

4 Krankheitsbilder – Dünn- und Dickdarm

4.1 Zöliakie

K. Farrag, J. Stein

4.1.1 Steckbrief

Die Zöliakie ist eine lebenslange, multisystemische, immunologisch vermittelte Darmerkrankung, die sich – ausgelöst durch Gluten und verwandte Prolamine – bei Personen mit entsprechender genetischer Veranlagung manifestiert. Sie führt zu charakteristischen histomorphologischen Veränderungen der proximalen Dünndarmmukosa (entzündliche Infiltrate, Kryptenhyperplasie, Villusatrophie) und potenziell zu systemischen Komplikationen [11]. Zur Diagnostik werden serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen Gewebetransglutaminase und ggf. eine HLA-Typisierung eingesetzt. Letztlich erfolgt die Diagnose der Zöliakie durch die histomorphologische Untersuchung von Duodenalbiopsien. Die Therapie der Zöliakie besteht in einer strikten Einhaltung einer lebenslangen glutenfreien Diät.

4.1.2 Aktuelles

- Eine strikte glutenfreie Diät (GFD) ist aktuell die einzige Therapiemöglichkeit.
- Die Einhaltung dieser Diät ist oftmals schwierig – auch, weil Gluten in vielen Fertignahrungsmitteln enthalten ist.
- Die Diät führt oftmals zu tiefen Einschnitten in der Nahrungsauswahl und im Sozialleben.
- Zudem hat die GFD auch bei völlig adhären Patienten nicht in jedem Fall eine klinische und histologische Normalisierung zur Folge.
- Deshalb ist das Interesse an (adjunktiven) nicht diätischen Therapieansätzen für die Zöliakie groß.
- In den letzten Jahren wurden pharmakotherapeutische Strategien entwickelt, die von einer intraluminalen Modulation des Glutens bis hin zur Beeinflussung mukosaler Immunreaktionen reichen (ausführliche Darstellung in [11]).

4.1.3 Synonyme

- glutensensitive Enteropathie
- gluteninduzierte Enteropathie
- nichttropische Sprue
- einheimische Sprue

4.1.4 Keywords

- Autoimmunität
- Autoantigen

- Zytokine
- Gewebstransglutaminase
- gluteninduzierte Enteropathie
- HLA
- Malabsorption
- therapierefraktäre Zöliakie

4.1.5 Definition

- immunologisch vermittelte Schädigung der Dünndarmschleimhaut bei genetisch prädisponierten Personen durch die alkoholische Fraktion der Glutene.
- Glutene:
 - Speicherproteine in Weizen (einschließlich Einkorn, Emmer, Dinkel und Grünkern), Roggen und Gerste
 - aufgrund ihrer Klebereigenschaften essenziell für die Backfähigkeit von Getreidemehl

4.1.6 Epidemiologie

Häufigkeit

- Prävalenz weltweit (Amerika, Europa, Australien, Nordafrika, Naher Osten, Indien): 0,5–1 %
- Deutlich häufiger tritt die Erkrankung in den Bevölkerungen Finnlands und Mexikos sowie bei den Sahrawi-Kindern in Nordafrika auf: Prävalenzen 2–5 % [11].
- Basierend auf einem rein serologischen Screening wird für Deutschland eine Prävalenz ebenfalls nahe 1 % berichtet [6]. Aber bei nur 60 % serologisch positiver Patienten fand sich in der Studie von Mustalahti et al. ein entsprechendes histomorphologisches Korrelat [9].

Altersgipfel

- Die Zöliakie kann in jedem Lebensalter auftreten.

Geschlechtsverteilung

- 70 % der Patienten sind weiblich.

Prädisponierende Faktoren

- Ätiologisch ist die Erkrankung **multifaktoriell**, wobei die genetische Veranlagung eine wichtige Rolle spielt.
- gehäuftes Vorkommen bei HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8 [1]
 - bei 95 % der Patienten Nachweis von HLA-DQ2
 - bei 5 % Nachweis von HLA-DQ8
- **familiäre Häufung** [1]:
 - Verwandte 1. Grades: 8–18 % Konkordanz
 - eineiige Zwillinge: 70 % Konkordanz
- **Assoziation mit anderen Krankheiten:**
 - Dermatitis herpetiformis Duhring

- Diabetes mellitus Typ 1
- Down-Syndrom
- selektiver IgA-Mangel
- autoimmune Schilddrüsenerkrankungen
- autoimmune Kollagenosen
 - rheumatoide Arthritis
 - Epilepsie mit zerebralen Verkalkungen
 - primär biliäre Zirrhose (PBC)
 - primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
 - IgA-Nephropathie
 - mikroskopische Kolitis

4.1.7 Ätiologie und Pathogenese

- inadäquate T-Zell-vermittelte Immunreaktion auf Glutene
- führt zu einer hyperregeneratorischen Schleimhautumformung mit Zottenschwund und Kryptenhyperplasie
- keine Spaltung der 33mer des α -Gliadins durch Peptidasen an der Bürstensaummembran der Dünndarmmukosa
- nach dem Eindringen Modifikation der toxischen Gliadinpeptide durch die Gewebstransglutaminase (t-TG)
- HLA-DQ2/8-vermittelte T-Zellaktivierung \rightarrow zytotoxische T-Zellen, Makrophagen und Myofibroblasten induzieren den Schleimhautumbau
- lebenslange Überempfindlichkeit gegenüber Gluten
- Besserung in der Regel nach Elimination von Gluten aus der Nahrung
- Der außerordentlich hohe Anteil an Prolin und Glutamin (Prolaminen) in Weizen-Gliadinen sowie in Hordeinen und Secalinen, z. T. auch in Gluteninen, spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Zöliakie.
 - Anmerkung: Der wissenschaftliche Name Gliadin bezieht sich im engeren Sinne nur auf die Weizen-Speicherproteine, während die bedeutendsten Verwandten und potenziell zöliakieauslösenden Proteine in Roggen und Gerste als Roggen-Secaline und Gerste-Hordeine bezeichnet werden.

