

**Diplomarbeit**

**Zöliakie im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Katharina Ebm**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl**

Graz, 20.01.2025

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

*Graz, 20.01.2025*

*Katharina Ebm eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei all denjenigen bedanken, die mich während der Zeit meines Medizinstudiums sowie während meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und Freunden, welche mir bedingungslosen Rückhalt und Ermutigung in dieser herausfordernden Zeit geschenkt haben. Ohne dieser Unterstützung und Kraft wäre ich nicht in der Lage gewesen, dieses Studium abzuschließen.

Zudem möchte ich mich auch herzlich bei meinem Betreuer Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gallistl Siegfried bedanken, welcher mir stets mit unkomplizierter Hilfsbereitschaft und wertvollem Rat zur Seite gestanden hat.

Vielen Dank an alle, die mich auf dieser Reise begleitet haben!

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Zöliakie ist eine chronisch autoimmun entzündliche Erkrankung des Dünndarms, welche durch eine Unverträglichkeit gegenüber Gluten ausgelöst wird. Betroffen sind hiervon Menschen in jedem Alter, jedoch zeigen sich spezifische Charakteristika hinsichtlich Symptomatik und Diagnostik im Kindes- und Jugendalter. Diverse Studien bestätigen eine steigende Prävalenz und Wandel der klinischen Präsentation, weshalb eine Auseinandersetzung mit diesem Thema von Relevanz ist. Das Vorrangige Ziel dieser Diplomarbeit besteht darin, einen umfassenden Überblick über diese Erkrankung zu erlangen.

**Material und Methode:** Diese Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche. Als Grundlage dienen renommierte Datenbanken und Plattformen wie PubMed, UpToDate, Google Scholar, Thieme eRef und ScienceDirect. Zudem wurden elektronische Lehr- und Fachliteraturen über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz sowie aktuelle Leitlinien (ESPGHAN-Leitlinie, NICE-Guidelines, ACG Clinical Guidelines, AGA-Leitlinie) verwendet und berücksichtigt. Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden definiert. Für eine optimierte Recherche wurden Suchbegriffe bestimmt, welche mithilfe von Operatoren (AND, OR und NOT) kombiniert wurden.

**Ergebnis:** Mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 0,5 bis 1% weltweit, zählt Zöliakie zu einer der häufigsten genetischen Erkrankungen. Eine Vielzahl an epidemiologischen Studien bestätigt eine steigende Prävalenz, welche durch globale Veränderungen der Ernährungsformen sowie durch steigendes Bewusstsein und verbesserte Diagnosetechniken zu erklären sind. Die Entstehung von Zöliakie beruht auf einem Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, Umweltbedingungen sowie dem Immunsystem, wobei hier die genauen Mechanismen bislang nicht vollständig geklärt sind und es an weiterer Forschung bedarf. Während früher die klassische Form der Zöliakie mit chronischer Diarrhoe, Gedeihstörung und Überblähung im Vordergrund stand, deuten Studien auf einen Trend Richtung atypischer und asymptomatischer Formen hin. Die Diagnose kann anhand der Symptomatik, serologischer Tests und Dünndarmbiopsie gestellt

werden. Anhand neuer Kriterien der ESPGHAN-Leitlinie kann unter bestimmten Voraussetzungen auf eine Biopsie bei Kindern verzichtet werden. Eine lebenslange glutenfreie Ernährung ist derzeit die einzige anerkannte Therapiemöglichkeit, welche besonders im Kindes- und Jugendalter besondere Herausforderung und Belastung mit sich bringt. Nicht-diät-basierte Therapieansätze befinden sich derzeit noch in der experimentellen Phase, bieten jedoch Hoffnung auf eine alternative Behandlungsstrategie.

**Conclusio:** Als Fazit zeigt sich, dass Zöliakie im Kindes- und Jugendalter wahrscheinlich deutlich unterdiagnostiziert ist und weiterhin eine diagnostische und therapeutische Herausforderung bleibt, welche eine interdisziplinäre Betreuung erfordert. Es bedarf an weiterer Forschung im Bereich der Pathophysiologie und Mechanismen der Krankheitsentstehung, um neue Ansätze für potentielle neue Therapien zu entwickeln. Zudem erscheint es als sinnvoll das Krankheitsbewusstsein und Verständnis von Ärzt\*innen für Zöliakie zu verstärken, um eine verzögerte Diagnose und damit verbundenen Langzeitfolgen zu verhindern.

## Abstract

**Introduction:** Coeliac disease is a chronic autoimmune inflammatory disease of the small intestine caused by an intolerance to gluten. It affects people of all ages, but has specific characteristics in terms of symptoms and diagnosis in childhood and adolescence. Various studies confirm an increasing prevalence and change in clinical presentation, which is why an examination of this topic is relevant. The primary aim of this thesis is to gain a comprehensive overview of this disorder.

**Material and methods:** This thesis is based on a comprehensive literature search. Renowned databases and platforms such as PubMed, UpToDate, Google Scholar, Thieme eRef and ScienceDirect were used as a basis. In addition, electronic teaching and specialist literature from the library of the Medical University of Graz and current guidelines (ESPGHAN guideline, NICE guidelines, ACG Clinical Guidelines, AGA guideline) were used and taken into account. Inclusion and exclusion criteria were defined. For an optimized search, search terms were determined which were combined using operators (AND, OR and NOT).

**Result:** With an average prevalence of 0.5 to 1% worldwide, coeliac disease is one of the most common genetic diseases. A large number of epidemiological studies confirm an increasing prevalence, which can be explained by global changes in dietary patterns as well as increasing awareness and improved diagnostic techniques. The development of coeliac disease is based on an interplay of genetic factors, environmental conditions and the immune system, although the exact mechanisms are not yet fully understood and require further research. While the classic form of coeliac disease with chronic diarrhea, failure to thrive and bloating used to be in the foreground, studies indicate a trend towards atypical and asymptomatic forms. The diagnosis can be made on the basis of symptoms, serological tests and small intestine biopsy. Based on the new criteria of the ESPGHAN guideline, a biopsy can be dispensed with in children under certain conditions. A lifelong gluten-free diet is currently the only recognized treatment option, which is particularly challenging and stressful for children and

adolescents. Non-diet-based therapeutic approaches are currently still in the experimental phase, but offer hope for an alternative treatment strategy.

**Conclusion:** In conclusion, celiac disease in children and adolescents is probably significantly underdiagnosed and remains a diagnostic and therapeutic challenge that requires interdisciplinary care. Further research is needed into the pathophysiology and mechanisms of disease development in order to develop new approaches for potential new therapies. It also seems sensible to increase doctors' awareness and understanding of coeliac disease in order to prevent delayed diagnosis and the associated long-term consequences.

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>Danksagungen</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract</b>	<b>VI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b>	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Definition Zöliakie</i>	5
2.2 <i>ICD-10</i>	5
2.3 <i>Geschichte der Zöliakie</i>	5
2.4 <i>Epidemiologie, Prävalenzraten, regionale Unterschiede und ethnische Variationen</i>	7
2.4.1 <i>Europa</i>	8
2.4.2 <i>Vereinigten Staaten</i>	8
2.4.3 <i>Saharawi</i>	9
2.4.4 <i>Asien</i>	9
2.4.5 <i>Mittlerer Osten und Nordafrika</i>	9
2.4.6 <i>Brasilien</i>	9
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>10</b>
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>12</b>
4.1 <i>Pathophysiologie</i>	12
4.1.1 <i>Genetik</i>	13
4.1.2 <i>Umweltfaktoren</i>	13
4.1.3 <i>Immunsystem und Zöliakie</i>	14
4.2 <i>Klassifikation: Subtypen der Zöliakie</i>	15
4.2.1 <i>Klassische Zöliakie</i>	15
4.2.2 <i>Symptomatische Zöliakie</i>	15
4.2.3 <i>Subklinische Zöliakie</i>	16
4.2.4 <i>Potenzielle Zöliakie</i>	16
4.2.5 <i>Refraktäre Zöliakie</i>	16
4.3 <i>Leitsymptome</i>	17
4.4 <i>Extra intestinale Manifestation</i>	20
4.4.1 <i>Kleinwuchs</i>	20

4.4.2	Verzögerte Pubertät	20
4.4.3	Eisenmangel	20
4.4.4	Dermatitis herpetiformis	21
4.4.5	Zahnschmelzdefekte	21
4.4.6	Psychische Symptome	21
4.4.7	Neurologische Erkrankungen	22
4.4.8	Osteopenie/Osteoporose	22
4.5	<i>Assoziierte Krankheiten</i>	22
4.5.1	Autoimmunerkrankungen	23
4.5.2	Schilddrüsenerkrankungen	23
4.5.3	T1DM	23
4.5.4	Down-Syndrom	24
4.5.5	Turner-Syndrom	25
4.6	<i>Diagnose und Screening</i>	25
4.6.1	Folgende Gruppen sollten auf Zöliakie getestet werden	26
4.6.2	Serologische Diagnostik	27
4.6.3	HLA Typisierung	28
4.6.4	Dünndarmbiopsie	29
4.7	<i>Ernährung</i>	35
4.8	<i>Management und Behandlung</i>	37
4.8.1	Nicht ansprechende Zöliakie bei Kindern	38
4.9	<i>Langzeitfolgen und Auswirkungen auf die Lebensqualität</i>	40
4.9.1	Spätkomplikationen	40
4.9.2	Lebensqualität	40
4.10	<i>Therapie</i>	41
4.10.1	Weizenalternative	42
4.10.2	Erzeugung von Zöliakie-sicherem Weizen	42
4.10.3	Entzündungshemmende Verbindungen	42
4.10.4	Strategien zur Toleranzinduktion	43
4.10.5	Verbesserung der Barrierefunktion	44
4.10.6	Endopeptidasen	44
4.10.7	Transglutaminase-2-Hemmung	45
4.10.8	Immunmodulation	46
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>51</b>

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

ACG America College of Gastroenterology

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen

AGA American Gastroenterological Association

AK Antikörper

APC Antigenpräsentierende Zellen

BSG British Society of Gastroenterology

CD Celiac disease

DGP Deamidierte Gliadinpeptide

DH Dermatitis herpetiformis

DS Down-Syndrom

ECD European Society for the Study of Coeliac Disease

EMA Endomysial-Antikörper

ESPGHAN European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

GFD glutenfreie Diät

HLA Humane Leukozytenantigene

IEL intraepitheliale Lymphozyten

IG Immunglobulin

KIGGS Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

MHC-II Major Histocompatibility Complex

MYO9B Myosin-IXB-Gen

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NRCD Non-responsive celiac disease

Ppm parts per million

RKI Robert Koch Institut

T1DM Typ-1-Diabetes Mellitus

TG Transglutaminase

tTG tissue Transglutaminase

WGO World Gastroenterology Organization

WHO World Health Organization

## **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: PATHOGENESE DER ZÖLIAKIE(29)	12
ABBILDUNG 2: BIOPSIE AUS DEM OBEREN JEJUNUM(29)	32
ABBILDUNG 3: ZÖLIAKIE MARSH-TYP 3C(29)	35
ABBILDUNG 4: EUROPaweites GLUTENFREI-SYMBOL MIT LÄNDERERKENNUNG, HERSTELLER- UND PRODUKTNUMMER(4)	36

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: FORMEN DER ZÖLIAKIE ENTSPRECHEND DER OSLO- KLASSIFIKATION(4)	17
TABELLE 2: KLINISCHE MANIFESTATION DER ZÖLIAKIE IN DER PÄDIATRIE(3)	18
TABELLE 3: GRUPPEN MIT ERHÖHTEM RISIKO AN ZÖLIAKIE ZU ERKRANKEN(18)	26
TABELLE 4: KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE OHNE BIOPSIE(70)	30
TABELLE 5: MARSH-KLASSIFIKATION(74, 75)	33
TABELLE 6: GETREIDE, SAMEN UND ANDERE STÄRKEQUELLEN IN DER GFD(81)	36

# 1 Einleitung

Zöliakie, auch glutensensitive Enteropathie genannt, ist eine chronische, autoimmun entzündliche Erkrankung des Dünndarms. Hierbei handelt es sich um eine multifaktorielle Krankheit, welche sowohl genetische, als auch Umweltfaktoren miteinschließt.

Diese wird durch Verzehr von glutenhaltigen Nahrungsmittel bei empfindlichen Personen hervorgerufen. Es besteht eine Unverträglichkeit gegenüber Gluten, einem Protein, welches in Weizen, Gerste und Roggen vorkommt. Dabei wird eine Immunreaktion ausgelöst, welche die Dünndarmschleimhaut schädigt und eine Entzündung hervorruft. Durch diese Schädigung folgt eine gestörte Nährstoffaufnahme mit einer Vielzahl an Symptomen und Komplikationen.

Anders als früher angenommen ist die Zöliakie keine seltene Erkrankung, denn weltweit sind etwa 1% der Bevölkerung betroffen. Aufgrund der oft sehr unspezifischen oder fehlenden gastrointestinalen Symptome bleibt diese Erkrankung oft sehr lang unentdeckt. Zu den klassischen Symptomen zählen der Durchfall, Bauchschmerz, Blähungen, sowie Gewichtsverlust und Wachstumsstörungen.

Eine frühzeitige Erkennung von Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen ist von großer Bedeutung. Nur dann können diese angemessen behandelt werden und so ernsthafte Komplikationen wie Wachstumsverzögerungen, Osteoporose, Unfruchtbarkeit oder sogar Krebserkrankungen verhindert werden.

Das vorrangige Ziel dieser Diplomarbeit besteht darin, den aktuellen Stand der Wissenschaft zur Forschung der Erkrankung Zöliakie im Kindes- und Jugendalter zusammenzufassen. Dabei werden die Schlüsselaspekte der Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnoseverfahren, Behandlungsstrategien und Langzeitfolgen bearbeitet.

Hierfür wird eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt und die herausgearbeiteten Erkenntnisse zusammengefasst und kritisch bewertet.

Außerdem sollen dabei mögliche Wissenslücken identifiziert und aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, Empfehlungen für die klinische Praxis zu entwickeln um die Behandlung und Betreuung von betroffenen Kindern und Jugendlichen mit Zöliakie zu verbessern.

Zunächst werden in Kapitel 2 die Grundlagen zur Erkrankung Zöliakie, die Definitionen, Geschichte sowie Epidemiologie und regionale Unterschiede erläutert. Der Hauptteil dieser Arbeit widmet sich umfassend der Pathophysiologie, um ein tiefgreifendes Verständnis der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen zu ermöglichen. Anschließend erfolgt eine detaillierte Klassifikation, die es erlaubt, verschiedene Erscheinungsformen und deren Charakteristika klar zu unterscheiden. Die Symptome werden eingehend analysiert, um die klinischen Manifestationen optimal zu erfassen.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Diagnostik zur genauen Identifizierung der Erkrankung. Im Anschluss daran werden die Behandlung und das Management der Erkrankung diskutiert, wobei aktuelle therapeutische Ansätze sowie deren Effektivität im Vordergrund stehen. Zudem wird ein Ausblick auf mögliche zukünftige Therapiemöglichkeiten gegeben.

Im Diskussionsteil wird auf die Ergebnisse der Studien eingegangen und deren Relevanz kritisch beleuchtet.

## **2 Grundlagen**

In diesem Kapitel werden der Begriff und die Definition der Zöliakie ausführlich erläutert. Zudem wird die historische Entwicklung der Erkrankung betrachtet, gefolgt von einer Analyse der Epidemiologie und regionaler Unterschiede. Diese umfassende Darstellung soll ein fundamentales Verständnis für das Thema vermitteln.

