

## Zöliakie – ein Update

### **Zusammenfassung**

Die Zöliakie ist eine durch einen exogenen Stimulus (Gluten und verwandte Prolamine) vermittelte systemische Autoimmunerkrankung, die bei Menschen mit genetischem Hintergrund auftritt. Das herausragende Merkmal sind lymphozytäre Infiltrationen in der Dünndarmmukosa (Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten) mit Verminderung der Zotten-Krypten-Relation bis hin zur Zottenatrophie. Die daraus resultierenden pathophysiologischen Änderungen resorptiver Vorgänge führen zu Beschwerden sehr unterschiedlicher Ausprägung. Darüber hinaus können sich in nahezu allen Organsystemen Zöliakie-assoziierte Beeinträchtigungen ergeben, deren Pathogenese im Einzelnen nicht geklärt ist.

### **Schlüsselwörter**

**Zöliakie | Glutenunverträglichkeit | glutenfreie Ernährung | Antikörper gegen Gewebetransglutamine | Zottenatrophie**

*Prof. Dr. Irmtraud Koop  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin  
und Gastroenterologie  
Ev. Amalie Sieveking-  
Krankenhaus gGmbH  
Haselkamp 33  
22359 Hamburg*

**Zertifiziert**  
mit  
**1**  
Punkt

Fragebeantwortung unter

**[www.falkfoundation.de](http://www.falkfoundation.de)**

**Falk Gastro-Kolleg**

# Zöliakie – ein Update

## Einleitung und Definition

Die Zöliakie ist eine durch einen exogenen Stimulus (Gluten und verwandte Prolamine) vermittelte systemische Autoimmunerkrankung, die bei Menschen mit genetischem Hintergrund auftritt. Das herausragende Merkmal sind lymphozytäre Infiltrationen in der Dünndarmmukosa (Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten) mit Verminderung der Zotten-Krypten-Relation bis hin zur Zottenatrophie. Die daraus resultierenden pathophysiologischen Änderungen resorptiver Vorgänge führen zu Beschwerden sehr unterschiedlicher Ausprägung. Darüber hinaus können sich in nahezu allen Organsystemen Zöliakie-assoziierte Beeinträchtigungen ergeben, deren Pathogenese im Einzelnen nicht geklärt ist.

Durch Gluten induzierte Beschwerden können Folge unterschiedlicher pathophysiologischer Abläufe sein. Neben der rein allergischen Reaktion auf Gluten in Weizen, die IgE-vermittelt ist (z. B. Bäckerasthma, orale/intestinale Weizenallergie), wird zwischen einer nicht-autoimmun-/nicht-allergisch-vermittelten Glutensensitivität und der autoimmun vermittelten Glutensensitivität (Zöliakie) unterschieden [1]. Aufgrund klinischer Beschwerden können beide Entitäten häufig nicht voneinander unterschieden werden. Während die Zöliakie durch serologische und histologische Kriterien definiert ist, fehlen diese für die nicht-autoimmun-/nicht-allergisch-vermittelten Glutensensitivität. Diese Diagnose ist somit eine Ausschlussdiagnose mit individueller Entscheidung bezüglich eines Therapieversuchs [1].

Die Zöliakie kann in jedem Lebensalter auftreten. Bei Kleinkindern stehen Durchfälle, Bauchschmerzen, Gedeih- und Wachstumsstörungen im Vordergrund der Symptomatik. Erwachsene präsentieren sich sehr viel seltener mit den klassischen Symptomen der Malabsorption. Häufiger sind mono- und oligosymptomatische Verläufe, die vor allem auch im fortgeschrittenen Alter noch beginnen können [2].

Die Zöliakie ist eine häufige Erkrankung. In Europa und den USA zeigen Screeningdaten eine Prävalenz um 1% (0,3–1,3%) mit steigender Tendenz. Durch die Umstellung traditioneller Kost in asiatischen Ländern hin zu Getreideprodukten ist eine Zunahme der Zöliakie auch in diesen Ländern zu erwarten [1, 3, 4]. Durch klinische Symptomatik werden nur 20–30% der Patienten diagnostiziert [5] und dies weiterhin mit häufig jahrelanger Latenz.

## Wichtigste ärztliche Maßnahme: an die Möglichkeit einer Zöliakie denken

Die wichtigste ärztliche Maßnahme liegt in der differenzialdiagnostischen Überlegung einer Zöliakie. Dies betrifft nicht nur Gastroenterologen und Pädiater, sondern insbesondere Allgemeinärzte, Internisten, Dermatologen, aber auch Orthopäden, Endokrinologen, Gynäkologen, Neurologen und Zahnärzte. Die klassische Symptomatik mit Durchfall, Gewichtsverlust, Malabsorptionssyndrom ist selten geworden. Vielmehr entwickelt sich eine Zöliakie als mono- oder oligosymptomatische Erkrankung. Erwachsene werden am häufigsten durch Eisenmangelanämie, Durchfall, Osteoporose auffällig [1, 4, 6]. Bei Kindern stellen Durchfall, Gedeih- und Wachstumsstörung die Hauptsymptomatik dar. In [Tabelle 1](#) sind Symptome, klinische Befunde und Risikokonstellationen, die an eine Zöliakie denken lassen, aufgeführt.

## Wer sollte auf das Vorliegen einer Zöliakie getestet werden?

Die Empfehlungen, wer auf das Vorliegen einer Zöliakie getestet werden soll, basieren auf Konsensusentscheidungen. Ein generelles Screening verschiedener Altersgruppen wird nicht empfohlen. Die wichtigsten Symptome und Risikokonstellationen sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt. Dabei ist immer der individuelle Verlauf der Beschwerden zu berücksichtigen. Wenn z. B. eine Osteoporose mit Spontanfrakturen bei einem Mann im 6. Lebensjahrzehnt auftritt, sollte dringend eine Ursachenabklärung erfolgen inklusive IgA-Anti-TTG-Antikörper.

