

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder – und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie -
Direktor: Univ. – Prof. Dr. med. Erik Harms**

„Stellenwert von Serologie und Marsh – Kriterien in der Zöliakiediagnostik“

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von Nießing, Bettina, geb. Meiners

aus Haselünne

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms –
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ. – Prof. Dr. K. P. Zimmer

2. Berichterstatter: Univ. – Prof. Dr. H. Traupe

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2006

Zusammenfassung.

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder – und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie -

Direktor : Univ. – Prof. Dr. med. Erik Harms

Referent: Univ. – Prof. Dr. K. P. Zimmer

Koreferent: Univ. – Prof. Dr. H. Traupe

ZUSAMMENFASSUNG

„Stellenwert von Serologie und Marsh – Kriterien in der Zöliakiediagnostik“

Doktorandin: Bettina Nießing, geb. Meiners

Im Lauf der letzten Jahre hat sich gezeigt, daß das Spektrum der Zöliakie viel weiter ist als früher angenommen wurde. Es geht deutlich über den „klassischen“ Fall mit typischen gastrointestinalen Symptomen und einer Zottenatrophie in der Dünndarmbiopsie hinaus. Die Läsion der Dünndarmmukosa entwickelt sich vielmehr in einem dynamischen Prozeß, und das klinische Bild hat sich ebenfalls gewandelt hin zu häufiger beobachteten mono – und oligosymptomatischen, atypischen oder sogar silenten Verlaufsformen. Ebenso hat sich gezeigt, daß die Zöliakie – Serologie in einigen Fällen nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt.

Diese Erkenntnisse haben uns zu einer retrospektiven Überprüfung der Zöliakie – Diagnostik veranlaßt, wie sie in den Jahren 1990 bis 2001 an der Universitätskinderklinik Münster durchgeführt wurde.

Das Patientengut bestand aus allen Patienten, die zwischen dem 1.1.1990 und dem 16.5.2000 an der Universitätskinderklinik Münster mit „Verdacht auf Zöliakie“ registriert worden sind und bei denen mindestens eine Dünndarmbiopsie entnommen wurde (insgesamt 52 Patienten). Vorhandene Daten und Untersuchungsergebnisse wurden zusammengestellt, und die histologischen Präparate der Dünndarmbiopsien wurden nach den Marsh – Kriterien beurteilt. Alle Patienten, bei denen eine Zöliakie als nicht gesichert oder ausgeschlossen galt, wurden erneut kontaktiert und individuell untersucht. Die Untersuchungsergebnisse wurden auf der Basis der ESPGHAN – Kriterien von 1990 unter Mitberücksichtigung der histologischen Kriterien nach Marsh bewertet.

Folgende Ergebnisse lassen sich zusammenfassen:

1. Im Rahmen unserer Studie haben wir eine Patientin entdeckt, bei der die Zöliakie übersehen wurde. Bei einer weiteren liegt entweder eine Zöliakie oder eine Glutenallergie vor, was in diesem Fall differentialdiagnostisch nicht geklärt werden konnte.
2. Fehler bei der Beurteilung der histologischen Präparate von den Dünndarmbiopsien wurden nie beim Marsh – Typ 3 gemacht, sondern nur bei den Marsh – Typen 1 und 2. Eine immunhistochemische Färbung kann diese Fehler in den meisten Fällen verhindern.
3. Anhand unserer Ergebnisse bestehen Hinweise darauf, daß die Sensitivität der Zöliakie – Serologie positiv korreliert mit der Schwere der Mukosaläsion, was bedeutet, daß die Sensitivität der Antikörper mit abnehmendem Schweregrad der Läsion ebenfalls sinkt.
4. Der Schweregrad der Symptome korreliert nicht immer mit dem Schweregrad der Mukosaläsion. Auch bei atypischer, oligosymptomatischer und silenter Manifestation kann ein schwergradiger Mukosachaden vorliegen.
5. Trotz der genauen und langen Beobachtung der 20 Patienten mit fraglicher Zöliakie konnte in vielen Fällen keine endgültige Klärung erfolgen. Damit wird deutlich, daß der letztendliche Nachweis bzw. Ausschluß einer Zöliakie oftmals ein langwieriger Prozeß ist und in einigen Fällen nicht möglich ist.

1.EINLEITUNG	1
1.1 GRUNDLAGEN	1
1.1.1 <i>Definition der Zöliakie</i>	1
1.1.2 <i>Historischer Rückblick</i>	1
1.1.3 <i>Epidemiologie</i>	2
1.1.4 <i>Symptome</i>	2
1.1.5 <i>Pathogenese</i>	4
1.1.6 <i>Verschiedene Formen der Zöliakie</i>	6
1.1.6.1 <i>Klassische Zöliakie</i>	6
1.1.6.2 <i>Asymptomatische und oligo – oder monosymptomatische Zöliakie</i>	7
1.1.6.3 <i>Atypische Zöliakie</i>	7
1.1.6.4 <i>Latente Zöliakie</i>	8
1.1.6.5 <i>Potentielle Zöliakie</i>	9
1.1.6.6 <i>Transiente Zöliakie</i>	10
1.1.6.7 <i>Refraktorisches Zöliakie</i>	10
1.1.7 <i>Diagnostik der Zöliakie</i>	11
1.1.7.1 <i>ESPGHAN-Kriterien</i>	11
1.1.7.2 <i>Antikörper – Diagnostik / Zöliakie – Serologie</i>	12
1.1.7.3 <i>Histologische Kriterien</i>	14
1.1.7.3.1 <i>Histologische Beurteilung der Dünndarmbiopsie</i>	14
1.1.7.3.2 <i>Typisierung nach M. N. Marsh</i>	15
1.1.7.3.3 <i>Immunhistochemie</i>	20
1.1.7.4 <i>Glutenbelastung</i>	21
1.1.7.5 <i>Rektale Glutenbelastung</i>	21
1.1.8 <i>Mit der Zöliakie assoziierte Erkrankungen</i>	23
1.1.8.1 <i>Dermatitis herpetiformis Duhring</i>	23
1.1.9 <i>Folgen und Komplikationen bei unbehandelter Zöliakie</i>	24
1.1.9.1 <i>Kurzfristige Komplikationen</i>	24
1.1.9.2 <i>Langfristige Komplikationen / Spätfolgen</i>	25
1.2 FRAGESTELLUNG UND DESIGN DES FORSCHUNGSPROJEKTES	26
1.2.1 <i>Derzeitiger Stand der Zöliakiediagnostik</i>	26
1.2.2 <i>Hintergrund der Studie</i>	26
1.2.3 <i>Untersuchungsmethodik der Studie</i>	28
1.2.4 <i>Fragestellungen der Studie</i>	28
1.2.5 <i>Hypothesen der Studie</i>	29
1.2.6 <i>Ziele der Studie</i>	29
2. MATERIAL UND METHODEN.....	31
2.1 MATERIAL	31
2.1.1 <i>Untersuchungskollektiv</i>	31
2.1.1.1 <i>Patientenliste</i>	31
2.1.1.2 <i>Patientenauswahl : Ein- und Ausschlusskriterien</i>	31
2.1.2 <i>Art der Biopsie-Entnahme</i>	31
2.1.3 <i>Patientenakten und klinische Befunde</i>	32
2.1.4 <i>Histologische Schnittpräparate und Gewebsblöckchen der Dünndarmbiopsien</i>	32
2.2 METHODEN.....	33
2.2.1 <i>Studienablauf und Vorgehensweise</i>	33
2.2.2 <i>Immunhistochemie</i>	35
2.2.3 <i>Bestimmung intraepithelialer Lymphozyten</i>	37
2.2.4 <i>Zöliakie – Serologie / Antikörperbestimmung</i>	37
2.2.5 <i>Grundlage für die Interpretation der Ergebnisse</i>	38
3. ERGEBNISSE	39
3.1 PATIENTEN MIT GESICHERTER ZÖLIAKIE	39
3.1.1 <i>Anamnese / Symptome</i>	39
3.1.2 <i>Ergebnisse der Zöliakie – Serologien</i>	41
3.1.3 <i>Histologische Befunde</i>	42

3.1.4 Gegenüberstellung: damalige Histologiebefunde ⇔ Neueinteilung nach Marsh	45
3.1.5 Vergleich: Schwere der Symptome ⇔ Schweregrad der Dünndarmläsion	47
3.1.6 Vergleich: Serologie ⇔ Schweregrad der Dünndarmläsion	47
3.2 PATIENTEN MIT FRAGLICHER ZÖLIAKIE	48
3.2.1 Anamnese / Symptome vor Studienbeginn	48
3.2.2 Ergebnisse der Zöliakie – Serologien und Histologien (in HE – Färbung und immunhistochemischer Färbung)	50
3.2.3 Gegenüberstellung: Damalige Histologiebefunde ⇔ Neueinteilung nach Marsh	52
3.2.4 Vergleich: Serologie ⇔ Schweregrad der Dünndarmläsion	54
3.2.5 Darstellung der Krankheitsverläufe bei den einzelnen Patienten	54
3.2.6 Zusammenfassende Darstellung der Verläufe bei den Patienten mit fraglicher Zöliakie nach erneuter Kontaktaufnahme	70
3.3 GEGENÜBERSTELLUNG: ERGEBNISSE DER HISTOLOGISCHEN BEURTEILUNG BEI HÄMATOXYLIN – EOSIN – FÄRBUNG UND IMMUNHISTOCHEMISCHER FÄRBUNG	71
3.4 ZUSAMMENFASSUNG DER GESAMTEN ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	73
4 DISKUSSION	74
4.1 DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE	74
4.1.1 Symptome und zusätzliche Erkrankungen in der Patientengruppe mit gesicherter Zöliakie ..	74
4.1.2 Sensitivität der Zöliakie – Serologie	74
4.1.3 Anzahl der nicht erkannten Zöliakiefälle	76
4.1.4 Beziehung zwischen Serologie und Schweregrad der Dünndarmläsion	77
4.1.6 Bedeutung und Problematik von Histologie und Marsh – Klassifikation der Dünndarmbiopsie	80
4.1.6.1 Vorteile der Marsh – Klassifikation	82
4.1.6.2 Warum befinden sich in unserem Patientengut nur so wenige Marsh – Typ – 1 – und – 2 – Läsionen ?	84
4.1.6.3 Nutzen der Immunhistochemie	86
4.1.6.4 Bedeutung und Aussagekraft der Marsh – Typ – 1 – Läsion	87
4.1.6.6 Beispiel Patient II (Gruppe fragliche Zöliakie)	89
4.1.6.7 Beispiel Patient X (Gruppe fragliche Zöliakie)	92
4.1.6.8 Beispiel Patient XII (Gruppe fragliche Zöliakie)	94
4.2 KRITIKPUNKTE AN DER IN DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK MÜNSTER DURCHGEFÜHRTEN UND VON UNS ANALYSIERTEN DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG	96
4.3 KRITIK DER EIGENEN METHODEN UND MÖGLICHE FEHLERQUELLEN	97
4.4 STELLENWERT UND BEDEUTUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE	98
4.5 VERBESSERUNGSVORSCHLÄGE FÜR DIE ZÖLIAKIEDIAGNOSTIK UND HINWEISE, WAS ES IN DER DIAGNOSTIK ZU BEDENKEN GIBT	99
4.6 SCHLUSSFOLGERUNG UND FORSCHUNGS-AUSBLICK	105
5 ZUSAMMENFASSUNG	108
6 LITERATURVERZEICHNIS	109
7 LEBENS-LAUF	122
8 ANHANG	I

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Definition der Zöliakie

Die Zöliakie wird heute definiert als immunologische Erkrankung des Dünndarms, die bei genetisch prädisponierten Patienten durch den Nahrungsbestandteil Gluten ausgelöst wird und zu einer Schädigung der Darmmukosa mit anschließender Malabsorption führt, die durch eine glutenfreie Diät reversibel ist (147). In der Vergangenheit galt die Definition „Malabsorptionssyndrom mit kompletter Zottenatrophie, ansprechend auf eine glutenfreie Diät“. Diese Definition wurde jedoch von M.N. Marsh 1993 aktualisiert, da Studien gezeigt hatten, daß nur etwa 30% dieses Vollbild der Zöliakie zeigen (84). Marsh führte die neue Definition „Zustand überschießender immunologischer Antwort auf Gluten bei genetisch prädisponierten Individuen“ ein (84, 85).

1.1.2 Historischer Rückblick

Die erste detaillierte Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte 1888 durch Samuel Gee. 1950 wurde der Auslöser der Krankheit entdeckt. Dicke et al konnten nachweisen, daß der für den Zöliakiepatienten toxische Nahrungsbestandteil die alkohollösliche Fraktion des Weizenkleberproteins, das sog. Gluten ist. Einige Jahre später, Mitte der 1950er Jahre, zeigten McIver und French die erfolgreiche Behandlung durch eine glutenfreie Diät. Die charakteristische Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut wurde erstmals 1954 durch Paulley et al anhand von intraoperativ gewonnenem Biopsiematerial beschrieben (9). Im Jahre 1956 führte M. Shiner (London) die perorale Dünndarmbiopsie ein (147), die sich dann wenige Jahre später, etwa ab 1960, als wichtigstes diagnostisches Kriterium durchsetzte (9).

Ebenfalls in den 1960er Jahren wurde die Gliadin / Endomysium – Serologie entwickelt (147).

1.1.3 Epidemiologie

Die Zöliakie ist eine der häufigsten chronischen Krankheiten (12) und die häufigste Malabsorptionserkrankung im Kindesalter (147), wobei die Häufigkeit in Europa je nach Region unterschiedlich angegeben wird. Prävalenzzahlen von 1:1000 gelten allerdings seit einigen Jahren übereinstimmend als zu niedrig, da großangelegte Studien gezeigt haben, daß ein nicht unerheblicher Teil der Patienten oligosymptomatische, silente oder atypische Krankheitsverläufe aufweist (12, 82). Deshalb geht man heute davon aus, daß es eine hohe Zahl an nicht – diagnostizierten Zöliakiepatienten gibt. Diese Vermutung ließ sich durch Screening – Untersuchungen bestätigen, die ein Verhältnis zwischen diagnostizierten und nicht – diagnostizierten Fällen von 1:5,5 (13) bzw. 1:7 (12) offenlegten. Damit ergeben sich korrigierte Prävalenzzahlen von 1:189 in Schweden (59), 1:184 in Italien (12) oder sogar 1:152 in Nordirland (60). Die jüngste Studie in Deutschland (Region Dresden) untersuchte speziell die Prävalenz der silenten Zöliakie bei 3004 Kindern und 4313 Blutspendern und ermittelte Zahlen von 1:500 bei den Kindern und 1:540 bei den Erwachsenen (54). Bei der Interpretation dieser Zahlen ist zu bedenken, daß die *klinisch symptomatischen* Manifestationen der Zöliakie nicht enthalten sind.

1.1.4 Symptome

Im „klassischen“ Fall treten Symptome bei Kindern mit dem Einführen von glutenhaltiger Beikost auf (also meist etwa ab dem sechsten Lebensmonat). Jedoch findet man in Abhängigkeit vom Alter der Erstmanifestation der Krankheit eine unterschiedliche Dominanz von Symptomen. Bei Kindern, die jünger als zwei Jahre sind, äußert sich die Zöliakie meist durch Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, ausladendes Abdomen, Gewichtsabnahme, Gedeihstörung, muskuläre Hypotonie, Müdigkeit, Mißlaunigkeit, psychomotorische Retardierung und Appetitlosigkeit (1, 32, 147) (siehe Abbildung 1).

Bei älteren Kindern hingegen stehen eher Kleinwuchs, rezidivierende Bauchschmerzen, Eisenmangelanämie, Zahnschmelzdefekte, Konzentrationsstörungen in der Schule oder Verhaltensauffälligkeiten im Vordergrund (1, 147).

Häufige Symptome bei Erwachsenen sind Gewichtsverlust, Schwäche, Anämie und Diarrhö, eventuell in Verbindung mit einem ausgeprägtem Malabsorptionssyndrom (1, 2, 82).

Stets können als Folge der Malabsorption und Unterernährung auch bestimmte Mangelzustände auftreten wie z.B. eine Eisenmangelanämie. Seltener Symptome, die auch jeweils durch spezielle Mangelzustände bedingt sind, sind Eiweißmangelödeme, hämorrhagische Diathese, psychomotorische Retardierung, Pubertas tarda, Osteopenie und Zahnschmelzdefekte.

Es gilt jedoch zu bedenken, daß all diese Symptome nicht obligat vorhanden sind, so daß die fehlende Ausprägung eines oder mehrerer dieser Symptome eine Zöliakie nicht ausschließt (147).

Es hat sich im Gegenteil sogar gezeigt, daß die oben genannten „klassischen“ Symptome selten geworden sind und das klinische Spektrum viel weiter und heterogener ist als früher angenommen. Bei vielen Patienten findet sich nur eine milde Symptomatik (12, 83), außerdem werden immer häufiger mono – und oligosymptomatische sowie atypische Verlaufsformen beobachtet (82).



Abbildung 1: Typisches klinisches Erscheinungsbild eines Kleinkindes mit Zöliakie (weit ausladendes Abdomen, reduzierte Fettpolster)

1.1.5 Pathogenese

In letzter Zeit haben die Nachforschungen bezüglich der Pathogenese der Zöliakie sehr große Fortschritte gemacht. So sind im Gegensatz zu vielen anderen Autoimmunerkrankungen für die Zöliakie sowohl die genetische Assoziation als auch der Trigger (Gliadin) sowie eine hochspezifische humorale Autoimmunantwort (Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase) bekannt (116). Man weiß heute, daß die Funktionsstörung das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels genetischer, immunologischer und exogener Faktoren ist, was auch das weite Spektrum klinischer Manifestationen von der asymptomatischen Form bis hin zum schweren Malabsorptionssyndrom zumindest zum Teil mit erklären kann (116, 147).

Aus Studien mit Verwandten ersten Grades sowie mit eineiigen Zwillingen von Zöliakiepatienten geht hervor, dass genetische Faktoren eine große Rolle in der Pathogenese und klinischen Manifestation der Zöliakie spielen (Konkordanz bei Verwandten 8 – 18%, bei eineiigen Zwillingen 70%) (116), wobei eine zusätzliche Relevanz von Umgebungsfaktoren zu bestehen scheint (4, 147). Die Krankheit ist streng assoziiert mit HLA – DQ2 (kodiert durch die Allele DQA1*0501 und DQB1*02) oder mit HLA – DQ8 (kodiert durch die Allele DQA1*03, DQB1*0302). Sie ist äußerst selten bei Patienten, die diese genetische Konstellation nicht aufweisen (16, 63). Da jedoch auch 20 – 30% der *gesunden* Bevölkerung diese HLA – Konstellationen aufweisen, hat sich die HLA – Typisierung als diagnostisches Kriterium nicht durchgesetzt, weil der positive Vorhersagewert gering ist. Allerdings gilt, daß bei *fehlendem* DQ2 / DQ8 – HLA – Typ eine Zöliakie sehr unwahrscheinlich ist (16).

Ausgelöst wird die Erkrankung durch den Nahrungsbestandteil Gliadin, die alkohollösliche Protein – Fraktion des Weizenklebers Gluten. Außer Weizen sind auch Roggen, Hafer und Gerste für den Zöliakiepatienten toxisch (2, 144). Gluten – Peptide werden effizient von für Zöliakie spezifischen Antigen – präsentierenden Zellen präsentiert, womit ein pathologischer T – Zell – vermittelter immunologischer Prozeß in Gang gesetzt wird, der wiederum Ursache für die Mukosaläsion des Dünndarms ist (2, 104, 116). Charakteristischerweise sind CD8 – positive und gamma / delta – T – Zell – Rezeptor – positive Lymphozyten vermehrt intraepithelial nachweisbar (116). Da die Gluten – Enteropathie auch bei Patienten mit verschiedenen Immundefizienzen vorkommt, kann eine primäre Rolle von Antikörpern in der Pathogenese ausgeschlossen werden (84, 85).

Weil jedoch die Pathogenese der Zöliakie durch genetische Faktoren allein nicht erklärt werden kann, ist davon auszugehen, dass bestimmte Zusatz – und Umweltfaktoren die Manifestation der Erkrankung begünstigen. Solche Faktoren können sein: zugeführte Glutenmenge und Dauer der Gluteningestion (9), akute entzündliche Veränderungen der Mukosa, z.B. durch Virusinfektionen (9). Eine besondere Rolle scheint die Infektion mit dem Adenovirus Serotyp 12 zu spielen, bei der vermutet wird, dass über eine immunologische Kreuzreaktion eine bestehende latente Zöliakie in eine manifeste umgewandelt werden kann (61).

Interessant ist, dass die Prävalenz der Zöliakie weder durch langes Stillen noch durch frühe Einführung von Gluten in die Nahrung beeinflusst wird (116).

1.1.6 Verschiedene Formen der Zöliakie

Die Zöliakie läßt sich wie viele chronische Krankheiten durch das „Eisberg – Modell“ beschreiben: die Spitze des Eisbergs repräsentiert die klinisch in Erscheinung tretenden Fälle, während die darunterliegende breite Basis die klinisch stummen und subklinisch verlaufenden Fälle beinhaltet (82).

Gluten kann in der Dünndarmmukosa bei Vorliegen einer Glutenüberempfindlichkeit ein weites Spektrum von morphologischen Veränderungen und klinischen Symptomen hervorrufen: von völliger klinischer Symptomlosigkeit ohne morphologisch erfaßbare Veränderungen bis zur total flachen Mukosa mit Durchfällen und globaler Malabsorption. Heute wird angenommen, daß nur ca. 30 – 40% der Patienten mit Glutenüberempfindlichkeit das „klassische“ Krankheitsbild der Zöliakie entwickeln (10).

Aus diesem Grund gibt es eine große Anzahl an nicht – diagnostizierten Zöliakiepatienten, die alle ein potentielles Risiko haben, sowohl maligne als auch viele verschiedene nicht – maligne Erkrankungen als Folge der nicht – behandelten Zöliakie zu entwickeln (56).

1.1.6.1 Klassische Zöliakie

Die klassische Zöliakie manifestiert sich durch eindeutige Mangelerscheinungen (Nährstoffmangel) und / oder gastrointestinale Symptome wie Meteorismus und Diarrhö sowie typische histopathologische Veränderungen (106). Leitsymptome sind im Kindesalter eine Gedeihstörung und im Erwachsenenalter eine intestinale Malabsorption mit konsekutiver Steatorrhoe und Gewichtsverlust (121).

1.1.6.2 Asymptomatische und oligo – oder monosymptomatische Zöliakie

Bestehen typische histopathologische Veränderungen in der Dünndarmbiopsie bei völligem Fehlen klinischer Symptome, spricht man von asymptomatischer, klinisch silenter Zöliakie. Liegen nur eines oder wenige Symptome vor, so besteht eine mono – oder oligosymptomatische Zöliakie (37, 106, 128, 132, 146).

Man entdeckt diese Form immer häufiger bei Screeninguntersuchungen (z.B. von erstgradig Verwandten oder Blutspendern) (106). In Schweden zeigte sich z.B. bei Screeninguntersuchungen scheinbar gesunder Blutspender eine Prävalenz der asymptomatischen Zöliakie von mindestens 1:256 (47).

Die subklinische Zöliakie kann demaskiert werden durch verschiedene, insbesondere intestinale Infektionen, Gastrektomie, postoperativen Streß, die Entwicklung eines intestinalen Lymphoms, aber auch durch Schwangerschaft und im Wochenbett (32).

1.1.6.3 Atypische Zöliakie

Es werden zunehmend atypische Verlaufsformen beschrieben (133). Diese zeichnen sich durch das Fehlen von Zöliakie – typischen Symptomen aus. Die Patienten leiden unter *extraintestinalen* Symptomen der Krankheit, so daß zunächst einmal kein gastrointestinales Problem als Ursache vermutet wird (88). Diese Manifestationsform der Zöliakie wird daher auch – ähnlich wie die asymptomatische – häufig erst bei Screeninguntersuchungen diagnostiziert (6). Betroffen sind vor allem Patienten jenseits des Kindesalters, die sich häufig jahrelang mit trivialen, unspezifischen Symptomen oder unerklärlichen Abnormalitäten der Blutwerte präsentieren, ohne daß an die Diagnose Zöliakie auch nur gedacht wird (52, 56, 67). Klinisch präsentiert sich die atypische Zöliakie ganz vielseitig. Als einziges Symptom oder als einzige Begleiterkrankung können z.B. auftreten: eine Eisen – resistente Anämie, Kleinwuchs, Wachstumsverzögerung, Obstipation, Zahnschmelzhypoplasie, Osteoporose, neurologische Symptome (118) oder auch (seltener) eine IgA – Nephropathie (65).

1.1.6.4 Latente Zöliakie

Bei dieser Form ist die Zöliakie existierend, aber nicht manifest (88). Der Begriff ist mittlerweile eng definiert. Er wird für Patienten verwendet, die folgende zwei Kriterien erfüllen (84, 106, 128):

1. In der Vergangenheit bestand eine Zottenatrophie, die sich unter glutenfreier Diät vollständig zurückgebildet hat.
2. Trotz Wiedereinführung von Gluten in die Ernährung zu einem späteren Zeitpunkt ist der histologische Befund der Dünndarmbiopsie - zumindest nach Standardauswertetechniken – als unauffällig befundet worden. Unter „Standardauswertetechniken“ ist zu verstehen, daß der Pathologe in erster Linie die Mukosaarchitektur beurteilt, ob also eine Zottenatrophie vorliegt oder nicht. Wir sprechen bewußt von *Standardauswertetechniken*, weil neuere Untersuchungen gezeigt haben, daß Patienten mit latenter Zöliakie trotz normaler Mukosaarchitektur durchaus immunologische und histologische Auffälligkeiten zeigen können (121). Gemeint sind z.B. positive Antikörper in der Serologie (Antigliadin – Antikörper und / oder Endomysium – Antikörper), eine spezifische Antikörperkonstellation in der Dünndarmflüssigkeit (sog. „celiac – like intestinal antibody [CIA] pattern“) oder eine hohe Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten (IEL) in der Dünndarmschleimhaut (121). Diese Merkmale sind allerdings nicht obligatorisch für eine latente Zöliakie (128).

Das Problem bei der latenten Zöliakie besteht darin, daß die Krankheit meist solange unentdeckt bleibt, bis sie durch Umgebungsfaktoren wie Infektionen, Streß oder Tumor demaskiert oder bis sie durch Screening – Untersuchungen zufällig entdeckt wird. Es wird vermutet, daß nur ein Teil des Dünndarms betroffen ist und daß die dort fehlende Resorption der Nahrungsbestandteile durch eine funktionelle Hypertrophie des restlichen Dünndarms und proximalen Kolons kompensiert wird. So ist der Begriff des „kompensierten latenten Stadiums“ entstanden (88).

Vielfach wird die Meinung vertreten, daß Individuen mit latenter Zöliakie unter allen Umständen diagnostiziert werden müssen, um sie durch eine glutenfreie Diät vor dem

erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen zu schützen, um spätere Komplikationen wie Verlust der Knochendichte und Osteoporose zu vermeiden und nicht zuletzt um eine versteckte Mangelernährung, insbesondere leere Eisenspeicher wieder auszugleichen (85). Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte jedoch nicht endgültig geklärt werden, ob für Patienten mit latenter Zöliakie und ohne jegliche Symptomatik tatsächlich das Malignom – Risiko erhöht und eine glutenfreie Diät zur Prävention nötig ist (10).

1.1.6.5 Potentielle Zöliakie

Die potentielle Zöliakie ist charakterisiert durch folgende vier Eigenschaften:

1. Die Patienten weisen eine genetische Prädisposition für eine Zöliakie auf (37, 90, 106). Diese besteht bei Patienten, die entweder an einer Erkrankung leiden, welche überdurchschnittlich häufig mit Zöliakie assoziiert ist (siehe Kapitel 1.1.8), oder die den HLA – Typ DQ2 oder DQ8 aufweisen.
2. Die histologische Untersuchung der Dünndarm – Mukosa ergibt – wie bei der latenten Zöliakie – nach Standardauswertetechniken einen Normalbefund (128).
3. Die Patienten haben im Gegensatz zur latenten Zöliakie nie eine Zottenatrophie gehabt (128).
4. Es lassen sich bestimmte immunologische Abnormalitäten aufweisen (37, 106, 128): Diese umfassen positive Antigliadin – oder Endomysium – Antikörper (21, 128), eine erhöhte Zahl an intraepithelialen Lymphozyten, die den gamma / delta – Rezeptor exprimieren, Zeichen einer aktivierten zellvermittelten Immunität in der Mukosa, Zöliakie – typische intestinale Antikörpermuster oder eine positive rektale Glutenbelastung (106, 128).

Patienten mit potentieller Zöliakie müssen regelmäßig untersucht werden, da sich im Verlauf eine Zottenatrophie entwickeln kann, ohne daß gleichzeitig klinische Symptome auftreten (101). Einige Autoren vermuten, daß die Krankheit vielleicht nur dann klinisch manifest wird, wenn größere Dosen Gluten zugeführt werden (90). Eine solche Beobachtung wurde bereits 1974 von Wilfred und Weinstein gemacht: Sie haben zwei

Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring beschrieben, die initial eine normale Jejunumbiopsie aufwiesen. Einige Wochen nach Zugabe von 20g Gluten zu ihrer ohnehin glutenhaltigen Nahrung haben sie jedoch eine als „Zöliakie – ähnliche Enteropathie“ beschriebene Läsion entwickelt (145).

1.1.6.6 Transiente Zöliakie

Eine transiente Zöliakie liegt vor, wenn im Kindesalter eine Zöliakie eindeutig diagnostiziert und auch mit Erfolg mittels einer glutenfreien Diät behandelt wurde, im Verlauf dann eine erneute Glutenbelastung durchgeführt wurde und diese nach mindestens zwei Jahren noch immer nicht zu einer neuen Schleimhautschädigung geführt hat. Man geht davon aus, daß sich bei diesen Patienten eine sekundäre Glutentoleranz entwickelt hat. Allerdings sind zu diesem Thema noch Langzeitstudien nötig, um wirklich gesicherte Aussagen treffen zu können (10, 13, 115).

1.1.6.7 Refraktorische Zöliakie

Die große Mehrzahl der diagnostizierten Zöliakiepatienten spricht auf eine glutenfreie Diät an, während ein kleiner Teil ein persistierendes Malabsorptionssyndrom und bleibende Mukosaläsionen zeigt (106, 109).

Zunächst ist immer an eine mangelnde Diätcompliance bzw. unbewusste Diätfehler zu denken. Sind diese ausgeschlossen, sollte nach anderen Ursachen gesucht werden. Möglich sind ein intestinales T – Zell – Lymphom, eine kollagene Sprue, eine Autoimmunenteropathie oder aber ein sehr langsames Ansprechen auf die Diät (109, 113). Des weiteren können jedoch auch *zusätzliche* Erkrankungen wie zum Beispiel eine Durchfallerkrankung anderer Ursache oder eine exokrine Pankreasinsuffizienz bestehen, die das Versagen der Diät erklären können (109).

1.1.7 Diagnostik der Zöliakie

Die drei Bausteine der Zöliakiediagnostik sind die Symptomatik, die Gliadin / Endomysium – Serologie und die histopathologischen Veränderungen in der Dünndarmschleimhaut.

1.1.7.1 ESPGHAN-Kriterien

Die „European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition“ (ESPGHAN) hat im Jahr 1969 in Interlaken diagnostische Kriterien für die Zöliakie festgelegt und diese im Jahr 1990 noch einmal revidiert. Während 1969 noch standardmäßig drei Biopsien gefordert wurden (die erste unter glutenhaltiger Kost, die zweite nach Einführung der glutenfreien Diät, um eine histologische Besserung nachzuweisen, und die dritte nach einer Glutenbelastung, um ein Rezidiv zu zeigen), enthalten die revidierten Kriterien folgende Forderungen:

1. Es muß bei der ersten Biopsie eine eindeutige Histologie vorliegen.
2. Die Symptome müssen sich unter glutenfreier Diät deutlich bessern.
3. Eine Kontrollbiopsie ist nur noch bei zweifelhaftem klinischem Erfolg der glutenfreien Diät indiziert (z.B. bei oligosymptomatischen Patienten oder bei Verwandten von Zöliakiepatienten).
4. Eine Glutenbelastung mit nachfolgender Biopsie ist nur noch indiziert bei Zweifeln an der Initialdiagnose und wenn die Erstdiagnose bei Kindern unterhalb von zwei Jahren gestellt wird (aufgrund der Möglichkeit einer transienten Zöliakie).
5. Die Gliadin / Endomysium – Serologie ist nicht alleinige Basis für die Diagnose, kann aber wertvoll sein, um den richtigen Zeitpunkt für eine Biopsie zu finden (139).

Bezüglich einer Glutenbelastung zum Ausschluß einer transienten Zöliakie wird darauf hingewiesen, daß diese frühestens mit zwei Jahren, besser sogar nicht vor dem sechsten

Lebensjahr durchgeführt werden sollte, um schwere Zahnschäden – bedingt durch ein Malabsorptionssyndrom mit konsekutiven Mangelerscheinungen bei weiterhin bestehender Zöliakie – zu verhindern. Aus dem gleichen Grund sollte bei älteren Kindern mit unklarer initialer Diagnose die Glutenbelastung entweder deutlich *vor* Beginn der Pubertät oder aber *nach* dem Wachstumsschub durchgeführt werden, um schwerwiegende Wachstums – und Entwicklungsstörungen zu vermeiden (139). Nach einer Glutenbelastung sollte eine Biopsie entweder bei klinischem Rückfall oder bei positiver Serologie oder sonst nach drei bis sechs Monaten entnommen werden. Ergibt diese eine unauffällige Schleimhaut, ist eine nochmalige Biopsie nach zwei Jahren angezeigt.

