakiepatienten um ca. 9 und der männlichen Patienten um 7 Jahre auf. Als häufigste Todesursachen wurden hierbei Kachexie (5%), Herzversagen (5%) und intestinale Lymphome (3,3%) angegeben, wobei nur der Tod durch Herzversagen eine Signifikanz erreichte ($p < 0,05$) [18].

Therapie und Prognose. Zur Therapie der refraktären Zöliakie Typ I mit unter 20% anormalen T-Zellen werden hoch dosierte Steroidgaben eingesetzt. Während beim Typ I eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 – 96% berichtet wird, erreicht diese beim Typ II, der in der Regel mit einer Kombination von Immunsuppressiva oder einem Zytostatikum behandelt wird, nur 44 – 58%. Ursache für die schlechte Prognose der Patienten mit Typ II ist das hohe Risiko für die Entwicklung eines Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphoms, das innerhalb von 4 – 6 Jahren bei über der Hälfte dieser Patienten auftritt und auf die klonale Expansion der auffälligen T-Zellen zurückgeführt wird [23]. Eine Übersicht bietet Referenz [9].

Malignomrisiko

Die meisten Studien zum Malignomrisiko beruhen auf kleinen Fallzahlen. Obwohl das generelle Malignomrisiko für Zöliakiepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung nur leicht erhöht ist (1,3-fach), treten bestimmte Malignome bei Zöliakiepatienten wesentlich häufiger auf, v. a. Adenokarzinome des Dünndarms, Ösophaguskarzinome und Non-Hodgkin-Lymphome. Ebenso kommt den Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphomen (EATL), die zu mehr als 50% aus einer therapieresistenten refraktären Zöliakie hervorgehen, eine

bedeutsame Rolle zu. Die T-Zell-Lymphome werden hauptsächlich im Jejunum angetroffen, können aber auch im weiteren Verlauf des Dünndarms oder extraintestinal (Lunge, Milz) auftreten und sind häufig multifokal. Die Prognose eines EATL ist schlecht und nur 8 – 20% der Patienten überleben die ersten 5 Jahre. Die meisten malignen Erkrankungen treten im Folgejahr nach der Diagnosestellung auf. Das Einhalten einer strikt glutenfreien Diät scheint sich protektiv auf die Entwicklung der zöliakieassoziierten Malignome auszuwirken. Eine Zusammenschau bieten [15] und [23].

Das Malignomrisiko von Zöliakiepatienten ist erhöht, wobei Adenokarzinome des Dünndarms, Ösophaguskarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome und Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome, die sich zu mehr als 50% aus einer therapieresistenten refraktären Zöliakie entwickeln, im Vordergrund stehen.

Mortalität

Generell wurde bei (unbehandelten) Zöliakiepatienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet (s. „Studien-ergebnisse – Erhöhte Mortalität bei Zöliakie“).

Diagnostik

Mukosabiopsie

Noch immer stellt die Mukosabiopsie aus dem proximalen Teil des Dünndarms das Mittel der Wahl zur Diagnosesicherung der Zöliakie dar. Die Biopsien sollten von ausreichender Größe sein und sorgfältig vertikal orientiert werden, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Da die Mukosaschädigungen unregelmäßig auftreten können, wird die Entnahme von mindestens 4 Biopsien aus dem Teil II (ggf. zusätzlich aus Teil I und Teil III) des Duodenums empfohlen. Die Diagnose der Zöliakie erfolgt schließlich durch den histologischen Nachweis der typischen Mukosaveränderungen, die von mäßiger bis hin zur totalen Villusatrophie reichen können und nach den Marsh-Oberhuber-Kriterien eingeteilt werden (s. o.). Zahlreiche Patienten weisen aber nur eine leichte Kryptenhyperplasie oder eine vermehrte Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten auf (> 30/100 Enterozyten), und der Grad der Mukosaschädigung geht nicht immer zwingend mit den klinischen Symptomen einher.