### **2.1 Definition Zöliakie**

Zöliakie ist eine immunvermittelte systemische Erkrankung, welche durch Gluten und verwandte Prolamine hervorgerufen wird. Diese tritt bei Menschen auf, die eine genetische Veranlagung dafür haben. Gekennzeichnet ist diese durch eine variable Kombination von glutenabhängigen klinischen Manifestationen, Zöliakie-spezifischen Antikörpern, HLA-DQ2- oder HLA-DQ8- Haplotypen und Enteropathie. Zu den spezifischen Antikörpern zählen Autoantikörper gegen TG2 und endomysialer Antikörper (EMA) sowie Antikörper gegen deamidierte Formen von Gliadinpeptiden (DGP).(1-5)

### **2.2 ICD-10**

K90.0 Zöliakie, Einheimische (nichttropische) Sprue, Gluten – sensitive Enteropathie, idiopathische Steatorrhoe(6)

### **2.3 Geschichte der Zöliakie**

Im Zuge der neolithischen Revolution wurde das kultivieren von Pflanzen möglich, wodurch neue Nährstoffe zum Verzehr zur Verfügung standen. Damit entwickelte sich jedoch auch die Erkrankung Zöliakie, welche noch sehr lange unentdeckt blieb.(7)

Der Begriff Zöliakie leitet sich vom altgriechischen Wort „koelia“ und „koilos“ ab welches übersetzt „Bauch, Hohl, Bauchhöhle, Unterleib“ bedeutet.

Zur erstmaligen Erwähnung der heutigen genau definierten Erkrankung kam es durch den griechischen Arzt Aretaeus aus Kappadokien im 2. Jahrhundert n. Chr. Aretaeus beschrieb diese als „bauchige“ Krankheit. Er wies darauf hin, dass es sich hier um eine chronische Krankheit handelt und mit unverdauten Nahrungsmitteln assoziiert ist, welche zu Ausscheidungen von unverdaulichem und flüssigem Stuhl führt. Patient\*innen leiden unter starken, intermittierenden Bauchschmerzen und folglich Blässe, Schwäche und Abmagerung.(8, 9)

Jahrhunderte später veröffentlichte der britische Arzt Samuel Gee 1888 im „Hospital of Saint Bartholomew“ in London seine Publikation „on the coeliac affection“. In dieser beschrieb er eine chronische Verdauungsstörung die in jedem Alter auftreten kann, besonders jedoch zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr. Weiters wies er darauf hin, dass aufgrund der Abgeschlagenheit, der Schwäche und der Blässe der Patienten\*innen die Darmbeschwerden leicht übersehen werden. Er erkannte einen Zusammenhang der Symptomatik mit der Ernährung und äußerte: „wenn die Patient\*innen überhaupt geheilt werden können, muss dies durch die Ernährung geschehen“. Die genaue Ursache der Entstehung der Zöliakie blieb jedoch weiterhin in den nächsten Jahrzehnten unbekannt.(8, 9)

In den späten 1920er und frühen 1930er Jahren war man sich einig, dass die Hauptprinzipien der Behandlung in Ruhe und Diät bestanden. Es wurden verschiedene Formen der Diät, wie die Milchdiät, Kohlenhydratdiät (Früchte, Kartoffeln), Rindfleischdiät sowie Bananendiät von Sidney Haas ausprobiert. (9, 10)

Erst der holländische Pädiater Willem-Kare Dicke beobachtete den pathogenen Effekt von Weizenprotein und entdeckte eine Besserung der Symptomatik bei der Einhaltung einer weizenfreien Diät. Mit den Erkenntnissen seiner klinischen Studien an seinen Patient\*innen veröffentlichte er 1941 einen kurzen Bericht über die weizenfreie Diät und schlussfolgerte 1950, dass auch Roggenmehl eine schädliche Eigenschaft mit sich bringt.(11)Gemeinsam mit Van de Kamer und Weyers veröffentlichte er anschließend, dass der alkohollösliche Anteil oder die

Gliadin Komponente des wasserunlöslichen Proteins für die Fettmalabsorption verantwortlich ist.(10)

1957 wurde die erste Dünndarmbiopsie eines an Zöliakie erkrankten Patienten von Shiner und Sakula dokumentiert. Mit dieser Erkenntnis wurden weitere acht Patienten\*innen vor und nach einer glutenfreien Diät untersucht. Hierbei zeigte die Schleimhaut eine subtotale villöse Atrophie, Veränderungen im Oberflächenepithel, Schleimhautverdickung und glanduläre Hypertrophie. (12, 13)

Die Interlaken-Kriterien der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) wurden erstmals 1969 vorgestellt und im Laufe der letzten Jahrzehnte mehrfach überarbeitet. Die aktualisierte Leitlinie von 2020 stellt nun eine einheitliche und evidenzbasierte Grundlage für die Diagnostik von Zöliakie bereit.(1, 2)

## **2.4 Epidemiologie, Prävalenzraten, regionale Unterschiede und ethnische Variationen**

In den letzten Jahrzehnten wurde eine große Zahl an epidemiologischen Studien durchgeführt und somit eine Menge an Daten gesammelt und veröffentlicht. Es konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass Zöliakie zu eine der häufigsten genetischen Erkrankungen weltweit zählt. Auch wenn die Prävalenz in den verschiedenen Ländern und Kontinenten variiert, zeigt sich anhand verschiedener Studien, dass die Häufigkeit in bestimmten geografischen Gebieten zunimmt. Inzwischen wird von einer durchschnittlichen Prävalenz von 0,5 bis 1% weltweit ausgegangen. Die Zunahme der Prävalenz kann auch teilweise auf die Verbesserung der Diagnosetechniken und das steigende Bewusstsein für die Krankheit zurückgeführt werden. Aufgrund globaler Veränderung in der Ernährung, welche mit einem hohen Konsum von Weizenprodukten gekennzeichnet ist, stieg auch die Inzidenz von Zöliakie in zuvor Zöliakie freien Gebieten. (14)

Gründe für die Zunahme der Fälle können auf die besseren Diagnoseinstrumente und die gründlichere Untersuchung von Personen welche als Risikopatienten gelten zurückgeführt werden.(15)

#### **2.4.1 Europa**

In mehreren neueren Studien wurde die Gesamtprävalenz von Zöliakie in der Allgemeinbevölkerung der westlichen Länder untersucht. In Europa liegt die durchschnittliche Prävalenz bei etwa 1%.(16) Regional gibt es hier einige Unterschiede, wobei die Gründe dafür nach wie vor unklar sind. In Finnland und Schweden liegt die Prävalenz bei 2% - 3% wohingegen die Prävalenz in Deutschland nur bei 0,2% liegt.(14) Die neusten Daten der KiGGS Studie vom Robert Koch Institut ergeben eine Gesamtprävalenz von etwa 0,9% in Deutschland. Hierbei wurden 12.741 Studienteilnehmer\*innen im Alter von 1 bis 17 Jahren miteinbezogen. (17) In einer schottischen Studie konnte ein signifikanter Anstieg der Inzidenz der klassischen Zöliakie um das 6,4-fache innerhalb der letzten 20 Jahren festgestellt werden.(18)

#### **2.4.2 Vereinigten Staaten**

Man ging lang davon aus, dass, einige Länder, darunter auch die Vereinigten Staaten von Amerika von der Häufigkeit der Erkrankung ausgenommen sind. Die beiden zuvor durchgeführten Studien berücksichtigten jedoch nicht die Vielfältigkeit der klinischen Manifestation sowie atypische und stille Formen, wodurch sich eine niedrigere Prävalenz ergab. Diese mulizentrische Studie umfasst ein epidemiologisches Screening von 32 Bundesstaaten und stellt hiermit die beste Annäherung an die Prävalenz der Vereinigten Staaten dar. Die Ergebnisse legen nahe, dass die zuvor angenommene niedrige Prävalenz nicht der Realität entspricht. Diese entspreche einer ähnlich hohen Prävalenz wie in Europa und wurde bis dato unterdiagnostiziert. Ergebnisse In den Risikogruppen ergab die Prävalenz von CD 1:22 bei Verwandten ersten Grades, 1:39 bei Verwandten zweiten Grades und 1:56 bei symptomatischen Patienten. Die Gesamtprävalenz der CD in den Nicht-Risikogruppen lag bei 1:133.(14, 19)

### **2.4.3 Saharawi**

Bei den Saharawis, einer arabischen Bevölkerung, die in der Westsahara lebt, ist die Prävalenz von Zöliakie außergewöhnlich hoch. Diese liegt hier bei 5,6%. Die Gründe dafür sind aktuell noch ungeklärt.(14, 20, 21)

### **2.4.4 Asien**

Zöliakie galt in Asien lange Zeit als unüblich und selten, jedoch deuten inzwischen einige Studien darauf hin, dass sie auf den indischen Subkontinenten und in den Ländern des Nahen Osten ebenso häufig vorkommt wie in den westlichen Ländern. Die epidemiologische Belastung wird hier höchstwahrscheinlich unterschätzt. Ausschlaggebend dafür könnte das geringe Krankheitsbewusstsein, sowie eingeschränkter Zugang zu diagnostischen Ressourcen sein. (22)

Die Kenntnisse über die Epidemiologie im asiatisch-pazifischen Raum sind derzeit noch sehr begrenzt aufgrund mangelnder Zahlen und beschränken sich größtenteils auf Indien. Die Prävalenz von Zöliakie soll hier im Norden des Landes deutlich höher sein, als im südlichen Teil Indiens .(14)

### **2.4.5 Mittlerer Osten und Nordafrika**

Bis in die 1990er wurde auch hier die Prävalenz von Zöliakie als sehr gering eingeschätzt. Mit der Einführung von neuen diagnostischen Tests wurde diese jedoch häufiger diagnostiziert. Die Prävalenz erscheint vergleichbar mit den Werten der westlichen Länder. Sie schwankt zwischen 0,14% und 1,17% bei der Bevölkerung mit niedrigem Risiko und zwischen 2,4% und 44% bei Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko. (23)

### **2.4.6 Brasilien**

In der Studie von Gandolfi et al. wurden scheinbar gesunde Blutspender\*innen in der Stadt Brasilia anhand serologischen Screenings von IgG, IgA-AGA und IgA-EMA auf Zöliakie getestet. Hier ergab sich eine Prävalenz von 1:681. Dieses Ergebnis zeigt, dass Zöliakie in diesem Land keine seltene Krankheit ist, jedoch die Prävalenz niedriger als in den meisten europäischen Ländern scheint.(24)

### 3 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit über das Thema Zöliakie im Kindes- und Jugendalter basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche. Ziel dieser Arbeit war es, aktuelle und qualitativ hochwertige Studien, sowie Leitlinien und Fachliteratur zusammenzuführen, um einen umfassenden Überblick über diese Erkrankung zu erlangen.

Als Grundlage für die Literaturrecherche wurden renommierte Datenbanken und Plattformen genutzt, darunter PubMed, Google Scholar, UpToDate, Thieme eRef und ScienceDirect. Zudem wurden auch elektronische Ressourcen und Lehr- und Fachliteratur, welche über die elektronische Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zugänglich waren, verwendet. Außerdem wurden alle relevanten und aktuellen Leitlinien in dieser Arbeit berücksichtigt. (ESPGHAN-Leitlinie, NICE-Guidelines, ACG Clinical Guidelines, AGA-Leitlinien)

Es erfolgte eine selektive Studienauswahl mit dem Fokus auf Zöliakie im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund der Fülle an möglichen Studien und Literatursauswahl wurde primäre auf die Verwendung von rezenten Studien gesetzt.

Zu den Einschlusskriterien zählen Studien und Leitlinien welche das Thema Zöliakie im Kindes- und Jugendalter beinhalten. Publikationen welche sowohl auf Englisch als auch Deutsch verfügbar sind. Sowie Literatur welche kostenfrei oder über die Medizinische Universität Graz erhältlich ist. Zudem wurde auf die Verwendung von möglichst rezenten Studien geachtet.

Zu den Ausschlusskriterien zählen Studien, welche nicht frei zugänglich sind und in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch publiziert wurden. Sowie Studien mit irrelevanten Fragestellungen oder veralteten Erkenntnissen.

Um die Recherche zu optimieren wurden bestimmte Suchbegriffe definiert. Diese wurden mit mithilfe von Operatoren wie AND, OR und NOT kombiniert. Folgende Begriffe wurden in englischer Sprache verwendet: „Celiac disease“, „Coeliac disease“, „Celiac disease in children“, „Pathophysiology of celiac disease“,

“Symptoms of celiac disease in children”, “Extraintestinal symptoms of celiac disease”, “Diagnosis of celiac disease in children”, “Endoscopy und biopsy in pediatric celiac disease”, “Management of celiac disease”, “Monitoring and follow-up in pediatric celiac disease”, “Future treatments for celiac disease”

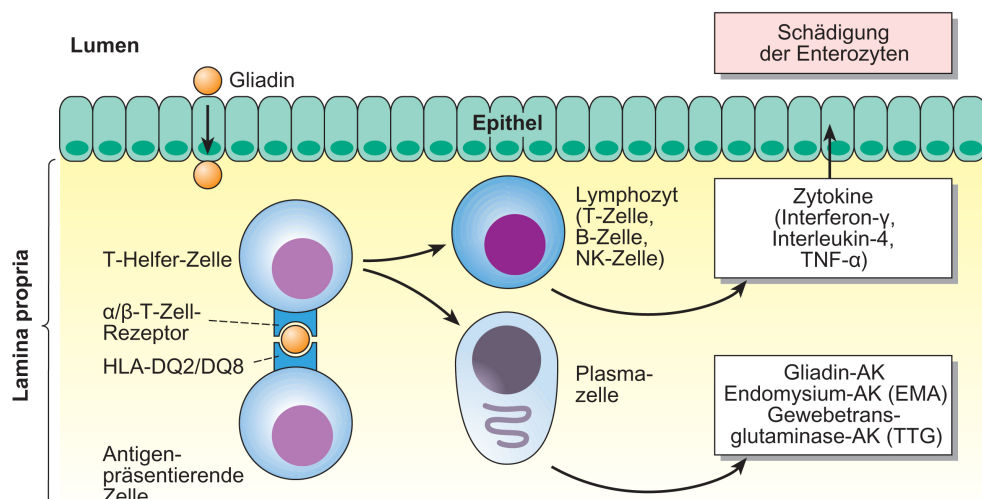
Dies ermöglicht es, relevante Publikationen zu identifizieren und eine fundierte Grundlage für diese Diplomarbeit zu schaffen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Pathophysiologie

Zöliakie ist eine intestinale Enteropathie, die durch Verzehr von Gliadin und anderen verwandten Prolaminen bei genetisch prädisponierten Personen ausgelöst wird. Gluten besteht aus einer Gruppe von Proteinen, die in Getreidearten der Familie der Süßgräser (Gramineae), insbesondere bei Weizen, Roggen und Gerste, vorkommen. Hafer zeigt genügend Ähnlichkeiten um bei einigen empfänglichen Personen Symptome auszulösen, ist jedoch phylogenetisch weiter entfernt.(25) Das Wort Gluten stammt aus dem lateinischen und bedeutet übersetzt Leim, welches sich auf die viskoelastische und klebrige Eigenschaften dieser Proteine bezieht. Weizenkleber besteht im Wesentlichen aus zwei Proteinkomponenten, den wasserlöslichen Gliadinen und den wasserunlöslichen Gluteninen.(26)

Mögliche auslösende Faktoren für das Entstehen von Zöliakie könnte ein Zusammenspiel von genetischen Prädispositionen, dem exogenen Auslöser Gluten, weiteren Umweltfaktoren sowie systemischen, immunvermittelten Störungen darstellen. (27)



**Abbildung 1:** Pathogenese der Zöliakie(28)

Im Schleimhautstroma erkennen T-Helferzellen Gliadin, das ihnen von antigenpräsentierenden Zellen unter Vermittlung von HLA-DQ2 bzw. HLA-DQ8 präsentiert wird. Die Aktivierung weiterer Lymphozyten führt zu Zytokinfreisetzung und nachfolgender Entzündungsreaktion mit Schädigung des Epithels.