Cave: Es werden allerdings auch Patienten beschrieben, die histologische Veränderungen und / oder einen klinischen Rückfall erst nach fünf bis sieben Jahren zeigen (139).

1.1.7.2 Antikörper – Diagnostik / Zöliakie – Serologie

Die Zöliakie – Serologie umfaßt die Bestimmung der IgA – Antigliadinantikörper (IgA – AGA), IgG – Antigliadinantikörper (IgG – AGA) und IgA – Endomysium – Antikörper (EMA) im Serum. Gleichzeitig ist es sinnvoll, das Gesamt – IgA im Serum mitzubestimmen, da bei einem vorliegenden selektiven IgA – Mangel – Syndrom die Bestimmung der IgA – Antikörper ihre Aussagekraft verliert.

Die AGA werden mittels ELISA – Test bestimmt (47).

Die EMA konnten bis vor kurzem nur durch indirekte Immunfluoreszenz bestimmt werden, und zwar entweder mittels glatter Muskulatur von Affenösophagus oder aber mittels glatter Gefäßmuskulatur aus menschlicher Nabelschnur (66). Nachdem eine deutsche Arbeitsgruppe 1997 das Antigen der EMA, nämlich die Gewebstransglutaminase (tTG) entdeckt hat (28), steht nun auch ein ELISA – Test zur Bestimmung des IgA – anti – tTG – Titors zur Verfügung (27, 122).

Zur Sensitivität und Spezifität der Serologie werden in der Literatur, abhängig vom jeweiligen Labor, verschiedene Zahlen angegeben. In einem Übersichtsartikel über Zöliakie aus dem Jahr 2002 fassen Farrel und Kelly die Ergebnisse unterschiedlicher Laboratorien zusammen (33) (s.a. Tabelle 1).

Tabelle 1:

Vorhersagewert	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
IgG-AGA (ELISA)	69-85	73-90	20-95	41-88
IgA-AGA (ELISA)	75-90	82-95	28-100	65-100
IgA-EMA (indirekte Immunfluoreszenz)	85-98	97-100	98-100	80-95
IgA-EMA (ELISA)	95-98	94-95	91-95	96-98

Den verschiedenen zu diesem Thema durchgeführten Studien gemeinsam ist aber das Ergebnis, dass gerade die Kombination der drei Antikörper (IgG – AGA, IgA – AGA und EMA) eine sehr hohe Aussagekraft besitzt (7, 23, 27, 54, 66, 110, 120).

Die jeweiligen Antikörper zeigen im Verlauf der Krankheit und unter glutenfreier Diät ein unterschiedliches Verhalten. Die AGA werden zwar bei Diätfehlern sehr schnell positiv, aber sie verschwinden leider unerklärlicherweise trotz Beibehaltung von glutenhaltiger Kost bei 50% der Patienten im Verlauf wieder (7). Die EMA treten bei Diätfehlern erst später auf, bleiben dafür jedoch solange bestehen, wie Gluten zugeführt wird (7). Außerdem sind die EMA ein äußerst unzuverlässiger Anzeiger für eine persistierende Zottenatrophie nach Beginn einer glutenfreien Diät (26).

Die AGA, die selbst bei Kindern keine Sensitivität von 100% aufweisen, verlieren mit zunehmendem Alter an Aussagekraft (7, 67, 85).

Die IgG – AGA sind besonders nützlich bei den Zöliakie – Patienten, die gleichzeitig einen selektiven IgA – Mangel haben, während die IgA – AGA die besten Marker bei symptomatischen Kindern unterhalb von zwei Jahren sind (32).

Somit ist bei Bestimmung aller drei Werte in der Serologie die Wahrscheinlichkeit zur Entdeckung einer Zöliakie weitaus größer als bei Bestimmung nur eines Wertes (7).

Die Gliadin / Endomysium – Serologie hat, auch wenn sie als alleiniges Mittel zur Diagnostizierung einer Zöliakie nicht ausreichend ist, einige Vorteile. So ermöglicht sie zumindest zum Teil die Erfassung oligo – und monosymptomatischer Patienten, stellt eine Indikation zur Dünndarmbiopsie dar und kann während einer Glutenbelastung den richtigen Zeitpunkt für eine Biopsie angeben. Außerdem eignet sie sich für Screeninguntersuchungen und Untersuchungen von Risikopatienten sowie zur Kontrolle der Diät – Compliance (23, 82, 147).

Es gibt aber auch zunehmend kritische Stimmen zur Sensitivität der Zöliakie – Serologie. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Sensitivität der Antikörper mit abnehmendem Schweregrad der Mukosaläsion signifikant sinkt (111, 130, 131, 143). Als Beispiel seien die Ergebnisse einer Studie von Rostami et al (1999) mit einer großen Patientenzahl aufgeführt, in der sich für die verschiedenen Grade der Dünndarmläsion, eingeteilt nach Marsh (siehe unten) folgende Sensitivitäten ergaben:

Marsh – Typen 1 bis 2	=> EMA 0% und AGA 21%
Marsh – Typ 3a	=> EMA und AGA jeweils 31%
Marsh – Typ 3b	=> EMA und AGA jeweils 70%
Marsh – Typ 3c	=> EMA 100% und AGA 82%

Die Kombination der IgA – EMA und IgA – AGA ergab zusammengefasst für alle histopathologischen Untergruppen eine Sensitivität von nur 76% (111).

1.1.7.3 Histologische Kriterien

1.1.7.3.1 Histologische Beurteilung der Dünndarmbiopsie

Obwohl die Bestimmung von Antikörpern im Serum ein nützlicher und wichtiger Parameter bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Zöliakie ist, bleibt die Dünndarmbiopsie entscheidend, um eine Zöliakie nachzuweisen (106).

Der klassische histopathologische Befund bei der Zöliakie beinhaltet eine verminderte Zottenhöhe bis Zottenatrophie mit hyperplastischen, elongierten Krypten, eine erhöhte Mitoserate der Epithelzellen sowie eine gesteigerte Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten (IEL), wobei der Normwert von M. N. Marsh (im Jahr 1992) mit 40 IEL pro 100 villösen Epithelzellen angegeben wird (87), von der „American Gastroenterological Association“ (im Jahr 2001) mit nur 10 – 30 IEL (2). In der Lamina propria liegt eine Lymphozyten – Infiltration vor (72). Die Veränderungen in der Lamina propria sind zwar nicht spezifisch für die Zöliakie, ihre Analyse kann aber differentialdiagnostisch nützlich sein (105). In den letzten Jahren aber wurde zunehmend deutlich, daß die Läsion der Dünndarmschleimhaut bei der Zöliakie ein dynamischer Prozess ist, an dessen einem Ende die als „klassische“ Läsion bekannte flache Mukosa (komplette Zottenatrophie) steht, am anderen Ende jedoch eine *normale* Mukosaarchitektur mit lediglich erhöhter Zahl an IEL als einzig meßbarem pathologischem Zeichen (106). Marsh war der erste, der diese Progression bei der Entstehung der Dünndarmläsionen im Rahmen einer Glutenunverträglichkeit erkannte. Er hat sie als eine dynamische Sequenz von fünf Stadien beschrieben (86). Den Beweis für die dynamische Beziehung der Stadien untereinander lieferte er zusammen mit einer Arbeitsgruppe bereits 1985, wo sie aufzeigen konnten, daß der Schweregrad der Läsion umso stärker war, je höher die jeweils gegebenen Dosen Gluten waren (68).

1.1.7.3.2 Typisierung nach M. N. Marsh

Im einzelnen definiert M. N. Marsh die Stadien folgendermaßen (Marsh 1992) (87):

Der *Marsh – Typ 0* kennzeichnet eine normale Dünndarmmukosa mit weniger als 40 intraepithelialen Lymphozyten (IEL) pro 100 Epithelzellen (EC). Diese Läsion wird bei Patienten, die später einmal eine schwerere Läsion entwickeln, auch als "präinfiltrativer Typ" bezeichnet.

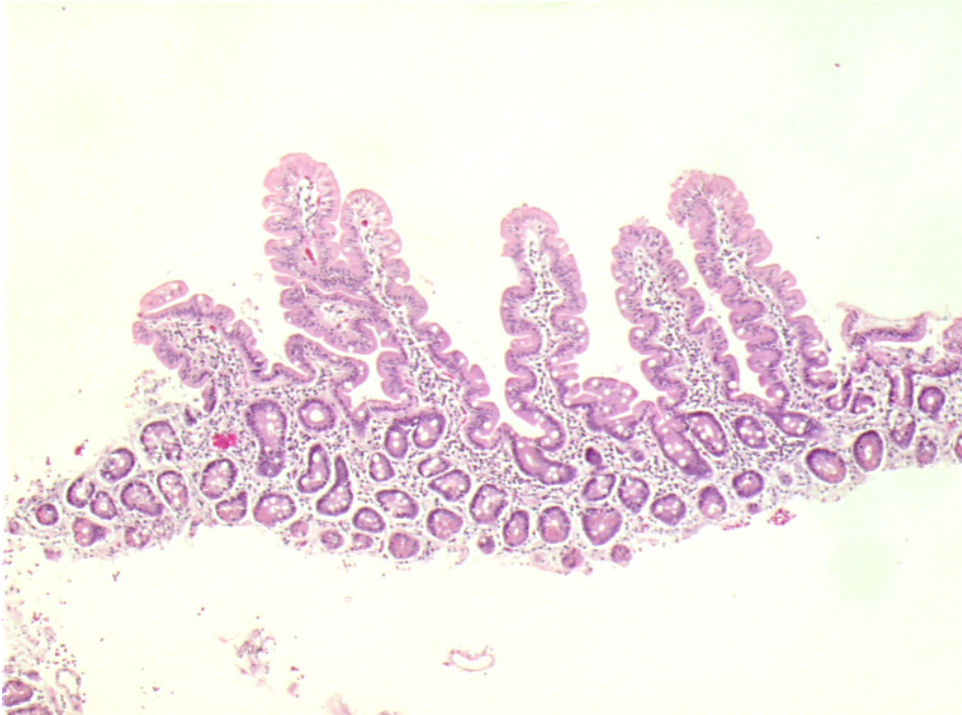


Abbildung 2: Marsh -Typ 0

Der *Marsh – Typ 1* steht für den sog. "infiltrativen Typ": die Zahl der IEL ist auf mehr als 40 IEL pro 100 EC erhöht bei normaler Zottenarchitektur und normaler Kryptentiefe. Diese Läsion kommt vor bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring, bei Verwandten ersten Grades von Zöliakiepatienten und bei latenter Zöliakie (72).

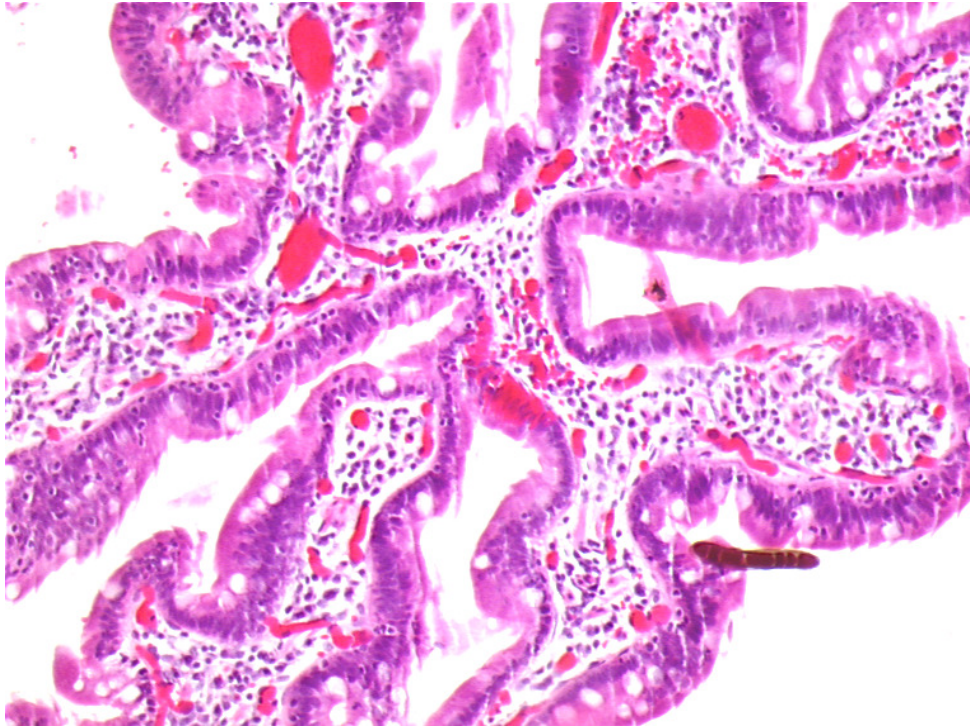


Abbildung 3: Marsh-Typ 1

Der *Marsh – Typ 2* beschreibt den "hyperplastischen Typ". Typisch ist eine normale Zottenarchitektur bei erhöhter Zahl an IEL (mehr als 40 IEL pro 100 EC) sowie hyperplastischen und elongierten Krypten.

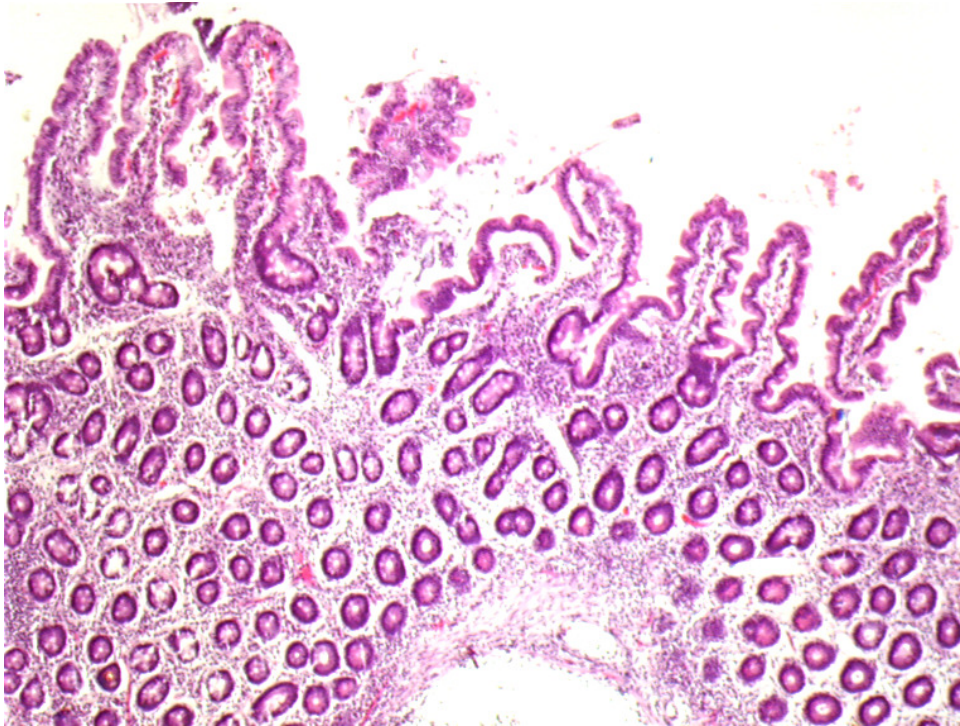


Abbildung 4: Marsh-Typ 2

Der *Marsh – Typ 3* ist die sog. "destruktive Läsion" . Die Zahl der IEL ist auf über 40 pro 100 EC erhöht, die Krypten sind hyperplastisch und elongiert und es liegt eine Schädigung der Zotten vor. Dieser Typ wurde von Oberhuber et al (1999) abhängig vom Grad der Zottenschädigung weiter unterteilt in die Typen 3a bis c (Typ 3a: milde Zottenatrophie; mäßiggradige Verkürzung und Verplumpung der Zotten; Typ 3b: deutliche Zottenatrophie; nur noch kurze, "zeltartige" Reste von Zotten sichtbar; Typ 3c: flache Mukosa bzw. totale Zottenatrophie; keine Zotten mehr erkennbar) (105).

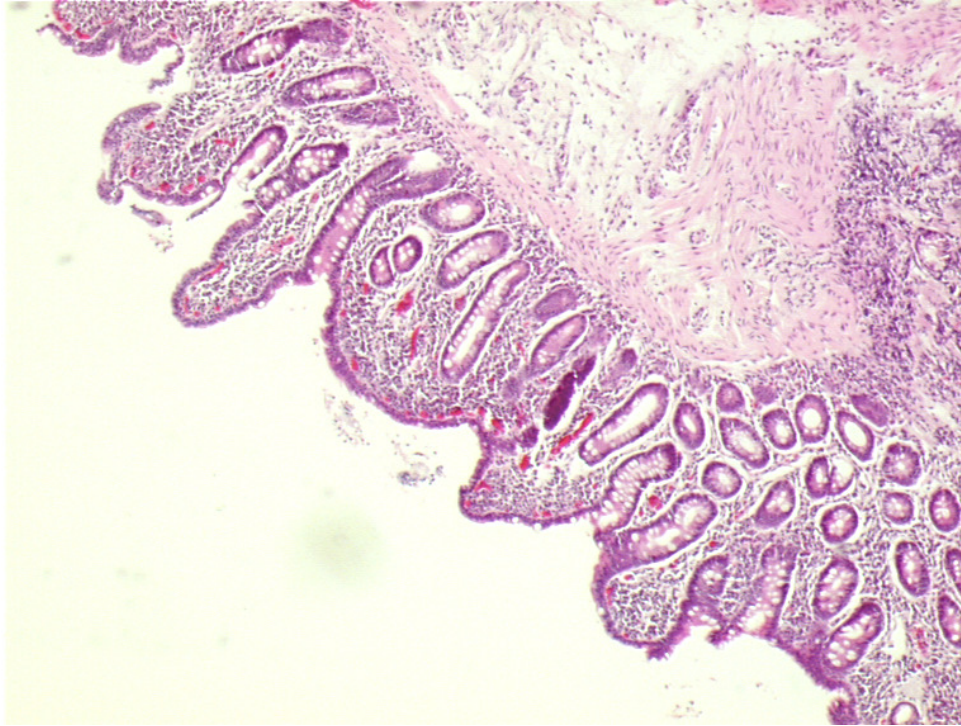


Abbildung 5: Marsh-Typ 3a

Der *Marsh – Typ 4* beschreibt die "hypoplastische Läsion", die charakterisiert ist durch Einlagerung von Kollagenfasern in die Mukosa und Submukosa und durch eine dünne, stark atrophische Dünndarmmukosa. Diese stark ausgeprägte Läsion kommt nur bei wenigen Patienten vor, die auf eine glutenfreie Diät nicht ansprechen (refraktörise Zöliakie) und bei denen sich später als Komplikation eventuell maligne Prozesse im Dünndarm entwickeln (72).

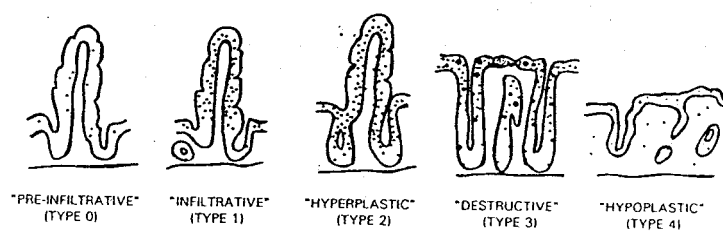


Abbildung 6: Skizze aller Marsh-Typen (Quelle: 86)

Daraus folgt, dass der Anstieg der IEL das sensitivste und früheste Zeichen für den Effekt ist, den Gluten auf die Dünndarmmukosa hat. Die erste *architektonische* Veränderung bei Zöliakie hingegen ist die Kryptenhyperplasie. Eine entzündliche

Infiltration der *Lamina propria* findet erst dann statt, wenn auch schon Störungen in der Mukosaarchitektur vorliegen (106).

Bei allen beschriebenen Läsionen und histopathologischen Veränderungen gilt zu beachten, dass diese auch nur "fleckenweise" ("patchy lesions") auftreten können, so daß es in Fällen, wo nur eine einzelne Biopsie entnommen wurde, zu einem falsch – negativen Ergebnis kommen kann (105, 117). Dieses nur fleckförmige Auftreten der Läsionen wird besonders bei Patienten mit Rezidiv nach Wiedereinführung von Gluten in die Nahrung sowie bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring beobachtet (106).

Die Behandlung der Zöliakie besteht, wie oben bereits erwähnt, aus einer lebenslangen strikt glutenfreien Diät. Die meisten Patienten zeigen darunter eine rasche Besserung der Symptome – meist innerhalb weniger Wochen. Die komplette histologische Regeneration der Dünndarmschleimhaut hingegen dauert bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zwölf Monate und länger (35, 26).

1.1.7.3.3 Immunhistochemie

Weil die intraepithelialen Lymphozyten (IEL) eine Vielzahl von Kernformen besitzen, werden sie oft in ihrer Zahl unterschätzt. In zweifelhaften Fällen kann daher eine immunhistochemische Färbung ein objektiveres Ergebnis liefern (105). Da die meisten IEL sowohl in gesunder Dünndarmmukosa als auch bei Zöliakiepatienten CD3 – und CD8 – positiv sind (87, 107) , werden für diese Färbung anti – CD 3 – und anti – CD 8 – Antikörper verwendet.

1.1.7.4 Glutenbelastung

In der Praxis wird eine Glutenbelastung vor allem bei *den* Patienten durchgeführt, bei denen die Diagnose Zöliakie noch zweifelhaft ist oder die bei Diagnosestellung jünger als zwei Jahre sind (zum Ausschluß einer transienten Zöliakie). Genauso wird es auch in den revidierten ESPGHAN – Kriterien von 1990 gefordert. Vor Beginn einer Belastung sollten immer ein sorgfältiges Ernährungsprotokoll erhoben sowie eine Serologie und Dünndarmbiopsie durchgeführt werden. Die Belastung selbst sollte dann vorsichtig begonnen werden, da es Patienten gibt, die mit starken Symptomen auf zugeführtes Gluten reagieren. Die anfänglich kleinen Mengen Gluten werden auf zehn Gramm pro Tag gesteigert, was einer Menge von vier Scheiben Brot entspricht. In den meisten Fällen reichen zehn Gramm Gluten täglich über eine Periode von sechs bis acht Wochen aus, um zu deutlichen Mukosaveränderungen in der Dünndarmbiopsie zu führen. Bei manchen Patienten kann jedoch eine längere Belastung erforderlich sein, bevor Symptome oder signifikante histopathologische Schleimhautveränderungen auftreten. Wenn Serologie und Biopsie nach sechs bis acht Wochen noch negativ sind, wird der Patient hinsichtlich möglicher Anzeichen für eine Zöliakie noch mindestens sechs Monate lang überwacht. Nach dieser Zeitspanne sollen dann nochmals eine Serologie und Biopsie erfolgen (32).

1.1.7.5 Rektale Glutenbelastung

Eine besondere diagnostische Methode besteht in der rektalen Glutenbelastung, die von Troncone et al 1996 als ein mögliches Mittel zur Diagnostizierung einer Zöliakie validiert werden konnte. *Nur* bei Zöliakiepatienten, nicht aber bei Kontrollen konnte nach sechs Stunden in der Rektumbiopsie ein signifikanter Anstieg der Zahl der IEL beobachtet werden, so dass mit dieser Methode 100% der Zöliakiepatienten und 100% der Kontrollen identifiziert werden konnten (127). Auch in nachfolgenden Studien wurden diese Ergebnisse bestätigt, so dass gesagt werden kann, dass die rektale Glutenbelastung ein einfacher, sicherer und reliabler Test auf Gluten –

Unverträglichkeit ist und sich sowohl als Screeningmethode zur Erstdiagnostizierung wie auch als Bestätigungstest bei behandelter Zöliakie eignet (74, 75).

Diagnostik-Schema der Zöliakie *
(ESPGHAN-Kriterien 1990)

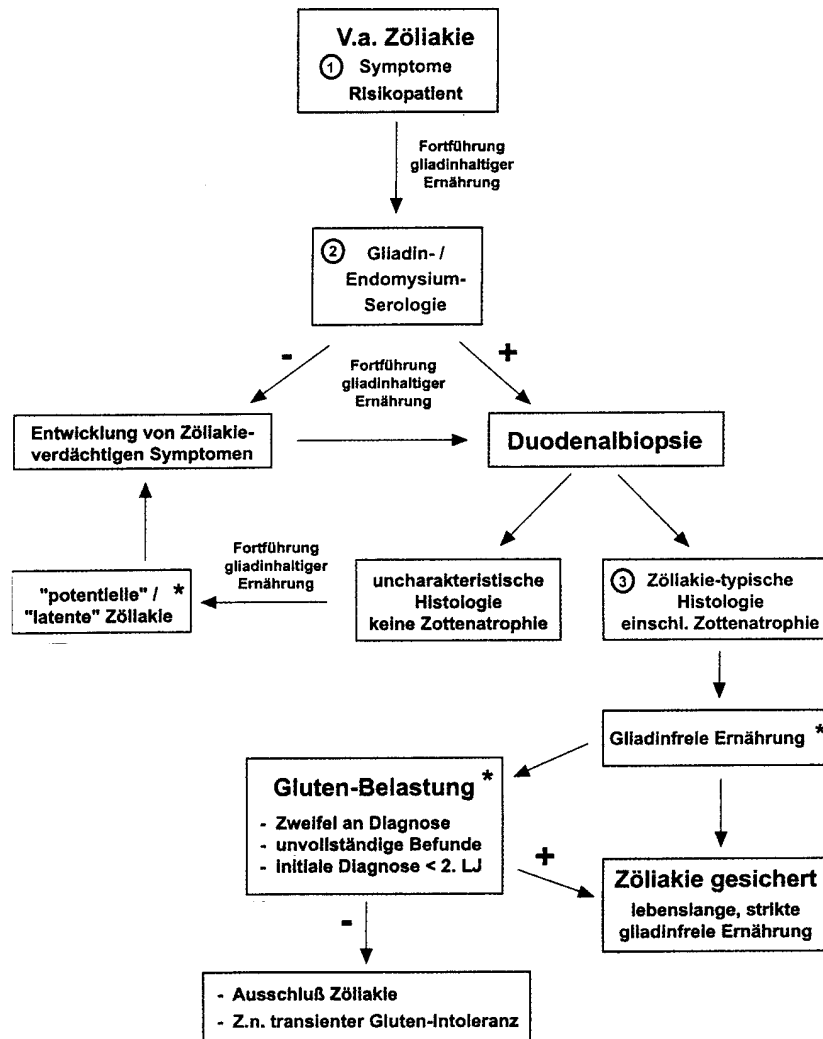


Abb. 7 ▲ Flußdiagramm der Zöliakiediagnostik, basierend auf den ESPGHAN-Kriterien von 1990.
* Im Verlauf der Diagnostik sind grundsätzlich Veränderungen von Symptomen, der Gliadin/Endomysium-Serologie und ggf. der Duodenalschleimhaut in Abhängigkeit einer gliadinhaltigen oder gliadinfreien Ernährung zu beachten

Abbildung 7: Flußdiagramm der Zöliakiediagnostik (Quelle: 147)

1.1.8 Mit der Zöliakie assoziierte Erkrankungen

Folgende Krankheiten sind häufig mit der Zöliakie assoziiert: Insulin – pflichtiger Diabetes mellitus (2 – 4 %) (20, 56, 82, 147), Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (2 – 4 %) (20, 56, 82), selektiver IgA-Mangel (10%) (18, 82, 147), Sjögren`s Syndrom (3%) (20, 82, 147), rheumatische Erkrankungen (137), Alopecia areata (82), pulmonale Erkrankungen (20, 56), Lebererkrankungen (20, 56), entzündliche Darmerkrankungen (20, 56), Ullrich – Turner – Syndrom (8%) (147), Down – Syndrom (7%) (147).

Ebenfalls konnte eine große Anzahl an neurologischen Manifestationen, die nicht selten mit Zöliakie assoziiert sind, festgestellt werden, so zum Beispiel die Epilepsie (45, 56), cerebelläre Ataxie (8, 49), periphere Neuropathie (49), Myelopathie (49), Myopathie (49) und Demenz (49), aber auch psychiatrische Störungen wie Depressionen und Angstzustände (56).

Solche neurologischen Dysfunktionen können einer Zöliakie vorausgehen oder sogar ihre einzige Manifestation sein. Die meisten dieser Patienten weisen eine normale Dünndarmmukosa auf und zeigen keinerlei gastrointestinale Symptomatik, wohingegen die Zöliakie – Serologie positive Antikörper – Titer ergibt (50, 51).

Viele der genannten neurologischen Störungen zeigen unter glutenfreier Diät eine deutliche Besserung oder sind sogar völlig reversibel (50, 51, 56).

1.1.8.1 Dermatitis herpetiformis Duhring

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine durch Bläschenbildung gekennzeichnete Hautkrankheit und ist die klassische extra – intestinale Manifestation von Gluten – Unverträglichkeit (37, 81, 82). Häufig liegen weniger schwere Dünndarmläsionen vor: Bei etwa 50% der Patienten findet sich die für Zöliakie klassische Zottenatrophie, ca. 5% haben keine sichtbaren Abnormalitäten in der Biopsie, und die verbleibenden 45% haben eine Marsh – Typ – 1 – oder Typ – 2 – Läsion. Zudem weisen viele Patienten trotz Dünndarmschädigung keine gastrointestinalen Symptome auf (88).

Therapie der Wahl ist auch bei dieser Krankheit eine lebenslange glutenfreie Diät. Dadurch sinkt der Medikamentenbedarf, bessern sich die Enteropathie – Beschwerden (falls vorhanden) und steigt das subjektive Wohlbefinden der Patienten (44). Außerdem ist wie bei der klassischen Zöliakie auch bei der Dermatitis herpetiformis als oligosymptomatischer (extraintestinaler) Form der Zöliakie das Malignomrisiko erhöht. Durch eine glutenfreie Diät wird dieses Risiko jedoch reduziert (19, 69, 70). Sowohl für Zöliakie als auch für Dermatitis herpetiformis ist der HLA – DQ 2 – Haplotyp typisch. Oft existieren beide Krankheiten innerhalb einer Familie (82).

1.1.9 Folgen und Komplikationen bei unbehandelter Zöliakie

1.1.9.1 Kurzfristige Komplikationen

Kurzfristige Folgen einer Zöliakie sind ein schweres globales Malabsorptionssyndrom (121) mit dadurch entstehenden weiteren Komplikationen wie Anämie (Eisen -, Folsäure - und Vitamin B –12 – Malabsorption) (56), Störungen der Blutgerinnung (121), verminderte Knochendichte mit Osteopenie und Rachitis (Vitamin – D – und Calcium – Malabsorption) (56, 94, 97, 114, 134), allgemeine Muskelschwäche und – atrophie (Malnutrition und Elektrolytstörungen), periphere Neuropathie (Thiamin – und Vitamin – B – 12 – Mangel), sekundärer Hyperparathyreoidismus (Calcium – und Vitamin – D – Malabsorption) und Ödeme (Hypoproteinämie) (121).

Eine glutenfreie Diät kann die Situation signifikant verbessern (114) und zum Beispiel eine komplette Zerstörung der Knochenstruktur verhindern (94).

1.1.9.2 Langfristige Komplikationen / Spätfolgen

Die möglichen Spätfolgen bei unbehandelter Zöliakie sind äußerst variabel und oftmals sehr schwerwiegend. So finden sich bei Kindern Wachstumsverzögerungen und irreversible Wachstumsstörungen (56). Bei Männern und Frauen kann die Zöliakie Ursache für verschiedenste Fertilitätsstörungen bis hin zur Infertilität sein (56), außerdem lässt sich bei den Frauen eine erhöhte Rate an Frühgeburten, Totgeburten und perinatalen Todesfällen feststellen. Als mögliche Ursachen werden unter anderem Mangelernährung und Folsäuremangel diskutiert. Diese Probleme werden durch eine glutenfreie Diät deutlich gebessert, aber nicht komplett beseitigt (93, 119).

Des Weiteren sind schwere Zahnschmelzdefekte eine häufige Komplikation der unbehandelten Zöliakie (92).

Gluten spielt bei Zöliakiepatienten zudem eine zentrale Rolle bei der Induktion von Autoimmunerkrankungen. Die Prävalenz ist dabei abhängig von der Dauer der Glutenexposition und nimmt mit steigender Dauer zu. Das bedeutet, daß eine verzögerte Diagnosestellung aufgrund der längeren Glutenzufuhr das Risiko für die Entstehung dieser Krankheiten erhöht (125, 135).

Besonders bedenklich ist die Tatsache, dass die Zöliakie mit einem signifikant erhöhten Risiko für Lymphome oder andere maligne Prozesse im Gastrointestinaltrakt assoziiert ist (11, 35, 40, 57, 58, 82, 123). Im Vordergrund stehen dabei die Enteropathie – assoziierte T – Zell – Lymphom des Dünndarms (50 – bis 100 – fach höheres Risiko) (35) sowie das Non – Hodgkin – Lymphom vom T – Zell – Typ mit primärer Lokalisation im Darm (11). Eine strikt durchgeführte glutenfreie Diät senkt dieses erhöhte Risiko nach ein bis fünf Jahren wieder auf Normalwerte (57, 82).

Einigen Studien zufolge gibt es außerdem bei Zöliakiepatienten, bei denen die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wurde, eine 1,9 – fach erhöhte Todesrate (40, 76).

Diese vielfältigen kurz – und langfristigen Komplikationen machen deutlich, wie wichtig es ist, eine Zöliakie möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und mit einer glutenfreien Diät zu behandeln, um dadurch erstens die Gesundheit der Patienten deutlich zu verbessern und zweitens die oben beschriebenen Komplikationen ganz zu verhindern bzw. deren Risiko deutlich zu senken (56).