Tabelle 3**Differenzialdiagnose der Zöliakie:
andere Erkrankungen mit Villusatrophie.**

Tropische Sprue
Lambliasis (<i>Giardia lamblia</i>)
Kuhmilch-/Ovalbumin-/Sojaintoleranz
Autoimmunerenteropathie
Eosinophile Gastroenteritis
Morbus Crohn
HIV-Enteropathie
Zustand nach Chemotherapie
Intestinales Lymphom

Differenzialdiagnostisch sollte eine Villusatrophie durch andere Erkrankungen ausgeschlossen werden (Tab. 3).

Die Diagnose Zöliakie wird gesichert durch Gastroskopie des Patienten mit Biopsieentnahme aus dem distalen Duodenum, den Nachweis der histologischen Veränderungen der Mukosa und Einteilung der Mukosenschädigungen nach der modifizierten Klassifikation nach Marsh/Oberhuber sowie den Nachweis der zöliakietyptischen Antikörper.

Serumtests

Bei Verdacht auf eine Zöliakie haben die Serumtests eine zentrale Bedeutung erlangt. Der diagnostische Wert der Antikörper gegen Gliadin (Glutene des Weizens) und Endomysium wurde vielfach beschrieben und u. a. in Metaanalysen im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität geprüft (Tab. 4). Die Sensitivität beschreibt die Häufigkeit eines positiven Testergebnisses bei Vorliegen der Erkrankung, die Spezifität ein negatives Ergebnis in Abwesenheit der Erkrankung. Bei den Serumtests erwiesen sich die Antikörper der IgA-Klasse im Vergleich zu den Immunglobulinen der IgG-Klasse stets als die zuverlässigeren Marker. Patienten mit Zöliakie besitzen jedoch 10- bis 15-mal häufiger eine selektive IgA-Defizienz als die Normalbevölkerung (1,7–3%), weshalb bei der Bestimmung der IgA-Antikörper eine IgA-Defizienz ausgeschlossen werden sollte.

■ Antikörper gegen Gliadine (Glutene des Weizens)

Anti-Gliadine. Aufgereinigte Gliadine aus Weizen werden als Antigene in enzymgekoppelten Immunassays (ELISA) eingesetzt. Ein Vergleich verschiedener Gliadin-ELISA-Tests ergab für die IgA-anti-Gliadine eine Sensitivität von 52–100% und eine Spezifität von 83–100%. Während die Sensitivität für die Antikörper der IgG-Klasse mit 57–96% ähnliche Werte erbrachte, betrug die Spezifität nur 74–92%. Trotz dieser ungenügenden Zuverlässigkeit der Gliadinantikörper wurden sie lange Zeit zur Diagnostik herangezogen, nicht zuletzt, weil anhaltend hohe Titer an Gliadinantikörpern unter glutenfreier Diät relativ gut mit einer persistierenden Schädigung der Mukosa korrelierten. Heutzutage ist die Bestimmung der Gliadinantikörper noch immer bei der Untersuchung von Kindern unter 2 Jahren von Bedeutung, da sie häufig noch keine Antikörper gegen TG2 (oder Endomysium) entwickelt haben (Übersicht bei [26]).

Anti-DGP. Aktuelle Studien beschreiben eine höhere Zuverlässigkeit für ELISA-Tests, die auf synthetischen Gliadinpeptiden beruhen, welche an bestimmten Glutaminresten (Substratreste der TG2) deamidiert sind (DGP). Für die IgA-anti-DGP konnten hierbei eine Sensitivität und Spezifität von 74–83,6% und 90,3–95%, für die IgG-Klasse von 65–84,4% und 98–98,5% erzielt werden. Damit erreichen die Anti-DGP-ELISA Sensitivitäten, Spezifitäten und positive wie negative prädiktive Werte, die fast an die der Anti-TG2-ELISA (s. u.) heranreichen. Insbesondere der IgG-anti-DGP-ELISA ist der Test der ersten Wahl bei IgA-Defizienz [27, 28].

