

Eingereicht von
Lisa Tischberger

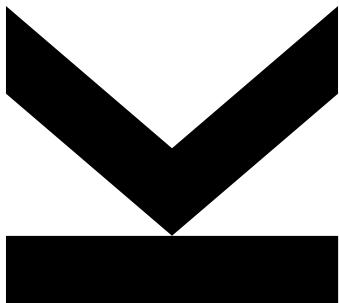
Angefertigt am
**Ordensklinikum Linz
GmbH Barmherzige
Schwestern**

Beurteiler / Beurteilerin
**Prim. Univ. Prof. Dr.
Rainer Schöfl**

Mitbetreuung
Dr.ⁱⁿ Kathrin Oberleitner

Jänner 2022

ZÖLIAKIE: VOM SYMPTOM ZUR DIAGNOSE



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

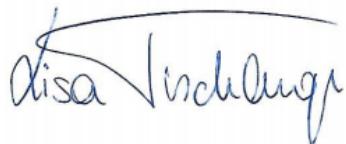
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Linz, 17.01.2022

Unterschrift



Inhaltsverzeichnis

1.	Abstract in Deutsch und Englisch	5
2.	Einleitung.....	7
3.	Begründung der Themenwahl, Zielsetzung, Fragestellung	8
4.	Definition	9
4.1.	Die Geschichte des Weizens.....	9
4.2.	Malassimilationssyndrom.....	9
4.3.	Zöliakie.....	10
5.	Epidemiologie	11
5.1.	Ergebnisse	11
6.	Ätiologie.....	12
7.	Pathogenese	13
7.1.	Umwelteinflüsse	13
7.2.	genetische Komponente	15
7.2.1.	Ergebnisse	15
7.3.	Risikofaktoren.....	16
8.	Differentialdiagnosen	17
8.1.	Laktose-/ Fruktose-/ Histamin-Intoleranz	18
8.2.	Nicht-Zöliakie-assoziierte Weizenallergie	20
8.2.1.	Ergebnisse	21
8.3.	Weizensensitivität.....	22
8.4.	Colon irritable	24
9.	Symptomatik	26
9.1.	Präsentationen und Terminologie der Zöliakie.....	28
9.2.	klassische Form	30
9.3.	symptomatische Form	30
9.3.1.	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	31
9.3.2.	Hautmanifestationen.....	33
9.3.3.	Neurologische und psychiatrische Manifestationen	34
9.3.4.	Osteoporose.....	36
9.3.5.	Hämatologische Manifestationen.....	37
9.3.6.	Hepatische Manifestation	37
9.3.7.	Assoziierte Darmerkrankungen.....	37
9.3.8.	Infertilität und Abort	37
9.3.9.	Maligne Komplikationen.....	38

9.4. Ergebnisse	40
10. Diagnostik.....	44
10.1. Wer soll getestet werden?	44
10.2. Serologie	46
10.3. Histologie	48
10.4. Genetische Testung	52
10.5. Screening von Risikopatienten	52
10.6. Glutenbelastung	52
10.7. Weitere Labordiagnostik bei Erstdiagnose.....	53
10.8. Serologisches Monitoring	53
10.9. Diagnostik der refraktären Zöliakie	54
10.10. Ergebnisse	57
11. Therapie	60
11.1. Allgemeines.....	60
11.2. Therapie der refraktären Form.....	63
11.2.1.Refraktäre Zöliakie Typ I.....	63
11.2.2.Refraktäre Zöliakie Typ II.....	64
11.3. Ergebnisse	65
12. Prognose	68
12.1. Ergebnisse	68
13. Durchführung und Methoden	70
14. Conclusio.....	72
15. Abbildungsverzeichnis	73
16. Tabellenverzeichnis	74
17. Literaturverzeichnis.....	75
18. Anhang.....	77
18.1. Studienprotokoll.....	77
18.2. Fragebogen.....	81
18.3. Poster.....	84

1. Abstract in Deutsch und Englisch

Hintergrund und Methoden:

Wir beschäftigten uns mit der Krankheit Zöliakie und diese wurde zum Thema meiner Masterarbeit. Die Zöliakie kann sich mit einer Vielfalt an Symptomen in unterschiedlichen Formen präsentieren - sie wird deshalb als „Chamäleon der Inneren Medizin“ bezeichnet. Das macht sie ebenso spannend wie schwierig zu diagnostizieren.

Zöliakie-PatientInnen unseres Klinikums wurden gebeten, an einer Fragebogenstudie zu Symptomatik, Diagnostik und Lebensqualität teilzunehmen.

Ergebnisse:

Insgesamt haben 57 von 74 erreichbaren PatientInnen an der Studie teilgenommen. Die häufigsten Erstsymptome sind: Eisenmangel [33], Abdominalschmerz [31], Gewichtsverlust [30] und chronische Diarrhoe [28]. 65% empfinden die Symptome als belastend oder sehr belastend.

Die PatientInnen wurden nach der Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung in fünf Gruppen geclustert: 20 PatientInnen (35%) wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach Symptombeginn diagnostiziert, 25 PatientInnen (44%) erst nach mehr als 12 Monaten. In denselben fünf Gruppen konnte eine Korrelation zum durchschnittlichen Alter bei Symptombeginn hergestellt werden: Je jünger die PatientInnen in unserem Kollektiv, desto kürzer war die Dauer bis zur Diagnosestellung.

Die PatientInnen-Gruppen mit Diarrhoe und Obstipation wurden miteinander verglichen: 72% haben mindestens eines der beiden als Erstsymptom angegeben. Die Zeit zwischen Symptomeintritt und Diagnosestellung beträgt bei PatientInnen mit dem Symptom Diarrhoe bei 69% weniger als 12 Monate. Bei PatientInnen mit Obstipation werden hingegen nur 33% innerhalb von 12 Monaten diagnostiziert.

Bei 46% ist Hafer ein Ernährungsbestandteil. 61% geben eine Lebensqualitätsverbesserung nach Diagnosestellung an, 21% fühlen sich durch die glutenfreie Diät belastet. Nur 30% nehmen die steuerlichen Absetzmöglichkeiten in Anspruch, obwohl 46% die Mehrkosten belasten. Ein Patient besucht regelmäßig eine Selbsthilfegruppe.

Conclusio:

Je niedriger das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn in den fünf PatientInnen-Gruppen, desto kürzer war die Diagnosedauer. In unserem Kollektiv wurden PatientInnen mit Obstipation und atypischen Symptomen verzögert diagnostiziert.

Die Umfrage brachte mehr Fragen als Antworten: Warum erleben so viele PatientInnen keine Verbesserung der Lebensqualität? Wieso ist Hafer so oft Bestandteil der glutenfreien Ernährung? Warum nützen so wenige steuerliche Absetzmöglichkeiten? Wieso werden Selbsthilfegruppen trotz Belastung kaum in Anspruch genommen?

Die vorliegenden Umfrageergebnisse könnten uns zur Hypothesengenerierung für zukünftige Studien dienen, um durch Identifikation von Fehlerquellen eine Verbesserung für die PatientInnen zu bewirken.

Background and methods:

We dealt with celiac disease and this became the topic of my master thesis. Celiac disease can present with a variety of symptoms in different forms - it is therefore called the "chameleon of internal medicine". This makes it as exciting as it is difficult to diagnose.

Patients with celiac disease at our hospital were asked to participate in a questionnaire study on symptomatology, diagnosis and quality of life.

Results:

A total of 57 of 74 accessible patients participated in the study. The most common initial symptoms were: Iron deficiency [33], abdominal pain [31], weight loss [30] and chronic diarrhea [28]. 65% perceived symptoms as distressing or very distressing.

Patients were clustered into five groups according to time from symptom onset to diagnosis: 20 patients (35%) were diagnosed within the first 3 months after symptom onset, and 25 patients (44%) were diagnosed after more than 12 months. In the same five groups, a correlation with the average age at symptom onset could be established: The younger the patients in our collective, the shorter was the delay of time until diagnosis.

The patient groups with diarrhea and constipation were compared: 72% reported at least one of the two as their first symptom. The time between symptom onset and diagnosis is less than 12 months for patients with the symptom diarrhea in 69%. In contrast, only 33% of patients with constipation are diagnosed within 12 months.

Oats are a dietary component in 46%. 61% report an improvement in quality of life after diagnosis, and 21% feel burdened by the gluten-free diet. Only 30% take advantage of the tax deduction, although 46% are burdened by the additional costs. One patient regularly attends a support group.

Conclusion:

The lower the mean age at symptom onset in the five patient groups, the shorter the duration of diagnosis. In our collective, patients with constipation and atypical symptoms were diagnosed with delay.

The survey yielded more questions than answers: Why does the quality of life not improve for so many patients? Why are oats often part of the gluten-free diet? Why are tax deductions rarely used by patients with celiac disease? Why are support groups hardly used despite the burden? The present survey results could serve us to generate hypotheses for future studies, in order to bring about improvement for patients by identifying sources of error.

2. Einleitung

Die vorliegende Masterarbeit baut auf auf meine Bachelorarbeit mit dem Thema „Zöliakie mit Schwerpunkt auf die refraktäre Form“ auf und ist im Zeitraum von Herbst 2020 bis Jänner 2022 entstanden. Im Zuge meiner Masterarbeit durfte ich selbst eine Studie mit Zöliakie-PatientInnen des Ordensklinikums Linz durchführen und diese sogar auf der ÖGGH Jahrestagung im September 2021 in Form einer Poster-Vorstellung präsentieren.

Der Schwerpunkt der Masterarbeit liegt auf dem Weg der PatientenInnen vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung und somit in den Kapiteln Symptomatik, Diagnostik sowie Therapie. In den einzelnen Kapiteln wird jeweils erst die Krankheit Zöliakie in den Unterpunkten Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Differentialdiagnostik, Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Prognose in der Theorie erläutert und dann, wenn vorliegend, die dazu passenden Studienergebnisse angeführt.

In der gesamten Masterarbeit werden wörtliche Zitate in Originalrechtschreibung übernommen und durchgehend gender-gerechte Formulierungen verwendet.

Die Betreuung erfolgte durch Prim. Univ. Prof. Dr. Rainer Schöfl und Dr.ⁱⁿ Kathrin Oberleitner. An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich für die tatkräftige Unterstützung, die kreativen Ideen und die zuverlässige Betreuung bedanken!

Außerdem möchte ich mich für die Gelegenheit, meine Studie auf der ÖGGH Jahrestagung vorstellen zu dürfen, bedanken. Es war eine ganz besondere Erfahrung für mich, die Vorbereitungen dafür zu treffen und an der Tagung teilzunehmen.

3. Begründung der Themenwahl, Zielsetzung, Fragestellung

Begründung der Themenwahl:

Die Zöliakie kann sich mit einer Vielfalt an verschiedenen Symptomen sowie Formen präsentieren, weshalb sie auch als „Chamäleon der Inneren Medizin“ bezeichnet wird. Als im Zuge meines Studiums diese Krankheit behandelt wurde, war ich aufgrund dieser Komplexität an Präsentationsmöglichkeiten und individuellen Verläufen von ihr fasziniert. Ich habe deshalb schon meine Bachelorarbeit unter der Betreuung von Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl verfasst und dann die Gelegenheit erhalten, im Rahmen meiner Masterarbeit auf diese aufzubauen und als Einstieg in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens selbst eine Studie durchzuführen.

Zielsetzung:

Ziel dieser Masterarbeit ist es, auf die Grundlagen der Erkrankung Zöliakie, die in der Literaturrecherche erarbeitet werden, im empirischen Teil aufzubauen und die mittels Fragebogen erhobenen Daten auszuwerten, zu beschreiben, übersichtlich darzustellen sowie zu diskutieren. Es soll jeder Arbeitsschritt genau beschrieben werden. Rückschlüsse werden nur innerhalb des befragten PatientInnen-Kollektivs gezogen und können nicht verallgemeinert werden.

