

Diplomarbeit

**Prävalenz der Zöliakie bei  
BlutspenderInnen und männlichen Adoleszenten  
in Südost-Österreich**

eingereicht von  
**Philipp Matscheko**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an  
**der Klinischen Abteilung für Allgemeinpädiatrie der  
Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde der  
Medizinischen Universität Graz**

unter der Anleitung von  
**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Johann Deutsch**

eingereicht bei  
**Ao. Univ. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Almuthe C. Hauer**

Graz, März 2015

## **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.

Alle englischsprachigen Zitate wurden von mir nach gründlicher Prüfung ins Deutsche übertragen.

Graz, März 2015

Philipp Matscheko

## **Danksagung**

Ich möchte mich recht herzlich bei Univ. Prof. Dr. Deutsch für die sehr gute Betreuung und große Hilfe von der Entwicklung bis zur Fertigstellung der Diplomarbeit bedanken.

Er stand mir stets mit Rat zur Seite und konnte mir durch Hinweise und Tipps bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr helfen.

Des Weiteren gebührt meiner Betreuerin Univ. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Hauer großer Dank für die Unterstützung bei Planung und Entstehung der Arbeit. Sie konnte in mir das Interesse an der Krankheit vertiefen, ich danke ihr für die Einführung in das interessante Kapitel der Zöliakie, die Geduld, die sie für mich hatte, und die etlichen Hilfestellungen, die ich von ihr bekam.

Prof. Erwa und Prof. Haas danke ich für ihre Informationen und hilfreiche Unterstützung bei den Methoden und den Referenzen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Brüdern dafür bedanken, dass sie mir immer zur Seite gestanden sind, mich motiviert und unterstützt haben. Danke an meinen Vater für das Erwecken der Faszination an der Medizin in mir, und meiner Mama für ihre Unterstützung und das schöne Zuhause.

## **Zusammenfassung**

*Hintergrund:* Die letzten Daten zur Prävalenz der Zöliakie in der Steiermark stammen aus dem Jahr 1975 (1:496). Seitdem wurde durch die Verwendung von spezifischen Antikörpertests in anderen europäischen Ländern eine weitaus höhere Prävalenz ermittelt.

*Fragestellung:* In dieser Arbeit sollen mittels Screening unterschiedlicher Populationen [ a) BlutspenderInnen, erstmals für Österreich; b) männliche Stellungspflichtige, erstmals weltweit] erfasste Prävalenzen der Zöliakie zusammengestellt und verglichen werden.

*Methodik:* 4268 BlutspenderInnen und 3036 Stellungspflichtige wurden in der Steiermark in den Jahren 1999-2001 rekrutiert und auf endomysiale Antikörper sowie Gesamt-IgA getestet. Positive Probanden wurden zu einer weiteren Untersuchung mit einer Duodenalbiopsie eingeladen.

*Ergebnisse:* Bei den BlutspenderInnen ergab sich eine Prävalenz von 1:854, wobei nur 60% der serologisch auffälligen PatientInnen einer Biopsie zustimmten und daher nicht alle Erkrankten erfasst wurden. Es konnte ein häufigeres Auftreten der Krankheit bei Frauen beobachtet werden. Die Studie der Stellungspflichtigen ergab eine Prävalenz von 1:190. Unter Hinzuziehung der Beobachtung einer geschlechts-spezifischen Verteilung von ca. 2:1 (w:m) ergäbe sich theoretisch eine Prävalenz von etwa 1:100, einem ähnlichen Bereich, der in anderen europäischen Studien gefunden wurde.

*Diskussion:* Für die Erfassung der Zöliakie bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen besteht die Möglichkeit von ungezielten Screening-Untersuchungen mittels Antikörper-Diagnostik oder case-findings als Methoden. Die beiden durchgeführten Screening-Untersuchungen erfassen die PatientInnen erst in relativ hohem Lebensalter, in dem schon ausgeprägtere Schleimhautschäden zu erwarten sind. Stellungspflichtige sind aufgrund der einfachen Rekrutierung sehr gut als Screeningpopulation geeignet, jedoch werden nur Männer erfasst. Für die weibliche Bevölkerung ist ein ähnliches Screening derzeit aus ethischen Gründen kaum durchführbar. Die wahre Prävalenz könnte daher höher liegen. Bei einem Screening von BlutspenderInnen werden zwar Männer und Frauen erfasst, doch müsste die Motivation zur Durchführung einer Biopsie verbessert werden. Auch bei den BlutspenderInnen wird eine höhere Prävalenz vermutet, die tatsächliche Prävalenz könnte in der hier untersuchten Population bis zu 1:474 betragen, falls die nicht-biopsierten Probanden als positiv betrachtet werden. Case-findings hängen von den Möglichkeiten zahlreicher praktizierender ÄrztInnen ab, die durch Routinearbeit derzeit bereits ausgelastet sind. Zöliakie-Kranke ohne klinische Symptome würden dadurch nicht erfasst werden.

## **Abstract**

### *Prevalence of coeliac disease in blood donors and male adolescents in southeast-Austria*

*Background:* The last data regarding the prevalence of coeliac disease in Austria has been collected in 1975 (1:496). After continuous amelioration of specific antibody tests in the past 20 years, a far greater prevalence has been detected in other European countries.

*Question:* This thesis aims to compile and compare the prevalences of recently screened populations a) blood donors, for the first time in Austria and b) male adolescent conscripts, for the first time worldwide.

*Methods:* 4268 blood donors and 3036 compulsory conscripts were recruited in Styria in 1999-2001 and were tested for endomysial antibodies and serum IgA. Patients with positive results were invited to a follow up examination including a duodenal biopsy.

*Results:* The prevalence was 1:854 among blood donors, however only 60% of the sero-positive patients agreed to a follow-up biopsy. A higher prevalence among women was found. The screening of male adolescents showed a prevalence of 1:190. After considering a sex-ratio of about 2:1 (f:m), an overall prevalence of about 1:100 can be expected, similar to other European studies.

*Discussion:* Antibody-screenings and case-findings present themselves as practical methods for diagnosing asymptomatic children and adolescents with coeliac disease. The two screening methods applied in these studies register the disease in a relatively high age, where mucosal lesions are expected to be more distinct. Compulsory conscripts are a good population for serologic screenings because of their easy recruitment. However, only men are being screened, which leads to suspect an overall higher prevalence in this agegroup. A similar screening for women is hardly realizable at this time because of ethical reasons. A screening of blood donors includes men and women, however the motivation of performing a biopsy must be improved. A higher prevalence is also presumed in blood donors, where the prevalence in the population studied would rise to 1:474, if the non-biopsied patients are all regarded as positive. Case-findings depend on the participation of numerous practitioners, who are often used to capacity by routine work. Asymptomatic coeliac patients are furthermore hard to be detected in case-findings.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Tabellenverzeichnis .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Abkürzungsverzeichnis .....	viii
Erklärungen .....	ix
1 Fragestellung .....	1
Vergleich der Prävalenzen in Südost-Österreich .....	1
2 Einleitung .....	2
2.1 Definition der Zöliakie .....	2
2.2 Geschichte der Zöliakie .....	2
2.3 Änderung der Diagnosekriterien über die Zeit .....	4
2.4 Epidemiologie .....	6
2.4.1 Prävalenzstudien - Situation bis 2002 .....	6
2.4.2 Unterschiede der Prävalenz bei den Geschlechtern .....	8
2.4.3 Prävalenz der Zöliakie bei Kindern .....	8
2.4.4 Prävalenz der Zöliakie bei Erwachsenen .....	9
2.4.5 Prävalenz von symptomatischer/asymptomatischer Zöliakie .....	9
2.5 Zöliakie bei den Saharawis .....	20
2.5.1 Saharawi und Eisenmangel .....	21
2.5.2 Diät bei Saharawi und in Entwicklungsländern .....	21
2.6 Genetik .....	22
2.7 Pathophysiologie .....	22
2.7.1 Genetik .....	22
2.7.2 Umweltfaktoren .....	23
2.7.3 Immunologische Faktoren .....	24
2.7.4 Auslösende Faktoren .....	24
2.7.5 Zelluläre Immunität .....	25
2.7.6 Humorale Immunantwort .....	26
2.8 Formen der Zöliakie .....	27
2.9 Klinische Leitsymptome .....	29
2.9.1 Gastrointestinale Symptome .....	32
2.9.2 Nicht-gastrointestinale Symptome .....	32
2.9.3 Kleinwüchsigkeit .....	33
2.9.4 Osteoporose bei Zöliakie .....	35

2.9.5	Neurologische Symptome.....	35
2.9.6	Psychiatrische Symptome .....	36
2.9.7	Seltenere Symptome .....	37
2.10	Assoziationen .....	37
2.11	Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei Kindern und Erwachsenen.....	39
2.12	Spätkomplikationen der Zöliakie .....	40
2.13	Diagnostik der Zöliakie.....	41
2.13.1	Dünndarmbiopsie .....	41
2.13.2	Serologische Diagnostik.....	43
2.13.2.1	Antigliadin-Antikörper.....	43
2.13.2.2	Antiretikulin-Antikörper .....	44
2.13.2.3	Deamidierte IgA- / IgG-Gliadin-Antikörper.....	45
2.13.2.4	Endomysiale Antikörper .....	45
2.13.2.5	Transglutaminase-2-IgA-Antikörper.....	46
2.13.3	Vergleich der serologischen Testverfahren .....	47
2.13.4	Wahl der Screeningmethode.....	47
2.13.5	EMA-Test als Screeningmethode.....	49
2.13.6	Kosten der serologischen Testverfahren .....	50
2.13.7	Serologische Tests bei IgA-Mangel .....	52
2.13.8	HLA-Typisierung.....	53
2.14	Therapie.....	54
2.14.1	Zöliakie und Dermatitis herpetiformis Duhring.....	55
2.14.2	Alternative Therapieformen.....	55
3	Methoden .....	57
3.1	PatientInnen .....	57
3.1.1	BlutspenderInnen .....	57
3.1.2	Stellungspflichtige .....	57
3.2	Diagnostische Methodik.....	58
3.3	Biopsien .....	59
3.4	Ethikkommission .....	59
4	Ergebnisse .....	60
4.1	BlutspenderInnen.....	60
4.2	Stellungspflichtige.....	60
5	Diskussion.....	61
5.1	Zöliakie bei BlutspenderInnen .....	64
5.2	Zöliakie bei Stellungspflichtigen.....	67

6	Zusammenfassung.....	73
7	Referenzen.....	74

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Änderung der Diagnosekriterien über die Zeit.....	5
Tabelle 3.	Prävalenz der Zöliakie bei Frauen und Männer im Vergleich .....	8
Tabelle 4.	Eisbergphänomen bei Kindern und Erwachsenen mit Zöliakie .....	10
Tabelle 5.	Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen 1997-2003 .....	11
Tabelle 6.	Prävalenz der Zöliakie bei Kindern .....	12
Tabelle 7.	Prävalenz der Zöliakie bei erwachsenen BlutspenderInnen weltweit.....	15
Tabelle 8.	Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und BlutspenderInnen.....	17
Tabelle 9.	Prävalenz der Zöliakie im Ländervergleich .....	18
Tabelle 10.	Prävalenz der Zöliakie bei Kindern mit ausgewählten Kriterien .....	18
Tabelle 11.	Prävalenz der Zöliakie bei ausgewählten Erwachsenen.....	19
Tabelle 12.	Formen der Zöliakie .....	28
Tabelle 13.	Symptome bei PatientInnen mit Zöliakie .....	30
Tabelle 14.	Unterschiede von Symptomen bei Green et al. ....	33
Tabelle 15.	Anteil an Zöliakie bei Kindern mit Kleinwüchsigkeit.....	34
Tabelle 16.	Zöliakie bei neurologischen Dysfunktionen unbekanntem Ursprungs.....	36
Tabelle 17.	Assoziationen bei Zöliakie .....	37
Tabelle 18.	Relatives Risiko (RR) für Spätkomplikationen .....	40
Tabelle 19.	Die Marsh-Klassifikation der histologischen Veränderungen .....	42
Tabelle 20.	Gliadin-Antikörper im Vergleich.....	43
Tabelle 21.	Häufung von Retikulin-Antikörpern bei PatientInnen mit Zöliakie.....	44
Tabelle 22.	Retikulin-Antikörper im Vergleich mit AGA und EMA.....	45
Tabelle 23.	Automatisierbarkeit der TGA.....	46
Tabelle 24.	AGA, EMA und tTGA im Vergleich.....	47
Tabelle 25.	Durchschnittliche Kosten in drei Labors 2001 .....	50
Tabelle 26.	Kostenvergleich pro Fall, alte und neue Methoden.....	51
Tabelle 27.	Kosten der serologischen Tests an der Grazer Kinderklinik 2014 .....	51
Tabelle 28.	Glutenfreies Getreide.....	55
Tabelle 29.	Bekannte Zöliakien bei Stellungspflichtigen (Jahrgang 1983) im Jahr 2001 .....	58
Tabelle 30.	Prävalenz der Zöliakie bei BlutspenderInnen in der Steiermark 2001 .....	60
Tabelle 31.	Geschlechterverteilung der untersuchten BlutspenderInnen.....	60
Tabelle 32.	Prävalenz der Zöliakie bei männlichen Adoleszenten in der Steiermark 2001 .....	61
Tabelle 33.	Kosten der Grazer Studien im Vergleich.....	64
Tabelle 34.	Kosten serologischer Tests und Endoskopien .....	64
Tabelle 35.	Theoretisch mögliche Prävalenz bei BlutspenderInnen .....	65
Tabelle 36.	BlutspenderInnen im Vergleich.....	66
Tabelle 37.	Grazer Studie der Stellungspflichtigen im Vergleich mit europäischen Studien .....	68
Tabelle 38.	Ermittelte und vorher bekannte Prävalenz bei Stellungspflichtigen im Jahr 2001.....	69
Tabelle 39.	Mögliche neu zu erfassende Zöliakien bei Stellungspflichtigen im Jahr 2001 .....	70
Tabelle 40.	Verhältnis bekannte/unbekannte Fälle .....	70

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Pathogenese der Zöliakie.....	27
Abbildung 2. Präsentations-Symptome bei 170 ZöliakiepatientInnen.....	31
Abbildung 3. Gastrointestinale Symptome bei PatientInnen mit „klassischer“ Zöliakie.....	32
Abbildung 4. Zöliakie Marsh-Typ 3c .....	42

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AEA</b>	Antiendomysiale Antikörper
<b>AGA</b>	Antigliadin-Antikörper
<b>AK</b>	Antikörper
<b>ARA</b>	Antiretikulin-Antikörper
<b>ausg.</b>	ausgenommen
<b>dA</b>	Durchschnittsalter (in Jahren)
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>EMA</b>	Endomysium Antikörper
<b>Erw.</b>	Erwachsene
<b>ESPGHAN</b>	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>Etc.</b>	et cetera
<b>Fe</b>	Ferritin
<b>gfd</b>	glutenfreie Diät
<b>HE</b>	Hämatoxylin-Eosin
<b>HLA</b>	Humanes Leukozyten Antigen
<b>HNS</b>	humane Nabelschnur
<b>IFL</b>	Immunfluoreszenz
<b>IFN</b>	Interferon
<b>Ig</b>	Immunglobulin
<b>inkl.</b>	inklusive
<b>m</b>	männlich
<b>n</b>	Anzahl
<b>pos.</b>	positiv
<b>resp.</b>	respektive
<b>tTG</b>	tissue transglutaminase
<b>TG</b>	Transglutaminase
<b>TGA</b>	Transglutaminase-Antikörper
<b>u.v.m.</b>	und viele mehr
<b>Vs.</b>	versus
<b>w</b>	weiblich
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>Z. n.</b>	Zustand nach

## Erklärungen

Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen in einem Zeitraum
Prävalenz	Anzahl der Erkrankten in einer Population
Sensitivität	richtig als krank Erkannte / alle Kranke
Spezifität	richtig als gesund Erkannte / alle Gesunden
Positiv prädiktiver Wert	Anzahl der richtig Positiven/(Anzahl der richtig Positiven + Anzahl der falsch Positiven)
Negativ prädiktiver Wert	Anzahl der richtig Negativen/(Anzahl der richtig Negativen + Anzahl der falsch Negativen)

# 1 Fragestellung

Die ersten Daten zur Prävalenz der Zöliakie bei pädiatrischen PatientInnen in Österreich wurden 1975 erfasst und beschränkten sich auf das Bundesland Steiermark. Unter Beachtung der diagnostischen Kriterien der Interlaken-Konferenz wurde eine Prävalenz von 1:496 ermittelt, damals die zweithöchste Prävalenz, nach Irland, in Westeuropa.<sup>1</sup>

Für die folgenden 25 Jahre gab es keine aktuellen Daten zur Prävalenz der Zöliakie in Südost-Österreich, erst ab 1999 wurden zwei serologische Populationsscreenings durchgeführt, wobei eines der Screenings eine adoleszente Population erfasste.

## Vergleich der Prävalenzen in Südost-Österreich

In dieser Arbeit sollen mittels Screening unterschiedlicher Populationen [ a) BlutspenderInnen, erstmals für Österreich; b) männliche Stellungspflichtige, erstmals weltweit] erfasste Prävalenzen der Zöliakie zusammengestellt und verglichen werden.

Die für BlutspenderInnen und männliche Adoleszente ermittelten Prävalenzen werden im Kontext weltweit ermittelter Prävalenzdaten analysiert und diskutiert.

Zentrales Anliegen und theoretischer Kern der Arbeit ist die Darstellung der Vor- und Nachteile der jeweils gewählten Erfassungsmethode, u.a. in Hinblick auf die jeweils untersuchte Population, die Möglichkeit einer Extrapolation der erhobenen Prävalenzen wie auch den logistischen und finanziellen Aufwand.

Die Bedeutung adäquater Prävalenzermittlung basiert im genannten Zusammenhang auf der Tatsache, dass die Zöliakie die weltweit häufigste genetisch determinierte Nahrungsmittelunverträglichkeit ist, die auch eine potenzielle Präkanzerose darstellt, und nach wie vor eklatant "unterdiagnostiziert" ist.

Es präsentiert sich die Frage, ob es absehbar ist, dass in Zukunft die Biopsie entfallen kann und ausschließlich serologische Tests (derzeit nur Einzelfälle) zur Diagnose der Zöliakie ausreichen.

## 2 Einleitung

### 2.1 Definition der Zöliakie

Die Zöliakie ist eine immun-medierte systemische Störung, hervorgerufen durch Gluten und verwandte Prolamine in genetisch anfälligen Individuen, und ist charakterisiert durch die Präsenz einer variablen Kombination aus Gluten-abhängigen klinischen Manifestationen, Zöliakie-spezifischen Antikörpern, HLA-DQ2- oder HLA-DQ8-Haplotypen, sowie Enteropathie. Zöliakie-spezifische Antikörper umfassen Autoantikörper gegen Transglutaminase 2, sowie endomysiale Antikörper, und Antikörper gegen deamidierte Formen von Gliadin-Peptiden.<sup>2</sup>

### 2.2 Geschichte der Zöliakie

Der Begriff *Zöliakie* hat seinen Ursprung im altgriechischen Wort *κοιλία* (*koilia*, „Bauch, Unterleib“). Erwähnungen der „bauchigen“ Krankheit finden sich schon im zweiten Jahrhundert nach Christus bei Aretaios (Aretaeus) von Kappadokien. Er schilderte dabei ein chronisches Verdauungsproblem, begleitet von Diarrhoe, „Ausgemergeltsein“ und Schwäche.

Aretaios beschrieb eine chronische Störung der *pepsis*, welche (übersetzt) der Verdauung entspricht, sowie der *anadosis*, welche der Assimilation gleichzustellen ist.

Der Zustand, so beschrieb er, manifestiert sich in erwachsenen Personen und ist mit der Passage von unverdauten Nahrungsmitteln assoziiert, wobei es zur Ausscheidung von unverdautem und flüssigem Stuhl kommt. Des Weiteren schilderte er, dass es sich um eine chronische Erkrankung und nicht um einen vorübergehenden Zustand handle. Auch bemerkte er die fortschreitende Schwächung und Kraftlosigkeit, die Schwierigkeit einer Heilung sowie die Rückfälligkeit nach einer scheinbaren Besserung.<sup>3</sup>

Als Erstbeschreiber der Zöliakie in der Neuzeit gilt Samuel Gee, welcher 1888 in seiner Arbeit (über „coeliac affection“) über eine Verdauungsstörung berichtete, die vor allem Kleinkinder betraf. In dieser Publikation beschrieb er die Eigenschaften mit bemerkenswerter Genauigkeit und suggerierte des Weiteren, „falls der Patient überhaupt geheilt werden kann, muss es durch die Einhaltung einer Diät erfolgen“. Er experimentierte mit einer Reihe von Diäten und notierte: „ein Kind, welches täglich mit einem Quart (ca. 25) bester niederländischer Muscheln gefüttert wurde, entwickelte sich prächtig und wundervoll, wurde jedoch rückfällig, als die Muschelsaison vorüber war.“<sup>4</sup>

In den folgenden Jahrzehnten blieb die Ursache der Zöliakie weiterhin unbekannt, es wurde jedoch eine Vielzahl an Diäten, wie die Kohlenhydratdiät, die Beefsteakdiät, die Milchdiät oder die sogar erfolgreiche Bananendiät von Sydney Haas, versucht und beschrieben.<sup>5</sup>

Der Niederländer Willem-Karel Dicke erkannte als Erster, dass sich bei Betroffenen die Symptome besserten, wenn sie eine weizenfreie Diät einhielten, und experimentierte bereits in den 1940er Jahren, bevor er 1950 folgerte, dass nicht nur Weizenmehl, sondern auch Roggenmehl gemieden werden muss.<sup>6</sup>

Zusammen mit J.H. Van de Kamer und H.A. Weyers publizierte er schließlich, dass der alkohol-lösliche Anteil oder der Gliadin-Anteil des wasserunlöslichen Proteins für die Malabsorption bei PatientInnen mit Zöliakie verantwortlich ist.<sup>7</sup>

Die Entwicklung der glutenfreien Diät basierte auf diesen Erkenntnissen.<sup>8</sup>

Ein weiterer Meilenstein in der Diagnostik war die von der Australierin Margot Shiner 1956 erstmals beschriebene Dünndarmbiopsie mit Darstellung duodener Zottenatrophie, sowie die Feststellung, dass eine glutenfreie Diät zu einer Besserung des histologischen Bildes führte.<sup>9</sup>

Durch die von W. Crosby und H. Kugler erfundene und bis in die 2000er Jahre gebräuchliche röntgenologisch kontrollierte „Crosby Kapsel“ konnte die Dünndarmbiopsie weiter optimiert werden.<sup>10</sup> Hierbei wird in einer an einem peroral eingeführten Schlauch befestigten Kapsel durch Sog ein mit einer Feder aufgezo- genes Messer ausgelöst und eine oberflächliche Dünndarmschleimhaut-Saugbiopsie entnommen; der gewünschte Ort der Entnahme wird mittels Röntgendurchleuchtung angesteuert, der Zustand der Schleimhaut kann aber nicht wie bei Endoskopien eingesehen werden.

Ein Jahr später konnte mit der Einführung der serologischen Diagnostik durch die Erstbeschreibung der Gliadin-Antikörper von Erwin Berger aus Basel begonnen werden. Berger erkannte, dass erhöhte Konzentrationen von Antikörpern gegen Gliadin mit der Glutenenteropathie assoziiert sind.<sup>11</sup>

1971 wurde die Entdeckung von Antiretikulin-Antikörpern bei Erwachsenen mit Zöliakie und Dermatitis herpetiformis beschrieben.<sup>12</sup> Diese Antikörper wurden in den folgenden Jahren im Serum von Erwachsenen und Kindern mit Zöliakie, sowie Morbus Crohn und Dermatitis herpetiformis festgestellt. Vor allem bei Kindern mit unbehandelter Zöliakie zeigte sich der Test auf Retikulinantikörper als nützlich.<sup>13</sup>

Durch die Entdeckung der Endomysium-Antikörper in den 1980er Jahren durch Chorzel- ski *et al* erhielt man hoch-spezifische und sensitive serologische Marker für die Zöliakiediagnostik,<sup>14</sup> und 1997 wurde die Gewebstransglutaminase als Antigen dieser Antikörper erkannt.<sup>15</sup>

Diese Entdeckung führte zur Verbreitung von ELISA-Immunassays für Gewebstransglutaminase, wodurch es möglich wurde, auch in kleineren „nicht-Experten“-Labors, eine genaue serologische Diagnostik durchzuführen.

Weitere Fortschritte bei der tTG-ELISA-Serologie inkludierten den Wechsel von aus Meerschweinchenleber entsprungenem tTG-Antigen zu menschlichem tTG,<sup>16</sup> sowie die Verfügbarkeit von sowohl IgA und IgG ELISA Kits.<sup>17</sup> Letzterer wurde entwickelt, um Zöliakie bei den 1-3% der Betroffenen zu entdecken, welche einen IgA-Mangel aufweisen.

### 2.3 Änderung der Diagnosekriterien über die Zeit

Das Krankheitsbild der gluteninduzierten Enteropathie wurde schon lange beschrieben, bevor die ätiologische Rolle des Glutens oder die intestinalen Veränderungen identifiziert wurden.<sup>4</sup> Die Diagnostik basierte auf der klassischen Beschreibung von Steatorrhoe, Gewichtsverlust und Mangelernährung. Seit Gluten als Ursache identifiziert wurde, setzt man die Reaktion auf die Entfernung von Gluten aus der Diät als weitere Anforderung für die Diagnose ein.<sup>18</sup>

Die Kriterien für die Diagnose einer Zöliakie wurden erstmals 1969 bei der Interlaken-Konferenz der ESPGHAN vorgestellt. Damals wurde angenommen, dass die Zöliakie als seltene, lebenslang bestehende Erkrankung ausschließlich im Kindesalter beginnt. Die damaligen Leitlinien forderten zur Diagnosesicherung eine dreimalige Biopsie über die Zeit, welche folgende Eigenschaften aufzeigen mussten: eine strukturell abnormale jejunale Mukosa, eine klare Verbesserung der jejunalen Mukosa bei strikter glutenfreier Diät, sowie eine Verschlechterung der Mukosa bei einem Gluten-Belastungstest.<sup>19</sup>

Durch die Entdeckung von zirkulierenden Antikörpern und die Verfügbarkeit von sensitiven und spezifischen Tests, zuerst den Gliadin-,<sup>11 20 21</sup> und Retikulin-,<sup>12 22</sup> und später den endomysialen<sup>23 24</sup> und Transglutaminase-<sup>25</sup> Antikörpertests, war es möglich, sich der Ermittlung der wahren Prävalenz der Zöliakie zu nähern, wobei eine unerwartete Häufigkeit an klinisch untypischen Formen und auch silenten Zöliakiefällen aufgezeigt wurde.<sup>26 27</sup>

Es wurde festgestellt, dass sich die Diagnose der Zöliakie erhärtete, wenn solche Antikörper zur Zeit der Diagnose eines Kindes mit typisch beeinträchtigter Dünndarmmukosa präsent waren, und diese auch wieder parallel zu einer klinischen Antwort auf eine glutenfreie Diät verschwanden.<sup>28 29</sup>

Die Diagnose konnte jedoch nicht durch diese Antikörpertests alleine erfolgen. Einerseits, weil gelegentlich falsch positive und falsch negative Resultate vorkommen, und andererseits, weil bei

Betroffenen mit einer Hypogammaglobulinämie<sup>30</sup> und, häufiger, mit einem IgA-Mangel<sup>31</sup> die Antikörpertests falsch negativ sein können.

Nachdem sich im Lauf der Zeit zeigte, dass eine dritte Biopsie nach der Wiedereinführung von Gluten umständlich und in vielen Fällen überflüssig sein könnte, wurde in Studien angedeutet, dass die Diagnose auch ohne Glutenbelastungstest gestellt werden kann.<sup>32</sup>

In Anbetracht dieser neuen Erkenntnisse wurden die Diagnosekriterien für Zöliakie 1990 revidiert. Diese als „London-Kriterien“ bekannten Richtlinien forderten weiterhin die Durchführung von Biopsien, der Glutenbelastungstest wurde jedoch als nicht mehr verpflichtend eingestuft und sollte nur noch in speziellen Fällen angewandt werden.<sup>29</sup>

Mehrfache (bzw. zwei) Biopsien waren demnach indiziert, wenn es Zweifel an der Erstdiagnose gab, wenn keine initiale diagnostische Biopsie durchgeführt wurde, oder die Biopsie undeutlich oder in irgendeiner Weise uncharakteristisch für Zöliakie war.<sup>33</sup> Auch bei Kindern unter 2 Jahren sollte ein Glutenbelastungstest weiterhin durchgeführt werden.<sup>29</sup>

Nach der Verbreitung von effizienteren Antikörpertests wurde in den letzten Jahren die komplette Unterlassung der Biopsie bei ausgewählten Fällen in Betracht gezogen. 2012 wurden die Leitlinien diesen neuen Erkenntnissen angepasst, wobei es unter anderem zu einer wichtigen Änderung kam: Bei Kindern mit einer zöliakietyptischen Symptomatik, hohen anti-TG2-Titern (mehr als dem 10-fachen der normalen Referenz-Werte) und positivem EMA-Test kann, ohne Durchführung einer Biopsie, die Diagnose einer Zöliakie gesichert werden.<sup>2</sup> Zur Bestätigung sollte eine HLA-Genotypisierung durchgeführt werden.

**Tabelle 1.** Änderung der Diagnosekriterien über die Zeit

<b>1969</b>	<b>1990</b>	<b>2012</b>
3 Biopsien (vor Diät, nach Diät und nach Glutenbelastungstest)	2 Biopsien (Verzicht auf Glutenbelastungstest)	Keine Biopsie wenn symptomatisch, TGA, EMA & HLA positiv

## 2.4 Epidemiologie

### 2.4.1 Prävalenzstudien - Situation bis 2002

Zöliakie galt lange als fast ausschließlich bei weißen Europäern vorkommend. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass es sich um ein weltweites Phänomen handelt. Epidemiologische Studien, die in Gegenden durchgeführt wurden, die bislang als Zöliakie-frei galten, wie Afrika, der mittlere Osten, Asien und Südamerika, zeigten, dass die Krankheit dort unterdiagnostiziert war.<sup>34</sup> Dies zeigte auf, dass Zöliakie eine der meistverbreiteten genetisch determinierten Krankheiten ist, und von genetischen sowie umweltbedingten Faktoren abhängig ist. Die weltweite Verteilung der Zöliakie scheint dem Weizenkonsum und der Migration der Bevölkerung gefolgt zu sein.<sup>34</sup>

Der Mensch ernährte sich ursprünglich von Fleisch, Früchten und Gemüse, ohne gegenüber glutenhaltigen Getreidesorten exponiert zu sein. Erst vor ca. 10000 Jahren wurde im sogenannten fruchtbaren Halbmond, einer kleinen Region im mittleren Osten (Südtürkei, Libanon, Syrien, Palästina und Irak) aufgrund der günstigen Umweltbedingungen mit dem Anbau von Getreide begonnen. In diesem Gebiet begannen einige nomadische Stämme sesshaft zu werden, da die landwirtschaftliche Nutzung eine Möglichkeit zur Nahrungsspeicherung darstellte. Die Völker dieser Gegenden begannen, in der Zeit von 9000 bis 7000 v. Chr., unter anderem über den nordafrikanischen Raum, mit der europäischen Kultur in Kontakt zu treten und den Ackerbau über mittelsteinzeitliche Europäer zu verbreiten. In Europa lieferten zu Beginn der Sesshaftwerdung in dieser Zeit das Meer bzw. die Flüsse die Hauptnahrungsmittel, erst gegen Ende der Mittelsteinzeit begann man mit der Domestikation von Tieren und der Kultivierung von Pflanzen. Durch diese frühen Einflüsse teilen europäische und nordafrikanische Populationen denselben genetischen Hintergrund mit Personen aus dem mittleren Osten.

Bisher zeigten sich in den verschiedenen Ländern erhebliche Unterschiede in der Prävalenz. Des Weiteren muss bei der Einschätzung der Ergebnisse stets bedacht werden, ob die Diagnose aufgrund von klinischen Symptomen gestellt oder in unselektierten Populationen durch serologische Suchtests erfasst, und durch Dünndarmbiopsie histologisch bestätigt wurde (siehe Tabelle 3-Tabelle 10).

