



© Eraxion - 123rf.com

Begleiterkrankungen der Zöliakie

Prof. Dr. med. Alexander Koch, MHBA

Die Zöliakie, oder glutensensitive Enteropathie, ist eine immunologische Erkrankung des Dünndarms, die durch eine mukosale Entzündung, Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie charakterisiert ist. Sie tritt bei Personen auf, die ein genetisches Risiko zu einer fehlgesteuerten Immunantwort auf Gluten, das in bestimmten Getreidesorten vorkommt, besitzen. Diese Reaktion resul-

tiert in einer Entzündung und Schädigung des Dünndarms mit abdominalen Beschwerden, konsekutiver Malabsorption, systemischen Komplikationen und spezifischen Begleiterkrankungen. Die Zöliakie weist insgesamt eine hohe Variabilität an intestinalen und extraintestinalen Symptomen [1] auf und kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. Aufgrund der unterschiedli-

Historische Bezeichnungen	Aktuelle Nomenklatur	Malabsorptions-syndrom	Unspezifische Symptome	Spezifische AK	HLA-DQ2/ DQ8	Marsh 2/3
Typische Zöliakie	Klassische Zöliakie	+	+/-	+	+	+
Atypische Zöliakie	Symptomatische Zöliakie	-	+	+	+	+
Overt Zöliakie						
Subklinische Zöliakie	Subklinische Zöliakie	-	-	+	+	+
Asymptomatische Zöliakie						
Silente Zöliakie						
Refraktäre Zöliakie	Refraktäre Zöliakie	+	+/-	+	+	+
Latente Zöliakie	Potenzielle Zöliakie	-	-	+	+	-

› Tabelle 1: Aktuelle Nomenklatur der Zöliakie entsprechend der Oslo-Klassifikation [2, 3].

chen klinischen Erscheinungsbilder wird die Zöliakie auch als „Chamäleon der Gastroenterologie“ bezeichnet und wird häufig erst spät diagnostiziert. Eine serologische Diagnostik sollte wegen der klinischen Heterogenität der Zöliakie niederschwellig erfolgen. Nach aktueller Nomenklatur kann die Zöliakie als klassische, symptomatische, subklinische, potenzielle oder refraktäre Zöliakie auftreten (siehe Tabelle 1 und Beitrag „Update Zöliakie: Diagnose und Therapie“, S. 7).

Die klassische Zöliakie muss von der Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (NCGS, Non-Celiac Gluten Sensitivity), bei der zöliakieähnliche Symptome auftreten, differenziert werden. Beide unterscheiden sich hinsichtlich des Risikos für einen möglichen Nährstoffmangel, der zöliakiespezifischen Komplikationen und Begleiterkrankungen und der Notwendigkeit einer glutenfreien Diät in Bezug auf Ausmaß und Dauer. Die Diagnose einer Zöliakie hat nicht nur Einfluss auf den betroffenen Patienten selbst, sondern auch auf die Familienangehörigen, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Zöliakie und deren Begleiterkrankungen aufweisen.

Eine kurze Geschichte der Zöliakie

Bereits aus dem Jahr 250 v. Chr. stammt die erste Beschreibung eines Krankheitsbildes aus chronischen Durchfällen, Malabsorption und Kachexie durch Aretaios von Kappadokien, der dieses als *koiliakós* (altgriechisch für „an der Verdauung leidend“) bezeichnete [4]. Erst der niederländische Kinderarzt Willem Dicke konnte in den Jahren des Zweiten Weltkrieges den Auslöser dieser Erkrankung nachweisen. Kriegsbedingt war die Versorgungslage an Getreide und Brot schlecht. Die Symptomatik der Patienten mit Zöliakie (damals Gee-Herter-Syndrom genannt) in der Praxis von Willem Dicke, die kaum mehr Brot bekamen, besserte sich jedoch deutlich. Nach diesen klinischen Beobachtungen wurde im weiteren Verlauf das Getreideprotein Gluten als auslösendes Agens identifiziert. Durch die Entwicklung der Gastroskopie mit der Möglichkeit der Gewebeprobeentnahme im oberen Dünndarm in den 1950er-Jahren konnten die spezifischen histologischen Veränderungen im Duodenum nachgewiesen werden. In den 90er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde die Gewebe-Transglutaminase als Hauptautoantigen der Zöliakie im Endomysium identifiziert, und die serologische Bestimmung der Gewebe-Transglutaminase-Antikörper ist weiterhin Goldstandard in der Zöliakie-Diagnostik [5]. Aktuell ist in einer Phase 2a-Studie die klinische Wirksamkeit des Transglutaminase-Hemmers ZED1227 in Hinblick auf die mukosale Entzündungsreaktion, die Krankheitssymptome und die Lebensqualität von Zöliakie-Patienten nachgewiesen worden [6]. Mit dieser Substanz könnte zukünftig erstmalig eine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit der Zöliakie unterstützend zur glutenfreien Diät zur Verfügung stehen.

