

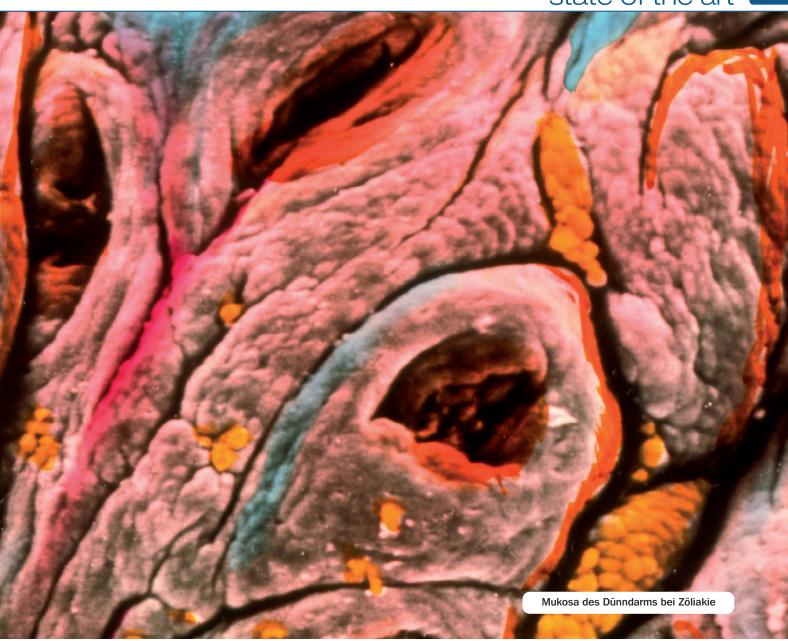
Bei vielen Betroffenen manifestiert sich die Zöliakie nur noch mit einem Leitsymptom oder sogar nur mit extraintestinalen Beschwerden. Bei Kindern ist das Durchschnittsalter, bei dem die Diagnose gestellt wird, von zwei auf sieben Jahre gestiegen. Derzeit kommen auf einen diagnostizierten Zöliakie-Patienten zwischen fünf und zehn Personen, bei denen die Erkrankung noch nicht diagnostiziert wurde.

Von Almuthe Hauer*

Aktuelle Entwicklungen

Speziell am Beispiel der Zöliakie ist der rasche Wandel des medizinischen Wissens ersichtlich. Die immer präzisere serologische Diagnostik hat in den vergangenen beiden Dekaden das Screening von ganzen Populationen und auch gesunden Bevölkerungsgruppen wie beispielsweise Blutspendern ermöglicht - und damit eine neue Sicht der Zöliakie und der Variabilität ihrer klinischen Präsentation.

Aktuell wird die Zöliakie definiert als "multifaktorielle chronische inflammatorische Darmerkrankung, bei der die angeborene wie auch die erworbene Immunität involviert ist": Die Beteiligung von angeborenen Immunfaktoren spiegelt



sich in der Nachweisbarkeit der HLA-Klasse-II-Moleküle DQ-2 oder DQ-8, jenen erworbenen Immunfaktoren anhand erhöhter Werte der Transglutaminase-2-Antikörper (AK; früher "Gewebstransglutaminase"-AK) im Serum von Patienten wider, die an Zöliakie leiden. Die Erkrankung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie sich in Abhängigkeit von einem auslösenden exogenen Agens (Gluten) manifestiert und ebenso dadurch, dass völlige Remission durch strikte Gluten-Elimination erzielt werden kann. Inwiefern zusätzliche Faktoren, u.a. virale Infekte, eine Krankheitsmanifestation triggern oder ob orale Tolerisierung wie zum Beispiel eine relativ frühe kontrollierte Gabe kleiner Glutenmengen die Entstehung einer Zöliakie verzögern oder gar verhindern kann, wird derzeit diskutiert.

Pathophysiologie

Es gibt kaum eine medizinische Problematik, bei der das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und auslösenden Umweltfaktoren derart genau durch Grundlagenforschung untersucht wurde: Menschen, die an Zöliakie erkranken, haben eine genetisch determinierte Prädisposition, die sich anhand der erwähnten HLA-Konstellationen objektivieren lässt. Frühere Hinweise auf eine genetische Komponente lagen bereits aus Zwillingsstudien vor, nach welchen 86 Prozent der monozygoten Zwillinge jeweils betroffen waren. Mittlerweile weiß man, dass bei erstgradig Verwandten von Zöliakiepatienten bei bis zu 18 Prozent ebenfalls eine Zöliakie diagnostiziert wird. Der verantwortliche

Umweltfaktor, nämlich das die Kaskade der Immunreaktionen triggernde Gluten (das sogenannte Klebereiweiß) ist ein polymeres Peptid, das in verschiedenen Getreidearten - beispielsweise im Weizen - aber auch in Roggen und Gerste enthalten ist. Relevant für die Glutentoxizität ist das Gliadin, das sich aus einzelnen Subfraktionen zusammensetzt und etwa 50 Prozent des Glutens ausmacht. Besonders bedeutsame Aminosäuresequenzen dieser Subfraktionen sind Prolin, Glutenin und insbesondere Glutamin, das Substrat der Transglutaminase-2: Dieses Enzym wurde 1998 als "Autoantigen" der Zöliakie erkannt und wird auch für die serologische Diagnostik genutzt.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die offensichtliche Zunahme des M



Glutengehalts beziehungsweise der damit einhergehenden Toxizität während Jahrtausende fortschreitender Kultivierung: Im Vergleich zu Weizen, der in dieser Form erst ab 1100 n. Chr. bekannt ist, haben "ältere" Getreidesorten wie Emmaus oder Einkorn (ab 17.000-7.000 v. Chr. kultiviert) einen wesentlich geringeren Glutengehalt. Auch die Art der Teigfermentierung hat einen Einfluss, da zeitaufwändigere traditionelle Formen der Fermentierung den Glutengehalt deutlich verringern, wie experimentell gezeigt wurde.