1.2 Fragestellung und Design des Forschungsprojektes

1.2.1 Derzeitiger Stand der Zöliakiediagnostik

Die zur Zeit üblicherweise durchgeführte Zöliakiediagnostik basiert auf den oben beschriebenen ESPGHAN-Kriterien von 1990. Diese fordern neben einer Zöliakie – typischen Symptomatik und Serologie für die erste Dünndarmbiopsie den histologischen Nachweis einer Zottenatrophie. Seit jedoch Marsh Anfang der neunziger Jahre die Dynamik des Prozesses der Mukosaläsion nachgewiesen und die neue Einteilung in die Marsh – Typen 0 bis 4, erweitert von Oberhuber um die Einteilung in die Marsh –Typen 3a bis 3c, vorgenommen hat, werden die als Marsh – Typen 1 und 2 beschriebenen milderen Läsionen in der Diagnostik mitberücksichtigt. Somit gilt eine Zöliakie auch dann als gesichert, wenn eine partielle Zottenatrophie (Marsh – Typ 2) in Kombination mit Symptomen und einer positiven Serologie vorliegt. Liegt hingegen eine Marsh – Typ – 1 – Läsion vor, so ist eine potentielle oder latente Zöliakie nicht ausgeschlossen, aber eine Zöliakie nicht bewiesen. Diese Ergänzungen sind als Erweiterung zur Diagnostik nach den ESPGHAN – Kriterien aufzufassen und haben seit ihrer Einführung möglicherweise zu einer deutlichen Erhöhung der Sensitivität der Biopsie in der Zöliakiediagnostik geführt.

1.2.2 Hintergrund der Studie

Die Zöliakie ist das „Chamäleon“ unter den chronischen Darmerkrankungen. Sowohl klinisch wie auch serologisch und histologisch kann sie sich äußerst unterschiedlich und vielseitig präsentieren. Das Spektrum dieser Krankheit ist nach dem derzeitigen Stand der Forschung viel weiter als bisher angenommen und geht deutlich über den klassischen Fall mit typischen gastrointestinalen Symptomen und flacher

Dünndarmmukosa hinaus. Per definitionem (nach ESPGHAN - Kriterien) ist eine Zöliakie ausgeschlossen, wenn unter gliadinhaltiger Kost in der Dünndarmbiopsie histologisch eine normale Mukosa gesehen wird. Jedoch ist die Zöliakie nicht mehr beschränkt auf eine Zottenatrophie! Es konnte – wie oben beschrieben – nachgewiesen werden, daß sich die Läsion der Mukosa in einem dynamischen Prozeß entwickelt. Das bedeutet, daß Individuen mit normaler Zottenarchitektur der Dünndarmschleimhaut trotzdem Gluten – überempfindlich sein können. Sie können z. B. an einer latenten oder potentiellen Zöliakie leiden und später einmal eine Zottenatrophie entwickeln. Hinzu kommt, daß sich das klinische Bild hin zu mildereren Symptomen gewandelt hat. Die klassischen Symptome sind seltener geworden. Oft findet man oligo – oder monosymptomatische sowie atypische Verlaufsformen. Oder aber der Patient hat trotz schwerer Mukosaläsionen keinerlei Beschwerden, was einer klinisch silenten, asymptomatischen Form der Zöliakie entspricht. Diese Fälle kommen dann meist bei Screeninguntersuchungen ans Licht.

Die Prävalenz der Zöliakie liegt also deutlich höher als früher vermutet. Gerade auch mit der zunehmenden Durchführung serologischer Tests, die vor allem seit der Entdeckung der Anti – Endomysium – und Anti – Transglutaminase – Autoantikörper eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen (27), wird es einen stetig steigenden Bedarf geben, bei Patienten, die nicht die klassische Zottenatrophie in der Dünndarmbiopsie aufweisen, den histologischen Nachweis einer Zöliakie zu liefern (3, 24, 110). Doch selbst die Serologie scheint in vielen Fällen nur eine begrenzte Aussagekraft zu haben, wie von einigen Autoren nachgewiesen werden konnte (111, 131, 143).

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse drängt sich die Frage auf, ob es überhaupt einen Goldstandard in der Zöliakie – Diagnostik gibt und ob man mit den uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln (Klinik plus Serologie plus Dünndarmbiopsie) alle Fälle, bei denen der Verdacht auf Zöliakie besteht, eindeutig entweder diagnostizieren oder widerlegen kann.

Diese Frage veranlasste uns im Rahmen unserer Studie zu einer retrospektiven Überprüfung der Zöliakie – Diagnostik, wie sie von 1990 bis 2001 an der Universitätskinderklinik Münster durchgeführt wurde.

Ein besonderer Schwerpunkt unserer kritischen Überprüfung lag dabei auf der Biopsie /

Histologie, und zwar speziell auf der Einteilung der Biopsien nach den Marsh – Kriterien; letztere wurden zunehmend erst in der zweiten Hälfte der Untersuchungsperiode bei der damals erfolgten pathologischen Beurteilung berücksichtigt.

1.2.3 Untersuchungsmethodik der Studie

Wir haben von sämtlichen Patienten, die in der Universitätskinderklinik Münster im Zeitraum von 1990 bis 2001 mit Verdacht auf Zöliakie dünn darmbiopsiert wurden, die Daten zusammengestellt, die Biopsien erneut histologisch beurteilt und nach den Marsh – Kriterien eingeteilt sowie alle Patienten, bei denen die Zöliakie entweder noch unklar oder laut Akten widerlegt war, erneut kontaktiert, um weitere Diagnostik durchzuführen.

1.2.4 Fragestellungen der Studie

Folgende Fragestellungen lagen unserer Studie zugrunde:

1. Erhalten wir bei retrospektiver Betrachtung der nach 1990 dünn darmbiopsierten Patienten einen höheren Prozentsatz an Zöliakie – Diagnosen, wenn bei der Beurteilung der Dünndarmbiopsie die Marsh – Kriterien hinzugezogen werden?
2. Wieviele Marsh – Typen 1 und 2 sind unter den als unauffällig bewerteten Dünndarmbiopsien zu finden?
3. Wie ist die Indikationsstellung für die Biopsie zu bewerten – wurden ausreichend viele Fälle berücksichtigt ?
4. Kann die Diagnosestellung mit unseren diagnostischen Mitteln immer eindeutig erfolgen?
5. Gibt es Aspekte in der Diagnostik, die verbessert werden können ?

6. Ist der derzeitige Stand der Zöliakiediagnostik ein Goldstandard ?

1.2.5 Hypothesen der Studie

Unter Hinzuziehen der Marsh – Kriterien bei der Beurteilung der Dünndarmbiopsie lässt sich eine größere Anzahl an Zöliakiepatienten diagnostizieren, die sonst fälschlicherweise übersehen würden.

Bei Neueinteilung der Biopsien nach Marsh finden sich Marsh – Typ – 1 – und – 2 – Läsionen, die damals als unauffällig gewertet wurden.

1.2.6 Ziele der Studie

Die Dauer zwischen dem Beginn erster Symptome und der Stellung der Diagnose „Zöliakie“ ist in vielen Fällen lang. Studien haben gezeigt, daß der Median bei 5,4 Jahren liegt (121). Das ist zum einen ungünstig, da die Patienten oft einen langen Leidensweg bis zur Diagnosestellung erdulden müssen, zum anderen steigt mit zunehmender Dauer der Nichtbehandlung einer Zöliakie das Risiko für die Entstehung kurz – und langfristiger Komplikationen. Somit gilt es diese Zeit mit besseren diagnostischen Mitteln, einem gezielten Einsatz der ESPGHAN – Kriterien und einer größeren Sensibilisierung der Ärzte für diese Krankheit zu verkürzen.

Wir wollten mit dieser Studie die in den letzten Jahren durchgeführte Diagnostik anhand unseres Patientengutes kritisch überprüfen. Zudem wollten wir aufzeigen, wie die heutigen diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll und strukturiert ausgeschöpft werden können.

Unser Ziel war es nicht, die Sensitivität der Marsh – Kriterien zu ermitteln. Zu diesem Zweck ist unsere Patientenzahl deutlich zu niedrig, und es gibt außerdem die folgenden zwei geeigneteren Untersuchungsmethoden für eine Studie mit dieser Fragestellung:

1. Bei der Durchsicht der pathologischen Befunde ist uns aufgefallen, dass sehr oft die Diagnose „(chronische / unspezifische) Duodenitis“ gestellt wurde. Die histologischen

Kriterien für diese Diagnose umfassen eine „entzündliche Infiltration der Mukosa mit Veränderungen der Zottenarchitektur“ (98) und ähneln teilweise den Kriterien für eine Zöliakie.

Um nun die Sensitivität der Marsh – Kriterien zu prüfen, wäre es eine gute Methode, all diese Biopsien mit der Diagnose „(chronische / unspezifische) Duodenitis“ neu nach Marsh einzuteilen und zu prüfen, wie viele Zöliakiepatienten sich in diesem Patientengut finden.

2. Man hätte alle 112 Patienten, die auf unserer Liste mit „Verdacht auf Zöliakie“ aufgeführt waren, aber keine Dünndarmbiopsie erhalten haben und somit aus unserem endgültigen Patientengut ausgeschlossen waren, biopsieren und die Histologie nach den Marsh – Kriterien beurteilen können. Auf diese Weise hätte man prüfen können, wie viele Zöliakiepatienten sich in dieser Gruppe befinden.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Untersuchungskollektiv

2.1.1.1 Patientenliste

Aus dem Sekretariat der Universitätskinderklinik Münster haben wir eine Computerliste erhalten, in der alle Kinder aufgeführt waren, die zwischen dem 1. Januar 1990 und dem 16. Mai 2000 Patienten der Kinderklinik waren und unter der Diagnose „Verdacht auf Zöliakie“ oder „Zöliakie“ registriert worden sind. Die Anzahl der hier aufgeführten Patienten betrug 164.

2.1.1.2 Patientenauswahl : Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand der oben erwähnten Liste haben wir im Computerverzeichnis des Gerhard – Domagk – Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Münster geprüft, bei welchen Patienten mindestens eine Dünndarmbiopsie durchgeführt wurde. Alle nicht – biopsierten Patienten wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. Somit blieben von den 164 Patienten 52, die die Einschlusskriterien für unsere Studie erfüllten.

2.1.2 Art der Biopsie-Entnahme

Bis zum Jahr 1998 wurde eine Dünndarmsaugbiopsie mit der sog. „Watson – Kapsel“ durchgeführt. Unter Durchleuchtung wurde diese Kapsel im Duodenum plziert und mittels Sog wurden dann zwei bis drei Gewebeproben entnommen.

Nach Etablierung der endoskopischen Methode in der Universitätsklinik Münster wurde die Saugbiopsie jedoch zugunsten der Biopsieentnahme mittels Ösophagogastroduodenoskopie aufgegeben. Hierzu wird ein Endoskop vom Typ „Olympus GIF – V“ verwendet. In Vollnarkose werden unter Sicht mittels einer Endoskopiezange drei bis fünf Gewebeprobe von verschiedenen Stellen im Duodenum möglichst distal der Papilla duodeni major entnommen.

Vorteile dieser Methode gegenüber der Saugbiopsie bestehen darin, dass zum einen die Durchleuchtungszeit und somit die Strahlenbelastung für den Patienten wegfällt, und dass zum anderen der Untersucher die Schleimhaut direkt sehen und beurteilen kann und dadurch auch den Ort für die Gewebeprobeentnahme besser auswählen kann.

2.1.3 Patientenakten und klinische Befunde

Von allen Patienten unserer Studie lagen uns die entsprechenden ambulanten und / oder stationären Krankenakten vor, in denen Anamnesen, Untersuchungsergebnisse und Krankheitsverläufe dokumentiert waren.

2.1.4 Histologische Schnittpräparate und Gewebsblöckchen der Dünndarmbiopsien

Ebenfalls standen uns im Institut für Pathologie von allen bis auf einen Patienten histologische Schnittpräparate der Dünndarmbiopsien in HE – Färbung (Hämatoxylin – Eosin – Färbung) zur Verfügung. Lediglich das Präparat von einem Patienten mit gesicherter Zöliakie war nicht mehr auffindbar, so dass wir in diesem Fall nur auf einen schriftlichen Befund vom Institut für Pathologie zurückgreifen konnten.

Von den meisten Patienten (leider nicht von allen, bei denen wir es benötigt hätten) waren zudem in gepuffertem Formalin fixierte und dann in Paraffin gegossene Gewebsblöckchen vorhanden, die wir bei Bedarf zur erneuten Aufarbeitung und Färbung nutzen konnten.

2.2 Methoden

2.2.1 Studienablauf und Vorgehensweise

Zunächst haben wir alle Patientenakten studiert und die Symptome und Untersuchungsergebnisse nach folgenden Gesichtspunkten tabellarisch zusammengestellt:

- Größe und Gewicht im Verlauf
- Symptome (vor und nach Diät):
Im einzelnen waren dies: Durchfall / auffällige Stühle; Übelkeit / Erbrechen;
Müdigkeit / Schwäche; Wesensveränderung / Misslaunigkeit; Appetitverlust;
Meteorismus; Bauchschmerzen; Gedeihstörung; Obstipation; sonstige
Besonderheiten
- Vorerkrankungen
- Familienanamnese
- Ernährung; Zeiten glutenfreier Diät
- Blutuntersuchungen:
 - Zöliakie – Serologie im Verlauf (Vergleich vor und nach Diät)
 - Gesamt – IgA
 - Hämoglobin, Eisen, Ferritin, Transferrin
 - Sonstige auffällige Blutwerte
- Weitere Untersuchungen / Tests
- Histologischer Befund der Dünndarmbiopsie vom Gerhard – Domagk – Institut für Pathologie (Eine Beurteilung nach den Marsh – Kriterien wird auf ausdrücklichen Wunsch der Universitätskinderklinik seit 1997 vom Pathologie – Institut durchgeführt – allerdings nicht regelmäßig.)

Der zweite Schritt bestand im Ansehen der histologischen Schnittpräparate aller Dünndarmbiopsien und ihrer Neueinteilung nach den durch Oberhuber et al (1999) erweiterten Marsh – Kriterien (1992).

Anschließend haben wir mit allen Patienten, bei denen die Zöliakie nicht gesichert war bzw. als ausgeschlossen galt, erneut Kontakt aufgenommen. Diejenigen, die bereit waren, an unserer Studie teilzunehmen, wurden dann nochmals einbestellt, und wir haben eine erneute Anamnese, körperliche Untersuchung und Blutentnahme durchgeführt.

An Blutwerten wurden routinemäßig folgende Werte bestimmt:

- Großes Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten -, Leukozyten -, Thrombozytenzahl, Differentialblutbild)
- Eisenparameter (Eisen, Transferrin, Ferritin)
- Zöliakie – Serologie (IgG – Antigliadin – Antikörper, IgA – Antigliadin – Antikörper, IgA – Endomysium – Antikörper) sowie das Gesamt – IgA
- Kreatinin, Harnstoff
- GOT, GPT, AP, GGT, LDH
- Cholesterin
- Triglyceride
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Magnesium, Phosphat, Osmolalität)

Bei den Patienten, die unter Beschwerden litten, wurden außerdem noch folgende Parameter bestimmt, um einen besseren Einblick in die Resorptionseigenschaften und Aufschluß über eventuelle andere Ursachen für die Beschwerden zu erhalten:

- Lipase
- Amylase
- Glucose
- Immunglobuline
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Das weitere Vorgehen war dann spezifisch auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt. Bei den Patienten, bei denen nach den oben genannten Untersuchungen kein Verdacht mehr auf eine Zöliakie bestand, wurden keine weiteren Maßnahmen unternommen.

Bei den Patienten, bei denen die Zöliakie nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurde je nach Situation eine Verlaufskontrolle angeordnet, eine Gluten – Exposition begonnen oder aber eine erneute Biopsie durchgeführt. Im einzelnen ist dies im Ergebnisteil aufgeführt.

Zudem haben wir eine immunhistochemische Lymphozytenfärbung mit CD3 – und CD8 –Antikörpern bei den Patienten mit fraglicher Zöliakie durchgeführt, bei denen folgende Kriterien erfüllt waren:

1. In der HE – Färbung bestand ein Marsh – Typ 0 oder 1.
2. Die Zöliakie war nach der erneuten Kontaktaufnahme immer noch nicht sicher ausgeschlossen.
3. Das entsprechende Gewebsblöckchen befand sich noch im Archiv des Pathologie – Instituts.

Insgesamt waren diese Bedingungen bei 15 Patienten erfüllt.

Von einer Patientin wurden zwei verschiedene (zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommene) Biopsien gefärbt.

2.2.2 Immunhistochemie

Wir haben immunhistochemische Färbung der T – Lymphozyten mit CD3 – und CD8 – Antikörpern durchgeführt. Für die CD3 – Färbung wurde der polyklonale T – Cell – Antikörper Code – Nr. A0452 der Firma DAKO A/S Denmark verwendet. Die CD8 – Färbung wurde mit dem monoklonalen T – Cell clone C8/144B Code No. M7103 der Firma Dako durchgeführt. Kontrollgewebe für beide Färbungen war Tonsillengewebe.

Die Arbeitsschritte der CD3 – Färbung sehen im einzelnen folgendermaßen aus:

1. Die Schnitte werden über Nacht im Brutschrank bei 56°C getrocknet.

2. Am nächsten Morgen werden sie zweimal 10 Minuten lang in Xylol entparaffiniert.
3. Danach durchlaufen die Schnitte eine absteigende Ethanolreihe von 99 – prozentigem bis zu 50 – prozentigem Ethanol. Anschließend werden das Xylol bzw. das Ethanol in Aqua dest. herausgespült.
4. Danach gibt man die Schnitte in eine Küvette mit Citratpuffer und behandelt sie zweimal 15 Minuten in der Mikrowelle bei 250 Watt vor. Dabei werden die durch Eiweißvernetzung bedeckten Antigene demaskiert.
5. Im kalten Wasserbad werden die Schnitte abgekühlt.
6. Dann überträgt man sie in Aqua dest. – Küvetten, wo sie schließlich gefärbt bzw. markiert werden. Die Färbung wird am Ventana Nexes ICH – Gerät durchgeführt. Dort werden die Schnitte mit CD3 in einer Verdünnung von 1:200 beschichtet. (Verdünnungsmedium ist das „Antibodydiluent“ der Firma Ventana Medical Systems Tucson / Arizona).
Die Inkubationszeit des CD3 – Antikörpers auf den Schnitten beträgt 32 Minuten.
7. Mit dem Entwicklungsreagenz „DAB – Kit“ der Firma Ventana wird der Antigen – Antikörper – Komplex sichtbar gemacht.
8. Gegengefärbt wird automatisch mit einem speziellen Kit – internen Hämatoxylin. Anschließend erfolgt eine Bläuung mit einem ebenfalls Kit – internen Bläuungsreagenz.
9. Der Färbeablauf ist damit beendet, und die Schnitte werden abgespült.
10. Anschließend werden sie in Aqua dest. und über die aufsteigende Ethanolreihe (50 – bis 99 – prozentiges Ethanol) bis ins Xylol geführt.
11. Zum Schluß werden sie mit einem Eindeckmedium (Vitrocluol) eingedeckt.

Die Arbeitsschritte für die CD8-Färbung sehen bis auf zwei Änderungen genauso aus:

4. Die Vorbehandlung in der Mikrowelle beträgt 30 Minuten.
6. Die Verdünnung beträgt 1:40.

2.2.3 Bestimmung intraepithelialer Lymphozyten

Die zweifelsfrei intraepithelial gelegenen Lymphozyten wurden pro 100 Epithelzellen jeweils in mehreren Gesichtsfeldern ausgezählt.

2.2.4 Zöliakie – Serologie / Antikörperbestimmung

Im Rahmen der Zöliakie-Serologie wurden stets die IgG – Antigliadin – Antikörper, IgA –Antigliadin – Antikörper, IgA – Endomysium – Antikörper und das Gesamt – IgA (zum Ausschluß eines selektiven IgA – Mangels) bestimmt.

IgG – und IgA – Antigliadinantikörper wurden jeweils mit dem „Varelisa Gliadin – Antikörper – Testprinzip“ bestimmt (Pharmacia & Upjohn Diagnostics GmbH & Co. KG, Freiburg / Germany). Der Varelisa Gliadin – Antikörper – Assay ist ein indirekter nicht kompetitiver Enzym – Immunoassay zur individuellen qualitativen und quantitativen Bestimmung von Gliadin (IgA – beziehungsweise IgG –) – Antikörpern im Serum oder Plasma.

In diesem Assay wird als Festphase Gliadin verwendet. Im ersten Schritt binden die im Patientenserum vorhandenen spezifischen Gliadin – IgA – Antikörper beziehungsweise Gliadin – IgG – Antikörper an das Antigen.

In einem zweiten Schritt bindet der enzymmarkierte zweite Antikörper (Enzymkonjugat) an den zuvor gebildeten Antigen – Antikörper – Komplex. Die enzymmarkierten Antigen – Antikörper – Komplexe setzen ein zugegebenes Substrat zu einer gefärbten Lösung um.

Die Farbentwicklung des Chromogens ist abhängig von der im Komplex gebundenen Enzymkonjugatmenge und ist damit zu der gesuchten Antikörperkonzentration proportional.

Als Referenzwerte gelten Werte < 11 U / ml als negativ, 11 – 17 U / ml als grenzwertig und Werte > 17 U / ml als positiv.

Die IgA – Endomysiumantikörper wurden mittels indirektem Immunfluoreszenztest bestimmt (Biognost ® IFT, Bios GmbH Labordiagnostik, Gräfelfing / Germany).

2.2.5 Grundlage für die Interpretation der Ergebnisse

Grundlage für die Interpretation der Ergebnisse sind die ESPGHAN – Kriterien von 1990, allerdings erweitert um die Berücksichtigung subtilerer Dünndarmschleimhautläsionen im Sinne der Marsh – Kriterien.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten mit gesicherter Zöliakie

Bei 32 von 52 Patienten war die Diagnose Zöliakie laut Patientenakten und Befunden zum Zeitpunkt des Beginns unserer Studie bereits gesichert.

3.1.1 Anamnese / Symptome

Nach Auflistung der in den Patientenakten verzeichneten Symptome ergab sich folgende Verteilung, aufgezählt nach abnehmender Häufigkeit (s.a. Tabelle 2) :
Gewichtsverlust (67,7 %), Durchfall und / oder auffällige Stühle (61,3 %), Eisenmangel (61,3 %), Gedeihstörung (61,3 %), Bauchschmerzen (58,1 %), Meteorismus (54,8 %), Abgeschlagenheit (35,5 %), Wesensveränderung und Misslaunigkeit (35,5 %), Appetitlosigkeit (32,3 %) sowie Übelkeit (32,3 %).

Zu beachten ist, dass die Angaben sich bei dieser Auflistung nur auf 31 statt 32 Patienten beziehen, da bei einem Patienten (Nr. XV) keine Angaben über Symptome in der Akte verzeichnet waren.

Anmerkung:

Das Symptom „Gedeihstörung“ ist folgendermaßen definiert:

Eine Gedeihstörung liegt vor, wenn ein Abknicken der vom Kind etablierten Gewichts – und / oder Längenperzentile erfolgt und / oder wenn Körpergewicht bzw. Länge unterhalb der 3. Perzentile liegen (102).

Tabelle 2: Symptome:

Symptom	Prozentsatz	Patientenzahl
Gewichtsverlust	67,7 %	(21 / 31)
Durchfall und / oder auffällige Stühle	61,3 %	(19 / 31)
Eisenmangel	61,3 %	(19 / 31)
Gedeihstörung	61,3 %	(19 / 31)
Bauchschmerzen	58,1 %	(18 / 31)
Meteorismus / ausladendes Abdomen	54,8 %	(17 / 31)
Abgeschlagenheit	35,5 %	(11 / 31)
Wesensveränderung / Mißlaunigkeit	35,5 %	(11 / 31)
Appetitlosigkeit	32,3 %	(10 / 31)
Übelkeit	32,3 %	(10 / 31)

Von den 32 Patienten mit gesicherter Zöliakie litten zudem sechs Patienten an folgenden assoziierten bzw. zusätzlichen Erkrankungen:

Zweimal lag gleichzeitig ein Diabetes mellitus Typ I vor , ein Patient litt an einer Dermatitis herpetiformis Duhring, ein Patient hatte ein Ullrich – Turner – Syndrom, und wiederum bei zweien bestand ein selektiver IgA-Mangel (s.a. Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusätzliche Erkrankungen :

Erkrankung	Anzahl	Patientennummern
Diabetes mellitus Typ I	2	Nr. III, XV
Dermatitis herpetiformis Duhring	1	Nr. XXXI
Ullrich – Turner – Syndrom	1	Nr. VII
Selektiver IgA – Mangel	2	Nr. IX, XXXII

3.1.2 Ergebnisse der Zöliakie – Serologien

Für die verschiedenen Antikörper ergaben sich bei den 32 Patienten folgende Sensitivitäten:

Die IgG – Antigliadinantikörper (IgG – AGA) waren bei vier von 32 Patienten falsch – negativ, was einer Sensitivität von 87,5 % entspricht.

Acht von 32 Patienten wiesen falsch – negative IgA – Antigliadinantikörper (IgA – AGA) auf (darunter zwei Patienten mit selektivem IgA – Mangel), womit sich eine Sensitivität von 75 % ergibt.

Die IgA – Endomysiumantikörper (IgA – EMA) wurden bei zwei Patienten nicht bestimmt. Unter den restlichen 30 Fällen ergaben sich für drei Patienten falsch – negative Werte, was einer Sensitivität von 90 % entspricht.

Mit der Kombination von IgA – AGA und IgA – EMA hätte man drei von 32 Patienten nicht erkannt (Sensitivität 90,6 %), und zwar die zwei Patienten mit selektivem IgA – Mangel und denjenigen, bei dem eine Dermatitis herpetiformis Duhring vorliegt.

Die Kombination aller drei Antikörper schließlich ergab eine Sensitivität von 100 % (s.a. Tabelle 4).

Tabelle 4: Sensitivität der Zöliakie – Serologie:

Antikörper	Sensitivität	Besonderheiten / Bemerkungen
IgG – AGA	87,5 %	4 / 32 falsch – negativ
IgA – AGA	75 %	8 / 32 falsch – negativ
IgA – EMA	90 %	3 / 30 falsch – negativ (Wert wurde bei zwei Patienten nicht bestimmt)
IgA – AGA + IgA – EMA	90,6 %	3 / 32 falsch – negativ
IgG – AGA + IgA – AGA + IgA – EMA	100 %	

3.1.3 Histologische Befunde

Zunächst sind im folgenden die Befunde der Dünndarmbiopsien nach unserer Neueinteilung in die Marsh – Typen aufgeführt. Allerdings war bei einem Patienten das histologische Schnittpräparat nicht mehr auffindbar, so dass uns nur ein schriftlicher histologischer Befund vorlag. Bei zwei Patienten waren nur Biopsien vorhanden, die unter bereits begonnener glutenfreier Diät entnommen worden waren. Diese drei Patienten fehlen daher in unten genannter Aufstellung.

Für die restlichen 29 Patienten ergaben sich folgende Befunde:

Die Marsh – Typ – 1 – und Marsh – Typ – 2 – Läsion waren jeweils einmal vorhanden, wobei die Typ – 1 – Läsion bei dem Patienten vorlag, der eine Dermatitis herpetiformis Duhring hatte.

Bei einem Patienten fanden wir eine Dünndarmschleimhaut, die sowohl Typ – 2 – als auch Typ – 3 – Läsionen aufwies.

In 25 Fällen fanden wir Typ – 3 – Läsionen.

Ein Patient schließlich hatte eine Typ – 3 – bis Typ – 4 – Läsion.

Außerdem lagen uns von sechs Patienten zusätzliche Biopsien vor, die nach bekannten Diätfehlern bzw. schlechter Diät – Compliance entnommen worden waren. Alle sechs Patienten hatten unter normaler Kost eine Marsh – Typ – 3 – Läsion. Nach den Diätfehlern ergaben sich dann bei drei Patienten eine Marsh – Typ – 1 – Läsion, bei zweien eine Typ – 2 – Läsion und bei einer Patientin sogar eine Typ – 3 – Läsion, wobei diese Patientin insgesamt eine sehr schlechte Diät – Compliance aufwies.

Tabelle 5: Dünndarmläsionen, eingeteilt nach den Marsh – Kriterien:

Marsh – Typ	Anzahl	Bemerkungen
1	1	Dermatitis – herpetiformis –Duhring – Patient
2	1	
2 bis 3	1	
3	25	
3 bis 4	25	

Nach Diätfehlern:

Marsh – Typ	Anzahl	Bemerkungen
1	3	
2	2	
3	1	insgesamt schlechte Diät - Compliance

Tabelle 6:

Tabellenübersicht über die gesicherten Zöliakiefälle:

<i>Patienten-Nr.</i>	<i>IgG-AGA</i>	<i>IgA-AGA</i>	<i>IgA-EMA</i>	<i>IgA-Mangel</i>	<i>Marsh-Typ</i>
I	+	+	+	N	2-3
II	+ (vor Diät)	-	+	N	0 (unter GFD)
III	+	+	+	N	3c

IV	+	+	+	N	3c
V	+	+	+	N	3b
VI	+	+	+	N	?
VII	-	+	+	N	3
VIII	+	+	+	N	3b-c
IX	+	+	+	N	3b
X	+	+	+	N	3c
XI	+	+	+	N	3
XII	+	+	+	N	3c
XIII	+	+	+	N	3b
XIV	+	+	+	N	3c
XV	+	+	+	N	3c-4
XVI	+	+	+	N	3b-c
XVII	+	+	+	N	3b
XVIII	+	+	?	N	3c
XIX	+ (vor Diät)	-	?	J	0 (unter Diät)
XX	+	+	+	N	3b-c
XXI	+	+	+	N	3b-c
XXII	+	+	+	N	3a
XXIII	+	-	+	N	3a
XXIV	+	-	+	N	3b
XXV	+	-	+	N	3c
XXVI	+	+	+	N	3
XXVII	+	+	+	N	2
XXVIII	+	+	-	N	3b
XXIX	- (vor Diät)	-	+	N	3b (unter Diät, aber schlechte Compliance)
XXX	+ (vor Diät)	+	+	N	3b (unter Diät, aber schlechte Compliance)
XXXI	-	+	-	N	1
XXXII	+	-	-	J	3c

Erläuterung:

„GFD“ bedeutet „glutenfreie Diät“

3.1.4 Gegenüberstellung: damalige Histologiebefunde ↔ Neueinteilung nach Marsh

In der folgenden Übersichtstabelle (Tabelle 7) sind unsere nach den Marsh – Kriterien neu eingeteilten Befunde den Beurteilungen gegenübergestellt, die damals im Gerhard – Domagk – Institut für Pathologie verfaßt wurden. Aus der Tabelle ist auch ersichtlich, ob unsere neuen Ergebnisse mit den damaligen Ergebnissen übereinstimmen.

Es zeigt sich, dass Beurteilungsfehler nur bei vorliegenden Marsh – Typ – 0 –, – 1 – und – 2 – Läsionen unterlaufen sind, während die Typ – 3 – Läsionen alle richtig diagnostiziert wurden.

Tabelle 7:

Patienten Nummer	Jahr	Neueinteilung Marsh-Typ	Damalige Beurteilung	Übereinstimmung ?
I	1997	2 & 3	Marsh-Typ teils 2, teils 3	Ja
II	1994	0 (Diät)	Normale Schleimhaut	Ja
III	1999	3c	Weitgehende Zottenatrophie	Ja
IV	1997	3c	Komplette Schleimhautatrophie	Ja
V	11/1995	3b	Fast vollständiger Zottenschwund	Ja
	8/1995	1 (Diät)	Normale Schleimhaut ohne Hinweis auf Zöliakie	Nein
VI	1994		Totale Zottenatrophie	
VII	1998	3	Marsh-Typ 3	Ja
VIII	1999	3b-c	Marsh-Typ 3	Ja
IX	1993	3b	Partielle Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
X	1994	3c	Ausgeprägte Zottenatrophie	Ja

XI	1998	3	Marsh-Typ 3	Ja
XII	1998	3c	Totale Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
XIII	1997	3b	Marsh-Typ 3	Ja
XIV	1995	3c	Fast vollständige Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
XV	1999	3c-4	Komplette Zottenatrophie	Ja
XVI	1996	3b-c	Partielle Zottenatrophie	Ja
	1991	0	Normale Zotten	Ja
XVII	1994	3b	Partielle Zottenatrophie, IEL-Zunahme Regelrechter Zottenaufbau, nur vereinzelt Lymphozyten	Ja
	1994	1 (Diät)		Nein
XVIII	1995	3c	Subtotale bis totale Zottenatrophie	Ja
XIX	1994	0 (Diät)	Normale Schleimhaut	Ja
XX	1996	3b-c	Ausgeprägte Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
XXI	1997	3b-c	Fast vollständiger Zottenschwund mit IEL-Zunahme	Ja
XXII	1998	3a	z.T. Zottenatrophie	Ja
XXIII	1993	3	Zottenatrophie	Ja
XXIV	1994	1 (Diätfehler)	IEL-Zunahme Fast vollständige Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
	1993	3b		Ja
XXV	1994	2 (Diätfehler)	Regelrechter Zottenaufbau, vereinzelt IEL Fast vollständige Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Nein
	1993	3c		Ja
XXVI	1998	3	Vollständige Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
XXVII	1999	2	Marsh-Typ 2	Ja
XXVIII	1994	3b	Partielle Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja
XXIX	1993	3b	Partielle Zottenatrophie	Ja
XXX	1993	3b	Zottenatrophie	Ja
XXXI	1997	1	Marsh-Typ 1	Ja
XXXII	1997	3c	Komplette Zottenatrophie mit IEL-Zunahme	Ja

3.1.5 Vergleich: Schwere der Symptome ↔ Schweregrad der Dünndarmläsion

Bei 27 von 30 Patienten mit Marsh – Typ – 3 – Läsion bestanden typische gastrointestinale Symptome („klassische“ Zöliakiefälle). Drei Patienten hingegen hatten trotz einer Typ – 3 – Läsion kaum oder gar keine typischen gastrointestinalen Symptome: Eine Patientin (Patientin mit einem Ullrich – Turner – Syndrom) ist bei völligem Fehlen von Symptomen nur durch eine positive Serologie aufgefallen (*klinisch silente* Zöliakie). Ein zweiter Patient (gleichzeitig Diabetes – mellitus – Typ – 1 – Patient) zeigte nur Abgeschlagenheit und einen Eisenmangel, und die dritte Patientin wies lediglich Abgeschlagenheit, ab und zu leichte Bauchschmerzen und eine Wesensveränderung auf (beides *oligosymptomatische* Fälle).