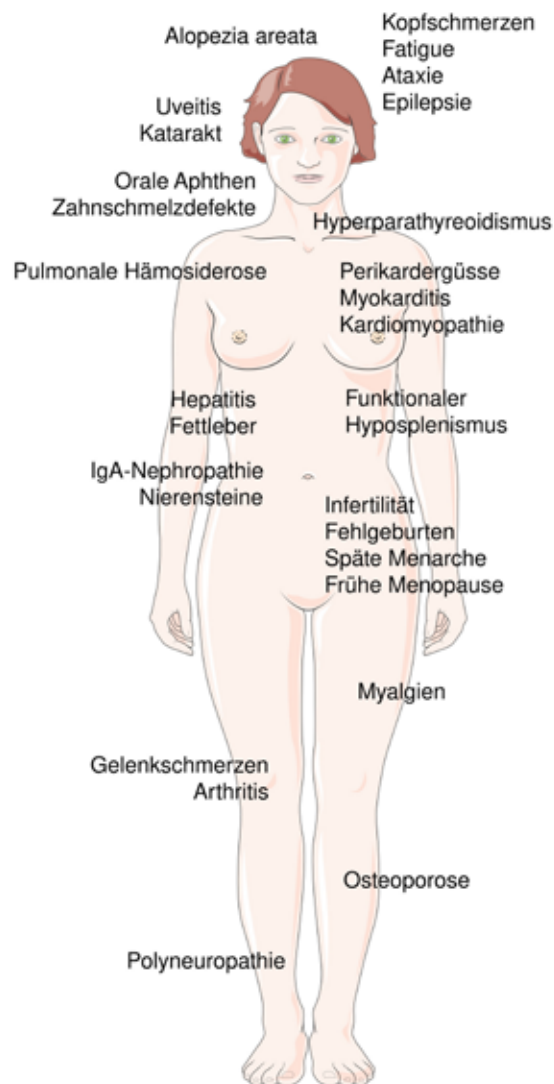
Pathogenese der Zöliakie

In der Pathogenese der Zöliakie spielen externe und genetische Faktoren eine entscheidende Rolle [7]. Wichtigster externer Faktor für die Entstehung der Zöliakie ist die Gliadinfraktion des Glutens. Genetisch zeigen die Genloci für Humanes Leukozyten-Antigen-System (HLA)-DQ2 und -DQ8 eine enge Assoziation mit dem Auf-

treten der Erkrankung (genetische Prädisposition) [8]. HLA-DQ2- und HLA-DQ8-positive antigenpräsentierende Zellen exprimieren nach Aufnahme von Gluten über die Dünndarmschleimhaut Glutenpeptide auf ihrer Oberfläche und lösen eine Entzündungsreaktion in der Schleimhaut des Dünndarms aus [2]. Dies führt zur Sekretion des Enzyms Gewebstransglutaminase. Durch Deamidierung und Vernetzung der Glutenpeptide potenziert die Gewebstransglutaminase die Entzündungsreaktion, verstärkt die Bindung der Glutenpeptide an HLA-DQ2 und -DQ8 und steigert dadurch die gluten-spezifische T-Zell-Reaktion mit folgender Apoptose der Enterozyten deutlich [9]. Als Folge kommt es zu einem Verlust des enterischen Bürstensaumepithels mit gestörter Resorptionsleistung des Dünndarms und resultierender Malabsorption.

Wer sollte auf Zöliakie getestet werden?

Eine serologische Testung auf das Vorliegen einer Zöliakie soll bei **gastrointestinalen** Symptomen, wie chronische oder wiederholt auftretende Durchfälle, chronische Obstipation, Malabsorption, Gewichtsverlust unklarer Ätiologie, abdominelle Schmerzen, aufgetriebenes Abdomen und Meteorismus erfolgen.



› Abbildung 1: Häufige extraintestinale Manifestationen der Zöliakie (modifiziert nach [10]). Die Abbildung ist unter Nutzung einer Grafik der Webseite <https://smart.servier.com> erstellt worden.