Wie kann man sich das Zusammenspiel von Genetik und Umwelt genauer vorstellen? Zunächst wird Gluten nach seiner Aufnahme in den Gastrointestinaltrakt durch Endopeptidasen bis auf die Länge eines stabilen 33meren Peptids gespalten, das über das intestinale Epithel in die Darmmukosa aufgenommen wird. Dort wird dieses Peptid durch die Transglutaminase-2 (TG-2) dahingehend modifiziert, dass eine seiner Aminosäuren, das Glutamin, zu Glutaminsäure deamidiert wird. Diese Deamidierung - also dieser "Umbau" - des Gliadins verbessert dessen strukturelle Kompatibilität mit dem HLA-DQ2-Molekül: Das deamidierte Gliadin "passt" besser in die antigenbindende Grube der HLA-DQ2/8-Moleküle. Der so entstandene Gliadin-HLA-DQ2-Komplex wird nun von antigenpräsentierenden Zellen noch naiven T-Lymphozyten dargeboten; eine umfassende Immunantwort ist die Folge: Die zuvor naiven T-Lymphozyten werden aktiviert, sezernieren verstärkt proinflammatorische Zytokine (y-Interferon, Tumor-Nekrose-Faktor-α) kehren als sogenannte "Effektorzellen" in die Dünndarmmukosa zurück. Dort ruft u.a. ihre gesteigerte Zytokinsekretion die typischen Mukosaläsionen mit

Villusatrophie und Kryptzellhyperplasie hervor. Auch der programmierte Zelltod ("Apoptose") einzelner Lymphozytenpopulationen wird beeinträchtigt, woraus eine Vermehrung jener intraepithelialen Lymphozyten resultiert (frühester histologischer Marker für eine Zöliakie), aus welchen sich letztlich das gefürchtete intraepitheliale T-Zell-Lymphom entwickeln kann. Bestandteile dieser komplexen Immunantwort sind außerdem noch die Produktion von Antikörpern gegen das durch die Transglutaminase-2 erzeugte deamidierte Gliadin und von Antikörpern gegen die Transglutaminase-2 selbst.

Epidemiologie

Aus Populations-Screenings der letzten Dekade ergibt sich derzeit für Europa und die USA eine durchschnittliche Zöliakie-Prävalenz von 1:100 (= ein Prozent der Bevölkerung). Historisch 🕪

	Klinische Symptome / Probleme	Laborchemische Hinweise
1a) "Klassische" Manifestation	- Gedeihstörung (Gewicht < 3. Pz/ Wachstumsverzögerung)	
	- Rezidivierende abdominale Beschwerden (seit > 1 Jahr)	
	- Neigung zu Diarrhoe	
	- Müdigkeit, Abgeschlagenheit	
		- Eisenmangelanämie (therapieresistent)
		- Ungeklärte Erhöhung der Aminotransferasen
		(> doppelte Norm, seit > 6 Monaten)
1b) Klinische Leitsymptome	- Häufige Infektionen	- Immunglobulin-A-Mangel
(- u.a. oligosymptomatisch,	- Rezidivierende Stomatitis	
- u.a. extraintestinal)	(5-6 Läsionen, nach 2. Episode; > 3 mal/Jahr)	
	- Zahnschmelzdefekte	
	- Hautprobleme	
	- Dermatitis herpetiformis Duhring	
	- Haarausfall, Alopezie	
	- Chronische Cephalea	
	- Psychische Probleme (Depression)	
	- Therapieresistente Epilepsie	
	- Intrakranielle Verkalkung	



ANGRIFF IST DIE BESTE VERTEIDIGUNG



OFFENSIV GEGEN ALZHEIMER*





Fachkurzinformation siehe Seite 61



gesehen wurden zunächst Gesunde gescreent, das heißt also Blutspender oder Krankenhauspersonal. In der Folge gab es auch altersbezogene Screenings wie beispielsweise von Kindern im Alter von zehn bis 14 Jahren. Je nach Genauigkeit und Konsequenz von epidemiologischen Untersuchungen wurden für einzelne europäische Regionen sogar Prävalenzen von 1:73 (Sardinien) oder 1:80 (Nordostitalien) ermittelt. Hohe Prävalenzen sind auch für Skandinavien sowie für die Länder des mittleren Ostens, Nordafrika und Indien bekannt. Die mit 5,6 Prozent weltweit höchste Zöliakieprävalenz wurde für die Sahraouis (Westsahara) gefunden.

Zusammenfassend ist die Zöliakie jene genetisch determinierte Erkran-

kung des Menschen mit der höchsten Prävalenz, die in Relation noch immer am wenigsten diagnostiziert wird: Vor allem aufgrund des sich wandelnden Spektrums der klinischen Manifestationen und Assoziationen der Zöliakie muss man davon ausgehen, dass derzeit auf einen mit Zöliakie diagnostizierten Patienten fünf bis zehn Personen kommen, bei denen die Erkrankung noch nicht diagnostiziert wurde.