Tabelle 4**Serologische Testsysteme.**

Antikörpertest	Sensitivität	Spezifität
IgA-anti-Gliadin	52–100%	83–100%
IgG-anti-Gliadin	57–96%	74–92%
IgA-anti-deamidiertes-Gliadin (DGP)	74–83,6%	90,3–95%
IgG-anti-deamidiertes-Gliadin (DGP)	65–84,4%	98–98,5%
IgA-anti-Endomysium (EmA)	84–100%	94–100%
IgA-anti-Transglutaminase 2 (TG2)	94–95,1%	98,3–99%

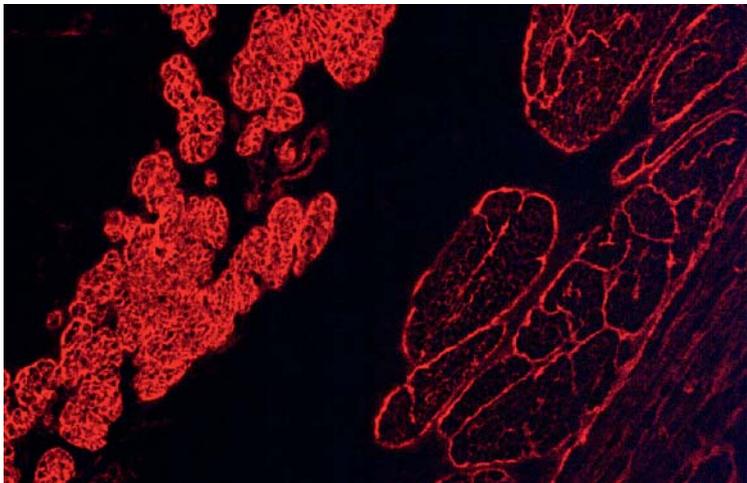


Abb. 4 EmA-Färbung auf Gefrierschnitten von Affenösophagus (Vergrößerung 40-fach).

■ Autoantikörper gegen Endomysium

Endomysiumantikörper (EmA) binden an das retikuläre Bindegewebe, das die glatten Muskelfasern umgibt.

Affenösophagusgewebe. Lange Zeit wurden zur Bestimmung der EmA ultradünne (5–6 µm) Gefrierschnitte von Ösophagusgewebe von Affen verwendet. Nachgewiesen wurden die Autoantikörper aus dem Serum von Zöliakiepatienten in der indirekten Immunfluoreszenz, wobei man ein charakteristisches, honigwabeförmiges Fluoreszenzmuster in der Muskelschicht erhielt (Abb. 4). Für die IgA-Klasse dieser EmA auf Ösophagusschnitten wurden eine Sensitivität von 84–100% und eine Spezifität von 94–100% beschrieben.

Humanes Nabelschnurgewebe. Heute wird in der Regel humane Nabelschnur als Substrat zum Nachweis der EmA verwendet. Das typische Färbemuster in der Immunfluoreszenz zeigt hierbei die Fluoreszenz der Endothelzellen, die die glatten Gefäßwände umgeben. Auch auf Nabelschnurgewebe wurden eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität von beinahe 100% beschrieben. Eine Übersicht bieten [26] und [29].

■ Autoantikörper gegen die Transglutaminase 2

1997 konnte die Transglutaminase 2 (TG2) als endomysiales Autoantigen identifiziert werden [11]. Antikörper gegen die TG2 weisen auf Affenösophagus- und Nabelschnurgewebe ein völlig identisches Färbemuster wie die EmA der Zöliakiepatienten auf. Ferner blockiert rekombinante TG2 vollständig die EmA-Färbung und bestätigt dadurch die TG2 als das endomysiale Autoantigen. ELISA, die auf der rekombinanten oder aus Erythrozyten isolierten TG2 basieren, erlauben eine

einfache, standardisierte und von individuellen Beobachtern unabhängige Quantifizierung der Autoantikörper. Die Sensitivität und Spezifität diverser TG2-ELISA wurden bei Erwachsenen mit 94–95,1% und 98,3–99% beschrieben und erzielten somit ähnlich hohe Werte wie die EmA in der Immunfluoreszenz [29].

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der IgA-anti-TG2 und der einfachen Bestimmung dieses Serumparameters im ELISA wird der TG2-ELISA mittlerweile weltweit eingesetzt und löste weitgehend die EmA-Testung ab. Neuerdings stehen ELISA-Tests zur Detektion der deamidierten Gliadinpeptide kommerziell zur Verfügung. Die Kombination der IgA-anti-TG2 mit IgG-anti-DGP stellt eine äußerst zuverlässige und kostengünstige Variante zum Nachweis der zöliakietypischen Serumparameter dar [28].