Bei **extraintestinalen** Symptomen, die fast jedes Organsystem (siehe Abbildung 1) betreffen können, oder klinischen Befunden wie ungeklärte Eisenmangelanämie, Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel, ungeklärte wiederkehrende Kopfschmerzen, unerfüllter Kinderwunsch, Fehlgeburten oder niedriges Geburtsgewicht in der Anamnese, rezidivierende aphthöse Stomatitis, chronische Erschöpfung/Müdigkeit (Fatigue), Osteoporose, unklare periphere Neuropathie oder nicht-erbliche zerebelläre Ataxie sollte eine Zöliakie ausgeschlossen werden. Es gibt jedoch kein Leitsymptom der Zöliakie. Von entscheidender Bedeutung ist es daher, an die Zöliakie als eine mögliche Ursache der bestehenden Beschwerden überhaupt zu denken [3].

Ein Vorteil eines allgemeinen Screenings der Bevölkerung auf das Vorliegen einer asymptomatischen Zöliakie konnte nicht gezeigt werden. Bei Personen mit besonderen Konstellationen und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Zöliakie soll/sollte/kann eine serologische Antikörperbestimmung durchgeführt werden (siehe Tabelle 2).

Familiäre Konstellationen	Indikation zur serologischen Testung
Diagnosestellung einer Zöliakie bei Verwandten 1. Grades	soll
Diagnosestellung einer Zöliakie bei Verwandten 2. Grades	kann
Genetische Syndrome	
Down-Syndrom	soll
Turner-Syndrom	soll
William-Beuren-Syndrom	soll
IgA-Mangel	soll
Bestehende Autoimmunerkrankungen	
Diabetes mellitus Typ 1	soll
Autoimmunhepatitis	sollte
Primär biliäre Cholangitis (PBC)	sollte
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	sollte
Hashimoto-Thyreoiditis	soll
Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)	sollte
Sjögren-Syndrom	sollte
Systemischer Lupus erythematodes	sollte
Rheumatoide Arthritis	sollte

› *Tabelle 2: Familiäre Konstellationen, genetische Syndrome und Autoimmunerkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie einhergehen und bei denen eine serologische Testung auf Zöliakie unabhängig von einer Symptomatik empfohlen wird. Graduierung der Empfehlungen entsprechend des Updates der S2k-Leitlinie Zöliakie der DGVS [3]. Starke Empfehlung: „soll“, Empfehlung: „sollte“, offen: „kann“.*

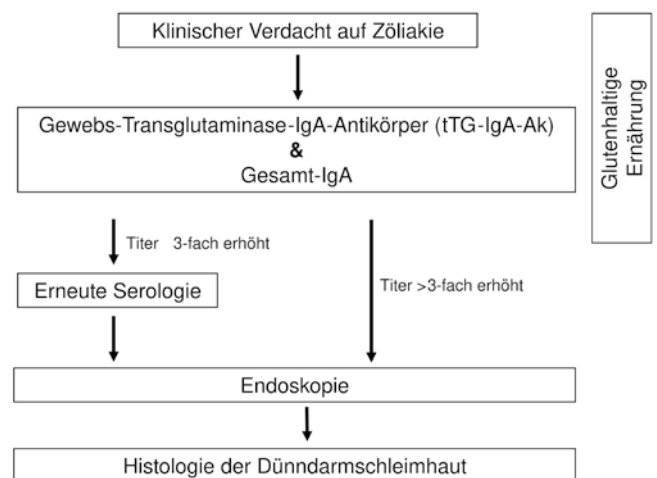
Wie sollte auf Zöliakie untersucht werden?

Eine ausreichende und regelmäßige Zufuhr von Gluten ist Voraussetzung für die diagnostische Zuverlässigkeit der serologischen und histopathologischen Untersuchungsverfahren. Be-

steht der klinische Verdacht auf eine Zöliakie, sollte vor Einleitung der spezifischen Diagnostik die aktuelle Glutenzufuhr durch eine Ernährungsanamnese ermittelt werden.

Die Diagnostik der Zöliakie ist im Beitrag „Update Zöliakie: Diagnose und Therapie“, S. 7, bereits beschrieben. Hier soll lediglich ein kurzer Algorithmus zur Diagnostik der Zöliakie mittels Bestimmung der Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper (tTG-IgA-Ak) sowie des Gesamt-IgA gezeigt werden (siehe Abbildung 2).

Liegt eine positive Serologie oberhalb des Dreifachen der Norm oder eine hochsuggestive Klinik vor, sollte eine histologische Sicherung der Erkrankung erfolgen. Im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie werden hierzu je zwei Biopsien aus dem proximalen, mittleren und distalen Duodenum entnommen.