II) Assoziationen	Zöliakie in der Verwandtschaft (Grad I)		
	Immunglobulin-A-Mangel (10%)		
	Autoimmunerkrankungen		
	- Diabetes mellitus I		
	- Autoimmunhepatitis		
	- Autoimmunthyreoiditis		
	- Autoimmunhämolytische Anämie		
	- Juvenile rheumatoide Arthritis		
	- Kollagenosen		
	Down-Syndrom (4 - 5%)		
	Turner-Syndrom		

Krankheitsbilder/ Wichtigste Symptome

Den epidemiologischen Untersuchungen ist es zu verdanken, dass zahlreiche über die "klassische" Manifestation hinausgehende klinisch relevante Probleme, die Ausdruck einer Zöliakie sein können, bekannt wurden (Tab. 1). Grundsätzlich sei darauf hingewiesen, dass sich mittlerweile viele Patienten mit nur einem Leitsymptom ("oligosymptomatische Zöliakie") oder sogar "nur" mit extraintestinalen Beschwerden präsentieren. Bei pädiatrischen

	PRO	KONTRA
1. Transglutaminase-2-	- höchst sensitiv (95-100%)	cave: zuvor IgA-Mangel ausschließen!
("Gewebstransglutaminase")-	- höchst spezifisch (95-100%)	
Antikörper	- preiswerter als EMA	
	- nicht untersucherabhängig	
2. Anti-Endomysiale	- höchst sensitiv (95-100%)	- teuer
Antikörper (EMA)	- höchst spezifisch (95-100%)	- untersucherabhängig!
		cave: zuvor IgA-Mangel ausschließen!
3. IgA-Antigliadin-Antikörper	- preiswert	- unspezifisch! (bei verschiedensten
	- leicht verfügbar	gastrointestinalen Erkrankungen erhöht
	- evtl. nützlich bei Kindern < 2 Jahre	v.a. AGA-IgG: falsch-positiv!)
		- AGA-IgA: zuvor IgA-Mangel ausschließe
4. Deamidierte IgA- und	- als diagnostischer und als Monitoring-Test angewendet	- noch nicht breit untersucht
lgG-Antikörper	- hohe Sensitivität (84%)	- als Transglutaminase-2 Alternative nocl
	- hohe Spezifität (94,4%)	nicht validiert
	- effektiver als Antigliadin-Antikörper (AGA) allein	

Patienten ist das Durchschnittsalter, bei dem die Diagnose gestellt wird, von einst zwei Jahren auf inzwischen sieben Jahre gestiegen.

Außer der "klassischen" Zöliakie, die sich typischerweise bei Kleinkindern als Gedeihstörung mit chronischer Diarrhoe und Malabsorption zeigt, sollten auffällige Infektneigung (Immunglobulin-A(IgA)-Mangel?) wie auch bestimmte Haut- und Schleimhauterkrankungen, Haar- und Zahnprobleme an Zöliakie denken lassen. Dabei kann die Dermatitis herpetiformis Duhring allenfalls nur mittels Hautbiopsie diagnostiziert werden, da hier die serologische Diagnostik gelegentlich inkonklusiv bleibt.

Von den extraintestinalen Manifestationen kommt neurologischen und psychiatrischen Problemen und Erkrankungen besondere Bedeutung zu, vor allem der chronischen Cephalea bei ansonst ungeklärter Ätiologie und Depression. So wurde im Rahmen einer pädiatrischen "case finding study" in der Steiermark bei knapp 20 Prozent der neu diagnostizierten Kinder und Jugendlichen chronische Cephalea als Leitsymptom gefunden. An weiteren beschriebenen neurologischen Manifestationen wären therapieresistente Epilepsie, intrakranielle Verkalkungen und cerebelläre Hypotrophie zu nennen, die allerdings eher selten vorkommen. Während neurologische Symptome teils als Folge einer Malabsorption der Vitamine B12, D und E interpretiert werden, scheinen sie aber auch ohne klinisch manifeste Malabsorption aufzutreten.

Als wichtigster einzelner laborchemischer Hinweis auf eine Zöliakie wird die Eisenmangelanämie angesehen, und zwar dann, wenn bereits eine orale Eisensubstitution erfolgte und man daher von Therapieresistenz ausgehen muss. Auch bei IgA-Mangel oder bei sonst ungeklärter Erhöhung der Aminotransferasen sollte eine Zöliakie-Diagnostik erfolgen.

Letztlich muss an dieser Stelle deutlich darauf hingewiesen werden, dass immer mehr Patienten diagnostiziert werden, deren Hauptsymptom jeglicher Klischeevorstellung der Zöliakie widerspricht: So stellte man kürzlich in Irland bei knapp 40 Prozent von 371 neu diagnostizierten Patienten mit Zöliakie gleichzeitig Übergewicht fest, wobei zwölf Prozent dieser Patienten einen Body Mass Index von > 30 hatten.

Wesentliche Assoziationen betreffen - auch klinisch asymptomatische - Verwandte ersten Grades sowie Patienten mit Autoimmunerkrankungen und bestimmten Syndromen (Tab. 2). Bei all diesen (Patienten-)Gruppen sollte auch bei Symptomfreiheit serologisch gescreent und bei unauffälligem Ergebnis dieses Screening dennoch in regelmäßigen Abständen - zumindest alle fünf Jahre - wiederholt werden.