Die Prävalenz in europäischen Ländern, basierend auf symptomatischen Fällen, wurde auf 1:300 bis hin zu 1:1000 berechnet.<sup>35 36</sup>

Die klassische klinische Präsentation mit Gewichtsverlust und Durchfall<sup>37</sup> ist jedoch nicht so häufig anzutreffen, wodurch die Diagnose von Zöliakie verabsäumt wird.<sup>38</sup> Die tatsächliche Prävalenz der Zöliakie ist deshalb wahrscheinlich weitaus höher als ursprünglich angenommen.<sup>39</sup>

Vorangegangene Untersuchungen suggerierten, dass es eine tatsächliche Zunahme der Inzidenz bei Zöliakie gibt, obwohl dieses Thema umstritten blieb.<sup>40 41 42</sup> Diese angenommene Inzidenzerhöhung könnte mit zunehmendem Erkennen verschiedener Zöliakie-Formen resp. der Entwicklung neuartiger Antikörpertests für Zöliakie, welche eine effektive nicht-invasive Screening-Methode von HochrisikopatientInnen darstellen, verbunden sein.<sup>43 44</sup>

Seit den frühen 1980er Jahren wurde evident, dass Zöliakie unterdiagnostiziert ist.<sup>45</sup> Bei jungen ItalienerInnen im Alter von 6-15 Jahren betrug die Prävalenz von Zöliakie 1:184, gescreent durch eine Kombination von IgG- und IgA-Antigliadin-Antikörper Tests.<sup>27</sup> Bei gesunden finnischen Erwachsenen betrug die Prävalenz bis zu 1:300 unter Verwendung einer IgA-Antiendomysium-Antikörper-Testung.<sup>46</sup>

Die Präsentation mit weniger stark ausgeprägten Symptomen, wie Dyspepsie, Anämie, leichtem Gewichtsverlust und Müdigkeit, wurde weitaus häufiger festgestellt. In vielen Fällen mag sich die Krankheit als klinisch unauffällig darstellen, trotz manifester mukosaler Dünndarmläsionen. Falls die Krankheit undiagnostiziert oder vernachlässigt wird, verursacht die Zöliakie bemerkenswerte Spätkomplikationen.<sup>47 48</sup>

Die Prävalenz der klassischen Zöliakie in Südschweden (1:492) ist vergleichbar mit Ergebnissen aus den anderen skandinavischen Ländern,<sup>49</sup> mit Ausnahme von Dänemark, wo in pädiatrischen Kliniken eine Prävalenz von 1:10000 ermittelt wurde.<sup>50</sup> Diese beachtliche Seltenheit könnte sich durch die unbekannte Anzahl an undiagnostizierten Kindern und Erwachsenen erklären, da keine Massenscreenings durchgeführt wurden. In den letzten Jahren wurde auch in Dänemark eine weitaus höhere Prävalenz festgestellt.<sup>51</sup>

Steigende Erkrankungszahlen in Schweden bei gleichzeitig konstant bleibender Häufigkeit im genetisch verwandten Norddänemark wurden auf eine in Schweden vor Jahren übliche frühe Zufütterung von getreidehaltiger Beikost im Säuglingsalter zurückgeführt.<sup>52</sup> Allzu frühes Zufüttern von Beikost vor dem 3-4. Lebensmonat scheint das Risiko für eine Zöliakie zu erhöhen,<sup>53</sup> ebenso wie der Beginn mit Beikost nach dem 6. Monat Lebensmonat.<sup>54</sup> In einem angenommenen „Fenster der oralen Toleranz“, in etwa zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat, sollte daher mit der Zuführung von Gluten begonnen werden.<sup>55</sup>

In den USA wurde Zöliakie in den späten 1990er-Jahren als eher seltene Krankheit angesehen. Frühere U.S.-amerikanische Studien suggerierten, dass nur ca. 1 pro 6000 Personen betroffen seien,<sup>56</sup> wobei nicht bekannt ist, wie gescreent wurde. Populations-Studien Ende der 1990er-Jahre zeigten, dass von einer viel höheren Prävalenz, vor allem bei Personen mit europäischem Ursprung, ausgegangen werden muss.<sup>57</sup> In Europa durchgeführte Studien schätzten die

Prävalenz bei Zöliakie auf 1:130 bis 1:300, wobei nicht immer eine bioptische Bestätigung durchgeführt wurde.<sup>58 59</sup>

Eine 1998 in den USA durchgeführte Studie zeigte jedoch eine Prävalenz von 1:250,<sup>60</sup> die der Prävalenz aus den europäischen Studien sehr ähnlich ist (gemessen wurden IgG- & IgA-AGA, bei positiven Ergebnissen IgA-EMA).<sup>61</sup> Des Weiteren wurde auffällig, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer glutensensitiven Enteropathie zu leiden, bei Personen, die einen Verwandten ersten Grades mit Zöliakie hatten, auf 10-20 Prozent stieg.<sup>56</sup>

#### 2.4.2 Unterschiede der Prävalenz bei den Geschlechtern

Frauen sind häufiger von Zöliakie betroffen als Männer. Auch in der Population der Saharawi, wo Zöliakie gehäuft auftritt, zeigt sich eine höhere Prävalenz bei Frauen (1.5:1).<sup>62</sup> Bei einer Studie an SchülerInnen in der Schweiz waren alle neu entdeckten Zöliakie-Fälle Frauen.<sup>63</sup>

In einer Studie aus England wurde eine Prävalenz der Zöliakie in einer Gruppe von BlutspenderInnen mit Eisenmangelanämie, welche bei Frauen ebenfalls gehäuft auftritt,<sup>64</sup> von 1:21 ermittelt; das Verhältnis von erkrankten Frauen zu Männern in dieser Gruppe war 23:1.

**Tabelle 2.** Prävalenz der Zöliakie bei Frauen und Männern im Vergleich

Land, Jahr	Prävalenz Frauen	Prävalenz Männer	Verhältnis w:m
Sahara, 1994 <sup>62</sup>	1:28	1:47	1.7:1
Schweiz, 2002 <sup>63</sup>	1:181	0	
Österreich, 1975 <sup>1</sup>	1:403	1:636	1.5:1
England, 2000 <sup>65</sup>	1:21	1:483	23:1

#### 2.4.3 Prävalenz der Zöliakie bei Kindern

Studien über Zöliakie bei Kindern in England zeigten eine generelle Abnahme der Prävalenz in den 1970er-Jahren.<sup>66 67 68</sup> Andere Länder, ausgenommen Schweden, zeigten ebenfalls gelegentlich abnehmende Inzidenzen.<sup>69 70</sup> Eine populationsbasierte Studie aus den Niederlanden zeigte eine Zunahme der Inzidenz.<sup>40</sup>

Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Inzidenz der Zöliakie während der späten 1980er- und 1990er-Jahre zunehmend war. In diesen Studien wurden unterschiedliche Identifikationsmethoden benutzt: die Verwendung von Krankenhaus-Aufnahmedaten, selbst- oder von Eltern gestellte Diagnosen, sowie eine Nationale Zöliakie-Gemeinschafts-

Mitgliedschaft, welche alle zu gewissen Unterschieden in der Erfassung führten, und dadurch die Unterschiede erklären könnten.

Daten aus Schweden bringen die Zunahme der Prävalenz bei Kindern mit den Ernährungspraktiken bei Kleinkindern in Verbindung.<sup>71</sup> Es wird suggeriert, dass die „Schwedische Epidemie“ teils durch die Einführung von Gluten in der Stillperiode, zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat, anstatt davor oder danach, verhindert werden könnte.<sup>72</sup> Es wird spekuliert, dass die Gabe kleiner Mengen Glutens dabei hilft, eine orale Toleranz gegen diätetischen Antigene in anfälligen Personen zu induzieren.

#### **2.4.4 Prävalenz der Zöliakie bei Erwachsenen**

Die Diagnoserate bei erwachsenen ZöliakiepatientInnen nahm in den meisten Gegenden der Welt, wo Daten zur Erfassung solcher Trends verfügbar sind, dramatisch zu.<sup>41 42 73 74</sup>

Die Prävalenzen aus verschiedenen Gebieten sind in Tabelle 4, 7, 9 und Tabelle 10 dargestellt. Ein Interesse an Zöliakie-Forschung in einigen Zentren kombiniert mit aktiven case-finding-Strategien könnte die Unterschiede in diesen Zahlen erklären.

#### **2.4.5 Prävalenz von symptomatischer/asymptomatischer bzw. klinisch diagnostizierter/nicht diagnostizierter Zöliakie**

Screeninguntersuchungen zeigten auf, dass bei Zöliakie ein sogenanntes Eisberg-Phänomen zu beobachten ist. Hierbei ist der vorwiegende Anteil an Personen subklinisch bzw. silent, und nur ein geringer Anteil (die Spitze des Eisbergs) ist klinisch auffällig. Die klinisch unauffälligen PatientInnen werden vorwiegend durch Massenscreening entdeckt. Schätzungen der Prävalenzen bei klinisch diagnostizierter Zöliakie reichen von etwa 0.03% bis 0.38%.<sup>36 41 73 74 75</sup>

Es muss unterschieden werden, ob Kinder und Jugendliche, oder ob erwachsene Personen untersucht worden sind. Catassi et al. konnte bei asymptomatischen italienischen Schulkindern eine Prävalenz von 4.77:1000 aufzeigen (mit AGA, EMA + Biopsie). Für diese Studie und deren Region ergab sich dadurch ein Verhältnis von bekannten zu undiagnostizierten Fällen von 1:7.<sup>27</sup> Im Gegensatz dazu konnte Corazza et al. bei 2237 asymptomatischen Erwachsenen mittels EMA und Biopsie nur eine Prävalenz von 1.8:1000 eruieren.<sup>76</sup>

**Tabelle 3.** Eisbergphänomen bei Kindern und Erwachsenen mit Zöliakie

	Verhältnis Bekannt / Unbekannt	Prävalenz Erwachsene (sympto- matisch)	Prävalenz Kinder & Jugendliche (sympto- matisch)	Prävalenz Erwachsene (asympto- matisch)	Prävalenz Kinder & Jugendliche (asympto- matisch)
Italien <sup>27</sup>	1:7	-		-	4.77:1000
Italien <sup>76</sup>			-	1.8:1000	-
Italien <sup>77</sup>		-		-	10.6:1000
Dänemark <sup>74</sup>		-	3.8:1000	-	
Schottland <sup>36</sup>		0.5-0.7:1000			
Niederlande <sup>75</sup>	1:14	-	0.36:1000	-	5:1000
Spanien <sup>78</sup>	1:3,5		1:483		1:676
Deutschland <sup>79</sup>	1:4			1.95:1000	2:1000
Schweiz <sup>80</sup>		-	0.86:1000	-	-

**Tabelle 4.** Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen 1997-2003

<b>Land, Jahr, Quelle</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Methoden</b>	<b>Fälle</b>	<b>Prävalenz (95% CI)</b>	
Italien, 1997 <sup>76</sup>	2237	20-89	IgA, EMA -> Biopsie	4	0.18 (0.05-0.46)	<b>1:559</b>
Irland, 1997 <sup>81</sup>	1823	15-65	-	15	0.82 (0.46-1.35)	<b>1:122</b>
Schweden, 1999 <sup>82</sup>	1894	25-74	IgA & IgG-AGA -> EMA -> Biopsie	10	0.53 (0.25-0.97)	<b>1:189</b>
Spanien, 2000 <sup>83</sup>	1170	2-89	IgA & IgG-AGA -> EMA-> Biopsie	3	0.26 (0.05-0.75)	<b>1:390</b>
Frankreich, 2000 <sup>84</sup>	1163	35-64	-	3	0.26 (0.05-0.75)	<b>1:388</b>
Italien, 2001 <sup>85</sup>	3483	12-65	IgA, EMA -> Biopsie	17	0.49 (0.28-0.78)	<b>1:204</b>
Argentinien, 2001 <sup>86</sup>	2000	16-79	IgG- & IgA-AGA -> EMA -> Biopsie	12	0.60 (0.31-1.05)	<b>1:167</b>
Australien, 2001 <sup>87</sup>	3011	20-79	IgA, EMA -> Biopsie	7	0.23 (0.09-0.48)	<b>1:430</b>
England, 2003 <sup>88</sup>	7527	45-76	IgA, EMA -> TGA	87	1.2 (0.9-1.4)	<b>1:87</b>

**Tabelle 5.** Prävalenz der Zöliakie bei Kindern

Land, Quelle, Jahr	Anzahl	Alter, Kriterien	Methoden (1) 1st-step bei allen (2) Wenn eines von (1)+ (3) Wenn (2)+	Resultate (in positiven Ergebnissen)			Prävalenz vor Studie	Prävalenz nach Studie
Italien 1994 <sup>57</sup>	3351	11-15a	(1) IgG- & IgA-AGA aus Kapillarblut (2) EMA, Serum-IgA (3) Biopsie			<b>Biopsie</b>		0.33% <b>1:304</b>
				<b>AGA</b>	71	-		
				<b>EMA</b>	18	11/18		
				IgA-Mangel bei 4, davon 1 Zöliakie				
Italien 1995 <sup>89</sup>	5280	11-15a	(1) IgG- & IgA-AGA (2) EMA, Serum-IgA (3) Biopsie			<b>Biopsie</b>		<b>1:229</b>
				<b>AGA</b>	113	-		
				<b>EMA</b>	35	23/35		
Italien, 1996 <sup>90</sup>	1585	10-15a	(1) IgG- & IgA-AGA aus Kapillarblut (2) EMA, Serum-IgA (3) Biopsie (wenn (1/2)+)			<b>Biopsie</b>		<b>1:546</b>
				<b>AGA</b>	41	-		
				<b>EMA</b>	4	2/2		
Ungarn 1999 <sup>91</sup>	427	3-6a	(1) IgA- & IgG-EMA, Serum-IgA (2) IgA-IgG-AGA, Biopsie			<b>Biopsie</b>		<b>1:85</b>
				<b>AGA</b>	4			
				<b>EMA</b>	6	5/6		
Italien 1999 <sup>77</sup>	1607	6-14a	(1) IgA & IgG-AGA (2) EMA (3) Biopsie wenn EMA pos. bzw. wenn IgA-A + IgG-AGA pos.			<b>Biopsie</b>	0.33% <b>1:304</b>	1.06% <b>1:96</b>
				<b>AGA</b>	152			
				<b>EMA</b>	21	17/18		
				<b>DQA1*0501/ DQB1*0201</b>		13/16		
				<b>DRB*0405/ DRB1*07</b>		3/16		

Westsahara 1999 <sup>62</sup>	989	Aus vier Saharawi- Dörfern	(1) EMA (2) TGA (+110 neg.) Keine Biopsie			<b>Biopsie</b>		5.6% <b>1:17</b>
				<b>EMA</b>	56	16 Bekannte		
				<b>TGA bei EMA neg.</b>	4/110			
Italien 2001 <sup>92</sup>	20200	10/95- 10/97 Minderwuchs, Bauchschmerz, Fe-Mangel, Trisomie21 uvm.	(1) Serum-IgA, EMA bei 240 (2) Biopsie	<b>EMA</b>		<b>Biopsie</b>	1:2020	<b>1:721</b>
				18		18/18		
Schweden 2001 <sup>93</sup>	690	2,5a	(1) IgA-AGA, EMA (2) Biopsie			<b>Biopsie +/durchgeführt</b>	0,3%	1,3% <b>1:86</b>
				<b>AGA+ / EMA+</b>	6	5/5		
				<b>AGA- / EMA+</b>	7	3/4		
				<b>AGA+ / EMA-</b>	22	0/3		
Spanien 2002 <sup>78</sup>	3378	10-12a	(1) Serum-IgA, IgA-EMA, IgG-AGA (2) Biopsie			<b>Biopsie</b>		<b>1:281 bzw. 1:220</b>
				<b>AGA</b>	1			
				<b>EMA</b>	15	12		
Schweiz 2002 <sup>63</sup>	1450	11-18a	(1) Serum-IgA, EMA, IgA- TGA (2) IgA- & IgG-AGA (3) Biopsie wenn (1) & (2)+			<b>Biopsie</b>	1:1000	<b>1:181</b>
				<b>AGA</b>	5			
				<b>EMA &amp; TGA</b>	11	8/9		

Türkei 2011 <sup>94</sup>	20190	6-17a, 130 Schulen	(1) IgA-TGA, Serum-IgA (bei Mangel IgG-TGA) (2) EMA (3) Biopsie bei TGA+			<b>Biopsie</b>	1:100 (geschätzt)	<b>1:212</b>
				<b>IgA-TGA</b>	270	16/110		
				<b>IgG-TGA</b>	4	0/1		
				<b>IgA-TGA &amp; EMA</b>	215	79/104		
				<b>Total</b>		95/215		
Iran 2012 <sup>95</sup>	634	6-18a	(1) Serum-IgA & IgA-TGA (2) Biopsie			<b>Biopsie</b>		0,5% <b>1:211</b>
				<b>tTGA</b>	3	3/3		
Italien 2012 <sup>96</sup>	5733	5-8a	(1) Speicheltest-TGA (2) EMA, TGA (3) Biopsie			<b>Biopsie</b>		1.2% <b>1:88</b>
				<b>Speichel TGA</b>	85 (exkl. 23 Bekannte)			
				<b>EMA &amp; TGA</b>	50 (exkl. Bekannte)	42 (exkl. Bekannte)		
				<b>Total</b>		68 (inkl. Bekannte & 3 mit gfd+)		

**Tabelle 6.** Prävalenz der Zöliakie bei erwachsenen BlutspenderInnen weltweit

Land, Jahr, Quelle	Population	Methoden (1) 1st step (2) Wenn eines von (1) + (3) Wenn (2)+	Resultate			Prävalenz vor Studie	Prävalenz nach Studie
					Biopsie		
USA 1998 <sup>60</sup>	2000	(1) IgA- & IgG-AGA (2) EMA			<b>Biopsie</b>		<b>1:250</b>
			<b>EMA</b>	8	-		
Niederlande 1999 <sup>97</sup>	1000	(1) Serum-IgA, EMA (2) Biopsie			<b>Biopsie</b>		<b>1:330</b>
			<b>EMA</b>	3	3		
Italien 1999 <sup>98</sup>	4000	(1) EMA (2) Biopsie			<b>Biopsie</b>	1:1000 bzw. 1:4000	<b>1:400</b>
			<b>EMA</b>	10	10		
Norwegen 1999 <sup>99</sup>	2096	(1) IgA- & IgG-AGA (2) EMA (3) Biopsie			<b>Biopsie</b>	1:675	<b>1:340</b>
			<b>AGA</b>	83			
			<b>EMA</b>	8	7/8		
Schweden 1999 <sup>49</sup>	1970	(1) IgG- & IgA-AGA (2) EMA			<b>Biopsie</b>	1:300	<b>1:492</b>
			<b>AGA</b>	185			
			<b>EMA</b>	3	3/3		
			+1 Bekannter mit Zöliakie				
Israel 2002 <sup>100</sup>	1571	(1) IgA- & IgG-AGA, TGA, EMA-ELISA (2) EMA-IMF (3) Biopsie wenn (1)+ (2)+ (ausg. IgA-AGA und IgG ohne Fe-Mangel)			<b>Biopsie</b>	1:500 bzw. 1:8000	<b>1:157</b>
			<b>IgA/IgG-AGA</b>	52/208			
			<b>EMA</b>	21	7/16		
			<b>TGA</b>	40	6/14		
			<b>Total</b>		10/30		
Iran 2003 <sup>101</sup>	2000	(1) Serum-IgA (exkludiert), IgA-AGA (2) EMA (3) Biopsie			<b>Biopsie</b>		<b>1:166</b>
			<b>AGA</b>	49			
			<b>EMA</b>	12	12/12		
Tunesien 2006 <sup>102</sup>	1418	(1) IgA-EMA (2) IgA-TGA (3) Biopsie bei (1) & (2)+			<b>Biopsie</b>	1:100 bzw. 1:500	<b>1:700</b>
			<b>EMA</b>	3	0/1		
			<b>TGA</b>	2	2/2		

Brasilien 2012 <sup>103</sup>	4000	(1) IgA-TGA (2) EMA (3) HLA & Biopsie bei (1) oder (2)+			<b>Biopsie</b>		<b>1:286</b>
			<b>TGA</b>	10	?/8		
			<b>EMA</b>	3	?/3		
			<b>TGA &amp; EMA</b>	11	?/10		
			<b>HLA</b>	14/21 (21 Biopsierte)			
<b>Total</b>		14/21					
Indien 2012 <sup>104</sup>	1610	(1) IgA- & IgG-TGA (2) Biopsie			<b>Biopsie</b>		<b>1:179</b>
			<b>TGA</b>	9	9		

**Tabelle 7.** Prävalenz der Zöliakie bei Kindern und BlutspenderInnen

Land, Jahr, Quelle	Population	Methoden	Resultate				Prävalenz vor Studie	Prävalenz nach Studie
				AGA	EMA	Biopsie		
Deutschland 2002 <sup>105</sup>	(Gruppe A) 3004 Kinder 5-12a  (Gruppe B) 4313 Blutspender- Innen 17-65a	(1) EMA, AGA , AGA-IgG bei IgA- Mangel & klinischen Symptomen (2) Biopsie bei (a) EMA (b) AGA & Symptomen oder (c) IgG-AGA bei IgA-Mangel und Symptomen		AGA	EMA	Biopsie	1:2060	1:500 (A) 1:540 (B)
			Gruppe A	3,89 %	0,17 %	6		
			Gruppe B	3,76 %	0,28 %	8		
Brasilien 2003 <sup>106</sup>	4405  2034 (1-14a) 848 (15-29a) 584 (20-44a) 667 (45-59a) 272 (>60a)	(1) IgA, EMA (2) Biopsie bei (1)+ oder IgA-Mangel & IgG-AGA+		IgG- AGA	EMA	Biopsie	Prävalenz %	Kinder:Erw. 2:1
			Erw.				0.21	
			Kinder	2		0/2	0.54	
			Total	2	16	/17	0.34	
Spanien 2011 <sup>107</sup>	4230 (1- >80a)	(1) TGA, EMA (2) Biopsie		tTGA	EMA	Biopsie	Prävalenz %	1:250  Kinder:Erw. 5:1
			Erw.	9	9	9/9	1:357	
			Kinder	12	12	9/9	1:71	
			Total	21	21	18/20	1:204 (+ inkl. 3 Bekannte)	

**Tabelle 8.** Prävalenz der Zöliakie im Ländervergleich

Land, Jahr, Quelle	Population	Methoden	Resultate			Prävalenz	
				AGA	EMA		Biopsie
Schweden, Dänemark 2001 <sup>108</sup>	BlutsponderInnen Dänemark: 1573, Schweden: 1866	(1) AGA (2) EMA				Dänemark <b>1:394</b> Schweden <b>1:373</b>	
			Dänen	61	4		-
			Schweden	60	5		5
Finnland, Deutschland, Italien 2010 <sup>109</sup>	29212 30-64a:	(1) TGA (2) EMA (3) Biopsie bei (1)/(2)+	Finnland	2.4% (2.0-2.8)		Finnland <b>1:42</b> Deutschland <b>1:333</b> Italien <b>1:143</b>	
			Deutschland	0.3% (0.1-0.4)			
			Italien	0.7% (0.4-1.0)			
			68% der AK-pos. zeigten Dünndarmmukosaveränderungen (Marsh II/III)				

**Tabelle 9.** Prävalenz der Zöliakie bei Kindern mit ausgewählten Kriterien

Land, Jahr, Quelle	Population	Kriterien	Methoden	Resultate	Prävalenz
Österreich 1975 <sup>1</sup>	11.1% der Kinder geboren 1969-1972  10.5% der Kinder und Jugendlichen in Österreich	(a) Malabsorption  (b) subtotale Atrophie der duodenalen Mukosa  (c) klinische & Biochemische Besserung bei Gluten-Entzug	(1) Anamnese (2) Biopsie (ad2) Pat. geb. 1972: zweite Biopsie nach Gluten-Entzug, dritte Biopsie nach Gluten-Wiedereinführung	Inzidenz männlich 1:636 Inzidenz weiblich 1:403	<b>1:496</b>
Irland 1973 <sup>35</sup>	Kinder geboren 1960-1970	(a) klinische Befunde (b) subtotale Schleimhautatrophie	(1) Anamnese (2) Biopsie	0 - 1:355 jährliche Inzidenz	<b>1:597</b>

**Tabelle 10.** Prävalenz der Zöliakie bei ausgewählten Erwachsenen (Risikogruppen und Case finding)

Land, Jahr, Quelle	Population	Kriterien	Methoden	Resultate				Prävalenz
				EMA	AGA	EMA	Biopsie	
England 1999 <sup>59</sup>	1000 Symptomatische	Reizdarmsyndrom, Anämie, Zöliakie in Familie, Malabsorption, Diarrhoe, Müdigkeit, SD-Krankheit, Diabetes, Gewichtsverlust, Minderwuchs, Epilepsie, Infertilität, Arthralgie, Ekzeme	(1) EMA (2) Biopsie	30		30		<b>1:33</b>
Finnland 2002 <sup>110</sup>	466	gesunde Verwandte 1.Grades	(1) AGA, EMA (2) TGA (3) HLA DQ2-DQ8, Biopsie		48	44	29/42	6.2% <b>1:16</b>
Schweden 1998 <sup>49</sup>	1664 DiabetikerInnen 848 Typ I 745 Typ II 71 sekundärer Diabetes	Diabetes	(1) AGA (2) EMA		13.7%	14	7/7	2,6% <b>1:121</b>
				<b>Typ I</b>				
				<b>Typ II</b>				
				<b>Sek. Diab.</b>				
				<b>Gesunde BlutspenderInnen</b>	4.7%			

## 2.5 Zöliakie bei den Saharawis

Zöliakie ist eine verbreitete Krankheit bei den Saharawis, einer Population, die ursprünglich in der westlichen Sahara in niedergelassenen sowie in nomadischen Gemeinschaften lebte. Nach politischen Veränderungen in den 1970er-Jahren verließen etwa 150000 Saharawis ihr Territorium und ließen sich in der Wüstenregion in der Nähe von Tindouf, Algerien, nieder, wo sie ihre Lager aufschlugen.<sup>111</sup> In einer Analyse von 989 Saharawi-Flüchtlingskindern wurde von einer Zöliakie-Prävalenz in der Höhe von 5.6% berichtet,<sup>62</sup> fünf bis zehnmal so hoch wie in entwickelten Ländern, in denen die Prävalenz im Bereich von 0.5-1% liegt.<sup>57 81</sup>

Die am häufigsten von den Kindern vor der Untersuchung aufgenommenen Nahrungsmittel waren Brot (88%), Reis (63%), sowie Kartoffeln und Fleisch (je 27%). Die Gründe für die ungewöhnlich hohe Prävalenz bei den Saharawis liegen wahrscheinlich in umweltbedingten sowie genetischen Faktoren. Vorangegangene Studien suggerierten, dass die glutensensitive Enteropathie eine häufige Störung in nordafrikanischen und ostmediterranen Populationen sein könnte.<sup>112 113 114</sup>

Die klinische Diagnose der Zöliakie ist bei den Saharawi- Flüchtlingskindern erschwert, teilweise, weil Beschwerden, die für die Krankheit charakteristisch sind, auch durch infektiöse Durchfallerkrankungen und primäre Malnutrition verursacht werden können, welche in dieser Population häufig auftreten.<sup>115</sup>

Eine HLA-Analyse von 94 tunesischen Kindern mit Zöliakie zeigte, dass alle zumindest eines von zwei synergistischen Heterodimeren trugen, die für Zöliakie prädisponieren: ein DQ-Heterodimer, codiert durch DQA1\*0501 und DQB1\*0201 und/oder ein DR-Heterodimer, codiert durch das nicht-polymorphe Gen DRA und das DRB4-Gen.<sup>116</sup>

Historisch gesehen basierte die beduinische Diät auf länger anhaltender Muttermilchfütterung, Kamelmilch und -fleisch, Datteln, Zucker, und geringen Mengen an Cerealien und Hülsenfrüchten. Im Verlauf der letzten hundert Jahre änderte sich die Diät der Saharawi jedoch signifikant, und Produkte, die Weizenmehl enthielten, vor allem Brot, wurden zum Hauptnahrungsmittel. Gluten-haltige Cerealien, vor allem Weizen, tragen bis zu 50% der gesamten diätetischen Energie in nordafrikanischen Ländern bei.<sup>117</sup> Bei den Saharawi reduzierte sich die Dauer der ausschließlichen Muttermilchfütterung fortschreitend, und Brot wird oft bei der Säuglingsdiät im ersten Lebensjahr eingeführt. Solch eine abrupte diätetische Umstellung könnte für die hohe Anzahl an Fällen von Zöliakie verantwortlich sein, die bei den Saharawi-Kindern festgestellt wurde.

### 2.5.1 Saharawi und Eisenmangel

Eine Anämie ist ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem der Saharawis, vor allem bei Kindern und Frauen. Sie ist üblicherweise mit unterschiedlichen Faktoren assoziiert, wie einer geringen Eisen- und Vitamin-C-Aufnahme und einem erhöhten Blutverlust durch chronische Infestationen. In der Studie von Ratsch und Catassi tendierten Kinder mit Zöliakie zu niedrigeren Hämoglobinwerten als die Kontrollgruppe.<sup>111</sup> Dies ist wenig überraschend, da die Eisenaufnahme, welche normalerweise im Duodenum und ersten Teil des Jejunums stattfindet, bei der zöliakiebedingten Enteropathie beachtlich gestört ist.<sup>118</sup>

Auf Grund der Schleimhautschädigung und dadurch bedingten Resorptionsstörung kann bei ZöliakiepatientInnen der Eisenmangel nicht durch eine orale Supplementation korrigiert werden. Erst durch die Einhaltung einer Gluten-freien Diät (und dadurch bedingten Normalisierung der Schleimhautveränderungen) kehrt die Eisenabsorption wieder zum Normalzustand zurück.<sup>119</sup>

### 2.5.2 Diät bei Saharawi und in Entwicklungsländern

Die Lebensbedingungen der Flüchtlinge sind rau, mit schwerwiegenden Problemen der Wasser- und Nahrungsversorgung. Zusätzlich decken die verfügbaren Rationen nur etwa 68% des geschätzten Energiebedarfs der Population.<sup>115</sup> Es wurde versucht, ein komplexes Projekt mit dem Ziel einer Verbesserung der Zöliakie-Behandlung bei den Saharawi-Kindern zu entwickeln.

Um effektiv zu sein, muss die Einführung einer Gluten-freien Diät die lokalen diätetischen Gegebenheiten in Betracht ziehen. Reis und Hirse, welche lokal verfügbar sind, sind Gluten-frei und könnten den Hauptteil der stärkehaltigen Ernährung bei den an Zöliakie erkrankten Saharawi darstellen. Jedoch muss, um eine Kreuz-Kontamination mit Gluten zu verhindern, eine andere Maschinerie für die Vermahlung dieser Cerealien verwendet werden.<sup>111</sup>

Die Behandlungsstrategie umfasst zusätzlich auch folgende Elemente: aufklärende Kurse für ÄrztInnen, KrankenpflegerInnen, DiätassistentInnen, Schulpersonal, betroffene Familien und die Allgemeinpopulation; die Identifikation aller betroffenen Individuen in einem Register, ein zentralisiertes Management von Gluten-freien Nahrungsmitteln und deren Verteilung; und die Schaffung von Gruppen, um PatientInnen mit Zöliakie im Umgang mit der Krankheit zu schulen.<sup>111</sup>

## 2.6 Genetik

Die Zöliakie ist eine vererbare Krankheit. Sie scheint bei Weißen verbreiteter zu sein, auch zeigt sich eine Häufung bei Verwandten.<sup>120 121 122 123 124 125 126</sup>Die Zöliakie ist stark mit den HLA-Phänotypen B8, DR3 und vor allem DQw2 assoziiert. HLA-DQ2 ist in mehr als 90% der Personen mit Zöliakie exprimiert. Die Expression dieser HLA-DQ2 oder HLA-DQ8-Moleküle ist notwendig, aber nicht ausreichend, um die Krankheit zu entwickeln. Ergebnisse aus Studien bei Zwillingen (Rezidivrisiko für Zöliakie bei Geschwistern ist 10%)<sup>127</sup> und bei eineiigen Zwillingen (70% Übereinstimmung)<sup>128</sup> deuten darauf hin, dass HLA-Gene nicht die Hauptursache bei Zöliakie sind. Die nicht-HLA-Chromosomenregion, die am stärksten mit der Zöliakie verknüpft ist, ist 5q31–33,<sup>129 130</sup> und auf dem langen Arm des Chromosoms 5 gelegen. Eine weitere potentiell interessante Region für eine Anfälligkeit ist Faktor 11q.<sup>131</sup>

Ein kleiner Anteil der Betroffenen ist DQw2 negativ, diese PatientInnen besitzen üblicherweise den Genotyp DR5/DR7. Geschwister, die den spezifischen HLA-Typ DQw2 oder DR5/DR7 teilen, besitzen eine 40% Wahrscheinlichkeit für eine Konkordanz bei Zöliakie, monozygote Zwillinge besitzen eine Konkordanz von 70%.

Der Genotyp, der DQw2 kodiert, beinhaltet die DQA1\*0501 und DQB1\*0201 Allele. Personen, die für die DQA1\*0501 und DQB1\*0201 Allele homozygot sind, entwickeln die Krankheit wahrscheinlich häufiger und mit stärkerem Schweregrad als Heterozygote.<sup>132 133 134 135</sup>

## 2.7 Pathophysiologie

Die Zöliakie resultiert aus zumindest drei Faktoren, die in eine intestinale Mukosaschädigung münden: Genetische Prädisposition, Umweltfaktoren, und immun-vermittelte Inflammation.<sup>136</sup>

Letztlich ist sie möglicherweise das Resultat eines evolutionären Zusammentreffens zwischen der Kultivierung von Weizen und dem menschlichen Immunsystem, insbesondere zwischen der Selbsterkennung des HLA-Systems und spezifischen Peptidsequenzen in Weizen.<sup>137</sup>

### 2.7.1 Genetik

Die Beobachtung, dass die Zöliakie stark mit DQ2 (codiert durch DQA1\*0501/DQB1\*02) oder DQ8 (codiert durch DQA1\*03/DQB1\*0302) assoziiert ist, deutet an, dass CD4+ T-Zellen eine zentrale Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen. Tatsächlich können Gluten-spezifische CD4+ T-Zellen aus intestinalen Biopsien von Betroffenen, jedoch nicht aus Kontrollgruppen, isoliert werden.<sup>138 139 140</sup>

Diese CD4+ Zellen geben große Mengen an IFN- $\gamma$  ab,<sup>141</sup> einem Zytokin, das mit mukosaler Schädigung in Verbindung gebracht wird.<sup>142</sup> Ein wichtiger Aspekt der intestinalen T-Zell-Erkennung von Gluten ist, dass diese vorwiegend durch DQ2 oder DQ8 beschränkt ist.<sup>138 143</sup> Diese zwei Moleküle teilen eine ungewöhnliche Präferenz, um an Peptide, die negativ geladene Reste tragen, an relativen Positionen (P4, P6, oder P7 für DQ2,<sup>144 145 146</sup> und P1, P4, oder P9 für DQ8<sup>147 148</sup>) zu binden. Anfänglich war es schwer, den Grund für die DQ2-Peptidbindung zu verstehen, da Gluten bemerkenswert wenig negativ geladene Reste besitzt. Dieses Rätsel wurde gelöst, als man entdeckte, dass Gluten, welches einen ungewöhnlich hohen Glutamin-Anteil besitzt, ein weitaus besseres T-Zell-Antigen darstellt, sobald es deamidiert wird.<sup>149</sup> Des Weiteren wurde gezeigt, dass diese Umwandlung von Glutamin zu Glutaminsäure von Gewebstransglutaminase,<sup>150 151</sup> einem Enzym, welches ebenfalls ein Hauptziel der Autoantikörper bei Zöliakie darstellt, vermittelt wird.<sup>15</sup>

Um die Pathologie der Zöliakie zu verstehen und ihre Assoziation mit DQ2 zu erklären, wird es von großer Bedeutung sein, die Beziehung zwischen der Funktion und Spezifität der Gewebstransglutaminase, die Verwertung von Gliadin, und die Bindung von Gliadin-Peptiden an DQ2 zu analysieren. Ein erster Schritt in diesem Vorgang wird es sein, die Gliadin-Epitope, die bei ZöliakiepatientInnen erkannt werden, zu identifizieren, und ihre relative immunologische Wichtigkeit zu beurteilen.