› *Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus zur Diagnostik der Zöliakie bei Erwachsenen ohne Kontraindikation für eine Endoskopie mit Biopsie-Entnahme [3].*

Die Diagnose einer Zöliakie ist gesichert, wenn eine positive Serologie und eine positive Histologie (Marsh 2 und höher) vorliegen oder die Kriterien zur Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien erfüllt sind. Die Marsh-Oberhuber-Klassifikation (siehe Tabelle 3) umfasst die klassische histologische Trias aus intraepithelialer Lymphozytose, Kryptenhyperplasie und Zottenatrophie und beschreibt den histopathologischen Schweregrad der Erkrankung.

Nährstoffmangel bei Zöliakie

Aufgrund reduzierter Nahrungszufuhr, Malabsorption und Maldigestion sind Mangelzustände an Vitaminen, Mikronährstoffen und Elektrolyten bei nicht behandelter Zöliakie häufig [10]. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über Nährstoffdefizienzen und deren klinische Konsequenzen bei unbehandelter Zöliakie. In einer niederländischen Studie konnte bei bis zu 90 Prozent der Patienten mit Erstdiagnose Zöliakie ein Nährstoffmangel nachgewiesen werden. Hauptsächlich, in circa 70 Prozent der Fälle, war dies ein relevanter Zinkmangel [11]. Auch ein Eisenmangel findet sich sehr häufig bei Patienten mit Zöliakie und ist bei bis zur Hälfte der subklinisch oder asymptomatisch verlaufenden Fälle das Hauptsymptom. Nährstoffmangelzustände können erhebliche systemische Konsequenzen nach sich ziehen. So kann ein Vita-



Online stets gut informiert – mit der Website des VFED



VFED

Verband für Ernährung und Diätetik e.V.

Nur einen Klick entfernt:
VFED.de

Schnitzer *gluten-free*



BROT-GENUSS



- Bio, vegan & glutenfrei
- Ohne Mehl und Hefe
- Mit Haferflocken, Kürbiskernen, Sonnenblumenkernen, Quinoa, Chiasamen und Leinsamen
- enthält hochwertigste Nährstoffe wie Vitamin E, Omega-3-Fettsäuren, Magnesium, Eiweiß und Vitamin B1

ohne Mehl und Hefe





	Typ 0	Typ 1	Typ 2	Typ 3a	Typ 3b	Typ 3c
IEL/100 Epithelien	< 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
Krypten	normal	normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	normal	normal	normal	geringe bis mäßige Atrophie	subtotale Atrophie	totale Atrophie

› Tabelle 3: Modifizierte Marsh-Oberhuber-Klassifikation mit modifiziertem Grenzwert für die Anzahl intraepithelialer Lymphozyten (IEL) (nach [3]).

min-D-Mangel zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen, der bei bis zu 30 Prozent der Patienten mit Zöliakie auftritt und unbehandelt zu einem primären Hyperparathyreoidismus führen kann [12]. Aufgrund der mukosalen Veränderungen bei Zöliakie und konsekutivem Verlust der Bürstensaumenzyme kann es zu einer Fett-Maldigestion und -Malabsorption kommen, die in einer Hyperoxalurie resultiert und die Bildung von Oxalat-Nierensteinen begünstigt [13]. Insbesondere Patienten mit refraktärer Zöliakie, die trotz strikter glutenfreier Ernährung eine persistierende Immunaktivierung, Zottenatrophie und Zeichen der Malabsorption aufweisen, haben ein hohes Risiko einer Mangelernährung und deren klinischer Komplikationen.