4.1.8 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Die Oslo-Klassifikation der Zöliakie ist in \blacktriangleright Tab. 4.1 aufgeführt.
- **klassische Zöliakie:** klinisches Vollbild mit Malabsorption und konsekutivem Gewichtsverlust, Steatorrhö und Eiweißmangelödem
- **symptomatische Zöliakie:**
 - eher atypische Symptome wie abdominelle Beschwerden, Dyspepsie, Flatulenz oder
 - extraintestinale Symptome wie erhöhte Transaminasen, neurologisch-psychiatrische Veränderungen (z. B. Migräne, Epilepsie, Depression) oder
 - Hautveränderungen einschließlich der Dermatitis herpetiformis Dühring
- **subklinische Zöliakie:** zöliakiespezifische Serologie und typischen Veränderungen in den Dünndarmbiopsien (mindestens MARSCH 2), aber keinerlei klinische Auffälligkeiten
- **refraktäre Zöliakie** (RCD: refractory coeliac disease): Nachweis einer neuen oder persistierenden Zottenatrophie trotz strikter glutenfreier Diät über 12 Monate mit intestinalen oder extraintestinalen Symptomen, die persistieren oder wieder auftreten
 - Typ-1-RCD: normale Population intraepithelialer Lymphozyten, keine T-Zell-Klonalität, gleiche Oberflächenantigene (CD3/CD8) wie bei der unkomplizierten Zöliakie
 - Typ-2-RCD: aberrante oder prä maligne intraepitheliale Lymphozyten, T-Zell-Klonalität, immunhistologisch Verlust der Oberflächenantigene (CD3/CD8) in mehr als 50% der intraepithelialen T-Zellen, aus denen sich ein enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom entwickeln kann
- **potenzielle Zöliakie:** positive, zöliakiespezifische Antikörperkonstellation im Serum, aber unauffälliger Befund in der histologischen Beurteilung der Dünndarmmukosa

Tab. 4.1 Oslo-Klassifikation der Zöliakie [4].

Form der Zöliakie	Malabsorptions-syndrom	unspezifische Symptome	zöliakiespezifische Antikörper	HLA-DQ2/DQ8	Marsh 2 oder 3
klassische	+	\pm	+	+	+
symptomatische	-	+	+	+	+
subklinische	-	-	+	+	+
refraktäre (nur Erwachsene)	+	\pm	+	+	+
potenzielle	-	-	+	+	-

4.1.9 Symptomatik

- Malabsorptionssyndrom
 - Diarrhö/Steatorrhö
 - Meteorismus
 - Gewichtsverlust
- Beim Vollbild der Zöliakie liegt bei fast allen Patienten eine Laktoseintoleranz vor.
- klinische Befunde:
 - Gewichtsverlust, Muskelschwund
 - Ödeme
 - Zeichen peripherer Neuropathie
 - Ataxie, Hyperpathie
 - geblähtes Abdomen
 - Hyperkeratosen, Ekchymosen, Cheilosis, Glossitis
- Klinik der refraktären Zöliakie:
 - je nach Ausmaß der Zottenatrophie mild bis schwere Malabsorption
 - gehäuft Thrombembolien und Infektionen (v. a. bakterielle Pneumonien)
 - neurologische Komplikationen bei Meningealbefall
 - rezidivierende Sinusitiden (Homing der klonalen T-Zellen in der Nasenschleimhaut)

4.1.10 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Für die Diagnose einer Zöliakie gibt es keinen einzelnen beweisenden Test (Goldstandard).
- Basis der Diagnostik (► Abb. 4.1):
 - Anamnese
 - klinische Untersuchung
 - Antikörperbestimmung
 - histologische Untersuchung von Dünndarmbiopsien
 - ggf. HLA-Typisierung
- Grundsätzlich sollte die Diagnostik einer Zöliakie unter glutenhaltiger Ernährung erfolgen.

- Bei der Verdachtsdiagnose einer Zöliakie sollten primär zunächst serologische Untersuchungen durchgeführt werden.
- Bei positivem Antikörpernachweis sollte eine endoskopische Untersuchung mit Probengewinnung aus dem Duodenum erfolgen.
- Diagnose einer Zöliakie gilt als gesichert bei [4]:
 - positiver Serologie
 - positiver Histologie (d. h. MARSH 2 oder 3)
 - serologischer Besserung unter glutenfreier Diät
- Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine refraktäre Zöliakie zeigt ► Abb. 4.2.