Die Bestimmung der zöliakietypischen Serumparameter sollte folgende Tests umfassen: IgA-anti-TG2 (EmA), evtl. IgG-anti-deamidierte-Gliadine und den Ausschluss einer IgA-Defizienz.

Therapie

Glutenfreie Diät

Die bisher einzige erfolgreiche Behandlung der Zöliakie ist die lebenslange Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät. Bei ca. 70% der Patienten findet man bereits nach 2–3 Wochen der Diät eine deutliche Besserung der klinischen Symptome. Die Regeneration der Mukosa kann sich jedoch über mehrere Monate hinweg erstrecken und bleibt auch nach Jahren bei vielen Patienten trotz völliger Symptombefreiheit noch inkomplett. Häufig besitzen die Patienten aufgrund der geschädigten Mukosa eine sekundäre Laktoseintoleranz, sodass bei diesen Personen Milchprodukte in den ersten Wochen der glutenfreien Diät vermieden werden sollten.

Schädliche Nahrungsmittel. Alle Nahrungsmittel, die Gluten aus Weizen, Roggen oder Gerste sowie deren ursprünglichen Sorten Dinkel, Grünkern, Emmer und Einkorn enthalten, sind für Zöliakiepatienten schädlich. Über den Verzehr von Hafer wird derzeit noch kontrovers diskutiert, denn obwohl Hafer prinzipiell glutenfrei ist, kommt es in der Regel bei der Kultivierung und Verarbeitung zum Kontakt mit glutenhaltigem Getreide, sodass normaler Hafer meist geringe Mengen an Gluten enthält und Hafer für Zöliakiepatienten nur von zertifizierten Herstellern bezogen werden sollte.

Glutenfreier Hafer ist ansonsten als Quelle für Faserstoffe zu empfehlen.

Glutenbeimischung. Da die Glutene aufgrund ihrer Klebereigenschaften vielfach als Bindemittel, Emulgator, Pökelformulierung oder Trägerstoff für Aromen eingesetzt werden, muss bei verarbeiteten Nahrungsmitteln stets eine Glutenbeimischung in Betracht gezogen werden. So sind Glutene nicht nur in gebundenen Soßen, Eintöpfen und Würsten, sondern zum Teil auch in Pommes frites, Senf, Schokolade, Eis u. v. m. enthalten, wodurch die unfreiwillige Glutenzufuhr durch diese Lebensmittel ein, wenn nicht das zentrale Problem für Zöliakiepatienten darstellt. In Blindstudien wurde gezeigt, dass selbst geringste Mengen an Gluten für die Patienten nachteilig sein können. Während in einer italienischen Studie der Großteil der Patienten eine tägliche Zufuhr von 10 mg Gluten noch tolerierte, erwiesen sich 50–100 mg Gluten/d als schädlich und induzierten eine signifikante Erhöhung der intraepithelialen Lymphozyten und des Quotienten aus Villushöhe/Kryptentiefe [30]. Allerdings war eine große Spannbreite unter den einzelnen Patienten zu verzeichnen.

Erlaubte Nahrungsmittel. Für Zöliakiepatienten erlaubte Nahrungsmittel sind neben Kartoffeln, Reis, Mais, Hirse, Buchweizen und Soja auch weniger bekannte Getreidearten wie Teff, Amaranth und Quinoa. Ferner können sämtliche Gemüse- und Obstsorten, Fleisch, Fisch, Eier, Milchprodukte, Käse, Nüsse, Mandeln, Honig, Obstsaft etc. verzehrt werden (soweit sie ohne potenziell glutenhaltige Zusätze sind), sodass eine glutenfreie Ernährung die qualitativ und quantitativ ausreichende Nährstoffzufuhr vollständig gewährleisten kann.

Zöliakiepatienten müssen alle Nahrungsmittel mit Gluten aus Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern, Emmer und Einkorn sowie verarbeitete Nahrungsmittel mit Glutenbeimischung meiden.