Des Weiteren gab es jeweils einen Patienten mit Marsh – Typ – 1 – und Typ – 2 – Läsion, die beide typische gastrointestinale Symptome aufwiesen.

3.1.6 Vergleich: Serologie ↔ Schweregrad der Dünndarmläsion

Der Patient mit der Marsh – Typ – 3 – bis – 4 – Läsion hatte positive IgA – AGA und IgA – EMA bei negativen IgG – AGA.

Von den 25 Patienten mit Marsh – Typ – 3 – Läsion war bei allen mindestens einer der drei Werte positiv. Lag ein selektiver IgA – Mangel vor, so waren stets die IgG – AGA positiv. (Bei 20 Patienten waren alle drei Werte positiv, bei fünf Patienten nur IgG – AGA und IgA – EMA, bei zwei Patienten nur IgA – AGA und IgA – EMA, bei den zwei Patienten mit selektivem IgA – Mangel nur die IgG – AGA, bei einem Patienten nur die IgA – AGA und bei einem weiteren Patienten nur die IgA – EMA.)

Bei dem Patienten mit der Marsh – Typ – 2 – bis – 3 – Läsion waren alle drei Werte positiv, ebenso bei dem Patienten mit Marsh – Typ – 2 – Läsion.

Der Patient mit der Marsh – Typ – 1 – Läsion hatte positive IgG – AGA und IgA – AGA bei negativen IgA – EMA.

3.2 Patienten mit fraglicher Zöliakie

Bei 20 von 52 Patienten war die Diagnose Zöliakie zu Beginn unserer Studie laut Patientenakten fraglich oder galt als ausgeschlossen.

3.2.1 Anamnese / Symptome vor Studienbeginn

Von den Patienten waren in den Krankenakten folgende Symptome verzeichnet (aufgeführt nach abnehmender Häufigkeit) (siehe auch Tabelle 8):

Durchfall und / oder auffällige Stühle (90 %), Bauchschmerzen (65 %), Gedeihstörung (40 %), Meteorismus (40 %), Gewichtsverlust (35 %), Appetitlosigkeit (35 %), Übelkeit (30 %), Eisenmangel (25 %), Wesensveränderung und Misslaunigkeit (15 %) sowie Abgeschlagenheit (10 %).

Tabelle 8: Symptome vor Studienbeginn:

Symptom	Prozentsatz	Patientenzahl
Durchfall und / oder auffällige Stühle	90 %	(18 / 20)
Bauchschmerzen	65 %	(13 / 20)
Gedeihstörung	40 %	(8 / 20)
Meteorismus	40 %	(8 / 20)
Gewichtsverlust	35 %	(7 / 20)
Appetitlosigkeit	35 %	(7 / 20)
Übelkeit	30 %	(6 / 20)
Eisenmangel	25 %	(5 / 20)
Wesensveränderung / Mißlaunigkeit	15 %	(3 / 20)
Abgeschlagenheit	10 %	(2 / 20)

Zusätzlich zum Verdacht auf Zöliakie bestanden folgende assoziierte oder zusätzliche Erkrankungen:

Eine Patientin litt an einem Krampfleiden, in vier Fällen bestand ein selektiver IgA – Mangel, in zwei Fällen lag ein transienter selektiver IgA – Mangel vor, eine Patientin litt an einer Immunthrombozytopenie und eine an einem Common Variable Immunodeficiency Syndrom (CVID) (siehe auch Tabelle 9).

Tabelle 9: Zusätzliche bzw. assoziierte Erkrankungen:

Erkrankung	Anzahl	Patientennummern
Krampfleiden	1	Nr. II
Selektiver IgA – Mangel	4	Nr. II, V, IX, X
Transienter selektiver IgA – Mangel	2	Nr. VII, XI
Immunthrombozytopenie	1	Nr. XIII
Common Variable Immuno – deficiency Syndrom (CVID)	1	Nr. XII

3.2.2 Ergebnisse der Zöliakie – Serologien und Histologien (in HE – Färbung und immunhistochemischer Färbung)

In der nun folgenden Tabelle (Tabelle 10) sind für alle fraglichen Zöliakiepatienten die Ergebnisse der Zöliakie – Serologien sowie die der Dünndarmbiopsien (und zwar sowohl in Hämatoxylin – Eosin – Färbung als auch – soweit vorhanden – in immunhistochemischer Färbung mit CD3 – und CD8 – Antikörpern) aufgeführt.

Erläuterungen:

„-“ bedeutet negatives Ergebnis

„+“ bedeutet positives Ergebnis

„(+“ bedeutet „schwach – positiver / im Grenzbereich liegender Wert“.

Die Angabe „unter Diät“ kennzeichnet die unter glutenfreier Diät entnommenen Biopsien.

Der Zusatz „unter Belastung“ kennzeichnet die Biopsien, die bei Patienten entnommen wurden, die nach einer gewissen Zeitlang glutenfreier Diät dann wieder eine normale Kost zu sich genommen haben.

Tabelle 10:

Pat.- Nr.	IgG- AGA	IgA- AGA	IgA- EMA	IgA- Mangel	Datum	Marsh-Typ in Biopsie		Marsh-Typ in Immunhisto- chemie
						Datum	Text	
I	(+)	-	-	Nein	01/95	02/95	subtotale Zottenatrophie 0 (unter Diät) 0 (unter Belastung) 0 (unter Belastung)	
					08/96	03/97		
					08/98			
	-	-	-	Nein	10/00			
II	-	-	-	Ja	01/97	01/97	2 (bei glutenarmer Ernährung / Tee und Säuglingsgläschen)	
	+	-	?	Ja	04/98			

III	-	-	-	Nein	08/96	8/96	0	
	-	-	-	Nein	11/00	12/97	0	
IV	-	-	-	Nein	12/91	12/91	subtotale Zottenatrophie	
	(+)	-	-	Nein	05/97	11/93	0 (unter Belastung)	
	+	-	-	Nein	10/00	12/97	0 (unter Belastung)	12/97 => 0
V	(+)	-	-	Ja	01/00	04/00	0	04/00 => 0
	-	-	-	Ja	10/00* (*unter Diät)			
VI	+	+	-	Nein	12/92	04/93	0 (Belastung seit 3 Wochen)	
VII	+	-	-	Ja	10/97	12/97	0 ? (tangential geschnitten)	
	-	-	-	Nein	12/00 => transienter IgA-Mangel	12/00	0 (unter Belastung)	12/00 => 0
VIII	+	-	-	Nein	06/98	09/98	herdf. Zottenverkürzung	
	-	-	-	Nein	12/00	10/99	0 (unter Diät)	10/99 => 0
IX	-	-	-	Ja	01/96	4/01	0 (unter Belastung)	04/01 => 1
	+	-	-	Ja	10/00	01/97	0	01/97 => 0
X	-	-	-	Ja	08/94	08/94	1 (unter Belastung)	
	-	-	-	Ja	12/00	1998	0 (unter Belastung)	1998 => 0? (Präparat zerstückelt)
XI	(+)	-	-	Ja	01/93	1/94	0	
	-	-	-	Nein	11/00 => transienter IgA-Mangel			
XII	(Patientin hat CVID !)					1991	3b	
						1994	0-1	94 => 0?/1? (Präparat zerstückelt)
XIII	-	-	-	Nein	10/92	10/92	0 (unter Belastung)	10/92 => 0
	-	-	-	Nein	02/01			
XIV	-	-	-	Nein	03/97	1991	0	

XV	-	-	-	Nein	10/99*	10/99	0 (unter Diät)	
XVI	(+)	-	-	Nein	04/93	03/90	0 (Belastung seit einer Woche)	06/93 => 0
	-	-	-	Nein	02/01	06/93	0 (unter Belastung)	
XVII	+	-	-	Nein	08/93	06/96	0 (unter Belastung)	10/00 => 0
	-	-	-	Nein	04/00	10/00	0 (unter Belastung)	
XVIII	+	-	+	Nein	08/91	01/98	1 (nach nur 5 Tagen Glutenbelastung)	01/98 => 0
	-	-	-	Nein	*01/98			
XIX	(+)	(+)	(+)	Nein	11/94	11/94	0 (unter Diät, aber nach bekannten Diätfehlern)	11/94 => 0
XX	-	-	-	Nein	03/97	04/97	0 (unter Diät)	04/97 => 0
	-	-	-	Nein	03/98			

3.2.3 Gegenüberstellung: Damalige Histologiebefunde ↔ Neueinteilung nach

Marsh

Tabelle 11:

Patienten-Nummer	Jahr	Neueinteilung Marsh-Typ	Damalige Beurteilung
I	1996	0	Geringe chron., gering aktive Duodenitis; kein Anhalt für Zöliakie
	1997	0	Diskrete chron. uncharakterist. Entz.; kein Hinweis für Zöliakie
	1998	0	Kein Hinweis für Zöliakie
II	1997	2	2

III	1996	0	0
	1997	0	0
IV	1997	0	Geringe chron. uncharakterist. Duodenitis, regelhafte Zotten
V	2000	0	1
VI	1993	0	Geringgrad. chron. Duodenitis, morphologisch kein Hinweis für Zöliakie
VII	1997	0 (tangentialer Schnitt)	Geringe chron. Duodenitis mit partieller Zottenatrophie => vereinbar mit Sprue
VIII	1999	0 oder 1 ?	Geringe chron. uncharakterist. Entzündung
IX	1997	0	keine Schleimhautatrophie
X	1994	1	Normale Zottenstruktur bei geringer chron. uncharakterist. Entzündung
XI	1994	0	Normale Dünndarmschleimhaut
XII	1994	0 oder 1 ?	Diskrete chron. uncharakteristische Duodenitis
XIII	1992	0	Einzelne geringfügig verplumpte und verkürzte Zotten, passend zu minimalem Residualzustand bei Zöliakie
XIV	1995	0	Regelrechte Dünndarmschleimhaut
XV	1999	0	Geringe chron. Duodenitis, mit grenzwertig erhöhter IEL-Zahl
XVI	1993	0	Geringgradig ausgeprägte chronische Duodenitis
XVII	1996	0	Regelrechte Dünndarmschleimhaut
XVIII	1998	1 (nach Immunhistochemie 0)	1
XIX	1994	0	Unauffällige Dünndarmschleimhaut
XX	1997	0	Unauffällige Dünndarmschleimhaut

Es zeigt sich auch in dieser Übersicht (wie schon bei den gesicherten Zöliakiepatienten), dass Beurteilungsfehler bei der Differenzierung zwischen den milden Läsionen (hier Marsh – Typen 0 und 1) verhältnismäßig häufig vorkommen.

In dieser Übersicht wird zudem deutlich, wie wenig aussagekräftig die Bezeichnung „unspezifische chronische Duodenitis“ ist. Sie wurde hier sowohl bei Marsh – Typ – 1 – als auch bei Typ – 2 – Läsionen verwendet.

3.2.4 Vergleich: Serologie ⇔ Schweregrad der Dünndarmläsion

Bei drei Patienten lag eine subtotale bzw. herdförmige Zottenatrophie vor. Einer dieser drei Patienten wies komplett negative Antikörper auf, der zweite nur positive IgG – AGA und der dritte nur schwach – positive IgG – AGA. Einen selektiven IgA – Mangel hatte keiner dieser Patienten.

Der Patient mit der Marsh – Typ – 2 – Läsion hatte komplett negative Antikörper bei vorliegendem IgA-Mangel.

Die zwei Patienten mit Marsh – Typ – 1 – Läsion wiesen ebenfalls eine negative Serologie auf, wobei ein Patient einen selektiven IgA – Mangel hat.

Dieser Vergleich gibt einen Hinweis darauf, dass scheinbar die Serologie mit dem Schweregrad der Mukosaläsion korreliert. Einen Beweis können wir jedoch aufgrund der viel zu niedrigen Patientenzahl für diese Vermutung nicht liefern.

3.2.5 Darstellung der Krankheitsverläufe bei den einzelnen Patienten

Bei den 20 Patienten mit fraglicher Zöliakie war die initiale Diagnosestellung mit den uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln (Klinik, Serologie und Dünndarmbiopsie) schwierig. Aus dem Grund benötigten wir eine längere Verlaufsbeobachtung, die wir im folgenden ausführlich darstellen möchten.

Patient I, männlich, *2.8.92:

Bei diesem Patienten wurden 1995 Durchfälle, leichter Meteorismus und eine Gedeihstörung (Gewicht 3. Perzentile / Länge unter der 3. Perzentile) bei leicht erhöhtem IgG – AGA und einer subtotalen Zottenatrophie beschrieben. Daraufhin hielt er für eineinhalb Jahre eine glutenfreie Diät ein, unter der sich die beschriebenen Symptome besserten. Die IgG – AGA und der histologische Befund normalisierten sich. Bei einer erneuten Belastung ab Mitte 1997 traten aber weder klinische Symptome noch eine auffällige Serologie oder Histologie (August 1998: Marsh – Typ 0) auf. Auch bei Wiedereinbestellung durch uns im Rahmen der Studie hatte der Patient keinerlei Beschwerden und eine unauffällige Serologie, so daß wir die Zöliakie zur Zeit als ausgeschlossen ansehen. Eventuell liegt hier eine transiente Zöliakie mit sekundärer Toleranzentwicklung vor.

Patient II, weiblich, *18.7.1995:

Die Patientin wies in den ersten zwei Lebensjahren eine massive Dystrophie und Gedeihstörung (Gewicht und Länge unter der 3. Perzentile; Gewichtsstagnation ab dem sechsten Lebensmonat) bei ausgeprägter Fehl – und Mangelernährung auf (sie erhielt bis 1997 nur Tee und Säuglingsgläschen). Um eine Zöliakie auszuschließen, wurden im Januar 1997 eine Zöliakie – Serologie sowie eine Dünndarmbiopsie durchgeführt. Die Serologie ergab negative Antikörper bei allerdings bestehendem IgA – Mangel. In der Biopsie wurde ein Marsh – Typ 2 diagnostiziert, wobei zu beachten ist, dass die Patientin damals nur Tee und Säuglingsgläschen, also eine sehr *glutenarme* Ernährung, erhalten hat, was vermutlich dazu geführt hat, dass die Läsion nicht so stark ausgeprägt war. Bei glutenreicherer Kost hätte man wahrscheinlich eine Marsh – Typ – 3 – Läsion gefunden (dieser Zusammenhang zwischen Menge an zugeführtem Gluten und Schweregrad der Dünndarmläsion ist in mehreren Studien nachgewiesen worden [s.a. Einleitungs – und Diskussionsteil]). Der Befund hat damals zu keinerlei weiteren Konsequenzen geführt.

Nachdem die Eltern ihrer Tochter laut Patientenakte nach eingehender Ernährungsberatung eine ausgewogenere Kost zukommen ließen, besserte sich die

Dystrophie, und die Patientin nahm an Gewicht allmählich zu. Ob allerdings diese Kost viele glutenhaltige Produkte enthielt, war für uns nicht mehr in Erfahrung zu bringen. An weiteren Krankheiten bestehen bei ihr eine statomotorische und mentale Entwicklungsretardierung sowie ein generalisiertes Krampfleiden unklarer Ursache. Erwähnt werden sollte außerdem, dass die sozialen Familienverhältnisse äußerst schwierig sind.

Im April 1998 befand sich die Patientin stationär in der Universitätskinderklinik Münster wegen einer megaloblastären Anämie unklarer Genese. Während dieses stationären Aufenthaltes fiel auf, dass sie einen reichlich frequenten Stuhlgang mit fünf bis sechs Stühlen pro Tag hatte, wodurch nochmals der Verdacht auf eine Zöliakie entstand. Daraufhin wurde eine Zöliakie – Serologie durchgeführt, die positive IgG – AGA bei negativen IgA – Antikörpern und einem weiterhin bestehenden IgA – Mangel ergab. Nach diesem stationären Aufenthalt ist die Patientin nicht mehr in der Universitätskinderklinik Münster in Behandlung gewesen, so dass uns keine Berichte über den weiteren Verlauf vorlagen.

Im Rahmen unserer Studie haben wir dann versucht, Kontakt mit der Familie aufzunehmen, was sich jedoch aus verschiedenen hier nicht näher auszuführenden Gründen äußerst schwierig gestaltete. Über die jetzt behandelnde Klinik konnten wir schließlich doch einige aktuelle Angaben bekommen. Die Patientin befindet sich aufgrund ihres Anfallsleidens, dessen Ursache immer noch nicht geklärt werden konnte, in regelmäßiger medizinischer Behandlung. Die statomotorische und mentale Entwicklungsretardierung besteht weiterhin. Zudem war sie im Juli 2001 zur Abklärung einer Dystrophie in stationärer Behandlung. In der dort durchgeführten Zöliakie-Serologie zeigten sich leicht positive IgG – AGA. Die Werte für die IgA – AGA und IgA – EMA wurden uns leider nicht mitgeteilt. Gleiches gilt für das Gesamt – IgA. Es ist jedoch anzunehmen, dass der damals vorhandene IgA – Mangel immer noch besteht. Eine Dünndarmbiopsie wurde als „Duodenitis mit geringer Störung der Zottenarchitektur“ befundet. Wir haben darum gebeten, uns die Biopsieblöcke zur weiteren Beurteilung zuzusenden. Dabei ergab sich in der HE – Färbung eine Marsh – Typ – 1 – Läsion. Daraufhin haben wir um ein Ernährungsprotokoll der Patientin gebeten, um herauszufinden, ob sie sich glutenarm ernährt hat, was bei anzunehmender Zöliakie erklären würde, dass nicht eine schwerere Läsion vorgelegen hat. Leider haben

wir dies nicht erhalten. Nach Ansicht der betreuenden Ärzte dort ist die Diagnose Zöliakie ausgeschlossen, und wir haben leider keine Möglichkeit, weitere diagnostische Schritte zu unternehmen.

Nach dem heutigen Stand der Diagnostik (ESPGHAN, erweitert um mildere Dünndarmbefunde) erfüllt das Kind die Kriterien der Zöliakie (Symptomatik plus Marsh – Typ – 2 – Läsion im Jahre 1997), aber in diesem zweiten diagnostischen Schritt konnte die Zöliakie leider nicht bewiesen werden, da nur noch eine Marsh – Typ – 1 – Läsion vorlag . Eventuell ist eine *glutenarme* Ernährung der Grund dafür, dass sich in der letzten Biopsie lediglich eine Typ – 1 – Läsion ergeben hat. Da wir jedoch das Ernährungsprotokoll nicht erhalten haben, können wir keine sichere Aussage darüber treffen.

Fest steht jedoch, dass die Patientin an einem Anfallsleiden unklarer Ursache leidet, und es gibt mittlerweile mehrere Studien, in denen eine Assoziation der Zöliakie mit unklaren neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte (15, 45, 48, 49, 50, 51, 77, 78, 137). Somit zählt die Patientin zu einer Risikogruppe (weitere Ausführungen siehe Diskussionsteil).

*Patient III, weiblich, *25.5.79:*

Die Patientin klagte seit einer 1994 im Urlaub auf Sri Lanka durchgemachten Gastroenteritis über rezidivierende dünne Stühle ohne Blut – und Schleimbeimengungen sowie eine deutliche Gewichtsabnahme und Magenkrämpfe. Die Beschwerden wurden im Jahr 1996 noch heftiger, 1997 kam außerdem Erbrechen dazu. Zusätzlich wurde sie 1996 an einer paramesenterialen Hernie operiert, wonach aber die Symptome nur für eine kurze Zeit verschwunden waren und dann verstärkt wieder auftraten. Einen Hinweis auf ein Hernienrezidiv gab es nicht. Auch konnte kein Nachweis von pathogenen Darmerregern, Parasiten oder Kryptosporidien im Stuhl erbracht werden. Zöliakie – Serologie und Dünndarmbiopsie waren unauffällig. Therapeutisch wurden Motilitätsregler verabreicht. Eine glutenfreie Diät wurde zu keiner Zeit durchgeführt.

Bei der Wiedereinbestellung der Patientin im November 2000 teilte sie uns mit, daß sie gelegentlich Durchfall, Übelkeit, nach dem Essen Magenkrämpfe und Sodbrennen habe,

als Ursache aber inzwischen eine chronische Magenschleimhautentzündung und eine Refluxstörung festgestellt worden seien, die mit Tabletten (Omeprazol) behandelt werden. Wir kontrollierten nochmals die Blutwerte inklusive der Zöliakie – Serologie, wobei alles im Normbereich lag. Unter Berücksichtigung der bekannten anderen Ursache für die Beschwerden konnten wir somit die Diagnose Zöliakie ausschließen.

Patient IV, männlich, *10.9.85:

Seit Anfang 1991 klagte der Patient zunehmend über Durchfall, Bauchschmerzen, voluminöse und zum Teil breiige Stühle sowie Meteorismus. Eine Dünndarmbiopsie im Dezember 1991 zeigte eine subtotale Zottenatrophie bei negativer Serologie, woraufhin eine glutenfreie Diät angeordnet wurde, unter der sich die Beschwerden besserten. Nach 18 Monaten wurde eine Glutenbelastung durchgeführt, unter der zunächst keine Symptome auftraten. Die Dünndarmbiopsie vier Monate später war unauffällig. Seit 1996, also ca. drei Jahre nach Wiedereinführung normaler Kost, setzten jedoch wieder zum Teil breiige Stühle ein. Die körperliche Entwicklung war aber gut, und Dünndarmbiopsie und Serologie blieben unauffällig. Bei Wiedervorstellung im Rahmen unserer Studie im Oktober 2000 hatte der Patient keinerlei Symptome mehr bei gutem Gedeihen (Gewicht zwischen 25. und 50. Perzentile, Länge 75. Perzentile). Lediglich die IgG – AGA waren leicht erhöht. Nachdem sich der Marsh – Typ 0 der Biopsie von 1997 nochmals in der immunhistochemischen Nachfärbung bestätigte, sehen wir die Zöliakie zur Zeit als ausgeschlossen an.

Patient V, männlich, *26.9.93:

Seit dem zweiten Lebensjahr bestanden dünne Stühle, Bauchschmerzen, eine Gedeihstörung (Gewicht: Abfall von der 50. auf die 10. Perzentile, Länge: Abfall von der 50. auf unter die 25. Perzentile) und erhöhte Infektanfälligkeit. Im Januar 2000 ergab eine Zöliakie – Serologie leicht erhöhte IgG – AGA bei gleichzeitig vorliegendem selektivem IgA – Mangel. Es wurde daraufhin im April 2000 eine Biopsie durchgeführt, die vom Gerhard – Domagk – Institut für Pathologie als Marsh – Typ 1 befundet wurde.

Aufgrund dieser serologischen und histologischen Befunde und dem erhöhten Risiko für Zöliakie bei selektivem IgA – Mangel wurde eine glutenfreie Diät angeordnet. Bei erneuter Befundung der Biopsie im Rahmen unserer Studie stellte sich jedoch heraus, daß nicht ein Marsh – Typ 1, sondern ein Typ 0 vorlag, was sich nochmals in der immunhistochemischen Färbung bestätigte. Trotzdem wird nun die Diät erst einmal fortgeführt, da sich darunter sowohl die Symptome gebessert als auch die IgG – AGA normalisiert haben. Eine Belastung war eigentlich nach zwei Jahren Diät geplant, aber die Eltern möchten damit noch einige Zeit warten, so dass im Rahmen dieser Arbeit leider keine endgültige Aussage über die Diagnose Zöliakie getroffen werden kann.

Patient VI, männlich, *25.8.91:

Seit Zufütterung von Beikost zur Muttermilch im fünften Lebensmonat bestanden wechselnd Durchfälle und Obstipation, starke Bauchschmerzen sowie eine Gedeihstörung (Gewicht: Abfall von der 75. auf > 3. Perzentile, Länge: Abfall von der 75. auf die 10. – 25. Perzentile). Die Serologie im Dezember 1992 ergab positive IgG – AGA und IgA – AGA bei negativen IgA – EMA und normalem Gesamt – IgA. Ohne eine Biopsie durchzuführen, wurde daraufhin mit einer glutenfreien Diät begonnen. Darunter besserten sich die Beschwerden nur teilweise, aber der Patient hat die Diät auch nicht konsequent eingehalten. Nach vier Monaten Diät hat er dann bereits wieder eine Belastung begonnen. Eine nur drei Wochen später durchgeführte Biopsie ergab einen Marsh – Typ 0. Seitdem ißt der Patient normal. Die Eltern waren bei telefonischer Kontaktaufnahme durch uns nicht bereit, noch einmal zur Wiedervorstellung zu kommen. Die Mutter sieht die Diagnose Zöliakie als ausgeschlossen an, da keine Symptome mehr bestehen und ihren Angaben zufolge auch die letzten auswärts durchgeführten Serologien negativ waren.

Patient VII, männlich, *5.4.96:

Seit Juni 1997 bestanden rezidivierende Durchfälle, Meteorismus und ein Eisenmangel. Die Serologie im Oktober 1997 ergab positive IgG – AGA bei bestehendem selektivem

IgA – Mangel. Zwei Monate später erfolgte eine Biopsie, die einen fraglichen Marsh – Typ 0 zeigte, da das Präparat tangential geschnitten und somit nicht sicher beurteilbar war. Des Weiteren wurden eine Kuhmilchprotein – Intoleranz und eine Sojaprotein – Intoleranz festgestellt. Trotzdem wurde eine glutenfreie Diät durchgeführt, die zunächst nur eine partielle Besserung bewirkte, in Kombination mit einer kuhmilchfreien Ernährung dann aber eine deutliche Besserung der Symptome herbeiführte. Seit Mai 2000 macht der Patient eine Glutenbelastung bei weiterhin Kuhmilch – und Soja – freier Ernährung, worunter bisher keine Symptome aufgetreten sind. Die Längenwachstumskurve des Patienten verläuft seit dem vollendeten ersten Lebensjahr perzentilenparallel entlang der 10. Perzentile, die Gewichtskurve entlang der 3. Perzentile. Beide sind weder durch die glutenfreie Diät noch durch die jetzige Glutenbelastung beeinflusst worden. Zöliakie – Serologie und Biopsie im Dezember 2000 waren unauffällig, wobei der selektive IgA – Mangel ebenfalls nicht mehr bestand. Der gesamte Verlauf ist insgesamt nicht eindeutig. Differentialdiagnostisch kommt eine Nahrungsmittelallergie in Frage. Das weitere Procedere sieht so aus, daß die Glutenbelastung fortgesetzt werden soll und zwei Jahre nach der letzten Kontrollbiopsie, das wäre also im Dezember 2002 eine erneute Biopsie entnommen wird. Zwischenzeitlich werden regelmäßig Zöliakie – Serologien abgenommen. Falls die Antikörper positiv werden und / oder Symptome auftreten, wäre dies eine Indikation für eine frühere Biopsie.

Patient VIII, weiblich, *15.9.95:

Bei der Patientin traten Anfang des Jahres 1998 stark rezidivierende Durchfälle, Appetitlosigkeit, starker Meteorismus, Bauchschmerzen und eine Gedeihstörung auf (Gewicht: Abfall von > 50. auf < 10. Perzentile, Länge: Abfall von der 50. auf die 10. Perzentile). Eine Zöliakie – Serologie im Juni 1998 ergab erhöhte IgG – AGA bei normalen IgA – AGA und IgA – EMA sowie normalem Gesamt – IgA. Im September des Jahres wurde eine Dünndarmbiopsie durchgeführt, die eine herdförmige Zottenverkürzung zeigte. Daraufhin begann die Patientin mit einer glutenfreien Ernährung, worunter sich insgesamt eine klinische Besserung sowie eine

Gewichtszunahme einstellten. Eine Kontrollbiopsie ein Jahr später zeigte eine komplette Regeneration der Dünndarmschleimhaut unter der Diät. Was jedoch trotz Diät weiterhin bestehen blieb, waren ein Meteorismus mit weit ausladendem Abdomen und Bauchschmerzen. Dies führte schließlich dazu, im September 2000 eine Glutenbelastung zur Überprüfung der Diagnose zu beginnen. Bereits einen Monat nach Auslassen der Diät stellten sich typische Beschwerden wie breiige Stühle, häufig auch Übelkeit und Erbrechen sowie Übellaunigkeit ein. Zudem verstärkte sich der Meteorismus. Eine Zöliakie – Serologie nach drei Monaten fiel jedoch normal aus, und nach sechs Monaten besserten sich plötzlich die Symptome spontan. Auch das körperliche Gedeihen war unter normaler Kost gut, die Patientin nahm an Größe und Gewicht zu (Gewicht 25. Perzentile, Länge 10. Perzentile). Im April 2001, also sechs Monate nach Auslassen der Diät, wurde eine Biopsie entnommen, die in der HE – Färbung wie ein Marsh – Typ 0 erschien, sich dann aber in der immunhistochemischen Färbung als Marsh – Typ 1 herausstellte. Im September 2001 stellte sich die Patientin nochmals vor. Sie litt weiterhin unter einem starken Meteorismus, aber ansonsten ging es ihr sehr gut. Die Serologie war weiterhin negativ bei normalem Gesamt – IgA. Aufgrund des nicht eindeutigen Verlaufs soll die Patientin sich nun erst einmal weiter gliadinhaltig ernähren. Nach zwei Jahren soll sie dann erneut biopsiert werden bzw. früher, wenn erneut Symptome auftreten und / oder die Zöliakie – Serologie positiv wird. Der Ausgang dieses Falls bleibt also noch offen. Der weitere Verlauf und eine nochmalige Biopsie werden dann über die Diagnose entscheiden.

*Patient IX, männlich, *17.10.93:*

Nach dem Abstillen im vierten Lebensmonat litt der Patient unter Durchfällen, Appetitlosigkeit, Meteorismus und Bauchschmerzen. Im Jahr 1996 wurde zweimal (im Januar und im November) eine Zöliakie – Serologie durchgeführt, die in beiden Fällen negative Antikörper bei allerdings erniedrigtem Gesamt – IgA zeigte. Eine Biopsie im Januar 1997 ergab einen Marsh – Typ 0, der sich auch in der von uns durchgeführten immunhistochemischen Färbung nachträglich bestätigte.

Der Patient hat zu keiner Zeit eine gliadinfreie Diät eingehalten, hat aber zwischenzeitlich verschiedene andere Diäten ausprobiert (Kuhmilch – arm, Lactose – arm, Fructose – arm), die alle keinerlei klinische Besserung bewirkt haben. Im Oktober 2000 stellte er sich im Rahmen unserer Studie bei uns vor. Durchfälle bestanden seit geraumer Zeit nicht mehr, aber Blähungen und ständige Bauchschmerzen. Die IgG – AGA waren erhöht, IgA – AGA und IgA – EMA waren negativ, aber es bestand ein IgA – Mangel. Im November 2001 stellte er sich nochmals vor. Er wies ein gutes körperliches Gedeihen auf, berichtete über einen guten Appetit und hatte an Gewicht zugenommen. Die Fructose – arme Diät hatte er inzwischen verlassen. Seine Beschwerden zeigten eine tendenzielle Besserung. Es gibt zur Zeit bei diesem Patienten keinen Anhalt für eine Zöliakie, so dass wir die Diagnose als ausgeschlossen ansehen.

Patient X, männlich, *27.9.1978:

Im ersten Lebensjahr traten rezidivierende Bauchschmerzen, eine allgemeine Schwäche, Übellaunigkeit, Blässe, Appetitlosigkeit, Haarausfall, brüchige Nägel sowie eine deutliche konstitutionelle Entwicklungsverzögerung auf. Ohne weitere Diagnostik wurde dem Patienten daraufhin eine glutenfreie Diät empfohlen, die er bis zum 15. Lebensjahr einhielt und worunter sich seine Beschwerden vollständig zurückbildeten. Im April 1994 hat der Patient dann mit der Diät aufgehört und isst seitdem eine normale gliadinhaltige Kost. Bis zur Wiedervorstellung bei uns hatten sich keinerlei Symptome eingestellt.

Bereits im August 1994, also nach nur vier Monaten gliadinhaltiger Kost, wurde eine Biopsie durchgeführt, die vom Gerhard – Domagk – Institut für Pathologie als unauffällig befundet wurde. Bei erneuter Beurteilung der Histologie für unsere Studie stellten wir jedoch eine Marsh – Typ – 1 – Läsion fest. Die ebenfalls im August 1994 durchgeführte Bestimmung der Antikörper war negativ, allerdings bei bestehendem IgA – Mangel. Im Jahr 1998 ist dann nochmals eine Biopsie entnommen worden, die von einem niedergelassenen Pathologen als unauffällig beurteilt worden war. Wir haben uns diese Biopsie ebenfalls noch einmal angeschaut und in der HE – Färbung als Marsh – Typ 0 befundet. Außerdem haben wir noch eine immunhistochemische Färbung dieser Biopsie durchgeführt, die aber leider nicht eindeutig beurteilbar war, da das Präparat zu

fragmentiert war. Für eine erneute Anfertigung eines Schnittes reichte dann das Material nicht mehr aus.