#### **4.1.1 Genetik**

Genen, die für MHC-Klasse-II-Proteine kodieren, darunter das humane Leukozytenantigen (HLA) DQ2 und DQ8, stellen einen wichtigen Faktor für den Ausbruch der Zöliakie dar.(27) Fast alle Patient\*innen mit Zöliakie besitzen die HLA-Klasse-II-Gene HLA-DQ2 oder HLA-DQ8, die auf Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen exprimiert werden. Diese Moleküle präsentieren Glutenpeptide und aktivieren glutenspezifische CD4+ T-Helferzellen, welche Darmentzündungen verursachen und zu Kryptenhyperplasie sowie Zottenatrophie führen. Obwohl 30–35 % der Menschen in Zöliakie-anfälligen Bevölkerungen HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 tragen, entwickeln nur 2–5 % von ihnen tatsächlich Zöliakie. Dies deutet darauf hin, dass neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen.(29)

Zudem wurden in weiteren Studien weitere 39 non-HLA loci identifiziert, die ebenfalls ein auslösender Faktor für Zöliakie darstellen können, darunter das Myosin-IXB-Gen (MYO9B).(30, 31)

#### **4.1.2 Umweltfaktoren**

Umweltfaktoren sind entscheidend für die Entstehung von Zöliakie, wobei Gluten als Hauptauslöser gilt. In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien das Verständnis der Glutenbiochemie, der Epitope, des Transports durch das Dünndarmepithel, der Modifikation durch tTG und der Präsentation an Immunzellen sowie der Aktivierung der adaptiven Immunantwort vertieft. Zudem wurde deutlich, dass Gluten angeborene Immunreaktionen im Darmepithel auslöst und zytotoxische intraepitheliale Lymphozyten eine zentrale Rolle dabei spielen.(32) Auch die Dauer des Stillens sowie die Art der Milchfütterung könnte ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung von Zöliakie spielen.(33) Zudem wurde in einer prospektiven Studie die Rolle von bestimmten Infektionserregern, wie dem Rotavirus, im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Zöliakie untersucht.  
(34)

### 4.1.3 Immunsystem und Zöliakie

Zöliakie ist eine systemische, immunvermittelte Erkrankung, bei der das Immunsystem unangemessen auf Glutenpeptide reagiert. Prolamine enthalten Epitope, die von HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 präsentiert werden und eine CD4+ T-Zell-Reaktion auslösen.(27) Prolamine sind aufgrund ihres hohen Glutamingehalts und ihres spezifischen Sequenzmusters resistent gegenüber gastrointestinaler proteolytischen Enzyme und eignen sich hervorragend als Substrate für die Deamidierung durch Gewebetransglutaminase.(35) Der Transport von immunogenen Glutenpeptide zur Lamina propria ist umstritten. Es wird vermutet, dass sie entweder durch defekte Tight Junctions oder durch epitheliale Transzytose, insbesondere in entzündeter Schleimhaut, gelangen. Die Rolle von Anti-Gluten-IgA und Retrotranszytose dabei ist noch unklar. Eine weitere Hypothese ist die Aufnahme der Peptide durch dendritische Zellen, was bei Mäusen, aber nicht beim Menschen, beobachtet wurde.(29)

Antigenpräsentierende Zellen, darunter dendritische Zellen und Makrophagen, präsentieren CD4+ T-Zellen den Komplex aus MHC-II-deamidiertem Gliadin, welche in weiterer Folge eine entzündliche Reaktion in den T-Zellen auslösen. Diese aktivierten CD4+ T-Zellen fördern daraufhin eine Differenzierung der B-Zellen zu Plasmazellen. Diese setzen nun proinflammatorische Zytokine wie Interferon- $\gamma$  und Interleukin-21 frei, welche die intraepitheliale CD8+ T-Zellen aktivieren. Interleukin-15 trägt zur Differenzierung intraepithelialer CD8+ T-Zellen in einen zytotoxischen, NK-Zell-ähnlichen Phänotyp bei, der Enterozyten schädigt. Außerdem sezernieren aktivierte CD4+ T-Zellen sogenannte Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , welcher auf intestinale Fibroblasten wirkt und deren Sekretion von Matrix-Metallproteinase erhöht, welche zur Schleimhautzerstörung durch Auflösung des Bindegewebes beitragen, und epitheliale Mitogen Keratinozyten-Wachstumsfaktor, der zur Hyperplasie der Epithelzellen der Krypten beiträgt. Es folgt eine Darmentzündung sowie Kryptenhyperplasie und Zottenatrophie. Schließlich kann der durch tTG deamidierte Glutenkomplex an Rezeptoren binden, welche eine Internalisierung in spezifischen B-Zellen ermöglichen. Die B-Zellen dienen dann als Antigenpräsentierende Zellen für CD4+ T-Zellen und verstärken die Immunantwort weiter. Im Gegenzug können sich diese B-Zellen zu

Plasmazellen differenzieren. Dies erklärt, warum eine spezifische Anti-TTG-Antikörperproduktion nur bei einer glutenhaltigen Ernährung auftritt. (26)

## **4.2 Klassifikation: Subtypen der Zöliakie**

Die Oslo-Klassifikation, welche 2012 eingeführt wurde, dient zur Vereinheitlichung der verschiedenen Begrifflichkeiten, die bis dato als teilweise verschiedene Krankheitssituationen beschrieben und dadurch für Widersprüche gesorgt hat. Nun unterteilt man demnach Zöliakie in die klassische, symptomatische, subklinische, potenzielle oder refraktäre Form. Silente, latente, atypische, asymptomatische oder oligosymptomatische Zöliakie sollten im Sinne einer Vereinheitlichung der Nomenklatur nicht mehr verwendet werden.(36) (4)

### **4.2.1 Klassische Zöliakie**

Die klassische Zöliakie entwickelt sich typischerweise im frühen Kindesalter, nachdem glutenhaltige Nahrung zugeführt wird. Dies äußert sich durch Symptome und Anzeichen von Malabsorption, wie chronische Durchfälle, voluminösen, teilweise fettglänzenden und übelriechenden Stühlen, Ödemen aufgrund von Proteinmangel und insbesondere einem Wachstumsstillstand.

Die vollständige Darstellung der Erkrankung bei Kleinkindern, die oft noch immer mit Zöliakie assoziiert wird, umfasst ein aufgeblähtes Bauchgefühl, voluminöse, übelriechende, dyspeptische Diarrhöen, Wachstumsverzögerungen, Muskelabbau, Appetitlosigkeit sowie Verhaltensänderungen. In der Regel treten diese Symptome zwischen dem ersten und dem dritten Lebensjahr auf. Allerdings treten diese klassischen Anzeichen nur bei etwa 10 bis 20% aller Fälle auf und werden seltener, je älter die Person bei der Diagnosestellung ist. Ein erhöhtes Risiko für die klassische Form von Zöliakie besteht bei Personen, die homozygot für das HLA-Allel DQB1\*02 sind.(4)

### **4.2.2 Symptomatische Zöliakie**

Das Erscheinungsbild der Zöliakie hat sich in Laufe der Jahre stark verändert, sodass die klassische Form nicht mehr am Häufigsten auftritt.

Bei der symptomatischen Form, welche auch früher als atypische Zöliakie bezeichnet wurde, leiden die Patient\*innen unter unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden. Diese können einerseits aus chronischer Obstipation, Blähungen,

ausladendem Abdomen und Bauchschmerzen bestehen, aber sich auch in Form von Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Leistungsminderung und Depression präsentieren. Die Symptome äußern sich oft nur sehr dezent wodurch die Erkrankung oft fälschlicherweise als asymptomatische Zöliakie definiert wird. Eisen-, Eiweiß-, Vitamin- und Spurenelement-Mangel können als Folge der Malabsorption entstehen.(4)

#### **4.2.3 Subklinische Zöliakie**

Die Subklinische Form der Zöliakie präsentiert sich ohne Symptome bei betroffenen Patient\*innen, bei jedoch zöliakiespezifischer Serologie und typischer Veränderung in der Dünndarmbiopsie mit einem histologischen Bild Marsh 2 oder 3. Weitere auffällige Befunden können eine Eisenmangelanämie oder erhöhte Transaminasen im Laborbefund sein, sowie Osteoporose oder Osteopenie. Mit Verzicht auf glutenhaltigen Lebensmittel werden oft keine positiven Veränderungen beobachtet, lediglich berichten Einige von Verbesserung in der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit. Personen mit subklinischer Zöliakie werden oft durch Screening- Programme identifiziert, zum Beispiel durch Testung von Verwandten ersten Grades oder durch gezielte Untersuchungen auf mögliche Begleiterkrankungen. (4)

#### **4.2.4 Potenzielle Zöliakie**

Sind zöliakiespezifische Antikörper positiv, aber die Histologie negativ, spricht es liegen keine Zottenatrophie oder Kryptenhyperplasie in der Darmmukosa vor, so wird dies als potenzielle Zöliakie definiert. Es ist notwendig bei Patient\*innen regelmäßige serologische und ggf. histologische Verlaufskontrollen durchzuführen, da sich dies noch in eine gesicherte Zöliakie entwickeln könnte. Es ist aber auch möglich dass, diese zöliakiespezifischen Antikörper nach Jahren in der Nachkontrolle negativ werden.(4)

#### **4.2.5 Refraktäre Zöliakie**

Manifestieren sich trotz strikter glutenfreier Diät über ein Jahr weiterhin schwere intestinale Symptome, sowie weiterhin vorhandene Zottenatrophie, wird von der Form der refraktären Zöliakie gesprochen.

Diese Form kommt praktisch nur bei Erwachsenen vor und kann auf unbewusste Diätfehler zurückgeführt werden. Hierbei sollten auch andere Ursachen für eine mögliche Entstehung der Zottenatrophie bedacht und ausgeschlossen werden.(4)

Formen der Zöliakie	Klinik	Zöliakiespezifische Antikörper (Anti-EmA, anti-TGA)	Genetik HLA	Histologie
<b>Klassisch</b>	Zeichen der Malabsorption	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 2 o. 3
<b>Symptomatisch</b>	Unspezifische gastrointestinale oder extraintestinale Symptome	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 2 o. 3
<b>Subklinisch</b>	Ohne klinische Symptome, aber auffällige Laborwerte oder klinische Verbesserung unter Diät	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 2 o. 3
<b>Potenziell</b>	Keine oder wenig spezifische Symptome oder Zeichen	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 0 o. 1
<b>Refraktär (bislang nur bei Erwachsenen beschrieben)</b>	Zeichen der Malabsorption und Zottenatrophie trotz glutenfreier Diät über 12 Monate	Bei Erstdiagnose positiv, im Verlauf negativ oder positiv	DQ2/DQ8	Marsh 3

Tabelle 1: Formen der Zöliakie entsprechend der Oslo-Klassifikation(4)

### 4.3 Leitsymptome

Das klinische Erscheinungsbild der Zöliakie hat in den letzten Jahrzehnten einen deutlichen Wandel durchgemacht. Während früher vor allem die klassischen Symptome der Malabsorption im Vordergrund standen, stehen heute vermehrt nicht-klassische sowie oligosymptomatische bzw. asymptomatische Verläufe im Mittelpunkt. Diese veränderte Vielfalt an Symptomen trägt auch dazu bei, dass Zöliakie vermehrt spät oder sogar gar nicht diagnostiziert bzw. erkannt wird.(37-40)

Die klassischen Symptome der pädiatrischen Zöliakie sind durch die gastrointestinale Manifestation gekennzeichnet, welche sich vor allem im Alter von 6 bis 24 Monaten nach der Zuführung von Gluten in die Ernährung, entwickelt. Zu

diesen Symptomen zählen Wachstumsstörungen, chronischer Durchfall, aufgeblähte Bäuche, Muskelschwund und Hypotonie. Des Weiteren lässt sich ein unglückliches Verhalten und schlechter Appetit bei den Kindern feststellen. Im seltenen Fall kann sich eine sogenannte Zöliakiekrise entwickeln, welche sich mit explosiven wässrigen Durchfällen, ausgeprägter Überblähung, Dehydration sowie Elektrolytstörungen und Lethargie präsentiert. (3)

Zu den atypischen und eher ungewöhnlichen Symptomen mit einem verzögerten Beginn im Schulkindalter zählen vor allem wiederkehrende Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenzen und Obstipation. Kleinwuchs, Pubertätsverzögerung, Eisenmangel und Zahnschmelzdefekte sind weitere extraintestinale Manifestationen.(3)

Klassische Symptome	Atypische Symptome
Chronische Diarrhoe	Wiederkehrende Bauchschmerzen
Gedeihstörungen	Übelkeit, Erbrechen
Überblähung	Obstipation
Muskelschwund	Kleinwuchs
	Osteopenie
	Hepatische Steatose
	Dermatitis herpetiformis
	Hypoplasie des Zahnschmelzes
	Ataxie
	Alopezie
	Psoriasis
	Eisenmangel
	Verzögerte Pubertät
	Anomalien

**Tabelle 2: Klinische Manifestation der Zöliakie in der Pädiatrie(3)**

In der vorliegenden Studie von Riznik et al. wurde die klinische Präsentation von Zöliakie bei Kindern in Mitteleuropa, darunter Deutschland, Ungarn, Kroatien, Italien und Slowenien untersucht. Resultierend zeigt sich hier eine Vielfalt an Symptomen und Häufigkeiten in unterschiedlichen Altersgruppen.

Als häufigstes Leitsymptom erwies sich hierbei der Bauchschmerz mit 33,3%, gefolgt von Wachstumsverzögerungen mit einer Prävalenz von 13,7% sowie Durchfall mit 13,3% und Eisenmangel mit 10,2%. Bauchschmerzen traten am häufigsten im Vorschul- und Schulalter auf, während Durchfall häufiger bei sehr jungen Kindern unter drei Jahren zu beobachten war. Die klassischen Symptome der Zöliakie, welche sich durch chronischen Durchfall, Gedeihstörungen und einem aufgeblähten Bauch präsentieren, treten vor allem bei jüngeren Kindern auf. Besonders auffällig war, dass mit zunehmendem Alter, die Häufigkeiten an atypischen Symptomen zunimmt. Symptome und Anzeichen einer Malabsorption traten bei Kindern unter 3 Jahren signifikant häufiger auf. Wachstumsverzögerungen konnten in allen Altersgruppen festgestellt werden. Des Weiteren erwiesen Kinder welche an Zöliakie erkrankt sind ein geringeres Körpergewicht auf. Die Prävalenz an asymptomatischer Zöliakie nahm zu, hierbei war ein Fünftel aller Teilnehmer symptomlos. Weitere Symptome, welche zusätzlich dokumentiert wurden, waren vor allem Obstipation, Flatulenzen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit sowie Erbrechen. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Vielzahl an unterschiedlicher klinischer Manifestation von Zöliakie und deren Bedeutung einer differenzierten Diagnostik.(37)

Diverse weitere Studien aus Schweden(38), Finnland(39), Griechenland(40) und weiteren Ländern(41) bestätigen einen Trend in Richtung atypischer Zöliakie Formen und einen Rückgang der klassischen Symptomatik und Stärke. Ein Rückgang von schweren klinischen Formen könnte auf ein steigendes Bewusstsein und früheren Diagnosezeitpunkt zurückgeführt werden. Des Weiteren nehme der Anteil an asymptomatischen Kindern vor allem mit zunehmendem Alter vermehrt zu. Außerdem wird über einen Anstieg des Durchschnittsalters bei Bestätigung der Diagnose berichtet. Extraintestinale Symptome sind häufiger bei älteren Kindern zu beobachten, Kleinwuchs und Gedeihstörungen häufiger bei jüngeren Kindern. Dennoch ist im Säuglings- und Kleinkindalter die Trias von

chronischer Diarrhoe, Gedeihstörungen und überblähtem Bauch häufig. (40, 42, 43)