Anamnese

- Patienten mit folgenden Symptomen sollten auf das Vorliegen einer Zöliakie abgeklärt werden:
 - Malabsorptionssymptomatik: Blähungen, Stuhlnormregelmäßigkeiten mit der Tendenz zu Diarrhöen, unklarer Gewichtsverlust, Wachstumsverzögerung bei Kindern
 - unklare gastrointestinale Symptome inklusive Übelkeit und Erbrechen
 - prolongierte Müdigkeit (Fatigue-Syndrom)
 - rezidivierende Bauchschmerzen, Krämpfe, Blähungen
 - unklare Eisenmangelanämie, andere Vitamin- und Spurenelementmangelzustände
 - unklare Transaminasenerhöhung
 - herpetiforme Ekzeme an den Streckseiten den Extremitäten
 - lymphozytäre Gastritis und lymphozytäre Kolitis
 - Reizdarmsyndrom
 - assoziierte Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus, Autoimmunthyreoiditis (► Tab. 4.2) [4]
 - Patienten mit Verwandten 1. Grades mit Zöliakie oder Diabetes mellitus Typ 1

Tab. 4.2 Erkrankungen, bei denen eine Zöliakie ausgeschlossen werden sollte bzw. der Ausschluss (*) bedacht werden sollte.

Autoimmunerkrankungen	neurologisch- psychiatrische Krankheiten	genetische Syndrome	Hauterkrankungen	weitere Erkrankungen bzw. Symptome oder Symptomenkomplexe
Diabetes mellitus Typ 1	Migräne*	Down-Syndrom/ Trisomie 21	Dermatitis herpeti- formis Duhring	Transaminasenerhöhungen
Hashimoto-Thyreoiditis	Epilepsie*	Turner-Syndrom/ Monosomie X*	Psoriasis*	selektiver IgA-Mangel
Autoimmunhepatitis, PBC	Depression und Angststörungen*			Osteopathie (Osteomalazie, Osteoporose)
Kollagenosen (Sjögren- Syndrom/systemischer Lupus erythematodes)				Reizdarmsyndrom
				lymphoproliferative Erkrankungen*

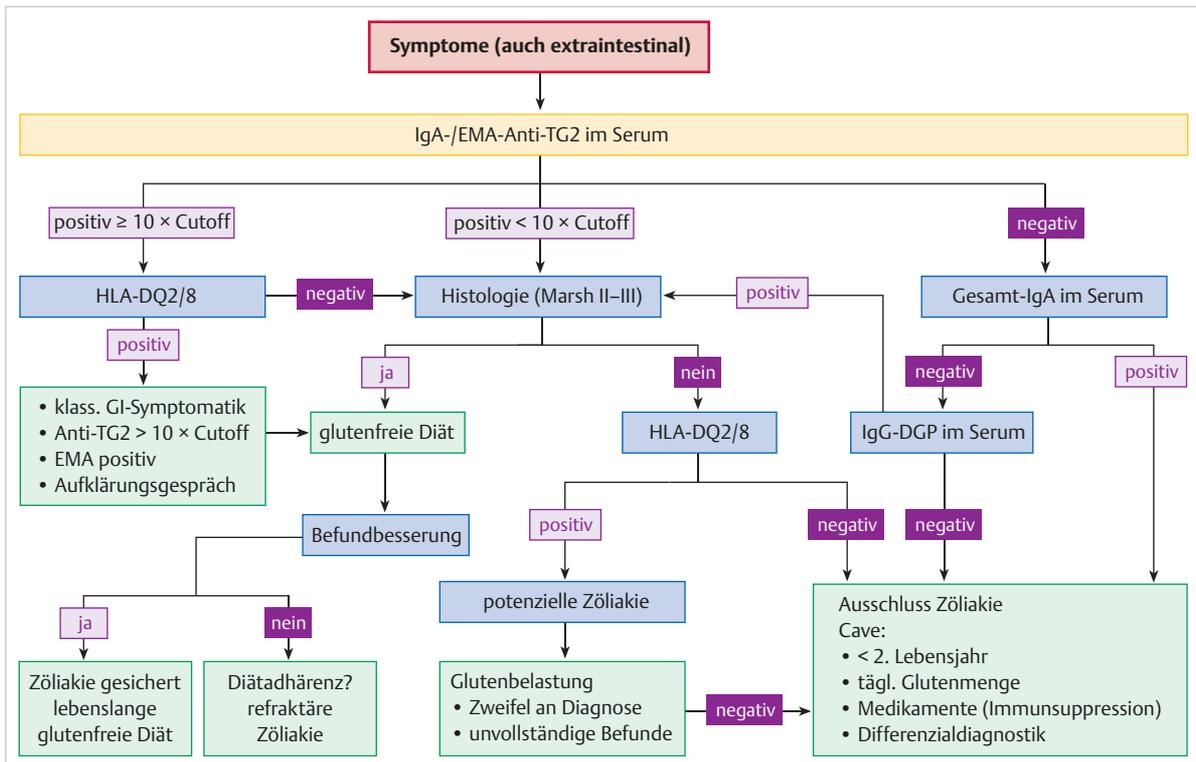


Abb. 4.1 Entscheidungsprozesse der Zöliakiediagnostik. EMA: Endomysium-Antikörper; GI: Gastrointestinaltrakt; DGP: deamidiertes Gliadinpeptid.

Körperliche Untersuchung

- In der Regel findet sich ein weitestgehend unauffälliger körperlicher Status.