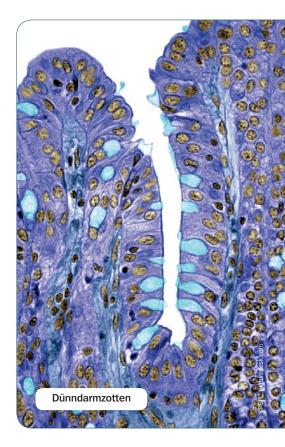
Diagnose

Die Routinediagnose der Zöliakie basiert auf der Trias:

- 1. Klinische (allgemeine laborchemische) Symptome / Assoziationen
- 2. Spezifische serologische Tests
- 3. Histologischer Befund der Duodenalschleimhaut

A) Serologische Diagnostik

Da sich die serologische Diagnostik zunehmend verbessert hat, konnten die ursprünglich invasiven Diagnosekriterien, die eine Biopsieentnahme zu insgesamt drei verschiedenen Zeitpunkten (a) bei Erstdiagnostik b) während glutenfreier Ernährung c) nach erneuter Glutenbelastung) erforderten, revidiert werden: Seit 1990 ist nur noch



initial und parallel zum positiven serologischen Befund die Entnahme von duodenalen Biopsien obligat. In weiterer Folge müssen sich die klinischen Symptome und serologischen Marker unter strikt glutenfreier Ernährung normalisieren, sodass Kontrollbiopsien nur noch bei ursprünglichen Diagnoseproblemen beziehungsweise fraglichem Diäterfolg notwendig sind.

Die serologischen Tests sind nicht nur im Rahmen der initialen Diagnostik und für die Indikationsstellung der Biopsie essenziell, sondern auch für die Kontrolle des Ansprechens auf die glutenfreie Diät und der Therapieadhärenz unabdingbar. Da die derzeit häufigst verwendeten Tests (Bestimmung von endomysialen Antikörpern oder Transglutaminase-2) jeweils auf dem Nach- ▶

27



weis von IgA-Antikörpern beruhen, sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass stets eine Parallelbestimmung des quantitativen IgA notwendig ist und dokumentiert sein muss. Folgende Tests sind derzeit in Verwendung (Tab. 3):

1) IgA/IgG-Antigliadin-Antikörper

Die Bestimmung der IgA-(und IgG)-Antigliadin(AG)-Antikörper(AK) ist insofern fast historisch, als sie auf dem Einsatz eines an sich inadäquaten Antigen-Präparates beruht: Für den Nachweis der eigentlich gegen deamidiertes Gliadin gerichteten Anitkörper wird bei diesem Test nämlich ein natives, also unverändertes und nicht deamidiertes Gliadin eingesetzt, was zwar halbwegs funktioniert, aber letztlich von vergleichsweise ungenügender Spezifität und Sensitivität ist. Insbesondere die IgG-AG-AK sind bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen wie zum Beispiel Infektionen häufiger nachweisbar und somit immer wieder falsch positiv. Auch die Bestimmung der etwas spezifischeren IgA-AG-AK erfolgt in vielen Zentren nicht mehr. Man sollte dennoch erwähnen, dass dieser Test für die Altersstufe der unter Zwei-Jährigen allenfalls noch Berechtigung hat, da er bei Kindern dieses Alters immer wieder positive Resultate zeigte, während sonst sensitivere und spezifischere Tests negativ blieben.

2) Anti-Endomysiale Antikörper

Eine äußerst sensitive und spezifische Methode ist der Nachweis von sogenannten Anti-endomysialen Antikörpern (EMA). Endomysin ist jene dünne Bindegewebsschicht, die die einzelnen Muskelfasern umgibt, wobei sich bei Zöliakiepatienten Antikörper gegen Endomysin, sogenannte EMA, im Zuge der fortschreitenden Schädigung der Darmmukosa entwickeln. Das Zielantigen der EMA ist die Transglutaminase, die mittels indirekter Immunfluoreszenz als Antigen erkannt und visualisiert wird. Nahezu 100 Prozent der Patienten mit aktiver Zöliakie und etwa 70 Prozent der Patienten mit Dermatitis herpetiformis haben positive IgA-EMA. Auch bei diesem Test ist die Parallelbestimmung des quantitativen IgA zwingend.

3) Transglutaminase-2-("Gewebstransglutaminase")-IgA-Antikörper

Bisher sind beim Menschen acht verschiedene Transglutaminasen beschrieben. Die Transglutaminase-2 (TG2; früher "Gewebstransglutaminase") ist ein Enzym, das die Quervernetzung

bestimmter Proteine bewirkt und spielt eine zentrale pathogenetische Rolle, da es als "Auto-Antigen" identifiziert wurde: Zöliakiepatienten produzieren Antikörper gegen dieses körpereigene Enzym (= TG2-AK), wobei das durch die TG2 deamidierte Gliadin deren Entwicklung noch fördert. Seit Ende der 1990er Jahre hat sich die Bestimmung der Transglutaminase-2-IgA-AK mittels ELISA als initialer Test nahezu flächendeckend durchgesetzt. Da gezeigt werden konnte, dass die Höhe der TG2-AK-Titer mit dem Ausmaß der Schädigung der Dünndarmmukosa weitgehend korreliert, ist der Antikörper-Titer auch ein guter Indikator für die Überwachung der glutenfreien Ernährung. Der Nachweis von TG2-AK ist ein Immunassay und methodisch einfacher durchzuführen als der EMA-AK. Bei TG2-IgA-AK-Tests muss ebenfalls zuvor ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden. Für Patienten mit IgA-Mangel steht inzwischen ein TG-2-IgG-AK-Nachweis zur Verfügung, bei dem IgG als Surrogatmarker dient.