Bei Wiedervorstellung bei uns im Dezember 2000 hatte der Patient keinerlei Symptome. Auch die Serologie war negativ, allerdings bestand weiterhin ein IgA – Mangel.

Aufgrund der Unklarheit der Biopsiebefunde rieten wir dem Patienten zu einer erneuten Dünndarmbiopsie, die im Februar 2002 durchgeführt wurde und in der HE – Färbung einen völlig unauffälligen Befund ergab. Da der Patient auch keinerlei Beschwerden bietet, die auf eine Zöliakie hinweisen könnten, ist die Diagnose zum jetzigen Zeitpunkt ausgeschlossen.

Patient XI, männlich, *13.9.1990:

Der Patient litt seit Anfang 1992 unter rezidivierenden Bauchschmerzen und Durchfällen, Meteorismus, Appetitlosigkeit und Übellaunigkeit. Anamnestisch besteht bei dem älteren Bruder eine diagnostizierte Zöliakie, was für den Patienten ein höheres Risiko, ebenfalls eine Zöliakie zu haben, bedeutet. Mehrere Zöliakie – Serologien (Mai 1992, Januar und August 1993, Januar 1994) ergaben negative Antikörper bei stets bestehendem IgA – Mangel. Eine ebenfalls im Januar 1994 durchgeführte Biopsie ergab eine unauffällige Dünndarmschleimhaut. Eine glutenfreie Diät hat der Patient zu keiner Zeit gemacht.

Aufgrund all dieser Befunde und einer im Jahr 1994 plötzlich einsetzenden Besserung aller Symptome wurde die Diagnose Zöliakie zunächst ausgeschlossen. Weil im Juni 1992 einmal Astroviren nachgewiesen worden waren, wurde als wahrscheinlichere Diagnose ein postenteritisches Syndrom angenommen.

Für unsere Studie haben wir diesen Fall nochmals wieder aufgegriffen. Bei Wiedervorstellung im November 2000 bestanden keinerlei Symptome. Auch die Zöliakie – Serologie fiel normal aus bei nun ebenfalls normalem Gesamt – IgA, so dass es sich bei dem Patienten um einen transienten IgA – Mangel gehandelt hat.

Aufgrund all dieser Befunde gilt für uns die Zöliakie zur Zeit als ausgeschlossen.

Patient XII, weiblich, *8.3.1974:

Im Alter von zwei Jahren wurde bei dieser Patientin ein "Common Variable Immunodeficiency Syndrom" (CVID) diagnostiziert. Ebenfalls war bei ihr seit 1983 im Rahmen dieser Grunderkrankung eine unspezifische Colitis bekannt. Im Jahr 1991 litt die Patientin unter rezidivierenden Bauchschmerzen und Durchfällen sowie gelegentlichem Meteorismus. Zöliakie – Serologien wurden bei ihr aufgrund der Grunderkrankung nicht durchgeführt, es wurde aber eine Dünndarmbiopsie entnommen. Wie diese damals befundet wurde, konnten wir nicht in Erfahrung bringen, da der Bericht nicht mehr auffindbar war. Wir stellten jedoch bei erneuter Beurteilung des noch vorhandenen histologischen Präparates eine Marsh – Typ – 3 – Läsion fest. Eine diätetische Konsequenz wurde damals nicht daraus gezogen, weil sich auch im Rahmen der Grunderkrankung „Common Variable Immunodeficiency Syndrom“ eine Zottenatrophie ausbilden kann (s.a. Diskussionsteil). Aus dem Jahr 1994 lag uns noch eine Biopsie von der Patientin vor, allerdings ohne weitere klinische Angaben, da die Gewebprobe aus einem auswärtigen Krankenhaus nur zur Befundung zum Gerhard – Domagk – Institut für Pathologie geschickt worden war. Im Bericht lautete die Diagnose „diskrete chronische uncharakteristische Duodenitis“. Wir versuchten im Rahmen unserer Studie eine Einteilung nach den Marsh – Kriterien, konnten aber nicht sicher zwischen den Marsh – Typen 0 und 1 unterscheiden. Auch die immunhistochemische Färbung brachte keine Klärung, da das Präparat leider zu fragmentiert und eine eindeutige Beurteilung somit nicht möglich war. Für eine nochmalige immunhistochemische Färbung reichte dann leider das vorhandene Gewebsmaterial nicht mehr aus.

Weitere Angaben und Befunde lagen uns zu dieser Patientin leider nicht vor.

Im Jahr 2000 kam sie zu uns mit der Mitteilung, daß bei ihr mittlerweile durch andere Ärzte eine Zöliakie diagnostiziert wurde, die in der Universitätskinderklinik Münster damals übersehen worden sei.

Patient XIII, weiblich, *24.8.1986:

Im zweiten Lebensjahr begannen rezidivierende Durchfälle, woraufhin im dritten Lebensjahr ohne weitere Diagnostik eine glutenfreie Diät begonnen und bis zum sechsten Lebensjahr konsequent durchgeführt wurde. Darunter normalisierten sich die Stühle. Im April 1992 begann die Patientin eine Glutenbelastung, unter der zunächst einzelne weiche Stühle auftraten, die sich aber nach einiger Zeit spontan besserten. Nach sechs Monaten Belastung fielen sowohl Zöliakie – Serologie als auch Dünndarmbiopsie unauffällig aus. Wir fertigten von dieser Biopsie zusätzlich noch eine immunhistochemische Färbung an, in der sich der Marsh – Typ 0 bestätigte. Bei erneuter Kontaktaufnahme durch uns im Februar 2001 gab die Patientin keinerlei Beschwerden an. Auch die Antikörper in der Zöliakie – Serologie waren unauffällig, so dass wir die Zöliakie als ausgeschlossen ansehen.

Patient XIV, männlich, *31.1.1995:

Im ersten Lebensjahr begannen bei dem Patienten chronische Durchfälle (10 bis 12 pro Tag) und Bauchschmerzen sowie gehäufte Infektionen der Atemwege. Eine mit sechs Monaten durchgeführte Biopsie zeigte einen Marsh – Typ 0. Trotzdem wurde vorübergehend eine glutenfreie Diät begonnen, unter der sich aber keinerlei Besserung einstellte, so dass sie kurzfristig wieder verlassen wurde. Wochen später sistierten die Durchfälle dann plötzlich, ohne dass an der Nahrung irgend etwas geändert worden war. Ein Jahr später (1996) traten erneut gastrointestinale Beschwerden auf, wieder wurde kurzfristig eine glutenfreie Diät begonnen und nach einigen Monaten wieder beendet. Seit Februar 1997 isst der Patient eine normale glutenhaltige Kost, worunter bisher keinerlei Beschwerden mehr aufgetreten sind. Auch das körperliche Gedeihen verlief gut. Im März 1997 wurden nochmals die Antikörper bestimmt, die völlig unauffällig waren, so dass die Zöliakie damals dann als ausgeschlossen galt. Bemerkenswert ist allerdings noch, dass zwei Brüder der Mutter sowie ein Neffe eine bekannte Zöliakie haben.

Wir haben für unsere Studie erneut Kontakt mit dem Patienten aufgenommen, aber leider haben die Eltern nicht zugestimmt daran teilzunehmen, so dass wir keine neuen Informationen bekommen konnten.

Patient XV, männlich, *21.1.1999:

Bei diesem Patienten sind direkt nach dem Abstillen jeweils nach glutenhaltigen Nahrungsmitteln (z.B. Haferbrei) starke Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen sowie Misslaunigkeit aufgetreten. Nach Beginn einer glutenfreien Kost verschwanden all diese Symptome.

Eine Zöliakie – Serologie sowie eine Dünndarmbiopsie wurden leider erst durchgeführt, als der Patient bereits seit einem Monat glutenfreie Kost bekam, so dass die Ergebnisse (beides war unauffällig) nicht aussagekräftig sind.

Eine erneute Glutenexposition mit nachfolgender Serologie und Biopsie wären nötig, um die Diagnose zu überprüfen. Als wir diesbezüglich mit den Eltern des Jungen Kontakt aufgenommen haben, lehnten diese jedoch eine Teilnahme an unserer Studie ab.

Patient XVI, weiblich, *26.11.1980:

Seit Zufütterung von Haferschleim im vierten Lebensmonat litt die Patientin unter Bauchkrämpfen, Durchfällen, Erbrechen und Abmagerung. Ohne weitere Diagnostik wurde dann im Alter von neun Monaten die Diagnose Zöliakie gestellt. Daraufhin hielt sie für fast 10 Jahre eine glutenfreie Diät ein, worunter die Symptome schnell verschwanden. Die Patientin wies unter der Diät eine normale Gewichtsentwicklung auf und hatte nach Diätfehlern stets Bauchschmerzen.

Im Februar 1990 begann sie eine Glutenexposition, worunter zunächst keine Beschwerden auftraten. In einer Dünndarmbiopsie, die bereits eine Woche nach Beenden der Diät entnommen wurde, zeigte sich ein Marsh – Typ 0. Nach neun Monaten setzten aber wieder Bauchschmerzen, Übelkeit und Schwindel ein. 1993 wurden eine Zöliakie – Serologie und eine Dünndarmbiopsie durchgeführt. In der Serologie fiel ein leicht erhöhter Wert der IgG – AGA auf, die Biopsie war unauffällig. Im Februar 2001 stellte sich die Patientin dann auf unsere Anfrage hin erneut bei uns

vor. In der Zwischenzeit waren sämtliche Symptome von damals verschwunden, wobei sie sich die ganzen Jahre über normal glutenhaltig ernährt hat. Wir haben nochmals Blut für eine Zöliakie – Serologie abgenommen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es ergaben sich keinerlei auffällige Befunde, und auch die Serologie fiel negativ aus, so dass wir die Diagnose Zöliakie als zur Zeit ausgeschlossen ansehen.

Patient XVII, weiblich, *30.1.1992:

Bei dieser Patientin bestanden seit dem vierten Lebensmonat unter glutenhaltiger Beikost Erbrechen, durchfällige Stühle, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit. Aufgrund eines erhöhten Wertes der IgG – AGA (bei negativen IgA – AGA und IgA – EMA) und der anhaltenden Beschwerdesymptomatik wurde im September 1993 eine glutenfreie Diät angeordnet. Zusätzlich ernährte sich die Patientin sojafrei. Diese Diät wurde bis zum Februar 1996 fortgeführt, und darunter verschwanden die Symptome. Danach wurde mit einem Auslassversuch der Diät begonnen, worunter sich in den ersten drei Monaten keine Beschwerden einstellten, dann aber durchfällige Stühle, Appetitverlust, Bauchschmerzen und Erbrechen auftraten. Nach vier Monaten Glutenexposition wurde eine Biopsie entnommen, die sich als unauffällig erwies. Da jedoch im folgenden Jahr die Symptome weiterhin bestanden, wurde im Jahr 1998 erneut eine glutenfreie Kost angeordnet. Diese wurde bis April 2000 eingehalten, dann begann man mit einem Diätauslassversuch und zusätzlicher Gabe von 12 g Glutenpulver pro Tag. Erneut stellten sich darunter Übelkeit, zum Teil Erbrechen und zeitweise durchfällige Stühle ein. Die Zöliakie – Serologie blieb jedoch im Verlauf unauffällig, und auch eine sechs Monate später durchgeführte Biopsie zeigte sowohl in HE – Färbung als auch in immunhistochemischer Färbung einen Marsh – Typ 0. Das weitere Procedere sieht so aus, dass die Patientin nun die gliadinhaltige Kost fortsetzen soll, und sobald die Serologie positiv wird oder aber spätestens nach zwei Jahren soll eine erneute Biopsie durchgeführt werden.

Patient XVIII, weiblich, *25.2.1990:

Die Patientin litt seit dem achten Lebensmonat unter Durchfällen, Gewichtsabnahme, Gedeihstörung (Gewicht: Abfall von > 50. auf < 10. Perzentile, Länge: Abfall von > 50. auf 10. Perzentile), Wesensveränderung, Appetitlosigkeit, Meteorismus und Bauchschmerzen. Eine Zöliakie – Serologie im Juli 1991 ergab positive IgG – AGA und IgA – AGA, die EMA waren nicht bestimmt worden. Einen Monat später wurde nochmals eine Serologie abgenommen, die dann positive IgG – AGA, negative IgA – AGA und positive IgA – EMA ergab. Daraufhin wurde eine glutenfreie Diät angeordnet (ohne vorherige Biopsie), worunter sich die Beschwerden besserten sowie ein Entwicklungsschub und eine Gewichtszunahme einsetzten. Im August 1997 versuchte man eine Belastung mit Glutenpulver. Darunter kam es jedoch zu einer prompten Reaktion mit Erbrechen und Durchfällen, so dass die Belastung bereits nach wenigen Tagen wieder abgebrochen wurde. Im Blut zeigten sich ein stark erhöhtes IgE sowie eine Eosinophilie, und ein IgE – RAST ergab Klasse 2 für Gluten.

Daraufhin wurde die Patientin im Januar 1998 zu einer Doppelblindbelastung stationär aufgenommen. Sie erhielt 5 g Gliadin, und nach circa zwei Stunden setzten starkes Erbrechen, Bauchschmerzen und durchfällige Stühle ein. Die Belastung wurde sofort beendet, die Symptome bestanden danach noch einige Tage weiter. Nach sechs Tagen wurden eine Zöliakie – Serologie und eine Biopsie durchgeführt. Die Antikörper waren negativ, die Biopsie wurde in der HE – Färbung als Marsh – Typ 1 beurteilt, stellte sich dann aber in der durch uns durchgeführten immunhistochemischen Färbung als Typ 0 heraus. Seit dieser Exposition hält die Patientin eine strikte glutenfreie Diät ein, worunter es ihr gut geht.

Differentialdiagnostisch liegt hier entweder eine Zöliakie oder aber eine Gliadin – Allergie vor. Da bei dieser Patientin eine so schnelle und extreme Reaktion auf Gluten einsetzt, ist eine herkömmliche orale Glutenbelastung bei dieser Patientin ungeeignet, da sie nicht lang genug durchgehalten werden kann, um serologisch oder histologisch entsprechende Veränderungen hervorzurufen. Daher haben wir der Patientin eine rektale Glutenbelastung vorgeschlagen, die sie jedoch abgelehnt hat, da das Ergebnis für sie keinerlei therapeutische Konsequenzen hätte.

Patient XIX, weiblich, *5.10.1993:

Die Patientin litt seit Zufütterung glutenhaltiger Beikost unter rezidivierenden Durchfällen, Übelkeit, ausgeprägter Dystrophie und Gedeihstörung (Gewicht und Länge deutlich unterhalb der 3. Perzentile) bei zusätzlich bestehendem Zustand nach Frühgeburtlichkeit (35. Schwangerschaftswoche, 47 cm, 1600 g). Aufgrund der Verdachtsdiagnose Zöliakie wurde ihr zunächst ohne weitere Diagnostik eine glutenfreie Diät empfohlen, unter der sich die Beschwerdesymptomatik einstellte. Nach Diätfehlern traten immer wieder Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfälle auf. Im November 1994 erfolgte nach bekannten Diätfehlern eine Blutentnahme. Es zeigten sich eine Eisenmangelanämie sowie in der Serologie im hochnormalen Grenzbereich liegende Werte für Gliadin – Antikörper und EMA. Eine Biopsie zum gleichen Zeitpunkt ergab einen Marsh – Typ 0, der sich auch in der später durch uns durchgeführten immunhistochemischen Färbung bestätigte.

Wir haben mit der Patientin Ende des Jahres 2000 erneut Kontakt aufgenommen. Sie berichtete uns, dass sie nun seit Jahren (ohne weitergehende Diagnostik) die glutenfreie Diät konsequent einhalte, es ihr darunter gut ginge und sie zu keiner erneuten Glutenexposition bereit sei.

Patient XX, männlich, *1.6.1981:

Seit seinem vierten Lebensjahr litt der Patient unter durchfälligen, weichen, übelriechenden Stühlen, Meteorismus und Abgeschlagenheit. Ohne Zöliakie – Serologie und Dünndarmbiopsie wurde die Diagnose Zöliakie gestellt und eine glutenfreie Diät angeordnet, unter der die Beschwerden verschwanden und sich die Stühle normalisierten. Im Frühjahr 1997 wurden dann unter Diät eine Serologie und eine Biopsie durchgeführt. Beides ergab einen unauffälligen Befund. Der Marsh – Typ 0 in der Histologie bestätigte sich außerdem nochmals in der immunhistochemischen Färbung.

Direkt danach begann der Patient mit einer Glutenexposition über ein Jahr. Darunter ging es ihm zunächst gut, nach 10 Monaten aber setzten wieder zum Teil durchfällige

Stühle ein. Ebenfalls gab der Patient an, dass gehäuft Furunkel, trockene Exantheme sowie diverse Lymphknotenschwellungen im Kopf – und Halsbereich aufgetreten seien. Aus Sorge vor weiterer Krankheitsentwicklung begann er daraufhin unverzüglich wieder mit der Diät und hält diese bis heute ein, worunter er sich nach eigenen Angaben gut fühlt.

Es muß erwähnt werden, dass der Patient in der Krankenakte mehrfach als psychisch auffällig beschrieben wird, dass er auf jedes Krankheitssymptom achtet und unter einer massiven Krankheitsphobie leidet. Im Jahr 1997 wurde bei ihm zudem ein „Gilles – de – la – Tourette – Syndrom“ diagnostiziert.

Als wir im Rahmen unserer Studie erneut Kontakt mit ihm aufgenommen und ihm erklärt haben, dass zur Sicherung der Diagnose Zöliakie eine nochmalige Glutenexposition mit anschließender Antikörper – Kontrolle und Biopsie unbedingt nötig ist, hat er dies abgelehnt. Er führt seine Diät ohne eindeutigen Nachweis der Krankheit fort.

3.2.6 Zusammenfassende Darstellung der Verläufe bei den Patienten mit fraglicher Zöliakie nach erneuter Kontaktaufnahme

Fünf der 20 Patienten waren nicht bereit, sich erneut bei uns vorzustellen beziehungsweise an den von uns vorgeschlagenen diagnostischen Schritten teilzunehmen (Nummern VI, XIV, XV, XIX, XX). Von diesen fünf Patienten führen zwei eine glutenfreie Diät ohne diagnostische Grundlage (nach ESPGHAN) durch (XIX, XX).

Bei acht Patienten konnte eine Zöliakie zum jetzigen Zeitpunkt ausgeschlossen werden (Nummern I, III, IV, IX, X, XI, XIII, XVI).

Bei einer Patientin wurde die Zöliakie ursprünglich übersehen. Sie erfüllt eigentlich die Kriterien der Zöliakie, was aber im letzten Schritt aufgrund verschiedener organisatorischer Probleme und mangelnder Kooperationsbereitschaft nicht noch einmal eindeutig bewiesen werden konnte (Nummer II).

Eine glutenfreie Diät wurde im Verlauf der Krankengeschichte ohne initiale Serologie

von einem Patienten (XII) durchgeführt, ohne initiale Biopsie von drei Patienten (VI, XVII, XVIII) und ohne initiale Biopsie *und* Serologie von sechs Patienten (X, XIII, XV, XVI, XIX, XX).

Zwei Patienten führen zur Zeit eine glutenfreie Diät ohne diagnostische Grundlage (nach ESPGHAN) durch (XIX, XX).

Bei vier Patienten steht ein endgültiges Ergebnis noch aus (Nummern V, VII, VIII, XVII).

Bei zwei Patienten ist eine eindeutige Klärung der Diagnose nicht möglich (Nummern XII, XVIII).

Eine transiente Glutenunverträglichkeit (mit sekundärer Toleranzentwicklung) liegt zwar bei keinem unserer Patienten mit Sicherheit vor, lässt sich jedoch bei einigen Patienten vermuten: Patienten I, IV, VI, VII, VIII. Bei drei weiteren Patienten (X, XIII, XVI) bestanden gastrointestinale Symptome mit Besserung unter glutenfreier Diät, aber es wurden initial weder eine Serologie noch eine Biopsie durchgeführt, so dass man differentialdiagnostisch zwar an eine „transiente Glutenintoleranz“ denken, diese jedoch keinesfalls beweisen kann. Für den Beweis einer transienten Glutenunverträglichkeit bzw. Ausschluß einer Zöliakie ist eine Biopsie vor Beginn einer glutenfreien Diät mit dem Nachweis von Zöliakie – typischen histopathologischen Veränderungen (siehe Kapitel 1.1.7.3.1) sowie eine weitere Biopsie mindestens sechs Monate nach Verlassen der glutenfreien Diät mit dem Nachweis einer normalen Dünndarmschleimhaut erforderlich.

3.3 Gegenüberstellung: Ergebnisse der histologischen Beurteilung bei Hämatoxylin – Eosin – Färbung und immunhistochemischer Färbung

Es folgt ein Vergleich der Befundungen der Dünndarmbiopsien, die anhand von HE – Färbungen getroffen wurden mit denen, die sich anhand von immunhistochemischen Lymphozytenfärbungen ergeben haben (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12:

Patienten- Nummer	Jahr	Neueinteilung Marsh-Typ bei HE-Färbung	Ergebnis der Immunhistochemischen Färbung	Überein- stimmung ?
Fragliche Zöliakie- Patienten				
IV	1997	0	0	Ja
V	2000	0	0	Ja
VII	2000	0	0	Ja
VIII	1999	0-1	0	Endgültige Klärung !
	2001	0	1	Nein
IX	1997	0	0	Ja
X	1998	0	0 ?	Kein eindeutiges Ergebnis
XII	1994	0-1	0 ?	Kein eindeutiges Ergebnis
XIII	1992	0	0	Ja
XVI	1993	0	0	Ja
XVII	2000	0	0	Ja
XVIII	1998	1	0	Nein
XIX	1994	0	0	Ja
XX	1997	0	0	Ja
Gesicherte Zöliakie- Patienten				
XVI	1991	0	0	Ja
XXXI	1997	1	1	Ja

Von insgesamt 16 Gewebsproben, die als Marsh –Typ 0 oder 1 befundet worden waren, haben wir zusätzlich zu den bereits vorhandenen Hämatoxylin – Eosin – gefärbten Präparaten immunhistochemisch gefärbte Präparate (mit CD3 – und CD8 –

Antikörpern) hergestellt.

Beim Vergleich der Ergebnisse ergaben sich 11 Übereinstimmungen, zwei Berichtigungen von Fehldiagnosen, einmal eine endgültige Klärung eines vorher nicht eindeutig zu treffenden Befundes. In zwei Fällen konnte das immunhistochemisch gefärbte Präparat nicht eindeutig beurteilt werden, da die Qualität unzureichend war.

3.4 Zusammenfassung der gesamten Ergebnisse und Schlussfolgerungen

1. Im Rahmen unserer Studie haben wir eine Patientin entdeckt, bei der die Zöliakie übersehen wurde (Nr. II der Patienten mit fraglicher Zöliakie). Bei einer weiteren liegt entweder eine Zöliakie oder eine Glutenallergie vor, was in diesem Fall differentialdiagnostisch nicht geklärt werden konnte (Nr. XVIII der fraglichen Zöliakiepatienten).
2. Fehler bei der Beurteilung der histologischen Präparate von den Dünndarmbiopsien wurden nie beim Marsh – Typ 3 gemacht, sondern nur bei den Marsh – Typen 1 und 2. Eine immunhistochemische Färbung kann diese Fehler in den meisten Fällen verhindern.
3. Anhand unserer Ergebnisse bestehen Hinweise darauf, dass die Sensitivität der Zöliakie – Serologie positiv korreliert mit der Schwere der Mukosaläsion, was bedeutet, dass die Sensitivität der Antikörper mit abnehmendem Schweregrad der Läsion ebenfalls sinkt.
4. Der Schweregrad der Symptome korreliert nicht immer mit dem Schweregrad der Mukosaläsion. Auch bei atypischer, oligosymptomatischer und silenter Manifestation kann ein schwergradiger Mukosaschaden vorliegen.
5. Trotz der genauen und langen Beobachtung der 20 Patienten mit fraglicher Zöliakie konnte in vielen Fällen keine endgültige Klärung erfolgen. Damit wird deutlich, dass der letztendliche Nachweis bzw. Ausschluß einer Zöliakie oftmals ein langwieriger Prozeß ist und in einigen Fällen nicht möglich ist.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.1.1 Symptome und zusätzliche Erkrankungen in der Patientengruppe mit gesicherter Zöliakie

Im Kapitel 3.1.1 haben wir die Symptome nach prozentualer Häufigkeit aufgeführt, unter denen unsere Patienten mit gesicherter Zöliakie litten. Die Liste bestätigt ähnliche Auflistungen und Prozentangaben in anderen Veröffentlichungen und Studien über Zöliakie (z.B. 2, 82, 147).

Auch die bei einigen Patienten zusätzlich vorliegenden Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 1, Dermatitis herpetiformis Duhring, Ullrich – Turner – Syndrom oder selektiver IgA – Mangel sind nicht untypisch, weil sie alle mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie einhergehen (siehe Kapitel 1.1.8).

4.1.2 Sensitivität der Zöliakie – Serologie

Für die gesicherten Zöliakiefälle in unserer Studie haben wir die Sensitivitäten der einzelnen Antikörper errechnet (siehe Kapitel 3.1.2).

In der Literatur fallen die Prozentangaben für Sensitivität und Spezifität der Serologie je nach Studiendesign zum Teil sehr unterschiedlich aus (siehe auch Kapitel 1.1.7.2).

Unsere Berechnungen haben für die IgA – AGA eine relativ niedrige Sensitivität von nur 75 % ergeben. Ähnliche Werte finden sich jedoch auch in anderen Studien (z.B. Weitz et al: 73 % (142), Henker et al: 67 % (54)). Andere Studien hingegen geben höhere Sensitivitäten an (z. B. Stern et al: 91 % (120), Bürgin – Wolff et al: 96 % bei Kindern, 83 % bei Erwachsenen (7)).

Bei der Interpretation unseres Ergebnisses gilt allerdings zu bedenken, daß in unserem relativ kleinen Patientengut von 32 Patienten allein 2 Patienten mit einem IgA – Mangel

zu finden sind, was einen entscheidenden Einfluß bei der Berechnung der Sensitivität der IgA – Antikörper hat.

Das gleiche gilt für die Beurteilung der Sensitivität der IgA – EMA von 90 % in unserer Studie. Auch hier finden sich in diversen anderen Studien sowohl höhere als auch niedrigere Werte (Dieterich et al: 98,1 % (27), Dickey et al: 81 % (26), Weitz et al: 89 % (142), Henker et al: 83 % bei Kindern, 100 % bei Erwachsenen (54), Stern et al: 98 % (120)).

Hingegen ergibt in unserer Studie die Einbeziehung aller drei Antikörper zusammen eine Sensitivität von 100 %, was auf den ersten Blick ein sehr gutes Ergebnis zu sein scheint und dafür spricht, daß alle Zöliakiepatienten auch als solche diagnostiziert wurden.

Aber: Es gilt zu beachten, daß bei den Patienten unserer Studie in der Universitätskinderklinik Münster bis auf wenige Ausnahmen eine positive Serologie *Voraussetzung* zur Stellung der Biopsieindikation war. Die meisten seronegativen Patienten wurden also gar nicht biopsiert. Wir können somit *nicht* beurteilen, wie groß die Zahl der falsch – negativen Serologien ist.

Schaut man sich zum Vergleich Studien an, in denen Screening – Untersuchungen auf Zöliakie durchgeführt wurden, bei denen *alle* Patienten (unabhängig vom Ergebnis der Serologie) biopsiert worden sind, erkennt man, daß es Patienten mit biopsisch gesicherter Zöliakie gibt, die eine negative Serologie aufweisen (7, 23, 111, 120).

Daraus kann man die Vermutung formulieren, daß sich in unserer Studie unter den nicht – biopsierten Patienten mit negativer Serologie einige nicht erkannte Zöliakiefälle befinden. Das Ergebnis von 100 % Sensitivität wäre damit zu hoch und ist auf der Basis der genannten Erkenntnisse größer angelegter Screening – Untersuchungen anzuzweifeln.

4.1.3 Anzahl der nicht erkannten Zöliakiefälle

Unsere Studie hat ergeben, daß aus unserem Patientengut bei lediglich *einer* Patientin eine Zöliakie übersehen wurde und bei einer *zweiten* entweder eine Zöliakie oder eine Glutenallergie vorliegt, was allerdings differentialdiagnostisch nicht weiter geklärt werden kann (siehe Kapitel 3.4 Punkt 1). Dieses Ergebnis spricht auf den ersten Blick für eine sehr gute Diagnostik in der Universitätskinderklinik Münster.

Allerdings bestand ganz zu Beginn unserer Studie die Liste der Patienten mit Verdacht auf Zöliakie, die wir als Ausgangspatientengut hatten, aus 164 Patienten. Aufgenommen in unser endgültiges Patientengut haben wir jedoch nur die biopsierten Patienten. Diese Zahl beläuft sich auf nur 52. Somit bleiben 112 Patienten, bei denen aufgrund Symptomatik oder Serologie irgendwann einmal der Verdacht auf Zöliakie bestand, welcher dann jedoch nicht bioptisch abgeklärt wurde.

In der Literatur wird immer wieder erwähnt, daß die Histologie nach wie vor ein zentraler Punkt in der Zöliakie – Diagnostik ist – auch im Hinblick auf die atypischen , mono – und asymptomatischen sowie seronegativen Zöliakie – Formen (37, 82, 84, 87, 106, 130) .

Daher muß man kritisieren, daß in der Universitätskinderklinik Münster diese Biopsie bei mehr als zweidrittel der Patienten nicht erfolgt ist. Fraglich bleibt also, wieviele Zöliakiefälle sich unter den nicht – biopsierten Patienten befinden, wieviele Zöliakiefälle also *tatsächlich* in dieser Zeit in der Universitätskinderklinik Münster übersehen wurden. Wir können aufgrund der verfügbaren Literatur nur vermuten, daß einige Zöliakiefälle übersehen wurden. Beweisen können wir es in *dieser* Studie nicht. Dazu wäre ein anderes Studiendesign nötig gewesen, bei dem alle Patienten der Ausgangsliste eine Dünndarmbiopsie hätten erhalten müssen.

4.1.4 Beziehung zwischen Serologie und Schweregrad der Dünndarmläsion

Verschiedene Studien haben gezeigt, daß die Sensitivität der gesamten Zöliakie – Serologie sinkt, wenn sich in der Dünndarmschleimhaut des Patienten nur milde Läsionen finden (99, 111, 131, 130, 143).

Zum Beispiel haben Rostami et al eine Studie mit 69 unbehandelten Zöliakiepatienten und 16 erstgradig Verwandten von Zöliakiepatienten durchgeführt (111). In dieser haben sie die Sensitivität der Endomysium – und Antigliadin – Antikörper bezogen auf die Stadien der Mukosaläsion (Einteilung nach Marsh (87), erweitert durch Oberhuber (105)) analysiert und aufgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Sensitivität der IgA – EMA und IgA – AGA signifikant mit dem Grad der Zottenatrophie korreliert. Es ergaben sich im einzelnen folgende Sensitivitäten:

Bei Läsionen des Grades Marsh 1 und 2 wiesen die EMA eine Sensitivität von 0% auf, die AGA von 21%. Bei Marsh 3 a lagen die EMA und AGA bei 31%, bei Marsh 3 b bei 70% und bei Marsh 3 c lagen die EMA bei 100%, während die AGA eine Sensitivität von 82% aufwiesen.

Die Kombination der IgA – EMA und IgA – AGA ergab zusammengefaßt für alle histopathologischen Untergruppen eine Sensitivität von nur 76%.

Die Schlußfolgerung dieser Studie lautet somit, daß die Antikörper – Bestimmung nur eine beschränkte Aussagekraft beim Zöliakie – Screening hat und vor allem bei geringgradigeren Läsionen falsch – negativ sein kann. Daher ist anzuraten, beim dringenden Verdacht auf eine Zöliakie auch eine Dünndarmbiopsie durchzuführen und diese nicht nur von einer positiven Serologie abhängig zu machen.

Eine italienische Studie von Tursi et al lieferte ähnliche Ergebnisse. Hier wurden Patienten mit subklinischen und silenten Formen der Zöliakie untersucht und die Sensitivitäten der Antikörper bestimmt. Auch in dieser Studie waren alle Grade histopathologischer Veränderungen vertreten (von Marsh 1 bis Marsh 3 c). Es zeigte sich das gleiche Ergebnis wie schon bei Rostami: je milder die Dünndarmschleimhautveränderungen, umso geringer die Sensitivität der Antikörper (131).

Ebenfalls ein solches Ergebnis, allerdings bezogen auf die Anti – Transglutaminase – Antikörper allein, lieferte noch eine weitere Studie von Tursi et al (130).

Auch in unserer Studie haben wir Hinweise für diese nur mäßige Aussagekraft der Serologie bei milden Schleimhautläsionen gefunden (siehe Kapitel 3.4 Punkt 3; sowie Kapitel 3.2.4).

Welche Schlußfolgerungen sind nun daraus für die Zöliakie – Diagnostik zu ziehen?