■ Folgen einer glutenfreien Diät

Umstellungen im Alltag. Nach anfänglichen Schwierigkeiten wird das Einhalten einer glutenfreien Diät im häuslichen Umfeld meist als unproblematisch empfunden. Obwohl in einer aktuellen englischen Studie zwei Drittel der Patienten berichteten, dass die notwendigen Einschränkungen in der Ernährung die Lust am Essen deutlich verringerten, äußerten dennoch 81 % der Patienten Zufriedenheit über die korrekte Diagnosestellung, 66 % der Patienten mit klassischen gastrointestinalen Symptomen sowie 45 % der Patienten ohne

Symptomatik wünschten, die Diagnose der Zöliakie wäre früher gestellt worden. Schwierigkeiten ergaben sich vorwiegend bei der Teilnahme an sozialen Veranstaltungen oder in der Kantine, sodass 36 % der befragten Patienten angaben, seit der Diagnosestellung an weniger sozialen Aktivitäten teilzuhaben [31].

Compliance. Die Compliance der Patienten bei der Einhaltung einer glutenfreien Diät erwies sich vom sozioökonomischen Status, der Bildung und dem Wissen über die Erkrankung abhängig. Allen neu diagnostizierten Patienten sollte deshalb die Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe (z. B. Deutsche Zöliakiegesellschaft) dringend empfohlen werden, da dadurch eine bessere Kenntnis über die Krankheit erreicht wird, Erfahrungen ausgetauscht werden können, gemeinsame Unternehmungen durchgeführt werden und damit einhergehend eine höhere Compliance erreicht werden kann.

Medikamentöse Therapieansätze

Basierend auf den Erkenntnissen zur Pathologie der Zöliakie wurden zahlreiche neuere Therapieansätze entwickelt. Eine aktuelle Übersicht hierzu findet sich bei [9].

Enzyme. Ein Ansatz zielte hierbei auf den vollständigen Abbau der gegen intestinale Proteasen resistenten Glutenfragmente durch exogen zugeführte Enzyme ab. Hierzu gehören insbesondere Prolylendoproteasen aus diversen Bakterien sowie *Aspergillus niger* und die Endoprotease B2 aus keimender Gerste. Die Effizienz dieser Enzyme wurde anhand von intestinalen Modellen *in vitro*, an Ratten *in vivo* sowie in T-Zell-Stimulationsassays *in vitro* überprüft, sodass bereits klinische Phase-I- bis -II-Studien begonnen wurden.

AT-1001. Ferner wird mit dem Oktapeptid AT-1001 versucht, die bei Zöliakiepatienten erhöhte Permeabilität des intestinalen Epithels zu normalisieren, die zu einer vermehrten Verfügbarkeit immunogener Glutenpeptide in der intestinalen Lamina propria, in der sich primär die adaptive Immunantwort gegen Gluten abspielt, führt. So wurden bereits nahezu 500 Patienten in Remission mit einem Gluten-Challenge und AT-1001 in verschiedenen Phase-I/IIb-Studien – in der Regel mit einer Verbesserung der Beschwerden oder immunologischer Parameter gegenüber den Placebogruppen – behandelt.

Kernaussagen

Epidemiologie und Klinik

- Die Prävalenz der Zöliakie in der Gesamtbevölkerung beträgt in den westlichen Ländern und den USA 1–2% und weist eine steigende Tendenz auf, sodass die Zöliakie mittlerweile die häufigste HLA-assoziierte Erkrankung mit Autoimmuncharakteristika darstellt.
- Die Zöliakie galt lange Zeit als Kleinkinderkrankung und manifestierte sich meist mit der Zufuhr der glutenhaltigen Getreidesorten Weizen, Roggen und Gerste im Alter von 6–12 Monaten. Die typischen Symptome waren hierbei Diarrhöen, Minderwuchs, Blähungen und Antriebslosigkeit.
- In den vergangenen 30 Jahren ist die klinische Erstmanifestation jedoch häufiger im Erwachsenenalter und vor

allem auch im höheren Alter zu beobachten. Diese Patienten weisen vermehrt extraintestinale Symptome wie Eisenmangel, Osteoporose, einen Leistungsknick oder depressive Verstimmungen auf und werden in der Regel noch immer erst viele Jahre nach den ersten Symptomen diagnostiziert.