Fragestellung im experimentellen Teil:

- Was sind häufige erste Symptome der Zöliakie und in welchem Alter treten diese auf?
- Gibt es Verwandte, die auch Zöliakie oder Zeichen nicht-Zöliakie-bedingter Weizenunverträglichkeit haben?
- Wie gestaltet sich der Weg bis zur Diagnose? Gibt es innerhalb des befragten PatientInnen-Kollektivs Zusammenhänge zwischen:
 - eigenständig unternommenen Diätversuchen
 - Erkrankungsalter
 - primär aufgesuchtem Hausarzt/Facharzt/Ambulanz
 - durchgeföhrter Diagnostik
 - Dauer bis zur Diagnose
- Wann war die letzte Gastroskopie?
- Wie stark leiden die PatientInnen unter den Symptomen der Krankheit?
- Wie stark ist der Leidensdruck unter Einhaltung der glutenfreien Diät?
- Wie schwer ist es, eine glutenfreie Diät umzusetzen und vor allem dauerhaft einzuhalten, wie hält man es mit Hafer?
- Gibt es finanzielle Belastungen durch die Diät sowie Ausgleichszahlungen der Sozialversicherung?
- Nehmen die PatientInnen regelmäßig an Selbsthilfegruppen teil?

4. Definition

4.1. Die Geschichte des Weizens

Weizen – eines der weltweit wichtigsten Hauptnahrungsmittel. Er hat eine lange Geschichte hinter sich: Die Urform von Weizen ist Einkorn, welcher einen diploiden Chromosomensatz besitzt. Durch eine Kreuzung mit diploidem Ziegengras entstand tetraploider Emmer. Durch erneute Kreuzung von Ziergras und Emmer entstand als sogenannter „Additionsbastard“ der hexaploide Weizen. Auf diesem basieren die heutigen, „modernen“ Weizenformen. Die heute gebräuchlichste Weizenart ist der Weichweizen (*Triticum aestivum L.*), auch als Saat-Weizen oder Brotweizen bekannt.

Je nach Region, Wetterbedingungen, Nährstoffangebot und dort heimischen Schädlingen haben sich verschiedene Weizenformen aus dem hexaploiden Weizen entwickelt und wurden immer wieder an die menschlichen Bedürfnisse angepasst (30).

Zu glutenhaltigen Getreidesorten zählen: „Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern, Triticale (Kreuzung aus Hartweizen und Roggen), Tritordeum (Kreuzung aus Hartweizen und Wildgerste), Emmer, Urkorn, Einkorn oder Kreuzungen und Hybridstämme davon sowie handelsüblicher Hafer“ (14).

Hafer ist nicht mit Weizen oder anderen glutenhaltigen Getreideformen verwandt – trotzdem ist handelsüblicher Hafer nicht für eine glutenfreie Ernährung geeignet, da er in den Prozessen Anbau, Ernte, Transport und Weiterverarbeitung häufig mit glutenhaltigen Getreidesorten in Kontakt kommt (14). Dies führt zur Kontamination von Hafer mit Gluten und Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) (30), genauereres dazu wird in den Kapiteln 7.1 und 8.3 erläutert.

4.2. Malassimilationssyndrom

Der Begriff „Malassimilationssyndrom“ beschreibt Störungen der Digestion, also der Spaltung von Nahrungsbestandteilen, sowie der Absorption, also der Aufnahme von zerlegten Nahrungsbestandteilen, im Intestinum tenue (lat. Dünndarm). Deshalb wird beim Malassimilationssyndrom zwischen Maldigestion und Malabsorption differenziert.

Eine weitere Unterscheidung findet zwischen selektiven und generalisierten Störungen statt: Während eine selektive Störung meist nur ein Disaccharid betrifft, sind bei der generalisierten Form häufig mehrere Nährstoffgruppen betroffen.

Da die Verdauung ein komplexer Vorgang ist, an dem viele Organe mitwirken, gibt es auch verschiedenste Auslöser, die zur Entstehung eines Malassimilationssyndroms führen bzw. dazu beitragen können.

Auslöser einer Maldigestion können zum Beispiel eine verminderte Gallekonzentration im Dünndarm oder eine geringe Aktivität von pankreatischen Verdauungsenzymen sein, denn Galle und Pankreasenzyme regeln die Hydrolyse sowie Lösungsvermittlung von Nahrungsbestandteilen. Ein erniedrigtes Vorkommen dieser Komponenten bewirkt also eine Limitation der Digestion (1).

Bei der Malabsorption laufen die Prozesse der Aufspaltung und Lösung der Nahrungsbestandteile physiologisch ab, das Problem liegt bei der anschließenden Aufnahme der zerlegten Nahrungsbestandteile in die Dünndarmmukosa. Mögliche Ursachen dafür sind beispielsweise eine Darmresektion, eine Beschädigung der Schleimhaut und die damit

einhergehende Verkleinerung der Resorptionsfläche, eine reduzierte Aktivität der mukosalen Enzyme, Transportdefekte der Mukosazelle, eine Umleitung durch Fistel bzw. Bypass oder eine verminderte enterale Durchblutung. Diese Faktoren limitieren die Resorption der hydrolysierten Nahrungsbestandteile in die Dünndarmschleimhaut.

Ein weiterer einem Malassimilationssyndrom zugrundeliegender Mechanismus ist die lymphatische Obstruktion: Chylomikronen transportierten Triglyceride, Phospholipide und Cholesterin über das Lymphsystem vom Dünndarm zur Leber. Eine Verlegung oder Einengung der Lymphgefäß verhindert die Aufnahme von Chylomikronen ins Lymphsystem, deshalb werden diese über den Darm ausgeschieden. Das Resultat ist ein pathologisch erhöhter Fettgehalt im Stuhl, also eine Steatorrhoe (1).

Abbildung 1 aus dem Basislehrbuch Innere Medizin gibt einen Überblick über das Malassimilationssyndrom.

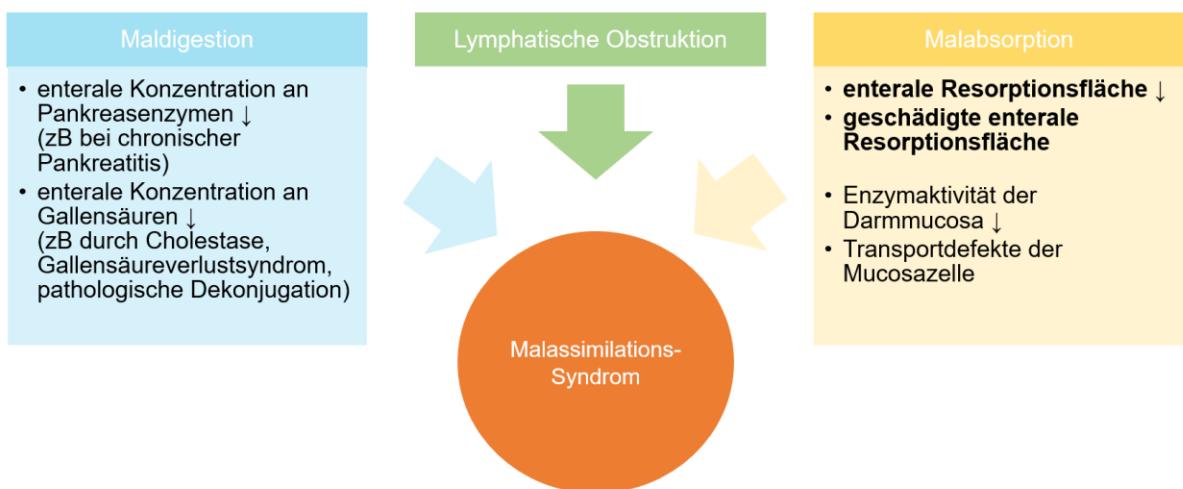


Abbildung 1: Überblick Malassimilationssyndrom, adaptiert an (1)

4.3. Zöliakie

Die Zöliakie ist eine IgA-vermittelte Unverträglichkeit gegenüber der Gliadinfraktion des Weizenkleberproteins Gluten. Diese Unverträglichkeit führt über autoimmune Mechanismen zu einer Schädigung der Darmmukosa, die vor allem in den proximalen Dünndarmabschnitten lokalisiert ist, und in weiterer Folge zur Malassimilation (Malabsorption).

Die Destruktion der Darmarchitektur reicht von der Abflachung der Darmzotten bis hin zur totalen Zottenatrophie sowie Hyperplasie der Krypten (21). Man bezeichnet dieses Geschehnis auch als „Kolonisation“ der Dünndarmmukosa, denn durch die Schleimhautveränderungen gleicht sich ihr Bild dem der Dickdarmmukosa an (11).

Dies hat eine Verkleinerung der Resorptionsfläche und damit auch eine Abnahme der Resorptionsleistung zur Folge.

An der Krankheitsentstehung sind sowohl das humorale als auch das zelluläre Immunsystem beteiligt, denn T-Lymphozyten spielen dabei eine wesentliche Rolle

Die Zöliakie weist ein breites Spektrum an möglichen Krankheitspräsentationen auf und kann sich in der Kindheit sowie im Erwachsenenalter manifestieren. Es gelten genetische Prädisposition und Umwelteinflüsse als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Zöliakie (4).

5. Epidemiologie

Rund 1% der Weltbevölkerung ist von der Zöliakie betroffen. Es gibt bezüglich Prävalenz der Zöliakie globale Differenzen, welche durch die aktuell bekannten Risikofaktoren nicht zur Gänze erklärbar sind. Zum Beispiel gibt es Unterschiede innerhalb europäischer Länder: In Deutschland ist die Prävalenz niedriger als in anderen Ländern Europas, in Finnland und Schweden ist diese am höchsten.

In den USA gibt es ethnische Differenzen, denn bei der weißen Bevölkerung ist die Prävalenz höher als bei Afroamerikanern. Eine vergleichbare Situation herrscht in Brasilien vor. In Indien nimmt die Prävalenz vor allem im Norden zu, obwohl in Nordindien die Genetik hinsichtlich der HLA-Haplotypen vergleichbar mit anderen indischen Regionen ist. Im Unterschied dazu ist der Weizenkonsum in Nordindien aber viel höher.

Sowohl die Prävalenz als auch die Diagnoserate der Zöliakie steigen weltweit an, zweitens jedoch langsamer. Eine Studie in den USA, die vom National Health and Nutrition Examination Survey durchgeführt wird, bezieht pro Jahr zirka 5000 Personen mit ein und soll auf diesem Wege die US-Bevölkerung repräsentieren. In dieser wurde aufgezeigt, dass im Jahr 2009 80% der Zöliakie-Patienten noch nicht diagnostiziert waren. Im Jahr 2013/14 verringerte sich der Anteil auf 50%. Zurückzuführen ist der Anstieg der Diagnoserate auf das in den letzten Jahren wachsende Interesse in der Allgemeinbevölkerung sowie auf das ausweitende Angebot an glutenfreien Produkten (21).

5.1. Ergebnisse

Unser Studienkollektiv umfasst insgesamt 57 TeilnehmerInnen, davon sind 20 Patienten (35%) männlich und 37 Patientinnen (65%) weiblich. Die TeilnehmerInnen sind zwischen 2 und 88 Jahre alt. In Abbildung 2 ist die demographische Verteilung innerhalb unseres Studienkollektivs dargestellt.