Es zeigte sich, dass Gliadin-reaktive T-Zellen häufig in der intestinalen Mukosa von Zöliakie-PatientInnen gefunden werden, und es verstärkte sich die Ansicht, dass die Mehrheit der T-Zellen Gliadin-Peptide erkennen, wenn sie von den Krankheits-assoziierten DQ2-Molekülen präsentiert werden.<sup>139</sup>

### 2.7.2 Umweltfaktoren

Der wichtigste Umweltfaktor bei Zöliakie ist das Gluten.<sup>6</sup> Die schädigenden Proteine sind Gliadine (in Weizen), Hordeine (Hopfen), Sekaline (Roggen) und möglicherweise Avidine (Hafer). Die Schädlichkeit dieser Proteine wurde vor mehreren Jahrzehnten in klinischen Provokationsstudien festgestellt.<sup>152 153 154</sup> Die genannten Getreidepflanzen teilen eine gemeinsame Taxonomie: sie sind alle Gräser, obwohl Hafer ein eher entfernter Verwandter ist und in geringen Dosen nicht schädlich sein könnte. Die Proteine sind komplexe Speicherproteine, die einige gleiche repetitive Sequenzen teilen. Die de facto involvierten Peptidsequenzen wurden noch nicht präzise identifiziert, wiewohl besonders glutamin- und prolinreiche Peptide potente Aktivatoren der Immunantwort bei Zöliakie darstellen.<sup>155</sup>

Auch andere Einflüsse könnten eine Rolle bei der Symptomauslösung spielen. Dazu gehören gastrointestinale Operationen, Schwangerschaft, hochdosierte Gluten-Provokationen sowie

virale Infektionen,<sup>156</sup> welche die Immunantwort auf Gluten verstärken, die Krankheit dadurch nach distal verlagern, und offenbar eine klinische Dekompensation auslösen könnten. Adenovirus 12 wurde als möglicher Trigger vorgeschlagen, da eine partielle molekulare Sequenzhomologie zu einem Dodecapeptidfragment des Weizengliadin vorliegt.<sup>132</sup>

Das Stillen scheint die Wahrscheinlichkeit für Säuglinge, im frühen Alter an Zöliakie zu erkranken, zu vermindern. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob das Stillen lediglich das Alter des Krankheitsbeginns verzögert, oder das lebenslängliche Risiko reduziert.<sup>157</sup>

### **2.7.3 Immunologische Faktoren**

Die bei Zöliakie vorkommende Schleimhaut-Läsion ist Resultat einer immun-vermittelten Entzündung des Darms, mit struktureller entzündlicher Veränderung der Mukosa des proximalen Dünndarms. Die entzündliche Antwort beinhaltet eine erhöhte Anzahl an Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in der Lamina Propria und eine erhöhte Anzahl an Lymphozyten in der oberflächlichen Schicht des Epithels. Die oberflächlichen Enterozyten sind kürzer, breiter, und haben anders angeordnete Nuklei als normalerweise üblich. Die ansonsten hohen, dünnen Villi sind verkürzt und abgeflacht (siehe Abbildung 4). Die Kryptenschicht ist in ihrer Tiefe vergrößert. Die Veränderungen können ungleichmäßig auftreten und eine variable Länge des Dünndarms betreffen; es ist eine signifikante Variabilität bei Biopsieproben, die aus benachbarten Gebieten des Dünndarms entnommen wurden, möglich.

### **2.7.4 Auslösende Faktoren**

Im Dünndarm sind die Peyer-Plaques Ort des Beginns der Immunantwort. Luminale Antigene werden von den M-Zellen (einer spezialisierten Population dünner Enterozyten) via Transzytose an die Lymphfollikel, wo Antigen-präsentierende Zellen die Antigene verarbeiten, weitergeleitet und lösen so eine Immunantwort aus. Dies erlaubt eine kontrollierte Abtastung des antigenetischen Milieus durch das intestinale Immunsystem. Vorbereitete B-Zellen wandern von den Peyer-Plaques zu den mesenterischen Lymphknoten und kehren zu der jejunalen Mukosa zurück, wo sie endgültig differenziert werden, um gegen das Antigen gerichtetes IgA zu produzieren.<sup>158</sup>

Bei der Zöliakie herrscht eine allgemeine Zunahme der Permeabilität für Makromoleküle, was es wahrscheinlich macht, dass die Peyer-Plaques nicht der einzige Ort sind, an dem Gliadine mit dem Immunsystem in Kontakt treten. Glutenpeptide können dem Immunsystem des Darmes auf eine Weise begegnen, die vom normalen kontrollierten Sampling abweicht, was zu einer Sensitivierung und einem Toleranzverlust gegenüber dem Antigen führen kann.

### 2.7.5 Zelluläre Immunität

Die zelluläre Immunität scheint bei der intestinalen Schädigung eine wichtige Rolle zu spielen.

Der pathogenetische Ablauf wurde primär durch in-vivo Provokationsstudien bei behandelten PatientInnen mit Zöliakie und durch in-vitro Provokationsstudien bei Biopsieproben behandelter und unbehandelter PatientInnen erläutert.<sup>159 160 161</sup>

Diese Studien zeigen eine frühzeitige Zunahme der Expression von HLA-Antigenmarkern bei Zellen in den oberflächlichen Schichten der intestinalen Mukosa nach 2-4 Stunden Glutenexposition. Es wurden spezifisch auf Gluten reagierende T-Zell-Klone aus der Lamina Propria von betroffenem intestinalem Gewebe und peripherem Blut isoliert.<sup>162 138</sup>

Diese Zellen sezernieren Interferon-gamma, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und andere proinflammatorische Zytokine.<sup>142</sup>

Es folgt eine Wanderung von Lymphozyten in das oberflächliche Epithelium, eine darauffolgende Rekrutierung aktivierter Lymphozyten, Makrophagen, und Plasmazellen in die Lamina Propria und Ablagerung von Komplement in die subepitheliale Schicht.<sup>163</sup>

Die Oberflächenepithelschicht wird mit einer zunehmenden Zahl an T-Lymphozyten infiltriert. Diese Zellen exprimieren überwiegend den  $\alpha\beta$ -Rezeptor, eine weitere Zellpopulation den  $\gamma\delta$ -Rezeptor. Was diese  $\gamma\delta$ -Zellen im Epithelium bewirken, ist unklar, jedoch verändern sie möglicherweise den Transfer und die Präsentation der Antigene durch die Enterozyten.

Der entzündliche Ablauf hängt von einer kompetenten zellulären Immunantwort im Dünndarm ab, und teilt viele Merkmale mit experimentellen Graft-versus-host Krankheiten.<sup>164</sup>

Die entzündliche Antwort beeinflusst wahrscheinlich ebenso die strukturelle Stütze und Mikrozirkulation des Villus, was zu einem Zusammenbruch des Villus führt.<sup>165</sup>

Die Verdickung der Krypten ist nicht unbedingt eine Antwort auf den Verlust an oberflächlichen Enterozyten, sondern repräsentiert die Entzündung der Mukosa.<sup>166</sup> Dieser Schaden ist am schwerwiegendsten im proximalen Dünndarm und nimmt nach kaudal hin ab. Auch die rektale Mukosa unbehandelter ZöliakiepatientInnen antwortet auf die rektale Einbringung von Gluten.<sup>167</sup> Eine oberflächliche lymphozytäre Infiltration des Magens und Kolons kann ebenfalls auftreten.<sup>166</sup>

Das Ausmaß der Darm-Schädigung entscheidet über die malabsorptiven Konsequenzen der Krankheit und über den Flüssigkeitsverlust.

### 2.7.6 Humorale Immunantwort

Bei unbehandelten ZöliakiepatientInnen kommt es zu einer starken humoralen Antwort.<sup>168</sup>

Eine zunehmende Anzahl intestinaler Plasmazellen produziert IgA-, IgG- und IgM-Antikörper, die gegen die Getreidepeptide und Bindegewebs-Autoantigene gerichtet sind.<sup>169</sup>

Die Antikörper werden als sekretorisches IgA in das intestinale Lumen sezerniert und sind auch im Serum nachweisbar.<sup>170 171</sup>

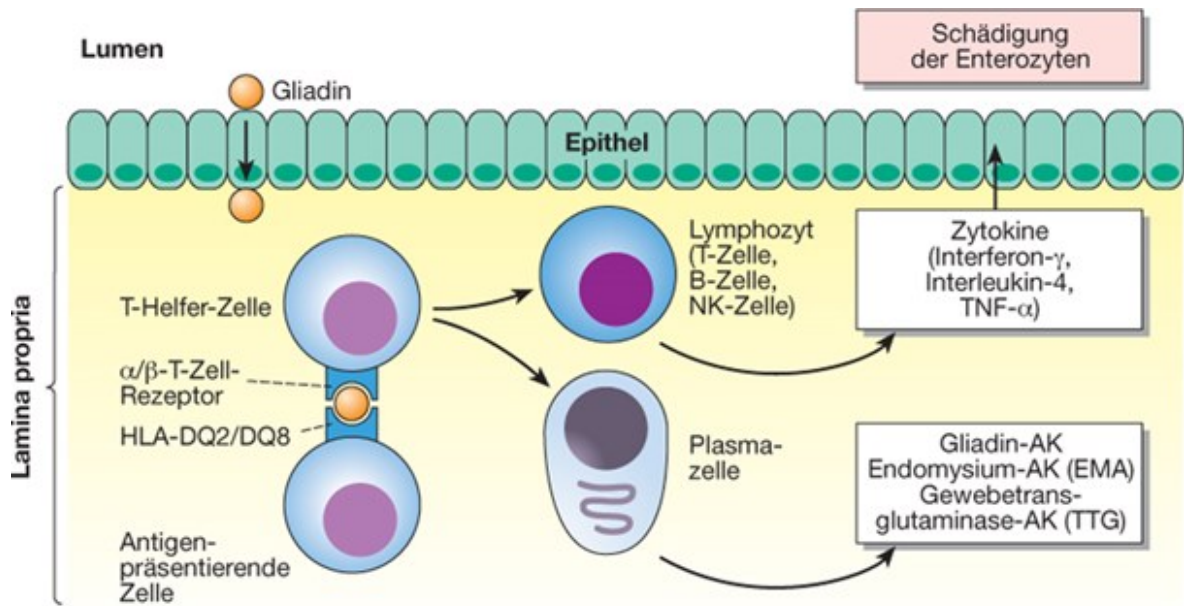
Abgesondertes, gegen Gliadin gerichtetes IgA könnte ein frustraner Versuch sein, ein schädigendes Antigen auszugrenzen, wobei Antikörper gegen Bindegewebe auf Zielantigene im Bindegewebe des Jejunums, des Reticulins, der Nabelschnur, und des Endomysiums abzielen könnten.<sup>172 173</sup>

Es wird vermutet, dass Gewebstransglutaminase (Protein-Glutamin  $\gamma$ -Glutamyltransferase) das ursprüngliche Ziel der Autoantikörper ist.<sup>15</sup> Was bei diesem Enzym, dessen Hauptfunktion die Quervernetzung von Glutaminresten ist, besonders auffällt, ist, dass Gliadin das bevorzugte Substrat in-vitro ist. Ungefähr 35% der Aminosäuren in Weizengliadin sind Glutaminreste.

Gewebstransglutaminase bildet einen Komplex mit Gliadin, welcher Gliadin-empfindlichen T-Zellen dabei helfen könnte, bei Gewebstransglutaminase-empfindlichen, aber inaktiven B-Zellen eine starke selbstgerichtete Antikörper-Antwort zu generieren.<sup>174</sup>

Es wird angenommen, dass Gliadin durch Transglutaminase verändert wird, und dadurch dessen Aufnahme und Verarbeitung durch Enterozyten erlaubt, was in weiterer Folge eine Gliadin-T-Zell-vermittelte Schädigung bewirkt.<sup>175</sup>

Gliadin-Antikörper kommen bei anderen intestinalen Pathologien vor, die Bindegewebs-Antikörper sind jedoch hoch spezifisch für Zöliakie.<sup>176</sup> Die humorale Antwort könnte eine Rolle bei einigen extraintestinalen Prozessen spielen, die bei Zöliakie beobachtet werden, einschließlich Hyposplenismus, IgA-Nephropathie, und Hypoparathyreoidismus.<sup>177</sup>



**Abbildung 1.** Pathogenese der Zöliakie<sup>178</sup>

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.

## 2.8 Formen der Zöliakie

Es existiert eine Klassifikation von Subphänotypen. Bei der **klassischen Zöliakie** dominieren die Symptome und Folgen der gastrointestinalen Malabsorption. Die Diagnose wird durch positive Zöliakie-spezifische Antikörper, einen Biopsienachweis villöser Atrophie, sowie die Besserung der Symptome nach glutenfreier Diät gesichert.

Die **silente Zöliakie** ist definiert durch die Anwesenheit jeweils positiver Zöliakie-spezifischer Antikörper, HLA- sowie Dünndarmbiopsiefunde, jedoch ohne ausreichende Zeichen einer klinischen Zöliakie.

Die **latente Zöliakie** ist definiert durch die Anwesenheit Zöliakie-spezifischer HLA, jedoch ohne Enteropathie, und zwar bei PatientInnen, welche bereits eine glutenabhängige Enteropathie in ihrem Leben durchgemacht haben. Die Dünndarmmukosa wird von den meisten PathologInnen als normal eingestuft. Klinische Symptome sowie spezifische Antikörper können vorliegen, müssen aber nicht auftreten.<sup>2</sup> Im Gegensatz zu PatientInnen mit einer potentiellen Zöliakie, hatten PatientInnen mit latenter Zöliakie in ihrem Leben zumindest einmal eine flache jejunale Mukosa, die sich durch eine glutenfreie Diät erholte. PatientInnen mit latenter Zöliakie sind oft symptomatisch. Weder hohe Titer an Gliadin-

Antikörpern noch mukosale Veränderungen sind obligate Anzeichen einer latenten Zöliakie, obwohl die Anwesenheit von erhöhten endomysialen Antikörpern wahrscheinlich der beste prädiktive Parameter für ein Fortschreiten der Erkrankung in Richtung villöser Atrophie ist.

Die **potentielle Zöliakie** zeichnet sich durch die Anwesenheit Zöliakie-spezifischer Antikörper und HLA aus, histologische Anomalitäten bei der Duodenalbiopsie liegen jedoch nicht vor. Symptome und Anzeichen können wie auch die später vorkommende Gluten-abhängige Enteropathie vorliegen oder auch nicht. Die Bezeichnung potentielle Zöliakie wurde für solche Fälle vorgeschlagen, die keine mit Zöliakie in Einklang zu bringende jejunale Schleimhaut haben, und auch noch nie gehabt haben, und dennoch immunologische Auffälligkeiten vergleichbar mit ZöliakiepatientInnen aufweisen.<sup>179</sup> Zu dieser Gruppe zählen häufig direkte Verwandte von PatientInnen mit Zöliakie.<sup>110</sup>

**Tabelle 11.** Formen der Zöliakie

Formen <sup>53</sup>	Klinik	Serologie	Histologie	Besserung durch glutenfreie Diät
Klassische (symptomatische) Zöliakie	+	+	+	+
Atypische Zöliakie	+(a)	+	+	+
Oligosymptomatische Zöliakie	(+)	+	+	+
Latente Zöliakie	(+)	-/+	-/+	+
Potentielle Zöliakie	(+)	-/+	-(b)	+(b)
Refraktäre Zöliakie (c)	+	+	+	-/+
Kollagene Zöliakie (c)	+	+	+(d)	-

+ deutlich vorhanden	(+) schwach vorhanden	+/- nicht vorhanden oder vorhanden	- fehlend
a) extraintestinale Symptome	b) Immunhistologie, Mukosabelastungstest	c) in der Regel Erwachsene (Z.n. längerfristiger Glutenzufuhr)	d) Kollagenschicht über 10 mm

## 2.9 Klinische Leitsymptome

Die Zöliakie ist eine Erkrankung des proximalen Dünndarms, welche bei einigen Individuen, vor allem bei schwerwiegender klinischer Ausprägung, den gesamten Dünndarm betreffen kann. Die proximale Lokalisation im Dünndarm resultiert oft in einer Malabsorption von Eisen, Folsäure, Calcium, und fettlöslichen Vitaminen mit dadurch resultierendem Eisenmangel, Folsäuremangel, und verminderter Knochendichte.<sup>180</sup> Diarrhoe, das häufigste Symptom bei der symptomatischen Zöliakie, ist überwiegend durch die Progression der Krankheit in den distalen Dünndarm verursacht.<sup>181</sup>

Wenn nur der proximale Dünndarm involviert ist, klagen die PatientInnen üblicherweise nicht über Diarrhoe, da der distale Dünndarm die Produkte der Fett- und Kohlenhydratverdauung kompensieren kann. Der Beginn der Zöliakie bei Erwachsenen kann graduell oder dramatisch verlaufen. Schwangerschaft, Reisedurchfall, Gastroenteritis oder gastrointestinale Operationen können als Auslöser für die Entwicklung der Symptome verantwortlich sein.

Bis in die frühen 2000er Jahre wurde angenommen, dass, obwohl Zöliakie in jedem Alter diagnostiziert werden kann, sie sich am häufigsten entweder in der frühen Kindheit (zwischen 9 und 24 Monaten) oder in der dritten bis vierten Lebensdekade bemerkbar macht.<sup>45 47 56 58 182</sup>

Im Laufe der letzten Jahre kam es zu einer Änderung des häufigsten Manifestationsalters, der frühen Säuglingszeit nach Einführung von Gluten, hin zum späteren Lebensalter. Die Inzidenz der Zöliakie scheint also mit zunehmendem Alter zu steigen.<sup>183</sup>

Säuglinge und junge Kinder präsentieren sich oft mit Diarrhoe, abdomineller Distension sowie Gedeihstörungen. Erbrechen, Reizbarkeit, Anorexie und Verstopfung sind jedoch ebenfalls verbreitet.<sup>184</sup> Ältere Kinder präsentieren sich auch mit extraintestinalen Manifestationen, Minderwuchs, neurologischen Symptomen oder Anämie, wobei diese Symptome in jedem Alter auftreten können.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Vielzahl an Symptomen, bei denen an Zöliakie gedacht werden sollte.

**Tabelle 12.** Symptome bei PatientInnen mit Zöliakie

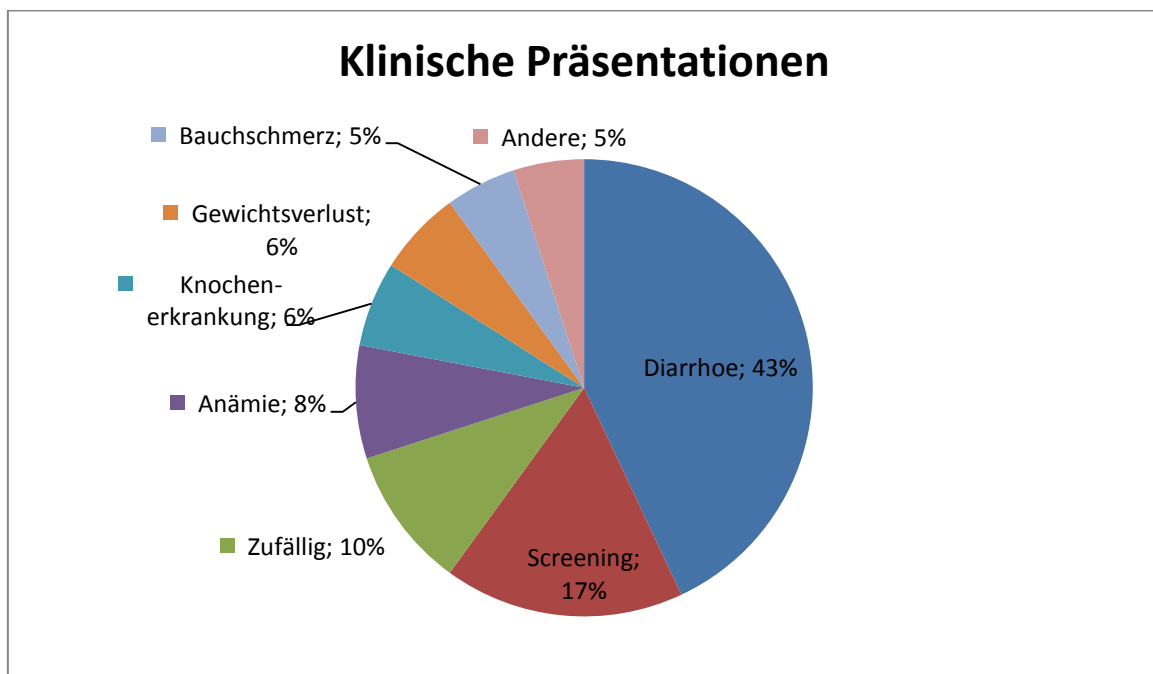
Symptom	Studienpopulation	Prozent an PatientInnen mit Zöliakie
Eisenmangel	Kinder <sup>185</sup> und Erwachsene, Erwachsene <sup>119</sup>	3 - 12 5 - 8.5
Andere oder unspezifische Anämie	Kinder und Erwachsene <sup>186</sup>	22
Diarrhoe	Kinder	70-75
Gewichtsverlust	Kinder und Erwachsene <sup>187</sup>	44-60
Wachstumsrückstand	Erwachsene <sup>188</sup>	26
Anorexie	Kinder <sup>187</sup> Kinder und Erwachsene <sup>185</sup>	8 26 - 35
Erbrechen	Kinder <sup>187</sup>	26 - 33
geringeres Geburtsgewicht	Erwachsene <sup>188</sup>	36
Flatulenz	Kinder und Erwachsene <sup>189</sup>	5
Dermatitis herpetiformis	Erwachsene <sup>190</sup>	10
Osteoporose	Erwachsene <sup>191 192</sup>	5
Infertilität	Erwachsene <sup>193</sup>	3
Karzinome	Erwachsene <sup>188</sup>	10
Autoimmunkrankheiten	Erwachsene <sup>188</sup>	25

Multivariate Analysen zeigten, dass Minderwuchs und verringerte Fertilität mit der Dauer der Symptome vor der Diagnose korrelierten; Osteoporose und Krebs korrelierten mit dem Alter. Die Prävalenz von Autoimmunkrankheiten war ohne Bezug zum frühen Beginn der Symptome oder der Verspätung in der Diagnose. Das Versäumnis der Diagnose einer Zöliakie bei symptomatischen Kindern könnte zu Minderwuchs und einer niedrigeren weiblichen Fruchtbarkeit und zu Fehlgeburten führen.<sup>188 194</sup> Es zeigte sich keine erhöhte Mortalität bei PatientInnen, die ihre Diagnose in der Kindheit erhielten.<sup>195</sup>

Trotz Berichten über PatientInnen mit nicht-diarrhöischen Symptomen aus den 1970er- und 1980er-Jahren<sup>196 197</sup> wurde die Diagnose der Zöliakie üblicherweise nicht bedacht, sofern es nicht zu Durchfall kam. Dadurch verblieb der/die PatientIn mit Durchfall die häufigste Art der Präsentation.<sup>198</sup> Nach wie vor leiden manche erwachsene PatientInnen lange an Symptomen (im Durchschnitt 11 Jahre)<sup>198</sup> und es kommt häufig zu einer Verzögerung bis zum Zeitpunkt der Diagnose. Es wird angenommen, dass diese Verzögerung eher durch die ärztlichen

Fehldiagnosen (wie Reizdarmsyndrom) als durch PatientInnen verursacht wird, die sehr spät ärztliche Betreuung suchen.<sup>199 200</sup>

Die Verfügbarkeit serologischer Tests und aktiven case-findings sensibilisierte bezüglich veränderter Präsentationen bei Zöliakie.<sup>41</sup> Abbildung 2 zeigt die Leitsymptome von 170 Personen mit Biopsie-verifizierter Zöliakie, welche seit der Einführung von serologischen Tests zwischen 1993 und 2000 diagnostiziert wurden.<sup>201</sup> Das häufigste Symptom bei der ersten Präsentation war Diarrhoe, obwohl weniger als die Hälfte der PatientInnen davon berichteten. Die zweitgrößte Gruppe war diejenige, die nach dem Screening von Verwandten ersten Grades betroffener Individuen diagnostiziert wurde. Auch extra-intestinale Symptome, wie Knochenerkrankungen oder Anämie, wurden bei nicht wenigen der Betroffenen festgestellt.



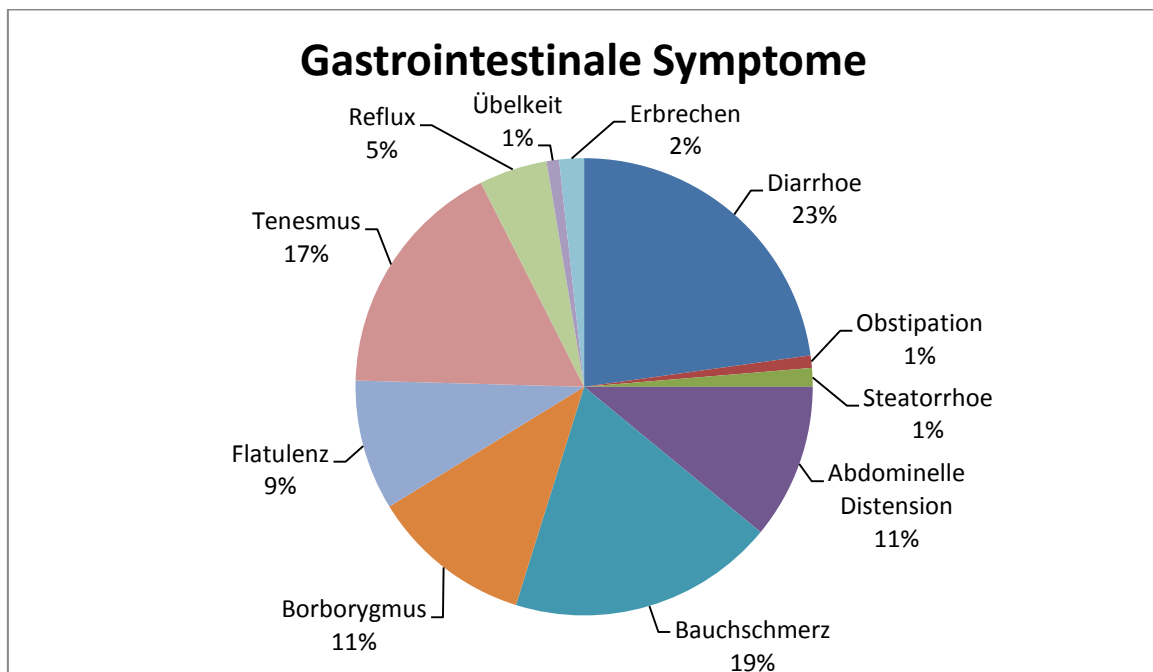
**Abbildung 2.** Präsentations-Symptome bei 170 ZöliakiepatientInnen<sup>180</sup>

Die präsentierenden Symptome sind die Leitsymptome oder Hinweise, die zur Diagnose der Zöliakie geführt haben. „Knochenerkrankung“ bezieht sich auf die Evaluation für niedrige Knochendichte. „Zufällig“ bezieht sich auf villöse Atrophie, welche während einer Endoskopie aufgrund von nicht-Zöliakie-assoziierten Symptomen entdeckt wurde.<sup>201</sup> Screening: durch Screening von Verwandten 1. Grades diagnostizierte Zöliakie.

### 2.9.1 Gastrointestinale Symptome

Obwohl das „klassische“ gastrointestinale Malabsorptions-Syndrom durch Diarrhoe, Steatorrhoe, Gewichtsverlust, Müdigkeit, und Anämie charakterisiert ist, sind diese schweren Fälle gar nicht so häufig. Die meisten PatientInnen klagen über eine mildere Ausprägung der Symptome, wie abdominelles Unwohlsein, Blähungen, Verdauungsstörungen, oder nicht-gastrointestinale Symptome (oder auch keine Symptome).<sup>45 47 58 182</sup>

Bei einer Untersuchung von 264 ZöliakiepatientInnen (86 Männer, 178 Frauen, Durchschnittsalter 44,9 Jahre) waren gastrointestinale Beschwerden (28.4%) am häufigsten.<sup>44</sup> Bei der genaueren Betrachtung der gastrointestinalen Beschwerden gab es viele PatientInnen mit normalerweise nicht auf Malabsorption zurückzuführenden Beschwerden. (Abbildung 3)



**Abbildung 3.** Gastrointestinale Symptome bei Kindern und Erwachsenen mit „klassischer“ Zöliakie (n=75)<sup>44</sup>

### 2.9.2 Nicht-gastrointestinale Symptome

Seit der Erstbeschreibung der Zöliakie scheinen sich die klinischen Manifestationen zu ändern, mit einer zunehmenden Anzahl an Betroffenen, die aufgrund einer Anämie und/oder nicht-klassischen Symptomen diagnostiziert werden.<sup>36 42 44 186 201</sup>

Extra-intestinale Manifestationen können das klinische Bild dominieren, sie können aber auch die einzigen Symptome sein.<sup>202</sup>

Obwohl bestimmte extraintestinale Symptome, wie Kleinwüchsigkeit bei Kindern, oder Infertilität bei Erwachsenen, in der jeweiligen Gruppe gehäuft beobachtet werden, ist die Grenze der Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen nicht genau definiert. Häufig kommt es schon im Kindesalter zu einer Verschiebung der Symptome zu extraintestinalen Symptomen. Gewisse Manifestationen, wie neurologische Symptome, können in jedem Alter auftreten. Tabelle 15 zeigt die auffälligsten Unterschiede von vorwiegend extraintestinalen Symptomen bei Kindern und Erwachsenen.

**Tabelle 13.** Unterschiede von Symptomen bei Green et al.<sup>180</sup>

<b>Kinder</b>	<b>Erwachsene</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleinwüchsigkeit</li> <li>• Anämie</li> <li>• Neurologische Symptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis herpetiformis</li> <li>• Anämie</li> <li>• Verminderte Knochendichte</li> <li>• Infertilität</li> <li>• Reizdarmsyndrom (IBS)</li> <li>• Ösophagus Reflux</li> <li>• Dyspepsie</li> <li>• Neurologische Symptome</li> <li>• Autoimmunerkrankungen</li> </ul>

Ein mit Zöliakie stark assoziiertes Krankheitsbild ist Dermatitis herpetiformis,<sup>203</sup> ein intensiv juckender vesikulärer Ausschlag, der auf dem gesamten Körper, vor allem aber an den Streckseiten der Extremitäten (Knie und Ellbogen) und der Kopfhaut, vorkommt. Etwas weniger als 10 Prozent erwachsener PatientInnen mit Zöliakie leiden unter Dermatitis herpetiformis, hingegen leiden beinahe alle PatientInnen mit Dermatitis herpetiformis an Zöliakie.<sup>190</sup>

Auch bei Kindern und Jugendlichen wird Dermatitis herpetiformis beobachtet, wobei ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Dünndarmmukosaschädigung und dem Alter bei Krankheitsbeginn festgestellt werden konnte.<sup>204</sup>

### 2.9.3 Kleinwüchsigkeit

Kleinwüchsigkeit im Kindesalter gehört (in älteren Studien) zu den häufigsten Zeichen einer zugrundeliegenden Krankheit, z. B. einer Zöliakie. Bei Untersuchungen von Kindern mit Kleinwüchsigkeit zeigte sich eine Zöliakieprävalenz zwischen 2 und 59%, je nach Untersuchungsmethode. (Tabelle 14).