Labor

- Hinweise auf das Vorliegen einer Malabsorption durch Laborparameter aus der Routinediagnostik (► Tab. 4.3)
- **Antikörperdiagnostik** auf Gewebstransglutaminase (IgA-t-TG) sowie Endomysium (IgA-EMA)
 - Sensitivität 74–100 %, Spezifität 78–100 % für IgA-t-TG
 - Sensitivität 83–100 %, Spezifität 95–100 % für IgA-EMA
- Mitbestimmung des Serum-IgA notwendig, da bei bis zu 2–3 % der Patienten (Normalbevölkerung 0,5 %) ein IgA-Mangel vorliegt und somit ein falsch negativer IgA-Antikörpertest
- **bei Vorliegen eines IgA-Mangels:**
 - Versagen der serologischen Tests
 - evtl. Antikörper gegen deamidiertes Gliadinpeptid (IgG- oder IgA-DGP)
- **HLA-Typisierung:**
 - In Europa sind 85–90 % der Patienten mit Zöliakie HLA-DQ2-positiv und 10–15 % HLA-DQ8-positiv.

- 30–35 % der Gesamtbevölkerung sind HLA-DQ2/8-positiv
- Nachweis von HLA-DQ2 oder -DQ8 hat daher nur einen niedrigen positiven Vorhersagewert
- Eine HLA-DQ2/8-Negativität hingegen schließt eine Zöliakie weitestgehend (95–100 %) aus.
- Bestimmung des HLA-Genotyps kann daher zum Ausschluss einer Zöliakie sinnvoll sein bei:
 - Personen/Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie
 - Patienten mit diskrepanten Befunden
 - Patienten mit fraglicher Zöliakiediagnose, die längere Zeit (> 2 Monate) eine glutenfreie Diät eingehalten haben und bei denen eine Glutenbelastung vermutet wird

Instrumentelle Diagnostik

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- bei positivem Antikörpertest Sicherung der Diagnose mittels Endoskopie und histologischer Untersuchung

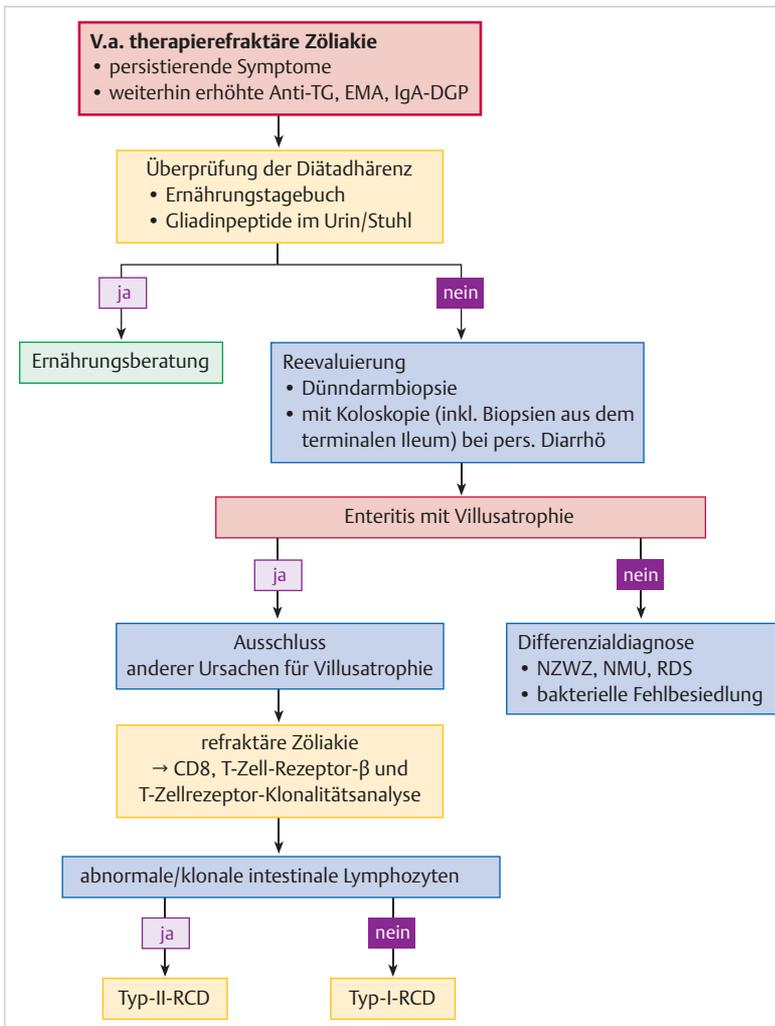


Abb. 4.2 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine therapierefraktäre Zöliakie.

Tab. 4.3 Hinweise auf Malabsorption in der Routinediagnostik.

Laborparameter	Status
Hämoglobin	erniedrigt
Erythrozyten	erniedrigt
Serumeisen	erniedrigt
Serumferritin	erniedrigt
Serumfolat	erniedrigt
Serum-Vitamin-B ₁₂	erniedrigt
Serumkalzium	erniedrigt
Serumphosphat	erniedrigt
Serummagnesium	erniedrigt
alkalische Phosphatase	erhöht
Serum-Vitamin-A	erniedrigt
Serum-β-Carotin	erniedrigt
Serumeiweiß	erniedrigt
Serumalbumin	erniedrigt
Prothrombin	erniedrigt
Oxalsäure im Urin	erhöht
Serumzink	erniedrigt

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Histologische Mukosadiagnostik