Diagnostik und Therapie

- Aufgrund des erhöhten Risikos für bestimmte Malignome, des vermehrten Auftretens von weiteren Autoimmunerkrankungen, der gesteigerten Mortalitätsrate und der oft berichteten verminderten Lebensqualität der Betroffenen ist es in Anbetracht der meist kurativen glutenfreien Diät unerlässlich, bei den genannten Symptomen nach einer

evtl. zugrunde liegenden Zöliakie zu fahnden.

- Die Diagnose der Zöliakie ist heute mit dem Nachweis der zöliakietypischen Serologie (Antikörper gegen TG2/EmA, deamidiertes Gliadin) und der Bestätigung durch Endoskopie und duodenale Biopsien sehr leicht möglich.
- Die Therapie besteht in der lebenslangen Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät. Diskutiert wird zurzeit, ob bei Patienten, die mittels eines „Screenings“ entdeckt wurden und ggf. nur eine grenzwertig positive Histologie aufweisen, aber keinerlei Symptome oder Mangelerscheinungen zeigen, lediglich eine regelmäßige Beobachtung erforderlich ist.

„Neutralisation“ geringer Glutenmengen. Eine Vielzahl von Studien mit anderen Therapien, die u. a. die Glutenaufnahme oder die TG2-Aktivität blockieren oder die intestinale Immunantwort gegen Gluten in eine Immuntoleranz umwandeln sollen, haben begonnen oder sind in Planung. Derartige Therapien sind insbesondere wichtig, um die relativ geringen Glutenmengen in zunächst unverdächtigen Nahrungsmitteln zu „neutralisieren“, da für Patienten nicht die Vermeidung evidenter Glutenquellen (Brot, Nudeln, Pizza etc.) das Hauptproblem darstellt, sondern gerade das versteckte Gluten. Das Ziel der medikamentösen „Neutralisation“ geringerer Glutenmengen ist auch wesentlich leichter mit den diskutierten Ansätzen zu erreichen und eher erstattungsfähig.

Refraktäre Zöliakie. Für die refraktäre Zöliakie oder intestinale T-Zell-Lymphome werden IL-15-Antikörper, die bereits zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, diskutiert.

Der vollständige Abbau der Glutenfragmente durch zugeführte Enzyme, die Normalisierung der erhöhten Permeabilität des intestinalen Epithels und viele andere Therapieansätze, die zum Ziel haben, geringe Mengen an Gluten zu „neutralisieren“, werden derzeit in Studien untersucht.

Über die Autoren

Walburga Dieterich



Jahrgang 1963. PD Dr. rer. nat. 1982 – 1988 Studium der Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Schwerpunkt Mikrobiologie, Biochemie, Genetik). 1989 – 1990 Mikrobiologische Qualitätskontrolle bei der chem.-pharmazeutischen Fabrik Heinrich Mack, Nachf., Illertissen. 1991 – 1997 Wissenschaftliche

Angestellte in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. D. Schuppan am Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin. 1997 Promotion zum Thema „Identifizierung des Autoantigens bei der Zöliakie/Sprue“. Seit 1998 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Universitätsklinikum Med. Klinik 1, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. 2006 Habilitation und Erteilung der Lehrbefugnis für experimentelle Medizin und Biochemie. Seit 1994 liegt der Forschungsschwerpunkt auf der Pathogenese der Zöliakie.

Detlef Schuppan



Prof. Dr. Dr. Seit 2004 Professor der Medizin an der Harvard Medical School, Gastroenterologe und Hepatologe sowie Direktor der Liver and Celiac Disease Research Centers at Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston. Medizinstudium, Promotionen und Habilitation in Medizin und Biochemie sowie Professur für Medi-

zin zuvor an der FU Berlin und der Universität Erlangen-Nürnberg in Deutschland. Leiter zahlreicher gastroenterologischer und hepatologischer klinischer Studien sowie zu Malignomkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Forschungsschwerpunkte sind Zöliakie und intestinale Entzündungen sowie entzündliche und fibrotische Erkrankungen der Leber, antifibrotische Therapien, die Leberkarzinogenese und die Therapien gastrointestinaler Malignome. Mitgliedschaft und Leitungsfunktionen in zahlreichen nationalen und internationalen medizinischen Organisationen und Schriftleitungen. Associate Editor für das American Journal of Physiology, das Journal of Physiology, das Journal of Hepatology und Gastroenterology (2011).