Eine weitere neuere Entwicklung ist der Nachweis von Antikörpern gegen die neuronale Transglutaminase, die TG-6. TG-6-AK wurden kürzlich bei Patienten mit Glutenataxie gefunden, könnten aber auch bei anderen glutensensitiven neurologischen Symptomen vorkommen und zum Beispiel bei negativen TG-2-AK die einzigen hinweisenden Marker sein.

4) Deamidierte IgA/IgG-Gliadin-Antikörper

In den letzten beiden Jahren häufen sich Publikationen zur Bestimmung von deamidierten IgA- und IgG-Gliadin-Antikörpern als Diagnostikum: Während Experimente ergaben, dass die bei Zöliakiepatienten durch deamidiertes Gliadin induzierten Antikörper mit nativem Gliadin nicht besonders gut, mit deamidiertem Gliadin jedoch wesentlich stär-





Abb. 1 a: Makroskopisch unauffällige duodenale Mukosa

Abb. 1 b: Abgeblasste hypotrophe duodenale Mukosa (Zöliakie, Marsh IIIC)

NovoMix® 30 und NovoMix® 70



Fachkurzinformation: NovoMix*30 Penfill* 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone, NovoMix*30 FlexPen* 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertignen, Zusammensetzung: 1 ml der Suspension en tahtil 100 E lisöliches Insulinaspart* / Insulinaspart* / Tostamin-Kristalle im Wehaltmis von 3070 (entspricht 3,5 mg). Eine Patronelein Fartigen enthält 3 ml entsprechend 300 E. * Insulinaspart virdig gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in Saccharomyces cerevisiae. Sonstige Bestandfelie: Giycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchord, Natriummonohydrogenphosphat-Dhydrat, Natriumchlorid, Protamisuffat, Salzsaure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumrhydroxid (zur Einstellung des ph-Wer

Literatur: 1 Garber AI et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 Study). Diabetes Obes Metab 2006; 8: 58-66. 2 Lightelm RI et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is a efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 511–519.

changing the way we care for diabetes

Individuelle Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

- Einfach starten¹:
 1x oder 2x täglich NovoMix® 30
- Einfach intensivieren^{1,2}:
 z.B. 3x täglich NovoMix® 30 oder NovoMix® 70
- Auch flexibel kombinierbar²





(Biphasisches Insulinaspart)



(Biphasisches Insulinaspart)



ker reagieren, zeigte sich bei Probanden ohne Zöliakie auf eventuell vorhandene Gliadin-Antikörper keine verstärkte Reaktion, wenn deamidiertes Gliadin im Test eingesetzt wurde.

Von bisher sehr guter Sensitivität und noch besserer Spezifität erwies sich dieser Test als klar jenem der Gliadin-Antikörper-Bestimmung überlegen. Wiewohl er auch schon im Patientenmonitoring eingesetzt wurde, steht seine Validierung in Screenings insbesondere im Vergleich zur TG2-Bestimmung noch aus.

5) HLA-Typisierung

Im Gegensatz zu etwa 20 Prozent der Gesamtbevölkerung tragen circa 95 Prozent aller Zöliakiepatienten das DQ (a1*0501/b1*0201)-Molekül (= DQ2). Von jenen weniger als fünf Prozent, die dieses Molekül nicht tragen, ist die überwiegende Mehrzahl positiv für das DQ (a1*03/b1*0302)-Molekül (= DQ8). Daneben sind Patienten meist auch positiv für eines der DRB1*04-Allele (bei serologischer Typisierung als

DR4 bezeichnet). Die Bestimmung der Moleküle DQ2 und DQ8 ist für die Zöliakie ebenso ein diagnostischer Marker wie es zum Beispiel HLA-B*27 für die Spondylitis ankylosans ist. Rezente Untersuchungen an europäischen Patienten, die an Zöliakie leiden, haben gezeigt, dass nur 0,5 Prozent weder DQ2 noch DQ8 tragen. Die Negativität für HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 erlaubt daher den Ausschluss einer Zöliakie mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 Prozent.

Bei Familien mit gehäuftem Auftreten von Zöliakie gibt eine HLA-Typisierung Aufschluss darüber, welche Individuen ein hohes Risiko für eine Zöliakie haben, da homozygotes Auftreten des Allels DQb1*0201 mit einem früheren Auftreten und einem schwereren Verlauf einer Zöliakie assoziiert ist. Eine molekulargenetische Allelbestimmung ist im Vergleich zur serologischen Testung von Antikörpern gegen Gliadin, Endomysium oder Transglutaminase-2 v.a. bei IgA-Mangel oder bei Kindern unter zwei Jahren von Vorteil, weil sie eine Überprüfung von eventuell falsch-

negativen Resultaten ermöglicht. Da sich außerdem alle serologischen Parameter nach ausreichend langer glutenfreier Ernährung normalisieren, wäre die Genotypisierung auch die einzige Möglichkeit, eine initial möglicherweise unklare Diagnose zu überprüfen beziehungsweise zu bestätigen.