► **Wer soll auf Zöliakie getestet werden?**  
(s. [Tab. 1](#))

- **Kinder und Erwachsene mit Symptomen und Befunden, die auf das Vorhandensein einer Zöliakie hindeuten**
- **Menschen mit erhöhtem genetischen Risiko**
- **Menschen mit prädisponierenden Komorbiditäten**

Tab. 1

<b>Symptome, klinische Befunde, Risikokonstellationen, die auf das Vorliegen einer Zöliakie hindeuten können</b>			
<b>Zöliakieverdacht &gt; 2-fach (gegenüber Normalbevölkerung)</b>	<b>Zöliakieverdacht möglich</b>	<b>Komorbiditäten (% gleichzeitig Zöliakie)</b>	<b>Genetisches Risiko</b>
<b>Durchfall</b> (> 4–6 Wochen)	Dyspepsie	Dermatitis herpetiformis (100%)	Verwandte 1. Grades (10–15%)
Gewichtsverlust (ungewollt)	Obstipation	Mikroskopische Kolitis (ca. 20%)	Turner-Syndrom (3%)
Durchfall + Bauchschmerzen	Irritables Darmsyndrom	Typ-1-Diabetes mellitus (6–8%)	Down-Syndrom (5%)
Blähungen + Bauchschmerzen	Fatigue	Autoimmunhepatitis (6%)	IgA-Mangel (9%)
<b>Eisenmangelanämie</b>	Amenorrhoe	PBC (4%)	
Transaminasenerhöhung	Infertilität (Mann/Frau)	Autoimmunthyreoiditis (6%)	
<b>Osteoporose</b> (vorzeitig, ausgeprägt), Spontanfrakturen	Neurologische Symptomatik: Ataxie, Epilepsie	Sjögren-Syndrom (5%)	
<b>Gedeih- und Wachstumsstörung</b>			
Periphere Neuropathie			
Mundaphthen			
Zahnschmelzänderungen			

### Gibt es einen Standard für die Diagnosestellung?

Bisheriger Standard in der Diagnosestellung ist der gleichzeitig positive Nachweis eines Zöliakie-assoziierten Antikörpers plus des histologischen Nachweises einer Zottenatrophie Marsh III. Insbesondere histologisch gibt es Vorformen (Marsh I und II) sowie Gesamtkonstellationen mit/ohne Antikörpernachweis, die auf eine potenzielle oder silente Zöliakie hinweisen. Die kürzlich überarbeiteten ESPGHAN-Leitlinien [7] ermöglichen bei symptomatischen Kindern mit klar definierter Antikörperkonstellation und Nachweis eines Zöliakie-typischen HLA-Antigens die Diagnose Zöliakie auch ohne Histologie. Daher wird das Vorgehen bei Erwachsenen und bei Kindern/Jugendlichen getrennt erörtert.

### Zöliakie-assoziierte Antikörper

Erwachsene: Bei Verdacht auf Zöliakie sollte die Bestimmung von IgA-Antikörpern gegen TTG (Tissue-Transglutaminase 2) im Blut erfolgen. Gewebetransglutaminase ist das Autoantigen der Zöliakie, das sich im Endomysium und zahlreichen anderen Geweben nachweisen lässt. Da ca. 2–4% der Zöliakie-Kranken einen IgA-Mangel aufweisen, sollte bei negativem Ausfall die Bestimmung von IgA erfolgen. Die Sensitivität und Spezifität der IgA-TTG-Antikörper-Tests betragen 95–98% [6–9]. Bestimmungen von IgA-TTG-Antikörper in Speichel oder Stuhl sowie POCT-Bestimmungen sind derzeit nicht ausreichend validiert und sollten nicht zum Einsatz kommen [6].

Alternativ und mindestens gleichwertig kann die Bestimmung der EMA (endomysiale Antikörper) gelten. Da die Bestimmung jedoch auf einer Immunfluoreszenzmethode unter Verwendung von Nabelschnurmaterial beruht und damit sehr material- und untersucheraufwendig ist, wird dieser Test nur in sehr wenigen Labors angeboten. Bei negativem IgA-Anti-TTG, aber vorhandenem IgA und starkem klinischen Verdacht ist die Bestimmung von IgA-Anti-DGP (Anti-Deamidiertes Gliadin-Peptid) mit einer Sensitivität und Spezifität von 89 und 95% möglich [6–8].

Liegt ein IgA-Mangel vor, sollten IgG-Anti-TTG-Antikörper bestimmt werden (ggf. zusätzlich IgG-Anti-DGP) [6, 7].

Die Bestimmung von Anti-Gliadin-Antikörpern spielt bei Erwachsenen keine Rolle, bei Kindern wird die Bestimmung zur Diagnosestellung nicht empfohlen [7].

Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass die Antikörperbestimmung während der Einnahme glutenhaltiger Nahrung erfolgt. Eine kurze klinische Anamnese bzw. eine bereits Tage und Wochen eingehaltene glutenfreie Ernährung kann zu negativem Antikörpertest führen. Sollte sich ein Patient bereits glutenfrei ernähren, klinisch jedoch trotzdem der Verdacht auf Zöliakie bestehen bzw. histologische Hinweise vorliegen, sollte eine genetische Untersuchung erfolgen (s. u.).

Bei Patienten in Remission unter glutenfreier Ernährung führt eine Re-Exposition mit > 3 g Gluten/Tag in 14(-28)Tagen zu einem Anstieg der Zöliakie-assoziierten Antikörper und der Entwicklung Zöliakie-typischer histologischer Veränderungen [10].

Da es (selten) falsch-positive Anti-TTG-Antikörper gibt, da vor allem aber serologisch negative Zöliakie-Fälle beschrieben sind, ist der alleinige Nachweis eines Antikörpertiters für die Diagnose und damit Therapieindikation zur glutenfreien Ernährung nicht ausreichend. Bei Erwachsenen sollte bei positivem Antikörperrnachweis bzw. bei negativem Ausfall und starkem klinischen Verdacht als nächster Schritt die Ösophagogastroduodenoskopie mit Entnahme von Duodenalbiopsien erfolgen (s. u.).