- mindestens je 2 Biopsien aus dem mittleren und unterem Duodenum sowie dem Bulbus duodeni [4]
- **charakteristische histologische Veränderungen** der Zöliakie [4]:
 - partielle oder totale Zottenatrophie
 - Kryptenhyperplasie
 - Veränderungen des Zotten-/Kryptenverhältnisses
 - vermehrte Mitosen in den Krypten
 - vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (IEL)
 - vermehrte Mitosen in den intraepithelialen Lymphozyten
 - vermehrtes Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten in der Lamina propria
- Ausmaß der Schleimhautveränderungen nach den modifizierten Marsh-Kriterien [10] (► Tab. 4.4, ► Abb. 4.3, ► Abb. 4.4, ► Abb. 4.5)

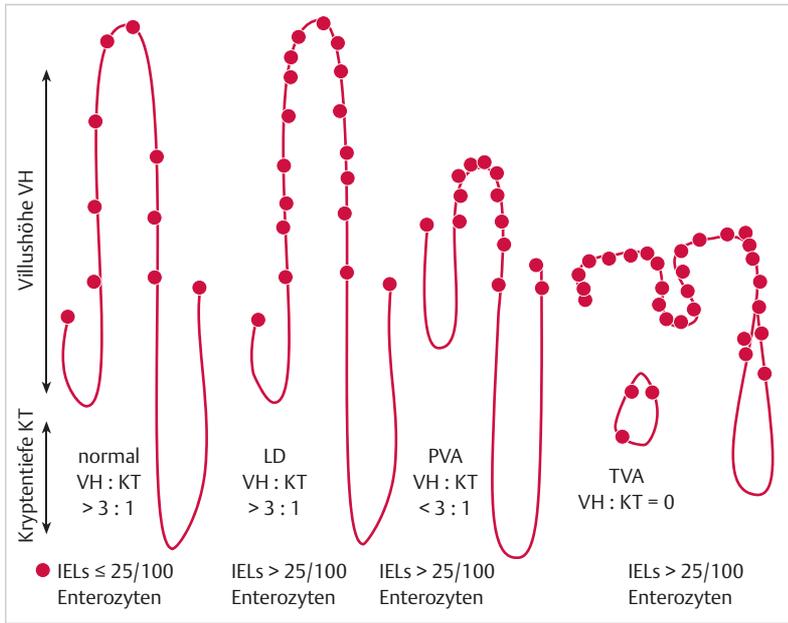


Abb. 4.3 Schematische Darstellung der Marsh-Oberhuber-Klassifikation. LD: lymphozytäre Duodenitis; PVA: partielle Villusatrophie; TVA: totale Villusatrophie; VH: Villushöhe; KT: Kryptentiefe. (Quelle: Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Gut 2014; 63: 1210–1228)

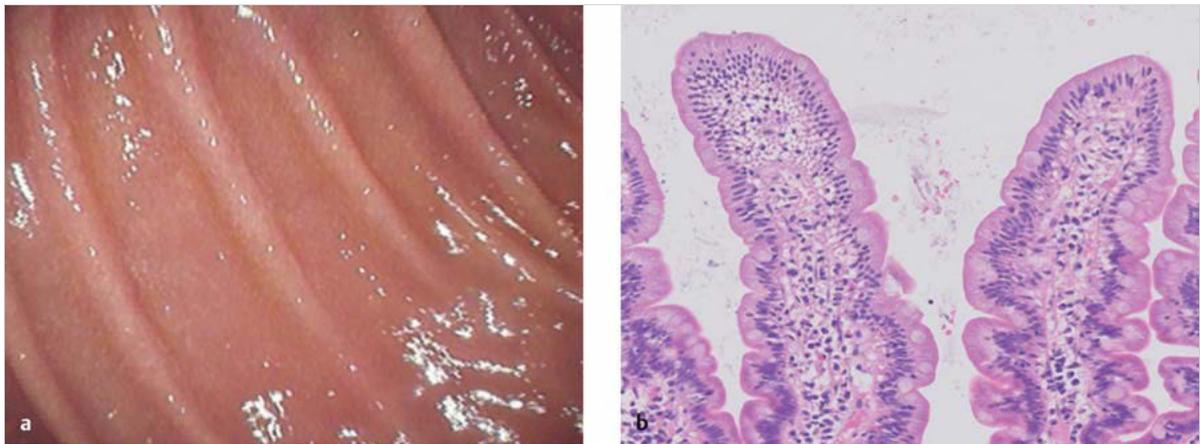


Abb. 4.4 Normale Darmschleimhaut.
a Endoskopisches Bild.
b Histologische HE-Darstellung (20-fache Vergrößerung).

Tab. 4.4 Modifizierte Marsh-Oberhuber-Klassifikation mit modifiziertem Grenzwert für die Anzahl intraepithelialer Lymphozyten (IEL).

Marsh-Kriterien	Zotten	Krypten	IEL/100 Epithelien
Marsh 0	normal	normal	< 25
Marsh 1	normal	normal	> 25
Marsh 2	normal	hyperplastisch	> 25
Marsh 3a	geringe bis mäßige Atrophie	hyperplastisch	> 25
Marsh 3b	subtotale Atrophie	hyperplastisch	> 25
Marsh 3c	totale Atrophie	hyperplastisch	> 25

Cave: Der histologische Schweregrad korreliert nur unzureichend mit klinischen Symptomen. Die histologische Klassifizierung einer „Marsh-1-Läsion“ erlaubt noch nicht die Diagnose einer Zöliakie, da hier auch bakterielle oder virale Infektionen zugrunde liegen können.