B) Duodenale Biopsien

Für die Entnahme von duodenalen Biopsien hat sich in der letzten Dekade für die Pädiatrie ein methodischer Wandel ergeben, da man die Saugbiopsie zugunsten der duodenoskopischen Biopsie aufgegeben hat (Abb. 1 a, b). Der wesentliche Vorteil dieser Technik ist die Möglichkeit, die empfohlenen insgesamt vier bis sechs Biopsien aus verschiedenen duodenalen Abschnitten zu entnehmen (idealerweise aus der pars descendens und aus dem bulbus duodeni), woraus sich nachweislich eine erhöhte diagnostische Treffsicherheit ergibt, vor allem bei der sogenannten fleckförmigen Mukosaschädigung. In den meisten pädiatrisch-gastroenterologischen Zentren wird diese Endoskopie im Rahmen einer kurzen Intubationsnarkose durchgeführt. Die histologische Beurteilung der Dünndarmmukosa erfolgt nach standardisierten Kriterien entsprechend der 1992 publizierten Klassifikation von Marsh, wonach die Beeinträchtigung der Mukosa in die Stadien Marsh II-IIIA-C eingeteilt wird. Pathologisch-histologisches Minimalkriterium ist dabei die oben erwähnte Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten (IEL; > 40 IEL/100 Enterozyten).

Eine Duodenoskopie mit duodenalen Biopsien ist nur dann sinnvoll, wenn der Patient auch entsprechend Glutenexponiert ist: Auch eine kurze Glutenkarenz kann im Einzelfall zu einer signifikanten Erholung der Mukosa führen und so eine sichere Diagnose sehr erschweren. Daher ist eine glutenfreie Diät als

Glutenfreie und evtl. "versteckt" Gluten enthaltende Nahrungsmittel

Erlaubte (= glutenfreie) Nahrungsmittel

- Fleisch
- Fisch
- Milch/Milchprodukte/Käse
- Nüsse/Öle
- Kartoffeln
- Hülsenfrüchte
- Obst
- Gemüse
- Glutenfreie Spezialprodukte

Problematische Nahrungsmittel (cave "verstecktes" Gluten)

Tab. 4

- · Pommes frites
- Saucen
- Fertiggerichte
- Leberkäse/Weißwurst
- Ketchup, Senf, etc.
- Kontamination
- Suppenwürze
- Backpulver
- Eis
- Joghurt
- Schokolade

Diagnostikum - wie sie leider nach wie vor immer wieder empfohlen wird - ausdrücklich als obsolet zu bezeichnen. Außerdem bessern sich unter glutenfreier Diät auch differentialdiagnostisch zu überlegende klinische Probleme wie protrahierte infektiöse Diarrhoe, postenteritische Laktosemalabsorption, Nahrungsmittelallergien (Weizen) oder ein Reizdarmsyndrom deutlich.

Therapie

Die nach wie vor einzige Therapie einer lege artis diagnostizierten Zöliakie besteht in der Einhaltung einer lebenslangen glutenfreien Diät, und zwar ungeachtet des Alters bei der Diagnose. Hauptkomponenten eines erfolgreichen Managements sind außer der angestrebten konsequenten Umsetzung dieser Diät die ausführliche, individuell angepasste Beratung durch erfahrene Diätologen zum Zeitpunkt der Diagnose und eine präzise Schulung der Betroffenen und ihrer unmittelbaren Angehörigen (Abb. 2a, b). Wie man sich innerhalb der vorgegebenen Grenzen ausgewogen ernähren kann, wird eingangs häufig dadurch trainiert, dass man gemeinsam Einkaufslisten erstellt und genau über einschlägige Fachliteratur ("Richtig Einkaufen – glutenfrei") wie auch Internetseiten informiert wird.

Je nach persönlichem Bedarf sollten diese Schulungen immer wieder angeboten werden, wobei es günstig ist, wenn betreuende Ärzte und Diätologen auch telefonisch gut erreichbar sind. Gerade im Verlauf erweist es sich doch immer wieder als notwendig, sogenannte versteckte Glutenquellen zu identifizieren oder auch eventuelle nutritive Mängel zu erkennen und zu behandeln. In diesem Zusammenhang kann nicht genügend betont werden, dass der Zugang zu Selbsthilfegruppen angeboten und ermöglicht werden

sollte, da die Mitgliedschaft in diesen Gruppen für die Patienten eine kontinuierlich aktualisierte Information gerade auch in Belangen des Alltags bedeutet. Einem rezenten Konsens des US-amerikanischen National Institute of Health ist zu entnehmen, dass die Langzeitbetreuung durch ein multidisziplinäres Team Charakteristikum eines erfolgreichen therapeutischen Managements ist. In Tab. 4 sind die wesentlichen erlaubten Nahrungsgruppen und jene Lebensmittel angeführt, die aufgrund des "versteckten" Glutengehalts häufig Probleme bereiten.