Kinder: Abweichend zum Vorgehen bei Erwachsenen wird in der kürzlich publizierten europäischen (ESPGHAN)-Leitlinie zur Diagnostik der Zöliakie bei Kindern die alleinige Bestimmung von Antikörpern als ausreichender Nachweis einer Zöliakie bei klinischem Verdacht erachtet, wenn der IgA-TTG-Antikörpertiter mehr als das 10-Fache des Cut-off-Werts beträgt, (bestätigt durch einen erhöhten EMA-Titer in einer separaten Blutprobe) sowie bei positivem Nachweis von HLA-DQ2 [7]. Eine Duodenalhistologie wird dann nicht mehr gefordert. Inwieweit dieses Vorgehen auf Erwachsene zu übertragen ist, werden prospektive Untersuchungen zeigen müssen.

### Ösophagogastroduodenoskopie und Duodenalhistologie

Die endoskopisch-histologische Diagnostik ist weiterhin essenziell für die Diagnose bei Erwachsenen. Makroskopisch können Zöliakie-typische Befunde insbesondere mit den hochauflösenden Endoskopen erhoben werden: Abflachung der Duodenalfalten, Felderung der Mukosaoberfläche mit typischen Einkerbungen, die auf den Falten den Eindruck einer welligen Muscheloberfläche machen und daher als „scalloping“ bezeichnet werden, Verlust der Zotten (s. Abb. 1 und 2).

Die histologische Ausbeute und Wahrscheinlichkeit, einen positiven Nachweis einer Zöliakie zu führen steigt mit der Anzahl der Biopsien und den unterschiedlichen Arealen der Biopsieentnahme [11]. Es wird empfohlen insgesamt 6 Biopsien aus Bulbus, proximalem und distalem Anteil des absteigenden Duodenums zu entnehmen.



**Histologie der Duodenalschleimhaut bei Erstdiagnose einer Zöliakie. Völlige Erholung der Schleimhaut unter strikter Einhaltung einer glutenfreien Kost**

### ► Bei Verdacht auf Zöliakie:

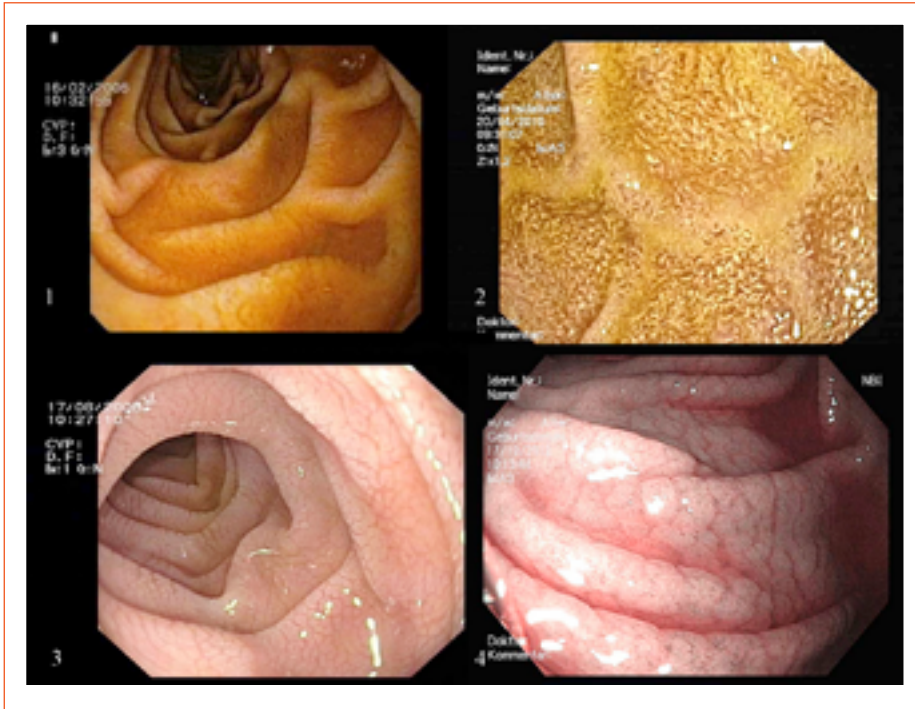
- IgA-Anti-TTG; wenn negativ
- IgA-Mangel ausschließen
- bei IgA-Mangel: IgG-Anti-TTG oder IgG-Anti-DGP

**Abb. 1**

### ► Duodenalhistologie

Insgesamt 6 Biopsien aus Bulbus, proximalem und distalem absteigenden Duodenum

Abb. 2



**Endoskopischer Aspekt der Duodenalschleimhaut.**  
**Normalbefund: 1 Duodenalschleimhaut, 2 Duodenalschleimhaut bei Vergrößerung**  
**Zöliakie: 3 Duodenalschleimhaut mit Zottenatrophie, 4 Zottenatrophie bei Vergrößerung**

Die histologischen Veränderungen bei der Zöliakie werden nach der modifizierten Klassifikation nach Marsh und Oberhuber [12, 13] eingeteilt, die im histopathologischen Befund Erwähnung finden sollte. Entscheidend ist der Nachweis einer Zottenatrophie unterschiedlicher Ausprägung (partiell, subtotal, total, Marsh IIIa–c) sowie das Vorhandensein einer erhöhten Anzahl von intraepithelialen Lymphozyten (IEL), siehe Tabelle 2.