Kinder, bei denen endokrine Ursachen für die Kleinwüchsigkeit exkludiert worden sind, zeigten eine Prävalenz zwischen 18.6 und 59.1%. Kinder ohne vorherige Untersuchungen und ohne gastrointestinale Symptome hatten eine Zöliakie-Prävalenz von 1.7-8.3%

**Tabelle 14.** Anteil an Zöliakie bei Kindern mit Kleinwüchsigkeit

Land, Autor	Studienpopulation	Studientyp (Evidenzlevel)	Ergebnisse	Sonstiges
USA, Rossi et al (1993) <sup>205</sup>	117 Kinder ( 2–17 Jahre) mit Größe>2SD unter Durchschnitt; 57 diagnostiziert mit STH-Mangel. Kinder waren alle euthyreot	Prospektive Kohorten Studie (Level 2b)	<b>1.7% (2/117)</b> der Kinder hatten biopsieverifizierte Zöliakie; es zeigte sich eine Assoziation zwischen idiopathischer Kleinwüchsigkeit und Zöliakie	Diagnose der Zöliakie nicht entsprechend ESPGHAN Kriterien
Italien, Cacciari et al. (1985) <sup>206</sup>	108 Kinder (2.8–16.7 Jahre) mit Größe unter der dritten Perzentile und ohne gastrointestinale Symptome	Prospektive Kohorten Studie (Level 1b/2b)	<b>8.3% (9/108)</b> PatientInnen mit Zöliakie diagnostiziert	Diagnose der Zöliakie nicht entsprechend ESPGHAN Kriterien
Spanien, de Lecea et al. (1996) <sup>207</sup>	118 Kinder (11 Monate - 14 Jahre), mit Größe unter der dritten Perzentile; Voruntersuchungen (Absorption, hormonelle und genetische Studien, Schweißtest, Röntgen für Knochenalter, Serum IgA, AGA)	Prospektive Kohortenstudie (Level 2b)	<b>18.6% (22/118)</b> der Kinder mit Minderwuchs hatten biopsieverifizierte Zöliakie	Zahlen nicht genau verständlich; Diagnose der Zöliakie nicht entsprechend ESPGHAN Kriterien
Italien, Bonamico et al. (1992) <sup>208</sup>	49 Kinder (dA 112 Monate) mit Größe unter der dritten Perzentile und ohne gastrointestinale Symptome. PatientInnen ohne somatische, kardiologische, renale oder chromosomale Störungen	Prospektive Kohortenstudie (Level 1b)	<b>59.1% (29/49)</b> der Kinder mit Minderwuchs hatten biopsieverifizierte Zöliakie	Diagnose der Zöliakie entsprechend ESPGHAN Kriterien

#### 2.9.4 Osteoporose bei Zöliakie

Metabolische Knochenerkrankungen gehören bei Erwachsenen zu den häufigen Symptomen einer Zöliakie und sind mit frühzeitigen osteoporotischen Frakturen assoziiert.<sup>209</sup>

Frühere Studien über metabolische Knochenerkrankungen bei Zöliakie zeigten, dass Osteomalazie, Tetanie, und Knochenbrüche zu auf Zöliakie hinweisenden Symptomen zählen, besonders wenn die Malabsorption stark ausgeprägt ist.<sup>210 211</sup> Solch eine gravierende Malabsorption ist jedoch in der modernen klinischen Praxis selten zu finden, die Zöliakie präsentiert sich meistens mit milden Fehlernährungssymptomen, zum Beispiel dem Eisenmangel.<sup>197</sup>

Bei Erwachsenen gab es zahlreiche Berichte über eine verminderte Knochenmineraldichte bei Zöliakie.<sup>192 212 213 214 215 216 217 218 219 220</sup> Diese Studien weisen darauf hin, dass Osteopenie bei diesen PatientInnen verbreitet ist, und dass das Ausmaß der Verminderung einer Mineraldichte auf die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen hindeutet, trotz einer adäquaten Behandlung mit glutenfreier Diät. McFarlane et al. berichten, dass eine Behandlung der PatientInnen mit einer glutenfreien Diät wahrscheinlich vor einem weiteren Verlust an Knochenmasse schützt, und in den Anfangsstadien mit einer Zunahme an Knochenmineraldichte assoziiert ist.<sup>192</sup> Es wird vermutet, dass eine glutenfreie Diät die Knochenmineraldichte verbessert, jedoch nicht auf normale Werte zurückführt. Unbehandelte Zöliakie-PatientInnen sind charakterisiert durch hohe Werte an 1,25-Vitamin D und einen erhöhten Knochenumsatz, verursacht durch die Erhöhung von Parathormonwerten.<sup>216</sup> Es wird vorgeschlagen, Zöliakie der Liste der Indikationen für eine Knochendensitometrie hinzuzufügen, um das individuelle Risiko von Osteoporose-assoziierten Knochenbrüchen zu ermitteln.<sup>218</sup>

Eine verminderte Knochenmineralisation tritt bei asymptomatischen PatientInnen auf, bevor andere Symptome evident werden. Nur die frühe Diagnose und Behandlung der Zöliakie kann eine Verschlechterung der Knochenstruktur verhindern.<sup>219</sup>

#### 2.9.5 Neurologische Symptome

Als Folge einer Malabsorption bestimmter Vitamine (Vitamin B 12, D und E) kann es zu neurologischen Symptomen kommen, wobei berichtet wurde, dass diese auch ohne Malabsorption auftreten können.<sup>221</sup> Zu den Symptomen zählen bei den betroffenen PatientInnen periphere Neuropathie,<sup>222</sup> Ataxie,<sup>223</sup> oder Epilepsie mit häufig okzipitalen Kalzifikationen.<sup>224</sup>

Kopfschmerzen werden bei zahlreichen Kindern beobachtet und werden zu den typischen Symptomen gezählt.<sup>225</sup> Auch Migräneattacken treten bei Kindern mit Zöliakie gehäuft auf.<sup>226</sup>

Hadjivassiliou beschrieb 9 Personen, die unter neurologischen Dysfunktionen litten, wobei zirkulierende Gliadin-Antikörper und eine durch eine Duodenalbiopsie verifizierte Zöliakie gefunden wurden.<sup>227</sup> Es bestanden nur minimale oder auch keine gastrointestinalen Beschwerden.

**Tabelle 15.** Zöliakie bei neurologischen Dysfunktionen unbekanntem Ursprungs<sup>227</sup>

<b>neurologische Dysfunktion</b>	<b>Anzahl</b>	<b>AGA positiv</b>	<b>unspezifische Duodenitis</b>	<b>Zöliakie biopsieverifiziert</b>
Ataxie	25			
Periphere Neuropathie	20			
Mononeuritis Multiplex	5			
Myopathie	4			
Motorische Neuropathie	3			
Myelopathie	2			
Gesamt	59	30/53	10/26	9/26

### 2.9.6 Psychiatrische Symptome

Psychiatrische Symptome konnten bei ZöliakiepatientInnen ebenfalls festgestellt werden.<sup>48</sup>  
<sup>228</sup> <sup>229</sup> Depressive Symptome präsentieren sich häufig bei Erwachsenen mit Zöliakie, unabhängig von Behandlung und Alter bei Diagnosestellung.<sup>228</sup> In einigen Fällen verbesserten sich depressive Symptome rasch nach der Einführung einer glutenfreien Diät.<sup>230</sup>

Die Prävalenz von schweren mentalen und Verhaltensstörungen bei unbehandelter Zöliakie ist unbekannt, jedoch wurde publiziert, dass psychiatrische Behandlungen vor der Diagnose einer Zöliakie bei 21% (9 von 42) von letztlich mit Zöliakie diagnostizierten Erwachsenen erfolgten, im Vergleich zu 5% (2 von 42) in einer Kontrollgruppe.<sup>229</sup>

Eine italienische Studie zur Prävalenz von Zöliakie bei erwachsenen psychiatrischen PatientInnen im nichtstationären Bereich<sup>231</sup> zeigte mit 1:140 beinahe dieselbe Prävalenz wie in der finnischen Bevölkerung (1:130), jeweils ähnliche Screeningmethoden (ELISA für tTGA, Serum IgA, IgG-EMA bei einem Fall von IgA-Mangel und Biopsie) nutzend.<sup>46</sup>

## 2.9.7 Seltenerere Symptome

Andere weniger verbreitete Manifestationen inkludieren die aphtöse Stomatitis<sup>232</sup>, Alopezie<sup>233</sup>, Arthritis<sup>234</sup>, Zahnschmelzdefekte<sup>235</sup>, und erhöhte Transferasen-Werte<sup>236</sup>.

## 2.10 Assoziationen

In Assoziation mit Zöliakie wurde eine Vielzahl an Störungen gefunden, die Mehrheit davon waren Zufallsereignisse.<sup>237</sup>

Typ-1-Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Bindegewebserkrankungen und einige andere Erkrankungen mit möglicher autoimmunologischer Ätiologie treten jedoch mehr als zufällig gehäuft auf (siehe Tabelle 16). Typ-1-Diabetes ist die häufigste und am besten untersuchte Kondition.<sup>238 239</sup> Es zeigte sich zudem ein vermehrtes Auftreten von Sjögren-Syndrom.<sup>237</sup>

**Tabelle 16.** Assoziationen bei Zöliakie

<b>Störungen</b>	<b>ZöliakiepatientInnen</b> (n=335)	<b>Kontrollgruppe</b>
Endokrine Störungen	11.9%	4.3%
Typ-1-Diabetes	5.4%	1.5%
Bindegewebsstörungen	7.2%	2.7%
Sjögren-Syndrom	3.3%	0.3%
Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	5.4%	2.7%
Asthma	3.6%	3.6%

Die erhöhte Prävalenz von Zöliakie bei Typ-1-Diabetikern kann teilweise durch die Präsenz der häufigen HLA-Marker B8 und DR3<sup>240 241 242</sup> sowie DQB1\*0201 Allele, welche ein spezielles Heterodimer kodieren,<sup>243 244</sup> erklärt werden. Es wurde empfohlen, bei PatientInnen mit Typ-1-Diabetes die Antikörper auf TG jährlich zu überprüfen.<sup>245</sup>

Es ist ebenfalls interessant, dass mit Diabetes verwandte Antikörper bei einem Viertel der ZöliakiepatientInnen präsent sind und die Betroffenen dadurch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes haben können.<sup>246</sup>

Eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2002 zeigt eine beinahe 20-mal höhere Prävalenz (6.2%) an Zöliakie bei Typ-1-Diabetikern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.<sup>247</sup> 60% der Fälle waren bei Beginn von Diabetes bereits vorhanden, meist unentdeckt, zusätzlich entwickelten 40% der PatientInnen wenige Jahre nach dem Beginn von Diabetes eine Zöliakie. Regelmäßige Screenings auf Zöliakie sind nach Manifestation eines Diabetes Typ-1 empfohlen, auch bei einem Ausbleiben klinischer Symptome.<sup>247</sup>

Zöliakie ist bei Erwachsenen mit einigen Komplikationen assoziiert; die schwerwiegendste ist das Lymphom.<sup>48 248</sup> Es wurde bewiesen, dass eine strikte glutenfreie Diät, die für zumindest 5 Jahre eingehalten wurde, vor der Entwicklung dieser Malignität schützt.<sup>48</sup> Berichte über Lymphome bei Kindern sind sehr selten,<sup>249</sup> jedoch deuten Ergebnisse aus einer neueren Studie darauf hin, dass die Gesamtzahl der malignen Erkrankungen bei Kindern mit Zöliakie höher sein könnten.<sup>249</sup>

Bei einigen Erwachsenen führte der Beginn des Lymphoms auch zur Diagnose der Zöliakie, davor war Zöliakie latent oder silent.<sup>250</sup>

Von den autoimmunen Endokrinopathien zeigt Morbus Addison die stärkste Assoziation mit Zöliakie. Dies ist aufgrund des ähnlichen genetischen Hintergrunds wahrscheinlich, obwohl auch eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Gluten-Exposition und Autoimmunität bestehen könnte.<sup>251</sup>

Anders als angenommen zeigte sich bei PatientInnen mit Dyspepsie im Vergleich zur Allgemeinpopulation keine erhöhte Zöliakie-Prävalenz. Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie keine erhöhte Prävalenz von Zöliakie bei Frauen.<sup>252</sup>

PatientInnen mit IgA-Mangel sind zu 10% von der Krankheit betroffen.<sup>253</sup>

Dermatitis herpetiformis verdient eine spezielle Erwähnung, denn sie kann mit dem juckenden, bläschenbildenden Ausschlag zu den extraintestinalen Manifestationen der Gluten-sensitiven Enteropathie gezählt werden.<sup>190</sup>

Des Weiteren gibt es Assoziationen bei PatientInnen mit Down-Syndrom (4 - 5%)<sup>254 239</sup> sowie Turner-Syndrom.<sup>255</sup> An Zöliakie sollte des Weiteren gedacht werden bei unklarem Folsäure-, Eisen<sup>256</sup>,- oder B12-Mangel<sup>257</sup>, reduziertem Serumalbumin, primärer biliärer Zirrhose<sup>258</sup>, Osteoporose<sup>259</sup> und Osteomalazie mit Ermüdungsfrakturen<sup>260</sup>.

## 2.11 Unterschiede und Gemeinsamkeiten bei Kindern und Erwachsenen

Klinische Manifestationen, histologische Veränderungen, serologische Befunde und die Antwort auf eine glutenfreie Diät sind ähnlich. Unterschiede gibt es in der Epidemiologie, der Art der klinischen Präsentation, den Begleiterkrankungen, den Komplikationen und der Assoziation mit Adipositas.<sup>261 262 263</sup>

Zöliakie wird zwei- bis fünfmal häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen entdeckt.<sup>106 107</sup>

Die klassische Zöliakie mit gastrointestinalen Symptomen ist häufiger bei Kindern, während bei Erwachsenen die atypische Zöliakie überwiegt. Es wird angenommen, dass ein genetisches Phänomen (doppelte Dosis an DQA1\*0501, DQB1\*0201 Genen) für diesen Unterschied verantwortlich ist.<sup>264</sup>

Koexistierende Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 1, Sjögren-Syndrom und Dermatitis herpetiformis sind häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern (42% vs. 5%). Die Assoziation von Übergewicht/Adipositas und Zöliakie ist bei Erwachsenen stärker als bei Kindern (22.5% vs. 14%).<sup>265 266</sup>

Neben schlechter Therapieadhärenz wird angenommen, dass Pankreasinsuffizienz, bakterielle Überwucherung, Laktoseintoleranz, Reizdarmsyndrom, lymphozytäre Kolitis und mikroskopische Kolitis für die nicht auf Diät ansprechende Zöliakie bei Erwachsenen, jedoch nicht bei Kindern, verantwortlich sind.<sup>267 268 269</sup>

Komplikationen wie die refraktäre Sprue und Dünndarm-Neoplasien werden fast ausschließlich bei Erwachsenen beobachtet.<sup>270 271</sup> Die aktuellen diagnostischen Kriterien (modifiziert nach ESPGHAN)<sup>2</sup> sind für die Diagnose der Zöliakie bei Erwachsenen nicht geeignet, da die Mehrheit der Fälle entweder atypische oder subklinische Fälle sind. Diese PatientInnen werden vorwiegend durch Massenscreenings oder aufgrund ihrer Verwandtschaft erfasst.

## 2.12 Spätkomplikationen der Zöliakie

Bleibt die Zöliakie unbehandelt, so kann das sehr selten schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben. Eine follow-up Studie aus England zeigte ein zweifach erhöhtes relatives Risiko für Krebs, aufgrund des relativen Risikos für Malignome des Mund- und Rachenraums und des Ösophagus sowie für non-Hodkin-Lymphom.<sup>248</sup> Die Ergebnisse zeigten, dass ZöliakiepatientInnen, die eine Gluten-freie Diät für 5 Jahre oder mehr einhielten, kein erhöhtes Krebsrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten. Das Risiko erhöhte sich jedoch bei jenen, die eine reduzierte Gluten-Diät oder normale glutenhaltige Diät einhielten.

Eine früh beendete Glutenexposition bei PatientInnen mit Zöliakie verhindert die Komplikationen einer langanhaltenden Krankheit und verringert die Inzidenz von gastrointestinalen Malignitäten, welche ansonsten mit einer höheren Inzidenz als erwartet bei ZöliakiepatientInnen auftreten.<sup>195 248</sup>

**Tabelle 17.** Relatives Risiko (RR) für Spätkomplikationen

Malignome des Mund- und Rachenraums	RR = 9.7	p<0.001	CI = 2.0-28.3
Ösophagus-Karzinom	RR = 12.3	p<0.001	CI = 2.5-36.5
Non-Hodkin-Lymphom	RR = 42.7	p<0.001	CI = 19.6-81.4
Mund,- Pharynx,- oder Ösophagus-Karzinom	RR = 22.7	p<0.001	
Lymphome	RR = 77.8	p<0 001	

(p)-Signifikanzwert, (CI)-Konfidenzintervall

## 2.13 Diagnostik der Zöliakie

Zur Diagnosestellung haben die revidierten ESPGHAN-Kriterien aus dem Jahr 1990 heute noch Gültigkeit:

1. Serologisches Screening: Gliadin-Antikörper, Endomysium-Antikörper, Gewebstransglutaminase-Antikörper
2. Histologische Befunde durch Dünndarmbiopsie: die Schleimhautveränderungen werden nach den Marsh-Kriterien<sup>272</sup> beurteilt.
3. Deutliche Besserung der klinischen Symptomatik unter einer glutenfreien Diät .
4. Ausschluss anderer klinischer Probleme, deren Symptome dem klinischen Bild der Zöliakie ähneln.

- Revidierte ESPGHAN-Kriterien für die Diagnose einer Zöliakie (London 1990)

Kontrollbiopsie: - bei fraglichem Erfolg der glutenfreien Diät

Glutenbelastung + Biopsie: - bei Diagnoseproblemen

### 2.13.1 Dünndarmbiopsie

Die Entnahme von Dünndarmbiopsien via Ösophagogastroduodenoskopie dient neben der endoskopischen der histologischen Schleimhaut-Beurteilung. Sie ist der diagnostische Goldstandard, und wird unter Gluten-Exposition durchgeführt. Makroskopisch zeigt sich typischerweise ein Verlust der Kerckring-Falten, ein Mosaikmuster sowie "Scalloping", einer Furchung der Schleimhaut.

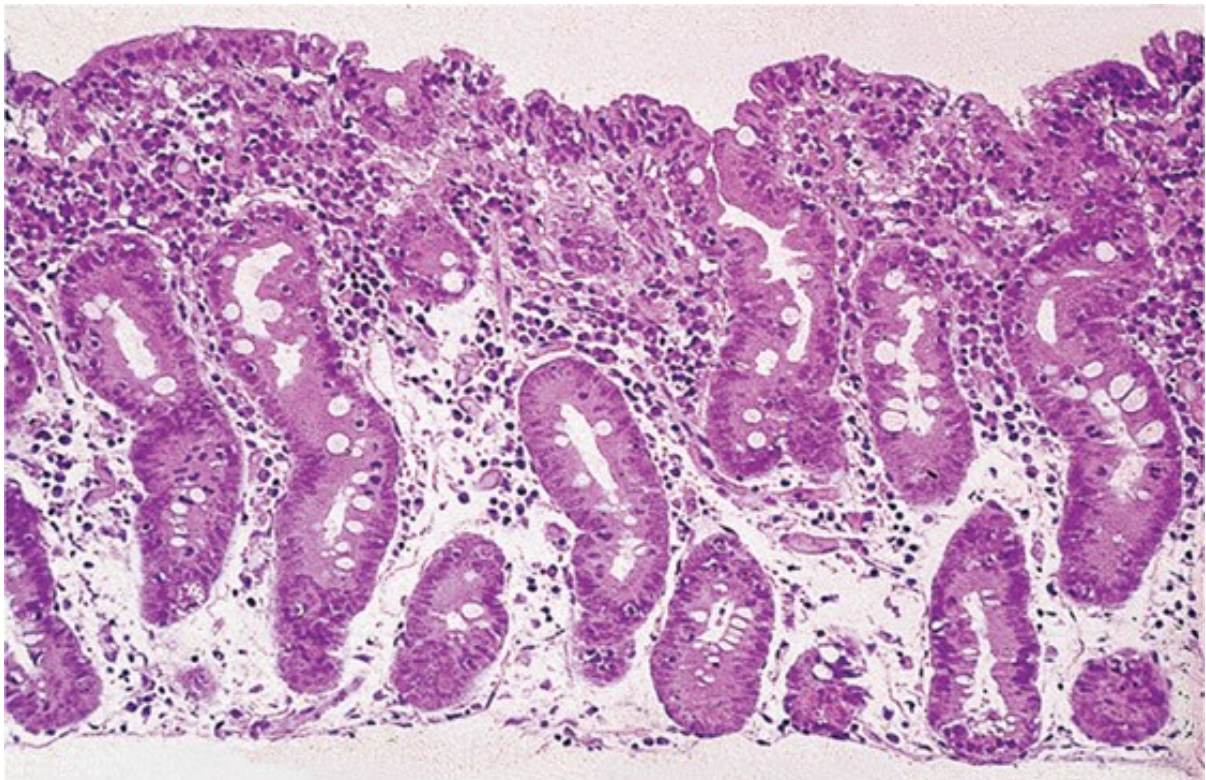
Zöliakietypische histologische Veränderungen<sup>154</sup> umfassen die partielle oder komplette villöse Atrophie, Kryptenhyperplasie, und vermehrte intraepitheliale Lymphozyten.

Basierend auf der dynamischen Entwicklung der intestinalen Läsionen und der Frequenz an milden Läsionen wurde von Marsh 1992 eine vierstufige Klassifikation zur Diagnosestellung und Beurteilung der Verbesserung in Antwort auf eine glutenfreie Diät vorgeschlagen.<sup>272</sup>

Zu diesem Zeitpunkt wurde auch empfohlen, zumindest 3 Biopsien aus distalem Duodenum bzw. proximalem Jejunum zu entnehmen, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden.<sup>273</sup>

**Tabelle 18.** Die Marsh-Klassifikation der histologischen Veränderungen

Typ 0	prä-infiltratives Stadium	normale Schleimhaut
Typ 1	infiltratives Stadium	vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 30 Lymphozyten pro 100 Enterozyten)
Typ 2	hyperplastische Läsionen	Typ 1+ hyperplastische Krypten
Typ 3	destruktive Läsionen	Typ 2 + variabler Grad an Zottenatrophie Typ 3a (geringgradige Zottenatrophie) Typ 3b (hochgradige Zottenatrophie) Typ 3c (totale Zottenatrophie)
Typ 4	hypoplastische Läsionen	totale Zottenatrophie mit Kryptenhypoplasie



**Abbildung 4.** Zöliakie Marsh-Typ 3c<sup>178</sup>

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-Färbung, Vergrößerung 40-fach.

### 2.13.2 Serologische Diagnostik

Die serologischen Untersuchungen sind seit ihrer Einführung ein wichtiger Bestandteil der Zöliakiediagnostik. Sie finden Verwendung bei der Diagnosestellung, vor allem bei der erwünschten Frühdiagnostik, und bei Screeninguntersuchungen, um eine Indikation zur Biopsie zu stellen, sowie im Verlauf der Krankheit zur Kontrolle des Ansprechens auf die Diät. Für die Durchführung eines serologischen Screenings stehen inzwischen eine Vielzahl an Antikörpertests zur Verfügung. Diese unterscheiden sich maßgeblich in ihrer Zuverlässigkeit, der breiten Anwendbarkeit, sowie in ihren Kosten.

#### 2.13.2.1 Antigliadin-Antikörper

Bei dem – historisch gesehen – ersten serologischen Testverfahren für Zöliakie werden Antikörper gegen Gliadin vom IgA- und IgG-Typ bestimmt. In der Probe vorhandene Antigliadin-Antikörper binden dabei an das Antigen, worauf der gebundene Antikörper durch einen Kaninchen-anti-IgG Peroxidase-markierten Antikörper mittels ELISA quantitativ nachgewiesen werden kann.

Die Vorteile von IgA- und IgG-Antigliadin-Antikörper-Tests liegen in der leichten Verfügbarkeit sowie im niedrigen Preis.<sup>61</sup> Die Antikörper sind jedoch relativ unspezifisch und können bei vielen gastrointestinalen Erkrankungen erhöht sein. Im Alter kommt es durch diätetische Antigene zu einer physiologischen Antigliadin-Antikörperproduktion, die bei vielen Erwachsenen nachgewiesen werden kann.<sup>274</sup> AGA sind bei 4% gesunder Kinder und Erwachsener nachweisbar, verschwinden aber in der Hälfte der Fälle wieder.<sup>275</sup> Können AGA nicht nachgewiesen werden, lässt sich die Diagnose der Zöliakie jedoch infrage stellen.

**Tabelle 19.** Antigliadin-Antikörper im Vergleich

	Anzahl	IFL-ARA	IFL-AGA	ELISA-AGA
Kinder, unbehandelt, neu diagnostiziert	24	50%	100%	100%
Kinder, nach Gluten-Belastungstest verifiziert	11	64%	91%	91%
Kinder nach 1 Jahr glutenfreier Diät	22	-	14%	18%
Erwachsene, unbehandelt	12	75%	92%	92%
Erwachsene nach 1 Jahr glutenfreier Diät	4	-	4	50%

Sowohl bei der Immunfluoreszenz- als auch bei der micro-ELISA-Methode zeigten sich AGA sensitiver als Antiretikulin-Antikörper, welche bei nur 50% derselben PatientInnengruppe gefunden wurden.<sup>276</sup>

Neuere Tests haben die Verwendung von Antigliadin-Antikörper-Tests verdrängt, welche trotz gewissem Nutzen eine deutlich minderwertigere diagnostische Genauigkeit mit einer Sensitivität von nur bis zu 76% gezeigt haben.<sup>277 278</sup>

### 2.13.2.2 Antiretikulin-Antikörper

Retikulinfasern sind spezielle Fasern, die das Bindegewebe von anderen Geweben abgrenzen. Die Fasern bestehen unter anderem aus Kollagen Typ III, Fibronektin und Mannose.

Die Antikörper können durch Immunfluoreszenz bei Personen mit Zöliakie und Dermatitis herpetiformis nachgewiesen werden.

Wegen ihrer niedrigen Sensitivität waren die Antiretikulin Antikörper in der serologischen Diagnostik nur eingeschränkt nutzbar. Es wurden bei aktiver Zöliakie im Kindes- und Erwachsenenalter nur bei 36% bis 78% der PatientInnen Antiretikulin-Antikörper gefunden.<sup>13</sup>

**Tabelle 20.** Häufung von Antiretikulin-Antikörpern bei PatientInnen mit Zöliakie

Studie, Jahr	AK positiv	Population
Seah, Fry, 1971 <sup>13</sup>	38% von 101 30 (59%) von 51 8 (16%) von 50	Erwachsene bei normaler Diät bei glutenfreier Diät
Seah, Fry, 1971	27 (59%) von 46 22 (85%) von 26 5 (25%) von 20	Kinder bei normaler Diät bei glutenfreier Diät
Alp, Wright, 1971 <sup>279</sup>	54% von 71	Kinder mit Zöliakie
Brown, Ferguson, 1973 <sup>280</sup>	32 (67%) von 48 7 von 48 in Kontrollgruppe	Kinder mit Zöliakie
Rizzetto, Doniach, 1973 <sup>281</sup>	44 (88%) von 50	unbekannt
Stevens, Lloyd, 1975 <sup>121</sup>	36 (75%) von 48 0 von 17	Erwachsene bei normaler Diät bei glutenfreier Diät
Ghedira, 2001 <sup>282</sup>	14 (93%) von 15 0 von 13	Kinder bei normaler Diät bei glutenfreier Diät

Tabelle 20 und Tabelle 21 geben Hinweise auf die Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Antiretikulin-Antikörper. Tabelle 21 zeigt die Antiretikulin-Antikörper im Vergleich mit AGA und AEA.

**Tabelle 21.** Antiretikulin-Antikörper im Vergleich mit AGA und EMA

<b>Methode</b> (n=120)	<b>IgA-AGA</b> ELISA	<b>IgA-AEA</b> IFL auf HNS	<b>IgA-ARA</b> IFL auf Rattensubstrat
Sensitivität	86%	86%	76%
Spezifität	83%	100%	100%

Bei 60 PatientInnen mit Zöliakie erzielten die Antiretikulin-Antikörper niedrigere Ergebnisse als antiendomysiale Antikörper, mit einer Sensitivität von 86% für AEA (mittels indirekter Immunfloreszenz auf menschlicher Nabelschnur) bzw. 76% für ARA (IFL auf Rattennieren, -leber und -magen) und einer Spezifität von jeweils 100%.<sup>282</sup>

### 2.13.2.3 Deamidierte IgA- / IgG-Gliadin-Antikörper

Dieser neuere Test entdeckt Antikörper, die auf synthetischen deamidierten Gliadin- verwandten Peptiden binden. Die Spezifität ist höher als bei Antigliadin-AK und ähnlich der von tTG-Antikörpern. Ein Anstieg von deamidierten Antikörpern geht möglicherweise einem Anstieg von tTGA-IgA-Antikörpern bei Kindern voraus. Jedoch kommt es wie bei allen Antikörpertests auch hier zu falsch-negativen Testresultaten.<sup>283</sup>

<b>PRO</b>	<b>KONTRA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• als diagnostischer und als Monitoring-Test untersucht</li> <li>• hohe Sensitivität</li> <li>• hohe Spezifität</li> <li>• effektiver als AGA allein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• noch nicht breit angewendet</li> <li>• als Transglutaminase Alternative noch nicht validiert</li> </ul>

### 2.13.2.4 Endomysiale Antikörper

Das Endomysium ist eine Bindegewebsschicht, die in der kollagenen Matrix der glatten Muskulatur des Menschen- und Affenösophagus sowie der Arterien vorkommt. Antikörper der Klasse IgA gegen das Endomysium können mittels indirekten Immunfluoreszenz-Tests nachgewiesen werden.<sup>23</sup> Die diagnostische Brauchbarkeit hat sich als sehr gut erwiesen, mit einer geschätzten Spezifität von 99% und Sensitivität von über 90%.<sup>284</sup>

Neuere Arbeiten verwenden menschliches Nabelschnurgewebe als Substrat anstelle von Affenösophagen: Es zeigte sich nämlich eine höhere Sensitivität und Korrelation mit villöser Atrophie, und zudem vermeidet man ethische Streitpunkte, die sich bei der Verwendung von Geweben aus gefährdeten Tierarten ergeben.<sup>285 286 287</sup>

Die Technik der indirekten Immunfluoreszenz für IgA-EMA ist wohl arbeitsintensiver als die ELISA-Tests, welche für IgA- und IgG-Antigliadin-Antikörper verwendet werden, jedoch wurde wiederholt demonstriert, dass EMA eine höhere Sensitivität und Spezifität als Antigliadin- und Antiretikulin-Verfahren aufweisen.<sup>284</sup> (siehe 2.13.3)

PRO	KONTRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• höchst sensitiv (95-100%)</li> <li>• höchst spezifisch (95-100%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teuer (Affenösophagus &gt; HNS)</li> <li>• Untersucher-abhängig</li> <li>• zuvor IgA-Mangel ausschließen</li> </ul>

### 2.13.2.5 Transglutaminase-2-IgA-Antikörper

Die Nachteile der EMA-Tests führten zur Entwicklung von Enzym-vermittelten Immunadsorptions-Verfahren zur Messung von IgA-Gewebstransglutaminase-Antikörper-Spiegeln, die mit der Sensitivität und Spezifität von antiendomysialen Antikörper-Tests vergleichbar sind.<sup>25 288 289 290</sup> Ein Enzym-gekoppeltes Immunadsorptionsverfahren ersetzte 2002 den mühsamen direkten Fluoreszenz-Antikörpertest für IgA-antiendomysiale Antikörper.<sup>15 291 292</sup> Der Test verwendet Meerschweinchenleber-Gewebstransglutaminase und anti-human-IgA ( $\alpha$ -Ketten spezifisch)-Peroxidase Konjugat von der Ziege, 1:1000 verdünnt.

Die Messung von Gewebstransglutaminase-Antikörper-Spiegeln ist schneller, einfacher und quantitativ, hat also für die Routinediagnostik klare Vorteile gegenüber dem antiendomysialen Antikörper-Test.<sup>58</sup>

**Tabelle 22.** Automatisierbarkeit der TGA

Daten werden in EDV eingelesen	→	EDV programmiert die Pipettiermaschine	→	Photometer	→	Daten an EDV zurück
--------------------------------	---	--	---	------------	---	---------------------

PRO	KONTRA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• höchst sensitiv (95-100%)</li> <li>• höchst spezifisch (95-100%)</li> <li>• preiswerter als EMA</li> <li>• nicht untersucherabhängig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zuvor IgA-Mangel ausschließen</li> </ul>

### 2.13.3 Vergleich der serologischen Testverfahren

Die Anwesenheit von Antiendomysium- und Antitransglutaminase-Antikörpern korreliert mit der intestinalen Schädigung. Tests für diese Antikörper sind höchst sensitiv bei PatientInnen mit totaler und subtotaler villöser Atrophie. Abnehmende Autoantikörper-Titer korrelieren mit der Abheilung gastrointestinaler Läsionen und können zur Dokumentation der klinischen Besserung herangezogen werden.<sup>61</sup>

In einer komparativen Evaluation zeigten die historisch neueren IgA-AK gegen Endomysium und Gewebstransglutaminase eine höhere Sensitivität (90% bzw. 93%) und Spezifität (99% bzw. 95%) verglichen mit IgA- und IgG-Antigliadin-Antikörpern.<sup>293</sup>

Tabelle 23 zeigt, dass Antigliadin-Antikörper in klinischer Sensitivität, Spezifität und positiv sowie negativ prädiktivem Wert im Vergleich zu anti-endomysialen und anti-tTG-Antikörpern weniger zuverlässig sind. Die prädiktiven Werte basieren laut der PatientInnengruppen-Klassifikation auf einer Zöliakieprävalenz von 53.6%. Sie gelten daher für Screeningsituationen als nicht anwendbar.<sup>39 294</sup>

**Tabelle 23.** AGA, EMA und tTGA im Vergleich

	IgA-AGA		IgG-AGA		IgA-EMA HNS		IgA-tTG	
	Mittel	Bereich	Mittel	Bereich	Mittel	Bereich	Mittel	Bereich
<b>Sensitivität</b>	83	73.8- 89.3	86	78.2- 92.4	90	82.7- 95.2	93	86.5- 97.2
<b>Spezifität</b>	82	72.5- 89.3	76	66.2- 84.8	99	93.9- 99.9	95	87.4- 98.2
Positiv prädiktiver Wert	76	66.4- 84.0	71	61.1- 79.6	98	93.0- 99.8	93	86.1- 97.1
Negativ prädiktiver Wert	87	78.8- 92.9	89	81.2- 94.4	93	86.1- 94.4	95	88.7- 98.4

Angaben in Prozent, 95% Konfidenzintervall

### 2.13.4 Wahl der Screeningmethode

Vor der Entdeckung der Gewebstransglutaminase-Antikörper erwiesen sich die Antigliadin- und Anti-Endomysium-Antikörper als spezifische und sensitive Tests zur Identifikation von PatientInnen mit Zöliakie.<sup>39 295</sup> Die leichte Verfügbarkeit der AGA-Messung im Serum als

Marker für Zöliakie hat die Durchführbarkeit von Screeningprogrammen auf einer breiten Basis von HochrisikopatientInnen<sup>240 296 297 298 299 300</sup> und in der Allgemeinbevölkerung<sup>301 302</sup> ermöglicht.