Fallstricke bei der Therapie

Was die perfekte Umsetzung einer glutenfreien Diät angeht, sei abschließend auf zwei Grundprobleme hingewiesen - jene des Labeling wie auch der Motivation. Zur Ausweisung von glutenfreien Diätprodukten sei angemerkt, dass sie ebenso wie in den USA auch im EU-Raum noch nicht präzise genug sein dürfte. Insbesondere fehlt es international an durch die jeweiligen Regierungen gesteuerten Regelungen zum Sicherheitslevel erlaubten Glutens in als glutenfrei ausgewiesenen Nahrungsmitteln. Was die Diätadherenz betrifft, so weiß man aus klinischen Studien, dass Adoleszente, die über Bevölkerungsscreenings diagnostiziert wurden, aber selbst keine zöliakiespezifischen Probleme hatten, für die lückenlose Umsetzung einer glutenfreien Diät nur eingeschränkt zu motivieren waren.

Prävention

In Hinblick auf eine mögliche Prävention der Zöliakie oder zumindest ein Hinauszögern ihrer klinischen Manifestation stellt sich zunächst die Frage nach dem bestmöglichen Zeitpunkt der Gluteneinführung. Generell gibt es



Abb. 2 a: 13-jährige Patientin mit ausgeprägter Wachstumsverzögerung bei Diagnose der Zöliakie (im Vergleich zu gesunder 8-Jähriger)



Abb. 2 b:
Dieselbe Patientin sechs Jahre später unter konsequenter glutenfreier
Ernährung (normalisierte anthropometrische Parameter, unauffällige Pubertätsentwicklung)



noch wenig wissenschaftliche Evidenz für die bisher üblichen Empfehlungen zum Beikostbeginn. Während Ende der 1950er Jahre der US-amerikanische Pädiater Benjamin Stock in seinen Lehrbüchern schilderte, dass man bereits im zweiten bis vierten Lebensmonat mit dem Zufüttern beginnen solle, meist mit Kindermehl oder Grieß, so wurde in den folgenden Dekaden die erste Gabe von Gluten in das zweite Lebenshalbjahr verschoben.

Erfahrungen in Schweden weisen darauf hin, dass signifikant mehr Kinder an Zöliakie erkrankten, wenn Gluten erst so spät eingeführt wurde und man initiierte zu dieser Frage präzise epidemiologische Studien mit langer Verlaufskontrolle. Anhand von einigen Hunderten untersuchten Kindern zeigte sich, dass die Prävalenz der an symptomatischer Zöliakie erkrankten Kinder signifikant gesunken war, wenn sie zum Zeitpunkt der Gluteneinführung jünger als sechs Monate waren, nur definiert "kleine" Glutenmengen (zum Beispiel eine halbe Scheibe Brot pro Tag) erhalten hatten und zu diesem Zeitpunkt noch gestillt worden waren. Natürlich ist damit noch nicht geklärt, ob Symptome nur hinausgezögert wurden oder es sich um einen permanenten Schutz handelt.

Daten aus der US-amerikanischen DAISY-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie zu Diabetes mellitus 1 und Zöliakie-Risiko, ergaben, dass Kinder ein signifikant höheres Risiko für Zöliakie hatten, wenn sie Gluten in den ersten drei Lebensmonaten oder erst nach dem siebenten Lebensmonat erhielten. Aufgrund dieser epidemiologischen Daten wie auch Hinweisen aus experimentellen Arbeiten spekuliert man daher zurzeit, dass der Säugling in einem sogenannten Fenster der Toleranz, und zwar im fünften bis sechsten Lebensmonat, Beikost inklusive

kleine Mengen Gluten, erhalten solle, um oral tolerisiert – also sozusagen "trainiert" – zu werden.

Abschließend sei noch auf aktuelle Forschungsansätze hingewiesen, nach welchen die Entwicklung einer Zöliakie allenfalls verhindert werden könnte, indem durch Gabe bakterieller Endopeptidasen das Glutenpeptid intestinal weiter gespalten und seine Toxizität damit reduziert wird. Ebenso ist die theoretische Möglichkeit erwähnenswert, im Rahmen von transgenen Technologien "sichere" Getreidesorten ("engineered grains") zu entwickeln, wie es bei Soja teils schon erfolgt.

Zusammenfassung

Die Zöliakie ist nach wie vor unterdiagnostiziert, obwohl sie weltweit die per se hohe Prävalenz von zumindest ein Prozent hat. Darüber hinaus präsentiert sich die Zöliakie klinisch äußerst variabel und zusätzlich immer häufiger mit sogenannten atypischen Symptomen oder kann dahingehend verwirren, als auch extraintestinale Manifestationen dominieren können. Wichtig ist, dass auch eine Assoziation wie zum Beispiel die erstgradige Verwandtschaft mit einem Zöliakie-Patienten das einzige "Symptom" sein kann.

Eine Suche in medizinischen Datenbanken ergab aktuell, dass 256 verschiedene Einzelsymptome mit dem Begriff "Zöliakie" korreliert werden können. Diagnostischer Goldstandard bleibt derzeit die duodenoskopische Biopsie mit Entnahme von vier bis sechs Gewebeproben unter Glutenexposition. Sie ist auch bei negativen serologischen Testergebnissen dann indiziert, wenn es klinische oder paraklinische Auffälligkeiten gibt. Aktuell wird als breit anwendbarer serologischer Test die Bestimmung der Transglutaminase-2-Antikörper im Se-

rum empfohlen, sowohl für ein Screening wie auch die Verlaufsbeurteilung. Falls ökonomisch möglich, ist auch die Bestimmung der endomysialen Antikörper empfehlenswert. Da das Vorliegen eines IgA-Mangels stets einkalkuliert werden muss, ist bei beiden Tests die Parallelbestimmung des quantitativen IgA zwingend. Bei IgA-Mangel stellen IgG-Transglutaminase-2-Antikörper als Surrogatmarker eine Alternative dar.