Tab. 2

<b>Histologische Befunde in der Zöliakie-Diagnostik</b> <b>(modifizierte Klassifikation nach Marsh und Oberhuber [12, 13])</b>			
<b>Marsh-Typ</b> <b>(modifiziert)</b>	<b>Intraepitheliale</b> <b>Lymphozyten (IEL),</b> <b>&gt; 40/100 Enterozyten</b>	<b>Krypten-</b> <b>hyperplasie</b>	<b>Zottenatrophie</b>
<b>Typ 0</b>	Nein	Nein	Nein
<b>Typ I</b> <i>Infiltrativer Typ</i>	Ja	Nein	<i>Nein</i>
<b>Typ II</b> <i>Hyperplastischer Typ</i>	Ja	Ja	Nein
<b>Typ III</b> <i>Destruktiver Typ</i>			
<b>Typ IIIa</b>	Ja	Ja	Ja (partiell)
<b>Typ IIIb</b>	Ja	Ja	Ja (subtotal)
<b>Typ IIIc</b>	Ja	Ja	Ja (total)
<b>Typ IV</b> <i>Hypoplastischer Typ</i>	Ja	Nein	Ja

Histologische Veränderungen Marsh I oder II können auf eine beginnende Zöliakie hindeuten, bergen jedoch weitere Differenzialdiagnosen (s. Therapie, s. Tab. 4). Die alleinige Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten (Marsh-I-Läsion) findet sich bei etwa 5% der Bevölkerung und ist mit einer Vielzahl von Ursachen vergesellschaftet [14, 15].



### Wann ist die genetische Testung sinnvoll?

Mehr als 99% der Patienten mit Zöliakie verfügen über HLA-DQ2 (95%) oder HLA-DQ8 (5%) [6, 15]. Da in der Bevölkerung ca. 25% der Menschen HLA-DQ2/8-Träger ohne Zöliakie sind, taugt die genetische Testung nicht zum positiven Nachweis einer Zöliakie. Sie hat einen nahezu 100%igen negativ-prädiktiven Wert, d. h. das Nicht-Vorhandensein von HLA-DQ2/8 schließt eine Zöliakie und das Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln aus. Die genetische Testung sollte erfolgen

1. zum Ausschluss einer Zöliakie, wenn eine Histologie Marsh III und eine negative Serologie unter glutenhaltiger Ernährung vorliegt, eine sicher glutenfreie Ernährung jedoch nicht den gewünschten Erfolg erbringt und somit andere differenzialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich der Zottenatrophie erfolgen müssen,
2. wenn eine Marsh-I- oder -II-Läsion vorliegt sowie eine positive Serologie,
3. bei Kindern, wenn auf die Duodenalhistologie verzichtet werden soll (ESPGHAN-Leitlinie 2012; [7]).

### Ist der Einsatz von weiterführender Dünndarmdiagnostik sinnvoll?

Der Einsatz diagnostischer Maßnahmen jenseits von Duodenalhistologie ist nur sinnvoll und indiziert, wenn

- der Verdacht auf eine ulzerative Jejunitis oder auf ein Dünndarmlymphom vorliegt,
- klinisch der dringende Verdacht auf eine Zöliakie (evtl. mit positiver Serologie), aber eine unauffällige Duodenalhistologie vorliegt (selten sind nur die tieferen Dünndarmabschnitte betroffen und das Duodenum ausgespart),
- der Verdacht auf eine anderweitige Komplikation (Strikturen, Karzinom, Zweiterkrankung) vorliegt,
- der Verdacht auf eine Zottenatrophie (bei negativer Serologie) anderer Ätiologie vorliegt, die mit weiterführender Diagnostik zu verifizieren wäre.

Die *Sonografie* ist ein diagnostisches Standardverfahren, das in der Abklärung von Durchfällen, Anämie, Gewichtsabnahme routinemäßig zum Einsatz kommt. Zeichen der aktiven Zöliakie sind ein flüssigkeitsgefüllter Dünndarm mit hoher z. T. ungerichteter Motilität („Waschmaschinenphänomen“). Das Vorhandensein von vergrößerten Lymphknoten, Hepatosplenomegalie (oder Milzatrophy), sowie anderweitigen Raumforderungen wird häufig bereits sonografisch detektiert.

Für die *Kapselendoskopie* liegen hierzu Daten einer Multicenter- und einer Single-Center-Studie vor [17–19]. Beide Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass die Kapselendoskopie insbesondere bei therapierefraktären Verläufen und Verdacht auf Komplikationen ihre Berechtigung hat.

Die (*Ballon-*)*Enteroskopie* findet ihren Einsatz i. d. R. nach der Durchführung einer Kapselendoskopie, sofern eine Biopsieentnahme oder eine therapeutische Konsequenz erforderlich ist.

*MR-Sellink* und *CT-Enteroklysma* sollten nur dann angewandt werden, wenn insbesondere der Verdacht auf eine Stenose, einen mukosa- oder wandüberschreitenden Prozess, ein Lymphom oder anderweitige Komplikationen vorliegt.

### Zottenatrophie und negative Serologie – Differenzialdiagnose

Der Nachweis eines Zöliakie-typischen Antikörpers gelingt nicht in allen Fällen, sodass eine seronegative Zöliakie oder aber eine Zottenatrophie anderer Ätiologie vorliegen kann.

Grundsätzlich ist der Nachweis einer Zottenatrophie Marsh IIIa–c zwar wegweisend, jedoch nicht pathognomonisch für eine glutensensitive Zöliakie. Im Falle eines fehlenden Antikörpernachweises (die Bestimmung sollte unbedingt während glutenhaltiger Ernährung erfolgen!) muss daher die ausführliche Differenzialdiagnose erfolgen (s. Tab. 3). Entscheidend sind anamnestische Hinweise auf eine andere Ätiologie (z. B. zurückliegender Tropenaufenthalt, Einnahme von Olmesartan, Radiatio des Abdominalraums etc.). Um nicht alle Personen mit Zottenatrophie einer glutenfreien Ernährung zuzuführen, sollte bei negativer Serologie die Bestimmung von HLA-DQ2/8 erfolgen, die Immunglobuline IgA, IgM, IgG (CVID, common variable immunodeficiency), Stuhl bzw. Duodenalhistologie

#### ► Indikation für genetische Testung (HLA-DQ2 und -DQ8):

- Zum Ausschluss einer Zöliakie
- Vorliegen einer Zottenatrophie aber negativer Serologie
- Keine Besserung von Symptomen und Histologie trotz glaubhaft glutenfreier Ernährung
- Bei Kindern als Teil der Diagnostik, wenn auf die Histologie verzichtet wird
- Risikoscreening bei Kindern

#### ► Zottenatrophie ohne Serologie – erste weiterführende Diagnostik

- Anamnestische Hinweise (s. Tab. 3)
- Medikamente (Olmesartan, MMF, Mtx)
- HLA-DQ2/8
- IgA, IgG, IgM

auf Giardia lamblia. In jedem Fall sollte die Rücksprache mit dem Pathologen erfolgen und auf die Möglichkeit einer CVID, einer Autoimmuneropathie (AIE), einer kollagenen oder tropischen Sprue hingewiesen werden.