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. Walburga Dieterich
 Universität Erlangen-Nürnberg
 Medizinische Klinik 1 mit Poliklinik
 Forschungslabor Hartmannstraße 14
 91052 Erlangen
 E-Mail: Walburga.Dieterich@uk-erlangen.de

Literatur

- 1 Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti-gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29–35
- 2 Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981–2002
- 3 Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994; 35: 65–67
- 4 Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA et al. Celiac disease in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 697–706
- 5 Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 49
- 6 Virta LJ, Kaukinen K, Collin P. Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 933–938
- 7 Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217–1225
- 8 Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88–93
- 9 Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912–1933
- 10 Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993; 104: 1263–1272
- 11 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801
- 12 Molberg O, McAdam SN, Korner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713–717
- 13 Sollid LM, Molberg O, McAdam S et al. Autoantibodies in celiac disease: tissue transglutaminase – guilt by association? *Gut* 1997; 41: 851–852
- 14 Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 728–736
- 15 Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–391
- 16 Cheng J, Brar PS, Lee AR et al. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 267–271
- 17 Rampertab SD, Pooran N, Brar P et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355.e9–14
- 18 Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De Vitis I et al. Coeliac Disease in the Elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology* 2001; 47: 306–310
- 19 Lankisch PG, Martinez Schramm A, Petersen F et al. Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 473–477
- 20 Patel D, Kalkat P, Baisch D et al. Celiac disease in the elderly. *Gerontology* 2005; 51: 213–214
- 21 Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T et al. [Diagnosis of celiac disease and sprue. Recommendations of the German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic Pathology]. *Pathologe* 2001; 22: 72–81
- 22 Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297–303
- 23 Tack CJ, Verbeek WH, Schreurs MW et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 204–213
- 24 Anderson LA, McMillan SA, Watson RG et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or „gluten sensitivity“. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 146–151
- 25 Metzger MH, Heier M, Maki M et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: The KORA/MONICA Augsburg Cohort Study 1989–1998. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 359–365
- 26 Wong RC, Steele RH, Reeves GE et al. Antibody and genetic testing in coeliac disease. *Pathology* 2003; 35: 285–304
- 27 Volta U, Granito A, Fiorini E et al. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1582–1588
- 28 Volta U, Granito A, Parisi C et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 186–190
- 29 Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 85–91
- 30 Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1454–1460
- 31 Whitaker JK, West J, Holmes GK et al. Patient perceptions of the burden of coeliac disease and its treatment in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1131–1136
- 32 Moll I (Hrsg). *Duale Reihe Dermatologie. 7., vollst. überarb. Aufl.* Thieme Verlag, Stuttgart: 2010

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1 Wie hoch wird aktuell die Prävalenz der Zöliakie in der Gesamtbevölkerung Westeuropas geschätzt?

- A 0,1–0,3%
- B 0,2–0,9%
- C 0,77–1,1%
- D 1–2%
- E 2,5–2,7%

2 Welche Aussage ist falsch?

- A Die Zöliakie zeigt in den letzten Jahren eine steigende Prävalenz.
- B Die Erkrankung wird vorwiegend bei Kleinkindern nach Glutenzufuhr diagnostiziert.
- C Über 30% der neu diagnostizierten Patienten sind über 60 Jahre.
- D Die höchsten Prävalenzraten werden im fortgeschrittenen Alter beobachtet.
- E Der Anstieg der Prävalenz ist unter anderem auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen.

3 Die Zöliakie ist eine multifaktorielle Erkrankung. Welche Aussage ist falsch?

- A Die Glutene sind die diätetischen Trigger der Erkrankung.
- B Die Glutene besitzen einen hohen Anteil an Glutaminresten, die durch die Transglutaminase 2 deamidiert und damit immunogener gemacht werden können.
- C Nahrungsmittel mit hohem Glutamingehalt sind die Auslöser einer Zöliakie.
- D Rotavirale Infektionen im Kindesalter werden für ein erhöhtes Risiko für eine Zöliakie diskutiert.
- E Einer geringen Glutenzufuhr während der Stillphase zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat wird eine protektive Rolle zugeschrieben.