## **4.4 Extra intestinale Manifestation**

### **4.4.1 Kleinwuchs**

Mit der Einführung von serologischem Screening auf Anti-Gliadin-Antikörper konnte als erste extraintestinale Manifestation der Kleinwuchs festgestellt werden.(44) Dies ist bis heute das häufigste extraintestinale Symptom.(45) Bei bis zu 8% der pädiatrischen Patient\*innen, welche auf Kleinwuchs untersucht werden, wird schließlich auch eine Zöliakie diagnostiziert.(44)

Wachstumsverzögerung im Kindesalter kann eines der ersten Anzeichen für eine Grunderkrankung wie Zöliakie sein. 2-8% der Kinder mit Kleinwuchs und ohne gastrointestinale Symptome kann eine Zöliakie die zugrunde liegende Ursache sein. Kinder mit Kleinwuchs sollten auf Zöliakie untersucht werden.(46)

### **4.4.2 Verzögerte Pubertät**

Verzögerte Pubertät ist ein häufiger Befund bei nicht diagnostizierten oder unbehandelten Zöliakiepatient\*innen. Bei 11-20% der pädiatrischen Patient\*innen konnte sowohl eine verzögerte Pubertät als auch eine Kleinwüchsigkeit festgestellt werden.(45)

Dies ist bei Mädchen auf einen Hypogonadismus und bei Jungen auf eine Androgenresistenz zurückzuführen. Tritt die Pubertätsentwicklung nach Einführung einer Glutenfreien Diät innerhalb von sechs bis acht Monaten auf, so ist die Prognose günstig zu werten.(44)

### **4.4.3 Eisenmangel**

Eisen wird vor allem im ersten Teil des Dünndarms, dem Zwölffingerdarm, aufgenommen, welcher auch am stärksten von der durch Zöliakie verursachten Entzündung der Schleimhaut betroffen ist. Im Vergleich zu erwachsenen Zöliakie Patient\*innen welche mit bis zu 50% davon betroffen sind, wurde bei Kindern lediglich ein Anteil von 10 bis 15% festgestellt.(47)

In der Meta-Analyse von Mahadev et al. Konnte festgestellt werden, dass eine Eisenmangelanämie häufig ist, unabhängig von demografischen Merkmalen der Patient\*innen.(48)

#### **4.4.4 Dermatitis herpetiformis**

Dermatitis herpetiformis ist eine häufige extraintestinale Manifestation. Diese präsentiert sich mit juckenden Papeln und Bläschen an Ellenbogen, Knien und Gesäß. Eine gültige Hypothese für die Immunpathogenese der DH ist, dass sie von einer latenten oder manifesten Zöliakie im Darm ausgeht und sich zu einer Immunkomplexablagerung von hochaktiven IgA-Antikörpern der epidermalen Transglutaminase (TG3) zusammen mit dem TG3-Enzym in der Papillardermis entwickelt. Die Langzeitprognose von DH-Patient\*innen bei glutenfreier Ernährung ist ausgezeichnet.(49)

#### **4.4.5 Zahnschmelzdefekte**

Zahnschmelzhypoplasie führt zum Auftreten von weißen, gelben oder braunen Flecken auf den Zähnen, welche fleckig oder durscheinend aussehen. 40 bis 50% der neu diagnostizierten pädiatrischen Zöliakiepatient\*innen sind davon betroffen.(47)

Symmetrische Zahnschmelzdefekte sind hinweisend auf eine Zöliakie Erkrankung und deutlich ausgeprägter als in der Allgemeinbevölkerung. Daher sollten Personen mit Zahnschmelzdefekten, insbesondere mit symmetrischen Läsionen, gut untersucht werden, und die Möglichkeit einer Zöliakie in der Anamnese muss in Betracht gezogen werden.(50)

#### **4.4.6 Psychische Symptome**

Psychische Symptome können mit Zöliakie in Verbindung gebracht werden.

Bei Kindern im Alter von 3,5 Jahren, bei denen die Diagnose Zöliakie noch unbekannt war, berichten Mütter vermehrt über Depressionen und Angstzustände sowie aggressives Verhalten und Schlafprobleme. Die Studie zeigt, dass Kinder mit einer Zöliakie Erkrankung subtile psychologische Symptome aufweisen können, bevor eine Diagnose gestellt wird.(51)

Auch Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) und Autismus-Spektrum-Störungen wurden mit Zöliakie in Verbindung gebracht. Jedoch gibt es hier bislang keine eindeutigen Ergebnisse die einen Zusammenhang bestätigen.(52, 53)

#### **4.4.7 Neurologische Erkrankungen**

Neurologische Manifestationen werden öfters mit Zöliakie in der Pädiatrie in Verbindung gebracht. Dazu zählt vor allem der Kopfschmerz, welcher am häufigsten auftritt. Außerdem wurden Erkrankungen wie zerebelläre Ataxie, periphere Neuropathien und Epilepsie dokumentiert. Dennoch sind weitere Studien erforderlich um die Mechanismen und Auswirkungen genauer zu erforschen.(54)

#### **4.4.8 Osteopenie/Osteoporose**

Osteoporose ist durch einen starken Verlust der Knochenmineraldichte gekennzeichnet, welcher in weiterer Folge zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und atraumatischen Frakturen führt. Ursachen einer sekundären Osteoporose können Malabsorptionssyndrome, Kalziummangel sowie Einnahme von Kortikosteroiden sein. Läsionen der Darmschleimhaut können zu einer Kalzium-Malabsorption und verminderten Kalziumspiegel im Serum führen. Außerdem trägt die chronische Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zum Knochenumbau und Knochenresorption bei.(55)

### **4.5 Assoziierte Krankheiten**

Das Auftreten von Autoimmunerkrankungen wird bei Patient\*innen mit Zöliakie zehnmal häufiger im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beobachtet. Diese Erkrankungen umfassen hauptsächlich Typ-1-Diabetes Mellitus (T1DM), Schilddrüsenerkrankungen, das Sjögren-Syndrom, die Addison-Krankheit, chronisch aktive Hepatitis und IgA-Nephropathie. Darüber hinaus besteht eine Assoziation mit einigen Chromosomenaberrationsstörungen wie dem Turner-Syndrom, dem Williams-Syndrom und dem Down-Syndrom.(3)

Zöliakie weist zahlreiche Gemeinsamkeiten mit Autoimmunkrankheiten auf, darunter einen polygenen Vererbungsmodus, eine starke Assoziation mit den HLA-DQ2- und HLA-DQ8-Antigenen, die Erzeugung einer lokalen Entzündungsreaktion, Vorhandensein von Autoantikörpern sowie eine Assoziation mit anderen Autoimmunkrankheiten.(56)

#### **4.5.1 Autoimmunerkrankungen**

In der multizentrischen Studie von Ventura et al. wurde der Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Autoimmunstörungen bei Zöliakie und der Dauer der Exposition gegenüber Gluten untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Prävalenz von Autoimmunerkrankungen und der Dauer der Glutenexposition bei Zöliakiepatient\*innen. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe war die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Personen mit Zöliakie signifikant höher. Zudem wurde festgestellt, dass die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Zöliakiepatient\*innen mit zunehmendem Alter bei der Diagnose deutlich ansteigt.(57)

#### **4.5.2 Schilddrüsenerkrankungen**

Die Studie von Counsell et al. untersuchte die Prävalenz von koexistierenden Schilddrüsenerkrankungen und positiven Schilddrüsenautoantikörper bei Patient\*innen mit Zöliakie. Es stellte sich heraus, dass 14% der Zöliakiepatient\*innen auch eine Schilddrüsenerkrankung haben. Darüber hinaus wiesen deutlich mehr Patient\*innen als erwartet positive Schilddrüsenautoantikörper auf. Die Assoziation von Zöliakie und Hypothyreose ist klinisch bedeutsam, da beide Erkrankungen mit Symptomen wie Lethargie, makrozytärer Anämie, Darmstörungen und Malabsorption einhergehen können.(58)

#### **4.5.3 T1DM**

Mehrere Studien haben einen Zusammenhang zwischen Typ-I-Diabetes Mellitus (T1DM) und Zöliakie aufgezeigt.(59)

Die Prävalenz von Zöliakie bei Patient\*innen mit T1DM liegt zwischen 4,4 und 11,1% im Vergleich zu 0,5% in der Allgemeinbevölkerung. Beide Erkrankungen teilen einen gemeinsamen genetischen Hintergrund. Die HLA-Genotypen DR3-DQ3 und DR4-DQ8 sind stark mit T1DM assoziiert, DR3-DQ2 mit Zöliakie.(60)

In einer Untersuchung aus Wisconsin wurden 218 Kinder mit Diabetes auf ein Vorhandensein von Zöliakie untersucht. Bei 7,7% der Kinder wurden positive endomysiale Antikörper festgestellt, wobei letztendlich bei 4,6% anhand einer Dünndarmbiopsie eine Zöliakie bestätigt werden konnte.(61)

In der Londoner Studie wurde ebenfalls die Prävalenz von Zöliakie bei pädiatrischen Patient\*innen mit Typ-1-Diabetes (T1DM) untersucht. Hierbei konnte eine Prävalenz von 4,4% festgestellt, wobei Zöliakie in den meisten asymptomatisch oder atypisch auftrat.(62)

In einer weiteren Studie von Vitoria et al. wurde eine Prävalenz von 6,45% für Zöliakie bei Kindern mit insulinabhängigem Diabetes festgestellt.(63)

Die Ergebnisse dieser Studien legen nahe, dass eine Untersuchung auf Zöliakie bei Kindern mit jugendlichem Diabetes in Betracht gezogen werden sollte. Zwischen T1DM und Zöliakie besteht eine starke Assoziation, welche regelmäßig durch Screenings auf Zöliakie berücksichtigt werden sollte.

#### **4.5.4 Down-Syndrom**

Das Down-Syndrom (DS) zeigt ebenfalls eine signifikante Assoziation mit Zöliakie.(64) Erstmals beschrieben wurde diese Verbindung zwischen Zöliakie und dem DS im Jahre 1975 von Bentley et al und seitdem wurde sie in vielen weiteren Studien bestätigt. Aufgrund der geistigen Beeinträchtigung bei Kindern mit Down-Syndrom könnten sie möglicherweise Schwierigkeiten haben, ihre Symptome genau zu beschreiben, was dazu führen kann, dass eine zusätzliche Zöliakie oft übersehen oder erst sehr spät diagnostiziert wird. Dies kann in weiterer Folge zu Gedeihstörungen, Anämie, Osteoporose und Lymphome führen.

Die Studie von Ostermaier et al. untersuchte die Inzidenz von Zöliakie bei Kindern mit Down-Syndrom. Von insgesamt 45 Kindern mit DS wiesen drei (6,7%) sowohl eine positive Serologie als auch eine bestätigte Biopsie auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Inzidenz von Zöliakie bei Personen mit DS mehr als 18-mal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung.(65)

In einer Meta-Analyse wurde eine Zöliakieprävalenz von 5,8% bei Patient\*innen mit Down-Syndrom festgestellt, wobei eine etwas höhere Prävalenz von 6,6% bei Kindern mit Down-Syndrom beobachtet wurde.(66)

Die Erkenntnisse legen nahe, dass eine hohe Prävalenz von Zöliakie bei Kindern mit Down-Syndrom besteht und daher ein Screening zur Identifizierung empfohlen wird.

#### **4.5.5 Turner-Syndrom**

In einer multizentrischen Studie wurde die Prävalenz von Zöliakie bei Patienten mit Turner-Syndrom untersucht. Hierbei konnte eine Prävalenz von 6,4% festgestellt werden. Bei 40% der Patient\*innen wurden andere Autoimmunerkrankungen festgestellt.(67)

### **4.6 Diagnose und Screening**

Die sorgfältige Bewertung von klinischen Symptomen im Zusammenhang mit serologischem Marker und histopathologischen Befunden, bilden die Eckpfeiler für die Diagnostik von Zöliakie.

Erstmalig wurde 1969 die Interlaken Kriterien der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) präsentiert, welche in den vergangenen Jahrzehnten überarbeitet wurden. Die überarbeitete Leitlinie von 2020 ermöglicht eine einheitliche und evidenzbasierte Diagnostik von Zöliakie.(2)

Für die revidierten „ESPGHAN“-Kriterien zur Diagnose einer Zöliakie muss eine eindeutige pathologische duodenale Mukosa unter Gluten vorhanden sein, welche durch eine (davor waren drei notwendig) durchgeführte Biopsie bestätigt wird. Die klinischen Symptome und serologischen Marker müssen sich im Verlauf der glutenfreien Diät bessern.(1)

Zöliakie sollte sowohl bei Kindern mit offensichtlichen gastrointestinalen Symptomen diagnostiziert werden, als auch bei Kindern mit einem weniger klaren klinischen Bild, da diese Krankheit negative gesundheitliche Folgen mit sich bringt. Dafür stehen serologischen Tests mit einer hohen Genauigkeit und andere diagnostischen Test für eine sichere Diagnose zu Verfügung. Die genaue Interpretation und Konsequenz der Testergebnisse sind hierfür essentiell, welche sich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patient\*innen in Risikogruppen unterscheiden.

#### 4.6.1 Folgende Gruppen sollten auf Zöliakie getestet werden

##### Gruppe 1

Kinder und Jugendliche mit ansonsten unerklärlichen Symptomen und Anzeichen von chronischem oder intermittierendem Durchfall, Gedeihstörung, Gewichtsverlust, Kleinwuchs, verzögerte Pubertät, Amenorrhoe, Eisenmangelanämie, Übelkeit oder Erbrechen, chronischen Bauchschmerzen, Krämpfe oder Blähungen, chronische Verstopfung, chronische Müdigkeit, rezidivierende aphthöse Stomatitis, Dermatitis herpetiformis, Frakturen mit unzureichenden Traumata/Osteopenie/Osteoporose und abnorme Leberbiochemie.(2)

##### Gruppe 2

Asymptomatische Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten Risiko für Zöliakie wie Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), Down-Syndrom, Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, Turner-Syndrom, Williams-Syndrom, selektiver Immunglobulin-A-Mangel (IgA), Autoimmunlebererkrankung und Verwandte ersten Grades mit Zöliakie.(2)

Gruppe	Häufigkeit der Zöliakie
<b>Kinder, Geschwister, Eltern von Zöliakie-Patient*innen</b>	Schwestern und Töchter: 12 bis 15% Brüder und Söhne: 6 bis 7% Eltern: 3 bis 4%
<b>Diabetes mellitus Typ I</b>	5 bis 9%, davon 1/3 bei der Diagnose
<b>Trisomie 21</b>	5 bis 6%
<b>Ullrich-Turner-Syndrom</b>	6 bis 9%
<b>Selektiver IgA-Mangel</b>	2 bis 8%
<b>Autoimmun-Thyreoiditis</b>	3 bis 7%
<b>Autoimmun-Hepatitis</b>	12 bis 13%
<b>IgA Nephropathie</b>	3 bis 5%

Tabelle 3: Gruppen mit erhöhtem Risiko an Zöliakie zu erkranken(17)

#### **4.6.2 Serologische Diagnostik**

Für Diagnosestellung einer Zöliakie empfiehlt es sich, serologische Tests durchzuführen. Gekennzeichnet wird dies durch verschiedene Antikörper im Serum die gegen Gliadin und Bindegewebskomponenten gebildet werden.(68)

Um aussagekräftige Ergebnisse bei einem serologischen Antikörpertest zu erhalten ist es ratsam, dass die Betroffenen über einen Zeitraum von mindestens einigen Tagen oder Wochen glutenhaltige Nahrungsmittel konsumieren, da die Antikörper im Blut eine Halbwertszeit von etwa 30 bis 60 Tagen aufweisen.(69)