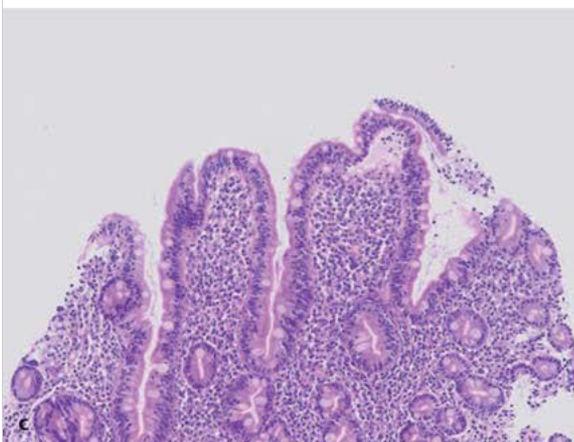
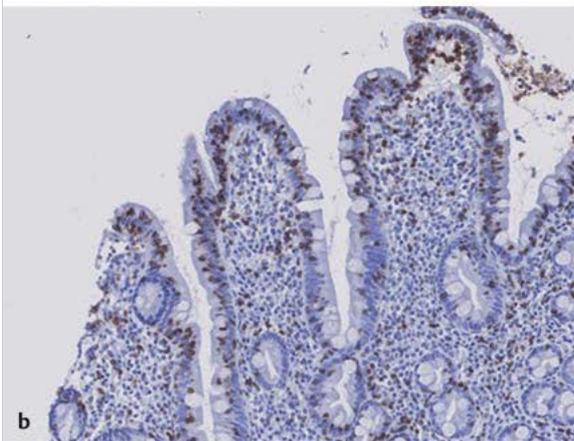


Abb. 4.5 Zöliakie (MARSH 3a).

- a** Endoskopisches Bild: Knötchenbildung der Mukosa mit mosaikähnlichen Fissuren und wellenschliffartigen Veränderungen der duodenalen Falten.
- b** HE-Färbung (20-fache Vergrößerung): Ausgeprägte Villusatrophie mit Kryptenhyperplasie und deutlicher Infiltration von Lymphozyten in die Lamina Propria und das Epithelium.
- c** CD3-Färbung (20-fache Vergrößerung).

4.1.11 Differenzialdiagnosen

- Differenzialdiagnostisch kommen Erkrankungen in Betracht, die mit einer Zottenatrophie einhergehen (► Tab. 4.5) [3].

Tab. 4.5 Differenzialdiagnosen.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
bakterielle Überbesiedlung	Zottenatrophie: (sub)total („flat mucosa“) Lokalisation: proximaler Dünndarm (Duodenum, oberes Jejunum)
tropische Sprue	Zottenatrophie: meist partiell, selten „flat mucosa“, eher diffus Lokalisation: meist ganzer Dünndarm (Jejunum meist stärker betroffen)
Kuhmilchproteinallergie	Zottenatrophie: meist partiell, herdförmig entwickelt Lokalisation: Dün- und Dickdarm (Dünndarm stärker betroffen)
Autoimmunenteropathie	Zottenatrophie: meist total Lokalisation: wie Zöliakie/Sprue
Morbus Whipple	Zottenatrophie: Zotten aufgetrieben Lokalisation: Duodenum, Dünndarm, Kolon, Rektum, extraintestinal
AIDS-Enteropathie	Zottenatrophie: partiell/total?, Zotten aufgetrieben Lokalisation: Jejunum
Lymphom des Dünndarms	Zottenatrophie: partiell/total Lokalisation: mittleres/distales Duodenum und oberes Jejunum
Morbus Waldenström	Zottenatrophie: plump, klobig aufgetrieben Lokalisation: ubiquitär
Lambliasis (Gardia lamblia)	Zottenatrophie: partiell Lokalisation: Duodenum, oberes Jejunum

4.1.12 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- lebenslange Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät (► Tab. 4.6)
- bei entsprechenden Vitamin- und Mineralstoffmangelzuständen gezielte parenterale Substitution
- bei Vorliegen eines sekundären Laktasemangels (in der akuten Phase regelhaft) laktosearme/-freie Ernährung (Cave: Kalziumversorgung)

Tab. 4.6 Verbotene und erlaubte Lebensmittel einer glutenfreien Diät bei Zöliakie.

verboten	erlaubt
Lebensmittel, die aus Roggen, Weizen, Gerste, Dinkel oder Grünkern hergestellt werden:	Reis
Mehl, Grieß, Graupen, Grütze	Mais
Getreideflocken, Müsli	Kartoffeln
Getreidestärke, Kleie, Paniermehl	Buchweizen
Teigwaren, z. B. Nudeln	Quinoa
Brot, Brötchen, Knäckebrot, Zwieback	Amaranth
Kuchen, Kekse, Torten	Hirse
Malzkaffee (Getreidekaffee)	reiner Hafer
Bier, Malzbier, Spirituosen aus Getreide	

Refraktäre Zöliakie

- Behandlung mit systemischen (z. B. Prednisolon) oder topischen Steroiden (z. B. Budesonid) in der Akutphase
- Azathioprin (AZA) zur Remissionserhaltung (für Typ 1 i. d. R. gutes Ansprechen)
- ggf. Infliximab bei AZA-Resistenz/-Unverträglichkeit
- Lymphom:
 - Cladribin (50% Ansprechen) oder
 - CHOP (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon) bzw.
 - autologe Stammzelltransplantation bei Krankheitspersistenz/-progress [2]