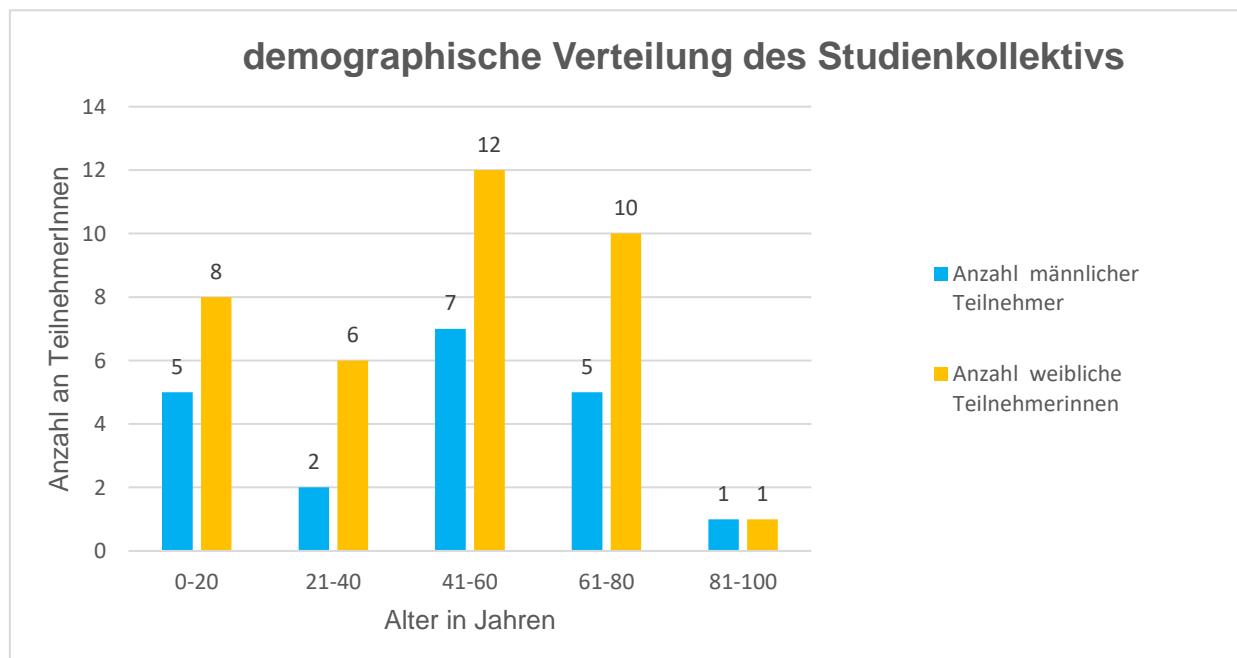


Abbildung 2: demographische Verteilung innerhalb des Studienkollektivs

6. Ätiologie

„Die Zöliakie ist eine Autoimmunkrankheit, der eine Unverträglichkeitsreaktion gegen die Gliadinfraktion des Weizenkleberproteins Gluten zugrunde liegt“ (11).

Es gibt eine genetische Prädisposition, die dieser Unverträglichkeitsreaktion zugrunde liegt, nämlich das Vorhandensein der HLA-Haplotypen HLA-DQ2 und HLA-DQ8 (11). Diese HLA-Haplotypen kommen in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 25-30% vor, daher ist der genetische Nachweis als Screeningmethode ungeeignet (27).

Es kommt zur Autoantikörperbildung gegen die Tissue-Transglutaminase (tTG), das ist die körpereigene Gewebstransglutaminase. Daraus resultiert eine Entzündungsreaktion und folglich eine Umformung sowie Destruktion der Dünndarmmukosa. Schließlich geht daraus eine Malabsorption mit dementsprechenden klinischen Symptomen und Mängelscheinungen hervor (11).

7. Pathogenese

7.1. Umwelteinflüsse

Gluten – was ist das eigentlich? Ein Weizenkorn hat einen Proteinanteil von etwa 8-15%, davon sind 10-15% Albumin/Globulin und 80-90% Gluten (siehe Abbildung 3). Gluten ist also das Hauptspeicherprotein in Weizen und besteht aus einer komplexen Mischung von hunderten verwandten Proteinen, vor allem Gliadin und Gluteinen. Diese sind angereichert an den beiden Aminosäuren Glutamin und Prolin und werden gemeinsam als Prolamine bezeichnet. Gluten ist hitzestabil und besitzt die Eigenschaft, als Binde- und Streckmittel zu dienen. Es wird deshalb auch als „Kleberprotein“ bezeichnet und ist verantwortlich für die typisch klebrige Konsistenz von Teig (3).

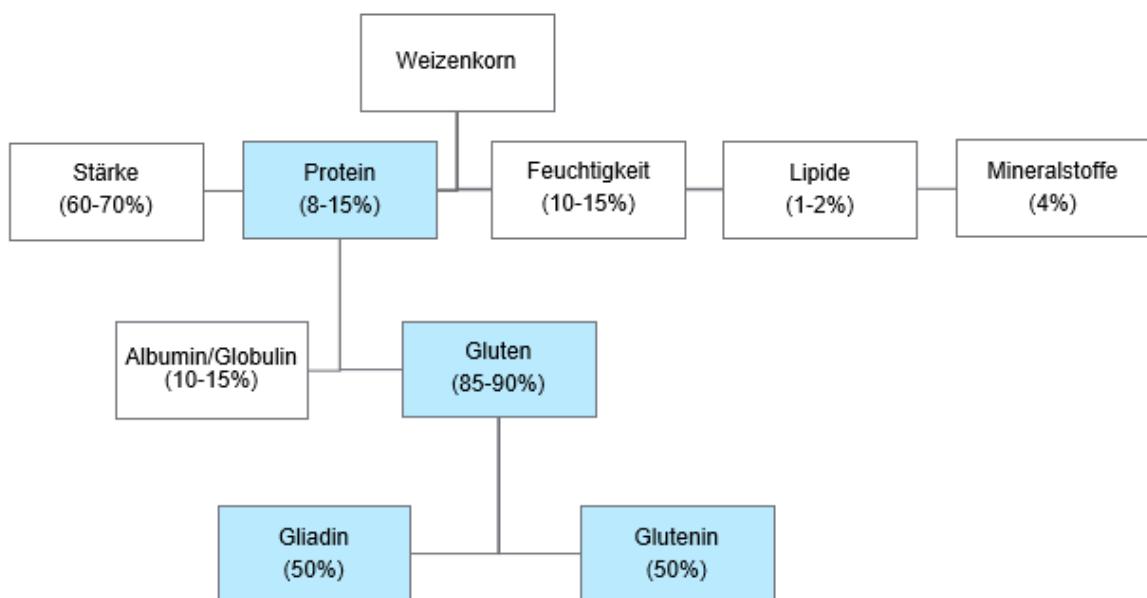


Abbildung 3: Aufschlüsselung der Bestandteile eines Weizenkorns, adaptiert an (3)

Die beiden Aminosäuren ergeben gemeinsam eine Proteinstruktur, die durch die Verdauungsenzyme des oberen Gastrointestinaltrakts, vor allem Trypsin und Pepsin, nicht komplett zerlegt werden (33). So bleiben von dem mit der Nahrung zugeführten Gluten etwa 10% unverdaut über. Diese Gluten-Bruchstücke nennt man Glutenpeptide (30).

Die Glutenpeptide werden dann über die Dünndarmepithelzellen resorbiert und lösen bei Zöliakie-PatientInnen eine Reaktion des adaptiven Immunsystems aus: die Gewebstransglutaminase (tTG) ist das vorherrschende Autoantigen und bewirkt die Deamidierung von Gliadin-Molekülen. Diese Deamidierungsreaktion bedingt eine steigende Immunogenität von Gliadin, was wiederum die Bindung an gewisse Moleküle auf antigenpräsentierenden Zellen (HLA-DQ2 und HLA-DQ8) ermöglicht. Anschließend präsentieren die antigenpräsentierenden Zellen die Gliadin-Peptide an CD4-positive T-Zellen.

Gleichzeitig werden aufgrund noch unklarer Mechanismen Antikörper gegen die Gewebletransglutaminase, Gliadin sowie Aktin produziert, die sogenannten „Gluten-induzierten Antikörper“. Diese verfügen über gewebsdestruktive Eigenschaften und sind der Auslöser für extraintestinale Manifestationen der Zöliakie.

Die adaptive Immunreaktion geht mit einer Reaktion des humoralen Immunsystems einher, welche als Charakteristikum die prominente interepitheliale Lymphozytose aufweist (21).

Die Immunreaktion des angeborenen Systems wird durch die sogenannten ATIs (Amylase-Trypsin-Inhibitoren) initiiert. Die ATIs sind in Weizen enthalten und bewirken die Freisetzung von Zytokinen und inflammatorischen Chemokinen, die Wachstum und Differenzierung von Zellen regulieren. Bei Betroffenen fördern diese Proteine die Gluten-induzierte Aktivierung des adaptiven Immunsystems und somit die der T-Zellen sowie das humoral vermittelte Eindringen der zytotoxischen Lymphozyten ins Dünndarmepithel.

Ergebnis dieser Vorgänge sind die inflammatorische Umformung der Mukosa mit Zottenatrophie, eine Hyperplasie der Krypten und eine beschleunigte Apoptoseeinleitung der Dünndarmepithelzellen. Die Resorptionsfläche im Dünndarm nimmt dadurch ebenso wie die damit einhergehende Resorptionsleistung ab und es kommt zum Mangel an Nährstoffen und Spurenelementen, wodurch es wiederum zum Auftreten der klinischen Zeichen der Zöliakie kommt (28).

Für die Manifestation der Zöliakie ist also das Zusammenspiel von adaptivem und humoralem Immunsystem notwendig. Der genaue Zusammenhang dieser beiden Immunreaktionen ist noch nicht bekannt (21).

Der komplexe Vorgang der Pathogenese wird in Abbildung 4 grafisch veranschaulicht.

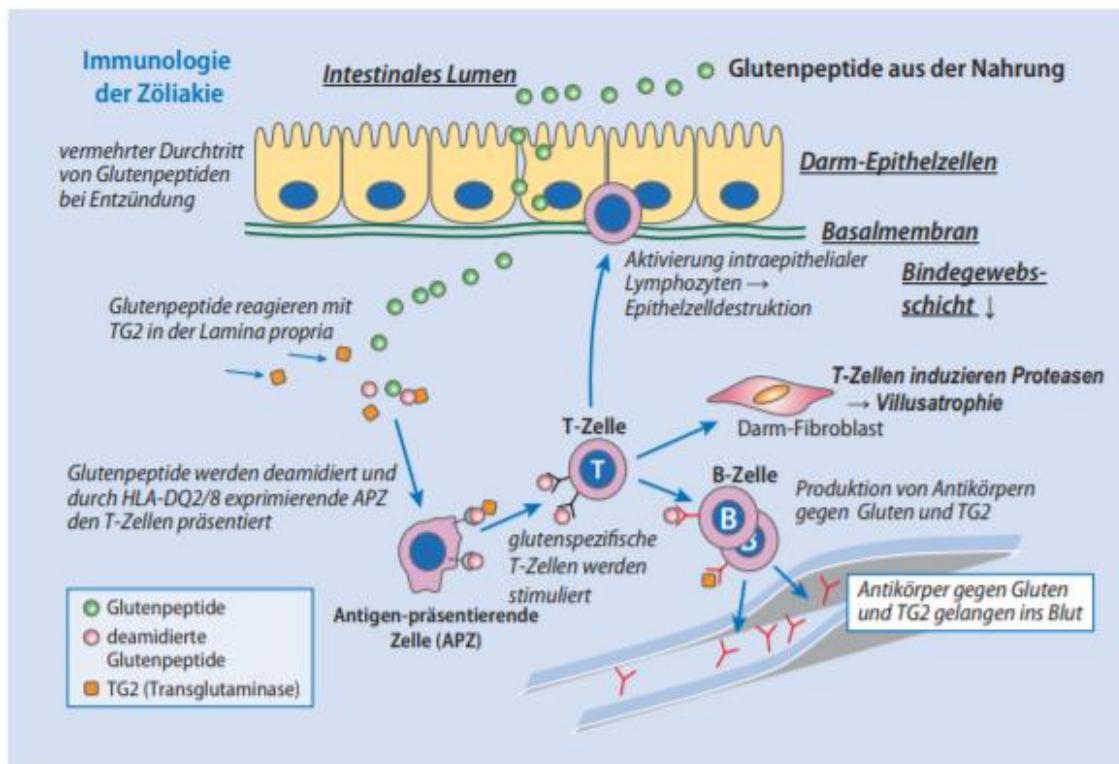


Abbildung 4: Immunologische Vorgänge der Zöliakie (30)