Tab. 3

<b>Zottenatrophie Marsh IIIa–c und negative Serologie – Differenzialdiagnose</b>		
<b>Erkrankung</b>	<b>Weiterführende Diagnostik</b>	<b>Anamnestischer Hinweis/ therapeutisches Vorgehen</b>
<b>Seronegative Zöliakie</b>	HLA-DQ2/8	Besserung auf GFE
<b>Medikamenten-assoziiert</b>		Olmesartan, MMF, Mtx
<b>Unklassifizierbare Zöliakie</b>	Ausschlussdiagnose	Immunsuppressive Therapie (z. B. Prednisolon)
<b>CVID</b>	IgA, IgG, IgM Histologie!	Angabe des Pathologen
<b>AIE</b>	Anti-Enterozyten-Antikörper Histologie!	Angabe des Pathologen
<b>Giardia lamblia</b>	Nachweis im Stuhl bzw. Duodenalhistologie	Evtl. Aufenthalt in Endemiegebieten
<b>Lymphom (CD4-T-Zell-Lymphom, EATL)</b>	Kapselendoskopie, Enteroskopie, MR-Sellink	
<b>Tropische Sprue</b>		Aufenthalt in den Tropen während der letzten 6 Monate
<b>Kollagene Sprue</b>	Histologie	Angabe des Pathologen
<b>SIBO</b>	Glukose-H <sub>2</sub> -Atemtest Kultur Duodenalsekret	
<b>Morbus Crohn</b>	Koloskopie, Dünndarmdiagnostik	
<b>Eosinophile Enteritis</b>	Histologie! Eosinophilie	
<b>Strahlenenteritis, GVHD</b>		Anamnese
<b>HIV-Enteropathie</b>	HIV-Test	

GFE: glutenfreie Ernährung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; Mtx: Methotrexat; CVID: common variable immune disease; AIE: Autoimmuneropathie; SIBO: small intestinal bacterial overgrowth (bakterielle Fehlbesiedlung); (modifiziert nach [6, 20])

### Therapiestandard: glutenfreie Ernährung (GFE)

Die einzig wirksame Therapie ist weiterhin die strikte glutenfreie Ernährung. Interindividuell variiert die Toleranzbreite für Gluten. Mengen zwischen 10 und 50 mg pro Tag können bereits zu histologischen Veränderungen führen. Da es für Betroffene schwierig ist unter diesem Limit zu bleiben, ist es absolut notwendig und zu empfehlen, dass Patienten bei Erstdiagnose eine subtile Ernährungsberatung erhalten. In der Regel sind mehrere Beratungen notwendig. Neben dem Verzicht auf Weizen, Roggen und Gerste gilt es insbesondere die Aufmerksamkeit und Sensibilität des Patienten und der Angehörigen für verstecktes Gluten und ähnliche Prolamine in Nahrungsmitteln und Medikamenten zu wecken. Kontaminationen von Lebensmitteln bereits beim Herstellungsprozess sowie zu Hause beim Zusammenleben mit Nicht-Zöliakie-Personen sind häufig und schwierig zu eliminieren. Für manche Patienten ist es essenziell, extrem sorgfältig auf die Glutenfreiheit zu achten, da es ansonsten nicht zur Regeneration der Zotten kommt bzw.

zu frühen Rückfällen der Atrophie [21, 22]. Weitere Hilfestellungen erteilt auch die Deutsche Gesellschaft für Zöliakie (www.dgz.de). In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass wiederholte Internet/online-basierte Schulungen bzw. Beratungen zu einer verstärkten Adhärenz an die GFE führten [23].

## Welche Patienten sollten eine glutenfreie Ernährung (GFE) einhalten?

(s. Tab. 4)

Verschiedenste Befundkonstellationen sind nach durchgeführter Diagnostik möglich. Symptomatische Patienten mit positiver Serologie und einer Marsh-III-Läsion haben eine Zöliakie. Die Therapieindikation ist eindeutig.

Patienten mit Dermatitis herpetiformis sollten immer eine GFE einhalten, da dies gleichzeitig die Therapie der Hauterscheinungen und der obligatorisch ebenfalls vorliegenden Zöliakie-typischen histologischen Veränderungen darstellt. Da Patienten mit D. herpetiformis nur sporadisch Beschwerden durch die intestinalen Veränderungen aufweisen, fällt es diesen Personen besonders schwer, eine GFE einzuhalten.

Symptomatische (und auch asymptomatische) Patienten mit negativer Serologie, aber Marsh-III-Läsion sollten zum einen auf das Vorliegen von HLA-DQ2/8 getestet werden sowie eine differenzialdiagnostische Abklärung anderer Ursachen für eine Zottenatrophie durchlaufen (s. Tab. 3). Bei positivem Nachweis des genetischen Hintergrunds und Ausschluss anderer Ursachen ist das Vorliegen einer serologisch negativen Zöliakie, auch „unklassifizierbare Zöliakie“ möglich. Ein Therapieversuch mit GFE mit histologischen Verlaufskontrollen ist indiziert, insbesondere bei symptomatischen Patienten. Die Symptomatik (und Histologie) ist gleichzeitig der Verlaufparameter.