##### **Anti-Gliadin-Antikörper**

Antikörper gegen natives Gliadin zeigen nur eine geringe Aussagekraft, mit einem positiven Vorhersagewert von etwa 18 % bis 31 %, basierend auf einer angenommenen Prävalenz von 5 % bei Personen mit erhöhtem Risiko.(69) Aufgrund der geringen Empfindlichkeit und Spezifität werden herkömmliche Gliadin-Antikörper nicht mehr empfohlen.(68)

##### **Anti-Gewebe-Transglutaminase-Antikörper**

Der Anti-Gewebe-Transglutaminase-Antikörper (Anti-TTG-IgA) im Serum-Immunglobulin A (IgA) gilt als sensitiver Test für die Zöliakie Diagnose, weist aber eine niedrigere Spezifität auf.(70) Aufgrund der Einfachheit und insgesamt guten diagnostischen Genauigkeit ist dieser Nachweis der serologische Test der Wahl.(68)

##### **Endomysiale Antikörper**

Der IgA-Anti-Endomysial-Antikörper (EMA-IgA) ist nahezu 100% spezifisch, jedoch weniger empfindlich, teurer und stärker bedienerabhängig. Daher dient EMA-IgA ideal als Zweitlinientest. Seine diagnostische Leistung ist jedoch bei gleichzeitigem IgA-Mangel eingeschränkt. Als neue Indikation dient dieser Test zur Unterstützung einer nicht-biopsie-basierten Diagnose bei symptomatischen Kindern mit hohen IgA TTG Titer.(68, 70)

### **Deamidierte Gliadinpeptide**

Bei gleichzeitigem IgA-Mangel könnten in diesem Fall IgG-Auto-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP) der IgG Klasse von Vorteil sein.(69, 70)

Aufgrund der verbesserten diagnostischen Genauigkeit besteht ein erhebliches Interesse an der Verwendung von DGP-Antikörper, welche bei der Überprüfung eine gepoolte Empfindlichkeit 88% und Spezifität von 95% aufwiesen.(68)

Die aktuellen Leitlinien der ESPGHAN (European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), ECD (European Society for the Study of Coeliac Disease), WGO (World Gastroenterology Organization), Central Research Institute of Gastroenterology Russia, NICE (National Institute for Health and Care Excellence, BSG (British Society of Gastroenterology) und ACG (America College of Gastroenterology) sind sich einig und empfehlen als ersten serologischen Test Anti-tTG-IgA welcher mit einer Bestimmung des Gesamt-IgA Spiegels ergänzt werden soll, um einen IgA-Mangel auszuschließen. Die ACG Leitlinie von 2013 empfiehlt eine Kombination aus verschiedenen IgA- und IgG-Antikörpern bei Kindern unter zwei Jahren, wovon jedoch in den übrigen Leitlinien abgeraten wird, da eine Kombination von Antikörpern eine höhere Sensitivität auf Kosten einer geringeren Spezifität mit sich bringt. Alternativ dazu wird DGP-IgG zusammen mit anti-tTG-IgG weiterhin als Test der Wahl bei Betroffenen mit IgA-Mangel empfohlen. Alle Leitlinien raten dringen von Urin-, Stuhl- und Speicheltests in der klinischen Praxis ab, da diese nur geringe Leistungsfähigkeit aufweisen und das Risiko besteht, dass eine glutenfreie Diät ohne gesicherte Diagnose eingeleitet wird.(70)

### **4.6.3 HLA Typisierung**

Gene der Haupthistokompatibilitätsklasse II (HLA Klasse II) DQA und DQB, welche im kurzen Arm von Chromosom 6 kodiert werden, stellen die wichtigsten Determinanten der genetischen Anfälligkeit für Zöliakie dar. Mit einer Häufigkeit von mehr als 95% aller Zöliakie Patient\*innen ist das HLA-DQ2 Heterodimer in einer cis- (kodiert durch HLA-DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201) oder in einer trans Konfiguration (kodiert durch HLA-DR11-DQA1\*0505 DQB1\*0301/DR7-DQA1\*0201 DQB1\*0202). Eine weitere Möglichkeit ist das vorhanden sein des HLA-DQ8-Heterodimer welches durch DQA1\*0301-DQB1\*0302 kodiert wird. Die

Expression dieser HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 Moleküle ist zwar notwendig für Auslösung einer Zöliakie, doch allein hierfür nicht ausreichend. Dies ist gut daran zu erkennen, dass über 30% der weißen Bevölkerung eine HLA-DQ2-Haplotyp besitzen aber nur bei 1% der Bevölkerung eine Zöliakie vorhanden ist.(2)

Die European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition empfehlen eine HLA-DQ2- und HLA-DQ8- Typisierung bei Patienten mit einer unsicheren Zöliakie Diagnose mit zum Beispiel negativen Spezifischen Antikörper und milden Veränderungen der Dünndarmmukosa. Bei einem negativen Ergebnis, wäre eine Zöliakie Erkrankung höchst unwahrscheinlich. Bei klinischem Verdacht aber negativer HLA-Typisierung sollten andere Ursachen der Symptome in Betracht gezogen werden. Ein Zöliakie Screening sollte bei Risikogruppen, wenn Tests zur Verfügung stehen, durchgeführt werden. Zur Risikogruppe zählen Verwandte ersten Grades und Patient\*innen mit Autoimmunerkrankungen und anderer bekanntermaßen mit Zöliakie assoziierten Erkrankungen (T1DM, Down-Syndrom, Turner-Syndrom...).(2)

#### **4.6.4 Dünndarmbiopsie**

Bis zum Jahr 2012 galt der histologische Nachweis der Zottenatrophie, bei dem, mittels eines endoskopischen Verfahrens, mehrere Gewebeproben aus dem Dünndarm entnommen wurden, als Goldstandard. In den vergangenen zehn Jahren wurde die Zuverlässigkeit der Histopathologie zunehmend hinterfragt und es wurde eine enge Korrelation zwischen den TGA-Titerwerten und dem Schweregrad der Schleimhautläsionen festgestellt.(71)

Die histologischen Merkmale der Zöliakie (CD) im Dünndarm können variieren und treten bei manchen Patienten nur im Bulbus duodeni auf. Biopsien sollten während der Endoskopie aus verschiedenen Bereichen des Duodenums entnommen werden. Mindestens 1 Biopsie aus dem Bulbus sowie mindestens 4 Biopsien aus dem zweiten oder dritten Teil des Duodenums. Der Pathologiebericht sollte wichtige Details wie Zotten-Krypten-Verhältnis, Atrophiegrad und Lymphozytenanzahl enthalten. Bei seronegativen Fällen, aber starkem klinischem Verdacht, werden Dünndarmbiopsien und HLA-DQ-Tests empfohlen. Wenn HLA-DQ2/DQ8 negativ ist, ist CD unwahrscheinlich. Bei histologischen Hinweisen auf

CD sollten spezifische Antikörpertests und eine HLA-Typisierung durchgeführt werden.(1, 2)

Die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) veröffentlichte 2012 neue diagnostische Kriterien welche die Möglichkeit bietet Zöliakie ohne Biopsien unter bestimmten Voraussetzungen zu diagnostizieren. Bei Kindern und Jugendlichen mit Symptomen, die auf Zöliakie (CD) hindeuten, und Anti-TG2-Titern, die über 10-mal höher als der Normalwert sind, ist die Wahrscheinlichkeit einer Zottenatrophie (Marsh 3) hoch. In solchen Fällen kann der pädiatrische Gastroenterologe gemeinsam mit den Eltern die Diagnose CD ohne Biopsie anhand weiterer Tests (EMA, HLA) in Betracht ziehen. Ein zweiter EMA-Test sollte die Antikörper-Positivität bestätigen, um Fehler auszuschließen. Wird die Antikörper-Positivität bestätigt, kann die Diagnose gestellt und eine glutenfreie Diät (GFD) begonnen werden. Eine HLA-Typisierung ist zur Bestätigung der Diagnose empfohlen.(1, 2)

#### **Kriterien für die Diagnose ohne Biopsie**

Klassische gastrointestinale Manifestation

10-fache Erhöhung des TG2-IgA-Titers über dem Grenzwert

Anti-Endomysium-Antikörper Seropositivität

Beratung durch Gastroenterologen über Vor- und Nachteile der Biopsie

Klinische und Serologische Remission bei Glutenfreier Diät

**Tabelle 4: Kriterien für die Diagnose ohne Biopsie(69)**

#### **4.6.4.1 Histologisches Bild des gesunden Dünndarms**

Die Dünndarmwand wird grundsätzlich aus drei Schichten aufgebaut, der Mukosa, Submukosa sowie Muscularis. Die Ringfalten, sogenannte Kerckring-Falten, stellen eine Besonderheit im Dünndarm dar.

Die Dünndarmschleimhaut besteht aus einer Kombination von Zotten und Krypten. Villi intestinales, auch Zotten genannt, sind blatt- bis fingerförmige Erhebungen der Mukosa mit einer Höhe von 0,2-1mm und Dicke von 0,15mm, welche vor allem der Resorption dienen. Cryptae intestinales, auch Krypten genannt, sind Ort der Zellerneuerung und präsentieren sich als tubulöse Einsenkungen des Epithels. In

der Lamina propria befinden sich neben den fixen Bindegewebszellen auch zahlreiche freie Zellen für die Abwehr.(72)

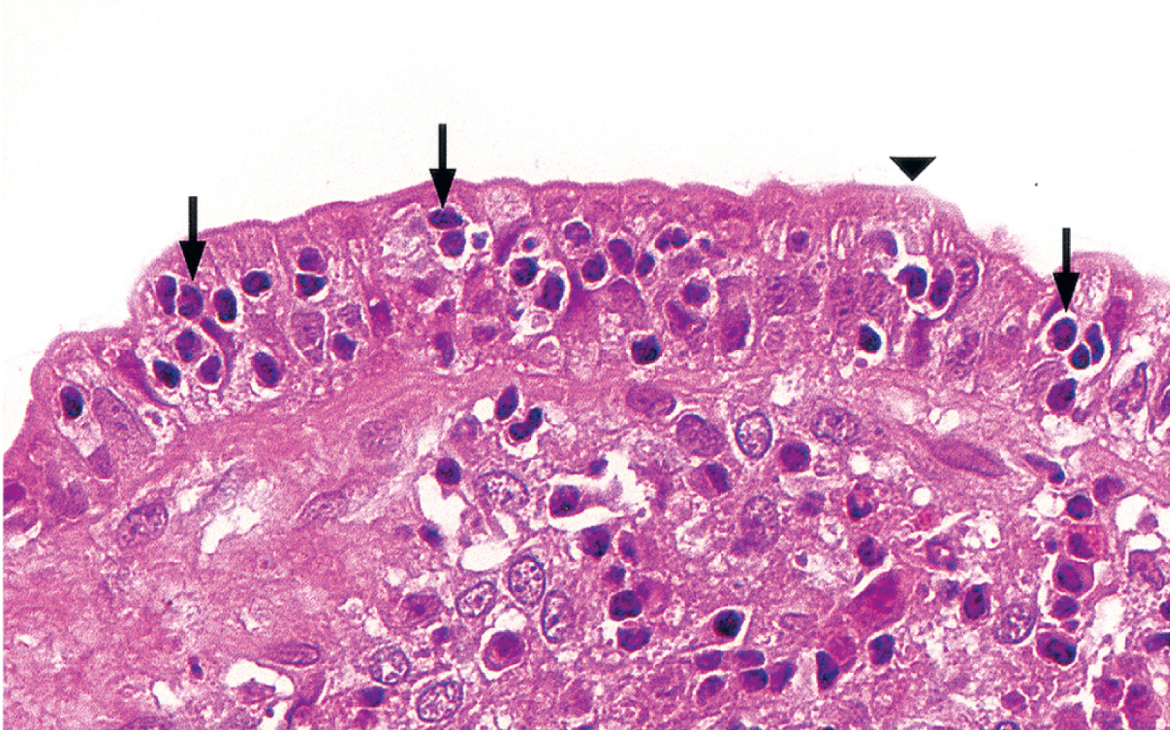
Die Mukosa ist aus einem einschichtigen Zylinderepithel aufgebaut, welche die Zotten bedeckt und die Krypten auskleidet. An den Zotten befinden sich Saumzellen (Enterozyten), Becherzellen, endokrine Zellen sowie Bürstenzellen. Das Kryptenepithel weist Stammzellen auf.(72)

#### **4.6.4.2 Pathologisches Bild des Dünndarms**

Histologisch beurteilt werden vor allem die Zotten- und Kryptenarchitektur, Zahl der Intraepitheliale Lymphozyten sowie der Zellgehalt in der Lamina propria.(73)

Makroskopisch zeigt sich eine Reduktion der Duodenalfalten, welche teilweise Einkerbungen enthalten. Ebenso sind mosaikartige Felderungen der Schleimhaut mit einer Abflachung des Zottenreliefs vorhanden. Biopsisch lassen sich vermehrt intraepitheliale Lymphozyten (IEL) nachweisen. Hierfür liegt der Schwellenwert für eine pathologische Zunahme bei einer Erhöhung über 25 IEL/100 Epithelzellen. Weitere häufige Auffälligkeiten sind vakuolisierte Enterozyten, sowie einem Fehlen des Bürstensaums. Des Weiteren sind vermehrt Entzündungszellen (Lymphozyten und Plasmazellen) im Stroma anzufinden.(28)

Die als erstes erkennbare histologische Architekturstörung bei Zöliakie ist die so genannte Kryptenhyperplasie, die Verlängerung der Krypten. Erst in weiterer Folge entstehen histologische Veränderungen der Zotten, welche verplumpen, sich verbreitern sowie verkürzen und letztendlich vollständig atrophieren.(28)



**Abbildung 2: Biopsie aus dem oberen Jejunum(28)**

Innerhalb des Deckepithels zahlreiche Lymphozyten (= intraepitheliale Lymphozytose; Pfeile). Die Pfeilspitze markiert Destruktionen des Bürstensaums. HE, Vergr. 200-fach.

#### **4.6.4.3 Marsh – Oberhuber Kriterien**

Die Atrophiegrade der Zotten können mit der Marsh Oberhuber Klassifikation beschrieben und eingeteilt werden. Hiermit kann das Ausmaß der Schleimhautschädigung beurteilt werden.