7.2. genetische Komponente

Für die Entwicklung einer Zöliakie ist neben den Umwelteinflüssen auch die genetische Komponente entscheidend. Bei Betroffenen gibt es sowohl eine familiäre Häufung als auch eine sehr hohe Übereinstimmung bei eineiigen Zwillingen. Annähernd 100% der Zöliakie-PatientInnen sind Träger unterschiedlicher Varianten von den HLA-Klasse-II Genen HLA-DQA1 sowie HLA-DQB1. Diese codieren zusammen die beiden Ketten der mit Zöliakie assoziierten heterodimeren Proteine DQ2 und DQ8, welche wiederum von antigenpräsentierenden Zellen an ihrer Oberfläche exprimiert werden. Über 90% der Betroffenen sind DQ2-positiv, nahezu alle anderen sind DQ8-positiv. Das bedeutet, dass beinahe alle Zöliakie-PatientInnen diese Allele tragen.

In Europa, Amerika und Südostasien sind bis zu 40% der Allgemeinbevölkerung Träger der Allele HLA-DQ2, HLA-DQ8 oder auch half-HLQ-DQ8.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Gene zwar Voraussetzung für die Entstehung einer Zöliakie, aber nicht alleinig ausschlaggebend dafür sind (21).

7.2.1. Ergebnisse

Im Fragebogen wurden die TeilnehmerInnen nach weiteren Betroffenen innerhalb der Familie befragt. Insgesamt haben 16 von 57 PatientInnen angegeben, in der Familie weitere diagnostizierte Zöliakie-PatientInnen zu haben, während bei den anderen 41 Befragten keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind. Bei neun der 16 TeilnehmerInnen sind Angehörige ersten Grades betroffen.

In unserem Kollektiv beträgt der Anteil der familiären Belastung beträgt also 28%, bei 72% sind keine weiteren familiären Zöliakie-Fälle bekannt.

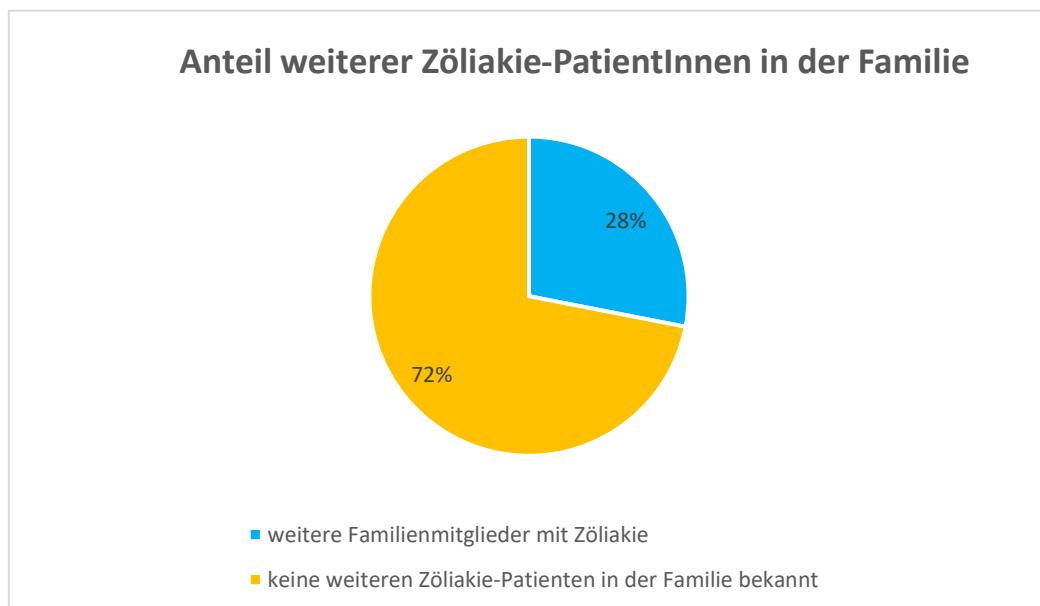


Abbildung 5: Anteil weiterer Zöliakie-PatientInnen innerhalb der Familie

7.3. Risikofaktoren

Etwa 40% der Weltbevölkerung trägt die in Kapitel 7.2 beschriebenen vorherrschenden HLA-Haplotypen und konsumiert regelmäßig Gluten, trotzdem ist nur 1% weltweit von der Zöliakie betroffen. Deshalb wird vermutet, dass neben Gluten auch noch andere Umwelteinflüsse eine Rolle bei der Entwicklung einer Zöliakie spielen (21).

Immer wieder wird diskutiert, ob es einen Zusammenhang zwischen Stillverhalten oder dem Zeitpunkt des Abstillens und somit der Einführung glutenhaltiger Ernährung und dem Auftreten von Zöliakie gibt.

Laut Lebwohl, Sanders und Green konnte kein eindeutiger Zusammenhang dieser Faktoren nachgewiesen werden. Es zeigt sich jedoch eine stärkere Tendenz zu einer im späteren Leben auftretenden Glutenunverträglichkeit, wenn innerhalb des ersten Lebensjahres ein deutlich erhöhter Glutenkonsum im Vergleich zu Kindern mit ähnlicher genetischer Prädisposition und niedrigerem Konsum von glutenhaltigen Lebensmitteln stattfindet (21).

Auch laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 konnte in verschiedenen Studien weder zwischen dem Zeitpunkt der Einführung von glutenhaltiger Ernährung noch dem Stillverhalten und dem Risiko, an einer Zöliakie zu erkranken, ein Zusammenhang hergestellt werden.

Die Gluteneinführung bei Säuglingen kann deshalb in Form von Beikost ab Beginn des fünften Lebensmonats begonnen werden. Bezüglich der empfohlenen Glutenmenge liegen entsprechend der aktuellen Leitlinie widersprüchliche Studienergebnisse vor, deshalb kann keine eindeutige Empfehlung gegeben werden (14).

Auch die Jahreszeit der Geburt sowie die Sectio caesarea sind weitere fragliche Risikofaktoren für die ebenso konträre Studienergebnisse vorliegen. Zu anderen möglichen Faktoren, die die Entstehung einer Zöliakie begünstigen könnten, zählen eine Rotavirus-Infektion und häufige (respiratorische) Infektionen im Kindesalter, Campylobacter-Infektionen beim Erwachsenen, gastrointestinale Infekte sowie eine gesteigerter Antibiotika- und Protonenpumpenhemmer-Konsum. Die Rotavirus-Impfung scheint sich protektiv auszuwirken und die Helicobacter pylori Kolonisation könnte einen senkenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Das Mikrobiom könnte einen Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten (21). Impfungen sind nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden (14).

Es gibt also eine Reihe möglicher Risikofaktoren, für die allesamt widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen. Zur Entstehung einer Zöliakie ist das Zusammenspiel von Genetik, Ernährung und Mikrobiom notwendig – diese sind nicht nur die Ursache, sondern auch ein potentieller Ansatzpunkt für Prävention sowie Therapie (21).

8. Differentialdiagnosen

Die Differentialdiagnosen der Zöliakie können in entzündliche und nicht-entzündliche Krankheitsbilder eingeteilt werden. Zu ersterer Gruppe zählen unter anderem die Weizenallergie, die Weizensensitivität (Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, verschiedene Nahrungsmittelallergien, die Histaminintoleranz, Autoimmunenteropathien, die kollagene oder lymphozytäre Kolitis, Morbus Whipple, die Amyloidose sowie ein intestinales T-Zell-Lymphom.

Die Weizenallergie und Weizensensitivität zählen zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der Zöliakie. Beide werden ebenfalls durch den Verzehr von glutenhaltigen Getreidesorten ausgelöst, wobei meist keine oder nur geringgradige Veränderungen an der Darmschleimhaut fassbar sind. Diese beiden Erkrankungen können mittels negativer Serologie der Zöliakie-Autoantikörper bzw. der fehlenden genetischen Prädisposition (HLA-Haplotypen-DQ2 und -DQ8) von der Zöliakie unterschieden werden (28). Einen differentialdiagnostischen Überblick über diese drei Krankheitsbilder gibt die Tabelle 1.

Den nicht-entzündlichen Differentialdiagnosen der Zöliakie werden die Laktose- und Fruktoseintoleranz sowie das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile, RDS) zugeordnet (28).

	Zöliakie	Weizensensitivität	Weizenallergie
Zeit von der Glutenexposition bis zum Symptombeginn	Tage bis Wochen	Stunden bis Tage	Minuten bis Stunden
Pathogenese	T-Zell-Immunität	Angeborene Immunität	B/T-Zell-Immunität
HLA	HLA-DQ2/8 restriktiv	Nicht HLA-DQ2/8 restriktiv	Nicht HLA-DQ2/8 restriktiv
Autoantikörper (tTG)	Vorhanden	Keine	Keine, aber IgE und RASTs
Enteropathie	Vorhanden - ausgeprägt	Gering (ggf. IEL)	Gering (ggf. Eosinophile in der Lamina Propria)
Symptome	Intestinal und extraintestinal	Intestinal und extraintestinal	Intestinal und extraintestinal
Komplikationen	Komorbiditäten, Langzeitkomplikationen	Komorbiditäten, Langzeitkomplikationen?	Keine Komorbiditäten, Kurzzeitkomplikationen (Anaphylaxie)

Tabelle 1: Differentialdiagnosen Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität, adaptiert an (28)

8.1. Laktose-/ Fruktose-/ Histamin-Intoleranz

Man unterscheidet eine primäre und eine sekundäre Form der Laktoseintoleranz. Bei 75% der Weltbevölkerung liegt eine primär adulte Laktoseintoleranz vor, welche auf einer mit dem Lebensalter abnehmenden Aktivität des Enzyms Laktase der Dünndarmepithelzellen im Jejunum beruht. Der weltweit am häufigsten vorkommende erbliche Enzymdefekt, der den Menschen betrifft, ist der Laktasemangel (32).

Laktase spaltet das Disaccharid Laktose in seine Einfachzucker Glukose und Galaktose. Nur als Monosaccharid vorliegend, können diese von den Dünndarmepithelzellen resorbiert werden. Ist die Laktaseaktivität gering, bleibt die Laktose großteils als Disaccharid vorliegend unresorbiert im Darm zurück und wird von Bakterien unter Gasbildung vergoren. Der unvergorene Zucker ist osmotisch aktiv – bleibt dieser im Darm zurück, zieht er Wasser an sich. Daraus resultieren abdominelle Beschwerden, Flatulenz, Meteorismus sowie Diarrhoe. Es handelt sich bei der Laktoseintoleranz also um eine Maldigestion.