Auf der anderen Seite waren die hohen Kosten für EMA ein limitierender Faktor für ihre breite Verwendung in Screeningverfahren.<sup>39</sup>

In den Studien wurden verschiedene Techniken verwendet; der Mangel an Standardisation der Tests und die ungenügende Kenntnis über die diagnostische Aussagekraft erzeugten Schwierigkeiten bei der Wahl der optimalen Methode und bei der Interpretation der Resultate. Die diagnostische Aussagekraft der EMA- und TGA-Tests war limitiert, da vorangegangene Studien nur darauf abgezielt hatten, die besten cut-off-Werte zu definieren.<sup>303</sup>

Für jeden cut-off-Wert eines Tests ist die prädiktive Potenz von der Krankheitsprävalenz in der Zielgruppe abhängig, wodurch eine Anpassung je nach Prävalenz erwogen werden muss, wann immer der Test auf eine Probandengruppe angewandt wird.<sup>304</sup>

Dies bedeutet, dass der endgültige prädiktive Wert in Abhängigkeit von der Prävalenz variiert.

Trotz der Tatsache, dass IgA-AGA relativ sensitiv und spezifisch sind, lag der für eine 0.2% Prävalenz korrigierte positiv prädiktive Wert unter 2%, wodurch sichtbar wurde, dass dieser Test für ein Screening der Zöliakie in der Allgemeinbevölkerung nicht anwendbar ist.<sup>39</sup>

Bei der Zwei-Phasen-Prozedur (IgA-AGA + IgA-EMA oder Biopsie) hielten sich sowohl die Spezifität als auch der positiv prädiktive Wert bei 100%.

Die Sensitivität war größer, wenn eine Biopsie als Bestätigungstest, und wenn niedrigere IgA-AGA cut-off-Werte verwendet wurden.

Der Nachweis von EMA liefert eine alternative Möglichkeit für einen sensitiven und spezifischen Test für die Zöliakiediagnostik,<sup>305</sup> wobei eine Sensitivität von 98% und Spezifität von 100% für EMA aufgezeigt wurde.<sup>23 295 305</sup>

Des Weiteren verblieb der, im Kontrast zu den Ergebnissen des IgA-AGA, für eine 0.2% Prävalenz korrigierte positiv prädiktive Wert für EMA bei 100%.

Es zeigte sich, dass EMA und TGA die besten prädiktiven Werte aufweisen, dass bei IgA-AGA bei zunehmenden cut-off-Werten die Sensitivität abnimmt und die Spezifität zunimmt. Der positiv prädiktive Wert erhöht sich bei erhöhten cut-off-Werten und erhöhten Prävalenzwerten.

Der Antikörpertest für Gewebstransglutaminase ist verlässlicher und reproduzierbar, hat jedoch bei niedrigen Titern einen schlechten positiven prädiktiven Wert. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit wird der TGA-Test oft als einziger Test verwendet, was aber zu einer Überschätzung der Prävalenz führen könnte.<sup>306</sup>

In unklaren Fällen, oder wenn ein Patient eine glutenfreie Diät eingehalten hat, könnte ein Gluten-Belastungstest zur Provokation gastrointestinaler Läsionen und einer serologischen Antwort angewandt werden.

Zum Screening von Asymptomatischen, HochrisikopatientInnen und allgemeiner Bevölkerung wurde 1994 die Messung von EMA nur bei PatientInnen mit positivem IgA-AGA empfohlen, da dieses Vorgehen einen Kompromiss zwischen der schlechten Prädiktivität der AGA, den hohen Kosten der EMA, und der invasiven Natur der Duodenalbiopsie repräsentierte.<sup>39</sup> In einer gastroenterologischen Klinik empfiehlt sich das einstufige Verfahren einer Duodenalbiopsie bei PatientInnen mit einer klinisch verdächtigen Zöliakie nur bei klinischen Notfällen, in erster Linie sollte stets die serologische Diagnostik durchgeführt werden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass sich das jeweils beste diagnostische Vorgehen zur Zöliakiediagnostik unter Verwendung serologischer Verfahren in Abhängigkeit der Zielpopulation ändert. Selbst die Verwendung des besten serologischen Screening-Verfahrens als alleinigem Test führt dazu, dass eine kleine Anzahl an Zöliakie-Fällen aufgrund falsch-negativer Tests unerkannt bleiben kann.<sup>269</sup>

### **2.13.5 EMA-Test als Screeningmethode**

Eine Überprüfung aller veröffentlichten Studien von 1985 bis 1999 zeigte variierende Sensitivitäten von 74% bis 100% und Spezifitäten von 64% bis 100% für EMA. Eine kritische Bewertung der gesammelten Daten, welche 2006 unbehandelte ZöliakiepatientInnen und 4107 offensichtliche nicht-Betroffene beinhalten, zeigte, dass der Test eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 99% aufweist.<sup>284</sup>

Es sollte beachtet werden, dass die Posttestwahrscheinlichkeit der Zöliakie streng von der Prävalenz der Zöliakie in der untersuchten Population abhängt. Je niedriger die Prävalenz ist, umso niedriger ist auch die Posttestwahrscheinlichkeit. Daher schließt bei einer niedrigen Prävalenz ein negativer Test die Diagnose nahezu aus. Ist die Prävalenz jedoch hoch, so ist auch die Wahrscheinlichkeit für Zöliakie, selbst bei einem negativen Test, soweit erhöht, dass

sie eine Biopsie rechtfertigt. Die Verwendung des EMA-Tests gilt in dieser Situation als unangemessen.<sup>284</sup>

Durch die hohe Sensitivität und Spezifität (außer bei IgA-Mangel) eignet sich der EMA-Test als nützliches Mittel, um Personen zu untersuchen, bei denen Zöliakie vermutet wird, die Wahrscheinlichkeit jedoch nicht hoch genug ist, zum Beispiel weniger als 20% (wie bei Typ-1-Diabetikern). Ist der Verdacht erhöht (zum Beispiel bei Dermatitis herpetiformis oder einer jungen Person mit Durchfall, Gewichtsverlust und Anämie), so wurde eine Dünndarmbiopsie ohne vorherige EMA-Testung empfohlen.<sup>284</sup>

### 2.13.6 Kosten der serologischen Testverfahren

IgA- und IgG-AGA zählen zu den günstigsten serologischen Untersuchungen auf Zöliakie. Tabelle 24 bis Tabelle 26 zeigen die unterschiedlichen Nachweisbarkeitszeiträume und Kosten für serologische Tests für Zöliakie.

**Tabelle 24.** Durchschnittliche Kosten in drei Labors 2001<sup>61</sup>

<b>Antikörpertest</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Kosten in €</b>
IgA-EMA	AK verschwinden innerhalb mehrerer Monate nach Einführung einer glutenfreien Diät	45 - 99
IgA-TGA	Limitierte Daten; korrelierten mit IgA-EMA	85 - 164
IgA-AGA	Beständiger als IgA-EMA; bestehen für 6 Monate oder länger	45
IgG-AGA	Am beständigsten; nachweisbar bis zu 12 Monate nach Einführung einer glutenfreien Diät; falsch-positive Tests bei PatientInnen mit Morbus Crohn, Weizen-Protein-Allergie, und post-Diarrhoe-Phasen	45 - 90

Tabelle 24 zeigt die durchschnittlichen Preise für die verschiedenen Antikörpertests in den USA bei Verwendung kommerziell verfügbarer, käuflicher Kits, und Affenösophagen als Substrat.<sup>292 307 308</sup>

Bei einem weiteren Kostenvergleich käuflich erhältlicher Testkits (TGA-ELISA, Eurospital, Italien; EMA-IFL, Scimedex, USA) erwiesen sich TGA und EMA als günstigere Screeningmethoden im Vergleich zu AGA und EMA. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass die Kosten pro Fall, in Abhängigkeit von der ermittelten Prävalenz, variieren. Je mehr Personen als positiv erkannt werden, umso günstiger ist der Test pro Fall.

**Tabelle 25.** Kostenvergleich pro Fall, alte und neue Methoden<sup>309</sup>

	Methode alt		Methode neu	
		Anzahl		Anzahl
	IgG- & IgA-AGA	2000	TGA	1881
	EMA	265	EMA	28
Kosten Material/Personal	35800€/6300€			
Kosten Gesamt	42100€		23540€	
Kosten/Fall	7515€		1470€	

Die Kosten des Tests auf EMA hängen maßgeblich von der verwendeten Methodik ab. Lange Zeit wurden Affenösophagen als Substrat verwendet, um die Antikörper nachzuweisen. Die Substrate mussten kostspielig besorgt werden, was zur Entwicklung von Techniken zur Verwendung von menschlicher Nabelschnur als Substrat führte.<sup>285</sup> Die Nabelschnurpräparate können von einer Pathologie bereitgestellt und zum Teil selbst präpariert werden. Tabelle 26 zeigt die Kosten der Tests an der Grazer Kinderklinik, wobei angemerkt werden muss, dass die Gesamtkosten jene Preise sind, die dem Privatzahler von der KAGes verrechnet werden. Im Rahmen von Massenscreenings werden oft nur die Materialkosten berücksichtigt, da die Kosten für Personal und Geräte variieren können.

**Tabelle 26.** Kosten der serologischen Tests an der Grazer Kinderklinik 2014

Antikörpertest	Kosten Personal/Geräte in €	Kosten Material in €	Kosten Gesamt in €
IgA-EMA	22.40	2.50	24.90
IgA-TGA	18.40	3.50	21.90
IgA-AGA			7
IgA Serum	ca. 5.50	1.50-2	7.30

Der größte Anteil der Kosten wird bei EMA durch den hohen Zeitaufwand und Bedarf an geschultem Personal verursacht. Die Arbeitszeit für die Testdurchführung ist bei EMA im Vergleich zu AGA und TGA am höchsten.

Vor allem das Mikroskopieren nimmt viel Zeit und Fachkenntnisse in Anspruch. Oft sind die Ergebnisse nicht eindeutig; gelegentlich zeigen die Fluoreszenzmuster unklare Resultate. Folglich lässt sich nicht genau sagen, ob dies durch technische Probleme, zu wenige Antikörper oder andere Gründe verursacht wurde.

Der große Vorteil der TGA ist die Automatisierbarkeit der Testdurchführung, wodurch der Zeitaufwand sowie der Bedarf an geschultem Personal gering bleiben.

### 2.13.7 Serologische Tests bei IgA-Mangel

Nachdem der selektive IgA-Mangel bei ZöliakiepatientInnen häufiger auftritt (2-3%, im Vergleich zu 0.2% in der Allgemeinpopulation), ist es möglich, fälschlicherweise eine Person mit einem negativen Ergebnis zu versehen,<sup>310</sup> vor allem bei der Verwendung eines IgA-abhängigen Antikörper-Tests.<sup>311</sup> Bei PatientInnen mit IgA-Mangel, bei denen der Verdacht der Zöliakie aufkam, bestand der traditionelle diagnostische Zugang aus einer Dünndarmbiopsie oder aus einer Vorselektion der PatientInnen mit IgG-Antigliadin-Antikörpertests.<sup>312 313</sup>

In letzter Zeit führten Verbesserungen in der Messtechnik von Gewebstransglutaminase zur zeitgleichen Messung von selbst niedrigem IgA im selben Testverfahren,<sup>314</sup> sowie zur Möglichkeit der Messung der IgG-Spiegel durch die Nutzung von IgG-ELISA-Kits mit einer guten Sensitivität (97%) sowie Spezifität (100%).<sup>17</sup>

Ein positives IgG-AGA-Ergebnis konnte eine Zöliakie in Populations- und case-finding-Studien weder genau vorhersagen, noch die unnötigen invasiven Untersuchungen verhindern.<sup>315</sup> Mehrere Berichte über eine kleine Anzahl an PatientInnen zeigten, dass IgG-Antikörper bei EMA, ARA und tTG gehäuft bei Zöliakie-PatientInnen mit IgA-Mangel zu finden waren.<sup>22 316 91</sup> Die IFL- sowie die ELISA-Methoden sind jedoch technisch aufwändig und schwierig,<sup>287</sup> und keine dieser Assays wurde bisher bei größeren Studienpopulationen mit IgA-Mangel getestet und mit Kontrollgruppen verglichen.

Erst vor kurzem wurde ein rekombinantes menschliches TG-Antigen für die ELISA-Detektion von IgA-Antikörpern verfügbar,<sup>288 317</sup> welches bessere Ergebnisse als die bisher verwendeten IgG-tTG-Antikörper vom Meerschweinchen erzielt.<sup>25 253</sup> Aufgrund der technischen Voraussetzungen bieten nur wenige Laboratorien die IgG-Klasse-Antikörper für Zöliakie auf einer Routinebasis an. Im Gegensatz dazu sind die IgG-AGA-Tests, deren Leistung nicht optimal ist, vermehrt verfügbar und können mit einfachen ELISA-Methoden durchgeführt werden.<sup>253</sup>

Obwohl die Serologie als sehr sensitiv erscheint, Personen mit Zöliakie zu entdecken, ist es dennoch möglich, dass einige Fälle von scheinbar seronegativen Zöliakiefällen auftreten, trotz der Anwesenheit von normalem Serum IgA. Eine Erklärung ist, dass die Antikörperproduktion bei milden mukosalen Läsionen geringer ist, jedoch wurden auch andere Möglichkeiten vorgestellt.<sup>318</sup>

### 2.13.8 HLA-Typisierung

Die Zöliakie ist ein wertvolles Modell für das Studium von HLA-assoziierten Krankheiten, da es eine gut definierte Assoziation mit Klasse II-HLA gibt,<sup>133 319</sup> es relativ leicht ist, Biopsien des betroffenen Organs zu erlangen, und das krankheitsauslösende Antigen bekannt ist.

Die HLA-DQA1 und HLA-DQB1 Genotypen sind festgelegt, um die An- oder Abwesenheit von Zöliakie-assoziierten Allelen (HLA-DQA1\*0501, HLA-DQA1\*0505, HLA-DQB1\*0201, HLA-DQB1\*0202, und HLA-DQB1\*0302) zu entdecken. Eine Mehrzahl an Methoden kann verwendet werden, um die spezifischen Sequenzvarianten eines Genes (z.B. Sequenzierung, Allel-spezifische Hybridisierung) festzustellen. Zu den verwendeten Verfahren gehören eine Allel-spezifische Polymerase-Kettenreaktions-Amplifikation, eine interne Kontrolle, gefolgt von einer Gelelektrophorese.

Mehr als 98% der Personen mit Zöliakie besitzen die Zöliakie-assoziierten HLA-Allele DQ2 oder DQ8, wodurch sich die Testung besonders nützlich erweist bei PatientInnen mit zweifelhaften Biopsieergebnissen, negativen serologischen Tests, oder auch bei Personen, die bereits eine glutenfreie Diät einhalten.<sup>320</sup>

Da 30% der Allgemeinpopulation eines der HLA-Allele besitzt, und nur 3% der Personen mit einem oder beiden dieser Heterodimere Zöliakie entwickeln, reicht die Identifizierung der Zöliakie-assoziierten HLA-Allele nicht aus, um die Krankheit zu bestätigen. Die Abwesenheit dieser Heterodimere schließt die Krankheit jedoch praktisch aus.<sup>321 322</sup>

Im Gegensatz zu Antikörpertests und Dünndarmbiopsien, für welche die Zuverlässigkeit des Tests von der Anwesenheit von Gluten in der Diät abhängig sind, können die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung auf Zöliakie-assoziierte Allele unabhängig von der Diät treffsicher beurteilt werden.<sup>320 323 324</sup>

## 2.14 Therapie

Als einzig sichere und effektive Therapie gilt nach wie vor die lebenslange, strikte glutenfreie Diät mit Mais, Reis, Hirse, Buchweizen, Kartoffeln und sogenannten Pseudozerealien wie Quinoa und Amarant als Kohlenhydratspender.

Eine professionelle Diätberatung durch mit glutenfreier Diät erfahrene DiätologInnen ist eine Notwendigkeit, im Umfeld jedoch nicht immer verfügbar.

PatientInnen sollten motiviert werden, an lokalen und nationalen Selbsthilfegruppen teilzunehmen, da aktive Mitglieder in Selbsthilfegruppen häufiger diätadhärenter sind. Sich selbst informierende PatientInnen könnten die Nuancen der Diät eventuell nicht verstehen oder ihre Diät übermäßig einschränken, was zu einem Mangel an Energie, Makronährstoffen, und gelegentlich Mikronährstoffen führen kann.

Das Ziel der glutenfreien Diät ist die Heilung der Krankheit und Erhaltung der Gesundheit durch die Adaption einer gut balancierten und abwechslungsreichen Diät, in der Gluten exkludiert ist.

Verstecktes Vorkommen von Gluten ist aber auch bei Nahrungsmitteln denkbar, die sicher erscheinen. „Verdächtige“ Zutaten inkludieren hydrolysiertes Gemüseeiweiß, modifizierte Stärke, Malz oder Malz-Aromastoffe, Pflanzengummi, Mono- und Diacylglycerine, und natürliche Geschmacksstoffe. Die Auflistungen glutenfreier Nahrungsmittel müssen regelmäßig auf Veränderungen seitens des Herstellers überprüft werden. Es könnte schwierig sein, die genaue Getreideherkunft einiger Zutaten aufgrund von Outsourcing von Zutaten festzustellen.

Selbst Konsumgüter, die nicht als Nahrungsmittel gesehen werden, können Spuren von Gluten enthalten und Symptome bei empfindlichen PatientInnen auslösen. Dazu gehören Medikamente (rezeptpflichtige und nicht-rezeptpflichtige), Klebstoffe, Pasten, Füllmaterial für Trockenmauern, luftübertragenes Mehl, bei der Kommunion verteilte Hostien, Fettersatzstoffe, getreidebasierte alkoholische Getränke, und durch Kreuzkontamination belastete Produkte.<sup>325 326</sup> Die Kontamination scheinbar glutenfreier Produkte kann während der Ernte, der Verarbeitung, oder Verpackung vorkommen.

Die meisten PatientInnen zeigen eine rasche Symptombesserung bei glutenfreier Diät, jedoch variiert die Rate der Reaktion. Besonders kranke Personen benötigen unter Umständen eine stationäre Aufnahme, die Gabe von Flüssigkeiten und Elektrolyten, intravenöse Ernährung, und gelegentlich Steroide. Eine Eisen- oder Folsäuresubstitution sollte bei PatientInnen mit einem nachgewiesenen Mangel dieser Stoffe durchgeführt werden.

## Hafer

Studien zeigen, dass Hafer für PatientInnen mit Zöliakie oder Dermatitis herpetiformis in moderaten Dosen nicht schädlich ist. Die Nachbeobachtungszeiten der Studien sind jedoch bisher relativ kurz.<sup>327 328</sup> In einigen Ländern wird Haferkonsum auch deshalb sehr kritisch gesehen, da Kreuzkontaminationen mit anderen Getreidesorten möglich sind.

### 2.14.1 Zöliakie und Dermatitis herpetiformis Duhring

Eine strikte glutenfreie Diät zählt zur first-line Therapie bei Dermatitis herpetiformis und ist die einzige wirkungsvolle Therapiemaßnahme. Der Grad der Beschwerdebesserung korreliert gegensinnig mit der Menge an konsumiertem Gluten.<sup>329</sup> Es dauert mit der alleinigen glutenfreien Therapie in der Regel dennoch mehrere Monate bis Jahre, bis die kutanen Symptome verschwinden, weshalb das Kortikosteroid Dapson als wichtiges Therapeutikum bei Dermatitis herpetiformis verwendet wird.<sup>330</sup> Dapson kann, im Vergleich zur glutenfreien Diät, innerhalb von 24 Stunden eine Besserung eines Dermatitis-herpetiformis-Ausschlages induzieren.<sup>331</sup>

### 2.14.2 Alternative Therapieformen

Neue Einblicke in die Pathophysiologie der Zöliakie führten zur Erforschung neuartiger therapeutischer Möglichkeiten. Die Forschungsansätze inkludieren glutenfreies Getreide, Verminderung der intestinalen Permeabilität, die Induzierung einer oralen Toleranz von Gluten mittels Impfstoff, sowie die Verwendung von Probiotika zur Degradierung der immundominanten Gliadin-Peptide.

Diese nicht-Diät-basierenden Therapien stellen ein verbessertes lebenslanges Zöliakie-Management mit erleichterter Adhärenz in Aussicht und erhöhen, falls erfolgreich, die Möglichkeit einer Gluten-Wiedereinführung bei ZöliakiepatientInnen.

- Glutenfreies Getreide enthält keine immunogenen Proteine und kann von ZöliakiepatientInnen konsumiert werden:

**Tabelle 27.** Glutenfreies Getreide

Quinoa	Mais	Hirse	Reis
Hafer	Buchweizen	Pfeilwurzelmehl	Teff
Mohrenhirse	Nussmehl	Amarant	Yam
	Chia	Tapioka	

- Das in Weizen enthaltene Gluten kann durch Fermentation mit Sauerteig-Laktobazillen und Pilzproteasen hydrolysiert und in seiner Schädlichkeit minimiert werden, sodass die duodenale Mukosa nach Zufuhr von fermentiertem Weizen keine intestinale Permeabilitätssteigerung aufweist.<sup>332</sup>
- Bei der oralen Enzym-Therapie werden Enzyme verabreicht, die fähig sind, Gluten zu proteolysieren (Glutenasen), um das aufgenommene Gluten in situ unschädlich zu machen.<sup>333</sup> Glutenasen sind derzeit dafür vorgesehen, die Toxizität bei versehentlicher Glutenexposition zu verringern.
- Ähnlich wie Cholestyramin zur Bindung von Gallenflüssigkeit eingesetzt wird, wird versucht, eine Substanz zu entwickeln, die Gluten im Darm bindet. Polymer-Bindungen sind hochmolekulare schwere Polymere, welche sich bei der Bindung von  $\alpha$ -Gliadin als effektiv erwiesen und dadurch die Zersetzung, Absorption und Auslösung einer Immunreaktion verhinderten.<sup>334</sup>
- Die Struktur eines von *Vibrio cholerae* ausgeschiedenen Proteins diente zur Entwicklung des Medikaments AT-1001, welches die parazelluläre Permeabilität hemmt und derzeit in klinischen Versuchen zur Verwendung kommt. AT-1001 scheint die intestinale Barrierefunktion, die proinflammatorische Zytokinproduktion sowie die gastrointestinalen Zöliakiesymptome nach Glutenaufnahme zu reduzieren.<sup>335</sup>
- Es wird derzeit an der Entwicklung von Transglutaminase-2-Inhibitoren geforscht. Zu diesen niedermolekularen TG2-Inhibitoren gehören aktive ortsbezogene (site-directed) irreversible Inhibitoren wie Thiadiazole<sup>336</sup>, Epoxide<sup>337</sup>,  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Amide<sup>337</sup> und Dihydroisoxazole<sup>338</sup> sowie reversible Inhibitoren wie Thienopyrimidine<sup>339</sup> und  $\beta$ -Aminoethyl Ketone<sup>340</sup>.
- Der prototypische Impfstoff Nexvax2 basiert auf Glutenpeptiden, welche durch HLA-DQ2 erkannt werden und ZöliakiepatientInnen gegen die toxischen Effekte des Glutens desensibilisieren.<sup>341</sup> Wie es bei HLA-Hemmungsansätzen der Fall ist, muss für HLA-DQ8-positive ZöliakiepatientInnen ein separater Impfstoff entwickelt werden, da HLA-DQ2- und HLA-DQ8-beschränkte T-Zell-Epitope überwiegend nicht überlappend sind.<sup>342</sup>

## **3 Methoden**

### **3.1 PatientInnen**

#### **3.1.1 BlutspenderInnen**

Im Rahmen mehrerer Blutspende-Aktionen wurden in der Zeit von 1999-2002 in der Steiermark 4268 BlutspenderInnen rekrutiert. Die Probandengruppe bestand aus 2265 Frauen und 2003 Männern im Alter von  $30 \pm 14.2$  Jahren.

Es wurde (entsprechend den Vorgaben der Ethikkommission) eine Blutprobe zur Untersuchung auf EMA und Gesamt-IgA für die Untersuchung abgezweigt. Wenn die serologischen Tests Auffälligkeiten zeigten, wurde der/die ProbandIn telefonisch verständigt und zur weiteren Abklärung eingeladen.

#### **3.1.2 Stellungspflichtige**

Dieses populationsbezogene Screening wurde zwischen Jänner und Dezember 2001 (in den Zeiträumen von 12.3.-10.5., 12.6.-12.7. und 30.9-24.10.2001) in der Steiermark durchgeführt.

Die Studienpopulation bestand aus allen in diesen Zeiträumen ( $n=3036$ ) zum Militärdienst einberufenen 18-jährigen männlichen Adoleszenten kaukasischen Ursprungs (dies entspricht 33.3% der 9126 männlichen 18-jährigen Stellungspflichtigen in der Steiermark im Jahr 2001).

Da in Österreich mit Zöliakie diagnostizierte Kinder und Jugendliche die doppelte Kinderbeihilfe durch den Staat erhalten, sind diese zentral registriert. Bei 15 dieser 9126 Probanden war eine Zöliakie bereits bekannt, wobei 8 der 15 in die Zeiträume der Studierhebung fielen. Sie wurden deshalb aus der Studie exkludiert.

Während der verpflichtenden medizinischen Untersuchungen wurde bei den im Untersuchungszeitraum verbleibenden 3028 männlichen Adoleszenten (Durchschnittsalter 18,6 Jahre, Bereich 18,0-18,11 Jahre), nach schriftlicher Information und Erhalt einer Einverständniserklärung, eine zusätzliche Blutprobe zur serologischen Untersuchung auf Zöliakie entnommen.

**Tabelle 28.** Bekannte Zöliakien bei Stellungspflichtigen (Jahrgang 1983) im Jahr 2001

	<b>Anzahl der bekannten Zöliakien</b>	<b>Anzahl der Stellungspflichtigen</b>	<b>Prävalenz 1:</b>
<b>Steiermark</b>	15	9126	608
<b>Tirol</b>	4	8761	2190
<b>Kärnten</b>	4	8455	2114
<b>Oberösterreich</b>	2	10422	5211
<b>Niederösterreich</b>	5	10793	2159
<b>Wien</b>	2	10827	5414
<b>Summe</b>	32	58384	1825

### 3.2 Diagnostische Methodik

Bei allen Proben wurden Serum-IgA-Spiegel und IgA-antiendomysiale Antikörper gemessen. IgA-AEA wurden mittels indirekter Immunfluoreszenz auf menschlichen Nabelschnurgewebe-Abschnitten, wie durch Not beschrieben,<sup>343</sup> untersucht:

Gefrierschnitte von Affenösophagen (Anti-Endomysium, Eurospital; Triest, Italien) sowie Abschnitte von humanen Nabelschnüren (Institut für Pathologie, Graz) wurden als antigene Substrate verwendet. Das Nabelschnurgewebe stammte von reifen Neugeborenen (ab 38. Schwangerschaftswoche), wurde geschnitten, eingebettet in tissue tek OCT (Miles, Indiana, USA), in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -80° gelagert. Vier dünne Gefrierschnitte (5 mcm) wurden auf einen Objektträger aufgetragen und nach Ladinser et al. bearbeitet.<sup>285</sup> Die Bestimmung der AEA auf Affenösophagen wurde gemäß der Herstelleranleitung durchgeführt.

Die Abschnitte wurden für 30 Minuten mit dem Patientenserum inkubiert, wobei das Serum auf 1:5, 1:10 und 1:20 mit 0.15 M NaCl, 0.01 M Phosphatpuffer bei einem pH von 7.3 und 1% Rinderserumalbumin (PBS-BSA) verdünnt wurde. Affenösophagen wurden bei Raumtemperatur für 30 Minuten, menschliche Nabelschnüre für 60 und 30 Minuten inkubiert.

Nach dem Waschen in einer Phosphat-gepufferten Salzlösung, wurden die Abschnitte mit Fluoreszin-markierten anti-humanen-IgA-Antikörpern von Ziegen, verdünnt 1:100 in PBS-BSA (Jackson Immunoresearch, Pennsylvania, USA), für 30 Minuten inkubiert, sowohl die Affenösophagen als auch die humanen Nabelschnüre. Die Platten wurden gewaschen, auf einem wässrigen Medium fixiert und mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht. Die Beurteilung im Mikroskop erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Untersucher.

Eine honigwabenartige Fluoreszenz entlang der peritubulären Muskelschichten der Nabelschnur-Abschnitte und das gleiche retikuläre Muster um die glatten Muskelfasern der Lamina muscularis mucosae der Affenösophagen wurden jeweils als positiv angesehen.

Um die Spezifität der Nabelschnur-Abschnitte zu überprüfen, wurde das Gewebe mit humanen IgA-anti-Gliadin-Antikörpern inkubiert, die Purifikation wie durch Perticarari beschrieben,<sup>344</sup> bei einer Immunglobulinkonzentration von 800 mcg/ml.

Bei fragwürdigen Resultaten der humanen Nabelschnur-Abschnitte wurden Kontrollen mit Affenösophagusabschnitten durchgeführt.

Immunoglobulin A wurde unter Beachtung der Herstellerangaben mittels Beckman Array 360 System (Beckman Instruments, Bucks, UK) gemessen.

Serum-IgA-Mangel wurde definiert als IgA-Konzentration unter dem Erkennungslimit des Beckman Array 360 System (< 0,07 g/L). Die subnormale Reichweite wurde definiert zwischen 0,07g/L und 0,7g/L.

### **3.3 Biopsien**

Personen mit positiven IgA-AEA oder IgA-Mangel wurden zu weiteren klinischen Untersuchungen einschließlich der Duodenalbiopsie eingeladen.

Die Biopsien wurden an den Kliniken für Innere Medizin oder Kinder- und Jugendheilkunde der damaligen Medizinischen Fakultät der Universität Graz (jetzt Medizinische Universität Graz) durchgeführt. Proben wurden aus dem distalen Duodenum oder dem proximalen Jejunum mittels Endoskopie oder einer Watson-Kapsel entnommen und sowohl im Auflichtmikroskop wie histologisch beurteilt. Die vor Jänner 2002 durchgeführten Biopsien bei Stellungspflichtigen wurden mit einer Watson-Kapsel entnommen, ab Jänner 2002 erfolgten die Biopsien mittels Duodenoskopie. Bei den mittels Watson-Kapsel durchgeführten Biopsien fand die Lageüberprüfung der Kapsel durch röntgenologische Durchleuchtung statt.

Die Diagnose wurde unter Beachtung der revidierten Kriterien der ESPGHAN<sup>29</sup> histologisch gestellt.

### **3.4 Ethikkommission**

Die Protokolle beider Studien wurden von der Ethikkommission der damaligen Medizinischen Fakultät der Universität Graz genehmigt. Alle Studienteilnehmer gaben nach schriftlicher Information ihr Einverständnis.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 BlutspenderInnen

Bei den 4268 BlutspenderInnen wiesen 10 Probanden (6 Frauen und 4 Männer) positive IgA-endomysiale Antikörper auf. Dies entspricht 0,23% der BlutspenderInnen.

15 der getesteten BlutspenderInnen (0,29%; 1 Frau; 14 Männer) hatten IgA-Mangel. Bei 3 Personen konnte eine Eisenmangelanämie festgestellt werden.

Zur Biopsie kam es bei 6 der 10 Probanden mit positiven EMA. Bei 5 konnte eine Zöliakie histologisch diagnostiziert werden. Es wurden 4 Frauen und ein Mann erfasst, die Prävalenz der Zöliakie bei BlutspenderInnen in der Steiermark betrug anhand dieser Daten 1:854.

Die Hälfte (50%) der Erkrankten war klinisch unauffällig.

**Tabelle 29.** Prävalenz der Zöliakie bei BlutspenderInnen in der Steiermark 2001

Probanden	EMA positiv	Biopsie verifiziert/ Biopsie durchgeführt	Prävalenz
4268	10		1:427
4268		5/6	1:854

**Tabelle 30.** Geschlechterverteilung der untersuchten BlutspenderInnen

		Anzahl	Frequenz	Frequenz 1/
<b>BlutspenderInnen</b>	w	2265	53%	
	m	2003	47%	
<b>EMA positiv</b>	w + m	10	0,2%	427
<b>Anzahl Biopsie</b>	w	4		
	m	2		
<b>Biopsie positiv</b>	w	4		566
	m	1		2003

### 4.2 Stellungspflichtige

Bei dem Screening der 3028 männlichen adoleszenten Stellungspflichtigen konnten bei 11 dieser Probanden endomysiale Antikörper festgestellt werden (0,36% = 1:276). Von diesen 11 präsentierten sich 8 Personen mit einer duodenalen Schleimhaut-Atrophie (0,26%), während sich bei den übrigen 3 ein normales histologisches Bild zeigte (0.13%).

Von den 8 Personen mit duodenaler Schleimhautatrophie waren 6 (75%) klinisch unauffällig.

14 der 3028 männlichen Adoleszenten hatten einen IgA-Mangel. Bei 129 der Probanden ergaben sich subnormale IgA-Werte. 3 Probanden, die EMA-positiv waren, sowie 2 Probanden mit duodenaler villöser Atrophie, befanden sich in der Gruppe von Probanden mit

subnormalen IgA-Werten. Die Prävalenz der Zöliakie bei Probanden mit subnormalen IgA-Werten oder Ig-Mangel liegt demnach in der untersuchten Population bei 1:72.

Kombiniert mit den 8 bereits bekannten Zöliakiepatienten in dieser Gruppe ergab sich eine Verdoppelung der bisher für diese Gruppe bekannten Prävalenz von 1:380 auf 1:190.

**Tabelle 31.** Prävalenz der Zöliakie bei männlichen Adoleszenten in der Steiermark 2001

Anzahl	EMA positiv	Anzahl Erkrankte	Prävalenz
3028	11	8	1:380
3036		16	1:190
143 (IgA ↓)	3	2	1:72

## 5 Diskussion

Die ursprünglichen ESPGHAN Leitlinien für die Diagnose der Zöliakie wurden 1990 revidiert und repräsentierten zur damaligen Zeit eine signifikante Verbesserung in Diagnose und Management der Zöliakie. Seit 1990 verbesserte sich das Verständnis der pathologischen Prozesse bei Zöliakie deutlich, wodurch eine Anpassung der klinischen Paradigmen der Zöliakie von einer chronischen, glutenabhängigen Enteropathie im Kindesalter zu einer systemischen Krankheit mit chronischer Immunbeteiligung erfolgte, welche unterschiedliche Organsysteme betreffe. Obwohl sich Zöliakie in jedem Alter manifestieren kann, fokussierten sich die 1999 und 2012 publizierten Leitlinien auf Kinder und Jugendliche.