Bis dato wurden Schleimhautanomalien hauptsächlich an ihrer Intensität beschrieben, welche nun durch die Marsh Oberhuber Klassifikation präziser und differenzierter beschrieben werden kann.(74)

Im Jahr 1992 führte Michael N. Marsh wegweisende Beobachtungen über die Zusammenhänge zwischen Glutenkonsum und Schleimhautpathologie durch, die bis heute maßgeblich zur Diagnostik von Zöliakie beiträgt. Hierbei untersuchte Marsh die Reaktion des Darms auf Gluten und identifizierte damit fünf verschiedene Läsionstypen (präinfiltrative Läsion = Typ 0 , infiltrative Läsion = Typ 1, hyperplastische Läsion = Typ 2, destruktive Läsion = Typ 3, hypoplastische/atrophische Läsion = Typ 4).(74, 75)

In weiterer Folge wurde die Marsh Klassifikation von G. Oberhuber überarbeitet und die Typ 3 Läsion nochmals genauer unterteilt und beschrieben. Hiermit entstanden die noch heute gültige modifizierte Marsh Klassifikation bzw. Marsh – Oberhuber Kriterien zur histologischen Einteilung der Zöliakie.(73, 76)

TYP	STADIUM	KRYPTEN	ZOTTEN	IEL
<b>TYP 0</b>	Präinfiltratives Stadium	Normal	Normal	<40
<b>TYP I</b>	infiltrativen Typ	Normal	Normal	>40
<b>TYP II</b>	hyperplastische Typ	Hyperplasie	Normal	>40
<b>TYP IIIA</b>	destruktiver Typ	Hyperplasie	Milde Atrophie	>40
<b>TYP IIIB</b>	destruktiver Typ	Hyperplasie	Hochgradige Atrophie	>40
<b>TYP IIIC</b>	destruktiver Typ	Hyperplasie	Totale Atrophie	>40
<b>TYP IV</b>	Hypoplastische Läsionen	Normal	Totale Atrophie	<40

**Tabelle 5: Marsh-Klassifikation(73, 74)**

### Marsh Typ 0

Auch als präinfiltrative Läsion bekannt, beschreibt eine histologisch unauffällige Schleimhaut. Hierbei ist es wichtig diese Diagnose erneut kritisch anhand serologischen und histologischen Tests zu überprüfen. Marsh Typ 0 Läsionen werden nur bei Patient\*innen diagnostiziert, welche unter glutenfreier Diät eine Vollremission erreicht haben.(73)

### Marsh Typ I

Der infiltrativen Typ zeigt weder Zottenverplumpungen noch Kryptenhyperplasien. Das Epithel ist regelrecht sowie keine vermehrte entzündliche Infiltration der Lamina propria. Auffällig ist hier jedoch eine Vermehrung der Intraepithelialen Lymphozyten (IEL) auf >40 IEL/100 Epithelzellen.(73)

### Marsh Typ II

Der hyperplastische Typ ähnelt der infiltrativen Läsion (> 40 IEL/100 Epithelzellen), weist jedoch zusätzlich eine Kryptenhyperplasie sowie keine oder eine nur gering vermehrte entzündliche Infiltration der Lamina propria auf. Dieses Stadium wird als Übergangsstadium zwischen Marsh Typ I und III betrachtet.(73)

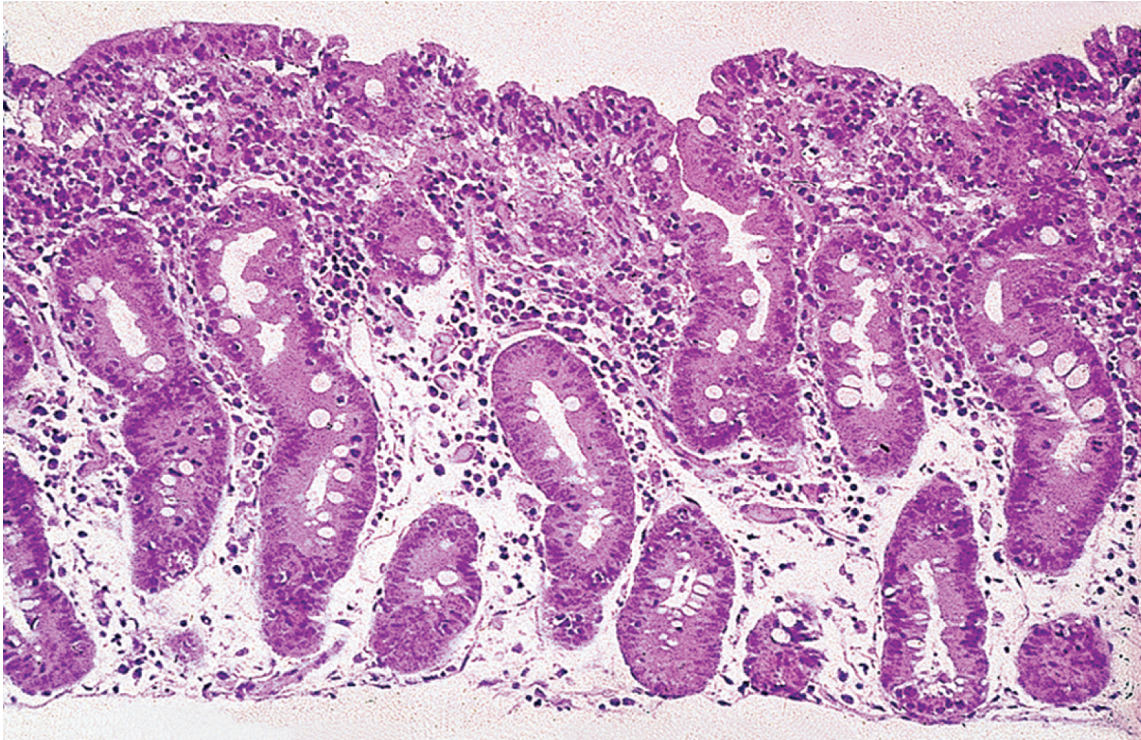
### Marsh Typ III

Das Stadium III ist in der Regel charakteristisch für eine Zöliakie, jedoch sollte dennoch Differenzialdiagnose berücksichtigt werden.

Der Typ III, als destruktiver Typ bezeichnet, weist sowohl Zottenverplumpungen verschiedenen Grades, eine Kryptenhyperplasie als auch eine Degeneration der Epithelzellen (vakuolisiert, kleinkubisch) auf. Auch hier sind > 40 IEL/100 Epithelzellen vorhanden, begleitet von einer erhöhten Anzahl von Entzündungszellen in der Lamina propria, insbesondere Plasmazellen aber auch Lymphozyten und neutrophile und eosinophile Granulozyten.(73)

Für genauere Angaben wurde eine Subklassifizierung eingeführt.

- Marsh Typ III a: milde Zottenatrophie
- Marsh Typ III b: hochgradige Zottenatrophie (nur kleine Zottenreste erkennbar)
- Marsh Typ III c: flache Schleimhaut



**Abbildung 3: Zöliakie Marsh-Typ 3c(28)**

Biopsie aus dem oberen Jejunum. Die Dünndarmschleimhaut zeigt bei unbehandelter Zöliakie den typischen Umbau mit totaler Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie. Die Dünndarmschleimhaut erinnert durch den totalen Verlust der Zotten an Kolonmukosa. HE, Vergr. 40-fach.

#### Marsh Typ IV

Das hypoplastische oder atrophische Stadium kennzeichnet eine totale Zottenatrophie, aber keine Kryptenhyperplasie. Es sind keine vermehrten IEL vorhanden sowie keine entzündliche Infiltration.(73)

## 4.7 Ernährung

Das therapeutische Management von CD- Patienten stellt eine große Herausforderung dar. Da es derzeit noch keine Medikamente gibt, die die durch Gluten verursachten Schleimhautschäden zuverlässig und sicher verhindern können, besteht die derzeit einzige anerkannte Behandlung für CD aus einer lebenslangen glutenfreien Diät. Dies beinhaltet die strikte Vermeidung aller Produkte, welche die Proteine aus Weizen, Gerste und Roggen enthalten. Reiner Hafer scheint von den meisten Patienten mit CD gut vertragen zu werden, sollte jedoch dennoch mit Vorsicht in die Ernährung eingebaut werden.(77, 78)

Unter Einhaltung der glutenfreien Diät führt dies im Laufe der Zeit zum Abklingen der Symptome sowie zur Heilung der Darmschäden. Für viele Patient\*innen gestaltet sich die Einhaltung schwierig, da nahezu alle verarbeiteten Lebensmittel geringe Mengen an Gluten enthalten und eine strikte glutenfreie Diät zwangsläufig die sozialen Aktivitäten beeinträchtigt. Glutenfreie Lebensmittel sind zunehmend erhältlich, und immer mehr Restaurants integrieren glutenfreie Optionen in ihre Speisekarten.(27, 69, 79)

Amaranth	Buchweizen	Mais	Indisches Reisgras
Hirse	Kartoffel	Quinoa	Reis
Soja	Tapioka	Wildreis	Nüsse

**Tabelle 6: Getreide, Samen und andere Stärkequellen in der GFD(80)**

In der WHO-Leitlinie „Standard für Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten“ dürfen als „glutenfrei“ gekennzeichnete Lebensmittel nicht mehr als 20 parts per million (ppm) Gluten enthalten.(81)



**DE-123-123**

**Abbildung 4: Europaweites Glutenfrei-Symbol mit Ländererkennung, Hersteller- und Produktnummer(4)**

## 4.8 Management und Behandlung

Gesamtziel der Behandlung der Zöliakie(82)

- Induktion der Remission
- Aufrechterhaltung der Remission durch Fortsetzung der glutenfreien Ernährung
- Screening der Familienmitglieder auf Zöliakie
- Sekundärprävention

Das allgemeine Ziel bei der Behandlung von Zöliakie ist die Induktion einer Remission. Hierbei geht es vor allem um den Rückgang der Symptome, Verbesserung der Lebensqualität, Normalisierung des Titers der Anti-Zöliakie-Antikörper, Rückgang histologischer Anomalien sowie der Vermeidung von Langzeitkomplikationen und Aufrechterhaltung der Remission durch Fortführung der glutenfreien Ernährung.(82)

Vorzugsweise erfolgen die Behandlung und Nachsorge von Patienten mit Zöliakie mit einem teambasierten Ansatz.(83)

In den meisten Leitlinien wird die Einbeziehung Ernährungsberater mit Fachkenntnissen auf dem Gebiet der CD für eine ernährungswissenschaftliche Beurteilung während Diagnose und Nachsorge empfohlen.(70)

Da CD mit dem umweltbedingten Auslöser Gluten assoziiert ist, ist eine regelmäßige Bewertung der Einhaltung der Glutenfreien Ernährung unerlässlich. Fehler bei der Einhaltung der Ernährung können weitere Schleimhautschäden verursachen. Die Nachbeobachtung ist vor allem für mögliche weitere Komplikationen, welche entstehen können sehr wichtig. Es besteht die Notwendigkeit einer langfristigen Überwachung der CD-Patient\*innen um die Compliance und das Ansprechen auf die glutenfreie Diät zu beurteilen sowie frühzeitig Komplikationen zu erkennen.

Im ersten Jahr nach Diagnosestellung sollten weitere Folgeuntersuchungen alle 3-6 Monate stattfinden. Vor allem Kindern sollte die Nachsorge bis zum Erreichen der endgültigen Körpergröße fortgeführt werden. Eine zufriedenstellende

Gewichts- und Größenzunahme stellt bei Kindern und Jugendlichen einen wesentlichen Indikator für den Erfolg der glutenfreien Diät dar.

Im Rahmen der Nachuntersuchung sollte eine genaue Ernährungsbefragung, eine serologische Untersuchung (TTG-IgA bei normalem IgA) sowie Labortests durchgeführt werden. Das Vorhandensein einer Malabsorption von Mikronährstoffen sowie Eisenstatus, Folsäure, Vitamin B12, Kalzium, Phosphat und Vitamin D soll beurteilt werden. Eine anhaltende positive Serologie von tTG-IgA bietet einen starken Indikator für eine anhaltende Aufnahme von Gluten.

Einige Leitlinien erachten es als sinnvoll eine Nachfolgebiopsie nach 2 Jahren glutenfreie Diät zur Beurteilung der Schleimhautheilung durchzuführen. Andere empfehlen dies nur bei anhaltenden Symptomen oder serologischen Auffälligkeiten nach 12 Monaten glutenfreier Diät.

Die Mehrheit der Patienten hält sich zufriedenstellend an eine glutenfreie Diät und erfährt somit eine Linderung ihrer Symptome sowie ein Rückgang der Zöliakie-Antikörperspiegel. Jedoch überrascht es vielleicht nicht, dass vor allem Jugendliche weniger zufrieden mit den Auswirkungen von CD auf ihr Leben sind und sich noch weniger an eine glutenfreie Diät halten.(83)

Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit und Stimmungsschwangen stehen in enger Verbindung von Patienten mit Diätbeschränkungen. Hierbei werden Selbsthilfegruppen und CD-Verbände zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen.(70)

#### **4.8.1 Nicht ansprechende Zöliakie bei Kindern**

Die nicht ansprechende Zöliakie, im englischen auch mit NRCD (Non-responsive celiac disease) abgekürzt, wird definiert mit dem Fortbestehen von Zöliakie assoziierte Symptome über dem Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Diagnosestellung, trotz Einhaltung einer glutenfreien Diät. Dies stellt eine große Herausforderung in der pädiatrischen Gastroenterologie dar. Am Boston Children's Hospital konnte anhand einer retrospektiven Kohortenstudie das

Phänomen der nicht ansprechenden Zöliakie untersucht werden und wichtige Faktoren identifiziert werden, welche mit diesem Zustand im Zusammenhang stehen. In der Studie haben 15% der Kinder die Kriterien für eine nicht ansprechende Zöliakie erfüllt, wovon signifikant mehr weibliche Patientinnen hiervon betroffen waren. Dennoch ist erfreulich zu erkennen, dass im Gegenzug 85% der Patient\*innen nach sechs Monaten glutenfreier Diät im allgemeinen symptomfrei sind. Bauchschmerzen zählt zum häufigsten Symptom, gefolgt von Obstipation. Psychiatrische Manifestationen wie Angstzustände und restriktive Essstörungen waren außerdem häufiger bei Patient\*innen mit nicht ansprechender Zöliakie, als bei Respondern zu erkennen. In der Studie wurde ein Zusammenhang von Obstipation, Bauchschmerzen und abdominaler Distension und einer nicht ansprechenden Zöliakie festgestellt. Die Wahrscheinlichkeit einer nicht ansprechenden Zöliakie ist bei Kindern mit Obstipation um das 3,1-fache höher als bei Patient\*innen mit normalen Stuhlgang. Die häufigste Ursache für eine nicht ansprechende Zöliakie war dennoch eine Glutenexposition, welche durch Diätfehler oder Unwissen entstand und durch Konsultation von registrierten Ernährungsberatern verbessert werden kann. Zur zweithäufigsten Ursache zählt die Obstipation, welche einerseits zusätzlich in Form einer funktionellen Obstipation bei Patient\*innen vorhanden sein kann, andererseits durch eine glutenfreie Diät, welche von Natur aus sehr ballaststoffarm ist, ausgelöst werden werden kann. Dies konnte jedoch mit Abführmittel unter Kontrolle gebracht werden. Bei 10% der Kinder konnte als Ursache funktionelle Bauchschmerzen sowie ein Reizdarmsyndrom identifiziert werden. Eine weitere weniger häufige Ursache war ein zusätzliches Vorhandensein einer Laktoseintoleranz. Mit dieser Studie konnte die Erkenntnis gewonnen werden, den Patienten ganzheitlich zu betrachten und unterstreicht die Wichtigkeit, andere mögliche Ursachen für das Anhalten der Zöliakie assoziierten Symptome zu berücksichtigen. Hierzu zählen neben der anhaltenden Glutenexposition und Obstipation auch der gastroösophagealer Reflux, Magengeschwüre, Helicobacter pylori Infektionen, eosinophile Ösophagitis sowie Angstzustände und Essstörungen. Es besteht die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung im ersten Jahr nach eine Diagnosestellung einer Zöliakie. Es zeigt die Komplexität und Vielfalt möglicher

Ursachen für das Fortbestehen der Symptome bei Kindern mit Zöliakie und unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen Diagnostik und Behandlung.(84)

## **4.9 Langzeitfolgen und Auswirkungen auf die Lebensqualität**

### **4.9.1 Spätkomplikationen**

Wird eine glutenfreie Ernährung bei Patient\*innen mit diagnostizierter Zöliakie nicht eingehalten, kann dies im seltenen Fall zu schwerwiegenden Komplikationen führen. In der Studie aus Birmingham wurde die Auswirkung der glutenfreien Diät auf eine Malignität für einen längeren Zeitraum beobachtet. Bei der ersten Überprüfung konnte nicht nachgewiesen werden ob eine glutenfreie Ernährung eine Komplikation verhindern kann.(85)