Operative Therapie

- Chirurgische Interventionen sind nur in Ausnahmefällen und bei Komplikationen notwendig:
 - ulzeröse Jejunoileitis
 - malignes T-Zell-Lymphom

4.1.13 Verlauf und Prognose

- unter strikt glutenfreier Diät Therapieerfolge in der Regel bei 85% der Patienten
- Beschwerdebesserung meist schon innerhalb weniger Wochen, selten auch erst nach Monaten
- Dünndarmmukosaveränderungen persistieren häufig länger als die klinischen Symptome oder die Einschränkung der Resorptionsparameter
- erhöhtes Risiko der Entstehung eines enteropathieassoziierten T-Zell-Lymphoms (EATL) (3,5–15-fach erhöht)
 - insbesondere bei Personen, bei denen eine Persistenz der Zottenatrophie nachgewiesen wird
 - wird durch strikte Einhaltung einer glutenfreien Diät reduziert [5], [7]
- refraktäre Zöliakie: Prognose für Typ 1 günstiger als für Typ 2 (erhöhtes Lymphomrisiko)

4.1.14 Quellenangaben

- [1] Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493–525
- [2] Daum S, Schumann M, Siegmund B. Refraktäre Zöliakie. *Der Gastroenterologe* 2015; 6: 492–497
- [3] Farrag K, Stein J. Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Pharmakon* 2018; 6: 109–117
- [4] Felber J, Aust D, Baas S et al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711–743
- [5] Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191–195
- [6] Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH et al. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 553–560
- [7] Lebwohl B, Granath F, Ekblom A et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159: 169–175
- [8] Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52
- [9] Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–595
- [10] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–1194
- [11] Stein J, Schulzke JD, Schuppan D. Medikamentöse Therapie der Zöliakie – „from bench to bedside“. *Z Gastroenterol* 2018; 56: 151–164

4.1.15 Literatur zur weiteren Vertiefung

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676

4.1.16 Wichtige Internetadressen

- Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e. V.: www.dzg-online.de

4.2 Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität

K. Farrag, J. Stein

4.2.1 Steckbrief

Die Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (NZWS) gilt als ein weizen- oder glutenabhängiges Krankheitsbild, das den definierten Kriterien autoimmuner (Zöliakie) oder allergischer Genese (Weizen- bzw. Getreideallergie) nicht entspricht. Bei NZWS sind keine Anti-Transglutaminase-IgA-Antikörper oder andere zöliakiespezifischen Antikörper unter entsprechender Glutenbelastung nachweisbar.

4.2.2 Aktuelles

- Es wird hier bewusst der Begriff Weizensensitivität statt Glutensensitivität (im englischen Sprachraum auch non-celiac gluten sensitivity, abgekürzt NCGS) gewählt, da nicht (nur) das Gluten, sondern andere Eiweißbestandteile glutenhaltiger Getreide für die klinische Reaktion verantwortlich zu sein scheinen, z. B. die Alpha-Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) [4].

4.2.3 Synonyme

- Weizensensitivität

4.2.4 Keywords

- Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI)
- Fruktooligosaccharide (FOS)
- Galaktooligosaccharide (GOS)
- FODMAP
- Weizenallergie
- Weizen-Lektin-Agglutinin (WGA)

4.2.5 Definition

- Die NZWS ist ein weizen- oder glutenabhängiges Krankheitsbild, das den definierten Kriterien einer autoimmunen (Zöliakie) oder allergischen Genese (Weizen- bzw. Getreideallergie) nicht entspricht.
- Auch unter entsprechender Glutenbelastung sind keine Anti-Transglutaminase-IgA-Antikörper oder andere zöliakiespezifischen Antikörper oder eine zöliakietypische Histologie nachweisbar.
- Es finden sich keinerlei immunologische Sensibilisierungszeichen wie ein positiver Pricktest, spezifisches IgE auf Weizen und Gluten oder eine abnorme weizen- bzw. glutenspezifische Lymphozytenproliferation [6], [7], [8].

4.2.6 Epidemiologie

Häufigkeit

- Für die NZWS gibt es bezogen auf die Bevölkerung bisher nur grobe Schätzungen (0,5–5%).
- Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom wird eine Prävalenz von 5–20% angenommen [1], [11].

Altersgipfel

- Eine NZWS kann in jedem Lebensalter auftreten.

Geschlechtsverteilung

- Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer.

Prädisponierende Faktoren

- Vermutete Risikofaktoren sind [9]:
 - genetische Prädisposition
 - weibliches Geschlecht
 - Infektionen
 - allergische Erkrankungen
 - Verlust unspezifischer protektiver Schleimhautfaktoren

4.2.7 Ätiologie und Pathogenese

- Die exakten Mechanismen der NZWS sind bis heute nicht im Detail bekannt.
- Es lassen sich Veränderungen der Darmpermeabilität, der intestinalen Wasser- und Elektrolytsekretion bis hin zur bakteriellen Fermentation und zur Aktivierung unspezifischer Immunmechanismen erkennen.
- Als pathogenetische Inhaltsstoffe des Getreidekorns werden aktuell diskutiert:
 - **fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole** (FODMAP):
 - z. B. Sorbitol, Mannitol, Xylitol und Maltitol, die als metabolische Substrate der Darmflora bei prädisponierten Personen zu Gasbildung, Wassersekretion, Verschiebungen der Darmflora etc. führen
 - verursachen keine extraintestinalen Symptome [3]
 - **Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI)**:
 - Über Aktivierung des Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) und
 - Stimulierung des angeborenen Immunsystems (Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) führen sie zur
 - Störung der Darmpermeabilität und
 - rufen nachgeschaltete extraintestinale Veränderungen hervor [5].
 - **Weizen-Lektin-Agglutinine (WGA)**:
 - hitze- und säurestabil
 - bis zu 4 mg/kg
 - induzieren intestinal zahlreiche proinflammatorische Zytokine (TNF α , IL-1 β) mit konsekutiver Beeinflussung der intestinalen Barriere [2], [10]