Eines der Hauptziele der Leitlinien von 2012 war es, die Frage zu beantworten, ob duodenale Biopsien mit angenommenen charakteristischen histologischen Veränderungen kompatibel mit Zöliakie in der Zöliakiediagnostik ausgelassen werden können.

Es wurde empfohlen, eine Zöliakie-Abklärung bei Kindern und Jugendlichen bei folgenden ansonsten unerklärlichen Symptomen und Zeichen anzubieten: chronischer abdominaler Schmerz, Krämpfe oder Blähungen, chronische oder intermittierende Diarrhö, Eisenmangelanämie, Übelkeit und Erbrechen, chronische Verstopfung, die nicht auf übliche Behandlung reagiert, Gewichtsverlust, chronische Müdigkeit, Minderwuchs, verspätete Pubertät, Amenorrhö, wiederkehrende aphtöse Stomatitis, Dermatitis herpetiformis-typische Ausschläge, repetitive Frakturen/Osteopenie/Osteoporose sowie eine unerklärte abnormale Leber-Biochemie.

Ein Gluten-Belastungstest sollte bei Kindern unter 5 Jahren und während der pubertären Wachstumsphase unterlassen werden. Sobald die Entscheidung zum Gluten-Belastungstest gestellt wurde, sollte dieser stets unter strikter medizinischer Supervision, bevorzugter Weise durch einen pädiatrischen Gastroenterologen, durchgeführt werden.

Für die Diagnose der Zöliakie ersetzen in den letzten Jahren TGA weitgehend die lange verwendeten EMA. Bei IgA-Mangel sollte ein zusätzlicher IgG-Klasse-Antikörpertest durchgeführt werden. Personen ohne eindeutige serologische Ergebnisse, jedoch mit ausgeprägten Symptomen, sollten einer Biopsie und HLA-Testung unterzogen werden.

Eine histologische Abklärung kann bei symptomatischen PatientInnen mit stark erhöhten IgA-anti-TG2 Konzentrationen im Serum (mehr als 10-fach erhöhte Normalwerte), verifizierter EMA-Positivität, HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8 Heterodimer-Positivität ausgelassen werden.

Das Eisbergphänomen bei der Zöliakie kann entweder durch Massenscreenings oder durch symptombasierende Untersuchungen "aufgedeckt" werden. Im Vergleich zur großen Anzahl an Massenscreenings gibt es nur wenige Case-finding-Studien. Case-finding-Studien haben zwar den Nachteil, dass sie die asymptomatischen Fälle (außer bei Verwandten von Zöliakie-PatientInnen) nicht erfassen, haben aber auch einige Vorteile. Allen voran ist die Organisation und Durchführbarkeit im Vergleich zu Massenscreenings einfacher. Case-finding-Studien ermöglichen den behandelnden ÄrztInnen, ihren Fokus auf weitere wichtige oftmals nicht-gastrointestinale klinische Manifestationen der Zöliakie zu richten. Zudem tragen Case-findings vor allem bei niedergelassenen ÄrztInnen zur besseren Krankheits-"awareness" bei.<sup>345</sup>

Case-findings erwiesen sich im Vergleich zu Massenscreenings bezüglich der Kosten pro entdecktem Fall als kostengünstiger. Bei einer Massenscreening-Studie aus Triest, Italien, wurden die Kosten pro entdecktem Fall auf ca. 1400€<sup>27</sup> geschätzt, während eine in Graz 2005 durchgeführte Case-finding-Studie 923.25€ pro Fall kostete.<sup>345</sup>

Die schwierige Aufgabe bei case-finding-Studien ist nicht, die Diagnose zu verifizieren, sondern diejenigen Personen zu identifizieren, die möglicherweise an Zöliakie erkrankt sind. Viele ÄrztInnen und Ärzte sind nicht mit der Vielzahl an Symptomen, mit denen sich ZöliakiepatientInnen präsentieren können, oder den verfügbaren nicht-invasiven Methoden zur Krankheitserkennung, vertraut.

Die Kosten und die Invasivität der Endoskopie und Biopsie spielen eine große Rolle bei der Tatsache, dass die Zöliakie auf der differentialdiagnostischen Liste auch gastrointestinaler Erkrankungen nach hinten gereiht wird.

Des Weiteren wird die Krankheit vor allem von Nicht-GastroenterologInnen, die mit der Krankheit nicht vertraut sind, oft nicht in Betracht gezogen.

Im Rahmen der Grazer Studien bei BlutspenderInnen und Stellungspflichtigen sollten zum ersten Mal seit 1975 Daten zur Prävalenz der Zöliakie in Südost-Österreich erhoben werden.

In den 1970er Jahren waren die Antigliadin- sowie Antiretikulin-Antikörper bereits bekannt, ein ausgedehntes serologisches Screening war damals aufgrund der damit verbundenen Kosten jedoch kaum durchführbar. Die damalige Prävalenz von 1:496 wurde durch die Untersuchung von symptomatischen PatientInnen an der Grazer Kinderklinik mit anschließender Biopsie erhoben.

Dreißig Jahre später sollten erstmalig in Südostösterreich serologische Tests zur Prävalenzermittlung bei Zöliakie zum Einsatz kommen. Wie in Kapitel 2.13.4 angedeutet, zeigte der Test auf EMA die besten Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte.

Im Gegensatz zur Bestimmung der TGA war die Methode zur Messung auf EMA an der Grazer Klinik bereits etabliert und unter anderem aufgrund der leichten Verfügbarkeit von menschlichen Nabelschnüren als Substrat für ein Massenscreening geeignet. Es wurde überlegt, ob auch auf Gliadin-Antikörper gescreent werden sollte, aufgrund der sich dadurch erhöhenden Kosten und der Kenntnis über die geringe Verlässlichkeit, wurde darauf verzichtet.

Die Kosten der serologischen Tests für BlutspenderInnen sowie Stellungspflichtige beliefen sich auf ca. 305400 Schilling, umgerechnet 22195€. Diese umfassten ca. 248600 Schilling für Personalkosten und Organisation, und ca. 56800 Schilling für die Reagenzien, zusammen umgerechnet 3€ pro getestetem Proband. Da die Kosten für die Biopsien bei Verdacht auf Zöliakie nicht miteingerechnet wurden, könnten die tatsächlichen Kosten etwas höher liegen.

Rechnet man die Gesamtkosten der Tests auf die 21 EMA-positiven Probanden herab, so ergeben sich Kosten in Höhe von 1056€ pro positivem EMA. In Bezug auf die neu entdeckten Fälle an Zöliakie mussten im Schnitt 1707€ aufgewandt werden, um einen neuen Fall aufzudecken.

Die Kosten lagen bei der Grazer Studie im Vergleich zu einer italienischen Studie aus Triest etwas höher, wo AGA als Eingangstest und EMA als Bestätigungstest verwendet wurden.<sup>27</sup> Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2004 erreichte ähnliche Kosten pro neu entdecktem Fall, allerdings mit der Testung auf TGA und EMA. Die Kosten der Grazer Studien würden möglicherweise den anderen internationalen Studien entsprechen, vorausgesetzt, bei den nicht-biopsierten EMA-positiven Probanden ließe sich durch Dünndarmbiopsie eine subtotale Zottenatrophie und damit die Diagnose der Zöliakie beweisen.

**Tabelle 32.** Kosten der Grazer Studien im Vergleich

	Prob- anden	Kosten Gesamt	Kosten pro EMA & IgA (1) EMA & TGA (2)	Kosten pro positivem EMA	Kosten pro neuentdeckter bioptisch verifizierter Zöliakie
Graz 2002	7296	22195€	3€ (1)	1056€	1707€
Italien, 1996 <sup>27</sup>	17201				1400€
USA, 2004 <sup>309</sup>	1881	23530€	12€ (2)		1470€
Kanada, 1997 <sup>346</sup>	248			610€	

Es zeigt sich, dass bei den Grazer Studien eine große Anzahl an Probanden mit relativ geringen Ausgaben gescreent werden konnte. Im Vergleich zu der Studie aus den USA konnte in Graz eine mehr als dreimal so große Studienpopulation mit ähnlichen Gesamtkosten erfasst werden.

Die günstigen Kosten der Grazer Studie gehen aus der Verwendung von örtlich verfügbaren humanen Nabelschnurabschnitten als Substrat, sowie der Bereitstellung einer eigens für die Durchführung der serologischen Tests verantwortlichen Laborantin hervor. Die Ausgaben setzten sich daher aus den Arbeitskosten der Laborantin und den Materialkosten zusammen. Bei käuflich erhältlichen Testkits, welche meist Affenösophagen als Substrat verwenden, liegen die Kosten deutlich höher. Die Verwendung von humanen Nabelschnurpräparaten hat neben den geringeren Kosten auch den Vorteil der leichten Verfügbarkeit und der Umgehung der ethischen Problematik.

Ein Screening mittels EMA war um etwa 25% günstiger als mittels TGA-Testung, bezogen auf die Materialkosten.

**Tabelle 33.** Kosten serologischer Tests und Endoskopien

	EMA – Affenösophagus	EMA – HNS	TGA	IgA Gesamt	Endoskopien
Italien, 2013 <sup>347</sup>	25€		15€	5€	200€
USA, 1997 <sup>346</sup>	20\$				300\$
Graz, 2001 (Materialkosten)		3€ (inkl. IgA)	3.50€		

## 5.1 Zöliakie bei BlutspenderInnen

Der Vorteil bei der Untersuchung von BlutspenderInnen ist, dass bei diesen Probanden keine zusätzliche Blutabnahme nötig ist. Die SpenderInnen werden informiert, dass im Rahmen der Blutspendenaktion eine Studie zur Aufdeckung bisher nicht erkannter Krankheiten durchgeführt und bei Auffälligkeiten eine weitere Abklärung empfohlen wird. Des Weiteren

wird das Einverständnis der Ethikkommission leichter erreicht, da sich keine eigens gesetzte Körperverletzung ergibt, sondern die Blutabnahme im Rahmen der Blutspende erfolgt.

Im Falle der Grazer Blutspende-Studie wird deutlich, wie wichtig eine genaue Information und ein Einverständnis zur weiteren Abklärung bei einem auffälligen serologischen Test ist. Nur 6 von 10 Probanden mit einem positiven Test auf EMA haben einer Biopsie zugestimmt. Bei 5 von 6 konnte die Diagnose einer Zöliakie histologisch gesichert werden, wodurch sich eine Prävalenz von 1:854 ergab. Das Einverständnis zur Biopsie und die mögliche positive Diagnose der 4 übrigen EMA-positiven PatientInnen hätten zu einer Verdoppelung der Prävalenz auf 1:474 geführt.

**Tabelle 34.** Theoretisch mögliche Prävalenz bei BlutspenderInnen

<b>Studie</b>	<b>Anzahl Probanden</b>	<b>EMA positiv</b>	<b>Biopsie verifiziert/ Biopsie durchgeführt</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>theoretisch mögliche Prävalenz</b>
Graz 2002	4268	10	5/6	1:854	1:474
Italien, 1996 <sup>90</sup>	1585	4	2/2	1:546	1:273

Dass die Prävalenz in einer Population sehr davon abhängt, dass alle infrage kommenden Probanden einer Biopsie zustimmen, zeigt auch die Studie von Montesanti et al. aus Italien im Jahr 1996, wo sich die Prävalenz von 1:546 auf 1:273 verdoppelt hätte, wenn eine Zöliakie bei den zwei EMA-positiven Probanden, bei denen keine Biopsie durchgeführt wurde, histologisch bestätigt worden wäre.<sup>90</sup>

Die unvollständige Erfassung wegen fehlender Zustimmung zu einer weiteren Abklärung könnte durch einen Mangel an individuell bemerkbaren Symptomen bei den Betroffenen erklärt werden. Des Weiteren könnten sie durch den Ablauf der invasiven Untersuchung verängstigt worden sein.

Es muss jedoch bedacht werden, dass es (wie in der Grazer Studie) auch bei EMA zu falsch positiven Resultaten kommen kann; so hatten im Jahr zuvor, ebenfalls in Italien, bei Catassi et al. nur 23 von 35 EMA-positiven PatientInnen eine histologisch auffällige Dünndarmmukosa.<sup>89</sup> 1994 waren nur 11 von 18 serologisch positiv getesteten an Zöliakie erkrankt.<sup>57</sup> Bei der Studie von Hin et al. aus England hatte der Test auf EMA hingegen eine Sensitivität von 100%.<sup>59</sup> Weitere Resultate sind in den Tabellen Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 10 dargestellt. Zusammenfassend zeigt sich der Test auf EMA nach wie vor sehr sensitiv, die großen Unterschiede könnten auf eine mangelhafte Durchführung oder die ungenaue Standardisation des Tests Anfang der 1990er Jahre zurückgeführt werden.

Das Hauptproblem bei der Zustimmung zur Biopsie ist die Art der Information und Aufklärung der BlutspenderInnen. Eine Unterschrift als Einverständnis zur Untersuchung bedeutet nicht unbedingt, dass der Proband hinreichend über die Folgen aufgeklärt wurde. Es muss also darauf geachtet werden, dass die Probanden verständliche Unterlagen erhalten, die ausführlich gelesen werden sollten. Noch viel wichtiger ist, dass, vor allem bei asymptomatischen Betroffenen, ein Gespräch mit einer fachkundigen Aufklärung über die Bedeutung der Untersuchung durch geschultes Personal erfolgt.

Im Vergleich zu anderen europäischen Studien bei BlutspenderInnen mit EMA als Screeningmethode wäre in der Steiermark eine Prävalenz von 1:474 als wahrscheinlicher zu betrachten.

Norwegen und Schweden verwendeten zusätzlich einen IgA- und IgG-AGA Test. Bei den Studien konnten alle serologisch positiven Probanden einer Biopsie unterzogen werden.

**Tabelle 35.** BlutspenderInnen im Vergleich

<b>Land, Jahr</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Ergebnisse</b>			<b>Prävalenz</b>
Graz, 2002	4268			<b>Biopsie</b>	<b>1:854</b>
		<b>EMA</b>	10	5/6	
Niederlande, 1999 <sup>97</sup>	1000			<b>Biopsie</b>	<b>1:330</b>
		<b>EMA</b>	3	3	
Italien, 1999 <sup>98</sup>	4000			<b>Biopsie</b>	<b>1:400</b>
		<b>EMA</b>	10	10	
Norwegen, 1999 <sup>99</sup>	2096			<b>Biopsie</b>	<b>1:340</b>
		<b>AGA</b>	83		
		<b>EMA</b>	8	7/8	
Schweden, 1999 <sup>49</sup>	1970			<b>Biopsie</b>	<b>1:492</b>
		<b>AGA</b>	185		
		<b>EMA</b>	3	3/3	
		+1 Bekannter mit Zöliakie			

Für die Erfassung von Krankheitsprävalenzen bei Kindern und Jugendlichen sind BlutspenderInnen eine weniger geeignete Studienpopulation. Das Blutspende-Alter beginnt mit 18 Jahren, die Probanden können dadurch erst relativ spät erfasst werden. Case-findings sind bei Kindern besser geeignet, unter anderem auch deshalb, weil bei jungen Erwachsenen die Symptome, je älter sie werden, umso eher dissimuliert werden. Für die Durchführung von case-finding-Studien werden gut aufgeklärte niedergelassene ÄrztInnen benötigt. Da viele Ärzte diese Methode in der Durchführbarkeit unterschiedlich beurteilen, wird sie nicht von allen mit derselben Genauigkeit angewandt.

In einer Studie aus dem Jahr 2012 konnte unter Verwendung eines Speicheltests auf TGA eine hohe Prävalenz (1:88) bei jungen Kindern festgestellt werden.<sup>96</sup> Der Speicheltest wurde als Erstuntersuchung verwendet, bei positiven Resultaten folgten eine weitere Untersuchung auf EMA im Blut sowie eine Biopsie. Die Durchführung von Speicheltests könnte in Zukunft, vor allem bei jungen Personen, die Bereitswilligkeit zur Teilnahme an Screenings erhöhen.

Der Vorteil eines Screenings von BlutspenderInnen im Vergleich zu Stellungspflichtigen ist die Erfassung von weiblichen und männlichen Personen. Bei der Grazer Blutspende-Studie war das Verhältnis von Frauen und Männern mit Zöliakie 4:1. Wären nur Männer erfasst worden, hätte sich eine Prävalenz von 1:2003 ergeben, mit den Frauen zusammen beträgt die Prävalenz 1:854.

Eine mögliche Erklärung für die niedrigere Prävalenz der Zöliakie bei BlutspenderInnen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen könnte unter anderem sein, dass PatientInnen mit Zöliakie aufgrund der gehäuft auftretenden Anämien meistens aus Blutspendeprogrammen ausgeschlossen werden. Auch in Deutschland wurde bei Kindern und Jugendlichen, unter Verwendung derselben Screeningmethoden bei beiden Gruppen, eine höhere Prävalenz im Vergleich zu erwachsenen BlutspenderInnen ermittelt.<sup>105</sup>

## 5.2 Zöliakie bei Stellungspflichtigen

Die ÄrztInnen und Ärzte der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erhofften sich mit den nun kostengünstigeren Antikörpertests auf EMA eine frühzeitige Erfassung der Prävalenz; ein Screening von Schulkindern war jedoch aufgrund der Einwände von Ethikkommission und Eltern nicht durchführbar. Die Verwendung von Stellungspflichtigen bot sich als günstige Lösung. Einerseits handelt es sich um eine relativ junge Population und andererseits wird eine Blutuntersuchung im Rahmen der stellungskommissionellen Untersuchung durchgeführt. Man konnte also auf diesem Weg zu einer großen Anzahl an Blutproben in relativ kurzem Zeitraum kommen. Die verpflichtende „amtlich nötige Abklärung“ (wegen der Notwendigkeit einer Diät bei Zöliakie) bei auffälligen Testresultaten erwies sich als sehr nützlich, denn alle positiven Probanden konnten einer Biopsie unterzogen werden.

In der Grazer Studie an Stellungspflichtigen konnten erstmalig männliche Adoleszente erfasst werden, in anderen europäischen Studien bestand das Patientenkollektiv stets aus oft breit gefächerten Altersgruppen sowie gemischten Geschlechtergruppen. Die Studie ermittelte eine ähnliche Prävalenz wie ungefähr zum selben Zeitpunkt durchgeführte europäische Studien, mit vorwiegend ähnlicher Studienpopulationsgröße sowie EMA-Tests und Biopsien als Screeningmethoden (siehe Tabelle 36). In einigen dieser

Studien wurden zusätzlich eine IgA- & IgG-AGA-Testung angewandt (Schweden, Spanien), und in der Studie aus der Schweiz zusätzlich IgA-tTG-Antikörpertests. Die schwedische Studie erfasste keine Kinder oder Jugendliche, die Studie aus Italien inkludierte auch Erwachsene.

Studienort, Jahr	Probanden	Alter	Anzahl Erkrankte	Prävalenz
Graz, 2002	3036	18	16	1:190
Italien, 2001 <sup>85</sup>	3483	12-65	8	1:204
Schweden, 1999 <sup>82</sup>	1894	25-74	10	1:189
Schweiz, 2002 <sup>63</sup>	1450	11-18	8	1:181
Spanien, 2002 <sup>78</sup>	3378	10-12	12	1:281

**Tabelle 36.** Grazer Studie der Stellungspflichtigen im Vergleich mit europäischen Studien

Ein Nachteil bei der Untersuchung von Stellungspflichtigen ist, dass dabei in Österreich nur männliche Jugendliche erfasst werden. Des Weiteren werden die jungen Patienten erst am Ende der Jugendzeit und nicht zu Beginn der möglichen Erkrankung erkannt, wodurch die Schleimhautschäden wahrscheinlich fortgeschrittener sind.

Nachdem die Stellungspflichtigen erst bei der Musterung über den Test informiert wurden, konnte eine vorhergehende gesicherte Glutenbelastung nicht vorausgesetzt werden. Es könnten theoretisch Probanden, die eine glutenfreie oder glutenarme Ernährung einhielten, fälschlicherweise als falsch negativ erfasst worden sein.

Die 3028 männlichen Adoleszenten wurden nicht konsekutiv rekrutiert, sondern während 4 separater Durchgänge in den Monaten Jänner bis Dezember (dann aber lückenlos) untersucht. Dies wurde als nicht unvorteilhaft erachtet, da eine Abwechslung zwischen Winter- und Sommermonaten erreicht wurde, vor allem, da zeitgleich von derselben Arbeitsgruppe ein vermindertes Auftreten an IgA-Mangel in den Wintermonaten beobachtet worden war.<sup>348</sup>

Auffällig war, dass sich eine unterschiedliche Häufigkeit bekannter Fälle mit Zöliakie ergab. Obwohl bei der Studie nur ein Drittel der Stellungspflichtigen des Jahres 2001 untersucht wurden, gab es in dieser Gruppe eine höhere Anzahl bekannter Fälle (8 Fälle) als in der nicht-untersuchten (und größeren) Population der Stellungspflichtigen (7 Fälle). Ob sich die Fälle in Sommer- oder Wintermonaten häuften, konnte nicht erfasst werden.

**Tabelle 37.** Ermittelte und vorher bekannte Prävalenz bei Stellungspflichtigen im Jahr 2001

<b>Anzahl Probanden</b>	<b>vorher bekannte Fälle</b>	<b>vorher bekannte Prävalenz</b>	<b>neu entdeckte Fälle</b>	<b>neu ermittelte Prävalenz</b>
6090	7	1:870	-	-
3036	8	1:380	8	1:190
9126	15	1:608	8	1:397

Die unterschiedliche Anzahl könnte sich aus der Intensivität der Diagnosefindung ergeben. An Zentren wie die Grazer Kinderklinik wird besonderes Augenmerk auf verdächtige Fälle gerichtet, während in anderen Gebieten der Verdacht auf Zöliakie möglicherweise seltener gestellt wurde.

Die in Tabelle 28 dargestellten Zahlen bekannter Fälle mit Zöliakie bei den Stellungspflichtigen der verschiedenen Bundesländer im Jahr 2001 zeigen, dass deutlich weniger Fälle im Vergleich zur Steiermark ermittelt wurden. Im Bundesland Wien gab es trotz der größten Anzahl an Probanden nur zwei bekannte Fälle, Niederösterreich hatte mit 5 Erfassten die zweithöchste Prävalenz an bekannten Fällen (1:2159) nach der Steiermark (1:608).

Es ist unwahrscheinlich, dass es tatsächlich eine so große unterschiedliche Häufigkeit zwischen den Bundesländern gibt, die Unterschiede lassen sich am ehesten durch Fokussierung auf diese Erkrankung in der Steiermark erklären. Die wahre Prävalenz dürfte auch in den anderen Bundesländern viel höher liegen. Ein kürzlich durchgeführtes Screening mit TGA an 7660 Stellungspflichtigen in Niederösterreich ergab eine Prävalenz von 1:295, jedoch wurden keine Biopsien zur Bestätigung durchgeführt.<sup>349</sup>

Es stellt sich die Frage, wie sich die Prävalenz der Zöliakie in der Gruppe der nicht-Untersuchten ändern würde, wenn die Ergebnisse an die neu ermittelte Prävalenz angepasst würden. Die größere Gruppe von 6090 Personen zeigte vor Beginn der Studie eine weniger als halb so hohe Prävalenz an bekannten Zöliakien (1:870) als die Gruppe mit 3036 Rekrutierten (1:380).

Bei einer Prävalenz von 1:380 würden sich bei 6090 Personen 16 Fälle an Zöliakie ergeben. Bei einer Prävalenz von 1:190, wie in den 4 erfassten Monaten, hätte dies in dieser Gruppe theoretisch zur Entdeckung von 32 Fällen führen können. Nach dem Abzug der 7 bekannten Fälle hätten sich 25 mögliche neuerfassbare Zöliakien ergeben. Auf die Gesamtzahl der im

Jahr 2001 möglichen Erkrankten bezogen, könnten theoretisch 48 der 9126 Probanden an Zöliakie erkrankt sein. (siehe Tabelle 38)

Die Studie über Stellungspflichtige gibt Hinweise auf das bei Zöliakie bekannte Eisbergphänomen, denn 8 der 16 in dieser Gruppe an Zöliakie Erkrankten waren nicht diagnostiziert. Diese Zahlen unterscheiden sich jedoch von anderen Studien, in denen Verhältnisse von bis zu 1:7 (Diagnostizierte : nicht Diagnostizierte) ermittelt wurden.<sup>27</sup> Diese hohe Zahl unentdeckter Fälle könnte neben genetischen oder umweltbedingten Ursachen auch von einer mangelhaften Erfassung symptomatischer PatientInnen in den Ausgangspopulationen dieser Studien stammen.

**Tabelle 38.** Mögliche neu zu erfassende Zöliakien bei Stellungspflichtigen im Jahr 2001

Gesamtzahl der Stellungspflichtigen im Jahr 2001	9126
Davon bekannte Zöliakien	15
Anzahl der Stellungspflichtigen in der Studie (4 Monate)	3036
Davon bekannte Zöliakien	8
Anzahl der in der Studie neu entdeckten Zöliakien (4 Monate)	8
Anzahl der Stellungspflichtigen in anderen Monaten	6090
Davon bekannte Zöliakien	7
Anzahl möglicher neu entdeckter Fälle bei Prävalenz 1:190	25
Anzahl möglicher neu entdeckter Fälle bei Prävalenz 1:380	9
Gesamtzahl möglicher neu zu erfassende Zöliakien 2001	33
Mögliche Gesamtzahl der Zöliakien im Jahr 2001	48

Die Anzahl der unbekannt Fälle von Zöliakie kann in der Gruppe der 6090 Nichterfassten nur geschätzt werden. Bei einer Anpassung an eine Prävalenz von 1:190 würde, durch die hohe Rate an neu entdeckten Fällen in dieser Gruppe, ein Verhältnis von 1:3.6 entstehen. Dies würde auch den in anderen europäischen Studien erhobenen Verhältnissen entsprechen, wie Studien aus Spanien<sup>78</sup> (1:35) und Deutschland<sup>79</sup> (1:4) zeigen. Bei einer Prävalenz von 1:380 würde sich in der größeren Probandengruppe das Verhältnis mit 1:1.3 ebenfalls als auffallend präsentieren.

**Tabelle 39.** Verhältnis bekannte/unbekannte Fälle

Probanden	Verhältnis Bekannt/Unbekannt	Mögliches Verhältnis bei Prävalenz 1:380	Mögliches Verhältnis bei Prävalenz 1:190
3036	1 : 1		
6090	1 : x	1 : 1.3	1 : 3.6
9126	2 : 1	1 : 1.1	1 : 2.2

Die Studie zeigt die höchste je in der Steiermark gemessene Prävalenz an Zöliakie. Es wurden jedoch nur männliche Personen erfasst, wodurch sich theoretisch eine noch höhere Prävalenz bei Hinzurechnung an Zöliakie erkrankter Frauen ergäbe. Bei Frauen war die Prävalenz 1975 um das 1.5-fache erhöht,<sup>1</sup> bei einer Anpassung an die aktuellen Ergebnisse, wäre für Frauen eine Prävalenz bis zu 1:165 möglich.

Um genauere Zahlen zu ermitteln, müssten weibliche Jugendliche erfasst werden können. Da junge Frauen nicht an der Musterung teilnehmen, im Rahmen von schulärztlichen Untersuchungen keine Blutabnahmen durchgeführt werden und es schwer sein wird, solche zu etablieren, wird die wahre Zahl der asymptomatischen jugendlichen Frauen in unserer Region vorläufig unbekannt bleiben müssen.

Ab dem Alter von 18 Jahren können junge Frauen durch Blutspende-Programme untersucht werden. Vor diesem Alter gab es bisher keine Möglichkeit eines serologischen Massenscreenings, um junge asymptomatische Frauen zu erfassen. In der Steiermark wurde versucht, jugendliche weibliche Probanden im Rahmen von Schuluntersuchungen, z. B. bei Aufnahme in eine weiterbildende Schule zu erfassen, es konnten dabei aber nicht genug Probandinnen für eine Studie rekrutiert werden.

Case-finding-Studien, mit einer Liste von Beschwerden, könnten im Rahmen von schulärztlichen Untersuchungen durchgeführt werden. Dies würde gut geschulte SchulärztInnen in mehreren Schulen erfordern, welche über die Krankheit aufklären und eine weitere serologische Abklärung empfehlen könnten. Die Erfassung müsste spätestens vor dem Ende der Pflichtschulzeit, also vor dem 14. Lebensjahr, erfolgen, um eine breite Anzahl junger Personen untersuchen zu können. Um die Auswirkungen der Krankheit bei den Betroffenen gering zu halten, sollte die Erfassung aber bereits in der frühen Schulzeit erfolgen.

Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass die Zustimmung der Eltern zur Biopsie an deren Invasivität scheitern könnte. Das Einverständnis zu einer serologischen Abklärung wäre hingegen einfacher zu erhalten, wobei die Personen darüber aufgeklärt werden müssen, dass Asymptomatischen bei positiven Antikörpern auch weiterhin eine Biopsie empfohlen wird.

Die Frage, ob ein Screening auf Zöliakie in der Allgemeinpopulation gefördert werden soll, ist noch immer unbeantwortet. Eine nicht-diagnostizierte Person mit Zöliakie ist in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt und kann so in der schulischen oder beruflichen Laufbahn auf Probleme stoßen. Neben der erhöhten Leistungsfähigkeit kommt es bei behandelten Personen auch zu einem Anstieg der Lebensqualität. Die Erfassung aller an Zöliakie erkrankten Personen in der Allgemeinbevölkerung würde aus volkswirtschaftlicher Sicht zu

einer Erhöhung der Arbeitsfähigkeit und dadurch zu einer niedrigeren Krankenstandsrate führen.

Kinder und Jugendliche mit Zöliakie erhalten in Österreich bis zum 18. Lebensjahr eine erhöhte Familienbeihilfe. Diese ist jedoch vorwiegend für medizinische Leistungen vorgesehen, statt den finanziellen Mehraufwand, der durch die glutenfreie Diät entstehen kann, zu decken. Auch in der Schweiz werden Personen bis zum 20. Lebensjahr durch eine Regelung der Invalidenversicherung finanziell unterstützt. Im Rahmen einer Petition zur Ausdehnung der finanziellen Unterstützung über dieses Alter hinaus musste darauf hingewiesen werden, dass PatientInnen mit Zöliakie nicht zwingend auf spezifische Diätmittel angewiesen sind, sondern auch auf Produkte, die kein Gluten enthalten, wie Reis, ausweichen können.<sup>350</sup>

Die Kosten für die Behandlung der Folgeerkrankungen, wie dem Lymphom, sind weitaus höher als die Kosten einer angemessenen Therapie, also der glutenfreien Diät. Das Risiko des Lymphoms ist jedoch nicht hoch genug, um ein Massenscreening auf Zöliakie zu rechtfertigen.<sup>351</sup>

Bei den niedergelassenen ÄrztInnen könnten Ärztefortbildungen dazu genutzt werden, auf die typischen und weniger typischen Symptome bei Zöliakie hinzuweisen und im Rahmen einer Blutuntersuchung TGA analysieren zu lassen. Bei einer zielgerichteten Diagnostik könnten die HausärztInnen zu einer besseren Aufklärungsrate beitragen.

Asymptomatische PatientInnen sind von niedergelassenen ÄrztInnen eher schwer zu diagnostizieren, da PatientInnen ohne Beschwerden den Weg zum Arzt meiden. Die Gesundenuntersuchung, die eher von der älteren Generation angenommen wird, sieht zwar eine Blutuntersuchung vor, eine genauere Anamnese in Bezug auf Zöliakie ist jedoch kein Bestandteil.

## 6 Zusammenfassung

Es zeigt sich, dass die Zöliakie auch in der Steiermark eine unterdiagnostizierte Krankheit ist. Zwei relativ rezent durchgeführte Populationsscreenings Erwachsener und Adoleszenter zeigten eine hohe Anzahl bisher nicht diagnostizierter Fälle, welche durch die Verwendung von etablierten serologischen Tests erfasst wurden.

Die Durchführung von Massenscreenings ist jedoch vor allem bei Kindern erschwert, die leichter mittels case-finding-Studien erfasst werden könnten. Dazu muss bei ÄrztInnen ein ausreichendes Bewusstsein für die möglichen Symptome der Zöliakie geschaffen werden, um möglichst viele Fälle diagnostizieren zu können. Wird aktiv danach gesucht, so werden auch viele neue Fälle erfasst.

Massenscreenings zeigen sich als am besten geeignet, um asymptomatische PatientInnen zu erfassen. Im Lauf der letzten Jahre wurde evident, dass nicht die Kosten allein der ausschlaggebende Faktor für die bessere Anwendbarkeit der TGA sind, sondern neben der Automatisierbarkeit auch die Unabhängigkeit vom Ausbildungsstand der UntersucherInnen dazu beitragen.

Der zukünftige Trend in der serologischen Diagnostik ist die Einführung eines einzelnen, günstigen und effektiven Screeningtests, welcher Zöliakie auch bei IgA-Mangel feststellen kann. Eine Auslassung der Biopsie wird weiterhin nur bei eindeutigen Fällen empfohlen, im Regelfall ist die initiale histologische Untersuchung zur Diagnosestellung indiziert.