4 Welche Aussage ist richtig?

- A Der Besitz der Oberflächenantigene DQ2/DQ8 ist ausreichend, um eine Zöliakie zu entwickeln.
- B Die Bestimmung von HLA-DQ2/DQ8 ist zur Absicherung einer Zöliakie unerlässlich.
- C Die Gene für HLA-DQ2/DQ8 besitzen einen hohen prädiktiven Wert für eine Zöliakie.
- D Bei Personen, die weder DQ2 noch DQ8 besitzen, ist eine Zöliakie praktisch ausgeschlossen.
- E Die Oberflächenmoleküle DQ2/DQ8 werden auf den glutenspezifischen T-Zellen exprimiert.

5 Welche Aussage ist falsch?

- A Die intestinale Mukosa der Zöliakiepatienten weist vermehrt antikörperbildende B-Zellen auf.
- B Bei ca. 2% der Zöliakiepatienten liegt eine IgA-Defizienz vor.
- C Bei Zöliakiepatienten finden wir eine erhöhte Permeabilität der Mukosa.
- D Zöliakiepatienten besitzen gliadinreaktive T-Zellen.
- E Glutenpeptide können eine vermehrte Sekretion von IL-15 induzieren, ein Zytokin mit protektivem Effekt auf die Enterozyten.

CME-Fragen

Zöliakie

6 Welche Aussage zur Diagnosestellung ist richtig?

- A Zur Diagnose der Zöliakie ist eine histologisch gesicherte totale Villusatrophie notwendig.
- B Die derzeitigen Richtlinien zur eindeutigen Erstdiagnose der Zöliakie fordern den Nachweis einer charakteristisch modifizierten Mukosa und Positivität für zöliakietypische Autoantikörper.
- C Bei atypischen oder silenten Zöliakieformen findet man vorwiegend die Mukosaschädigung Marsh Typ I vor.
- D Bei Patienten mit massiven Diarrhöen genügt der Nachweis der zöliakiespezifischen Serologie zur Diagnosestellung. Eine Gastroskopie mit Biopsieentnahme ist nicht zwingend erforderlich.
- E Die Biopsieentnahme sollte aus dem tiefen Jejunum erfolgen.

7 Ein Patient mit einer gesicherten Zöliakie leidet weiterhin an den klassischen Durchfällen. Welche der folgenden Ursachen kommt *nicht* in Betracht?

- A Der Patient weist eine latente Zöliakie auf.
- B Dem Patienten unterlaufen unbewusste Fehler in der glutenfreien Diät.
- C Der Patient hat eine refraktäre Zöliakie.
- D Bei dem Patienten liegt zusätzlich eine Laktoseintoleranz vor.
- E Der Patient weist ein Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom auf.

8 Differenzialdiagnostisch sollten Erkrankungen, die ebenfalls mit einer Villusatrophie einhergehen können, ausgeschlossen werden. Welche Erkrankung gehört *nicht* dazu?

- A Typ-1-Diabetes
- B Autoimmunenteropathie
- C Giardia lamblia
- D eosinophile Gastroenteritis
- E Morbus Crohn

9 Die Bestimmung der Serumantikörper nimmt bei der Diagnose der Zöliakie einen hohen Stellenwert ein. Welcher Nachweistest/welche Kombination ist ohne Relevanz?

- A Bestimmung der IgG-anti-DGP im ELISA
- B Nachweis der IgA-anti-Transglutaminase im ELISA
- C Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) im ELISA
- D Bestimmung der IgA-EmA in der Immunfluoreszenz
- E Kombination der IgA-anti-TG2 mit IgG-anti-DGP

10 Auch Patienten mit leichten Verlaufsformen der Zöliakie sollten in der Regel eine strikt glutenfreie Diät einhalten. Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- A Patienten mit Zöliakie besitzen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Typ 1.
- B Unbehandelte Zöliakiepatienten erkranken häufiger an Adenokarzinomen des Dünndarms oder T-Zell-Lymphomen.
- C Patienten mit unbehandelter Zöliakie weisen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf.
- D Das Einhalten einer glutenfreien Diät wirkt sich protektiv auf die Entwicklung maligner Erkrankungen aus.
- E Besonders Patienten, die im Kindesalter diagnostiziert werden und eine glutenfreie Diät einhalten, entwickeln häufig weitere Autoimmunerkrankungen.