Serologische Tests haben zwar die Zöliakie – Diagnostik in gewisser Hinsicht erleichtert, vor allem auch was die Entdeckung von milden, unspezifischen Formen angeht. Doch aus den oben erwähnten Studienergebnissen wird deutlich, daß sie gerade bei diesen Formen auch ihre deutlichen Grenzen haben. Hinzu kommt, daß die AGA nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität bei erwachsenen Patienten haben (130). Die Zuverlässigkeit der serologischen Tests ist also begrenzt. Nun ist die Frage, wie man Patienten mit milden Läsionen richtig als Zöliakie – Patienten diagnostizieren kann. Unserer Ansicht nach ist dies ohne Biopsie nicht möglich. Selbst *mit* Biopsie bleibt es leider schwierig, weil auch die Biopsie nicht immer ein eindeutiges Ergebnis liefert – wie bereits in vorhergehenden Kapiteln angedeutet wurde und im weiteren noch ausführlicher diskutiert wird. In unklaren Fällen bleibt jedoch die Möglichkeit der Glutenbelastung mit Glutempulver und anschließender Biopsie, da sich bei hochdosierter Glutenexposition häufig aus milden Läsionen höhergradige entwickeln (138).

Unsere Forderung lautet, daß bei einem sich erhärtenden Verdacht auf Zöliakie in der Regel *auch* eine Dünndarmbiopsie erfolgen soll und nicht beschränkt wird auf Patienten mit einem positiven Serologie – Ergebnis. Diese Forderung muß gestellt werden, weil aufgrund oben genannter Erkenntnisse damit gerechnet werden muß, daß eine nicht unerhebliche Zahl an Patienten mit nur milden Läsionen Gefahr läuft, allein durch eine Zöliakie – Serologie nicht richtig diagnostiziert zu werden. Diese Patienten haben dadurch bedingt dann ein höheres Risiko für die Entstehung maligner Erkrankungen sowie von Folgeerkrankungen durch die nicht erkannte Zöliakie. Diesen Zustand gilt es durch gute und ausführliche Diagnostik zu vermeiden.

4.1.5 Beziehung zwischen Schweregrad der Symptome und Schweregrad der Dünndarmläsion

In Studien konnte eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der jeweils beschriebenen Symptome und dem Grad der Dünndarmläsion nachgewiesen werden. Das bedeutet, daß die Sensitivität der Biopsie sinkt, wenn nur wenige klinische Symptome vorhanden sind (87, 111, 131, 143).

Aber diese Korrelation gilt nicht ohne weiteres für *alle* Patienten. Denn es konnte auf der anderen Seite gezeigt werden, daß zum Beispiel bestimmte Risikogruppen, insbesondere die Verwandten ersten Grades von Zöliakiepatienten trotz hochgradiger Mukosaläsionen in vielen Fällen keine oder kaum Beschwerden zeigten. So beschreiben zum Beispiel Marsh et al bezugnehmend auf gesammelte Daten zu diesem Thema, daß 50% der Verwandten ersten Grades, die eine Marsh – Typ – 3 – Läsion aufweisen, keinerlei Beschwerden angeben (85). Somit kann auch bei atypischer, oligosymptomatischer oder silenter Zöliakie ein schwerer Mukosaschaden vorliegen (siehe Kapitel 3.4 Punkt 4 sowie Kapitel 3.1.5).

Anhand der gesicherten Zöliakiepatienten aus *unserem* Patientengut können wir sagen, daß 27 von 30 Patienten mit Marsh – Typ – 3 – Läsion typische Beschwerden hatten, 1 von 30 eine silente Zöliakie und 2 von 30 eine oligosymptomatische Form aufwiesen. Somit können wir die oben getroffene Aussage, daß es eine positive Korrelation zwischen Schwere der Symptome und Schwere der Dünndarmläsion gibt, zumindest in *der* Hinsicht bestätigen, als ein *Großteil* unserer Patienten mit Typ – 3 – Läsionen auch eine deutliche Klinik zeigte.

Auf der anderen Seite können wir jedoch auch von drei Fällen berichten, wo dies nicht zutrifft. Es sind dies die drei Patienten mit Marsh – Typ – 3 – Läsionen, bei denen keine oder nur wenig Symptome bestanden. Diese Fälle sind Beispiele für die zweite oben getroffene Aussage, nämlich daß trotz schwerer Läsion nicht immer Symptome vorliegen müssen.

Wir können dazu jedoch keine statistisch signifikanten Aussagen mit Prozentangaben treffen, da zum einen die *oligosymptomatischen* Fälle in unserer Studie unterrepräsentiert sind, weil in der Mehrzahl Patienten enthalten sind, bei denen in

erster Linie *aufgrund* der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine Zöliakie entstanden ist. Zweitens sind auch die Patienten mit *milden* Läsionen bei uns unterrepräsentiert (siehe auch Kapitel 4.1.6.2). Statistisch signifikante Aussagen zu diesem Aspekt können nur nach großangelegten Screeninguntersuchungen getroffen werden, von denen auch bereits mehrere in der Literatur beschrieben wurden (34, 54, 73, 85, 131, 141, 143).

Auf der anderen Seite hatten wir allerdings zwei Patienten mit ausgeprägten gastrointestinalen Symptomen und nur *milden* Läsionen (ein Typ 1 und ein Typ 2 nach Marsh), was einen Gegensatz zu den oben getroffenen Aussagen darstellt. Diese Beispiele zeigen, daß es *auch* Fälle gibt, wo trotz ausgeprägter Klinik nur milde Läsionen vorliegen.

Wir können somit zusammenfassend sagen, daß die Aussage „positive Korrelation zwischen Schwere der Symptome und Schwere der Läsion“ nur mit Einschränkung gilt und es einige Beispiele gibt, wo diese Regel nicht zutrifft.

Repräsentative Zahlenangaben zu diesem Thema können wir jedoch aus oben genannten Gründen nicht machen.

4.1.6 Bedeutung und Problematik von Histologie und Marsh – Klassifikation der Dünndarmbiopsie

In der Literatur wird immer wieder erwähnt, daß die Histologie nach wie vor der zentrale Punkt in der Zöliakie – Diagnostik ist – auch im Hinblick auf die atypischen, mono – und asymptomatischen sowie seronegativen Zöliakie – Formen (37, 82, 84, 87, 106, 130).

Die vielerwähnten sogenannten „typischen“ histopathologischen Dünndarmveränderungen bei Zöliakie entsprechen einem Marsh – Typ 3. Aber diese Läsion bildet, wie bereits erläutert, nur das eine Ende eines großen Spektrums, an dessen anderem Ende eine Mukosa mit erhöhter IEL – Zahl als einzig meßbarer pathologischer Veränderung steht (68, 86, 87, 129) (siehe auch Kapitel 1.1.7.3). Es gilt jedoch zu bedenken, daß eine erhöhte Zahl an IEL nicht absolut spezifisch für eine Zöliakie ist (86, 91). Differentialdiagnostisch kommen in Frage: Dermatitis

herpetiformis Duhring, Überempfindlichkeit gegen Lebensmittelantigene z.B. Kuhmilchprotein, Infektionen, Common Variable Immunodeficiency Syndrom (CVID), selektiver IgA – Mangel, tropische Sprue.

Dennoch ist ein Anstieg der Zahl an IEL das erste und sensitivste Zeichen für den Effekt, den Gluten auf die Schleimhaut von Zöliakie – Patienten hat. Er ist daher wichtigstes histologisches Einzelmerkmal, und eine Zöliakie kann allein durch eine gesteigerte Zahl an IEL offenbar werden: Hat ein Patient unter normaler Ernährung in einer ansonsten normalen Biopsie eine erhöhte Anzahl an IEL, die sich nach Einführung einer glutenfreien Diät wieder verringert, so ist eine Zöliakie differentialdiagnostisch anzunehmen. Bei Patienten mit dieser Art von histopathologischem Dünndarmbefund ist es sinnvoll, eine genaue Ernährungsanamnese zu erheben mit der Fragestellung, ob eventuell nur sehr wenig Gluten zugeführt wurde. Es konnte nämlich nachgewiesen werden, daß eine niedrige Glutendosis in der Nahrung oft keinen signifikanten Effekt auf die Mukosa – *Architektur* bei Zöliakie – Patienten hat (83). Daher ist bei Patienten mit nur milden Läsionen eine Glutenbelastung mit der Gabe von 20g Gluten pro Tag zusätzlich zur normalen Nahrung sinnvoll (29, 138, 145). Zöliakiepatienten zeigen hierunter eine Progression der Mukosaläsion, Gesunde hingegen nicht, womit eine Diagnosestellung erfolgen kann.

Aus diesen Ausführungen wird deutlich, daß eine Gluten – Überempfindlichkeit sich bei manchen Patienten lediglich minimal als Enteropathie äußert und in diesem Falle nur entdeckt werden kann, wenn eine Zählung der IEL durchgeführt und auf eine ausreichenden Glutenzufuhr geachtet wird.

Noch problematischer sind die Fälle, bei denen nicht einmal subtile Veränderungen vorliegen.

Dies kommt vor bei potentieller und bei latenter Zöliakie (zur Definition dieser Formen siehe Kapitel 1.1.6.4 und 1.1.6.5). Ebenfalls möglich wäre ein solcher Befund beim Vorliegen von nur punktförmigen histopathologischen Veränderungen (sog. „Patchy lesions“), bei denen nur Teile des Dünndarms betroffen sind, während andere Teile völlig unauffällig sind. Entnimmt man die Biopsien genau aus diesen unauffälligen Teilen, erhält man einen negativen Befund. Das heißt in diesen Fällen versagt die Biopsie, selbst wenn eine Untersuchung auf subtile Veränderungen erfolgt.

Ein weiteres Problem ist die Veränderung der Schleimhaut nach Wiedereinführung von

Gluten in die Nahrung. Es gibt einerseits bei den meisten Patienten eine positive Korrelation zwischen der Einhaltung der glutenfreien Diät – also der Compliance – und dem histologischen Befund (s.a. die Patienten unserer Studie, die nach Fehlern biopsiert wurden / Kapitel 3.1.3). Patienten, die sich nicht strikt an die Diät halten, weisen je nach der Menge von zugeführtem Gluten entsprechend schwere Dünndarmläsionen auf. Andererseits gibt es aber auch Fälle, wo nach Glutenzufuhr zunächst einmal keine histopathologischen Veränderungen nachweisbar sind. Normalerweise treten bei Zöliakiepatienten spätestens zwei Jahre nach Wiedereinführung von Gluten in die Nahrung Läsionen in der Dünndarmschleimhaut auf (100). Jedoch werden auch Patienten beschrieben, bei denen histologische Veränderungen und / oder ein klinischer Rückfall erst nach fünf bis sieben Jahren aufgetreten ist (139). Erschwerend kommt hinzu, daß es *auch* die Form der transienten Zöliakie gibt (71), so daß es im Einzelfall schwierig bis unmöglich zu entscheiden ist, ob nun eine *echte* transiente Zöliakie vorliegt oder ob man einen glutensensitiven Patienten hat, bei dem es mehrere Jahre dauert, bis sich der Effekt von Gluten histopathologisch nachweisen läßt.

4.1.6.1 Vorteile der Marsh – Klassifikation

Bei der histopathologischen Untersuchung von Dünndarmbiopsien wird vom untersuchenden Pathologen häufig die Diagnose „Duodenitis“ / „chronische Duodenitis“ / „unspezifische Duodenitis“ gestellt. Dies ist ein rein deskriptiver Begriff, der benutzt wird, ohne damit eine Aussage über die zugrundeliegende Ätiopathologie zu treffen. Die histopathologischen Kriterien für diese Diagnose, nämlich „entzündliche Infiltration der Mukosa mit Veränderungen der Zottenarchitektur“ (98) haben viel mit den Kriterien der Zöliakie gemeinsam. Eine solche Diagnose läßt also vieles im unklaren.

Differenzierter und besser interpretierbar ist eine Einteilung nach den Marsh – Kriterien. Denn die modifizierte Marsh – Klassifikation erlaubt eine kurze und präzise Klassifikation der intestinalen Läsionen sowohl bei Erstdiagnose als auch in der

Verlaufskontrolle. Der Schweregrad von beschriebenen Läsionen kann so z.B. bei Verlaufskontrollen direkt miteinander verglichen werden. Dies ist besonders wertvoll bei Patienten, die nur mit einer langsamen histologischen Befundbesserung auf die glutenfreie Diät reagieren, da man mit der Einteilung nach Marsh auch minimale Befundbesserungen erfassen kann. Hinzu kommt der Vorteil, daß aufgrund der präzisen Klassifikation der intestinalen Läsionen wissenschaftliche Daten untereinander objektiv vergleichbar werden. Das ist sowohl in der Forschung wichtig als auch für einen Patienten, der einen Arztwechsel vollzieht. Der neue Arzt, der eventuell zusätzlich noch mit einem *anderen* Pathologen zusammenarbeitet, kann dennoch mit den vorhandenen Daten weiterarbeiten, da die Befunde – unabhängig vom Untersucher – miteinander vergleichbar bleiben (106).

Für den Pathologen selbst bietet die Verwendung der Marsh – Klassifikation den Vorteil, daß seine Aufmerksamkeit auf die bereits vor der Zottenatrophie vorhandenen subtilen Veränderungen der Schleimhaut gelenkt wird, die sonst bei der Betrachtung der Biopsie nicht sofort wahrgenommen werden (88).

Wir vermuten, daß – nicht speziell in unserer Studie, sondern ganz allgemein – sich viele Patienten mit Marsh – Typ – 1 und – 2 – Läsionen unter den als „(chronische“) („unspezifische“) „Duodenitis“ befundeten Dünndarmbiopsien befinden. Ein Beispiel können wir aus unserer Studie anbringen: bei der Patientin Nummer II (Gruppe fragliche Zöliakiepatienten), deren Biopsie als „Duodenitis“ befundet worden war, lag eine Marsh – Typ – 1 – Läsion vor.

Für den Kliniker bedeutet dies, daß er bei der Diagnose „Duodenitis“ stets hinterfragen sollte, ob eventuell auch eine Zöliakie vorliegen kann.

Der Vorteil der Marsh – Klassifikation für den Patienten liegt darin, daß durch eine von Anfang an differenzierte histopathologische Befundung lange Leidenswege mit Unklarheit über die zugrundeliegende Erkrankung aufgrund von Fehldiagnosen verhindert bzw. minimiert werden können. Patienten, bei denen minimale Läsionen entdeckt werden, können einer regelmäßigen Kontrolle unterzogen werden, so daß eine Progression der Läsionen früh erkannt und behandelt werden kann. So kann in Zukunft hoffentlich verhindert werden, was in der Vergangenheit häufig passiert ist, nämlich daß mildere Mukosaläsionen übersehen oder als „unspezifische entzündliche Veränderungen“ gedeutet wurden. Die Patienten, bei denen die Ursache dieser

histologischen Veränderungen eine Zöliakie war, wurden jedoch häufig nicht als solche diagnostiziert und halten daher auch keine glutenfreie Diät ein. Aus dem Grund sind sie weiterhin für Komplikationen und Spätfolgen einer unbehandelten Zöliakie gefährdet. Deshalb ist es nötig und wünschenswert, die Aufmerksamkeit auch auf die Entdeckung milder Mukosaläsionen zu lenken.

4.1.6.2 Warum befinden sich in unserem Patientengut nur so wenige Marsh – Typ – 1 – und – 2 – Läsionen ?

Die Fragestellungen unserer Studie enthalten unter anderem folgende Punkte (s.a. Kapitel 1.2.4):

1. Erhalten wir bei retrospektiver Betrachtung der nach 1990 dünn darmbiopsierten Patienten einen höheren Prozentsatz an Zöliakie – Diagnosen, wenn bei der Beurteilung der Dünndarmbiopsie die Marsh – Kriterien hinzugezogen werden?
2. Wieviele Marsh – Typen 1 und 2 befinden sich unter den als unauffällig bewerteten Dünndarmbiopsien ?
3. Wie ist die Indikationsstellung für die Biopsie zu bewerten – wurden ausreichend viele Fälle berücksichtigt ?

Sieht man sich unsere Ergebnisse an, so stellt man fest, daß sich in unserem Patientengut verhältnismäßig wenige Marsh – Typ – 1 – und – 2 – Läsionen befinden. Vor dem Hintergrund, daß wir vermuten und in dieser Studie aufzeigen wollten, daß mit Verwendung der Marsh – Typen 1 und 2 die Sensitivität der Biopsie steigt, ist dies ein sehr ungünstiges Ergebnis. Wo können die Ursachen für diese Konstellation liegen ?

Zum einen ist zu sagen, daß die Indikationskriterien für eine Dünndarmbiopsie in der Universitätskinderklinik Münster in dem Zeitraum, den unsere Studie erfaßt, sehr hoch waren. Von den 164 Patienten mit Verdacht auf Zöliakie, die sich anfangs auf unserer Patientenliste befanden, sind nur 52 Patienten biopsiert worden. Das bedeutet, daß mehr als zweidrittel keine Biopsie erhalten hat. Man kann nur vermuten, daß sich eventuell

einige Marsh – Typ – 1 – und – 2 – Läsionen darunter befunden haben.

Die zwei Hauptkriterien für eine Biopsieindikation waren eine positive Serologie und / oder ein gastrointestinales Beschwerdebild. Patienten, die weder das eine noch das andere aufwiesen, wurden in den meisten Fällen *nicht* biopsiert. Schätzungsweise waren dies mindestens 20 Fälle, wobei man bedenken muß, daß bei diesen Patienten die positive Biopsie auch eher selten ist. Dennoch kann man vermuten, daß sich vielleicht einige milde Läsionen darunter befunden hätten.

Analysieren wir unser Patientengut genauer, so ist festzustellen, daß sich unter den gesicherten Zöliakiefällen *kein* Patient befindet, der eine komplett *negative* Serologie aufweist. Einer der drei Antikörpertiter ist mindestens positiv (s.a. Tabelle 6 Seite 43). Zudem litten die Patienten mit fraglicher Zöliakie, die biopsiert worden sind, *alle* unter einem gastrointestinalen Beschwerdebild, welches Anlaß zur Dünndarmbiopsie gegeben hat (siehe auch Kapitel 3.2.5).

Auf der anderen Seite haben mehrere Studien herausgearbeitet, daß sowohl ein gastrointestinales Beschwerdebild als auch die Serologie in den meisten Fällen positiv mit dem Schweregrad der Dünndarmläsionen korrelieren (für die Beschwerden: 87, 111, 131, 143) (für die Serologie: 99, 111, 130, 131, 143). Mit anderen Worten: bei Patienten mit positiver Serologie und / oder gastrointestinalen Beschwerden finden sich viel häufiger schwere Dünndarmläsionen (wie Marsh – Typ 3), während Zöliakiepatienten mit negativer Serologie und silenten oder atypischen Formen der Zöliakie häufiger milde Läsionen im Sinne der Marsh – Typen 1 oder 2 aufweisen. Marsh zum Beispiel hat in Screening – Untersuchungen einen recht hohen Anteil an Marsh 1 und 2 – Läsionen bei klinisch unauffälligen Verwandten von Zöliakiepatienten aufgedeckt (87). Da unsere Patienten aber nicht Teil einer großen Screening – Untersuchung waren, sondern gezielte Diagnostik erhalten haben, wurden fast alle eben *aufgrund* von positiver Serologie und / oder gastrointestinaler Symptome biopsiert.

Damit sinkt in unserem Patientengut die Wahrscheinlichkeit, mildere Läsionen vorzufinden.

4.1.6.3 Nutzen der Immunhistochemie

Die immunhistochemische Anfärbung der intraepithelialen Lymphozyten hilft entscheidend bei der richtigen, zweifelsfreien Erkennung dieser Zellen. Oberhuber et al haben herausgearbeitet, daß die intraepithelialen Lymphozyten häufig in ihrer Zahl unterschätzt werden, weil sie eine Vielzahl von Kernformen besitzen und somit morphologisch nicht immer eindeutig zu identifizieren sind (105).

Auch in unserer Studie haben wir erkannt, daß es schwierig ist diese Zellen zu identifizieren. Diese Erkenntnis wird wiedergespiegelt durch unser Ergebnis, daß Fehler bei der Beurteilung der Biopsien immer nur bei den Marsh – Typen 1 und 2 gemacht wurden, nie bei einem Marsh – Typ 3. Eine vorliegende Zottenatrophie (ob sie nun mäßig oder ausgeprägt bestand) wurde in allen Fällen erkannt (s.a. Tabelle 7 Seite 45 und Kapitel 3.4 Punkt 2).

Durch die spezifische Anfärbung der intraepithelialen Lymphozyten mittels Immunhistochemie sind diese Zellen eindeutig zu erkennen, wodurch Fehler bei der Beurteilung ihrer Zahl verhindert werden können. Diese Methode liefert ein objektiveres Ergebnis, ist unabhängiger von der jeweiligen Erfahrung des beurteilenden Pathologen und bietet daher eine zuverlässige Unterstützung in der Einteilung nach den Marsh – Kriterien.

In den vorhergehenden Kapiteln haben wir bereits herausgearbeitet, daß der Anstieg der Zahl der intraepithelialen Lymphozyten das erste und sensitivste Zeichen einer Reaktion der Mukosa von Zöliakiepatienten auf den Verzehr von Gliadin ist. Deshalb ist die Bestimmung dieser Zahl der wichtigste histologische Parameter bei der Diagnose der Zöliakie. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer zuverlässig richtigen Einschätzung der Zahl dieser Zellen, die durch die Nutzung der Immunhistochemie gewährleistet werden kann.

4.1.6.4 Bedeutung und Aussagekraft der Marsh – Typ – 1 – Läsion

In diesem Kapitel soll die Bedeutung der Marsh – Typ – 1 – Läsion nochmals genauer herausgestellt werden. In den oberen Abschnitten wurde bereits erwähnt, daß der Anstieg der IEL das erste und sensitivste Zeichen für den Effekt ist, den der Nahrungsbestandteil Gluten auf die Schleimhaut von Zöliakie – Patienten hat. Und zwar wurde diese Läsion erstmals von Marsh bei Dermatitis – Herpetiformis – Duhring – Patienten beschrieben (43). Später konnte gezeigt werden, daß sich durch Gabe von Gluten eine Marsh – Typ – 1 – Läsion nur bei Zöliakiepatienten und Morbus Duhring – Patienten entwickelt, nicht hingegen bei Kontrollpatienten, und daß sich diese Lymphozyteninfiltration bei denselben Patienten unter glutenfreier Diät auch wieder zurückbildet (43, 68). Welche Funktion die IEL innehaben und welche Rolle sie speziell bei der Mukosaläsion des Zöliakiepatienten spielen, konnte allerdings trotz intensiver Nachforschungen immer noch nicht geklärt werden. Erwiesen ist lediglich die Tatsache, daß vor allem die CD8 – positiven IEL durch Gluten in das Epithel angelockt werden und unter einer glutenfreien Diät wieder verschwinden (87).

Zu beachten ist aber immer, daß (wie bereits in vorherigen Kapiteln schon erwähnt) die erhöhte Anzahl an IEL zwar typisch, aber *nicht* absolut spezifisch für Zöliakie ist (s.a. Kapitel 4.1.6).

Problematisch ist weiterhin die Tatsache, daß es unterschiedliche Meinungen darüber gibt, *ab wann* die Zahl der IEL überhaupt als erhöht gilt. Laut Ferguson und Rostami liegt diese Grenze bei 30 IEL pro 100 Epithelzellen (111), laut American Gastroenterology Association ist bereits eine IEL – Zahl größer 10 – 30 pathologisch (2), und Oberhuber hat diese Grenze auf 40 IEL pro 100 Epithelzellen angehoben (106). Insgesamt ist zu sagen, dass die Grenze für die IEL subjektiv und pragmatisch gesetzt ist. Es geht auch weniger darum, aufgrund einer schematischen Grenze zu sagen, ein Patient hat eine Marsh – Typ – 1 – Läsion und deshalb eine Zöliakie. Denn wie oben beschrieben ist die IEL – Erhöhung ja nicht pathognomonisch für eine Zöliakie und oftmals gar nicht glutenindiziert.

Sondern es geht vielmehr darum, mit Hilfe der Marsh – Kriterien darauf aufmerksam zu werden, dass in einer entsprechenden Biopsie eine ganz bestimmte Veränderung

vorliegt, deren Ursache eben *auch* eine Zöliakie sein kann, und den Patienten daraufhin bezüglich der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen weiter zu untersuchen.

Wie sollte nun eine Marsh – Typ – 1 – Läsion im Einzelfall bewertet werden ?

Grundsätzlich ist zu sagen, daß bei Patienten mit Typ – 1 – Läsion eine potentielle Zöliakie vorliegen kann. Bei positiver Klinik und positiver Serologie ist die Wahrscheinlichkeit hierfür größer. Wichtig ist immer, andere in Frage kommende Krankheiten auszuschließen. Zweitens ist wichtig, an eine Glutenbelastung zu denken und zu untersuchen, ob es hierunter eine Progression der histopathologischen Läsionen gibt und ob eine vorher negative Serologie darunter positiv wird. Beides wären Hinweise auf eine Zöliakie. Im Zweifelsfall kann auch eine glutenfreie Diät versucht werden und dann kontrolliert werden, ob sich darunter Klinik, Serologie und / oder Histologie bessern. Auch dies wären Hinweise für eine Zöliakie.

Ergeben diese Untersuchungen kein eindeutiges Ergebnis, ist der Patient in regelmäßigen Abständen zu untersuchen, damit eine Verschlimmerung von Klinik, Serologie und / oder Histologie frühzeitig erkannt werden kann.

Ein Sonderfall ist ein Patient mit gesicherter Zöliakie, der unter der glutenfreien Diät eine Typ – 1 – Läsion aufweist: dies ist ein Zeichen dafür, daß unter Therapie noch keine Vollremission eingetreten ist. Hier ist immer die Frage nach (vor allem auch versteckten) Diätfehlern zu stellen.

4.1.6.5 Differentialdiagnose der Zöliakie und der Zottenatrophie

Bei allen diagnostischen Überlegungen ist stets zu bedenken, daß die Zottenatrophie nicht pathognomonisch für die Zöliakie ist, sondern auch bei diversen anderen Erkrankungen vorkommen kann. Es kommen folgende Differentialdiagnosen in Frage: Nahrungsmittelproteinintoleranz (z.B. gegenüber Kuhmilch, Eiern, Fisch, Reis, Hähnchen), infektiöse bakterielle oder virale Gastroenteritis, Lambliasis, Nematodeninfektion, Bestrahlungsfolgen, vorangegangene Chemotherapie, Graft – Versus – Host – Disease, Autoimmun – Enteropathie, Chronische Ischämie, M. Crohn, intestinale T – Zell – Lymphome, Immundefekte (z.B. selektiver IgA – Mangel, AIDS), schwere Malnutrition, Zollinger – Ellison – Syndrom, Kollagen – Kolitis, tropische Sprue, Regeneratschleimhaut nach z.B. Schleimhautläsionen durch NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) oder Ischämie (1, 103, 105, 106).

4.1.6.6 Beispiel Patient II (Gruppe fragliche Zöliakie)

Wie bereits im Ergebnisteil angedeutet, erfüllt das Kind nach dem heutigen Stand der Diagnostik (ESPGHAN-Kriterien, erweitert um mildere Dünndarmbefunde) die Kriterien der Zöliakie (Symptomatik plus Marsh – Typ – 2 – Läsion plus positive IgG – Antigliadin – Antikörper bei bestehendem selektivem IgA – Mangel). Die Krankheit konnte allerdings im zweiten diagnostischen Schritt im Juli 2001, als die Patientin nochmals zur Abklärung einer Zöliakie stationär aufgenommen wurde, nicht bewiesen werden.

Bei der Patientin bestand in der ersten Diagnostikphase trotz *glutenarmer* Ernährung eine Marsh – Typ – 2 – Läsion. Sie hatte zudem einen selektiven IgA – Mangel, zeigte aber in der Serologie nicht nur negative IgA – Antikörper, sondern auch ein negatives IgG. Bei einem stationären Aufenthalt ein Jahr später allerdings wurde nochmals eine Zöliakie – Serologie durchgeführt, bei der die Patientin dann ein positives IgG – Antigliadin bei weiterhin bestehendem IgA – Mangel aufwies. Zu diesem Zeitpunkt wurde leider keine Biopsie durchgeführt.

In der darauffolgenden Zeit litt die Patientin, wie wir aus der nun behandelnden Klinik erfahren konnten, weiterhin an einer Dystrophie sowie einer statomotorischen und mentalen Entwicklungsretardierung und an dem Anfallsleiden mit immer noch ungeklärter Ursache. Bei einer erneuten stationären Abklärung eines Verdachts auf Zöliakie in der besagten anderen Klinik zeigten sich negative IgG – Antigliadin – Antikörper sowie eine Marsh – Typ – 1 – Läsion. Wie bereits im Ergebnisteil ausgeführt, konnten wir weder die IgA – Antikörper und das Gesamt – IgA noch ein Ernährungsprotokoll in Erfahrung bringen, so daß wir auch aufgrund der Vorgeschichte nur vermuten können, daß erstens der selektive IgA – Mangel weiterhin besteht und zweitens das Kind sich glutenarm ernährt hat und deshalb nur eine milde histopathologische Dünndarmläsion zeigte. (Wie in Kapitel 4.1.6 bereits erläutert, haben Studien gezeigt, daß bei niedriger Glutenezufuhr häufig *keine* Veränderung der *Mukosaarchitektur* auftritt und deshalb eine Biopsie in solchen Fällen falsch – negative Befunde liefert bzw. nur eine milde Läsion nachweisen kann (83).)

In diesem zweiten diagnostischen Schritt konnte somit die Zöliakie nicht bewiesen werden, wobei allerdings auch viele wichtige Aspekte für uns im unklaren geblieben sind, da wir keinen direkten Zugriff mehr auf die Patientin haben.

Trotz allem vermuten wir bei dem Kind eine Zöliakie. Es sprechen viele Aspekte für diese Diagnose: Die Patientin hat eine ausgeprägte Dystrophie, sie hatte zudem in der ersten diagnostischen Phase trotz *glutenarmer* Ernährung immerhin eine Marsh – Typ – 2 – Läsion, hatte später einmal positive IgG – Gliadin – Antikörper, und bei ihr bestehen ein selektiver IgA – Mangel sowie ein Anfallsleiden unklarer Ursache, womit sie *zwei* Risikogruppen zuzuordnen ist.

Bezüglich des Anfallsleidens gibt es mittlerweile mehrere Studien, in denen eine Assoziation der Zöliakie mit unklaren neurologischen Erkrankungen beschrieben wird: So soll zunächst eine im Lancet veröffentlichte Studie von Gobbi et al (45) genannt werden, in der die Untersucher 43 Patienten, davon 31 mit zerebralen Kalzifizierungen unklarer Ursache und Epilepsie (Gruppe A) sowie 12 Patienten mit Epilepsie und Zöliakie (Gruppe B) untersucht haben. Dabei wurde bei 24 Patienten aus Gruppe A eine Zöliakie entdeckt, und bei Fünf Patienten aus Gruppe B zeigten sich in der Computertomographie bisher nicht bekannte zerebrale Kalzifizierungen, womit bei insgesamt 29 Patienten die Kombination von gleichzeitig bestehender Zöliakie,

Epilepsie und zerebralen Kalzifizierungen bestand. Interessant ist zudem, daß bei 22 von 24 Patienten aus Gruppe A mit neu diagnostizierter Zöliakie zum Zeitpunkt der Biopsie keinerlei gastrointestinale Symptome bestanden hatten.

Mehrere Studien liegen von Hadjivassiliou et al vor:

Seine Arbeitsgruppe stellte fest, daß eine Zöliakie häufig bei Patienten mit neurologischen Dysfunktionen unklarer Ursache gefunden wird und daß die Zöliakie hier eine ätiologische Bedeutung haben könnte (49). Eine andere Studie erbrachte die Aussage, daß eine Ataxie die häufigste *neurologische* Manifestation der Zöliakie ist (50).

Und eine dritte Studie hat ergeben, daß neurologische Dysfunktionen bzw. neuromuskuläre Krankheiten der Zöliakie vorausgehen und sogar ihre einzige Manifestation sein können (48).

Eine Publikation aus Tübingen von Burk et al (2001) konnte ebenfalls eine Assoziation der Zöliakie mit cerebellärer Ataxie nachweisen. Die Studie zeigte außerdem auf, daß beide Krankheiten streng mit demselben HLA – Haplotyp assoziiert sind (8).

Des weiteren gibt es zwei finnische Studie von Luostarinen et al aus den Jahren 1999 (78) und 2001 (77).

Die erste beschreibt, daß es in den letzten Jahren eine hohe Zahl an Patienten mit Verdacht auf Zöliakie in der *Neurologischen* Klinik gegeben hat und daß 10 von insgesamt 144 neuentdeckten Zöliakiepatienten (das entspricht 7 %) aufgrund *neurologischer* Symptome entdeckt wurden. Die häufigsten neurologischen Manifestationen waren Neuropathie, Gedächtnisschäden und eine cerebelläre Ataxie. Für die zweite Studie wurden 199 Patienten mit Epilepsie unklarer Ursache auf eine Zöliakie untersucht (Serologie plus Dünndarmbiopsie). Bei fünf Patienten konnte eine Zöliakie nachgewiesen werden, was einer Prävalenz von 2,5 % entspricht, die signifikant höher ist als die allgemeine Prävalenz der Zöliakie in der untersuchten Region, die bei 0,27 % liegt.

In einer Studie von Volta et al aus dem Jahre 2002 kommen die Verfasser zu dem Ergebnis, daß sich eine Zöliakie bei einigen Patienten mit neurologischen Dysfunktionen präsentiert, welche sich in manchen Fällen in erstaunlichem Maße unter einer glutenfreien Diät bessern. Es sollte daher bei Patienten mit neurologischen Dysfunktionen wie cerebelläre Ataxie, Epilepsie, Gedächtnisstörungen und periphere

Neuropathie immer auch an eine Zöliakie gedacht werden (137).