## 7 Referenzen

---

- <sup>1</sup> ROSSIPAL E. (1975) Incidence of coeliac disease in children in Austria. *Z Kinderheilkd* 119, 143-149.
- <sup>2</sup> HUSBY S, KOLETZKO S, et al. (2012) European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54, 136-160.
- <sup>3</sup> DOWD B and WALKER-SMITH J. (1974) Samuel Gee, Aretaeus, and The Coeliac Affection. *Br Med J* 2, 45-47.
- <sup>4</sup> GEE S. (1888) On the coeliac affection. *St Bartholomew's Hospital Report* 24, 17-20.
- <sup>5</sup> HAAS SV. (1924) The value of the banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dis Child* 4, 421-437.
- <sup>6</sup> DICKE W. (1950) Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereals on patients with coeliac disease. Doktorarbeit, Universität Utrecht.
- <sup>7</sup> VAN DE KAMER JH, WEYERS HA and DICKE WK. (1953) Coeliac Disease - an investigation into the injurious constituents of wheat. *Acta Paediatr* 42, 223-231.
- <sup>8</sup> VAN BERGE-HENEGOUWEN M. (1993) Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 34, 1473-1475.
- <sup>9</sup> SHINER M and BIRBECK MSC. (1961) The microvilli of the small intestinal surface epithelium in coeliac disease and in idiopathic steatorrhoea. *Gut* 2, 277-284.
- <sup>10</sup> CROSBY W and KUGLER H. (1957) Intraluminal biopsy of the small intestine. *Am J Dig Dis* 2, 236-241.
- <sup>11</sup> BERGER, E. (1958) Zur allergischen Pathogenese der Cöliakie. *Bibl Paediatr* 67, 1-55.
- <sup>12</sup> SEAH PP, FRY L, ROSSITER MA, HOFFBRAND AV and HOLBOROW EJ. (1971) Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 2, 681-682.
- <sup>13</sup> SEAH PP, FRY L, HOLBOROW EJ, ROSSITER MA, DOE WF, MAGALHAES AF and HOFFBRAND AV. (1973) Antireticulin antibody: incidence and diagnostic significance. *Gut* 14, 311-315.
- <sup>14</sup> CHORZELSKI TP, SULEJ J, TCHORZEWSKA H, JABLONSKA S, BEUTNER EH and KUMAR V. (1983) IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 420, 325-334.
- <sup>15</sup> DIETERICH W, EHNIS T and BAUER MEA. (1997) Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Med* 3, 797-801.
- <sup>16</sup> SARDY M, ODENTHAL U, KARPATI S, PAULSSON M and SMYTH N. (1999) Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem* 45, 2142-2149.
- <sup>17</sup> BILBAO JR, VITORIA JC, ORTIZ L, CORRALESA A, HUALDE I, PRECIADO E and CASTANO L. (2002) Immunoglobulin G autoantibodies against tissue-transglutaminase. A sensitive, cost-effective assay for the screening of celiac disease. *Autoimmunity* 35, 255-259.
- <sup>18</sup> MEEUWISSE G. (1970) Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 59, 461-462.

- 
- <sup>19</sup> MCNEISH AS, HARMS HK, REY J, SHMERLING DH, VISAKORPI JK and WALKER-SMITH JA. (1979) The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 54, 783-786.
- <sup>20</sup> SAVILAHTI E, VIANDER M, PERKKIO M, VAINIO E, KALIMO K and REUNALA T. (1983) IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet* 1, 320-322
- <sup>21</sup> UNSWORTH DJ, WALKER-SMITH JA and HOLBOROW EJ. (1983) Gliadin and reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 1, 874-875.
- <sup>22</sup> MAKI M, HALLSTROM O, VESIKARI T and VISAKORPI JK. (1984) Evaluation of a serum IgA-class reticulin antibody test for the detection of childhood celiac disease. *J Pediatr* 105, 901-905.
- <sup>23</sup> CHORZELSKI TP, BEUTNER EH, SULEJ J, TCHORZEWSKA H, JABLONSKA S, KUMAR V and KAPUSCINSKA A. (1984) IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 111, 395-402.
- <sup>24</sup> BURGİN-WOLFF A, GAZE H, HADZISELIMOVIC F, HUBER H, LENTZE MJ, NUSSLE D and REYMOND-BERTHET C. (1991) Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 66, 941-947.
- <sup>25</sup> SULKANEN S, HALTTUNEN T, LAURILA K, KOLHO KL, KORPONAY-SZABO IR, SARNESTO A, et al. (1998) Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterol* 115, 1322-1328.
- <sup>26</sup> CECCARELLI M, CAIUOLO VA, CORTIGIANI L, PUCCI C, LUPETTI L and UGHI C. (1990) Clinical aspects of celiac disease. Comparison of 2 periods: before and after the introduction of antigliadin antibody determination in clinical practice. *Minerva Pediatr* 42, 263-266.
- <sup>27</sup> CATASSI C, FABIANI E, RATSCH IM, COPPA GV, GIORGI PL, PIERDOMENICO R, et al. (1996) The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 412, 29-35.
- <sup>28</sup> SIGNER E, BURGİN-WOLFF A, BERGER R, BIRBAUMER A and JUST M. (1979) Antibodies to gliadin as a screening test for coeliac disease. A prospective study. *Helv Paediatr Acta* 34, 41-52.
- <sup>29</sup> HUSBY S and KOLETZKO S. (1990) Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 65, 909-911.
- <sup>30</sup> WEBSTER AD, SLAVIN G, SHINER M, PLATTS-MILLS TA and ASHERSON GL. (1981) Coeliac disease with severe hypogammaglobulinaemia. *Gut* 22, 153-157.
- <sup>31</sup> WALKER-SMITH JA. (1971) IgA deficiency and coeliac disease. *Lancet* 2, 430-431.
- <sup>32</sup> GUANDALINI S, VENTURA A, ANSALDI N, GIUNTA AM, GRECO L, LAZZARI R, et al. (1989) Diagnosis of coeliac disease: time for a change? *Arch Dis Child* 64, 1320-4; discussion 1324-5.
- <sup>33</sup> OZGENC F, AKSU G, AYDOGDU S, AKMAN S, GENEL F, KUTUKCULER N, et al. (2003) Association between anti-endomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with coeliac disease. *J Postgrad Med* 49, 21-4; discussion 24.

- 
- <sup>34</sup> FASANO A, TRONCONE R and BRANSKI D. (2008) *Frontiers in Celiac Disease. Pediatr Adolesc Med* 12, 23-31
- <sup>35</sup> MYLOTTE M, EGAN-MITCHELL B and MCCARTHY C. (1973) Incidence of coeliac disease in the West of Ireland. *Br Med J* 1, 703-5
- <sup>36</sup> LOGAN RF, RIFKIND EA, BUSUTTIL A, GILMOUR HM and FERGUSON A. (1986) Prevalence and "incidence" of celiac disease in Edinburgh and the Lothian region of Scotland. *Gastroenterol* 90, 334-342.
- <sup>37</sup> CORAZZA GR, FRISONI M, TREGGIARI EA, VALENTINI RA, FILIPPONI C, VOLTA U and GASBARRINI, G. (1993) Subclinical celiac sprue. Increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 16, 16-21
- <sup>38</sup> SWINSON CM and LEVI AJ. (1980) Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 281, 1258-1260.
- <sup>39</sup> CORRAO G, CORAZZA GR, ANDREANI ML, TORCHIO P, VALENTINI RA, GALATOLA G, et al. (1994) Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 35, 771-775.
- <sup>40</sup> GEORGE EK, MEARIN ML, FRANKEN HC, HOUWEN RH, HIRASING RA and VANDENBROUCKE JP. (1997) Twenty years of childhood coeliac disease in The Netherlands: a rapidly increasing incidence? *Gut* 40, 61-66
- <sup>41</sup> COLLIN P, REUNALA T, RASMUSSEN M, KYRONPALO S, PEHKONEN E, LAIPPALA P and MAKI M. (1997) High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 32, 1129-1133.
- <sup>42</sup> HAWKES ND, SWIFT GL, SMITH PM and JENKINS HR. (2000) Incidence and presentation of coeliac disease in South Glamorgan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, 345-349
- <sup>43</sup> DAHELE A and GHOSH S. (2000) The role of serological tests in redefining coeliac disease. *Proc R Coll Physicians Edinb* 30, 100-3.
- <sup>44</sup> SANDERS DS, HURLSTONE DP, STOKES RO, RASHID F, MILFORD-WARD A, HADJIVASSILIOU M and LOBO AJ. (2002) Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 78, 31-33.
- <sup>45</sup> FEIGHERY C. (1999) Fortnightly review: coeliac disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 319, 236-239.
- <sup>46</sup> KOLHO KL, FARKKILA MA and SAVILAHTI E. (1998) Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 33, 1280-1283.
- <sup>47</sup> MAKI M and COLLIN P. (1997) Coeliac disease. *Lancet* 349, 1755-1759.
- <sup>48</sup> HOLMES GK. (1996) Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 412, 68-75.
- <sup>49</sup> SJOBERG K and ERIKSSON S. (1999) Regional differences in coeliac disease prevalence in Scandinavia? *Scand J Gastroenterol* 34, 41-45
- <sup>50</sup> WEILE B and KRASILNIKOFF PA. (1993) Extremely low incidence rates of celiac disease in the Danish population of children. *J Clin Epidemiol* 46, 661-664.
- <sup>51</sup> DYDENSBORG S, TOFTEDAL P, BIAGGI M, LILLEVANG ST, HANSEN DG and HUSBY S. (2012) Increasing prevalence of coeliac disease in Denmark: a linkage study combining national registries. *Acta Paediatr* 101, 179-184.

- 
- <sup>52</sup> KELLER R. (2003) Klinische Symptomatik „Zöliakie, ein Eisberg“. *Monatsschr Kinderheilkd* 151, 706-714.
- <sup>53</sup> ZIMMER KP and RODECK B. (2008) *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Springer, 232-6.
- <sup>54</sup> NORRIS JM, BARRIGA K, HOFFENBERG EJ, TAKI I, MIAO D, HAAS JE, et al. (2005) Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *J Am Med Assoc* 293, 2343-2351.
- <sup>55</sup> AGOSTONI C, DECSI T, FEWTRELL M, GOULET O, KOLACEK S, KOLETZKO B, et al. (2008) complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 46, 99-110.
- <sup>56</sup> WALKER-SMITH J, GUANDALINI S and SCHMITZ JEA. (2001) American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue. *Gastroenterol* 120, 1522-1525.
- <sup>57</sup> CATASSI C, RÄTSCH I, FABIANI E, ROSSINI M, COPPA GV, GIORGI PL, et al. (1994) Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 343, 200-203.
- <sup>58</sup> FASANO A and CATASSI C. (2001) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterol* 120, 636-651.
- <sup>59</sup> HIN H, BIRD G, FISHER P, MAHY N and JEWELL D. (1999) Coeliac disease in primary care: case finding study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 318, 164-167.
- <sup>60</sup> NOT T, HORVATH K, HILL ID, PARTANEN J, HAMMED A, MAGAZZU, et al. (1998) Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 33, 494-498.
- <sup>61</sup> NELSEN DA Jr. (2002) Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician* 66, 2259-2266
- <sup>62</sup> CATASSI C, RATSCH IM, GANDOLFI L, PRATESI R, FABIANI E, EL ASMAR R, et al. (1999) Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 354, 647-648
- <sup>63</sup> RUTZ R, RITZLER E, FIERZ W and HERZOG D. (2002) Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 132, 43-47.
- <sup>64</sup> LOOKER AC, DALLMAN PR, CARROLL MD, GUNTER EW and JOHNSON CL. (1997) Prevalence of iron deficiency in the United States. *J Am Med Assoc* 277, 973-976
- <sup>65</sup> UNSWORTH DJ, LOCK RJ and HARVEY RF. (2000) Improving the diagnosis of coeliac disease in anaemic women. *Br J Haematol* 111, 898-901.
- <sup>66</sup> STEVENS FM, EGAN-MITCHELL B, CRYAN E, MCCARTHY CF and MCNICHOLL B. (1987) Decreasing incidence of coeliac disease. *Arch Dis Child* 62, 465-468.
- <sup>67</sup> DOSSETOR JF, GIBSON AA and MCNEISH AS. (1981) Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1, 322-323.
- <sup>68</sup> LITTLEWOOD JM, CROLLICK AJ and RICHARDS IDG. (1980) Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 2, 1359-1360.

- 
- <sup>69</sup> MAKI M, KALLONEN K, LAHDEAHO ML and VISAKORPI JK. (1988) Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 77, 408-412.
- <sup>70</sup> DAHAN S, SLATER PE, COOPER M, BRAUTBAR C and ASHKENAZI A. (1984) Coeliac disease in the Rehovot-Ashdod region of Israel: incidence and ethnic distribution. *J Epidemiol community health* 38, 58-60.
- <sup>71</sup> IVARSSON A, PERSSON LA, NYSTROM L, ASCHER H, CAVELL B, DANIELSSON L, et al. (2000) Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 89, 165-171.
- <sup>72</sup> IVARSSON A (2005) The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best practice & research. Clin Gastroenterol* 19, 425-440.
- <sup>73</sup> MURRAY JA, VAN DYKE C, PLEVAK MF, DIERKHISING RA, ZINSMEISTER AR and MELTON LJ 3rd (2003) Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1, 19-27.
- <sup>74</sup> BODE S and GUDMAND-HOYER E. (1996) Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 31, 694-699.
- <sup>75</sup> CSIZMADIA CG, MEARIN ML, VON BLOMBERG BM, BRAND R and VERLOOVE-VANHORICK SP (1999) An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 353, 813-814.
- <sup>76</sup> CORAZZA GR, ANDREANI ML, BIAGI F, CORRAO G, PRETOLANI S, GIULIANELLI G, GHIRONZI G and GASBARRINI G (1997) The smaller size of the 'coeliac iceberg' in adults. *Scand J Gastroenterol* 32, 917-919.
- <sup>77</sup> MELONI G, DORE A, FANCIULLI G, TANDA F and BOTTAZZO GF (1999) Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* 353, 37.
- <sup>78</sup> CILLERUELO PASCUAL ML, ROMAN RIECHMANN E, JIMENEZ JIMENEZ J, RIVERO MARTIN MJ, BARRIO TORRES J, CASTANO PASCUAL A, et al. (2002) Silent celiac disease: exploring the iceberg in the school-aged population. *An Esp Pediatr* 57, 321-326.
- <sup>79</sup> HENKER J and TANDLER C. (1993) Epidemiologic studies of celiac disease in childhood in the Dresden district. *Z Gastroenterol* 31, 716-718.
- <sup>80</sup> VAN STIRUM J, BAERLOCHER K, FANCONI A, GUGLER E, TONZ O and SHMERLING DH. (1982) The incidence of coeliac disease in children in Switzerland. *Helv Paediatr Acta* 37, 421-430.
- <sup>81</sup> JOHNSTON SD, WATSON RG, MCMILLAN SA, SLOAN J and LOVE AH. (1997) Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 350, 1370.
- <sup>82</sup> IVARSSON A, PERSSON LA, JUTO P, PELTONEN M, SUHR O and HERNELL O. (1999) High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 245, 63-68.
- <sup>83</sup> RIESTRA S, FERNANDEZ E, RODRIGO L, GARCIA S and OCIO G. (2000) Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 35, 398-402.
- <sup>84</sup> COUIGNOUX S, OCMANT A and COTTEL DEA. (2000) Prevalence of adult coeliac disease in Northern France. *Gut* 47, A196.

- 
- <sup>85</sup> VOLTA U, BELLENTANI S, BIANCHI FB, BRANDI G, DE FRANCESCHI L, MIGLIOLI L, et al. (2001) High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 46, 1500-1505.
- <sup>86</sup> GOMEZ JC, SELVAGGIO GS, VIOLA M, PIZARRO B, LA MOTTA G, DE BARRIO S, et al. (2001) Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 96, 2700-2704.
- <sup>87</sup> HOVELL CJ, COLLETT JA, VAUTIER G, CHENG AJ, SUTANTO E, MALLON DF, et al. (2001) High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust* 175, 247-250.
- <sup>88</sup> WEST J, LOGAN RF, HILL PG, LLOYD A, LEWIS S, HUBBARD R, et al. (2003) Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 52, 960-965.
- <sup>89</sup> CATASSI C, RATSCH IM, FABIANI E, RICCI S, BORDICCHIA F, PIERDOMENICO R and GIORGI PL. (1995) High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by anti gliadin antibodies. *Acta Paediatr* 84, 672-676.
- <sup>90</sup> MONTESANTI M, DOMENICI R, MATTEUCCI L and MEI E. (1996) Screening for celiac disease in children attending secondary school around Lucca. *Minerva Pediatr* 48, 475-483.
- <sup>91</sup> KORPONAY-SZABO IR, KOVACS JB, CZINNER A, GORACZ G, VAMOS A and SZABO T (1999) High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28, 26-30.
- <sup>92</sup> VENTURA A, FACCHINI S and AMANTIDU CEA. (2001) Searching for celiac disease in pediatric general practice. *Clin Pediatr* 40, 575-577.
- <sup>93</sup> CARLSSON AK, AXELSSON IE, BORULF SK, BREDBERG AC and IVARSSON SA. (2001) Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatr* 107, 42-45.
- <sup>94</sup> DALGIC B, SARI S, BASTURK B, ENSARI A, EGRITAS O, BUKULMEZ A, et al. (2011) Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 106, 1512-1517.
- <sup>95</sup> FARAHMAND F, MIR-NASSERI MM, SHAHRAKI T, YOURDKHANI F, GHOTB S, MODARESI V and KHATAMI GR. (2012) Prevalence of occult celiac disease in healthy Iranian school age children. *Arch Iran Med* 15, 342-345.
- <sup>96</sup> NENNA R, TIBERTI C, PETRARCA L, LUCANTONI F, MENNINI M, LUPARIA RP, et al. (2012) The Celiac Iceberg: A Characterization of the Disease in Primary School Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56, 416-421
- <sup>97</sup> ROSTAMI K, MULDER CJ, WERRE JM, VAN BEUKELEN FR, KERCHHAERT J, CRUSIUS JB, et al. (1999) High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol* 34, 276-279.
- <sup>98</sup> TREVISIOL C, NOT T, BERTI I, BURATTI E, CITTA A, NERI E, et al. (1999) Screening for coeliac disease in healthy blood donors at two immuno-transfusion centres in north-east Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31, 584-586.
- <sup>99</sup> HOVDENAK N, HOVLID E, AKSNES L, FLUGE G, ERICHSEN MM and EIDE J. (1999) High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11, 185-187.
- <sup>100</sup> SHAMIR R, LERNER A, SHINAR E, LAHAT N, SOBEL E, BAR-OR R, KERNER H and ELIAKIM R. (2002) The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 97, 2589-2594.

- 
- <sup>101</sup> SHAHBAZKHANI B, MALEKZADEH R, SOTOUDEH M, MOGHADAM KF, FARHADI M, ANSARI R, et al. (2003) High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15, 475-478.
- <sup>102</sup> BDIQUI F, SAKLY N, HASSINE M and SAFFAR H. (2006) Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol* 30, 33-36.
- <sup>103</sup> ALENCAR M, ORTIZ-AGOSTINHO C, NISHITOKUKADO I, DAMIAO A, ABRANTES-LEMOS C, LEITE A, et al. (2012) Prevalence of celiac disease among blood donors in SÃO PAULO – the most populated city in Brazil. *Clinics* 67, 1013-1018.
- <sup>104</sup> KOCHHAR R, SACHDEV S, KOCHHAR R, AGGARWAL A, SHARMA V, PRASAD KK, et al. (2012) Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from north India. *Dig Liver Dis* 44, 530-532
- <sup>105</sup> HENKER J, LOSEL A, CONRAD K, HIRSCH T and LEUPOLD W. (2002) Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Deut Med Wochenschr* 127, 1511-1515.
- <sup>106</sup> PRATESI R, GANDOLFI L, GARCIA SG, MODELLI IC, LOPES DE ALMEIDA P, BOCCA AL and CATASSI C. (2003) Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 38, 747-750.
- <sup>107</sup> MARINE M, FARRE C, ALSINA M, VILAR P, CORTIJO M, SALAS A, et al. (2011) The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther* 33, 477-486.
- <sup>108</sup> WEILE I, GRODZINSKY E, SKOGH T, JORDAL R, CAVELL B and KRASILNIKOFF PA. (2001) High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 109, 745-750.
- <sup>109</sup> MUSTALAHTI K, CATASSI C, REUNANEN A, FABIANI E, HEIER M, MCMILLAN S, et al. (2010) The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 42, 587-595.
- <sup>110</sup> MUSTALAHTI K, SULKANEN S, HOLOPAINEN P, et al. (2002) Coeliac Disease among Healthy Members of Multiple Case Coeliac Disease Families. *Scand J Gastroenterol* 37, 161-165.
- <sup>111</sup> RATSCH IM and CATASSI C. (2001) Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull World Health Organ* 79, 541-545.
- <sup>112</sup> BOUDRAA G, HACHELAF W, BENBOUABDELLAH M, BELKADI M, BENMANSOUR FZ and TOUHAMI M. (1996) Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first- degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr Suppl* 412, 58-60.
- <sup>113</sup> RAWASHDEH MO, KHALIL B and RAWEILY E. (1996) Celiac disease in Arabs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23, 415-418.
- <sup>114</sup> KHUFFASH FA, BARAKAT MH, SHALTOUT AA, FARWANA SS, ADNANI MS and TUNGEKAR MF. (1987) Coeliac disease among children in Kuwait: difficulties in diagnosis and management. *Gut* 28, 1595-1599.
- <sup>115</sup> BRANCA F. (1997) The health and nutritional status of Saharawi refugees. *Istituto Nazionale della Nutrizione, Rom.*

- 
- <sup>116</sup> BOUGUERRA F, BABRON MC, ELIAOU JF, DEBBABI A, CLOT J, KHALDI F, et al. (1997) Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genet Epidemiol* 14, 413-422.
- <sup>117</sup> THE SIXTH. (1996) World food survey. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
- <sup>118</sup> KOSNAI I, KUITUNEN P and SIIMES MA. (1979) Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. Role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child* 54, 375-378.
- <sup>119</sup> CORAZZA GR, VALENTINI RA, ANDREANI ML, D'ANCHINO M, LEVA MT, GINALDI L, et al. (1995) Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 30, 153-156.
- <sup>120</sup> MYLOTTE M, EGAN-MITCHELL B, FOTTRELL PF, MCNICHOLL B and MCCARTHY CF. (1974) Family studies in coeliac disease. *Quart J Med* 43, 359-369.
- <sup>121</sup> STEVENS FM, LLOYD R, EGAN-MITCHELL B, MYLOTTE MJ, FOTTRELL PF, WRIGHT R, et al. (1975) Reticulin antibodies in patients with coeliac disease and their relatives. *Gut* 16, 598-602.
- <sup>122</sup> COLLIN P, SALMI J, HALLSTROM O, OKSA H, OKSALA H, MAKI M and REUNALA T. (1989) High frequency of coeliac disease in adult patients with type-I diabetes. *Scand J Gastroenterol* 24, 81-84.
- <sup>123</sup> TALAL AH, MURRAY JA, GOEKEN JA and SIVITZ WI. (1997) Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 92, 1280-1284.
- <sup>124</sup> COLLIN P, KORPELA M, HALLSTROM O, VIANDER M, KEYRILAINEN O and MAKI M. (1992) Rheumatic complaints as a presenting symptom in patients with coeliac disease. *Scand J Rheumatol* 21, 20-23.
- <sup>125</sup> COLLIN P, SALMI J, HALLSTROM O, REUNALA T and PASTERNAK A. (1994) Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocr / Eur Fed Endocr Soc* 130, 137-140.
- <sup>126</sup> COLLIN P, MAKI M, KEYRILAINEN O, HALLSTROM O, REUNALA T and PASTERNAK A. (1992) Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 27, 367-371.
- <sup>127</sup> BEVAN S, POPAT S, BRAEGGER CP, BUSCH A, O'DONOGHUE D, FALTH-MAGNUSSON K, et al. (1999) Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Gen* 36, 687-690.
- <sup>128</sup> GRECO L, ROMINO R, COTO I, DI COSMO N, PERCOPO S, MAGLIO M, et al. (2002) The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 50, 624-628.
- <sup>129</sup> GRECO L, CORAZZA G, BABRON MC, CLOT F, FULCHIGNONI-LATAUD MC, PERCOPO S, et al. (1998) Genome search in celiac disease. *Am J Hum Gen* 62, 669-675.
- <sup>130</sup> LIU J, JUO SH, HOLOPAINEN P, TERWILLIGER J, TONG X, GRUNN A, et al. (2002) Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet* 70, 51-59.
- <sup>131</sup> NALUAI AT, NILSSON S, GUDJONSDOTTIR AH, LOUKA AS, ASCHER H, EK J, et al. (2001) Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 9, 938-944.

- 
- <sup>132</sup> KAGNOFF MF, AUSTIN RK, HUBERT JJ, BERNARDIN JE and KASARDA DD. (1984) Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 160, 1544-1557.
- <sup>133</sup> SOLLID LM, MARKUSSEN G, EK J, GJERDE H, VARTDAL F and THORSBY E. (1989) Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 169, 345-350.
- <sup>134</sup> FERNANDEZ-ARQUERO M, FIGUEREDO MA, MALUENDA C and DE LA CONCHA EG. (1995) HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease. *Hum Immunol* 42, 295-300.
- <sup>135</sup> PLOSKI R, EK J, THORSBY E and SOLLID LM. (1993) On the HLA-DQ(alpha 1\*0501, beta 1\*0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1\*0201. *Tissue Antigens* 41, 173-177.
- <sup>136</sup> MARSH MN. (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterol* 102, 330-354.
- <sup>137</sup> GRECO L. (1997) From the neolithic revolution to gluten intolerance: benefits and problems associated with the cultivation of wheat. *J Ped Gastroenterol Nutr* 24, 14-6; discussion 16-7.
- <sup>138</sup> LUNDIN KE, SCOTT H, HANSEN T, PAULSEN G, HALSTENSEN TS, FAUSA O, et al. (1993) Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1\*0501,beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 178, 187-196.
- <sup>139</sup> MOLBERG O, KETT K, SCOTT H, THORSBY E, SOLLID LM and LUNDIN KE. (1997) Gliadin specific, HLA DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand J Immunol* 46, 103-108.
- <sup>140</sup> ARENTZ-HANSEN H, KORNER R, MOLBERG O, QUARSTEN H, VADER W, KOOY YM, et al. (2000) The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 191, 603-612.
- <sup>141</sup> NILSEN EM, LUNDIN KE, KRAJCI P, SCOTT H, SOLLID LM and BRANDTZAEG P. (1995) Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut* 37, 766-776.
- <sup>142</sup> PRZEMIOSLO RT, LUNDIN KE, SOLLID LM, NELUFER J and CICLITIRA PJ. (1995) Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. *Gut* 36, 874-879.
- <sup>143</sup> LUNDIN E, SCOTT H, FAUSA O, THORSBY E and SOLLID LM. (1994) T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum Immunol* 41, 285-291.
- <sup>144</sup> JOHANSEN BH, VARTDAL F, ERIKSEN JA, THORSBY E and SOLLID LM. (1996) Identification of a putative motif for binding of peptides to HLA-DQ2. *Int Immunol* 8, 177-182.

- 
- <sup>145</sup> VAN DE WAL Y, KOOY YM, DRIJFHOUT JW, AMONS R and KONING F. (1996) Peptide binding characteristics of the coeliac disease-associated DQ(alpha1\*0501, beta1\*0201) molecule. *Immunogen* 44, 246-253.
- <sup>146</sup> VARTDAL F, JOHANSEN BH, FRIEDE T, THORPE CJ, STEVANOVIĆ S, ERIKSEN JE, et al. (1996) The peptide binding motif of the disease associated HLA-DQ (alpha 1\* 0501, beta 1\* 0201) molecule. *Eur J Immunol* 26, 2764-2772.
- <sup>147</sup> GODKIN A, FRIEDE T, DAVENPORT M, STEVANOVIĆ S, WILLIS A, JEWELL D, et al. (1997) Use of eluted peptide sequence data to identify the binding characteristics of peptides to the insulin-dependent diabetes susceptibility allele HLA-DQ8 (DQ 3.2). *Int Immunol* 9, 905-911.
- <sup>148</sup> KWOK WW, DOMEIER ML, RAYMOND FC, BYERS P and NEPOM GT. (1996) Allele-specific motifs characterize HLA-DQ interactions with a diabetes-associated peptide derived from glutamic acid decarboxylase. *J Immunol* 156, 2171-2177.
- <sup>149</sup> SJOSTROM H, LUNDIN KE, MOLBERG O, KORNER R, MCADAM SN, ANTHONSEN D, et al. (1998) Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand J Immunol* 48, 111-115.
- <sup>150</sup> VAN DE WAL Y, KOOY Y, VAN VEELLEN P, PENA S, MEARIN L, PAPADOPOULOS G and KONING F. (1998) Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 161, 1585-1588.
- <sup>151</sup> MOLBERG O, MCADAM SN, KORNER R, QUARSTEN H, KRISTIANSEN C, MADSEN L, et al. (1998) Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 4, 713-717.
- <sup>152</sup> DICKE WK, WEIJERS HA and VAN DE KAMER JH. (1953) Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 42, 34-42
- <sup>153</sup> BAKER G and READ AE. (1976) Oats and barley toxicity in coeliac patients. *Postgrad Med J* 52, 264-268.
- <sup>154</sup> RUBIN CE, BRANDBORG LL, PHELPS PC and TAYLOR HC Jr. (1960) Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterol* 38, 28-49.
- <sup>155</sup> TATHAM AS, MARSH MN, WIESER H and SHEWRY PR. (1990) Conformational studies of peptides corresponding to the coeliac-activating regions of wheat alpha-gliadin. *Biochem J* 270, 313-318.
- <sup>156</sup> SMECUOL E, MAURINO E, VAZQUEZ H, PEDREIRA S, NIVELONI S, MAZURE R, et al. (1996) Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8, 63-89.
- <sup>157</sup> FALTH-MAGNUSSON K, FRANZEN L, JANSSON G, LAURIN P and STENHAMMAR L. (1996) Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 7, 1-5.
- <sup>158</sup> BRANDTZAEG P, NILSSEN DE, ROGNUM TO and THRANE PS. (1991) Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. *Gastroenterol Clin North Am* 20, 397-439.

- 
- <sup>159</sup> FALCHUK ZM, KATZ AJ, SHWACHMAN H, ROGENTINE GN and STROBER W. (1978) Gluten-sensitive enteropathy: genetic analysis and organ culture study in 35 families. *Scand J Gastroenterol* 13, 839-843.
- <sup>160</sup> LEIGH RJ, MARSH MN, CROWE P, KELLY C, GARNER V and GORDON D. (1985) Studies of intestinal lymphoid tissue. IX. Dose-dependent, gluten-induced lymphoid infiltration of coeliac jejunal epithelium. *Scand J Gastroenterol* 20, 715-719.
- <sup>161</sup> MAIURI L, PICARELLI A, BOIRIVANT M, COLETTA S, MAZZILLI MC, DE VINCENZI M, et al. (1996) Definition of the initial immunologic modifications upon in vitro gliadin challenge in the small intestine of celiac patients. *Gastroenterol* 110, 1368-1378.
- <sup>162</sup> JENSEN K, SOLLID LM, SCOTT H, PAULSEN G, KETT K, THORSBY E, et al. (1995) Gliadin-specific T cell responses in peripheral blood of healthy individuals involve T cells restricted by the coeliac disease associated DQ2 heterodimer. *Scand J Immunol* 42, 166-170.
- <sup>163</sup> HALSTENSEN TS, HVATUM M, SCOTT H, FAUSA O and BRANDTZAEG P. (1992) Association of subepithelial deposition of activated complement and immunoglobulin G and M response to gluten in celiac disease. *Gastroenterol* 102, 751-759.
- <sup>164</sup> MACDONALD TT. (1990) The role of activated T lymphocytes in gastrointestinal disease. *Clinical and experimental allergy. J Brit Soc Allergy Clin Immunol* 20, 247-252.
- <sup>165</sup> MARSH M. (1991) The morphology and immunopathology of the jejunal lesion in gluten sensitivity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 3, 163-168.
- <sup>166</sup> MARSH MN and CROWE PT. (1995) Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 9, 273-293.
- <sup>167</sup> LOFT DE, MARSH MN and CROWE PT. (1990) Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 335, 1293-1295.
- <sup>168</sup> SCOTT H, KETT K and HALSTENSEN TEA. (1992) The humoral immune system in coeliac disease. In: Marsh MN, ed. *Coeliac disease*. Blackwell Sci Publ, 239-282.
- <sup>169</sup> KETT K, SCOTT H, FAUSA O and BRANDTZAEG P. (1990) Secretory immunity in celiac disease: cellular expression of immunoglobulin A subclass and joining chain. *Gastroenterol* 99, 386-392.
- <sup>170</sup> ARRANZ E and FERGUSON A. (1993) Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterol* 104, 1263-1272.
- <sup>171</sup> PICARELLI A, MAIURI L, FRATE A, GRECO M, AURICCHIO S and LONDEI M. (1996) Production of antiendomysial antibodies after in-vitro gliadin challenge of small intestine biopsy samples from patients with coeliac disease. *Lancet* 348, 1065-1067.
- <sup>172</sup> MARTTINEN A and MAKI M. (1993) Purification of fibroblast-derived celiac disease autoantigen molecules. *Pediatr Res* 34, 420-423.

- 
- <sup>173</sup> VOLTA U, MOLINARO N, FRATANGELO D and BIANCHI FB. (1994) IgA antibodies to jejunum. Specific immunity directed against target organ of gluten-sensitive enteropathy. *Dig Dis Sci* 39, 1924-1929.
- <sup>174</sup> SOLLID LM, MOLBERG O, MCADAM S and LUNDIN KE. (1997) Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase--guilt by association? *Gut* 41, 851-852.
- <sup>175</sup> SCHUPPAN D, DIETERICH W and RIECKEN EO. (1998) Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nature Med* 4, 666-667.
- <sup>176</sup> SUOMALAINEN H, ISOLAURI E, KAILA M, VIRTANEN E and ARVILOMMI H. (1992) Cow's milk provocation induces an immune response to unrelated dietary antigens. *Gut* 33, 1179-1183.
- <sup>177</sup> WORTSMAN J and KUMAR V. (1994) Case report: idiopathic hypoparathyroidism co-existing with celiac disease: immunologic studies. *Am J Med Sci* 307, 420-427.
- <sup>178</sup> BECKER W, DENK H, HEITZ P and MOCH H. (2008) *Pathologie 4. Auflage*. Elsevier Urban und Fischer, 727.
- <sup>179</sup> TRONCONE R, GRECO L, MAYER M, PAPARO F, CAPUTO N, MICILLO M, et al. (1996) Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 412, 10-14.
- <sup>180</sup> GREEN PH and JABRI B. (2003) Coeliac disease. *Lancet* 362, 383-391.
- <sup>181</sup> RUBIN CE. (1960) Celiac disease and idiopathic sprue. Some reflections on reversibility, gluten, and the intestine. *Gastroenterol* 39, 260-261.
- <sup>182</sup> CICLITIRA PJ, KING AL and FRASER JS. (2001) AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterol* 120, 1526-1540.
- <sup>183</sup> CATASSI C, KRYSZAK D, BHATTI B, STURGEON C, HELZLSOUER K, CLIPP SL, et al. (2010) Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 42, 530-538.
- <sup>184</sup> LARCHER VF, SHEPHERD R, FRANCIS DE and HARRIES JT. (1977) Protracted diarrhoea in infancy. Analysis of 82 cases with particular reference to diagnosis and management. *Arch Dis Child* 52, 597-605.
- <sup>185</sup> BOTTARO G, CATALDO F, ROTOLO N, SPINA M and CORAZZA GR. (1999) The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 94, 691-696.
- <sup>186</sup> BODE S and GUDMAND-HOYER E. (1996) Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 3, 54-60.
- <sup>187</sup> BOTTARO G, FAILLA P, ROTOLO N, SANFILIPPO G, AZZARO F, SPINA M and PATANE R. (1993) Changes in coeliac disease behaviour over the years. *Acta Paediatr* 82, 566-568.
- <sup>188</sup> COSNES J, COSNES C, COSNES A, CONTOU JF, REIJASSE D, CARBONNEL F, et al. (2002) Undiagnosed celiac disease in childhood. *Gastroenterol Clin Biol* 26, 616-623.
- <sup>189</sup> EMAMI MH, TAHERI H, KOHESTANI S, CHITSAZ A, ETEMADIFAR M, KARIMI S, et al. (2008) How frequent is celiac disease among epileptic patients? *J Gastrointest Liv Dis* 17, 379-382.