Nach einer weiteren Nachbeobachtungszeit konnte ein zweifaches relatives Risiko an Krebs zu erkranken festgestellt werden. Dies bezieht sich vor allem auf Mund- und Rachenkrebs, Speiseröhrenkrebs sowie Non-Hodgkin-Lymphome. Des Weiteren konnte festgestellt werden dass, das Risiko bei Zöliakiepatient\*innen, welche eine glutenfreie Diät einhalten, im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung, nicht erhöht ist. Das erhöhte Risiko betrifft diejenigen, welche eine Gluten reduzierte oder normale Ernährung einnehmen. Die Ergebnisse deuten hiermit daraufhin, dass eine glutenfreie Ernährung bei Patient\*innen mit Zöliakie eine schützende Rolle gegen Malignität spielt und unterstützt die lebenslange Empfehlung einer strengen glutenfreien Diät.(86)

### **4.9.2 Lebensqualität**

Die konsequente Einhaltung einer glutenfreien Ernährung hat sich als potenzieller Auslöser für soziale und psychologische Herausforderungen erwiesen. Lebensmittel sind ein zentraler Bestandteil kultureller Traditionen und spielen eine bedeutende Rolle in zahlreichen sozialen Anlässen. Ob bei beruflichen Erfolgen, Hochzeiten, religiösen Zeremonien oder Geburtstagsfeiern – das gemeinsame Essen verbindet Menschen. Da Lebensmittel das tägliche Leben stark prägen, können strikte diätetische Einschränkungen zu sozialer Isolation und einem Gefühl der Unzufriedenheit führen.(87)

Die vollständige Vermeidung von glutenhaltigen Lebensmittel stellt vor allem Kinder und Jugendliche, welche umgeben von sozialem Druck sind, zunehmender Unabhängigkeit und wachsender Selbstverantwortung, vor neue Herausforderungen.(88)

In der Studie von Lebovits et. al. wurde die Auswirkung von Zöliakie auf ihr Dating Verhalten untersucht. Dabei gaben 68,4% der Personen an, dass Zöliakie einen großen bzw. mäßigen Einfluss auf ihr Dating-Leben hat. Das Essen in der Öffentlichkeit kann verstärkte soziale Ängste hervorrufen, sodass sich einige Personen unwohl fühlen und aus Scham sogar bewusst Gluten konsumieren. Insbesondere beim Dating kommt es häufig zu Unsicherheiten hinsichtlich Verabredungen und Küsse, was vor allem Frauen mehr betrifft als Männer.(89)

Anhaltende Symptome bei Zöliakie sind mit einer schlechteren körperlichen Funktionsfähigkeit, einer beeinträchtigen Lebensqualität und einer höheren Wahrscheinlichkeit von Angstzuständen und Depression verbunden. Ursache dafür sind oftmals eine anhaltende Glutenexposition, gleichzeitiges Auftreten eines Reizdarmsyndroms sowie einer refraktären Zöliakie.(90)

#### **4.10 Therapie**

Derzeit stellt eine lebenslange glutenfreie Diät die einzige anerkannte und wirksame Behandlungsmöglichkeit dar. Diese Diät führt zu einer vollständigen Beseitigung der gastrointestinalen Symptome, stabilisiert die Ernährungsversorgung der Betroffenen und hat positive Auswirkungen auf das Wachstum und Körpergewicht. Zudem verbessert sie hämatologische sowie biochemische Parameter und trägt so entscheidend zur Lebensqualität der Patienten bei. Allerdings gestaltet sich die Umsetzung einer streng glutenfreien Diät, insbesondere in Ländern mit niedrigem Einkommen, als große Herausforderung dar. Hohe Kosten und eine begrenzte Verfügbarkeit von glutenfreien Produkten erschweren die diätetische Versorgung. Dies führt dazu, dass trotz des Wissens um die Wirksamkeit der glutenfreien Ernährung die praktische Umsetzung in vielen Regionen der Welt nur schwer realisierbar ist.

In jüngerer Zeit haben wissenschaftliche Forschungen, die ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Zöliakie anstreben, neue therapeutische Ansätze hervorgebracht. Diese Entwicklungen bieten Hoffnung auf alternative Behandlungsstrategien, die nicht ausschließlich auf einer diätetischen Kontrolle basieren. Die Erforschung nicht-diät-basierter Therapieansätze könnte somit eine vielversprechende Chance für die Behandlung von Zöliakiepatient\*innen darstellen, insbesondere in Regionen, in denen die Umsetzung einer glutenfreien Diät schwer möglich ist.

#### **4.10.1 Weizenalternative**

Ein glutenfreier therapeutischer Ansatz beinhaltet die Verwendung von Getreide, welche keine immunogenen Proteine enthalten, wie sie in Weizengluten vorkommen. Ein Beispiel dafür ist Sorghum, ein Getreide, welches mit Mais verwandt ist und seit Tausenden von Jahren in Afrika und Asien konsumiert wird. Sorghum eignet sich zur Herstellung von weizenfreien Produkten wie Brot, Tortillas, Keksen und Fladenbrot. Eine in-vivo-Studie, die über einen Zeitraum von fünf Tagen durchgeführt wurde, zeigte keinen Beginn von Magen-Darm-Symptomen. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um fundierte Empfehlungen abgeben zu können.(91)

#### **4.10.2 Erzeugung von Zöliakie-sicherem Weizen**

Eine weitere Strategie wäre die Produktion von nicht-immunogene Varianten von Gluten. Glutenproteine sind reich an Prolin und Glutamin, welche eine hohe Resistenz gegen die Wirkung menschlicher Proteasen im Darmlumen haben. Die natürlichen Weizenvarianten zeigen unterschiedliche T-Zell-Immunogenität, alle Varianten scheinen jedoch toxisches Potenzial zu haben. Eine weitere Möglichkeit wäre nicht-immunogene Weizen genetisch zu verändern. Dies ist aber schwierig da etwa 100 Gene Gluten kodieren und eine Veränderung auch eine Veränderung der viskoelastischen Eigenschaft von Weizen beeinflusst.(92)

#### **4.10.3 Entzündungshemmende Verbindungen**

Glukokortikoide mit geringer systemischer Bioverfügbarkeit, wie Budesonid, könnten eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für Zöliakie darstellen, da sie gezielt auf die Darmschleimhaut wirken. Studien zeigen, dass Budesonid

sowohl bei refraktärer als auch bei nicht refraktärer Zöliakie klinische Verbesserungen bewirken kann, ohne die Nebenwirkungen von systemisch wirksamen Glukokortikoiden wie Prednisolon hervorzurufen. Für den optimalen Einsatz von Budesonid bei Zöliakie wird jedoch eine neue orale Formulierung benötigt, die speziell auf den oberen Darmbereich abzielt.(93, 94)

#### **4.10.4 Strategien zur Toleranzinduktion**

Zöliakie ist gekennzeichnet durch Verlust der Immuntoleranz, wobei regulatorische T-Zellen nicht in der Lage sind, Effektor-T-Zellen zu unterdrücken. Somit wäre die ideale Behandlungsstrategie ein Mittel, welches die Toleranz gegenüber Gluten wiederherstellt und den Patient\*innen ermöglicht, Gluten zu konsumieren.

##### **NexVax2**

Eine Toleranz durch Hautimpfung von drei salzhaltigen gelösten immundominanten Glutenpeptiden wurde durch die Nexvax2-Studie versucht. Hierbei erhielten die Patient\*innen Mehrfachdosen und unterzogen sich einer oralen Gluten-Challenge. Obwohl die ersten Ergebnisse Anzeichen für eine periphere Toleranz zeigten, konnten in einer Zwischenanalyse villöse Atrophie und Zöliakie assoziierte Symptome nicht verhindert werden. Möglicherweise ist hierbei der falsche Verabreichungsweg gewählt worden und von APC in der Haut und nicht in der Milz und Leber aufgenommen.(95)

##### **TAK-101**

Hierbei handelt es sich um intravenöse Verabreichung von Nanopartikel, welche zur Verkapselung von Glutenproteinextrakt (TAK-101) verwendet werden und eine Immuntoleranz induzieren sollen. Diese Nanopartikel erreichen sekundäre lymphatische Organe wie Milz und Leber, wo sie von Makrophagen und/oder dendritischen Zellen verarbeitet werden. Im Mausmodell induzierte dieser Ansatz eine Gliadin-Toleranz und reduzierte Marker für Entzündung und Enteropathie. Eine Phase-II-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von TAK-101 ist derzeit im Gange.(96-98)

##### **KAN-101**

KANN-101 stellt eine experimentelle Leber-Targeting-Therapie dar, welche eine Toleranz induzieren sowie eine Aktivierung von T-Zellen nach Glutenexposition verhindern soll. Dies passiert durch intravenöse Verabreichung. Dies besteht aus

einem synthetisch, auf die Leber ausgerichteten glykosylierten Polymer, welches mit einem synthetischen immundominanten desaminierten Gliadin-Peptid verbunden ist, das an HLA-DQ2.5 bindet. In einer ersten Studie konnte akzeptables Sicherheitsprofil nachgewiesen werden. Weiteres wird derzeit in Phase-Ib/II- und Phase-II-Studien untersucht.(99, 100)

#### **4.10.5 Verbesserung der Barrierefunktion**

Die Schleimhautarchitektur und Barriereintegrität sind bei Zöliakie stark verändert, wodurch die Regeneration der Barrierefunktion und -integrität ein wichtiges Ziel für die Arzneientwicklung darstellt.

#### **IMU-856**

IMU-856 ist ein oral verfügbarer und systemisch wirkender Modulator, der auf Sirtuin 6 abzielt, welches ein Protein ist das als Transkriptionsregulator der Darmbarrierefunktion und der Regeneration des Darmepithels dient. In Phase I-Studie wurde eine gute Verträglichkeit und positives Sicherheitsprofil nachgewiesen. In der Placebo kontrollierten Phase-Ib-Studie wurde eine effektiv abgeschwächte gluteninduzierte Schleimhautverschlechterung sowie eine verbesserte Enterozytenfunktion nachgewiesen. Auch die Symptome schienen verringert ausgeprägt zu sein, was auf eine verbesserte Darmbarrierefunktion mit reduzierten Gliadintransport zurückzuführen sein könnte.(98)

#### **Larazotidacetat**

Larazotidacetat stellt ein einkettiges 8-Aminosäure-Peptid dar, von dem vermutet wird, dass es als Tightjunction-Regulator fungiert, welcher in der Lage ist, die Darmbarrierefunktion wiederherzustellen. Das Medikament erreichte die Phase-III-Entwicklung, wurde jedoch im Juni 2022 nach einer Zwischenanalyse eingestellt. Während Larazotidacetat versucht den parazellulären Weg zu behindern, ermöglicht der persistente transzelluläre Weg, diese Blockade zu umgehen, wodurch die Wirksamkeit der Behandlung eingeschränkt ist.(101, 102)

#### **4.10.6 Endopeptidasen**

Menschliche Proteasen sind unwirksam beim Abbau von Prolin- und Glutaminreichen Glutenproteinen. Durch Verabreichung von exogenen Endopeptidasen könnte der Glutenabbau zu kleinen nicht-immunogenen Peptiden im Magen induziert werden.

## **AN-PEP**

Die Prolyl-Endopeptidase, welche von *Aspergillus niger* extrahiert wird, hat das Ziel die Antigenproteine von Gluten effektiv abzubauen und somit Darmschäden zu vermeiden. AN-PEP Produkte sind derzeit von verschiedenen Unternehmen rezeptfrei erhältlich, deren Wirksamkeit beim Abbau von Gluten ist jedoch ungewiss. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnten keine signifikanten Ergebnisse bei der Anwendung von AN-PEP festgestellt werden.(103-105)

## **Latiglutenase**

Latiglutenase besteht aus zwei oral verabreichten rekombinanten Proteasen, der Cystein-Endoprotease B (ehemals ALV001) und der Prolyl-Endopeptidase aus dem Bakterium *Sphingomonas capsulata* (ehemals ALV002). In zwei randomisierten kontrollierten Phase-2-Studien konnten bei hohen Dosen von Latiglutenase eine Schleimhautverschlechterung verhindert werden und sich die Symptome verbessern.(98, 106-108)

## **Zamaglutenase**

Zamaglutenase, auch früher als TAK-062 bekannt, welche aus dem Vorläufer Kuma030 entwickelt wurde, bietet eine computergestützte Endopeptidase, welche so konzipiert wurde, dass sie eine erhöhte proteolytische Aktivität aufweist und speziell auf Prolin-Glutamin-Dipeptid Motive abzielt. In einer Phase-I-Studie zeigte sich nach oraler Verabreichung nach 20-65min, ein Glutenabbau von 97-99% in einer Aspirationsprobe aus dem Magen. Zudem wird dies Medikament derzeit in einer weiteren großen Phase-II-Studie getestet.(98)

### **4.10.7 Transglutaminase-2-Hemmung**

Transglutaminase-2 spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von Zöliakie. Diese bewirkt eine Modifikation von immunogenen Glutenpeptide mithilfe von Deamidation, wodurch sich die Affinität zu HLA-DQ2/8 erhöht und damit eine Aktivierung von CD4+ Typ 1-Helfer-Zellen und deren Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen bewirkt.(98)

## **ZED1227**

Dieser intestinale kleinmolekulare TG2-Inhibitor bindet kovalent an der aktiven Stelle von TG2 und hemmt diesen mit einer hohen Spezifität. Vermutlich wird somit die Bildung von deamidiertem Gluten und deren T-Zell-Aktivierung verhindert. In den ersten klinischen Studien konnte eine gute Verträglichkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil bewiesen werden. In einer Proof-of-Concept-Studie konnte bei täglicher Verabreichung von ZED1227 in Kombination einer täglichen Gluten-Challenge von 3g für 6 Wochen, eine verringerte Schleimhautschädigung, gemessen am Zellenhöhen/Kryptentiefe-Verhältnis, festgestellt werden. Eine Phase-IIb-Studie ist derzeit im Gange.(95, 109) (98)

### **4.10.8 Immunmodulation**

IL-15, welche sowohl von antigenpräsentierenden Zellen als auch von den Epithelzellen im Dünndarm produziert werden, spielen eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von IEL. Diese bewirken eine Zerstörung der Intraepitheliale Zellen und somit eine Zottenatrophie. In einer Studie wurde die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Anti-IL-12 (AMG 714/PRN 015) überprüft. Hierbei konnten sich Anzeichen einer Verbesserung der klinischen Symptome zeigen, jedoch keine Prävention einer Zottenatrophie. Trotz dieser Ergebnisse wird die Bewertung von AMG 714 in einer randomisierten Phase-2-Studie fortgesetzt und im Sommer 2024 abgeschlossen.(95, 110)

## 5 Diskussion

Die vorliegende Diplomarbeit bietet einen umfangreichen, sowie strukturierten Überblick über den aktuellen Stand der Forschung der Erkrankung Zöliakie im Kindes- und Jugendalter. Zudem werden mögliche zukunftsweisende Ansätze zur potentiellen Therapie diskutiert. Es bietet Leser\*innen die Möglichkeit ein besseres Verständnis über die vielfältigen Erscheinungsformen, deren oft unklaren Symptomen und der damit verbundenen Schwierigkeit der Diagnosestellung, zu erlangen.

Die anfangs selten geglaubte Erkrankung konnte anhand zahlreich durchgeführter epidemiologischer Studien widerlegt und die Erkenntnis gewonnen werden, dass Zöliakie mit einer durchschnittlich weltweiten Prävalenz von 0,5 bis 1% zu einer der häufigsten genetischen Erkrankungen zählt. Die steigende weltweite Prävalenz ist einerseits, durch globale Veränderungen der Ernährungsformen, welche mit hohem Konsum von Weizenprodukten gekennzeichnet ist, andererseits durch steigendes Bewusstsein sowie verbesserte Diagnosetechniken, zu erklären. Zudem wurden in früheren Studien oftmals atypische und asymptomatische Formen der Zöliakie nicht berücksichtigt, wodurch sich falsch niedrige Prävalenzen präsentierten. Zu den Gründen weshalb Zöliakie zuvor unterdiagnostiziert wurde, zählen außerdem ein vermindertes Krankheitsbewusstsein von Ärzt\*innen, eingeschränkter Zugang zu diagnostischen Ressourcen (aus wirtschaftlichen und/oder geografischen Gründe) sowie das Fehlen standardisierter diagnostischer und endoskopischer Protokolle. Weiterhin unklar ist zudem, weshalb spezifische Bevölkerungsgruppen, wie die Saharawis deutlich häufiger mit einer Prävalenz von 5,6% von Zöliakie betroffen sind. Mögliche Umweltfaktoren welche für große Variabilität der Zöliakie Prävalenzen auf der ganzen Welt verantwortlich sind, müssen weiter untersucht werden, um dieses Wissen für die primäre Prävention anwenden zu können.