Nährstoffmangel	Klinische Manifestation
Häufig auftretende Nährstoffdefizite bei Zöliakie	
Eisen	Häufigste Nährstoffdefizienz bei Zöliakie, Mikrozytäre hypochrome Anämie, Glossitis, Fatigue, kognitive Störungen
Folsäure	Megaloblastäre Anämie, Glossitis, Diarrhöe, kognitive Störungen
Vitamin B ₁₂	Megaloblastäre Anämie, funikuläre Myelose (funikuläre Spinalerkrankung), Demenz, Depression, Psychose
Vitamin D	Osteomalazie, Osteoporose, kognitive Störungen, sekundärer Hyperparathyreoidismus
Zink	Wachstumsretardierung, Hypogonadismus, Infertilität, Wundheilungsstörungen, Diarrhöe, Glossitis, Alopezie
Selten auftretende Nährstoffdefizite bei Zöliakie	
Protein	Ödeme, Anasarka, muskuläre Atrophie
Vitamin B ₁	Reizbarkeit, Fatigue, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Wernicke-/Korsakoff-Syndrom, Herzinsuffizienz, Halluzinationen, gestörtes Kurzzeitgedächtnis
Vitamin B ₃	Pellagra (Diarrhöe, Dermatitis, Demenz), Glossitis, Stomatitis, Schwindel
Vitamin B ₆	Stomatitis, Glossitis, Depression, Verwirrtheit, normochrome normozytäre Anämie
Vitamin A	Nachtblindheit, Hyperkeratose, trockene Konjunktiven, Nagelstörungen
Vitamin E	Hämolytische Anämie, periphere Neuropathie, funikuläre Myelose (funikuläre Spinalerkrankung)
Vitamin K	Verstärkte Blutungsneigung

› Tabelle 4: Häufige und seltene Nährstoffmangelzustände bei unbehandelter Zöliakie und deren klinische Manifestationen (modifiziert nach [10]).

Wichtige extraintestinale Manifestationen der Zöliakie und assoziierte Erkrankungen

Eine Übersicht der wichtigen extraintestinalen Manifestationen der Zöliakie und der assoziierten Erkrankungen finden sich in Abbildung 1.

Neurologische Manifestationen

Die Prävalenz von neurologischen Symptomen bei Patienten mit Zöliakie wird auf circa sechs bis zehn Prozent geschätzt, wobei sie bei nicht behandelter Zöliakie mit bis zu 42 Prozent angegeben wird [14, 15]. Als ursächlich für die Affektion des Nervensystems bei Zöliakie werden kreuzreagierende Antikörper, Immunkomplexablagerungen, direkte Neurotoxizität und Vitamin- und Nährstoffdefizite diskutiert. Kopfschmerzen und Migräne sind häufige neurologische Symptome bei nichtbehandelter Zöliakie (circa 25 Prozent der erwachsenen Patienten und circa 20 Prozent der Kinder). Eine glutenfreie Ernährung führt zu einer Reduktion der Frequenz und Intensität der Kopfschmerzen.



© antonoguillem - 123rf.com

Patienten mit Zöliakie haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein circa 2,5- bis 3,4-fach erhöhtes Risiko, eine periphere Neuropathie zu entwickeln. In Verbindung mit der Zöliakie können unterschiedliche Neuropathien auftreten (Small-Fiber-Neuropathie, symmetrische Neuropathie, Mononeuritis multiplex und multifokale motorische und sensormotorische Polyneuropathie). In Abhängigkeit von der Art der Polyneuropathie umfasst das klinische Bild, schmerzhaftes Parästhesien, Gang- und Standunsicherheiten und fokale motorische Schwäche. Eine Verbesserung unter glutenfreier Ernährung ist prinzipiell möglich, aber abhängig von der Dauer der nervalen Entzündungsreaktion.

Die Gluten-Ataxie tritt typischerweise bei Erwachsenen mittleren Alters auf und ist durch Gangataxie und okulomotorische Störungen wie Nystagmus gekennzeichnet. Als ursächlich wird eine Antikörperkreuzreaktion und Immunkomplexablagerungen im Kleinhirn diskutiert. Die Gluten-Ataxie spricht auf eine glutenfreie Ernährung an, ihre Effektivität ist aber abhängig vom Zeit-

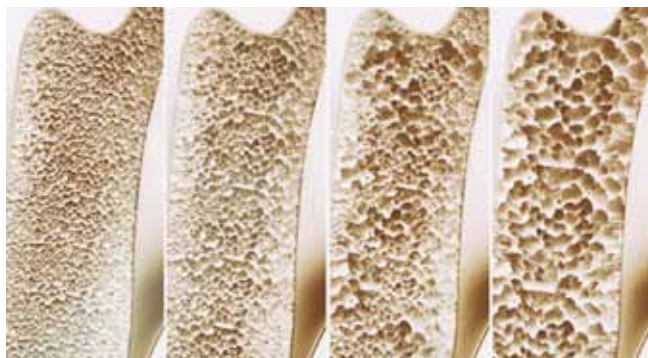
raum des Auftretens der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung Zöliakie. Das Risiko einer Epilepsie ist bei Zöliakie-Patienten erhöht und es wird eine Trias aus Zöliakie, bilateralen parieto-okzipitalen Kalzifikationen und Krampfanfällen beschrieben. Die Epilepsie kann durch glutenfreie Diät positiv beeinflusst werden, die zerebralen Kalzifikationen sind jedoch irreversibel. Psychiatrische Störungen (vor allem Depressionen, Angststörungen) bestehen bei etwa einem Viertel der Erwachsenen zum Zeitpunkt der Diagnose Zöliakie und können sich langfristig (> 24 Monate) unter glutenfreier Ernährung verbessern.