Tab. 4

Strategisches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen					
Symptome (s. Tab. 1)	Histologie	Serologie	Zusatzdiagnostik/ Differenzialdiagnose	GFE	Abwarten/ Kontrolle in 3–6 Monaten
+	Marsh IIIa–c	+	–	+	
+/-	Marsh IIIa–c	–	IgA, IgG-TTG2/IgG-DPG, HLA-DQ2/8 DD Zottenatrophie	+, wenn DD Zottenatrophie negativ	
+	Marsh II	+	–	+	
+	Marsh I	+	HLA-DQ2/8-positiv	+	
+	Marsh I	–	DD Marsh I: H. pylori, NSAR? Mikroskopische Kolitis, Parasiten, Lymphom	–	–
–	Marsh I/II	+	HLA-DQ2/8, Symptomüberprüfung, Risikokonstellation?	(+)	+

Histologische Veränderungen im Sinne von Marsh I und II können beginnende Veränderungen einer Zöliakie sein. Insbesondere Marsh-I-Läsionen, also die alleinige Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten, können jedoch auch durch eine Vielzahl anderer Ursachen hervorgerufen sein: Helicobacter-pylori-Infektion, NSAR-Einnahme, Parasitenbefall, mikroskopische Kolitis, Lymphom [15]. Ist gleichzeitig ein Zöliakie-assoziiertes Antikörper nachweisbar (15–30%), so ist die Wahrscheinlichkeit einer Zöliakie hoch [24]. In einer randomisierten Studie profitierten symptomatische Patienten mit dieser Befundkonstellation signifikant von einer GFE, während sich bei Patienten unter glutenhaltiger Kost der histologische Befund bis zu einer Marsh-III-Läsion verschlechterte [21]. Patienten mit Marsh-I-Läsion, positiver Serologie und Symptomen (insbesondere auch extraintestinalen Symptomen wie Anämie, Transaminasenerhöhung, Osteoporose u. a.) ist zu einer GFE zu raten.



## Verlaufsparemeter

Der wichtigste, jedoch gleichzeitig häufig auch unsichere Verlaufsparemeter ist der Rückgang der klinischen Symptomatik. Da die Regeneration der Zotten viele Wochen bis mehrere Monate dauern kann, tritt der Rückgang klinischer Beschwerden und damit der Erfolgsparemeter einer glutenfreien Ernährung häufig nur sehr zögerlich ein. Insbesondere wenn eine Oligosymptomatik wie Osteoporose, Fertilitätsprobleme oder Eisenmangelanämie vorliegen, ist die Erfolgskontrolle der glutenfreien Ernährung klinisch nur prolongiert zu führen. Empfohlen wird daher in jedem Fall die serologische Bestimmung des initial erhöhten Zöliakie-assoziierten Antikörpers als Verlaufsparemeter (nach 3–6 Monaten). Sowohl für Anti-TTG, EMA als auch Anti-DGP ist kongruent mit der Besserung der histologischen Veränderungen die Normalisierung der serologisch nachweisbaren Titer bekannt [25–27].

## Was tun, wenn glutenfreie Kost nicht hilft?

Die häufigste Ursache einer „therapierefraktären Zöliakie“ ist die Nicht-Einhaltung einer strikten, glutenfreien Ernährung. Vermutlich 10–60% der Patienten halten eine strenge glutenfreie Ernährung nicht ein [22]. Dies geschieht nur zum Teil intendiert, häufig aus Unkenntnis, aufgrund mangelnder Ernährungsberatung und aufgrund mangelnder Achtsamkeit. Die von Patienten mit glutenfreier Ernährung angegebene reduzierte Lebensqualität und auch Erkrankungs-assoziierte affektive Störungen (insbesondere Depression) können ebenfalls zu mangelnder Therapieadhärenz führen [22]. Der positive Effekt wiederholter, intensiv online vermittelter Schulungsinhalte, konnte in einer kürzlich durchgeführten Studie gezeigt werden [23].

Therapeutisch empfiehlt sich somit das erneute intensive Gespräch und Befragen bezüglich des Einhaltens der glutenfreien Ernährung. Wiederholte Ernährungsberatung, ggf. psychologische Mitbetreuung sowie Anschluss an eine Selbsthilfegruppe können hilfreich sein.

Sollten sich keine Besserungszeichen einstellen, sind differenzialdiagnostische Überlegungen hinsichtlich des Vorliegens einer refraktären Zöliakie bzw., sofern die Serologie negativ ist, hinsichtlich des Vorliegens einer anderen Ursache der Zottenatrophie anzustellen.

## Refraktäre Zöliakie

Eine refraktäre Zöliakie liegt vor, wenn trotz strikten Einhaltens einer GFE über > 12 Monate keine Besserung der klinischen Symptomatik, der Serologie und der Marsh-III-Läsion eintritt. Die refraktäre Zöliakie wird in 2 Gruppen eingeteilt:

*Refraktäre Zöliakie Typ 1:* Sie verläuft wie eine aktive Zöliakie, die Besserung tritt jedoch nicht durch glutenfreie Ernährung ein. Pathogenetisch liegt möglicherweise ein Autoimmunprozess zugrunde. Immunhistochemisch liegt ein normaler Phänotyp vor mit Oberflächenexpression von CD3 und CD8 und polyklonalen T-Zell-Rezeptoren.

*Refraktäre Zöliakie Typ 2:* Zusätzlich zu persistierenden Zöliakie-typischen histologischen Befunden entwickelt sich eine klonale Expansion von intraepithelialen Lymphozyten mit Verlust der Oberflächenmarker CD3 und CD8 sowie T-Zell-Rezeptoren bei gleichzeitiger intrazellulärer CD3-Expression. Zum Nachweis sind spezielle immunhistochemische und molekulargenetische Färbungen sowie Durchflusszytometrie notwendig. Es empfiehlt sich die Hinzuziehung eines Speziallabors bzw. Kontaktaufnahme mit einem Zöliakie-Zentrum.

Klinisch ist die Persistenz von Symptomen, insbesondere Durchfall, Malabsorption, Mangelerscheinungen und ihre Folgen auffällig. Als Komplikationen werden eine ulzerative Jejunitis und das EATL (Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom) beobachtet. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer refraktären Zöliakie sollte der Dünndarm intensiv untersucht werden, z. B. mit Kapselendoskopie, Enteroskopie und MRT/CT-Abdomen.