- Weiterhin werden IgE-unabhängige Mechanismen im Sinne einer Nicht-IgE-vermittelten Weizenallergie diskutiert, die mittels mastzellvermittelter Reaktionen eine Ausschüttung von Eosinophilen und anderen Immunzellen induzieren; konsekutiver Anstieg von IEL > 25 pro 100 Enterozyten.

4.2.8 Symptomatik

- weitestgehend unspezifische Symptomatik (► Tab. 4.7)
- Symptome treten in der Regel meist nicht alle zusammenhängend, sondern eher einzeln auf.
- klinisch oft zöliakieähnliche Beschwerden, treten meist unmittelbar (oftmals Stunden) oder einige Tage nach dem Verzehr entsprechender Lebensmittel auf und sind meist sprunghaft wechselnd

Tab. 4.7 Vergleich der Symptomatik bei Zöliakie und NZWS (Daten aus [6]).

	Zöliakie	NZWS
intestinale Symptome		
abdominelle Schmerzen (%)	+ (27,8)	+
Anorexie	+	–
Blähungen	+	+
Obstipation (%)	+ (20,2)	+
Diarrhö (%)	+ (35,3)	+
Flatulenz	+	+
Laktoseintoleranz	+	–
Übelkeit	+	–
Sodbrennen	+	–
Gewichtsverlust	+	–
Erbrechen	+	–
extraintestinale Symptome		
Anämie (%)	+ (32)	+
Angstzustände	+	+
Arthralgien (%)	+ (29,3)	+
Arthritis (%)	+ (1,5)	+
Ataxie	+	+
verzögerte Pubertät	+	–
Dermatitis herpetiformis	+	–
Depressionen	+	±
Transaminasenerhöhung	+	–
Kopfschmerzen		+
Fatigue (%)	+ (26,3)	+
Infertilität	+ (1,5)	–
Reizbarkeit	+	+
Eisenmangelanämie	+	–
oropharyngeale Schleimhautläsionen	+	–
Myalgien	+	+
Osteoporose (%)	+ (5,0)	–
Pankreatitis	+	–
periphere Neuropathie (%)	+ (0,7)	+
Kleinwuchs (%)	+ (1,0)	–

4.2.9 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Ausschluss einer Zöliakie:
 - negative Serologie für zöliakiespezifische Antikörper
 - normale Dünndarmhistologie (► Abb. 4.6)
- Ausschluss einer Weizenallergie:
 - negative spezifische IgE (Weizen) und
 - negativer Prick-Test (Weizen)
- Abklärung anderer differenzialdiagnostisch überlappende Krankheitsbilder, z. B.
 - Reizdarmsyndrom,
 - Kohlenhydratmalassimilation,
 - mikroskopische Enterokolitiden (Cave: Medikamente),
 - bakterielle Dünndarmüberwucherung
- **Glutenbelastung:**
 - reproduzierbare Glutenbelastung über 1 Woche mit mindestens 8 g Gluten (= 2 Scheiben Brot) pro Tag
 - nach einer Karenzphase von mindestens 6–8 Wochen mehrtägige Reexposition (> 5–10 Tage)
 - Belastung kann offen oder einfachblind durchgeführt werden.
 - Verläuft die offene Provokation negativ (keine Symptome), kann eine Weizensensitivität ausgeschlossen werden.
 - Bei Auftreten von Symptomen muss die Diagnose durch eine doppelblinde, placebokontrollierte Provokation bestätigt werden.
 - Die Beschwerden sollen in einem Tagebuch dokumentiert werden; bei der Weizensensitivität sind die Symptome meist innerhalb von wenigen Stunden zu erwarten.
- Mit glutenhaltiger Kost werden auch FODMAP des Weizens zugeführt, sodass bei NZWS-Patienten schließlich zur Differenzierung dieses Effekts eine **FODMAP-kontrollierte Diät** durchgeführt werden sollte:
 - Hierzu bietet sich die Kost unter Reis und Artischocken an, da hier ohne Gluten eine hohe Menge an FODMAP zugeführt wird.
 - Falls unter der diagnostischen, erforderlichen Reis- und Artischockendiät über 3–5 Tage signifikante Beschwerden auftreten,
 - kann das Krankheitsbild als FODMAP-induziert identifiziert werden und
 - sollte von der bislang beschriebenen Gruppe der NZWS abgegrenzt werden.

Anamnese

- diffuse gastrointestinale Beschwerden, z. B. postprandiale Blähungen, wechselnder Stuhl, Krämpfe
- atypische (extraintestinale) Symptome wie Myopathie, psychosomatische Krankheitsbilder, Arthralgien bis hin zu depressiven Episoden, die mit dem Verzehr getreidehaltiger Lebensmittel assoziiert werden