Dermatologische Manifestationen

Die Dermatitis herpetiformis Dühring ist die häufigste dermatologische Manifestation der Zöliakie und weist einen immunologischen glutenassoziierten Pathomechanismus mit typischen intradermalen Immunkomplexablagerungen auf, die durch Hautbiopsie und Immunfluoreszenz nachgewiesen werden können. Die Therapie der Dermatitis herpetiformis ist die glutenfreie Ernährung, häufig in der Initialphase in Kombination mit Dapson, ein Antirheumatikum mit antibiotischer Wirkung, das zur Gruppe der Sulfone gehört [3].

Muskuloskeletale Manifestationen

Eine verminderte Knochendichte wird bei Patienten mit Zöliakie häufig (in bis zu 75 Prozent der Fälle) diagnostiziert und kann unabhängig von intestinalen Symptomen bestehen [16]. Auch das Risiko einer Osteoporose ist erhöht mit in Metaanalysen angegebenem erhöhten Risiko für allgemeine Frakturen von 30 Prozent und für Hüftgelenksfrakturen von circa 70 Prozent [17]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose bei Zöliakie sind männliches Geschlecht, Alter > 45 Jahre, Untergewicht und schwere histologische Veränderungen (MARSH 3c). Ursächlich für die Entwicklung der Osteoporose bei Zöliakie sind Kalzium- und Vitamin-D-Malabsorption und der daraus resultierende Hyperparathyreoidismus, sowie durch die Malabsorption bedingtes Untergewicht und Hypogonadismus. Auch zirkulierende Zytokine und Antikörper gegen die Knochenstruktur können im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion zum gesteigerten Knochenstoffwechsel beitragen.



Mit einer Verbesserung der Knochendichte ist nach etwa einem Jahr unter glutenfreier Ernährung zu rechnen, im Verlauf der folgenden Jahre kann sie sich sogar normalisieren. Eine Knochendichtemessung mittels DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry)-Scan ist zum Zeitpunkt der Diagnose Zöliakie oder ein Jahr nach Beginn der glutenfreien Diät indiziert [18].

Myalgien treten bei Zöliakie häufig auf und sind am Ende bedingt durch einen Nährstoffmangel und/oder die allgemeine systemi-

sche Entzündungsreaktion. Auch Arthralgien sind häufig bei Erstdiagnose Zöliakie (ca. 20 bis 30 Prozent der Patienten). Sie präsentieren sich klinisch häufig ähnlich zu seronegativen, nicht-erosiven, nicht-deformierenden Spondyloarthropathien und Oligoarthritis. Die aktuelle Datenlage ist uneinheitlich, ob diese Arthropathien auf glutenfreie Ernährung ansprechen.

Organmanifestationen

Herz: Perikardergüsse, Myokarditis und Kardiomyopathie können bei unbehandelter Zöliakie auftreten. Die Myokarditis ist durch eine lymphozytäre Infiltration bedingt und üblicherweise nicht mit intestinalen Symptomen assoziiert. Die kardiale Beteiligung der Zöliakie bessert sich unter glutenfreier Ernährung.

Lunge: Eine Lungenbeteiligung bei Zöliakie ist selten, dann im Sinne eines Lane-Hamilton-Syndroms, einer Assoziation von Zöliakie und pulmonaler Häm siderose. Bei der pulmonalen Häm siderose treten rezidivierende alveolare Blutungen auf, die durch Immunkomplexablagerungen in den alveolären Kapillaren bedingt sind.

Leber: Die aktive intestinale Inflammation und die Immunreaktion gegenüber Gluten und der Gewebstransglutaminase haben einen direkten Einfluss auf die Leber. Eine Mitbeteiligung der Leber, im Sinne einer Organmanifestation der Zöliakie, mit Nachweis mild bis moderat erhöhter Leberwerte, ist bei unbehandelter Zöliakie häufig. Umgekehrt gehört das Screening auf Zöliakie zum diagnostischen Algorithmus zur Abklärung erhöhter Leberwerte. Es besteht auch eine Assoziation zu Autoimmunerkrankungen der Leber, insbesondere der primären biliären Cholangitis und der primär sklerosierenden Cholangitis.