Notwendige Erkenntnisse zur genauen Ursache bei der Entstehung der Erkrankungen sind derzeit unklar und sehr lückenhaft. Als mögliche auslösende Faktoren werden in der Literatur vor allem die genetische Prädisposition,

Umweltfaktoren und systemisch immunvermittelte Störungen bei Kontakt mit dem exogenen Auslöser Gluten genannt. Zudem bleiben weiterhin Fragen zum Transport von Glutenpeptiden durch das Epithel der Lamina propria offen. Außerdem ist weiterhin nicht geklärt warum manche genetisch prädisponierten Kinder Zöliakie entwickeln, während andere symptomfrei bleiben. Welche Rollen Infektionen, Stilldauer und Zeitpunkt der Gluteneinführung spielen, ist weiterhin unklar. Ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie der Zöliakie wird dazu beitragen, neue potentielle therapeutische Ziele aufzudecken und einen besseren Einblick in Krankheitsmechanismen zu geben.

Mithilfe der Oslo-Klassifikation wurde einer Vereinheitlichung der verschiedenen Begrifflichkeiten geschaffen, welche zuvor oftmals für Widersprüche gesorgt hat.

Das klinische Erscheinungsbild hat einen deutlichen Wandel durchgemacht. Während früher die klassische Form der Zöliakie mit chronischer Diarrhoe, Gedeihstörung und Überblähung im Vordergrund stand, bestätigen diverse Studien einen deutlichen Trend in Richtung atypischer Symptome sowie einen Rückgang von schweren klinischen Formen. Der Rückgang von schweren klinischen Formen könnte auf ein steigendes Bewusstsein der Erkrankung zurückgeführt werden. Die zunehmende Erkenntnis, dass atypische Verläufe häufig sind, stellt eine Herausforderung für die frühzeitige Diagnosestellung dar. Kritisch bleibt, dass viele Betroffene aufgrund unauffälliger Symptome erst spät diagnostiziert werden. Hier ist eine intensivere Sensibilisierung notwendig, um eine verzögerte Diagnose und damit verbundene Langzeitfolgen zu verhindern.

Unbehandelte oder nicht diagnostizierte Zöliakie wird mit Komplikationen wie Unfruchtbarkeit oder sogar Krebs in Verbindung gebracht. Eine unbehandelte Person ist in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt und verliert an Lebensqualität. Hierbei entsteht die Frage von Vor- und Nachteilen eines Zöliakie-Massenscreenings. Vor allem bei Personen mit assoziierten Erkrankungen sowie einer Familienanamnese von Zöliakie erscheint ein Screening als äußerst sinnvoll. Das Screening der Allgemeinbevölkerung wird derzeit noch stark diskutiert. Vorteil wäre die frühzeitige Erkennung von Betroffenen und die Vermeidung von

Langzeitkomplikationen. Nachteile umfassen hohe Kosten und die Belastung durch unnötige Diagnostik. Unklar ist, ob asymptomatische Patient\*innen von einer frühen Diagnose und Behandlung genauso profitieren wie symptomatische.

Die Diagnose von Zöliakie erfordert hochsensible serologische Tests sowie eine kompatible Dünndarmhistopathologie. Aktuelle Leitlinien empfehlen Tests bei symptomatischen Patient\*innen sowie bei asymptomatischen Risikogruppen (z.B. Verwandte ersten Grades, Personen mit Diabetes mellitus Typ I oder Autoimmunerkrankungen). Nach neuen Erkenntnissen der ESPGHAN Kriterien kann bei Kindern auf eine Biopsie anhand bestimmter Kriterien verzichtet werden. Zudem erscheint das Vorhandensein von HLA-DQ2/8 für die Entwicklung von Zöliakie obligatorisch zu sein und somit ein hilfreiches Tool zum Ausschluss der Erkrankung.

Die derzeitig einzig anerkannte Therapie von Zöliakie basiert auf einer lebenslangen glutenfreien Ernährung. Dies sollte vor allem in multidisziplinärer Betreuung von Ärzt\*innen und Diätolog\*innen stattfinden um die Symptomatik zu verbessern und Lebensqualität sowie Wohlbefinden zu stärken. Dies erfordert jedoch eine hohe Compliance und ist mit psychosozialen Belastungen verbunden. Zudem konnten anhand eines besseren Verständnisses der Pathogenese neue Tore für die Entwicklung gezielter Medikamente eröffnet werden. Diese Entwicklung und Forschungsarbeiten erfordern jedoch eine große Menge an Zeit, Geld und Ressourcen. Zukünftige Ansätze wie enzymatische Glutenabbauprodukte, Medikamente zur Hemmung der Immunantwort oder Impfstoffe könnten das Leben der Betroffenen erheblich erleichtern. Allerdings befinden sich diese Ansätze noch in der experimentellen Phase. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Forschung auf dem Gebiet neuartiger Behandlungsmöglichkeiten sehr aktiv ist. Es müssen jedoch noch mehrere Fragen zu Wirksamkeit und Sicherheitsprofil geklärt werden. Bis dahin bleibt die glutenfreie Ernährung weiterhin der Goldstandard.

Als Fazit diverser Studien zeigt sich, dass Zöliakie wahrscheinlich deutlich unterdiagnostiziert ist. Somit erscheint es als sehr sinnvoll, sich vor allem als

Kinderärzt\*inn, Hausärzt\*inn und Spezialist\*innen für Innere Medizin mit dem breiten Spektrum der klinischen Manifestation der Zöliakie vertraut zu machen und bei Verdacht eine Reihe von diagnostischen Tests durchzuführen. Ein hohes Maß an Bewusstsein unter den Angehörigen des Gesundheitswesens, sowie eine großzügige Verwendung von serologischen Tests kann helfen, viele unentdeckte und atypische Fälle der Zöliakie zu identifizieren. Eine bessere Aufklärung durch Schulprogramme, gezielte Kampagnen und Fortbildungen für Ärzte könnte dazu beitragen, die Erkrankung schneller zu erkennen und das Verständnis für die Belastungen von Betroffenen zu erhöhen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(1):141-56.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):136-60.
3. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4, Supplement 1):S68-S73.
4. al FJe. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2022; . Dezember 2021:60: 790–856.
5. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
6. (BfArM) BfAuM. ICD-10-WHO Version 2019 - Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems (K90-K93). In: (BfArM) BfAuM, editor. Dienstsitz Köln 2019.
7. Blakemore E. Erklärt: Was ist die neolithische Revolution? : NATIONAL GEOGRAPHIC SOCIETY; 2019 [
8. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-7.
9. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ*. 1988;297(6664):1646-9.
10. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. 1993;34(11):1473-5.
11. Yan D, Holt PR. Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. Discoverer of the toxic cause of celiac disease. *Clin Transl Sci*. 2009;2(6):446-8.

12. Shiner M. Small intestinal biopsy: diagnostic and research value. *Proc R Soc Med.* 1959;52(1):10-4.
13. Shiner M. Coeliac disease: histopathological findings in the small intestinal mucosa studies by a peroral biopsy technique. *Gut.* 1960;1(1):48-54.
14. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2014;59(S1):S7-S9.
15. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613.
16. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
17. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(33-34):553-60.
18. White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, et al. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics.* 2013;132(4):e924-31.
19. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States: A Large Multicenter Study. *Archives of Internal Medicine.* 2003;163(3):286-92.
20. Ratsch IM, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull World Health Organ.* 2001;79(6):541-5.
21. Catassi C, Ratsch I-M, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, Asmar RE, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *The Lancet.* 1999;354(9179):647-8.
22. Poddighe D, Abdukhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. *World J Gastroenterol.* 2021;27(19):2251-6.

23. Barada K, Bitar A, Mokadem MA, Hashash JG, Green P. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World J Gastroenterol.* 2010;16(12):1449-57.
24. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *The American Journal of Gastroenterology.* 2000;95(3):689-92.
25. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007;117(1):41-9.
26. Calado J, Verdelho Machado M. Celiac Disease Revisited. *GE Port J Gastroenterol.* 2022;29(2):111-24.
27. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38.
28. Röcken C. Jejunum und Ileum. In: Agaimy A, editor. *Pathologie* 2019. p. 581-98.
29. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912-33.
30. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* 2010;42(4):295-302.
31. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(18):2259-72.
32. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):639-60.
33. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(16):1939-42.
34. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2333-40.
35. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6036-59.

36. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
37. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, et al. Clinical Presentation in Children With Coeliac Disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):546-51.
38. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(1):16-22.
39. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho M-L, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(5):1109-15.e1.
40. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.
41. Lal SB, Venkatesh V, Aneja A, Seetharaman K, Kumar Y, Prasad KK, Rana SS. Clinical spectrum & changing presentation of celiac disease in Indian children. *Indian J Med Res*. 2023;158(1):75-84.
42. Van Kalleveen MW, de Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *European Journal of Pediatrics*. 2018;177(4):593-602.
43. Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, Absah I. Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):432-7.
44. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:56.
45. Philip R, Patidar P, Saran S, Agarwal P, Arya T, Gupta K. Endocrine manifestations of celiac disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S506-8.
46. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 2004;89(9):882-3.

47. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*. 2018;10(6).
48. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, Ludvigsson JF. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):374-82.e1.
49. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10(5).
50. Macho VMP, de Barros Meneres Manso MCA, DMV ES, de Andrade DJC. The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population. *J Dent Sci*. 2020;15(3):345-50.
51. Smith LB, Lynch KF, Kurppa K, Koletzko S, Krischer J, Liu E, et al. Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children. *Pediatrics*. 2017;139(3).
52. Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman CM, Murray JA. A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1224-30.
53. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Psychiatric Comorbidity in Children and Adults with Gluten-Related Disorders: A Narrative Review. *Nutrients*. 2018;10(7).
54. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4):S92-S7.
55. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:173082.
56. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(4):678-85.
57. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
58. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut*. 1994;35(6):844-6.

59. Bashiri H, Keshavarz A, Madani H, Hooshmandi A, Bazargan-Hejazi S, Ahmadi A. Celiac disease in type-I diabetes mellitus: coexisting phenomenon. *J Res Med Sci.* 2011;16 Suppl 1(Suppl1):S401-6.
60. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian Journal of Pediatrics.* 2012;38(1):10.
61. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(4):462-5.
62. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):132-6.
63. Rapoport MJ, Bistritzer T, Vardi O, Broide E, Azizi A, Vardi P. Increased prevalence of diabetes-related autoantibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(5):524-7.
64. Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut.* 1997;40(4):492-6.
65. Ostermaier KK, Weaver AL, Myers SM, Stoeckel RE, Katusic SK, Voigt RG. Incidence of Celiac Disease in Down Syndrome: A Longitudinal, Population-Based Birth Cohort Study. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(12):1086-91.
66. Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(4):5387-96.
67. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(12):5495-8.
68. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):661-77.
69. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(49):835-46.
70. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):154-75.

71. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-35.
72. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Dünndarm. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. *Taschenlehrbuch Histologie*. 7., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
73. Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M. Empfehlungen zur Zölliakie-/SpruediagnostikArbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Der Pathologe*. 2001;22(1):72-81.
74. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘celiac sprue’). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
75. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut*. 1990;31(1):111-4.
76. 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(10):1185-94.
77. Haboubi NY, Taylor S, Jones S. Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):672-8.
78. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Maki M, Heikkinen M, Uusitupa MI. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut*. 2002;50(3):332-5.
79. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebowitz B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76.
80. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4, Supplement 1):S121-S7.
81. Standards CAIF. STANDARD FOR FOODS FOR SPECIAL DIETARY USE FOR PERSONS INTOLERANT TO GLUTEN. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2008.

82. Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:6.
83. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-9.
84. Veeraraghavan G, Therrien A, Degroote M, McKeown A, Mitchell PD, Silvester JA, et al. Non-responsive celiac disease in children on a gluten free diet. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1311-20.
85. Holmes GK, Stokes PL, Sorahan TM, Prior P, Waterhouse JA, Cooke WT. Coeliac disease, gluten-free diet, and malignancy. *Gut*. 1976;17(8):612-9.
86. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989;30(3):333-8.
87. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(11).
88. Meyer S, Rosenblum S. Activities, Participation and Quality of Life Concepts in Children and Adolescents with Celiac Disease: A Scoping Review. *Nutrients*. 2017;9(9).
89. Lebovits J, Lee AR, Ciaccio EJ, Wolf RL, Davies RH, Cerino C, et al. Impact of Celiac Disease on Dating. *Dig Dis Sci*. 2022;67(11):5158-67.
90. Dochat C, Afari N, Satherley RM, Coburn S, McBeth JF. Celiac disease symptom profiles and their relationship to gluten-free diet adherence, mental health, and quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):9.
91. Stoven S, Murray JA, Marietta E. Celiac disease: advances in treatment via gluten modification. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):859-62.
92. Machado MV. New Developments in Celiac Disease Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2).
93. Therrien A, Silvester JA, Leonard MM, Leffler DA, Fasano A, Kelly CP. Enteric-Release Budesonide May Be Useful in the Management of Non-Responsive Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(6):1989-97.
94. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269(6):604-13.
95. Dieckman T, Koning F, Bouma G. Celiac disease: New therapies on the horizon. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022;66:102268.

96. Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, et al. TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2021;161(1):66-80.e8.
97. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TAK-101 for the Prevention of Gluten-Specific T Cell Activation in Subjects With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530123>.
98. Buriánek F, Gege C, Marinković P. New developments in celiac disease treatments. *Drug Discovery Today*. 2024;29(9):104113.
99. A Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Single and Multiple Doses of KAN-101 in Patients With Celiac Disease (ACeD) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04248855>.
100. Ge HJ, Chen XL. Advances in understanding and managing celiac disease: Pathophysiology and treatment strategies. *World J Gastroenterol*. 2024;30(35):3932-41.
101. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37-49.
102. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Larazotide Acetate for the Relief of Persistent Symptoms in Patients With Celiac Disease on a GFD [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03569007>.
103. Tack GJ, van de Water JM, Bruins MJ, Kooy-Winkelaar EM, van Bergen J, Bonnet P, et al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: a pilot-study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5837-47.
104. Effect of the Endopeptidase AN-PEP on Gluten Exposure in Real Life in Celiac Disease Patients Treated With a Long-term Gluten-free Diet. Exploratory, Interventional, Prospective, Controlled and Double Blind Study [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04788797>.
105. Stefanolo JP, Segura V, Grizzuti M, Heredia A, Comino I, Costa AF, et al. Effect of *Aspergillus niger* prolyl endopeptidase in patients with celiac disease on a long-term gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2024;30(11):1545-55.

106. Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of the Efficacy and Safety of Latiglutenase Treatment in Symptomatic Celiac Disease Patients Maintained on a Gluten-Free Diet While Undergoing Periodic Gluten Exposure [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04243551>.
107. Murray JA, Syage JA, Wu TT, Dickason MA, Ramos AG, Van Dyke C, et al. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1510-21.e6.
108. Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2428-32.
109. Büchold C, Hils M, Gerlach U, Weber J, Pelzer C, Heil A, et al. Features of ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. *Cells*. 2022;11(10).
110. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PRV-015 in Adult Patients With Non-Responsive Celiac Disease as an Adjunct to a Gluten-free Diet [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04424927>.