Der sekundären Form der Laktoseintoleranz liegt eine Schädigung der jejunalen Epithelzellen zugrunde (z.B. bei Zöliakie).

Oft wissen PatientInnen selbst, dass sie Laktose nicht gut vertragen (30). Möchte man dies klinisch bestätigen, können dafür ein H₂-Atemtest, Duodenalbiopsien oder Mutationsnachweis genutzt werden (27). Therapeutisch werden diätische Maßnahmen, also eine laktosefreie oder laktosearme Ernährung, empfohlen. Als alternative Möglichkeit kann man vor Konsumation von Milchprodukten das fehlende Enzym in Form eines Laktase-Präparates substituieren (30).

Die Fruktoseintoleranz beruht in den meisten Fällen nicht wie die Laktoseintoleranz auf einer genetischen Variation, sondern auf der zugeführten Menge an Fruktose. Die Fruktosemenge, die im Dünndarm resorbiert werden kann, variiert je Individuum.

Die westliche Ernährung bringt ein Überangebot des Monosaccharids Fruktose mit sich. Die überschüssige, unresorbierte Fruktose bleibt im Darm zurück und wird von Bakterien vergoren. Während dem Vergärungsprozess kommt es zur Gasbildung – es kommt folglich zu recht ähnlicher Symptomatik wie bei der Laktoseintoleranz mit Diarrhoe und Blähungen.

Der Glukose-Fruktose-Co-Transporter kann größere Mengen an Fruktose transportieren, wenn Fruktose und Glukose in etwa gleicher Konzentration vorliegen. Eine zusätzliche Glukosezufuhr bedingt also eine gesteigerte Fruktoseresorption.

Zur Bestätigung einer Fruktoseintoleranz kann ein H₂-Atemlufttest durchgeführt werden.

Als Therapie wird je nach klinischem Beschwerdebild eine Reduktion des Fruktosekonsums empfohlen. PatientInnen können selbst austesten, welche Menge vertragen wird.

Die sehr seltene hereditäre Fruktoseintoleranz ist entweder auf das fehlende Vorliegen des Enzyms Fruktaldolase oder den Enzymdefekt Fruktose-1,6-Phosphatase-Mangel zurückzuführen (30).

Mit der Nahrung aufgenommenes Histamin wird physiologisch durch die Enzyme Diaminoxidase (DAO) oder Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) inaktiviert und anschließend ausgeschieden. Einer Histaminintoleranz liegt ein Mangel dieser beiden Enzyme, vor allem der Diaminoxidase als hauptverantwortliches Enzym des Histaminabbaus, zugrunde. Ein Mangel kann angeboren oder zum Beispiel durch Medikamente wie NSAR, ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Clavulansäure oder Bronchosekretolytika induziert werden (15).

Das klinische Bild der Histaminintoleranz äußert sich in Form von extraintestinaler Symptomatik wie Rötung und Schwellung der Haut, Pruritus, Cephalea, Schwindel, Asthma, Tachykardie

sowie intestinalen Beschwerden wie Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation, Nausea, Emesis, abdominellen Schmerzen und Reflux (30).

Die Symptome treten rasch nach der Zufuhr von histaminhaltigen Nahrungsmitteln auf. Einen hohen Histamingehalt weisen zum Beispiel Meeresfrüchte, gereifter Hartkäse, Rotwein, Sekt, Sauerkraut und Thunfisch auf (15), also alle Lebensmittel, die reifen oder eingelegt werden (27). Die Aussagekraft einer DAO-Messung im Serum oder HNMT-Bestimmung im 24-Stunden-Harn ist limitiert. Therapeutisch wird der Verzicht von histaminhaltigen Lebensmitteln empfohlen (30).

Die angeführten Intoleranzen sind häufig, die diesen zugrundeliegenden Mechanismen sind gut bekannt und es gibt einfache diagnostische als auch therapeutische Möglichkeiten. Aus diesen Gründen werden Zöliakie-PatientInnen vor Diagnosestellung häufig auf eine oder mehrere dieser Intoleranzen getestet und das nicht unwahrscheinlich mit einem positiven Resultat, welches folglich die Diagnose Zöliakie verschleiern kann.

Bei persistierenden Beschwerden ist es also wichtig, an eine Zöliakie-Abklärung zu denken (30).

8.2. Nicht-Zöliakie-assoziierte Weizenallergie

Der grundlegende Mechanismus einer Weizenallergie ist die Reaktion des Immunsystems gegen Weizenproteine, wie etwa ATIs oder bestimmte Gliadin-Fraktionen (30).

Das Erscheinungsbild der Weizenallergie variiert je nach Lebensalter: Die klassische Form der Weizenallergie ist eine IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp und tritt vor allem im Kindes- und Jugendalter auf (14). Beim ersten Kontakt mit dem Allergen, also den Weizenproteinen, findet die sogenannte Sensibilisierung statt. Das Allergen stimuliert dabei B-Zellen des adaptiven Immunsystems IgE-Antikörper gegen dieses zu bilden. Diese Allergen-spezifischen IgE-Antikörper binden vor allem an Mastzellen (und basophile Granulozyten), welche IgE-Antikörper-Rezeptoren an ihrer Oberfläche exprimieren.

Die Mastzelle liegt dann in sensibilisierter Form vor. Kommt es danach erneut zum Kontakt mit dem Allergen Weizen, wird dieses von Mastzellen und basophilen Granulozyten mittels jener an der Oberfläche exprimierten IgE-Antikörper gebunden. Das wiederum löst eine Degranulation der Mastzelle aus, es kommt zur Histamin- und Kininfreisetzung (30). Der Botenstoff Histamin vermittelt die Symptome der Soforttyp-Allergie an Haut und Schleimhäuten, den Atemwegen, im Herz-Kreislaufsystem sowie im Gastrointestinaltrakt (14).

Der beschriebene Mechanismus der Sofort-Typ-Allergie ist in Abbildung 6 dargestellt.

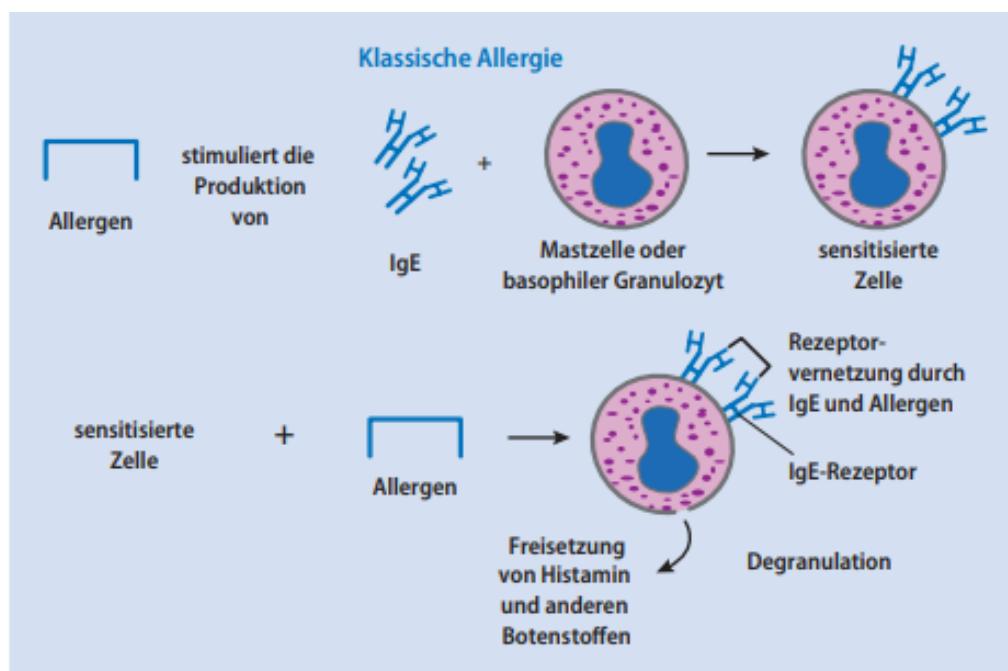


Abbildung 6: schematische Darstellung einer Allergie vom Sofort-Typ (30)

Die IgE-vermittelte Weizenallergie tritt im Erwachsenenalter seltener auf. Diese wird dann vor allem durch einen zusätzlichen Trigger ausgelöst, welcher die Schwellendosis herabsetzt und die allergische Reaktion so überhaupt erst ermöglicht. Der erste beschriebene Trigger ist Anstrengung, deshalb wird diese als „Weizen-abhängige, Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie“ bzw. „Wheat Dependent Exercise-induced Anaphylaxis“ (WDEIA) bezeichnet. Mittlerweile sind noch weitere Augmentationsfaktoren bekannt (14).

Es gibt auch atypische Formen der Weizenallergie. Dazu zählen Spätreaktionen, die sich vor allem im Kindesalter in Form einer Symptomaggravation einer bestehenden atopischen Dermatitis manifestieren können oder auch nicht-IgE-vermittelte Formen, die erst ein bis vier Stunden nach Weizenverzehr auftreten (30).

Die häufigsten Nahrungsmittelallergene sind Soja, Ei, Weizen, Fisch bzw. Meeresfrüchte, Nüsse (hier vor allem Erdnüsse) und Milch.

Die IgE-vermittelte Weizenallergie kann entweder über im Serum vorliegende Weizen-spezifische IgE-Antikörper (RASTs) oder mittels Prick-Test mit Weizenextrakt in Zusammenschau mit einer entsprechenden Anamnese nachgewiesen werden (14).

8.2.1. Ergebnisse

In der Umfrage wurden die 57 TeilnehmerInnen gefragt, ob es Familienangehörige mit bekannter Nicht-Zöliakie-bedingter Wezenunverträglichkeit gibt. Bei insgesamt drei PatientInnen sind Betroffene innerhalb der Familie bekannt.

Das entspricht, wie in der Abbildung 7 dargestellt, einem familiären Anteil von Nicht-Zöliakie-bedingter Wezenunverträglichkeit von 5% innerhalb unseres PatientInnen-Kollektivs.

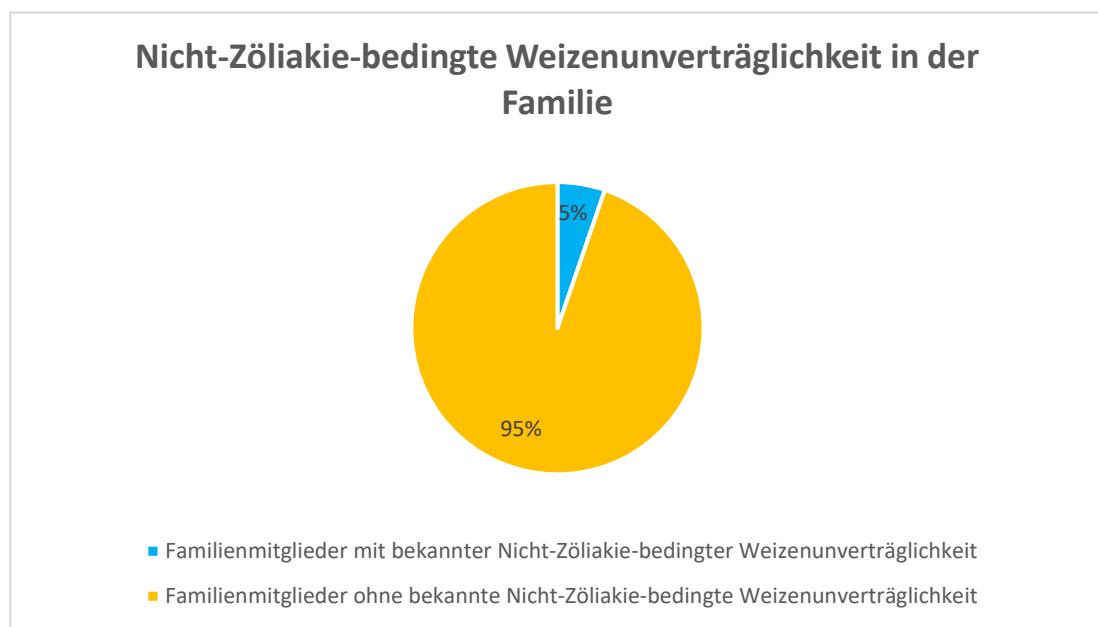


Abbildung 7: familiärer Anteil von Nicht-Zöliakie-bedingter Wezenunverträglichkeit

8.3. Weizensensitivität

Auch die Weizensensitivität kann eine der Zöliakie sehr ähnliche Klinik aufweisen (14). Es wird vermutet, dass die Weizensensitivität nicht durch Gluten selbst, sondern durch ATIs ausgelöst wird, die das darmassoziierte Immunsystem stimulieren (28). Weitere diskutierte Auslöser sind Gluten, Fruktane oder FODMAPs (14).