Zu einer ähnlichen Aussage führte auch eine amerikanische Studie von Chin et al aus dem Jahre 2003 mit der Feststellung, daß eine Zöliakie häufig mit sensorischer Neuropathie assoziiert ist und daher auch bei Fehlen gastrointestinaler Symptome erwogen werden soll (15).

Einige Autoren haben eine Erklärung versucht für diese Beobachtung, daß neurologische Manifestationen als einziges Symptom bei einer Zöliakie in Erscheinung treten können. Diese sieht so aus, daß man entsprechend der modernen Definition der Zöliakie durch Marsh („Zöliakie als überschießende immunologische Reaktion auf zugeführtes Gluten bei genetisch prädisponierten Individuen“) annehmen kann, daß diese überschießende immunologische Reaktion auch auf ein anderes Organ als auf den Darm gerichtet sein kann, z.B. auf das Cerebellum oder auf periphere Nerven – ähnlich wie die Haut das Zielorgan bei der Dermatitis herpetiformis Duhring darstellt (48, 50, 51) oder wie z.B. eine IgA – Nephropathie einzige Manifestation einer Zöliakie sein kann (65).

Ebenso besteht bei der Patientin ein selektiver IgA – Mangel, für den – wie bereits im Einleitungsteil erwähnt (siehe Kapitel 1.1.8) – ebenfalls eine Assoziation mit Zöliakie nachgewiesen werden konnte. So besteht bei durchschnittlich 10 % der Zöliakie – Patienten ein gleichzeitiger IgA – Mangel (18, 82, 147).

Überträgt man diese Erläuterungen nun auf unsere Patientin, so ist zu sagen, daß anhand dieser beschriebenen Assoziation der Zöliakie mit IgA – Mangel und mit unklaren neurologischen Dysfunktionen in Verbindung mit den anderen bei ihr erhobenen Befunden (Symptomatik plus Marsh – Typ – 2 –Läsion trotz glutenarmer Ernährung plus IgG – Antigliadin – Antikörper positiv) eine Zöliakie bei dieser Patientin anzunehmen ist.

4.1.6.7 Beispiel Patient X (Gruppe fragliche Zöliakie)

Bei diesem Patienten ist die initiale Stellung der Diagnose „Zöliakie“ im ersten Lebensjahr äußerst unglücklich verlaufen. Es bestand ein Symptomkomplex aus rezidivierenden Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, allgemeiner Schwäche,

Übellaunigkeit, Blässe, deutlicher konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, Haarausfall und Nagelbrüchigkeit, der in dieser Konstellation auch durchaus mit einer Zöliakie vereinbar ist. Die Diagnose wurde dann allerdings ohne weitere Diagnostik gestellt (also ohne Serologie und Biopsie) mit der Empfehlung einer lebenslangen glutenfreien Diät, unter der sich die Beschwerden besserten.

Kritisch anzumerken ist aber, daß diese Symptomatik zwar typisch, aber nicht pathognomonisch für eine Zöliakie ist. Es können durchaus andere Ursachen verantwortlich gewesen sein. Auch die Besserung der Beschwerden unter Diät kann ein Zufall sein. Und bevor die Empfehlung einer für den Patienten sehr aufwändigen und einschränkenden lebenslangen glutenfreien Diät gegeben wird, sollte die Diagnose „Zöliakie“ sicher sein. Der zentrale Punkt der Diagnostik ist – wie oben bereits erwähnt – nach wie vor die Dünndarmbiopsie, die bei diesem Patienten initial nicht erfolgt ist. Zweitens ist an dem Fall zu kritisieren, daß die Möglichkeit einer transienten Glutenunverträglichkeit nicht bedacht wurde. Normalerweise liegt bei Zöliakiepatienten eine *lebenslange* Unverträglichkeit von Gluten vor, und die betroffenen Patienten reagieren auf eine Wiedereinführung von Gluten in die Nahrung mit einer erneuten Schädigung ihrer Dünndarmmukosa. Man hat jedoch in der Vergangenheit immer wieder Patienten entdeckt, bei denen eindeutig die Diagnose Zöliakie gestellt wurde, die sich dann auch über einen gewissen Zeitraum glutenfrei ernährt haben und bei denen nach Wiedereinführung von Gluten keinerlei Mukosaschädigungen wieder aufgetreten sind – auch nicht über einen jahrelangen Kontrollzeitraum. Diese Form der Glutenintoleranz hat man daraufhin als „transiente Zöliakie“ bezeichnet. Sie tritt vor allem bei Kindern unter zwei Jahren häufiger auf, weshalb sie in diesen Fällen im Laufe des Kindesalters durch eine erneute Glutenbelastung überprüft und erneut bestätigt werden muß. Demgegenüber stehen Patienten, bei denen eine Reaktion auf wiederzugeführtes Gluten erst nach einem längeren Zeitraum aufgetreten und in Jahre späteren Verlaufskontrollen entdeckt worden ist. In der Literatur werden solche Fälle nach bis zu neun Jahren beschrieben (83).

Was *unseren* Patienten betrifft, bei dem sich in unserer Studie die Zöliakie zunächst einmal nicht bestätigt hat, bleibt die Frage unbeantwortet, ob überhaupt jemals eine Zöliakie vorgelegen hat, was aufgrund der unvollständigen Diagnostik im ersten Lebensjahr rückblickend nicht mehr beantwortet werden kann. Und wenn tatsächlich

eine Zöliakie vorlag, dann stellt sich jetzt die Frage, ob es sich damals um eine transiente Zöliakie gehandelt hat, die nun nicht mehr besteht, oder ob weiterhin eine Zöliakie relevant ist, bei der eine erneute Reaktion auf zugeführtes Gluten erst nach Jahren auftritt. Klären können wir diese Fragen im Rahmen unseres Studiendesigns nicht. Wir können nur feststellen, daß bei diesem Patienten einige Auffälligkeiten in der Vorgeschichte zu vermerken sind. Zum einen ist dies die Marsh – Typ – 1 – Läsion nach nur vier Monaten glutenhaltiger Kost im Anschluß an insgesamt 14 Jahre Diät. Zum anderen ist er aufgrund seines IgA – Mangels einer Risikogruppe zuzuordnen. Drittens hat er Symptome gehabt, die durchaus zu einer Zöliakie passen können und die sich unter Diät gebessert haben.

Wir empfehlen bei dem Patienten engmaschige Kontrollen der Zöliakie – Serologie als auch gegebenenfalls der Dünndarmhistologie (bei positiver Serologie und / oder bei klinischen Beschwerden im Sinne einer Zöliakie). Nur so kann frühzeitig eine wiederauftretende Reaktion der Dünndarmschleimhaut auf Gluten erkannt und rechtzeitig behandelt werden (71).

4.1.6.8 Beispiel Patient XII (Gruppe fragile Zöliakie)

Bei dem „Common Variable Immunodeficiency“ – Syndrom (CVID) handelt es sich um ein heterogenes Immundefektsyndrom mit erhöhter Infektanfälligkeit bei Panhypogammaglobulinämie (31). Die Patienten leiden außerdem überdurchschnittlich häufig an chronischen gastrointestinalen Beschwerden (140), welche mehrfach Anlaß zu Dünndarmbiopsien gegeben haben, in denen dann gehäuft Zottenatrophien gefunden wurden. Diese morphologischen Veränderungen wiederum haben zu der Vermutung geführt, daß gleichzeitig eine Zöliakie oder andere entzündliche Darmerkrankungen vorlägen (5, 140).

Um zu prüfen, ob eine Zöliakie tatsächlich gehäuft bei CVID vorkommt, gab es kürzlich eine Studie von Luzi et al (79) mit 32 CVID-Patienten, bei denen jeweils Dünndarmbiopsien entnommen und histologisch untersucht wurden. Das histopathologische Ergebnis ergab eine Zottenatrophie bei 31,2%, Lymphknotenhyperplasie bei 15,6% und eine milde Duodenitis bei 6,3%. Eine normale

Histologie fand sich bei 46,9%. Gastrointestinale Symptome fanden sich gleich häufig bei den Patienten mit Zottenatrophie wie bei denen mit normaler Histologie (79).

In Bezug auf die Zottenatrophie ist jedoch zu bedenken, daß eine „flache“ Schleimhaut über Lymphfollikeln physiologisch ist und vor allem bei einer

Lymphfollikelhyperplasie, wie sie z.B. bei CVID vorkommt, nicht ohne weiteres als

„Zottenatrophie wie bei Zöliakie“ interpretiert werden sollte (105). Weil auch die

Serologie aufgrund der Panhypogammaglobulinämie nicht zu verwerten ist und eine

kontrollierte Studie, ob diese Patienten positiv auf eine glutenfreie Diät reagieren, bisher nicht durchgeführt wurde, bleibt weiterhin unklar, ob bei den betreffenden Patienten

gleichzeitig eine Zöliakie vorliegt. Sicher festzustellen ist nur, daß eine Zottenatrophie

außerordentlich häufig bei CVID vorkommt – welcher Genese auch immer (79). Da vor

allem *die* CVID – Patienten gastrointestinale Symptome zeigen, bei denen eine

zusätzliche Autoimmunerkrankung bekannt ist, wurde in der Literatur die Vermutung

geäußert, daß der entzündliche Prozeß im Gastrointestinaltrakt eine autoimmune

pathogenentische Komponente hat und somit eine sogenannte „Autoimmun-Enteritis“

besteht (140). Zudem gibt es noch die sog. „*Hypogammaglobulinämische Sprue*“, die

nichts mit *Gluten* – induzierter Sprue zu tun hat.

Überträgt man die obigen Aussagen zusammenfassend auf unsere Patientin, so ist zu

sagen, daß man bei ihr eine Zöliakie nicht beweisen kann - serologisch nicht aufgrund

der Panhypogammaglobulinämie und bioptisch nicht, da die Histologie bei CVID aus

verschiedenen Gründen (wie Autoimmun – Enteritis, Hypogammaglobulinämische

Sprue) mit einer Marsh – Typ – 3 – Läsion bei Zöliakie vergleichbar sein kann. Es gibt

keine Möglichkeit, allein anhand der histopathologischen Begutachtung der

Dünndarmbiopsie differentialdiagnostisch zwischen CVID und Zöliakie zu

unterscheiden.

Zum Ausschluß, nicht aber zum Beweis einer Zöliakie könnte man bei der Patientin

jedoch eine Genotypisierung durchführen: Es wurde mehrfach gezeigt, daß mehr als

90% der Zöliakie – Patienten HLA – DQ2 – positiv und ein Großteil der übrigen 10%

HLA - DQ8 – positiv sind. Das heißt, die Zöliakie tritt nur äußerst selten bei Patienten

auf, die weder DQ2 noch DQ8 – positiv sind (63). Die HLA – Typisierung ist zwar als

Screening – Methode auf Zöliakie nicht geeignet, da sie einen nur geringen *positiven*

Vorhersagewert hat (es gibt viele *gesunde* DQ2 /DQ8 – positive Menschen), aber wenn

der Verdacht auf Zöliakie besteht, kann die Typisierung hilfreich sein, da bei *fehlendem* DQ2 /DQ8 – HLA – Typ eine Zöliakie nahezu ausgeschlossen ist (16).

Zusammengefaßt heißt dies: wenn ein DQ2 oder DQ8 – HLA – Typ vorliegt, ist dies trotzdem noch kein Beweis für eine Zöliakie; liegt er aber nicht vor, ist eine Zöliakie nahezu ausgeschlossen.

Bezüglich der Symptome unserer Patientin ist noch folgendes anzumerken:

Sie gibt an, daß mit Beginn der glutenfreien Diät alle ihre Beschwerden verschwunden waren. Um diese subjektive Empfindung nochmals zu kontrollieren, sollte sie eine erneute Glutenbelastung durchführen und ihre Beschwerden sowie die Ernährung genau protokollieren. Leider hat sie sich mit diesem Vorschlag nicht einverstanden erklärt.

Eine weitere rein *theoretische* Möglichkeit läge in der Durchführung einer rektalen Glutenbelastung. Damit diese Untersuchung jedoch eine Aussagekraft besitzen würde, müßte man eine gewisse Mindestanzahl an CVID – Patienten in dieser Hinsicht vergleichend untersuchen, da entsprechende Vergleichsstudien zu diesem Thema bisher nicht verfügbar sind. Das ist jedoch im Rahmen unserer Studie nicht durchführbar, wäre aber durchaus eine Anregung für zukünftige Studien.

4.2 Kritikpunkte an der in der Universitätskinderklinik Münster durchgeführten und von uns analysierten Diagnostik und Behandlung

Im Rahmen unserer Studie haben wir bei einigen Patienten Aspekte in der Zöliakie – Diagnostik entdeckt, an denen man insbesondere unter Berücksichtigung der neueren Literatur und Forschungsergebnisse zu diesem Thema Kritik üben muss.

112 von insgesamt 164 Patienten mit in der Akte vermerktem Verdacht auf Zöliakie wurden nicht Dünndarm – biopsiert. Unter den 52 biopsierten Patienten befinden sich fast ausschließlich Patienten mit typischer Klinik und / oder positiver Zöliakie – Serologie (also mit mindestens einem positiven Antikörpertiter). Das heißt, die Indikation zur Biopsie wurde in den meisten Fällen aufgrund typischer Klinik und positiver Serologie gestellt. Bedenkt man, daß die Biopsie nach wie vor der wichtigste Baustein in der Diagnostik ist und daß Serologie und Klinik auch trotz vorliegender Zöliakie negativ sein können, muß man feststellen, daß die Indikationskriterien für eine

Biopsie zu hoch gelegen haben. Man muß vermuten, daß bei uns eine gewisse Anzahl an Patienten mit atypischer, oligosymptomatischer, silenter und seronegativer Zöliakie nicht erfasst wurde.

Ein weiterer Kritikpunkt besteht darin, daß es in der Gruppe der Patienten mit fraglicher Zöliakie einige zur Universitätskinderklinik überwiesene Patienten gibt, die ohne eine abgeschlossene initiale Zöliakiediagnostik, also ohne Biopsie, teilweise auch ohne Serologie eine Diät aufgrund der klinischen Diagnosestellung einer Zöliakie begonnen haben. Wie im gleich folgenden Kapitel 4.5 (Abschnitt „allgemeine Aspekte“) noch genauer erläutert wird, ist es ungünstig, ohne abgeschlossene Diagnostik eine Diät zu beginnen, da im nachhinein eine Diagnostik nicht ohne weiteres erfolgen kann.

Im übrigen gibt es andere differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende Krankheiten, die ähnliche Symptome wie eine Zöliakie verursachen können, so daß es nicht möglich ist, allein anhand einer bestimmten Symptomatik die Diagnose „Zöliakie“ zu stellen.

4.3 Kritik der eigenen Methoden und mögliche Fehlerquellen

Es gibt in unserer Studie verschiedene Aspekte, die mögliche Fehlerquellen enthalten können.

Beginnen kann man diesbezüglich mit der Ausgangsliste unserer Studie. Es ist möglich, daß diese Liste unvollständig ist, da hier nur *die* Patienten erfaßt wurden, die als „Verdacht auf Zöliakie“ in den Akten bzw. im Computer registriert worden sind.

Patienten, bei denen man einen Zöliakieverdacht aus verschiedenen Gründen zwar auch äußern könnte, dies aber nicht in den Akten vermerkt wurde, erscheinen somit auch nicht auf unserer Liste.

Zum zweiten hat sich das ursprüngliche Patientengut weiter reduziert, da einige Eltern von Patienten einer Teilnahme an unserer Studie leider nicht zugestimmt haben.

Wir haben in unserer Studie nur wenig Patienten aufdecken können, bei denen die Zöliakie übersehen wurde. Die tatsächliche Zahl übersehener Fälle könnte aber durchaus höher liegen, da im Rahmen unserer Studie nur die *biopsierten* Patienten untersucht wurden. Dies waren jedoch von anfänglich 164 mit Verdacht auf Zöliakie

nur noch 52 Patienten.

Des Weiteren ist anzunehmen, daß die Marsh – Typen 1 und 2 in unserem Patientengut unterrepräsentiert sind, da wir erstens keine großangelegte Screening – Studie durchgeführt haben, und zweitens die Indikationskriterien für eine Biopsie auch streng gestellt waren (siehe oben). Patienten mit monosymptomatischen oder atypischen Verläufen sowie mit negativer Serologie wurden nur selten biopsiert, so daß unsere Biopsieergebnisse im großen und ganzen lediglich die Verteilung der Marsh – Typen bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen und / oder positiver Serologie widerspiegeln. Vergleicht man unsere Ergebnisse z. B. mit den Ergebnissen von Rostami et al (111) oder von Marsh (87), wo in beiden Fällen größere Zahlen von Patienten unabhängig von Symptomen oder Serologie – Ergebnis in Screening – Untersuchungen biopsiert worden sind, so stellt man in diesen Studien einen deutlich höheren Anteil an milden Dünndarmschleimhautläsionen (Marsh – Typen 1 und 2) fest als bei uns. Die Universitätskinderklinik Münster ist somit zumindest in dem Zeitraum, den unsere Studie erfaßt, aufgrund der Selektion der Patienten zur Biopsie nicht repräsentativ für die Verteilung von Marsh – Typ – 1 – und – 2 – Läsionen.

Ein Problem bezüglich der Beurteilung der histologischen Biopsie – Präparate bestand darin, daß einige Präparate nicht eindeutig zu befunden waren, weil die Qualität nicht ausreichend war, um eine genaue Einstufung nach Marsh vorzunehmen. Zum Teil waren die Präparate zu fragmentiert und zum Teil auch tangential geschnitten. Wir wollten in diesen Fällen neue Schnitte anfertigen, doch dafür reichte in den meisten Fällen das noch vorhandene Biopsiematerial nicht mehr aus.

4.4 Stellenwert und Bedeutung der eigenen Ergebnisse

Unsere Zusammenfassung im Ergebnisteil (Kapitel 3.4 Punkt 5) enthält als letzten aufgeführten Punkt die Aussage, daß trotz der genauen und langen Beobachtung der 20 Patienten mit fraglicher Zöliakie in vielen Fällen dennoch keine endgültige Klärung erfolgen konnte, woraus deutlich wird, daß der letztendliche Nachweis oder Ausschluß einer Zöliakie oftmals ein langwieriger Prozeß ist bzw. bei einigen Patienten im Rahmen unserer Studie gar nicht möglich war.

Für uns ergibt sich daraus die Schlußfolgerung, daß es keinen wirklichen Goldstandard in der Zöliakiediagnostik gibt – auch wenn die Biopsie immer wieder als solcher bezeichnet wird (z.B. 159). Unserer Vorstellung nach erwartet man von einer Diagnostik, die als *Goldstandard* bezeichnet wird, immer eine sichere Diagnose. Dies war bei einigen Patienten aus unserem Patientengut jedoch trotz langer Diagnostik und Verlaufsbeobachtung nicht möglich. Die Zöliakie präsentiert sich in einem so vielschichtigen Bild, daß man auch vom „Chamäleon unter den gastroenterologischen Krankheiten“ sprechen kann.

Was wir jedoch aus unserer Studie ableiten können, sind eine Vielzahl an Empfehlungen, worauf bei der Diagnostik geachtet werden muß, sowie einige Verbesserungsvorschläge für die Diagnostik.

4.5 Verbesserungsvorschläge für die Zöliakiediagnostik und Hinweise, was es in der Diagnostik zu bedenken gibt

Hinsichtlich der Serologie ist folgendes zu beachten:

Wie in den vorhergehenden Kapiteln bereits näher ausgeführt ist die Zuverlässigkeit serologischer Tests begrenzt. Vor diesem Hintergrund muß bei einem sich erhärtenden Verdacht auf Zöliakie die Indikation zur Dünndarmbiopsie auch *trotz* negativer Serologie großzügig gestellt werden.

Bei selektivem IgA – Mangel sind die IgA – Antikörper nicht aussagekräftig. Auch die IgG – Antigliadin – Antikörper sind bei einem großen Teil dieser Patienten negativ, weshalb die Serologie hier insgesamt eine sehr geringe Aussagekraft hat (18). Da aber gerade Patienten mit diesem Leiden ein erhöhtes Risiko für eine Zöliakie haben, sollte in dieser Patientengruppe die Indikation für eine Biopsie auch sehr großzügig gestellt werden.

Bezüglich der Interpretation der Serologie – Ergebnisse ist es wichtig zu bedenken, daß es bei den serologischen Befunden eine Altersabhängigkeit gibt: so liegt die Konzentration der IgA – und IgG – Antigliadin – Antikörper bei jüngeren Patienten deutlich über denen älterer Patienten (67).

Positive IgA – Endomysium – Antikörper können ein Anzeichen für eine sich später im

Verlauf entwickelnde Zottenatrophie sein. Aus diesem Grund erfordern auch als „falsch – positiv“ angenommene IgA – Endomysium – Antikörper regelmäßige Kontrollen, evtl. mit Biopsie, da die Möglichkeit besteht, daß sich erst nach Jahren eine Zottenatrophie entwickelt (21, 128).

Hinsichtlich der Histologie ist folgendes zu beachten:

Eine normale Biopsie bedeutet nicht zwingend den Ausschluß einer Zöliakie, da eine niedrige Glutendosis in der Nahrung oft keinen signifikanten Effekt auf die *Mukosaarchitektur* bei Zöliakie – Patienten hat. Eine partielle oder totale Zottenatrophie kann sich auch noch Jahre nach bereits aufgetretenen klinischen Symptomen entwickeln (83).

Wird eine Biopsie als „Duodenitis“ befundet, so sollte bedacht werden, daß dies eine sehr unspezifische Diagnose ist und sich dahinter immer auch eine Zöliakie verbergen kann, denn die histologischen Kriterien für eine „Marsh – Typ – 1 – Läsion“ und für eine „Duodenitis“ sind sehr ähnlich.

Um grundsätzlich eine differenzierte Befundung zu erhalten, bleibt dem Kliniker die Möglichkeit, auf dem Anforderungsschein für die histopathologische Beurteilung generell eine Einteilung nach den Marsh – Kriterien zu fordern.

Wird eine Biopsie als Marsh – Typ – 1 – Läsion diagnostiziert, so ist diese histologische Veränderung nicht eindeutig genug, um allein darauf basierend eine gesicherte Zöliakiediagnose zu stellen. Denn eine erhöhte Zahl der intraepithelialen Lymphozyten ist zwar typisch für Zöliakie, aber nicht absolut spezifisch. Gleiches gilt für eine Zottenatrophie (siehe auch Kapitel 4.1.6.5). Differentialdiagnostisch in Frage kommende Krankheiten müssen abgeklärt werden.

Zur histopathologischen Beurteilung einer Biopsie sollte möglichst immer auch eine immunhistochemische Färbung der intraepithelialen Lymphozyten angefertigt werden, um eine Fehleinschätzung der Anzahl dieser oft schwierig zu identifizierenden Zellen zu vermeiden.

Bezüglich der histopathologischen Beurteilung ist außerdem zu bedenken, daß eine tangentielle Schnittführung bei der Anfertigung des histologischen Präparates eine Zottenatrophie vortäuschen kann. Ebenfalls gilt, daß eine flache Schleimhaut über

Lymphfollikeln physiologisch ist (103).

Sowohl bei der Zöliakie als auch bei der Dermatitis herpetiformis Dühring treten bei manchen Patienten die Läsionen der Darmschleimhaut nur fleckenhaft auf (sog. "patchy lesions"). Insbesondere ist dies bei Zöliakiepatienten mit Rezidiven nach Wiedereinführung von Gluten in die Nahrung sowie bei Dermatitis herpetiformis – Patienten der Fall (106, 117). Das birgt die Gefahr, daß bei einer Biopsieentnahme zufällig eine nicht betroffene Stelle entnommen wird und so eine Zöliakie fälschlicherweise ausgeschlossen wird. Deshalb sollten stets mehrere Biopsien von verschiedenen Stellen entnommen werden, um das Risiko, eine nicht befallene Stelle zu treffen, zu vermindern (117).

Zusätzlich sind einige wichtige allgemeine Aspekte zu bedenken:

Zum einen ist es wichtig die Risikogruppen für Zöliakie zu kennen und bei diesen großzügig die Indikation zur Zöliakie – Diagnostik zu stellen (siehe auch Kapitel 1.1.8). Zweitens sollte an die Möglichkeit atypischer, oligosymptomatischer und silenter Verläufe gedacht werden. Gerade bei diesen Formen der Zöliakie ist die Diagnosestellung besonders schwierig, aber auch besonders wichtig, da neuere Studien ergeben haben, daß hier das Risiko von Folgeerkrankungen und Komplikationen in gleichem Maße besteht wie bei der klassischen Zöliakie und daher eine frühe Diagnose und Therapie entscheidend sind (54).

Es sollte niemals *ohne* vorausgehende weiterführende Diagnostik nur aufgrund der Beschwerdesymptomatik allein eine Zöliakie diagnostiziert und eine glutenfreie Diät veranlasst werden. Denn es gibt eine Reihe von Krankheiten, die ähnliche Beschwerden verursachen können. Weil aber die Diagnose Zöliakie mit einer *lebenslangen* Einschränkung in der Ernährung verbunden ist, sollte sie auch zweifelsfrei gestellt sein. Und eine solche „*sichere*“ Diagnostik setzt nach wie vor eine Dünndarmbiopsie voraus. Hinzu kommt, daß nach Beginn einer glutenfreien Diät eine weitere („nachträgliche“) Diagnostik nicht mehr möglich ist, weil sich die pathologisch veränderten Parameter unter der Diät normalerweise schnell wieder normalisieren und deshalb die Frage nach einer Zöliakie nicht mehr eindeutig geklärt werden kann. Aus diesen Gründen soll *vor* Beginn der Diät die *initiale* Diagnostik stets beendet sein.

Bei Kindern, die bei der initialen Diagnosestellung jünger als zwei Jahre sind, kann immer auch eine transiente Zöliakie vorliegen. Deshalb muß in solchen Fällen im

Verlauf eine Glutenbelastung mit Kontrollbiopsie durchgeführt werden, die dann die Diagnose entweder bestätigen oder aber widerlegen kann.

Mögliche diagnostische Lösungsansätze bei nicht eindeutigen Befunden in der Zöliakiediagnostik:

Schwierigkeiten entstehen immer dann, wenn Untersuchungsergebnisse nicht eindeutig sind und mehrere Interpretationsmöglichkeiten offen lassen. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn nur geringgradige Mukosaschäden nachgewiesen werden wie z.B. eine partielle Zottenatrophie oder einzig eine erhöhte Anzahl an IEL bei ansonsten normaler Musosaarchitektur. Der behandelnde Arzt hat hier zwar noch einige diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung, um eine Zöliakie nachzuweisen oder auszuschließen. Es hat sich jedoch gezeigt, daß trotz Ausnutzung aller unten genannten diagnostischen Schritte nicht immer eine Diagnosestellung oder ein sicherer Ausschluß der Zöliakie erfolgt, da sich die Krankheit so vielseitig präsentieren kann.

Im Folgenden möchten wir die oben angekündigten speziellen Untersuchungen nennen, die weiterführen können, wenn in der Biopsie nur milde Läsionen gefunden wurden.

Zunächst einmal kann eine Glutenbelastung hilfreich für die weitere Diagnostik sein.

Zusätzlich zur normalen glutenhaltigen Nahrung wird täglich eine bestimmte Menge Glutenpulver eingenommen, um den Effekt auszunutzen, daß die Menge an zugeführtem Gluten einen Einfluß auf den Grad der Dünndarmläsion hat.

Zöliakiepatienten zeigen unter dieser zusätzlichen Menge an Gluten eine Progression der Läsion, Gesunde hingegen nicht (82, 138).

Eine zweite Möglichkeit besteht in der versuchsweisen Anordnung einer glutenfreien Diät mit klinischer, serologischer und bioptischer Verlaufsbeobachtung. Bessern sich darunter die Beschwerden und tritt eine Besserung der histologischen (Minimal –) Veränderungen ein, so kann dieser Versuch glutensensitive Patienten anzeigen – alles

jedoch unter der Voraussetzung, daß andere Krankheiten als Ursache ausgeschlossen werden konnten (82, 129).

Des weiteren kann eine HLA – Typisierung hilfreich sein. Es gilt mittlerweile als gesichert, daß es eine genetische Komponente bei der Zöliakie gibt. Die Krankheit ist streng assoziiert mit HLA –DQ2 (kodiert durch die Allele DQA1*0501 und DQB1*02) oder mit HLA – DQ8 (kodiert durch die Allele DQA1*03, DQB1*0302). Sie ist

äußerst selten bei Patienten, die diese genetische Konstellation nicht aufweisen (16, 63). Diese Tatsache kann zu diagnostischen Zwecken genutzt werden. Es gibt zwar viele *gesunde* Patienten, die DQ2 – oder DQ8 – positiv sind, womit die Typisierung als Screening – Methode unnütz ist, da der positive Vorhersagewert äußerst gering ist. Allerdings gilt, daß bei *fehlendem* DQ2 / DQ8 – HLA – Typ eine Zöliakie nahezu ausgeschlossen ist (16).

Wiederum eine Möglichkeit besteht in der Durchführung einer rektalen Glutenbelastung. Diese Methode wird in der Literatur als einfacher, sicherer und reliabler Test auf Gluten – Unverträglichkeit beschrieben, weil damit in mehreren Studien 100 % der Zöliakiepatienten und 100 % der Kontrollen identifiziert werden konnten (74, 75, 127).

Allerdings ist zu dieser Methode zu sagen, daß sie nur sehr selten praktiziert wird und daher wenig Erfahrungen vorliegen. Zudem wird es zu dieser diagnostischen Methode erst noch großangelegte Screeninguntersuchungen geben müssen, um die Ergebnisse statistisch zu verifizieren. Denn die oben genannten drei Studien wurden mit relativ geringen Patientenzahlen durchgeführt: In der Studie von Troncone et al wurden 33 Kinder mit gesicherter Zöliakie plus 12 Kontrollen plus 19 Zwillinge von Zöliakiepatienten untersucht (127), in der ersten Studie von Loft et al 23 Zöliakiepatienten und 21 Kontrollen (74) und in der zweiten Studie von Loft et al 10 Zöliakiepatienten und sechs Kontrollen (75).

Problematisch ist bei der rektalen Glutenbelastung zudem die Toleranz des jeweiligen Patienten. Wir selbst hatten eine Patientin in unserer Studie (Nummer XVIII aus der Gruppe der fraglichen Zöliakiepatienten), bei der wir uns durch diese Methode eine Klärung der Differentialdiagnosen Zöliakie oder Glutenallergie erhofft haben, die Patientin in diese Untersuchung jedoch nicht eingewilligt hat.

Als letzten wichtigen Aspekt in der nicht immer ganz einfachen Zöliakiediagnostik möchten wir hier zusammenfassend nochmals die Ausschlusskriterien für eine Zöliakie auführen:

1. Seitdem Marsh erkannt hat, daß die Entwicklung der Dünndarmläsionen bei Zöliakie ein dynamischer Prozeß ist und mit sehr milden Läsionen beginnt, reicht eine fehlende Zottenatrophie nicht mehr aus, um eine Zöliakie zu widerlegen.

Zusätzlich ist der Ausschluß von Kryptenhyperplasie und einer Vermehrung der Zahl der intraepithelialen Lymphozyten notwendig.

2. Ein fehlender DQ2 – oder DQ8 – HLA – Typ schließt eine Zöliakie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus.
3. Wenn unter glutenfreier Diät ein Jahr lang keine klinische, serologische und biopsische Besserung eintritt, dann liegt keine Zöliakie vor (Ausnahme: evtl. eine refraktörise Zöliakie). In diesen Fällen muß nach einer anderen Krankheitsursache gesucht werden.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen daß heutzutage eine breitgefächertere Zöliakie – Diagnostik möglich ist, insbesondere in Fällen, in denen das klinische Bild und / oder die normale Beurteilung der Dünndarmbiopsie zweifelhaft und unsicher bleiben: es ist dies die Kombination aus der Berücksichtigung neuer Erkenntnisse über die Vielseitigkeit möglicher Symptome (einschließlich der extraintestinalen) bei Zöliakie, aus Serologie, genetischen Untersuchungen, immunhistochemischen Untersuchungen der Dünndarmbiopsie sowie aus den oben genannten Zusatzuntersuchungen auf Zöliakie.

Trotzdem sind wir der Meinung, daß Patienten, bei denen anfangs eine milde Läsion den Verdacht auf Zöliakie gelenkt hat, welcher dann aber durch oben beschriebene Zusatzuntersuchungen nicht bestätigt werden konnte, dennoch weiter beobachtet werden sollten. Sobald erneut Symptome auftreten oder sobald Antikörper in der Zöliakie – Serologie nachweisbar sind, soll großzügig die Indikation zur Biopsie gestellt werden.

4.6 Schlussfolgerung und Forschungsausblick

Die Diagnose nicht – klassischer Zöliakieformen stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Zunehmend mehr Zöliakiepatienten weisen nur wenige, oft atypische Symptome auf, und auch die Histologie ist nicht immer eindeutig – sei es in Form von milden Läsionen wie die Marsh – Typ – 1 – oder 2 – Läsionen oder als „patchy lesions“. Das bedeutet, daß es zur Zeit wahrscheinlich eine große Anzahl noch nicht diagnostizierter Zöliakiepatienten gibt.