Niere: Die Zöliakie ist mit einem gesteigerten Risiko für chronische Nierenerkrankungen assoziiert und zwar der IgA-Nephropathie und der diabetischen Nephropathie. Die glutenfreie Diät hat keinen Einfluss auf den klinischen Progress der Nierenerkrankung.

Des Weiteren kann bei Patienten mit einer Zöliakie aus bisher nicht verstandenen Gründen ein funktioneller Hyposplenismus vorliegen, daher sollte bei Patienten mit Zöliakie eine Impfung gegen Pneumokokken und gegebenenfalls auch gegen Hämophilus influenzae und Meningokokken erfolgen [18].



Endokrine Erkrankungen und Fertilität

Autoimmune endokrine Erkrankungen, wie Schilddrüsenerkrankungen (Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis), Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1, sind aufgrund ihrer gemeinsamen genetischen Prädisposition eng mit der Zöliakie assoziiert, sie sind jedoch keine Organmanifestationen der Zöliakie (siehe Tabelle 5). Die Zöliakie ist auch vergesellschaftet mit Infertilität und einer gesteigerten Fehlgeburtsrate [19]. Die Infertilität betrifft Frauen deutlich mehr als Männer und ist wahrscheinlich durch Hormonstörungen und Nährstoffdefizite (besonders Eisen, Folsäure, Zink, Selen) verursacht, die sich unter glutenfreier Ernährung bessern. Auch Zöliakie-getriggerte Immunmechanismen werden als ursächlich diskutiert.

Eine Vielzahl an (Autoimmun-)Erkrankungen ist mit der Zöliakie vergesellschaftet, ohne dass diese auf eine glutenfreie Ernährung ansprechen (siehe Tabelle 5). Die Mechanismen, die hierfür ursächlich sein können, umfassen eine gemeinsame genetische Prädisposition, gemeinsame immunologische Signalwege, mögliche gemeinsame Auslöser (Viren, Mikrobiom, Umweltfaktoren) und eine allgemein gesteigerte Permeabilität der Darmschleimhaut. Das Risiko für das Auftreten einer Autoimmunerkrankung steigt mit dem Alter und der Dauer der Glutenexposition an. Weitere identifizierte Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese auf Autoimmunerkrankungen und ein bestehendes Übergewicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Zöliakie.

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Eine schwerwiegende Komplikation der Zöliakie ist das hochmaligne EATL [20]. Es muss zunächst histologisch gesichert werden, und es sollte ein Staging mittels Endoskopie (Ösophagogastroduodenoskopie, Ileokoloskopie und Dünndarmendoskopie), Schnittbildgebung (CT/MRT) und Knochenmarkpunktion erfolgen. Da das EATL selten ist, liegen nur begrenzte

Daten zur Therapie vor, sodass der Einschluss von Patienten mit EATL in laufende klinische Studien empfohlen wird. Aktueller Standard ist eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema. Der Stellenwert einer autologen Stammzelltransplantation ist derzeit nicht abschließend geklärt. Das mittlere Überleben nach Diagnosestellung wird mit 28 Monaten angegeben.

Zusammenfassung

- Die Zöliakie ist eine immunologisch bedingte Erkrankung des Dünndarms aufgrund einer fehlgesteuerten Immunantwort auf das Getreideeiweiß Gluten.
- Die Diagnose einer Zöliakie erfolgt üblicherweise bei Erwachsenen durch serologische Testung (Transglutaminase-Ak) mit konsekutiver histologischer Sicherung (Dünndarmbiopsie).
- Bei bestimmten familiären Konstellationen (z.B. Verwandte 1. Grades mit Zöliakie), genetischen Syndromen (z.B. Down-Syndrom) und vorbestehenden Autoimmunerkrankungen (z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1) soll ein Screening auf Zöliakie erfolgen.
- Die grundlegende Therapie der Zöliakie besteht in einer lebenslangen glutenfreien Diät.
- Die Zöliakie ist häufig mit extraintestinalen Manifestationen assoziiert, wobei prinzipiell jedes Organ betroffen sein kann. Verursacht wird dies meist durch inflammatorische, Immunsystem-vermittelte oder durch Nährstoffdefizit bedingte Effekte.
- Die meisten extraintestinalen Manifestationen der Zöliakie bessern sich unter glutenfreier Ernährung. Einige, wie beispielsweise die Gluten-Ataxie, können jedoch irreversibel sein.
- Einige autoimmune endokrine Erkrankungen, wie Schilddrüsenerkrankungen (Morbus Basedow, Hashimoto-Thyre-