Die Therapie umfasst Immunsuppressiva bis hin zur autologen Stammzelltransplantation. Der Typ 1 der refraktären Zöliakie spricht besser an als der Typ 2. Der Verlauf ist insbesondere bei Vorliegen einer Typ-2-refraktären Zöliakie durch das häufige Auftreten aggressiver Lymphome (EATL) ungünstig [16, 28].

► **Verlaufskontrolle**  
*Die Einhaltung der glutenfreien Ernährung sollte nach 3–6 Monaten durch den Abfall des initial serologisch erhöhten Antikörpers (IgA-Anti-TG o. a.) als Verlaufsparemeter überprüft werden.*

## Verlauf und Lebenserwartung

Das Ziel in der Therapie der Zöliakie ist Symptomfreiheit, Vermeidung von Komplikationen intestinaler und extraintestinaler Manifestationen (Osteoporose, Frakturen, neurologische Symptome, persistierende Mangelerscheinungen, persistierende gastrointestinale Beschwerden) sowie Vermeidung der Exzessmorbidity und -mortality insbesondere durch Non-Hodgkin-Lymphome [29, 30]. Die Ausprägung der klinischen Symptomatik korreliert in weiten Teilen gut mit der Serologie und der histologischen Ausprägung der Zöliakie [31, 32]. Durch GFE sind die Besserung der klinischen Symptomatik, Rückgang der Antikörpertiter und der histologischen Veränderungen zu erzielen [26, 27]. Der Rückgang extraintestinaler Manifestationen ist ebenfalls durch eine GFE zu erreichen.

Es ist bislang unklar, ob die Normalisierung der Dünndarmhistologie das Risiko an einem malignen Lymphom zu erkranken nivelliert. Eine Studie an allen schwedischen Pathologie-Departments zeigte eine geringere Mortalität bei Patienten, die eine Kontrollbiopsie nach 5 Jahren hatten durchführen lassen. Patienten mit persistierender Zottenatrophie zum Zeitpunkt der Kontrollbiopsie (43%) hatten zu diesem Zeitpunkt kein geringeres Überleben als die Patienten mit normalisierter Mukosa [33]. Nach diesen Daten scheint eine persistierende Zottenatrophie somit kein Parameter für die Prognoseabschätzung zu sein.

## Neue Therapieansätze in Sicht?

Mit der Durchführung einer glutenfreien Ernährung wird der exogene Trigger, der für den Ausbruch der Erkrankung notwendig ist, eliminiert. Grundsätzlich ist dies eine konsequente Therapie, die in der Praxis sehr viele Nachteile aufweist und für Betroffene aus verschiedenen Gründen häufig schwer in ihrer notwendigen Konsequenz durchzuführen ist.

Neue Therapieansätze setzen auf nahezu allen Ebenen der pathogenetischen Erkrankungskaskade an. Dies beginnt mit Studien zur Prävention bei Kleinkindern, über Testung von maximalen Glutenmengen in der Nahrung (eine Toleranz, die interindividuell variieren kann), bis zu Toleranzinduktionsstudien. Sinnvoll wäre die Entwicklung genetisch veränderten Getreides, um die pathogenen Epitope des Glutenmoleküls zu eliminieren. Bei der Vielfalt der Getreidesorten ist dies technisch schwierig und fraglich, ob es hierüber einen Therapieansatz mit breiter Akzeptanz geben wird. Ein weiterer Ansatz, den Kontakt erkrankungsauslösender Glutenbestandteile mit der Epitheloberfläche zu vermeiden, besteht im Einsatz von Endopeptidasen, die das Glutenmolekül so spalten, dass die krankheitsauslösenden Epitope intraluminal degradiert und unschädlich gemacht werden. Gluten kann als Makromolekül nicht die intakte Dünndarmschleimhaut durchdringen. Bei Zöliakie ist die intestinale Permeabilität erhöht, die Tight Junctions verschließen die Zellzwischenräume nicht suffizient. Entwickelt wurde ein Zonulin-Antikörper (Iarazotide acetate), der diesen Verschlussmechanismus wieder herstellen soll. Erste klinische (Phase-II-) Studien liegen vor.

Weitere experimentelle Therapieansätze bestehen in der Beeinflussung potenzieller exogener Trigger der Erkrankung, Ausschaltung der Transglutaminase und in Anti-Zytokin-Strategien [34].

## Zu empfehlende Literatur

- 1** Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.
- 2** Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:136–44.
- 3** Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):908–10.
- 4** Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2419–26.
- 5** Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95.
- 6** Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76.
- 7** Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60.
- 8** Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):73–81.
- 9** van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(17):1738–46.
- 10** Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013;62(7):996–1004.
- 11** Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PH, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):103–9.
- 12** Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology.* 1992;102(1):330–54.

- 13** Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M; Study Group of Gastroenterological Pathology of the German Society of Pathology. Empfehlungen zur Zöliakie/Sprue-Diagnostik. Arbeitsgemeinschaft für Gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Z Gastroenterol.* 2001;39(2):157–66.
- 14** Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology.* 2010;139(1):112–9.
- 15** Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(7):1020–5.
- 16** Krauss N, Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006;16(2):317–27.
- 17** Collin P, Rondonotti E, Lundin KE, Spada C, Keuchel M, Kaukinen K, et al. Video capsule endoscopy in celiac disease: current clinical practice. *J Dig Dis.* 2012;13(2):94–9.
- 18** Kurien M, Evans KE, Aziz I, Sidhu R, Drew K, Rogers TL, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2013;77(2):227–32.
- 19** Barret M, Malamut G, Rahmi G, Samaha E, Edery J, Verkarre V, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1546–53.
- 20** DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):647–53.
- 21** Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(4):315–30.
- 22** Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite.* 2013;68:56–62.
- 23** Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. A randomized controlled trial of an online intervention to improve gluten-free diet adherence in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):811–7.
- 24** Esteve M, Carrasco A, Fernández-Bañares F. Is a gluten-free diet necessary in Marsh I intestinal lesions in patients with HLA-DQ2, DQ8 genotype and without gastrointestinal symptoms? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):505–10.