Nach wie vor ist Therapie der Wahl die lebenslange glutenfreie Diät unter regelmäßiger medizinischer und diätologischer Kontrolle, Schulung und Betreuung. Eine zu frühe (vor vollendetem vierten Monat) oder zu späte (nach vollendetem sechsten Monat) Gabe von Gluten sollte vermieden werden, wobei die stufenweise Gabe kleiner Mengen von Gluten, solange das Kind noch gestillt wird, derzeit als Präventivmaßnahme empfohlen wird.

*) Univ. Prof. Dr. Almuthe Hauer,

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie/ Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 34/2, 8036 Graz Tel.: 0316/385 81113 E-Mail: almuthe.hauer@medunigraz.at

Herausgeber:

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie/ Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Lectureboard:

Priv. Doz. Dr. Peter Heinz-Erian
Medizinische Universität Innsbruck,
Department für Kinder- und Jugendheilkunde
Univ. Prof. Dr. Thomas Müller
Medizinische Universität Innsbruck,
Department für Kinder- und Jugendheilkunde
Univ. Prof. Dr. Wolfgang Petritsch
Medizinische Universität Graz,
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie

Mehr als zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: O

Literaturstudium in der ÖÄZ



> Zöliakie

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind. Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Punkte "Innere Medizin" im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH z. H. Frau Claudia Chromy, 1010 Wien, Nibelungengasse 13, Fax: 01/512 44 86/24

Einsendeschluss: 20. April 2011 (Datum des Poststempels)

Fragen:

- 1) Welche Faktoren(-kombination) sind/ist beteiligt an der Entstehung der Zöliakie? (1 Antwort richtig)
 - O a) Angeborene Immunität
 - O b) Erworbene Immunität
 - O c) Angeborene und erworbene Immunität
 - O d) Gluten
 - O e) Gluten, angeborene Immunität und erworbene Immunität
- 2) Die Prävalenz der Zöliakie in Europa beträgt derzeit etwa:

(1 Antwort richtig)

- O a) 1:10
- O b) 1:100
- O c) 1:1500
- O d) 1:2500
- O e) 1:5000
- 3) Welche serologischen Tests sind für die primäre Diagnostik empfohlen? Bestimmung des / der: (1 Antwort richtig)
 - O a) Transglutaminase-2-Antikörper
 - O b) Quantitativen IgA und der IgA-Anti-Gliadin-Antikörper
 - O c) Quantitativen IgA und der Transglutaminase-2-Antikörper
 - O d) Quantitativen IgA und der deamidierten IgA-Anti-Gliadin-Antikörper
 - O e) HLA-Typs
- 4) Welches Vorgehen gilt als ideal bzgl. der histologischen Diagnostik? (1 Antwort richtig)
 - O a) Dünndarmsaugbiopsie mit zwei duodenalen Biopsien
 - O b) Duodenoskopische Biopsie mit zwei duodenalen Biopsien
 - O c) Duodenoskopische Biopsie mit vier duodenalen Biopsien aus dem bulbus duodeni
 - O d) Duodenoskopische Biopsie mit vier bis sechs duodenalen Biopsien aus der pars descendens duodeni und dem bulbus duodeni
 - O e) Duodenoskopische Biopsie mit vier bis sechs duodenalen Biopsien aus der pars descendens duodeni

- 5) Das Spektrum der Symptome, bei dem zumindest eine serologische Zöliakiediagnostik erfolgen sollte, wird immer umfassender. Bei welcher Konstellation ist so ein Test dennoch nicht indiziert? (1 Antwort richtig)
 - O a) Therapierefraktäre Eisenmangelanämie
 - O b) Chronische Cephalea bei sonst unauffälligen Befunden
 - O c) Ausschließlich gestillter zwei-monatiger Säugling mit Diarrhoe
 - O d) Wiederholt erhöhte Aminotransferasen bei sonst unauffälligen Befunden
- O e) Häufig rezidivierende Stomatitiden und jeweils multiple Läsionen
- 6) Welche Aussage trifft nicht zu? (1 Antwort richtig)
 - O a) Die derzeit einzige Therapie einer korrekt diagnostizierten Zöliakie ist die lebenslange glutenfreie Diät, und zwar ungeachtet des Alters bei Diagnose.
 - O b) Die derzeit einzige Therapie einer korrekt diagnostizierten Zöliakie ist die lebenslange glutenfreie Diät, aber nur, wenn die Diagnose jenseits des Kleinkindalters gestellt wurde.
 - O c) In Hinblick auf "verstecktes" Gluten sollte immer wieder diätologisch nachgeschult werden.
- O d) Die Umsetzung einer strikten glutenfreien Ernährung ist bei asymptomatischen Jugendlichen, die per Screening erfasst wurden, oft problematisch.
- O e) Als Prävention sollte die Gluteneinführung nach dem vollendeten vierten Lebensmonat und vor dem vollendeten sechsten Lebensmonat erfolgen.

Absender:

Zutreffendes bitte ankreuzen: Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da wir sonst die Einsendung nicht berücksichtigen können! O Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin O Facharzt/Fachärztin für O Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom. Name: Altersgruppe: < 30 31 - 4041 - 5051 - 60> 600 0 0 0 0 Ort: Meine ÖÄK-Arztnummer: www.meindfp.at