Die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) sind in glutenhaltigen Getreidesorten, vor allem in Weizen, enthalten. ATIs machen etwa 2-4% des Proteingehaltes in Weizen aus, Gluten etwa 80-90% (siehe Abbildung 3) (3).

Bestimmte Fraktionen der ATIs stimulieren den Toll-Like-Rezeptor 4 (TLR-4), der vor allem auf Zellen des angeborenen Immunsystems (Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen) sitzt. Diese aktivierte Immunzellen rekrutieren mithilfe von Botenstoffen weitere Immunzellen des angeborenen Immunsystems und wandern dann in die Lymphknoten, die den Darm umgeben. Dort treffen sich angeborenes und adaptives Immunsystem und es kommt durch Antigenpräsentation zu einer Aktivierung von T-Zellen. Es resultieren T-Zell-vermittelte inflammatorische Reaktionen des Darms. Liegen chronische Entzündungsprozesse, wie etwa bei bestehender Autoimmun- oder Stoffwechselkrankheit, vor, kommt es durch diesen Mechanismus zu einer Verstärkung der Symptomatik (30).

In Abbildung 8 ist der pathophysiologische Vorgang schematisch dargestellt.

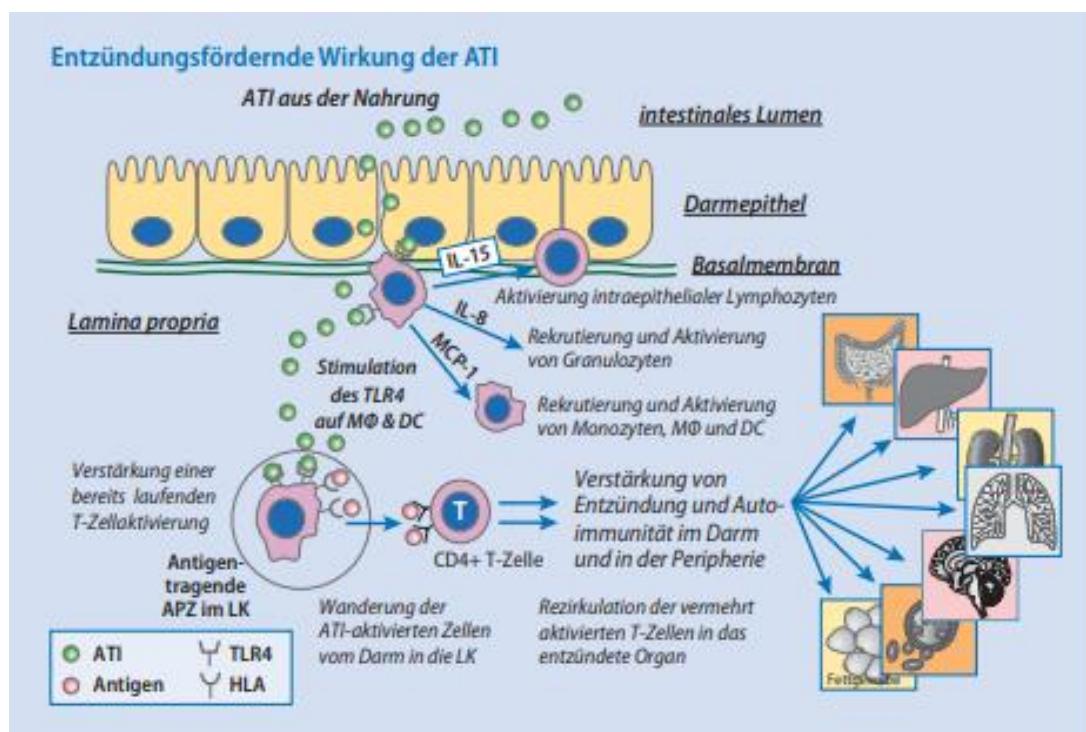


Abbildung 8: Entzündungsfördernde Wirkung der ATIs (30)

Bei der Weizensensitivität kommt es verzögert, also im Zeitraum von einigen Stunden bis hin zu ein bis zwei Tagen, zum Auftreten von Symptomen. Die Weizensensitivität kann sich gastrointestinal als auch extraintestinal manifestieren. Vor allem abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Obstipation, Flatulenz oder Koliken, aber auch unspezifische Allgemeinsymptome wie Fatigue, Konzentrationsschwäche, Kopf- oder Gliederschmerzen zählen zum Symptomspektrum der Weizensensitivität (14).

Die Weizensensitivität ist eine Ausschlussdiagnose – sowohl eine Zöliakie als auch eine nicht-Zöliakie-assoziierte Weizenallergie müssen zwingend diagnostisch abgeklärt und somit ausgeschlossen werden, um die Diagnose Weizensensitivität zu stellen. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zur Zöliakie ist, dass bei der Weizensensitivität keine Veränderungen der Darmarchitektur fassbar sind (30).

8.4. Colon irritabile

Das Colon irritabile oder Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine funktionelle Darmerkrankung, die durch chronische oder rezidivierende abdominelle Schmerzen charakterisiert ist. Diese sind mit Stuhlunregelmäßigkeiten, sowohl mit Verbesserung als auch Verschlechterung durch Defäkation, assoziiert.

Die meisten PatientInnen kann man aufgrund ihres vorherrschenden Stuhlmusters in drei Gruppen klassifizieren:

- Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe
- Reizdarmsyndrom mit Obstipation
- Reizdarmsyndrom mit gemischttem, wechselnden Stuhlverhalten (sowohl Diarrhoe als auch Obstipation) (11).

Typisch ist ein nächtliches Sistieren der abdominalen Beschwerden. Das Reizdarmsyndrom zählt zu den häufigsten funktionellen Darmerkrankungen im Erwachsenenalter. Laut Holtmann, Ford und Talle weisen über 10% der Erwachsenen weltweit RDS-Symptome auf (18). Laut Dollinger und Junge sind sogar etwa 20% der Gesamtbevölkerung davon betroffen.

Der Erkrankungsgipfel liegt um das 30. Lebensjahr und Frauen sind mit doppelter Häufigkeit betroffen (11).

„Die häufigsten Auslöser für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms sind psychosozialer Stress und psychovegetative Übererregbarkeit“ (11).

Für die Diagnosestellung ist der Ausschluss einer organischen Ursache obligatorisch.

Es gibt keinen kurativen Therapieansatz, die Erkrankung verläuft meist chronisch und durch die Symptome besteht oft ein großer Leidensdruck bei den PatientInnen.

Supportiv werden folgende Maßnahmen empfohlen: Aufklärung über das Fehlen einer organischen Ursache, Diät, körperliche Bewegung und Sport, Entspannung und eine Bedarfsmedikation, wie zum Beispiel Butylscopolamin. Letztere bringen eher einen geringen therapeutischen Effekt mit sich. Als diätische Maßnahmen werden häufige, kleine Portionen sowie ein Verzicht auf FODMAPs empfohlen (11).

Viele PatientInnen berichten über diätische Auslöser der Symptome, auch wenn diese in Doppelblindstudien oft nicht reproduziert werden können. Dennoch scheint es, als wären bestimmte Lebensmittel an der Entstehung der RDS-Symptomatik beteiligt. Eine Ernährungsumstellung kann eine rasche Veränderung des Mikrobioms bewirken (18).

FODMAPs ist ein Akronym für fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole. Das sind darmprotektive Kohlehydrate und mehrwertige Alkohole, die im Dünndarm nur schlecht resorbiert und deshalb durch Darmbakterien unter Gasbildung verstoffwechselt werden (30). Sie wirken blähend, aber nicht proinflammatorisch (28).

Diese FODMAPs sind in vielen Lebensmitteln enthalten, unter anderem in Weizen, Hülsenfrüchten, Steinobst, laktosehaltigen Lebensmitteln sowie künstlichen Süßungsmitteln (18). Aufgrund der fermentativen und osmotischen Eigenschaften äußert sich der physiologische Prozess der Verstoffwechselung von FODMAPs-haltigen Nahrungsmitteln in Form von Völlegefühl und Flatulenz bis hin zu Stuhlunregelmäßigkeiten, abdominellem Druckgefühl oder Schmerz (30). Unter der PatientInnen-Gruppe mit Colon irritabile wird die entsprechende RDS-Symptomatik durch Verzehr von FODMAPs-haltigen Lebensmitteln häufig verstärkt und deshalb wird diesen PatientInnen eine „Low-FODMAPs-Diät“ empfohlen (18).

Bei manchen PatientInnen mit RDS kommt es durch glutenfreie Diät zur Symptomlinderung (18). In einer multizentrischen doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie mit Crossover wurden 140 PatientInnen mit funktionellen gastrointestinalen Symptomen für einen Zeitraum von drei Wochen einer strikt glutenfreien Diät (GFD) unterzogen, davon hielten 134 diese 3 Wochen durch. Danach wurde die Studie mit denjenigen, die auf die glutenfreie Diät ansprachen, für weitere sieben Tage fortgeführt: nach Zufallsprinzip wurden diese entweder mit Gluten (5,6g pro Tag) belastet oder erhielten Placebo.

Der primäre Endpunkt war die Verschlechterung der Symptome (VAS ≥ 3) unter GFD verglichen mit Placebo. 101 PatientInnen berichteten über eine Symptomverbesserung. 77 der PatientInnen erfüllten die Kriterien für ein RDS, davon sprachen 55 in den ersten drei Wochen auf die GFD an (71%). Von diesen 55 nahmen 53 Patienten an der zweiten Phase (den 7 Tagen) teil, von diesen meldeten 18 (34%) nach Glutenzufuhr eine Verschlechterung der intestinalen Symptome.

Damit könnte Gluten bei einer Untergruppe von PatientInnen ohne Nachweis einer glutensensitiven Enteropathie Auslöser bzw. Verstärker der RDS-Symptomatik sein (12).

Die Differentialdiagnostik des Colon irritabile zur Zöliakie kann mittels Serologie und Endoskopie inklusive Biopsieentnahme erfolgen. Ein weiterer Hinweis für ein RDS ist die Besserung der Symptomatik durch eine Low-FODMAPs-Diät (28).

9. Symptomatik

„Die Zöliakie kann sich mit mannigfältigen gastrointestinalen als auch extraintestinalen klinischen Symptomen und Zeichen in jedem Lebensalter manifestieren oder auch ganz symptomlos bleiben. Es gibt kein klinisches Bild (z.B. Adipositas, Obstipation etc.), das per se eine Zöliakie ausschließt. Daher sollte eine Zöliakie bei einer Vielzahl von Symptomen, Erkrankungen und Befunden erwogen werden“ (14).