Bereich	Krankheit	Risiko
Endokrinologie	Hypothyreose	bis 4,4-fach
	Hyperthyreose	bis 2,9-fach
	Diabetes mellitus Typ 1	bis 2,4-fach (Risiko für das Auftreten eines DM1 nach Diagnose Zöliakie)
	Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)	bis 11,4-fach
Niere	Diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 1	bis 1,4-fach
Haut	Psoriasis	bis 3,1-fach
	Urtikaria	bis 1,5-fach
	Chronische Urtikaria (> 6 Wochen)	bis 1,9-fach
	Atopische Dermatitis	bis 3,2-fach
	Rosazea	bis 1,5-fach
Leber	Primär biliäre Cholangitis	bis 10,2-fach
	Primär sklerosierende Cholangitis	bis 4,5-fach
Immunologie	Selektiver IgA-Mangel	bis 20-fach
Lunge	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	bis 1,2-fach
Bindegewebe	Systemischer Lupus erythematodes	bis 3,5-fach
	Ehlers-Danlos-Syndrom	bis 2,4-fach
Genetische Syndrome	Turner-Syndrom	bis 3,3-fach
	Down-Syndrom	bis 6,1-fach

› Tabelle 5: Assoziation der Zöliakie mit anderen Erkrankungen, die jedoch keine extraintestinalen Manifestationen der Zöliakie darstellen (modifiziert nach [10]).

oiditis), Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1, sind aufgrund ihrer gemeinsamen genetischen Prädisposition eng mit der Zöliakie assoziiert, sie sind jedoch keine Organmanifestationen der Zöliakie.

- Prognostisch ungünstige Komplikationen sind die refraktäre Zöliakie und das hochmaligne Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL).

Literatur

1. Kaukinen K. Updates on systemic consequences of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(2): 87–88
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62(1): 43–52
3. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Blaker H, Daum S, Keller R, Koletzko S, Laass M, Nothacker M et al. Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity. *Z Gastroenterol* 2014; 52(7): 711–743
4. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988; 297(6664): 1646–1649
5. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997; 3(7): 797–801
6. Schuppan D, Maki M, Lundin KEA et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(1): 35–45
7. Verdu EF, Schuppan D. Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2021; 161(5): 1395–1411 e1394
8. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(10): 1587–1592
9. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D: Celiac disease and endocrine au-

toimmunity – the genetic link. *Autoimmun Rev* 2018; 17(12): 1169–1175

10. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54(1): 8–21
11. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013; 5(10): 3975–3992
12. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14(4): 652–657
13. Ludvigsson JF, Zingone F, Fored M, Ciacci C, Cirillo M. Moderately increased risk of urinary stone disease in patients with biopsy-verified coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(4): 477–484
14. Chin RL, Latov N, Green PH et al. Neurologic complications of celiac disease. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004; 5(3): 129–137
15. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P et al. Neurologic Deficits In Patients With Newly Diagnosed Celiac Disease Are Frequent and Linked With Autoimmunity to Transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(13): 2678–2686 e2672
16. Lucendo AJ, Garcia-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105(3): 154–162
17. Heikkilä K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1): 25–34
18. Cao G, Volta U, Sapone A et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17(1): 142
19. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9(4): 241–249
20. Wang M, Yu M, Kong WJ, Cui M, Gao F. Association between intestinal neoplasms and celiac disease: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13(9): 1017–1028

Professor Dr. med. Alexander Koch, MHBA
 Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen
 E-Mail: akoch@ukaachen.de



✓ In Ihrer Apotheke
 ✓ laktose- und glutenfrei
 ✓ 100 % vegan
 ✓ günstig im Preis
 ✓ in Deutschland hergestellt

Reizdarmsyndrom und bakterielle Darmbesiedlung

ABDIGEST 60 Kps.

Mikrobielle Darmbesiedlung. Hoch konzentriert mit 16 Mrd. Lebkulturen pro Tag aus acht Stämmen. Mikrobiompflege der neuesten Generation. PZN 9768760

OMNITADIN 60 Kps.

Kombiniert Präbiotika und Milchsäurebakterien mit Tryptophan und Minze. Neun Nähr- und Vitalstoffe für den gestressten Darm und bei reizarmer Kost. PZN 13654536



Jetzt informieren und kostenlose Patientenbroschüren für die Sprechstunde anfordern.

www.bauchvital.de