- 
- <sup>190</sup> TRIER JS, FALCHUK ZM, CAREY MC and SCHREIBER DS. (1978) Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterol* 75, 307-316.
- <sup>191</sup> NUTI R, MARTINI G, VALENTI R, GIOVANI S, SALVADORI S and AVANZATI A. (2001) Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 250, 361-366.
- <sup>192</sup> MCFARLANE XA, BHALLA AK, REEVES DE, MORGAN LM and ROBERTSON DA. (1995) Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 36, 710-714.
- <sup>193</sup> MELONI GF, DESSOLE S, VARGIU N, TOMASI PA and MUSUMECI S. (1999) The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 14, 2759-2761.
- <sup>194</sup> GASBARRINI A, TORRE ES, TRIVELLINI C, DE CAROLIS S, CARUSO A and GASBARRINI G. (2000) Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 356, 399-400.
- <sup>195</sup> LOGAN RF, RIFKIND EA, TURNER ID and FERGUSON A. (1989) Mortality in celiac disease. *Gastroenterol* 97, 265-271.
- <sup>196</sup> CAMPBELL CB, ROBERTS RK and COWEN AE. (1977) The changing clinical presentation of coeliac disease in adults. *Med J Aus* 1, 89-93.
- <sup>197</sup> LOGAN RF, TUCKER G, RIFKIND EA, HEADING RC and FERGUSON A. (1983) Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *Br Med J (Clin res ed.)* 286, 95-97.
- <sup>198</sup> GREEN PHR, STAVROPOULOS SN, PANAGI SG, GOLDSTEIN SL, MCMAHON DJ, ABSAN H and NEUGUT AI. (2001) Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 96, 126-131.
- <sup>199</sup> LANKISCH PG, MARTINEZ SCHRAMM A, PETERSEN F, DROGE M, LEHNICK D and LEMBCKE B. (1996) Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *Z Gastroenterol* 34, 473-477.
- <sup>200</sup> SANDERS DS, CARTER MJ, HURLSTONE DP, PEARCE A, WARD AM, MCALINDON ME, et al. (2001) Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 358, 1504-1508.
- <sup>201</sup> LO W, SANO K, LEBWOHL B, DIAMOND B and GREEN PH. (2003) Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 48, 395-398.
- <sup>202</sup> LEBENTHAL E, FASANO A, et al. (2008) *Frontiers in Celiac Disease*. *Pediatr Adolesc Med* 12, 18-22
- <sup>203</sup> BODVARSSON S, JONSDOTTIR I, FREYSDOTTIR J, LEONARD JN, FRY L and VALDIMARSSON H. (1993) Dermatitis herpetiformis--an autoimmune disease due to cross-reaction between dietary glutenin and dermal elastin? *Scand J Immunol* 38, 546-550.
- <sup>204</sup> AMOROSO A, MAZZOLA G, CANALE L, BORELLI I, DALL'OMO AM, CURTONI ES, et al. (1990) HLA in juvenile dermatitis herpetiformis: clinical heterogeneity correlated with DNA and serological polymorphism. *J Immunogenet* 17, 195-206.

- 
- <sup>205</sup> ROSSI TM, ALBINI CH and KUMAR V. (1993) Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *J Ped* 123, 262-264.
- <sup>206</sup> CACCIARI E, SALARDI S, LAZZARI R, CICOGNANI A, COLLINA A, PIRAZZOLI P, et al. (1983) Short stature and celiac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. *J Ped* 103, 708-711.
- <sup>207</sup> DE LECEA A, RIBES-KONINCKX C, POLANCO I and CALVETE JF. (1996) Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paediatr Suppl* 412, 54-55.
- <sup>208</sup> BONAMICO M, SCIRE G, MARIANI P, PASQUINO AM, TRIGLIONE P, SCACCIA S, et al. (1992) Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pedi Gastroenterol Nutr* 14, 12-16
- <sup>209</sup> FICKLING WE, MCFARLANE XA, BHALLA AK and ROBERTSON DA. (2001) The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 77, 33-36.
- <sup>210</sup> HAJJAR ET, VINCENTI F and SALTI IS. (1974) Gluten-induced enteropathy. Osteomalacia as its principal manifestation. *Arch Intern Med* 134, 565-566.
- <sup>211</sup> JUERGENS JL, SCHOLZ DA and WOLLAEGER EE. (1956) Severe osteomalacia associated with occult steatorrhea due to nontropical sprue; report of five cases. *A.M.A. Arch Intern Med* 98, 774-782.
- <sup>212</sup> CARACENI MP, MOLteni N, BARDELLA MT, ORTOLANI S, NOGARA A and BIANCHI PA. (1988) Bone and mineral metabolism in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 83, 274-277.
- <sup>213</sup> BODE S, HASSAGER C, GUDMAND-HOYER E and CHRISTIANSEN C. (1991) Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut* 32, 1342-1345.
- <sup>214</sup> MOLteni N, CARACENI MP, BARDELLA MT, ORTOLANI S, GANDOLINI GG and BIANCHI P. (1990) Bone mineral density in adult celiac patients and the effect of gluten-free diet from childhood. *Am J Gastroenterol* 85, 51-53.
- <sup>215</sup> WALTERS JR, BANKS LM, BUTCHER GP and FOWLER CR. (1995) Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 37, 220-224.
- <sup>216</sup> CORAZZA GR, DI SARIO A, CECCHETTI L, TAROZZI C, CORRAO G, BERNARDI M and GASBARRINI G. (1995) Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterol* 109, 122-128.
- <sup>217</sup> GONZALEZ D, MAZURE R, MAUTALEN C, VAZQUEZ H and BAI J. (1995) Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone* 16, 231-234.
- <sup>218</sup> PISTORIUS LR, SWEIDAN WH, PURDIE DW, STEEL SA, HOWEY S, BENNETT JR and SUTTON DR. (1995) Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. *Gut* 37, 639-642.
- <sup>219</sup> MAZURE R, VAZQUEZ H, GONZALEZ D, MAUTALEN C, PEDREIRA S, BOERR L and BAI JC. (1994) Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 89, 2130-2134.

- 
- <sup>220</sup> CUMMINGS SR, BLACK DM, NEVITT MC, BROWNER W, CAULEY J, ENSRUD K, et al. (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 341, 72-75.
- <sup>221</sup> GROSSMAN G. (2008) Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract neurol* 8, 77-89.
- <sup>222</sup> ALAEDINI A, GREEN PH, SANDER HW, HAYS AP, GAMBOA ET, FASANO A, et al. (2002) Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *J Neuroimmunol* 127, 145-148.
- <sup>223</sup> HADJIVASSILIOU M, GRUNEWALD RA, CHATTOPADHYAY AK, DAVIES-JONES GA, GIBSON A, JARRATT JA, et al. (1998) Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 352, 1582-1585.
- <sup>224</sup> MOLTENI N, BARDELLA MT, BALDASSARRI AR and BIANCHI PA. (1988) Celiac disease associated with epilepsy and intracranial calcifications: report of two patients. *Am J Gastroenterol* 83, 992-994.
- <sup>225</sup> SPINA M, INCORPORA G, TRIGILIA T, BRANCIFORTE F, FRANCO G and DI GREGORIO F. (2001) Headache as atypical presentation of celiac disease: report of a clinical case. *Med Surg Pediatr* 23, 133-135.
- <sup>226</sup> SERRATRICE J, DISDIER P, DE ROUX C, CHRISTIDES C and WEILLER PJ. (1998) Migraine and coeliac disease. *Headache* 38, 627-628.
- <sup>227</sup> HADJIVASSILIOU M, GIBSON A, DAVIES-JONES GA, LOBO AJ, STEPHENSON TJ and MILFORD-WARD A. (1996) Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 347, 369-371.
- <sup>228</sup> CIACCI C, IAVARONE A, MAZZACCA G and DE ROSA A. (1998) Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 33, 247-250.
- <sup>229</sup> HALLERT C and DEREFELDT T. (1982) Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations. *Scand J Gastroenterol* 17, 17-19.
- <sup>230</sup> CORVAGLIA L, CATAMO R, PEPE G, LAZZARI R and CORVAGLIA E. (1999) Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol* 94, 839-843.
- <sup>231</sup> PYNNONEN P, ISOMETSA E, AALBERG V, VERKASALO M and SAVILAHTI E. (2002) Is coeliac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? *Acta Paediatr* 91, 657-659.
- <sup>232</sup> LAHTEENOJA H, TOIVANEN A, VIANDER M, MAKI M, IRJALA K, RAIHA I and SYRJANEN S. (1998) Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 106, 899-906.
- <sup>233</sup> VIOLA F, BARBATO M, FORMISANO M, PREMATE FM, LUCARELLI S, FREDIANI T and CARDI E. (1999) Reappearance of alopecia areata in a coeliac patient during an unintentional challenge with gluten. *Minerva Gastroenterol Dietologica* 45, 283-285.
- <sup>234</sup> LEPORE L, MARTELOSSI S, PENNESI M, FALCINI F, ERMINI ML, FERRARI R, et al. (1996) Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 129, 311-313.
- <sup>235</sup> AINE L, MAKI M, COLLIN P and KEYRILAINEN O. (1990) Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Path Med* 19, 241-245.

- 
- <sup>236</sup> BARDELLA MT, FRAQUELLI M, QUATRINI M, MOLteni N, BIANCHI P and CONTE D. (1995) Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatol* 22, 833-836.
- <sup>237</sup> COLLIN P, REUNALA T, PUKKALA E, LAIPPALA P, KEYRILAINEN O and PASTERNAK A. (1994) Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 35, 1215-1218.
- <sup>238</sup> HOLMES GK. (2002) Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 87, 495-498.
- <sup>239</sup> GALE L, WIMALARATNA H, BRODODIHARJO A and DUGGAN JM. (1997) Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut* 40, 492-496.
- <sup>240</sup> SAVILAHTI E, SIMELL O, KOSKIMIES S, RILVA A and AKERBLOM HK. (1986) Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 108, 690-693.
- <sup>241</sup> KOLETZKO S, BURGIn-WOLFF A, KOLETZKO B, KNAPP M, BURGER W, GRUNEKLEE D, et al. (1988) Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *Eur J Pediatr* 148, 113-117.
- <sup>242</sup> BARERA G, BIANCHI C, CALISTI L, CERUTTI F, DAMMACCO F, FREZZA E, et al. (1991) Screening of diabetic children for coeliac disease with antigliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child* 66, 491-494.
- <sup>243</sup> LORINI R, SCARAMUZZA A, VITALI L, D'ANNUNZIO G, AVANZINI MA, DE GIACOMO C and SEVERI F. (1996) Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 9, 101-111.
- <sup>244</sup> SAUKKONEN T, SAVILAHTI E, REIJONEN H, ILONEN J, TUOMILEHTO-WOLF E and AKERBLOM HK. (1996) Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 13, 464-470.
- <sup>245</sup> SCHOBER E, RAMI B, GRANDITSCH G and CRONE J. (2002) Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: to screen or not, to treat or not? *Horm Res* 57, 97-100.
- <sup>246</sup> GALLI-TSINOPOULOU A, NOUSIA-ARVANITAKIS S, DRACOULACOS D, XEFTERI M and KARAMOUZIS M. (1999) Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease. *Horm Res* 52, 119-124.
- <sup>247</sup> BARERA G, BONFANTI R, VISCARDI M, BAZZIGALUPPI E, CALORI G, MESCHI F, et al. (2002) Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatr* 109, 833-838.
- <sup>248</sup> HOLMES GK, PRIOR P, LANE MR, POPE D and ALLAN RN. (1989) Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 30, 333-338.
- <sup>249</sup> SCHWEIZER JJ, OREN A, MEARIN ML and WORKING GROUP FOR CELIAC DISEASE AND MALIGNANCY OF THE EUR SOC PAEDIATR GASTROENTEROL, HEPATOL NUTR.(2001) Cancer in children with celiac disease: a survey of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 33, 97-100.
- <sup>250</sup> FREEMAN HJ and CHIU BK. (1986) Multifocal small bowel lymphoma and latent celiac sprue. *Gastroenterol* 90, 1992-1997.
- <sup>251</sup> O'LEARY C, WALSH CH, WIENEKE P, O'REGAN P, BUCKLEY B, O'HALLORAN DJ, et al. (2002) Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *Q J Med* 95, 79-82.

- 
- 252 COLLIN P, RASMUSSEN M, KYRONPALO S, LAIPPALA P and KAUKINEN K. (2002) The hunt for coeliac disease in primary care. *Q J Med* 95, 75-77.
- 253 KORPONAY-SZABO IR, DAHLBOM I and LAURILA KEA. (2003) Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 52, 1567-1571.
- 254 MORRIS M, BIAGI F, ELLIS H, BRETT P, CICLITIRA P, DUGGAN J and GALE L. (1997) Are Down syndrome and coeliac disease associated? *Gut* 41, 723.
- 255 MORTENSEN KH, CLEEMANN L and HJERRILD BEEA. (2009) Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol* 156, 205-210.
- 256 HJELT K and KRASILNIKOFF PA. (1990) The impact of gluten on haematological status, dietary intakes of haemopoietic nutrients and vitamin B12 and folic acid absorption in children with coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 79, 911-919.
- 257 STENE-LARSEN G, MOSVOLD J and LY B. (1988) Selective vitamin B12 malabsorption in adult coeliac disease. Report on three cases with associated autoimmune diseases. *Scand J Gastroenterol* 23, 1105-1108.
- 258 DICKEY W and MCMILLAN SA. (1998) Co-screening for primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease. *Gut* 43, 300.
- 259 LINDH E, LJUNGHALL S, LARSSON K and LAVO B. (1992) Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. *J Intern Med* 231, 403-406.
- 260 JEROSCH J, JANTEA C and GESKE B. (1990) Osteomalacia and fatigue fractures in celiac disease. *Z Rheumatol* 49, 100-102.
- 261 PODDAR U. (2013) Pediatric and adult celiac disease: similarities and differences. *Ind J Gastroenterol* 32, 283-288
- 262 MAKHARIA GK, BABA CS, KHADGAWAT R, LAL S, TEVATIA MS, MADAN K and DATTAGUPTA S. (2007) Celiac disease: variations of presentations in adults. *Ind J Gastroenterol* 26, 162-166
- 263 BONACI-NIKOLIC B, ANDREJEVIC S, RADLOVIC N, DAVIDOVIC I, SOFRONIC L, SPURAN M, et al. (2007) Serological and clinical comparison of children and adults with anti-endomysial antibodies. *J Clin Immunol* 27, 163-171.
- 264 CONGIA M, CUCCA F, FRAU F, LAMPIS R, MELIS L, CLEMENTE MG, et al. (1994) A gene dosage effect of the DQA1\*0501/DQB1\*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum Immunol* 40, 138-142.
- 265 DICKEY W and KEARNEY N. (2006) Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 101, 2356-2359.
- 266 VENKATASUBRAMANI N, TELEGA G and WERLIN SL. (2010) Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51, 295-297.
- 267 FORD AC, CHEY WD, TALLEY NJ, MALHOTRA A, SPIEGEL BM and MOAYYEDI P. (2009) Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 169, 651-658.

- 
- <sup>268</sup> WALKER MM, MURRAY JA, RONKAINEN J, ARO P, STORSKRUBB T, D'AMATO M, et al. (2010) Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterol* 139, 112-119.
- <sup>269</sup> ABDULKARIM AS, BURGART LJ, SEE J and MURRAY JA. (2002) Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 97, 2016-2021.
- <sup>270</sup> ROSHAN B, LEFFLER DA, JAMMA S, DENNIS M, SHETH S, FALCHUK K, et al. (2011) The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol* 106, 923-928.
- <sup>271</sup> MUBARAK A, OUDSHOORN JH, KNEEPKENS CM, BUTLER JC, SCHREURS MW, MULDER CJ and HOUWEN RH. (2011) A child with refractory coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53, 216-218.
- <sup>272</sup> OBERHUBER G, GRANDITSCH G and VOGELSANG H. (1999) The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11, 1185-1194.
- <sup>273</sup> RAVELLI A, BOLOGNINI S, GAMBAROTTI M and VILLANACCI V. (2005) Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 100, 177-185.
- <sup>274</sup> UIBO O, UIBO R, KLEIMOLA V, JOGI T and MAKI M. (1993) Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 38, 2034-2037.
- <sup>275</sup> LAASS MW, KOCH T, LOSEL A, CONRAD K and HENKER J. (2006) Longitudinal follow-up examination of antigliadin antibody positive children and adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18, 503-506.
- <sup>276</sup> VOLTA U, LENZI M, LAZZARI R, CASSANI F, COLLINA A, BIANCHI FB and PISI E. (1985) Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut* 26, 667-671.
- <sup>277</sup> HILL PG, THOMPSON SP and HOLMES GK. (1991) IgA anti-gliadin antibodies in adult celiac disease. *Clin Chem* 37, 647-650.
- <sup>278</sup> WEST J, LLOYD CA, HILL PG and HOLMES GK. (2002) IgA-antitissue transglutaminase: validation of a commercial assay for diagnosing coeliac disease. *Clin Lab* 48, 241-246.
- <sup>279</sup> ALP MH and WRIGHT R. (1971) Autoantibodies to reticulin in patients with idiopathic steatorrhea, coeliac disease, and Crohn's disease, and their relation to immunoglobulins and dietary antibodies. *Lancet* 2, 682-685.
- <sup>280</sup> BROWN IL, FERGUSON A, CARSWELL F, HORNE CH and MACSWEEN RN. (1973) Autoantibodies in children with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 13, 373-382.
- <sup>281</sup> RIZZETTO M and DONIACH D. (1973) Types of 'reticulin' antibodies detected in human sera by immunofluorescence. *J Clin Path* 26, 841-851.
- <sup>282</sup> GHEDIRA I, SGHIRI R, AYADI A, SFAR MT, HARBI A, ESSOUSSI AS. (2001) Anti-endomysium, anti-reticulin and anti-gliadin antibodies, value in the diagnosis of celiac disease in the child. *Path Bio* 49, 47-52.

- 
- <sup>283</sup> NIVELONI S, SUGAI E, CABANNE A, VAZQUEZ H, ARGONZ J, SMECUOL E, et al. (2007) Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. *Clin Chem* 53, 2186-2192.
- <sup>284</sup> JAMES MW and SCOTT BB. (2000) Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease. *Postgrad Med J* 76, 466-468.
- <sup>285</sup> LADINSER B, ROSSIPAL E and PITTSCHIELER K. (1994) Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut* 35, 776-778.
- <sup>286</sup> CARROCCIO A, CAVATAIO F, IACONO G, AGATE V, IPPOLITO S, KAZMIERSKA I, et al. (1996) IgA antiendomysial antibodies on the umbilical cord in diagnosing celiac disease. Sensitivity, specificity, and comparative evaluation with the traditional kit. *Scand J Gastroenterol* 31, 759-763.
- <sup>287</sup> SULKANEN S, COLLIN P, LAURILA K and MAKI M. (1998) IgA- and IgG-class antihuman umbilical cord antibody tests in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 33, 251-254.
- <sup>288</sup> BÜRGIN-WOLFF A, DAHLBOM I, HADZISELIMOVIC F and PETERSSON CJ. (2002) Antibodies Against Human Tissue Transglutaminase and Endomysium in Diagnosing and Monitoring Coeliac Disease. *Scand J Gastroenterol* 37, 685-691.
- <sup>289</sup> HORVATH K and HILL ID. (2002) Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: good-bye antigliadin tests? *Am J Gastroenterology* 97, 2702-2704.
- <sup>290</sup> DIETERICH W, LAAG E, SCHÖPPER H, VOLTA U, FERGUSON A, GILLET H, et al. (1998) Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterol* 115, 1317-1321.
- <sup>291</sup> TRONCONE R, MAURANO F, ROSSI M, MICILLO M, GRECO L, AURICCHIO R, et al. (1999) IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 134, 166-171.
- <sup>292</sup> VITORIA JC, ARRIETA A, ARRANZ C, AYESTA A, SOJO A, MARURI N and GARCIA-MASDEVALL MD. (1999) Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29, 571-574.
- <sup>293</sup> STERN M. and WORKING GROUP ON SEROLOGIC SCREENING FOR CELIAC DISEASE. (2000) Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31, 513-519.
- <sup>294</sup> VOLTA U, LAZZARI R, GUIDETTI CS, VALENTINI R, SANDRI G, DE VITIS I, et al. (1994) Multicenter study on the reproducibility of antigliadin (AGA) and antiendomysial antibodies (EMA) in celiac sprue screening. The Tenue Club Group. *J Clin Gastroenterol* 19, 81-82.
- <sup>295</sup> FERREIRA M, DAVIE SL, BUTLER M, SCOTT D, CLARK M and KUMAR P. (1992) Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 33, 1633-1637.
- <sup>296</sup> CORAZZA G, VALENTINI RA, FRISONI M, VOLTA U, CORRAO G, BIANCHI FB and GASBARRINI G. (1992) Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. *Gastroenterol* 103, 1517-1522.
- <sup>297</sup> STENHAMMAR L, BRANDT A and WAGERMARK J. (1982) A family study of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 71, 625-628.

- 
- <sup>298</sup> O'FARRELLY C, MARTEN D, MELCHER D, MCDUGALL B, PRICE R, GOLDSTEIN AJ, et al. (1988) Association between villous atrophy in rheumatoid arthritis and a rheumatoid factor and gliadin-specific IgG. *Lancet* 2, 819-822.
- <sup>299</sup> FORNASIERI A, SINICO RA, MALDIFASSI P, BERNASCONI P, VEGNI M and D'AMICO G. (1987) IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *Br Med J (Clin Res Ed)* 295, 78-80.
- <sup>300</sup> CACCIARI E, SALARDI S, VOLTA U, BIASCO G, LAZZARI R, CORAZZA GR, et al. (1985) Can antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature? *Lancet* 1, 1469-1471.
- <sup>301</sup> HED J, LIEDEN G, OTTOSSON E, STROM M, WALAN A, GROTH O, SJOGREN F and FRANZEN L. (1986) IgA anti-gliadin antibodies and jejunal mucosal lesions in healthy blood donors. *Lancet* 2, 215.
- <sup>302</sup> MAZZETTI DI PIETRALATA M, GIORGETTI GM, GREGORI M, DE SIMONE M, LEONARDI C, BARLETTA PA, et al. (1992) Subclinical coeliac disease. *Ital J Gastroenterol* 24, 352-354.
- <sup>303</sup> LERNER A and LEBENTHAL E. (1991) The controversy of the use of anti-gluten antibody (AGA) as a diagnostic tool in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12, 407-409.
- <sup>304</sup> RITCHIE K and FUHRER R. (1992) A comparative study of the performance of screening tests for senile dementia using receiver operating characteristics analysis. *J Clin Epidemiol* 45, 627-637.
- <sup>305</sup> VOLTA U, MOLINARO N, FUSCONI M, CASSANI F and BIANCHI FB. (1991) IgA antiendomysial antibody test. A step forward in celiac disease screening. *Dig Dis Sci* 36, 752-756.
- <sup>306</sup> BIAGI F, KLERSY C, BALDUZZI D and CORAZZA GR. (2010) Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 42, 557-561.
- <sup>307</sup> BIAGI F, ELLIS HJ, YIANNAKOU JY, BRUSCO G, SWIFT GL, SMITH PM, et al. (1999) Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 94, 2187-2192.
- <sup>308</sup> VALDIMARSSON T, FRANZEN L, GRODZINSKY E, SKOGH T and STROM M. (1996) Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies? 100% positive predictive value for celiac disease in adults. *Dig Dis Sci* 41, 83-87.
- <sup>309</sup> NERI E, NOT T, HORVATH K, KRYSZAK D, DRAGO S, DI PIERRO MR, et al. (2004) Human tissue transglutaminase ELISA and an old study: a revision of the blood donor screening study for coeliac disease in the USA. *Scand J Gastroenterol* 39, 195-197.
- <sup>310</sup> RITTMMEYER C and RHOADS JM. (1996) IgA deficiency causes false-negative endomysial antibody results in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23, 504-506.
- <sup>311</sup> CATALDO F, MARINO V, BOTTARO G, GRECO P and VENTURA A. (1997) Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 131, 306-308.
- <sup>312</sup> SAVILAHTI E, PELKONEN P and VISAKORPI JK (1971) IgA deficiency in children. A clinical study with special reference to intestinal findings. *Arch Dis Child* 46, 665-670.
- <sup>313</sup> MEINI A, PILLAN NM, VILLANACCI V, MONAFO V, UGAZIO AG and PLEBANI A. (1996) Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77, 333-336.
- <sup>314</sup> HILL PG, FORSYTH JM, SEMERARO D and HOLMES GK. (2004) IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. *Scand J Gastroenterol* 39, 1078-1082.

- 
- <sup>315</sup> SCHOBER E, BITTMANN B, GRANDITSCH G, HUBER WD, HUPPE A, JAGER A, et al. (2000) Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30, 391-396.
- <sup>316</sup> BEUTNER EH, KUMAR V, CHORZELSKI TP and SZAFLARSKA-CZERWIONKA M. (1989) IgG endomysial antibodies in IgA-deficient patient with coeliac disease. *Lancet* 1, 1261-1262.
- <sup>317</sup> SBLATTERO D, BERTI I, TREVISIOL C, MARZARI R, TOMMASIN A, BRADBURY A, et al. (2000) Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 95, 1253-1257.
- <sup>318</sup> GREEN PH, ROSTAMI K and MARSH MN. (2005) Diagnosis of coeliac disease. Best practice & research. *Clin Gastroenterol* 19, 389-400.
- <sup>319</sup> SOLLID LM and THORSBY E. (1993) HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterol* 105, 910-922.
- <sup>320</sup> GREEN PH and JABRI B. (2006) Celiac disease. *Ann Rev Med* 57, 207-221.
- <sup>321</sup> ZUBILLAGA P, VIDALES MC, ZUBILLAGA I, ORMAECHEA V, GARCIA-URKIA N and VITORIA JC. (2002) HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34, 548-554.
- <sup>322</sup> SOLLID LM and LIE BA. (2005) Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3, 843-851.
- <sup>323</sup> FARRELL RJ and KELLY CP. (2002) Celiac sprue. *N Engl J Med* 346, 180-188.
- <sup>324</sup> ALAEDINI A and GREEN PH. (2005) Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med* 142, 289-298.
- <sup>325</sup> JAMATIOME E, PIKKARAINEN P and KEMPPAINEN TEA (1995) A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 333, 1033-1037.
- <sup>326</sup> MILETIC I, MILETIC V, SATTELY-MILLER E and SCHIFFMAN S. (1994) Identification of gliadin presence in pharmaceutical products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19, 27-33.
- <sup>327</sup> HOFFENBERG EJ, HAAS J, DRESCHER A, BARNHURST R, OSBERG I, BAO F and EISENBARTH G. (2000) A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 137, 361-366.
- <sup>328</sup> JANATUINEN EK, KEMPPAINEN TA, JULKUNEN RJ, KOSMA VM, MAKI M, HEIKKINEN M and UUSITUPA MI. (2002) No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 50, 332-335.
- <sup>329</sup> FRODIN T, GOTTHARD R, HED J, MOLIN L, NORRBY K and WALAN A. (1981) Gluten-free diet for dermatitis herpetiformis: the long-term effect on cutaneous, immunological and jejunal manifestations. *Acta Derm Venereol* 61, 405-411.
- <sup>330</sup> NICOLAS ME, KRAUSE PK, GIBSON LE and MURRAY JA. (2003) Dermatitis herpetiformis. *Intern J Dermatol* 42, 588-600.

- 
- <sup>331</sup> CARDONES AR and HALL RP 3rd. (2012) Management of dermatitis herpetiformis. *Immunol Allergy Clin North Am* 32, 275-81.
- <sup>332</sup> DI CAGNO R, DE ANGELIS M, AURICCHIO S, GRECO L, CLARKE C, DE VINCENZI M, et al. (2004) Sourdough bread made from wheat and nontoxic flours and started with selected lactobacilli is tolerated in celiac sprue patients. *Appl Environ Microbiol* 70, 1088-1096.
- <sup>333</sup> CERF-BENSUSSAN N, MATYSIAK-BUDNIK T, CELLIER C and HEYMAN M. (2007) Oral proteases: a new approach to managing coeliac disease. *Gut* 56, 157-160.
- <sup>334</sup> PINIER M, FUHRMANN G, GALIPEAU HJ, RIVARD N, MURRAY JA, DAVID CS, et al. (2012) The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterol* 142, 316-25.e1-12.
- <sup>335</sup> PATERSON BM, LAMMERS KM, ARRIETA MC, FASANO A and MEDDINGS JB. (2007) The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 26, 757-766.
- <sup>336</sup> MARRANO C, DE MACEDO P, GAGNON P, LAPIERRE D, GRAVEL C and KEILLOR JW. (2001) Synthesis and evaluation of novel dipeptide-bound 1,2,4-thiadiazoles as irreversible inhibitors of guinea pig liver transglutaminase. *Bioorg Med Chem* 9, 3231-3241.
- <sup>337</sup> DE MACEDO P, MARRANO C and KEILLOR JW. (2002) Synthesis of dipeptide-bound epoxides and alpha, beta-unsaturated amides as potential irreversible transglutaminase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 10, 355-360.
- <sup>338</sup> CHOI K, SIEGEL M, PIPER JL, YUAN L, CHO E, STRNAD P, et al. (2005) Chemistry and biology of dihydroisoxazole derivatives: selective inhibitors of human transglutaminase 2. *Chem Biol* 12, 469-475.
- <sup>339</sup> DUVAL E, CASE A, STEIN RL and CUNY GD. (2005) Structure-activity relationship study of novel tissue transglutaminase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 15, 1885-1889.
- <sup>340</sup> OZAKI S, EBISUI E, HAMADA K, GOTO, SUZUKI AZ, TERAUCHI A and MIKOSHIBA K. (2010) Potent transglutaminase inhibitors, aryl beta-aminoethyl ketones. *Bioorg Med Chem Lett* 20, 1141-1144.
- <sup>341</sup> WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE. (2011) Celiac disease vaccine shows promising results in phase I trial. Verfügbar auf <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/05/110509091559.htm> Abgerufen am 08.06.2014.
- <sup>342</sup> TOLLEFSEN S, ARENTZ-HANSEN H, FLECKENSTEIN B, MOLBERG O, RAKI M, KWOK WW, et al. (2006) HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 116, 2226-2236.
- <sup>343</sup> NOT T, CITTA A, LUCCHESI A, TORRE G, MARTELOSSI S, VENTURA A. (1997) Anti-endomysium antibody on human umbilical cord vein tissue: an inexpensive and sensitive diagnostic tool for the screening of celiac disease. *Eur J Pediatr* 156, 616-618.
- <sup>344</sup> PERTICARARI S, NOT T, CAUCI S, LUCCHESI A and PRESANI G. (1992) ELISA method for quantitative measurement of IgA and IgG specific anti-gliadin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 15, 302-309.

- 
- <sup>345</sup> HAUER A, DEUTSCHMANN A, LANNER N and DEUTSCH J. (2005) Ermittlung von Zöliakieprävalenzen - Populationscreening oder "case-finding"? *Gastroenterol* 43, 16.
- <sup>346</sup> ATKINSON K, TOKMAKAJIAN S, WATSON W and GREGOR J. (1997) Evaluation of the endomysial antibody for celiac disease: operating properties and associated cost implications in clinical practice. *Can J Gastroenterol* 11, 673-677.
- <sup>347</sup> ALESSANDRINI S, GIACOMONI E and MUCCIOLI F. (2013) Mass population screening for celiac disease in children: the experience in Republic of San Marino from 1993 to 2009. *Ital J Pediatr* 39, 67-7288-39-67.
- <sup>348</sup> WEBER-MZELL D, KOTANKO P, HAUER AC, GORIUP U, HAAS J, DEUTSCH J, et al. (2004) Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians. *Eur J Clin Invest* 34, 224-228.
- <sup>349</sup> EDLINGER-HORVATH C, FIDLER D, HUBER WD, RAMI B, GRANDITSCH G, WALDHÖR T and SCHÖBER E. (2005) Serological screening for undiagnosed coeliac disease in male adolescents in lower Austria: a population based study. *Eur J Pediatr* 164, 52-53.
- <sup>350</sup> MEINRADO R. (2003) Zöliakie, Behebung der Deckungsmängel. Motion Schweizer Nationalrat. Verfügbar auf [http://www.parlament.ch/d/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch\\_id=20033302](http://www.parlament.ch/d/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch_id=20033302) Abgerufen am 15.12.2014.
- <sup>351</sup> CATASSI C, FABIANI E, CORRAO G, BARBATO M, DE RENZO A, CARELLA AM, et al. (2002) Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *J Am Med Assoc* 287, 1413-1419.