Als die serologische Austestung der Zöliakie in den 1990er Jahren verfügbar war, änderte sich damit auch das klinische Bild, das zur Diagnose Zöliakie führte. Bis dahin stellte das typische klinische Symptom der Zöliakie die Diarrhoe dar (20).

Eine Studie der Columbia University in den vereinigten Staaten von Amerika aus dem Jahr 2003 verglich Zöliakie-PatientInnen, die vor und nach dem Jahr 1993 diagnostiziert wurden. Seit 1993 war dort eine serologische Testung auf Zöliakie-spezifische Autoantikörper verfügbar. Der Anteil der PatientInnen, die Diarrhoe als Symptom aufwiesen, verringerte sich von 73% vor 1993 auf 43% ($P = 0.0001$) danach (22).

Das bis dahin bekannte Symptomspektrum der Zöliakie hat sich seit Einführung der serologischen Tests also enorm erweitert: Osteoporose, Anämie, Flatulenz, Colon irritabile, Fertilitätsstörungen, Amenorrhoe, Migräne, neuropsychiatrische Symptome, Hautmanifestationen, abnormale Leberenzymwerte (20), Eisenmangel, Obstipation, chronische Müdigkeit, Kopfschmerz sowie abdomineller Schmerz zählen unter anderem dazu (21).

Diarrhoe ist zwar weiterhin das häufigste klinische Symptom, jedoch überwiegt mittlerweile die Summe der anderen Symptome in ihrer Auftrittshäufigkeit. Deshalb war es nicht länger zutreffend, die PatientInnen-Gruppe mit Diarrhoe als „typisch“ und jene ohne Diarrhoe als „atypisch“ zu bezeichnen (20). Im Jahr 2014 wurden in einer Konsenserklärung die beiden Gruppen der Krankheitspräsentation in klassische und symptomatische Zöliakie umbenannt (siehe Kapitel 9.1) (14).

Ungeachtet der Art der Symptome besteht oft ein langer Leidensweg vom Symptombeginn bis zur Diagnose Zöliakie (20).

Eine nationale Umfrage in den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahr 2001, an der 1612 Zöliakie-PatientInnen teilnahmen, stellte eine mittlere Krankheitsdauer von 11 Jahren bis zur Diagnosestellung fest. 85% der StudienteilnehmerInnen wurden aufgrund des klassischen Symptoms Diarrhoe vorstellig.

Abbildung 9 zeigt das Alter bei Diagnosestellung sowie die Verteilung der Geschlechter der StudienteilnehmerInnen. Der Großteil der TeilnehmerInnen hat die Diagnose in der vierten bis sechsten Lebensdekade erhalten und der Anteil an Frauen überwiegt in allen Altersgruppen bis auf die älteste Gruppe (80-89 Jahre) (16).

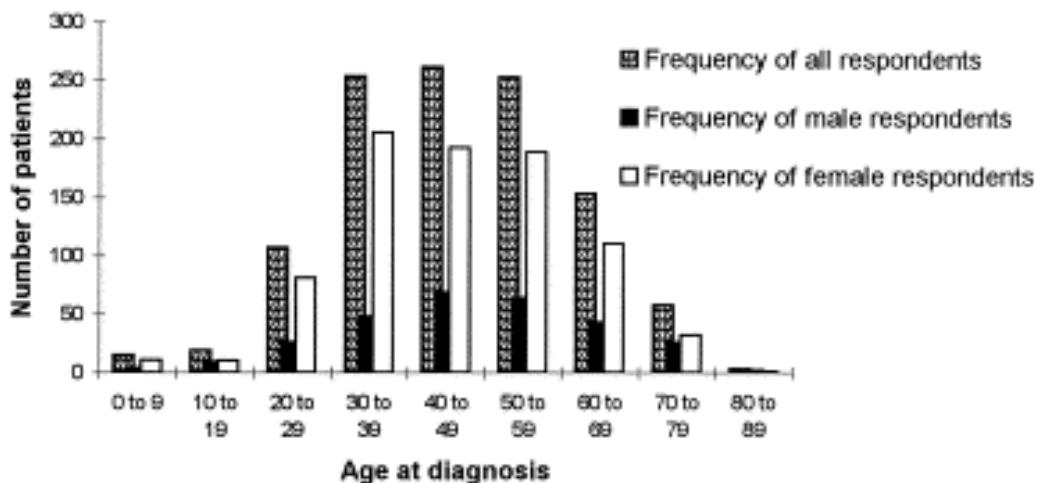


Abbildung 9: Alter bei Diagnosestellung und Verteilung der Geschlechter (16)

Die oben angeführte Studie der Columbia University aus dem Jahr 2003 zeigt nicht nur auf, dass sich durch die Verfügbarkeit der serologischen Tests das bis dorthin bekannte klinische Bild, das zur Diagnose Zöliakie führt, gewandelt hat, sondern auch, dass sich dadurch die Diagnosedauer, also die Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung, von 9.0 ± 1.1 Jahren auf 4.4 ± 0.6 Jahre ($P < 0.001$) verkürzt hat (22).

9.1. Präsentationen und Terminologie der Zöliakie

Da die Zöliakie eine große Vielfalt an verschiedenen Varianten der Symptompräsentation aufweist und in ihrem Schweregrad sehr individuell ist, gibt es viele Bezeichnungen für die jeweilige Form der Zöliakie, was wiederum zu Unklarheiten führen kann. Deshalb gab es im Jahr 2014 in der Konsensuskonferenz der DSVG diesbezüglich einen Beschluss bezüglich einer einheitlichen Nomenklatur, die Verwechslungen oder Unklarheiten verhindern soll (siehe Tabelle 2). Es wird empfohlen zwischen folgenden fünf Subtypen der Zöliakie zu unterscheiden:

1. klassische Form
2. symptomatische Form
3. subklinische Form
4. refraktäre Form
5. potenzielle Form (13).

Historische Bezeichnungen	Empfohlene Bezeichnungen
Typische Zöliakie	Klassische Zöliakie
Atypische Zöliakie	Symptomatische Zöliakie
Overte Zöliakie	
Subklinische Zöliakie	Subklinische Zöliakie
Asymptomatische Zöliakie	
Silente Zöliakie	
Refraktäre Zöliakie	Refraktäre Zöliakie
Latente Zöliakie	Potenzielle Zöliakie
Potenzielle Zöliakie	

Tabelle 2: Nomenklatur Zöliakie (13)

Als „klassische“ Form der Zöliakie wird jene PatientInnen-Gruppe der ehemaligen „typischen“ Verlaufsform bezeichnet. Also PatientInnen, die typischerweise im Kindesalter Symptome wie Wachstumsretardierung, Anorexie, ein aufgetriebenes Abdomen, blasses Hautkolorit, Wesensveränderungen wie Weinerlichkeit und voluminöse, übelriechende Diarrhoen aufweisen (13).

Die PatientInnen-Gruppe, die extraintestinalen Symptome aufweist, welche eher im Erwachsenenalter auftreten, wie etwa Müdigkeit, Depression, Stuhlveränderungen (sowohl Diarrhoe als auch Obstipation), dyspeptische Beschwerden, Flatulenz oder Veränderungen der Leber- sowie Schilddrüsenwerte, wurde als „atypische Form“ bezeichnet. Da die Häufigkeit der PatientInnen, die mit extraintestinalen Symptomen diagnostiziert werden, zunimmt und immer weniger PatientInnen mit Symptomen der klassischen Form beobachtet werden, ist der Begriff „atypische“ Zöliakie von „symptomatischer“ Form abgelöst worden (13).

PatientInnen der „subklinischen“ Verlaufsform haben einen unauffälligen Befund in Anamnese und Staats, im Labor finden sich aber Zöliakie-typische Antikörper und auch die genetische Prädisposition sowie histologische Veränderungen im Dünndarm werden nachgewiesen. Diese PatientInnen-Gruppe war früher unter „asymptomatischer“ oder „silenter“ Verlaufsform bekannt (13).

Eine „refraktäre“ Zöliakie liegt vor, wenn sich nach Diagnosestellung und korrekter Einhaltung einer glutenfreien Diät über einen Zeitraum von zwölf Monaten keine Besserung der histologischen Veränderungen im Dünndarm zeigt und die Beschwerdesymptomatik anhält (13). Man unterscheidet bei dieser Form zwei Typen (siehe Abbildung 20, Kapitel 10.9), dies ist vor allem für Therapieentscheidung bzw. -ansprechen von Bedeutung (20).

Die „potenzielle“ Zöliakie beschreibt asymptomatische PatientInnen, die eine positive Serologie bei unveränderter Dünndarmhistologie aufweisen.

Früher wurde der Begriff „latente“ Zöliakie entweder für diese Situation oder für eine nicht diagnostizierte Zöliakie oder PatientInnen mit erhöhtem Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln (Prädisposition: Autoimmunerkrankungen), verwendet. Da dies zu Irreführungen leitet, soll dieser Begriff nicht mehr verwendet werden (13).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Formen der Zöliakie entsprechend der Oslo-Klassifikation.

Formen der Zöliakie	Klinik	Serologie (Zöliakie-spezifische AK)	Genetik (HLA)	Histologie
Klassische Form	Malabsorption	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 2 oder 3
Symptomatische Form	Unspezifische gastrointestinale oder extraintestinale Symptome	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 2 oder 3
Subklinische Form	Ohne klinische Symptome, aber auffällige Laborwerte oder klinische Verbesserung unter Diät	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 2 oder 3
Potenzielle Form	Keine oder wenig spezifische Symptome oder Zeichen	Positiv	DQ2/DQ8	Marsh 0 oder 1
Refraktäre Form	Malabsorption und Zottenatrophie trotz GFD >12 Monate	Bei Erstdiagnose positiv, im Verlauf negativ oder positiv	DQ2/DQ8	Marsh 3

Tabelle 3: zusammenfassende Tabelle der Zöliakie-Formen entsprechend der Oslo-Klassifikation, adaptiert an (14)

9.2. klassische Form

Die klassische Präsentation der Zöliakie beginnt meist schon in der Kindheit nach Einführung von glutenhaltiger Kost und umfasst eine chronische, voluminöse und übelriechende Diarrhoe, Gewichtsverlust, Eiweißmangelödeme sowie Wachstumsverzögerungen oder Gedeihstörungen, wobei letztere selten auftreten (21). Die betroffenen Kleinkinder sind meist missgelaunt und weinerlich und leiden an Abdominalschmerzen, Appetitlosigkeit, aufgetriebenem Abdomen (Trommelbauch) (11), Muskelhypotrophie, Anorexie sowie Eisenmangel. Der Symptombeginn ist meist zwischen erstem und drittem Lebensjahr. Nur 10 bis 20% aller Zöliakie-PatientInnen weisen eine klassische Form der Zöliakie auf. Die klassische Krankheitspräsentation wird mit zunehmendem Alter immer seltener (14).

9.3. symptomatische Form

Die symptomatische Form, die mittlerweile häufiger als die klassische Symptomatik beobachtet wird, kann sich sowohl in der Kindheit als auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Die Varianten der Symptompräsentation sind sehr vielfältig. Dazu zählen wie auch weiter oben in Kapitel 9 angeführt Osteoporose, Anämie, Flatulenz, Colon irritabile, Fertilitätsstörungen, Migräne, neuropsychiatrische Symptome, abnormale Leberenzymwerte (20), Eisenmangel, Obstipation, chronische Fatigue, Kopfschmerz, Abdominalschmerz, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Veränderungen an Haut und Haaren (21).

Die Zöliakie wird oft mit Gewichtsverlust oder Untergewicht assoziiert, in Studien wurde aber aufgezeigt, dass 28% der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung übergewichtig und 11% sogar adipös sind (14).