- 25** Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136(3):816–23.
- 26** Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(6):473–80.
- 27** Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):2009–14.
- 28** Malamut G, Murray JA, Cellier C. Refractory celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):759–72.
- 29** Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):540–51.
- 30** Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekbom A, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):436–44.
- 31** Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):253–8.
- 32** Leffler D, Vanga R, Mukherjee R. Mild enteropathy celiac disease: a wolf in sheep's clothing? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):259–61.
- 33** Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Montgomery SM, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(3):332–9.
- 34** Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:959061.



# Fragen zur Zöliakie

## Frage 1:

**Bei welcher der angegebenen Personengruppen besteht kein erhöhtes Risiko, an einer Zöliakie zu erkranken?**

- Typ-1-Diabetes mellitus
- Sjögren-Syndrom
- Verwandte 1. Grades von Zöliakie-Erkrankten
- Down-Syndrom
- Nebenniereninsuffizienz

## Frage 2:

**Welche serologische Diagnostik bei Erwachsenen mit Verdacht auf Zöliakie hat die höchste Aussagekraft?**

- Anti-Gliadin-Antikörper + IgA-TTG2
- IgA-TTG2 + IgA
- IgA-TTG2 + EMA + Anti-Gliadin-Antikörper
- IgA-TTG2 + HLA-DQ2/8
- IgA-DGP + IgA-TTG2

## Frage 3:

**Welche Aussage zur histologischen Untersuchung ist falsch?**

- Die Ausprägung histologischer Veränderungen kann fleckförmig sein
- Die Wahrscheinlichkeit histologische Veränderungen nachzuweisen, steigt mit der Anzahl der entnommenen Biopsien
- Der histologische Befund sollte die Anzahl der intraepithelialen Lymphozyten pro 100 Epithelzellen enthalten
- Die Marsh-III-Läsion ist pathognomonisch für die Zöliakie
- Die Marsh-I-Läsion findet sich bei ca. 5% der Bevölkerung

## Frage 4:

**Welche Befundkonstellation bei symptomatischen Patienten ist keine Therapieindikation für eine glutenfreie Ernährung?**

- Nachweis einer Marsh-III-Läsion und IgA-TTG2
- Refraktäre Zöliakie Typ 1 unter immunsuppressiver Therapie
- Kinder beim Nachweis von IgA-TTG2 (> 10-Fache des Cut-off-Werts), EMA, HLA-DQ2/8 ohne histologische Untersuchung
- Marsh-I-Läsion plus positive Zöliakie-assoziierte Antikörper
- Jede Person, die HLA-DQ2- oder -DQ8-Träger ist

## Frage 5:

**Welche Antwort ist richtig?**

- Die Prävalenz der Zöliakie beträgt in Europa ca. 1%
- Die Zöliakie tritt mit dem Alter immer seltener auf
- Durch den zunehmenden Reiskonsum tritt Zöliakie in Asien immer seltener auf
- Männer sind von einer Zöliakie häufiger betroffen
- Kinder haben durch den Schulbesuch ein erhöhtes Risiko, an einer Zöliakie zu erkranken

### Bitte beachten Sie:

Bei der Beantwortung der Fragen ist immer nur **1 Antwort** möglich.

Die Beantwortung der Fragen und Erlangung des Fortbildungszertifikats ist nur **online** möglich.

Bitte gehen Sie dazu auf unsere Homepage **www.falkfoundation.de**.

Unter dem Menüpunkt **Falk Gastro-Kolleg** können Sie sich anmelden und die Fragen beantworten.

**Bitte diesen Fragebogen nicht per Post oder Fax schicken!**

### Wichtig:

Fragebeantwortung unter

**www.falkfoundation.de**

**Falk Gastro-Kolleg**

### Frage 6:

**Ergänzen Sie bitte den folgenden Satz und geben Sie an, welche Ergänzung falsch ist: Die Mortalität bei Zöliakie**

- ist erhöht
- korreliert mit der Persistenz der Zottenatrophie
- ist als Exzessmortalität entscheidend durch das Risiko intestinaler Lymphome geprägt
- liegt um das 3,5-Fache über der Mortalität von Vergleichspopulationen
- wird nicht durch die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen entscheidend beeinflusst

### Frage 7:

**Welche Ergänzung des folgenden Satzes ist falsch? Die alleinige Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten**

- wird als Marsh-I-Läsion bezeichnet
- wird häufig bei Helicobacter-pylori-Infektion beobachtet
- kann als Frühform einer Zöliakie vorkommen
- sollte trotz negativer Serologie dazu führen, dass mit einer glutenfreien Ernährung begonnen wird
- wird bei ca. 5% der Bevölkerung nachgewiesen

### Frage 8:

**Was ist kein überproportional häufig vorkommendes Symptom einer Zöliakie?**

- Transaminasenerhöhung
- Niereninsuffizienz
- Periphere Neuropathie
- Osteoporose
- Eisenmangelanämie

### Frage 9:

**Welche Aussage zur Dermatitis herpetiformis (DH) ist richtig?**

- Sie ist zu 100% mit intestinalen histologischen Veränderungen vergesellschaftet und sollte mit einer glutenfreien Ernährung behandelt werden
- Die DH führt häufig zu starken Durchfällen
- Sie sollte überwiegend mit Dapsone behandelt werden
- Sie kann mit lokalen Tinkturen behandelt werden
- Die DH ist selten mit einer positiven Zöliakie-Serologie vergesellschaftet

### Frage 10:

**Welche Maßnahme bedeutet keine mögliche Therapiealternative der Zöliakie?**

- Gentechnisch veränderte Getreidesorten
- Testung auf maximale tolerierte Glutenmenge
- Luminale Spaltung toxischer Glutenmoleküle
- Verbesserung der Brotherstellung
- Reduktion der erhöhten epithelialen Permeabilität