Um diese noch unentdeckten Patienten zu erfassen, besteht ein erster Schritt darin, Risikopatienten auf eine Zöliakie zu untersuchen. Diese Risikopatienten bestehen aus mehreren Gruppen: zum einen sind es Patienten mit Erkrankungen, die häufig mit einer Zöliakie assoziiert sind, z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunthyreoiditis und andere. Die zweite Gruppe umfaßt Patienten mit Symptomen wie unerklärliche Eisenmangel – oder Folsäuremangelanämie, Hypokalzämie, Obstipation oder mit Symptomen, bei denen es sich um extraintestinale Manifestationen einer Zöliakie handeln kann wie Osteoporose, Infertilität, neurologische Erkrankungen, Arthralgien, Kleinwuchs oder Wachstumsverzögerung und Zahnschmelzhypoplasie, um die wichtigsten Beispiele zu nennen. Eine erhöhte Aufmerksamkeit für solch oligosymptomatische und atypische Manifestationen der Zöliakie sowie die niedrige Indikationsstellung für serologisches Screening bei Risikogruppen kann sicherlich einen Teil der zur Zeit unentdeckten Patienten aufdecken.

Problematisch ist aber dennoch, daß es keinen wirklichen Goldstandard in der Zöliakiediagnostik gibt, weil erstens die Klinik oft unspezifisch ist oder sogar ganz fehlt, zweitens die Serologie insbesondere bei milden histopathologischen Läsionen falsch – negativ sein kann und drittens die bisher als Goldstandard angesehene Biopsie auch nicht immer eindeutige Ergebnisse liefert, aufgrund derer sicher eine Zöliakie bewiesen oder ausgeschlossen werden könnte. Dies ist vor allem bei der Beurteilung von nur milden Läsionen der Fall.

Ein weiteres Problem der Zöliakiediagnostik sind die asymptomatischen und latenten Verläufe: Weitere Studien müssen klären, ob bei asymptomatischen und latenten Formen der Zöliakie das Malignomrisiko sowie das Risiko für andere

Folgeerkrankungen erhöht ist und wie relevant von daher eine glutenfreie Diät bei diesen Patienten ist. Die meisten bisher durchgeführten Studien bezüglich der Entwicklung von Komplikationen beziehen sich auf die symptomatischen Zöliakiepatienten, was bedeutet, daß das Risiko Komplikationen zu entwickeln, bei asymptomatischen Patienten vielleicht unterschätzt wird, da es bisher nicht ausreichend untersucht wurde. Mittlerweile deuten einige Studien (54) darauf hin, daß das Risiko für Folgeerkrankungen hier genauso erhöht und eine Diät empfehlenswert ist, aber es müssen sicherlich weitere auch großangelegte Screeningstudien zu diesem Thema durchgeführt werden, um hierzu sichere Aussagen machen zu können. Natürlich ist es in solch unklaren Fällen sicherer, zu einer glutenfreien Diät zu raten, da Gluten kein lebenswichtiger Nährstoff ist und auch eine glutenfreie Diät eine ausgewogene Ernährung zuläßt. Allerdings sollte man bedenken, daß diese Diät mit einem großen Aufwand, hohen Kosten und einer deutlichen Umstellung der Lebensgewohnheiten für den jeweiligen Betroffenen verbunden ist, so daß eine solche Empfehlung gut fundiert sein muß.

Ein anderer Punkt, der noch weitere Studien erfordern wird, ist die Frage, welche Untersuchungen bei Risikogruppen wie z.B. Verwandten ersten Grades von Zöliakiepatienten oder Patienten mit Erkrankungen, die häufig mit Zöliakie assoziiert sind, zu veranlassen sind. Die derzeitige Empfehlung lautet, ein *serologisches* Screening durchzuführen, auch wenn keinerlei Symptome den Verdacht auf eine Zöliakie lenken. Es bleibt aber noch endgültig zu klären, ob *nur* eine Serologie durchgeführt werden sollte oder – weil die Serologie schließlich nicht selten falsch – negativ ist (siehe oben) – ob auch eine Dünndarmbiopsie entnommen werden sollte. Genauer ist ohne Zweifel sicherlich die Kombination aus Serologie und Histologie, aber hier stellt sich die Frage eines angemessenen Kosten – Nutzen – Verhältnisses sowie Risiko – Nutzen – Verhältnisses für den Patienten (die Biopsie stellt immerhin eine invasive Diagnostik dar, die selbst auch zu Komplikationen führen kann).

Und die letzte Frage in diesem Komplex lautet, ob – falls die Untersuchungen keinen Hinweis auf Zöliakie ergeben – periodische Wiederholungen dieses Screenings durchgeführt werden sollten, um einen späteren Beginn der Gluten – Überempfindlichkeit zu erfassen.

All diese Fragen können nur durch großangelegte Studien mit hohen Patientenzahlen geklärt werden und wären sicherlich eine Anregung für zukünftige Studiendesigns.

5 Zusammenfassung

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder – und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie -
Direktor : Univ. – Prof. Dr. med. Erik Harms
Referent: Univ. – Prof. Dr. K. P. Zimmer
Koreferent: Univ. – Prof. Dr. H. Traupe

ZUSAMMENFASSUNG

„Stellenwert von Serologie und Marsh – Kriterien in der Zöliakiediagnostik“

Doktorandin: Bettina Nießing, geb. Meiners

Im Lauf der letzten Jahre hat sich gezeigt, daß das Spektrum der Zöliakie viel weiter ist als früher angenommen wurde. Es geht deutlich über den „klassischen“ Fall mit typischen gastrointestinalen Symptomen und einer Zottenatrophie in der Dünndarmbiopsie hinaus. Die Läsion der Dünndarmmukosa entwickelt sich vielmehr in einem dynamischen Prozeß, und das klinische Bild hat sich ebenfalls gewandelt hin zu häufiger beobachteten mono – und oligosymptomatischen, atypischen oder sogar silenten Verlaufsformen. Ebenso hat sich gezeigt, daß die Zöliakie – Serologie in einigen Fällen nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt.

Diese Erkenntnisse haben uns zu einer retrospektiven Überprüfung der Zöliakie – Diagnostik veranlaßt, wie sie in den Jahren 1990 bis 2001 an der Universitätskinderklinik Münster durchgeführt wurde.

Das Patientengut bestand aus allen Patienten, die zwischen dem 1.1.1990 und dem 16.5.2000 an der Universitätskinderklinik Münster mit „Verdacht auf Zöliakie“ registriert worden sind und bei denen mindestens eine Dünndarmbiopsie entnommen wurde (insgesamt 52 Patienten). Vorhandene Daten und Untersuchungsergebnisse wurden zusammengestellt, und die histologischen Präparate der Dünndarmbiopsien wurden nach den Marsh – Kriterien beurteilt. Alle Patienten, bei denen eine Zöliakie als nicht gesichert oder ausgeschlossen galt, wurden erneut kontaktiert und individuell untersucht. Die Untersuchungsergebnisse wurden auf der Basis der ESPGHAN – Kriterien von 1990 unter Mitberücksichtigung der histologischen Kriterien nach Marsh bewertet.

Folgende Ergebnisse lassen sich zusammenfassen:

1. Im Rahmen unserer Studie haben wir eine Patientin entdeckt, bei der die Zöliakie übersehen wurde. Bei einer weiteren liegt entweder eine Zöliakie oder eine Glutenallergie vor, was in diesem Fall differentialdiagnostisch nicht geklärt werden konnte.
2. Fehler bei der Beurteilung der histologischen Präparate von den Dünndarmbiopsien wurden nie beim Marsh – Typ 3 gemacht, sondern nur bei den Marsh – Typen 1 und 2. Eine immunhistochemische Färbung kann diese Fehler in den meisten Fällen verhindern.
3. Anhand unserer Ergebnisse bestehen Hinweise darauf, dass die Sensitivität der Zöliakie – Serologie positiv korreliert mit der Schwere der Mukosaläsion, was bedeutet, dass die Sensitivität der Antikörper mit abnehmendem Schweregrad der Läsion ebenfalls sinkt.
4. Der Schweregrad der Symptome korreliert nicht immer mit dem Schweregrad der Mukosaläsion. Auch bei atypischer, oligosymptomatischer und silenter Manifestation kann ein schwergradiger Mukosaschaden vorliegen.
5. Trotz der genauen und langen Beobachtung der 20 Patienten mit fraglicher Zöliakie konnte in vielen Fällen keine endgültige Klärung erfolgen. Damit wird deutlich, dass der letztendliche Nachweis bzw. Ausschluß einer Zöliakie oftmals ein langwieriger Prozeß ist und in einigen Fällen nicht möglich ist

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abdulkarim AS, Murray JA:
Review article: the diagnosis of coeliac disease.
Aliment Pharmacol Ther (2003), 17: 987-995
- [2] American Gastroenterological Association Medical Position Statement:
Celiac Sprue.
Gastroenterology (2001), 120: 1522-1525.
- [3] Arranz E, Ferguson A:
Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology
Gastroenterology (1993), 104: 1263-1272
- [4] Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Marino R, Conte D, Giunta AM:
Gluten sensitivity in monozygous twins: a long-term follow-up of five pairs.
Am J Gastroenterol (2000), 95: 1503-1505
- [5] Bili H, Nizou C, Nizou JY, Coutant G, Schmoor P, Algayres JP, Daly JP:
Deficit immunitaire commun variable et atrophie villositaire totale regressive apres regime sans gluten.
[Common variable immunodeficiency and total villous atrophy regressive after gluten-free diet.]
Rev Med Interne (1997), 18: 724-726; Abstract
- [6] Bonamico M, Mariani P, Mazzilli MC, Triglione P, Lionetti P, Ferrante P, Picarelli A, Mesturino A, Gemme G, Imperato C:
Frequency and clinical pattern of celiac disease among siblings of celiac children.
Pediatr Gastroenterol Nutr (1996), 23: 159-163
- [7] Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F:
Screening test for coeliac disease.
Lancet (1997), 349: 1843-1844
- [8] Burk K, Bosch S, Muller CA, Melms A, Zuhlke C, Stern M, Besenthal I, Skalej M, Ruck P, Ferber S, Klockgether T, Dichgans J:
Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity.
Brain (2001), 124: 1013 – 1019
- [9] Caspary WF:
Zöliakie / Sprue – 100 Jahre nach der detaillierten Erstbeschreibung durch Samuel Gee.
Z Gastroenterol (1989), 27: 344-351
- [10] Caspary WF:
Gluten-Überempfindlichkeit – Sprue / Zöliakie nur die Spitze des Eisbergs?
Z Gastroenterol (1993), 31: 493-495
- [11] Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, Gabrielli A, Leoni P, Carroccio A, Baldassarre M, Bertolani P, Caramaschi P, Sozzi M, Guariso G, Volta U, Corazza GR:
Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease.
JAMA (2002), 287: 1413-1419

- [12] Catassi C, Fabini E, Räscht IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ughi C, Chiaravalloti G, Baldassarre M, Scarcella P, Bascietto F, Ceglie L, Valenti A, Paolucci P, Caradonna M, Bravi E, Ventura A:
The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects.
Acta Paediatr (1996), 412 (suppl): 29-35
- [13] Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL:
Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg.
Lancet (1994), 343: 200-203
- [14] Cellier C, Cervoni JP, Patey N, Leborgne M, Marteau P, Landi B, Cerf-Bensussan N, Barbier JP, Brousse N:
Gluten-free diet induces regression of T-cell activation in the rectal mucosa of patients with celiac disease.
Am J Gastroenterol (1998), 93: 1527-1530
- [15] Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, Latov N.
Celiac neuropathy.
Neurology. 2003 May 27;60(10):1581-5.
- [16] Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G.
Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage.
Digestion. 2002;66(3):178-85. Nr. 156
New diagnostic findings in coeliac disease.
Ann Med. (1999) ; 31: 399 - 405
- [17] Collin P, Kaukinen K, Maki M:
Clinical features of celiac disease today.
Dig Dis. 1999;17(2):100-6. Review.
- [18] Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A:
Selective IgA deficiency and coeliac disease.
Scand J Gastroenterol (1992), 27: 367-371
- [19] Collin P, Pukkala E, Reunala T:
Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease.
Gut (1996); 38: 528-530
- [20] Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A:
Coeliac disease – associated disorders and survival.
Gut (1994), 35: 1215-1218
- [21] Collin P, Helin H, Mäki M, Hällström O, Karvonen AL:
Follow-up of patients positive in reticulín and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings.
Scand J Gastroenterol (1993), 28: 595-598
- [22] Coppo R, Basolo B, Rollino C, Roccatello D, Martina G, Amore A, Piccoli G:
Dietary gluten and primary IgA nephropathy.
N Engl J Med (1986), 315: 1167-1168

- [23] Corazza GR, Biagi F, Andreani ML, Gasbarrini G:
Screening test for celiac disease.
Lancet (1997), 349: 325-326
- [24] Corazza G, Valentini RA, Frisoni M, Volta U, Corrao G, Bianchi FB, Gasbarrini G:
Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of
celiac patients.
Gastroenterology (1992), 103: 1517-1522
- [25] Dawes PT, Atherton ST:
Coeliac disease presenting as recurrent pericarditis.
Lancet (1981), 1: 1021-1022
- [26] Dickey W, Hughes DF, McMillan SA:
Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate
histological recovery.
Am J Gastroenterol (2000), 95: 712-714
- [27] Dieterich W, Laag E, Schöpper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, Riecken EO,
Schuppan D:
Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease.
Gastroenterology (1998), 115: 1317-1321
- [28] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D:
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.
Nat Med (1997), 3: 797-801
- [29] Quelle: Mäki M:
Tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease.
Gut (1997), 41: 565-566
- [30] Doherty M, Barry RE:
Gluten-induced mucosal changes in subjects without overt small-bowel disease.
Lancet (1981), 1 (8219): 517-520
- [31] Eliakim R, Heyman S, Kornberg A:
Celiac disease and keratoconjunctivitis. Occurrence with thrombocytopenic purpura.
Arch Intern Med (1982), 142: 1037
- [32] Eriksson U, Sahrbacher U, Widmer U:
Intestinale, fokal-noduläre Hyperplasie bei „Common Variable Immunodeficiency“.
Schweiz Med Wochenschr (1999), 129: 1632
- [33] Farrell RJ, Kelly CP:
Diagnosis of celiac sprue.
Am J Gastroenterol (2001), 96: 3237-3246. Review.
- [34] Farrell RJ, Kelly CP:
Celiac sprue.
N Engl J Med (2002), 346: 180-188. Review.
- [35] Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH,
Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F,
Wasserman SS, Murray JA, Horvath K.
Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large
multicenter study.
Arch Intern Med. 2003 Feb 10;163(3):286-92.

- [36] Feighery C:
Coeliac disease
Br Med J (1999), 319: 236-239
- [37] Ferguson A:
New perspectives of the pathogenesis of coeliac disease: evolution of a working clinical definition.
J Intern Med (1996), 240: 315-318
- [38] Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S:
Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential.
Gut(1993), 34: 150-151
- [39] Ferguson R, Basu MK, Asquith P, Cooke WT:
Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration.
Br Med J (1976), 1: 11-13
- [40] Ferguson A, McClure JP, Townley RRW:
Intraepithelial lymphocyte counts in small intestinal biopsies from children with diarrhoea.
Acta Paediatr Scand (1976), 65: 541-546
- [41] Ferguson A, Kingstone K:
Coeliac disease and malignancies.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 78-81
- [42] Frazer AC, Fletcher RF, Ross CAC, Shaw B, Sammons HG, Schneider R:
Gluten-induced enteropathy. The effect of partially digested gluten.
Lancet (1959), 2: 252-255
- [43] Fry L, McMinn RMH, Cowan JD, Hoffbrand AV:
Effect of gluten-free diet on dermatological, intestinal, and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis.
Lancet (1968), 1: 557-561
- [44] Fry L, Seah PP, Harper PG, Hoffbrand AV, McMinn RMH:
The small intestine in dermatitis herpetiformis.
J Clin Path (1974), 27: 817-824
- [45] Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L:
25 years`experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis.
Br J Dermatol (1994); 131: 541-545
- [46] Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG:
Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications.
Lancet (1992), 340: 439-443
- [47] Goldstein NS, Underhill J:
Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens.
Am J Clin Pathol (2001), 116: 63-71
- [48] Grodzinsky E:
Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 36-38
- [49] Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies – Jones GA, Gibson A, Grunewald RA, Lobo AJ:

- Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry (1997), 63: 770 – 775
- [50] Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A:
 Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?
Lancet (1996), 347: 369-371
- [51] Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, Kandler RH, Lobo A, Powell T, Smith CM:
 Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia.
Lancet (1998), 352: 1582-1585
- [52] Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GAB:
 Gluten sensitivity: a many headed hydra.
Br Med J (1999), 318: 1710-1711
- [53] Hankey GL, Holmes GKT:
 Coeliac disease in the elderly.
Gut (1994), 35: 65-67
- [54] Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S :
 Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?
J Clin Pathol. 2002 May;55(5):393-4.
- [55] Henker J, Lösel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W:
 Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany.
Dtsch Med Wochenschr (2002); 127: 1511-1515
- [56] Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T:
 First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis.
Scand J Gastroenterol. 2002 Jan;37(1):51-5.
- [57] Holmes GKT:
 Non-malignant complications of coeliac disease.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 68-75
- [58] Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN
 Malignancy in coeliac disease – Effect of a gluten free diet.
Gut (1989), 30: 333-338
- [59] Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS.
 Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease.
QJM. 2003 May;96(5):345-53.
- [60] Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O:
 High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study.
J Intern Med (1999), 245: 63-68
- [61] Johnston SD, Watson RGP, McMillan SA, McMaster D, Evans A:
 Preliminary results from follow-up of a large-scale population survey of antibodies to gliadin, reticulin and endomysium.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 61-64

- [62] Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, Austin RK:
Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease.
Gut (1987), 28: 995-1001
- [63] Kaukinen K, Maki M, Partanen J, Sievanen H, Collin P:
Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for.
Dig Dis Sci. 2001 Apr;46(4):879-87
- [64] Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P:
HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease.
Am J Gastroenterol. 2002 Mar;97(3):695-9.
- [65] Kaukinen K, Turjanmaa K, Maki M, Partanen J, Venalainen R, Reunala T, Collin P:
Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease.
Scand J Gastroenterol. 2000 Sep;35(9):942-6.
- [66] Kuwertz – Bröking E, August C, Baas S, Bulla M, Zimmer KP:
IgA – Nephropathie bei atypischer Manifestation einer Zöliakie bei einem Mädchen mit Trisomie 21.
Monatsschr Kinderheilk (2003), 151: 1194 – 1200
- [67] Ladinsker B, Rossipal E, Pittschieler K:
Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method.
Gut (1994), 35: 776-778
- [68] Lang T, Behrens R:
Atypische Zöliakie im Kindesalter
Monatsschr Kinderheilkd (1999), 147: 469-472
- [69] Leigh RJ, Marsh MN, Crowe PJ, Garner V, Gordon D:
Studies of intestinal lymphoid tissue. IX – Dose-dependent gluten-induced lymphoid infiltration of coeliac jejunal epithelium.
Scand J Gastroenterol (1985), 20: 715-719
- [70] Leonard JN, Tucker WF, Fry JS, Coulter CA, Boylston AW, McMinn RM, Haffenden GP, Swain AF, Fry L:
Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis.
Br Med J (Clin Res Ed) (1983); 286 (6358): 16-18
- [71] Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L:
Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis.
Br J Dermatol (1996), 135: 363-367
- [72] Limbach A, Hoepffner W, Tannapfel A, Muller DM, Mothes T, Richter T.
Long-term Study of Patients with Coeliac Disease in Childhood and Adolescence: Latent and Transient Coeliac Disease
Klin Padiatr. 2003 Mar-Apr;215(2):76-81.
- [73] Lionetti P:
The enteropathy of celiac disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr (2002); 34: S18 – S21
- [74] Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH.
Changing presentation of adult celiac disease.
Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):395-8.

- [75] Loft DE, Marsh MN, Crowe PT:
Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease.
Lancet (1990), 335: 1293-1295
- [76] Loft DE, Marsh MN, Sandle GI, Crowe PT, Garner V, Gordon D, Baker R
Studies of intestinal lymphoid tissue. XII. Epithelial lymphocyte and mucosal responses
to rectal challenge in celiac sprue.
Gastroenterology (1989), 97: 29-37
- [77] Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A
Mortality in celiac disease.
Gastroenterology (1989), 97: 265-271
- [78] Luostarinen L, Dastidar P, Collin P, Peraaho M, Maki M, Erila T, Pirttila T:
Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy.
Eur Neurol. 2001;46(4):187-91.
- [79] Luostarinen L, Pirttila T, Collin P:
Coeliac disease presenting with neurological disorders.
Eur Neurol (1999); 42: 132-135
- [80] Luzi G, Zullo A, Iebba F, Rinaldi V, Sanchez Mete L, Muscaritoli M, Aiuti F.
Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable
immunodeficiency patients
Am J Gastroenterol. 2003 Jan;98(1):118-21..
- [81] Mahadeva S, Wyatt JI, Howdle PD:
Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture
clinically relevant?
J Clin Pathol. 2002 Jun;55(6):424-8.
- [82] O`Mahony S, Vestey JP, Ferguson A:
Similarities in intestinal humoral immunity in dermatitis herpetiformis without
enteropathy and in coeliac disease.
Lancet (1990), 335: 1487-1490
- [83] Mäki M, Collin P
Coeliac disease.
Lancet (1997), 349: 1755-1759
- [84] Mäki M, Holm K, Koskimies S, Hällström O, Visakorpi JK:
Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease
Arch Dis Child. (1990), 65: 1137-1141
- [85] Marsh MN:
Clinical and pathological spectrum of coeliac disease.
Gut (1993), 34: 1740; discussion 1741
- [86] Marsh MN:
The natural history of gluten sensitivity: defining, refining and re-defining.
Q J Med (1995), 85: 9-13
- [87] 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: 330-354
- [88] Marsh MN:
Mucosal pathology in gluten sensitivity.

- In: Marsh MN, ed.:Coeliac disease.
Oxford, England: Blackwell Scientific Publications, 1992: 136-191
- [89] Marsh MN:
Is celiac disease (gluten sensitivity) a premalignant disorder?
J Pediatr Gastroenterol Nutr (1997), 24: S25-S27
- [90] Marsh MN:
Studies of intestinal lymphoid tissue. III. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue.
Gastroenterology (1980), 79: 481-492
- [91] Marsh MN, Bjarnason I, Shaw J, Ellis A, Baker R, Peters TJ:
Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV – HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease.
Gut (1990), 31: 32-36
- [92] Marsh MN, Miller V:
Studies of intestinal lymphoid tissue, VIII: use of epithelial lymphocyte mitotic indices in differentiating untreated celiac sprue mucosa from other childhood enteropathies.
J Pediatr Gastroenterol Nutr (1985), 4: 931-935
- [93] Martellosi S, Zanatta E, Santo E del, Clarich P, Radovich P, Ventura A:
Dental enamel defects and screening for coeliac disease.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 47-48
- [94] Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Nardone G, Greco L:
Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy.
Gut (2000), 46: 332-335
- [95] Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, Bai JC:
Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease.
Am J Gastroenterol (1994), 89: 2130-2134
- [96] Meuli R, Pichler WJ, Gaze H, Lentze MJ:
Genetic difference in HLA-DR phenotypes between coeliac disease and transitory gluten intolerance.
Arch Dis Child (1996); 74: 183-184
- [97] Meyers S, Dikman S, Spiera H, Schultz N, Janowitz HD:
Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease.
Gut (1981), 22: 61-64
- [98] Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, Bianchi C, Chiumello G:
Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease.
Am J Clin Nutr (1993), 57: 224-228
- [99] Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT:
Duodenitis.
In: Morson & Dawson`s Gastrointestinal Pathology.
Oxford, England: Blackwell Scientific Publications, 1990: 287

- [100] Mulder C, Rostami K, Marsh MN:
When is a coeliac a coeliac?
Gut (1998); 42: 594
- [101] Mc Neish AS, Harms K, Rey J, Shmerling DH, Walker-Smith JA:
Reevaluation of diagnostic criteria for coeliac disease.
Arch Dis Child (1979); 54: 783-786
- [102] Niveloni S, Pedreira S, Sugai E, Vazquez H, Smecuol E, Fiorini A, Cabanne A, Dezi R,
Valero J, Kogan Z, Maurino E, Bai JC:
The natural history of gluten sensitivity: report of two new celiac disease patients
resulting from a long-term follow-up of nonatrophic, first-degree relatives.
Am J Gastroenterol (2000), 95: 463-468
- [103] Nützenadel W, Zimmer P:
Gedeihstörung
In: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Leitlinien für
Kinder- und Jugendheilkunde.
Urban & Fischer, 2000
- [104] Oberhuber G:
Biopsische Differentialdiagnostik der nicht-tumorösen
Dünndarmerkrankungen. [Differential diagnoses of inflammatory duodenal diseases in
mucosal biopsies.]
Verh.Dtsch.Ges.Path. (1999), 83:101-109
- [105] Oberhuber G:
Die Immunologie der Zöliakie: neue Erkenntnisse.
LeberMagenDarm (1999), 29: 169-172
- [106] Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M:
Empfehlungen zur Zöliakie-/Spruediagnostik.
Pathologie (2001), 22: 72-81
- [107] 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
- [108] Patey-Mariaud de Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B,
Lavergne A, Briere J, Mauvieux L, Leborgne M, Barbier JP, Modigliani R,
Matuchansky C, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N:
Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple
immunohistochemical method.
Histopathology (2000), 37: 70-77
- [109] Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R:
Endoscopic features of celiac disease in children.
Gastrointest Endosc (2001), 54: 736-742
- [110] Robert ME, Ament ME, Weinstein WM:
The histologic spectrum and clinical outcome of refractory and unclassified sprue.
Am J Surg Pathol (2000), 24: 676-687

- [111] Rossi TM, Kumar V, Lerner A, Heitlinger LA, Tucker N, Fisher J:
Relationship of endomysial antibodies to jejunal mucosal pathology: specificity towards both symptomatic and asymptomatic celiacs.
J Pediatr Gastroenterol Nutr (1988), 7: 858-863
- [112] Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Blomberg BME v., Meijer JWR, Mulder CJJ:
Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice.
Am J Gastroenterol (1999), 94: 888-894
- [113] Rustgi AK, Peppercorn MA:
Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus.
Arch Intern Med (1988), 148: 1583-1584
- [114] Ryan BM, Kelleher D:
Refractory coeliac disease
Gastroenterology (2000), 119: 243-251
- [115] Sategna-Guidetti-C, Grosso-SB, Grosso-S, Mengozzi-G, Aimo-G, Zaccaria-T, Stefano M di, Isaia GC:
The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients.
Aliment-Pharmacol-Ther.(2000), 14: 35-43; Abstract
- [116] Schmitz J:
Is celiac disease a lifelong disorder?
Clin Invest Med (1996); 19: 352-356
- [117] Schuppan D:
Current concepts of celiac disease pathogenesis.
Gastroenterology (2000), 119: 234-242
- [118] Scott BB, Losowsky MS:
Patchiness and duodenal-jejunal variation of the mucosal abnormality in coeliac disease and dermatitis herpetiformis.
Gut (1976), 17: 984-992
- [119] Sdepanian VL, Morais MB de, Fagundes-Neto U:
Doença celiaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais
[Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present day]
Arq-Gastroenterol.(1999), 36: 244-257, Abstract
- [120] Sher KS, Mayberry JF:
Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 76-77
- [121] Stern M, Teuscher M, Wechmann T:
Serological Screening for coeliac disease: methodological standards and quality control.
Acta Paediatr suppl (1996), 412: 49-51
- [122] Stüber E, Fölsch UR
Die glutensensitive Enteropathie (Sprue, Zöliakie).
Dtsch Med Wochenschr (1999), 124: 1462-1467

- [123] Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Mäki M:
Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease.
Gastroenterology (1998), 115: 1322-1328
- [124] Swinson CM; Coles EC, Slavin G, Booth CC:
Coeliac disease and malignancy.
Lancet (1983), i: 111-115
- [125] Taylor CJ:
Predictive value of intraepithelial lymphocyte counts in childhood coeliac disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr (1988), 7: 532-536
- [126] Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, Montuori M, Monti S, Laureti S, Cipolletta E, Gemme G, Caiola S, Mario U di, Bonamico M:
Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients.
Am J Gastroenterol (2000), 95: 1742-1748
- [127] Troncone R, Greco L, Auricchio S:
The controversial epidemiology of coeliac disease.
Acta Paediatr (2000), 89: 140-141
- [128] Troncone R, Greco L, Mayer M, Mazzarella G, Maiuri L, Congia M, Frau F, Virgiliis S de, Auricchio S:
In siblings of celiac children, rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA.
Gastroenterology (1996), 111: 318-324
- [129] Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, Mugione P, Auricchio S:
Latent and potential coeliac disease
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 10-14
- [130] Tursi A, Brandimarte G.
The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy.
J Clin Gastroenterol. 2003 Jan;36(1):13-7.
- [131] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM.
Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease.
J Clin Gastroenterol. 2003 Mar;36(3):219-21.
- [132] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G:
Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease.
Am J Gastroenterol (2001), 96: 1507-1510
- [133] Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G:
Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation.
Hepatogastroenterology (2001), 48: 462-464
- [134] Uibo O, Maaros HI:
Hospital screening of coeliac disease in estonian children by anti-gliadin antibodies of

- IgA class.
Acta Paediatr (1993), 82: 233-234
- [135] Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Löfman O, Ström M:
Bone mineral density in coeliac disease.
Scand J Gastroenterol (1994), 29: 457-461
- [136] Ventura A, Magazzu G, Greco L:
Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease.
Gastroenterology (1999), 117: 297-303
- [137] Verkasalo M, Tiilikainen A, Kuitunen P, Savilahti E, Backman A:
HLA Antigens and atopy in children with coeliac disease.
Gut (1983), 24: 306-310
- [138] Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, Stangbellini V, Barbara G, Granito A, De Ponti F, Corinaldesi R, Bianchi FB.
Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders.
Scand J Gastroenterol. 2002 Nov;37(11):1276-81.
- [139] Wahab PJ, Crusius JBA, Meijer JWR, Mulder CJJ:
Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy.
Am J Gastroenterol (2001), 96: 1464-1469
- [140] Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK:
Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of the Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition.
Arch Dis Child (1990), 65: 909-911
- [141] Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR:
Gastrointestinal pathology in patients with Common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia.
Am J Surg Pathol (1996), 20: 1240-1252
- [142] Weile I, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Cavell B, Krasilnikoff PA.
High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark.
APMIS. 2001 Nov;109(11):745-50
- [143] Weitz JC, Montalva R, Alarcon T, Contreras L.
Antitransglutaminase antibodies determination for the diagnosis of celiac disease
Rev Med Chil. 2003 Jan;131(1):31-6.
- [144] Weizman Z, Ben-Zion YZ, Binsztok M, Maor E, Porath A:
Correlation of clinical characteristics and small bowel histopathology in celiac disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr (1997), 24: 555-558
- [145] Wieser H:
Relation between gliadin structure and coeliac toxicity.
Acta Paediatr Suppl (1996), 412: 3-9
- [146] Wilfred M, Weinstein MD:
Latent celiac sprue
Gastroenterology (1974), 66: 489-493

- [147] Zimmer KP:
Klinische Bedeutung nichtklassischer Zöliakieformen
Dt Ärztebl (2001); 98: A 3285-3292 (Heft 49)
- [148] Zimmer KP:
Zöliakie
Monatsschr Kinderheilkd (1999), 147: 60-72
- [149] Zimmer KP, Kardorff R, Stern M:
Medizinische Befundinterpretation: HLA – Typisierung bei Zöliakie.
Monatsschr Kinderheilk (2003), 151: 1211 – 1212

7 Lebenslauf

Name: Bettina Nießing, geb. Meiners

Geburtsdatum/-ort: 20.05.1975 in Haselünne

Konfession: römisch-katholisch

Familienstand: verheiratet seit dem 24.09.1999 / Standesamt Meppen

Name des Ehemannes: Olaf Nießing, geb. 24.10.1969

Beruf: Cellist / Lehrer an der Musikschule des Emslandes e.V.

Eigene Kinder: Johanna, geb. 04.06.2002
Maria, geb. 31.10.2004

Namen der Eltern: Bernd Meiners und Helga Meiners, geb. Finke

Schulbildung: 1981-1985: Grundschule Apeldorn
1985-1994: Gymnasium Marianum Meppen mit Abschluß
Abitur

Auszeichnungen: mehrere Preise beim Wettbewerb „Jugend musiziert“

September 1991: Erhalt des „Kulturförderpreises“ vom
Landkreis Emsland

Hochschulstudium:

Okt.1994 – Febr.1998: Studium der Studienrichtung „Musikpädagogik“ mit dem Hauptfach Klavier an der Hochschule für Musik Detmold in der Klasse von Frau Prof in Nerine Barrett-Kanngiesser

Sept.1996: Erhalt eines Stipendiums von der EPTA („european piano teachers association“) für die Dauer eines Jahres

Febr.1998: Abschluß mit der „Staatlichen Prüfung für Musikschullehrer und selbständige Musikerzieher“

April 1998: Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen

März 2000: Ärztliche Vorprüfung

April 2000: Wechsel des Studienortes an die Westfälische Wilhelms-Universität Münster

März 2001: Erstes Staatsexamen in Münster

April 2003: Zweites Staatsexamen in Münster

April 2003: Wechsel des Studienortes an die Medizinische Hochschule
Hannover

28.04. 2003 bis 28.03.2004: Praktisches Jahr am Lehrkrankenhaus St. Bonifatius, Lingen

20.10.2004: Drittes Staatsexamen Medizin in Lingen / Hochschule Hannover

Seit dem 01.03.2005: Anstellung als Assistenzärztin in der Pädiatrie im Krankenhaus
Ludmillenstift Meppen

8 Anhang

8.1 Verwendete Abkürzungen:

AGA	= Antigliadin – Antikörper
EMA	= Endomysium – Antikörper
IEL	= Intraepitheliale Lymphozyten
PZ	= Perzentile
CVID	= Common Variable Immunodeficiency Syndrom
EC	= Epithelzellen
HE – Färbung	= Hämatoxylin – Eosin – Färbung
GFD	= Glutenfreie Diät