Eine Erklärung für das Auftreten einer Zöliakie beim Erwachsenen ist die durch Stressfaktoren induzierte Schädigung der Dünndarmmukosa, welche zur akuten Verschlechterung einer unbehandelten, oligosymptomatischen Zöliakie führen kann. Als typischer Stressfaktor wird zum Beispiel eine virale Infektion beschrieben.

Eine Zöliakie muss unbedingt behandelt werden, denn anderenfalls kommt es mit der Zeit zur Risikokumulation für die Entstehung eines gastrointestinalen Malignoms. Zu den typischen Zöliakie-assoziierten Malignomen zählen das Adenokarzinom des Dünndarms, ein intestinales T-Zell-Lymphom oder andere Non-Hodgkin-Lymphome (siehe Abbildung 10) (28).

Die B-Symptomatik ist die für ein Lymphom typische Klinik. Dazu zählen Fieber, Nachtschweiß sowie progredienter Gewichtsverlust (10).



Abbildung 10: Lymphom in endoskopischer Darstellung (27) aus (33)

9.3.1. Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen treten bei Zöliakie-PatientInnen drei- bis zehnmal häufiger auf als in der Normalbevölkerung (17). Etwa 35% der PatientInnen sind davon betroffen (14).

Neben der Dermatitis herpetiformis Duhring (siehe Kapitel 9.3.2) zählen der Diabetes mellitus Typ 1 und die Autoimmunthyreoiditis zu den häufigsten Zöliakie-assoziierten Autoimmunerkrankungen. Weitere sind unter anderem die Rheumatoide Arthritis, das Sjögens-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Morbus Addison (23), Autoimmunhepatitis und -Cholangitis, die primäre biliäre Zirrhose, Psoriasis und Kardiomyopathien (17).

In Tabelle 4 sind Autoimmunerkrankungen und genetische Syndrome angeführt, die laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 ein erhöhtes Zöliakie-Risiko mit sich bringen und deshalb eine Diagnostik angedacht werden soll bzw. sollte (14):

Genetische Syndrome	Empfehlung für Zöliakie-Diagnostik
Down-Syndrom	Soll
Turner-Syndrom	Soll
Williams-Beuren-Syndrom	Soll
IgA-Mangel	Soll
Autoimmunerkrankungen	
Diabetes mellitus Typ 1	Soll
Autoimmunhepatitis	Sollte
Primär biliäre Zirrhose (PBC)/Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Sollte
Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow)	Soll
Addison-Syndrom	Sollte
Kollagenosen (Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses)	Sollte
Rheumatoide Arthritis	sollte

Tabelle 4: Autoimmunerkrankungen und genetische Syndrome mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie, adaptiert an (14)

Der Anteil an PatientInnen, der die Diagnose Zöliakie durch eine Screeninguntersuchung erhält, welche aufgrund eines von Zöliakie betroffenen Familienmitglieds oder einer assoziierten (Autoimmun-)Erkrankungen veranlasst wird, nimmt zu (17). Ein positives serologisches Testergebnis hat innerhalb dieser PatientInnen-Gruppe daher einen höheren positiven Prädiktionswert. Eine glutenfreie Diät kann bei jenen Betroffenen nicht nur eine Besserung der Zöliakie-Symptomatik, sondern auch eine Besserung der assoziierten Erkrankung, wie zum Beispiel die Stabilisierung der Blutglukose beim Diabetes mellitus Typ 1, bewirken (20). Die Diagnose Zöliakie mit entsprechender Diätcompliance schützt aber nicht vor der Entstehung einer assoziierten Autoimmunerkrankung und auch nicht alle Autoimmunerkrankungen bessern sich durch glutenfreie Diät (17).

Etwa 5-7% der PatientInnen mit autoimmuner Schilddrüsenerkrankung und/oder Diabetes mellitus Typ 1 weisen IgA-Antikörper gegen tTG auf. Der Zusammenhang zwischen Zöliakie und endokriner Autoimmunität wird auf das Vorhandensein von gemeinsamen HLA-Allelen (die HLA-Antigene HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8) zurückgeführt. Darüber hinaus konnten sogenannte

„Overlap-Suszeptibilitätsgene“ für die Zöliakie sowie für glanduläre Autoimmunerkrankungen festgestellt werden (19).

„Unter Suszeptibilitätsgen versteht man ein Gen, das per se bei Geburt keine Krankheit, aber durch eine Kombination von genetischen und Umwelteinflüssen eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine multifaktorielle Erkrankung bedingt“ (2).

Die Dauer der Glutenexposition, bestimmt durch das Alter bei Diagnosestellung, wurde früher als ein wichtiger Faktor für das Risiko der Entwicklung einer assoziierten Autoimmunerkrankung angesehen (17). In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurde aufgezeigt, dass die Prävalenz von assoziierten Autoimmunerkrankungen und eine späte Diagnosestellung nicht mit der Dauer der Glutenexposition korrelieren (26).

9.3.2. Hautmanifestationen

Zöliakie-PatientInnen weisen eine erhöhte Prävalenz für dermatologische Veränderungen auf. Dazu zählen etwa die Dermatitis herpetiformis Duhring, als häufigste Zöliakie-assoziierte Hauterscheinung, Psoriasis oder Ekzeme (20).

Die Zöliakie kann sich auch an der Mundschleimhaut manifestieren: 10 bis 40% der PatientInnen mit unbehandelter Zöliakie weisen aphöse Ulzerationen an der Mundschleimhaut auf (17).

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist durch starken Pruritus, vesikuläre Läsionen und den bioptischen Nachweis von granulomatösen IgA-Ablagerungen in der dermal-epidermalen Junktionszone im angrenzenden, nicht betroffenen Hautareal charakterisiert und tritt vor allem im Erwachsenenalter auf (20).

Die Hautläsionen sind vorwiegend an Ellenbogen, Knien und am Gesäß lokalisiert (7). Die meisten PatientInnen mit Dermatitis herpetiformis Duhring weisen sowohl im Serum zirkulierende tTG-Antikörper als auch eine villöse Atrophie auf (20). Beide Erkrankungen basieren auf denselben genetischen Veränderungen (HLA-DQ2- und HLA-DQ8-Haplotypen), weshalb 90% der Dermatitis herpetiformis Duhring-PatientInnen von einer assoziierten glutensensitiven Enteropathie betroffen sind (4).

Pathophysiologische Grundlage ist die Kreuzreaktion zwischen Zöliakie-spezifischen tTG-IgA-Antikörpern und der hoch homologen epidermalen Transglutaminase. Ablagerungen beider Komponenten in der papillären Dermis aktivieren das Komplementsystem und rekrutieren neutrophile Granulozyten. Dieser Vorgang führt zur Ausbildung der typischen Hautläsionen. Mit der Nahrung aufgenommenes Gluten initiiert im Darm also die Immunreaktion der Dermatitis herpetiformis Durhing. Die Hauterscheinungen bilden sich bei Einhaltung einer glutenfreien Diät zurück und rezidivieren bei Glutenbelastung (7). Eine strikte glutenfreie Diät kann zu einer Langzeitremission führen (17).

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist mit einem erhöhten Risiko für alle intestinalen und extraintestinale Typen von B- sowie T-Zell-Lymphomen assoziiert. Dieses Risiko kann durch den Verzicht auf Gluten gesenkt werden. Zur Behandlung der Hautläsionen wird häufig Dapson eingesetzt, das Lymphomrisiko kann dadurch aber nicht verringert werden (20).

Die Inzidenz der Dermatitis herpetiformis Duhring ist, anders als bei der Zöliakie selbst, in den letzten Jahren gesunken (20).

Beim Auftreten einer Dermatitis herpetiformis Duhring sollen Betroffene unbedingt eine gastroenterologische Diagnostik sowie Beratung erhalten (14).



Abbildung 11: Läsionen der Dermatitis herpetiformis Duhring an Gesäß und Oberkörper (26)

9.3.3. Neurologische und psychiatrische Manifestationen

Die Zöliakie kann sich auch in Form von neurologischen oder psychiatrischen Symptomen äußern. Zu den Zöliakie-assoziierten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zählen Müdigkeit, Fatigue, Kopfschmerzen, Migräne, Depression, Epilepsie (14), die zerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie oder andere Gangunsicherheiten (17).

Eine psychiatrische Manifestationsform der Zöliakie ist die Depression. PatientInnen berichten außerdem über übermäßige Angstzustände, Müdigkeit und Reizbarkeit. Die depressiven Symptome sprechen bei jüngeren PatientInnen besser auf die glutenfreie Diät an als bei älteren (17).

In der Kindheit treten besonders in der Zeit vor Diagnosestellung bei Zöliakie-PatientInnen bestimmte psychiatrische Erkrankungen, wie etwa Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsstörungen, Affektstörungen, Autismus oder Essstörungen häufiger auf (14).

Sowohl Migräne als auch Spannungskopfschmerzen treten bei Zöliakie-PatientInnen häufiger auf als in der Grundbevölkerung. Beide Kopfschmerzformen lassen sich gut durch glutenfreie Ernährung mildern (17).

Die zerebelläre Ataxie wird im Zusammenhang mit Zöliakie „Gluten-Ataxie“ genannt. Die Pathogenese der Ataxie ist autoimmunvermittelt. Eine glutenfreie Diät kann eine Verbesserung der Ataxie bewirken (17).

Bei der peripheren Neuropathie kommt zum Verlust von sowohl kleinen als auch großen sensorischen Nervenfasern. Die häufigste Symptomatik sind Parästhesien der Gliedmaßen, seltener im Gesichtsbereich. Diese äußern sich meist in Form von Ganginstabilität oder -unsicherheit. Auch die periphere Neuropathie entsteht autoimmunvermittelt, bei Betroffenen können Gangliosid-Autoantikörper nachgewiesen werden (17).

In einer italienischen Klinik nahmen 176 Zöliakie-PatientInnen im Rahmen einer Studie an einer neurologischen Untersuchung teil. Dabei zeigten 49% Zeichen einer peripheren Polyneuropathie. Es wurde auch die Korrelation zwischen Ernährung und neurologischen Ausfällen untersucht. Dabei konnte durch glutenfreie Diät eine Reduktion von Kopfschmerzen, Dysthymie, Krämpfen und Schwäche festgestellt werden. Das Auftreten von Parästhesien oder einer Hyporeflexie ließ sich dadurch nicht beeinflussen (6).

Ein Zusammenhang zwischen Zöliakie und Epilepsie konnte in mehreren Studien aufgezeigt werden. In einer groß angelegten epidemiologischen Studie wurden bei etwa 29 000 PatientInnen rund 143 000 Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Diese Studie zeigte ein 1,4-fach höheres Risiko für Zöliakie-PatientInnen eine Epilepsie zu entwickeln (14).

Die Epilepsie tritt eher im Kindesalter als bei Erwachsenen auf. Es wurde über eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Anfallskontrolle von PatientInnen, die eine glutenfreie Diät einhalten, berichtet. Vor allem dann, wenn die Diät ehestmöglich nach Manifestation der Epilepsie begonnen wird (17).

Croall et al. haben die Verbindung zwischen neuropsychologische Fragestellungen und einer MRT bei Zöliakie-PatientInnen untersucht. In der Pilotstudie wurden Zöliakie-PatientInnen einer Spezialklinik für Zöliakie in den UK im Alter zwischen 18 und 70 Jahren rekrutiert. Es wurden sowohl neudiagnostizierte PatientInnen als auch PatientInnen, die die Diagnose schon länger erhalten haben, sowie eine gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen. Die StudienteilnehmerInnen nahmen an verschiedenen kognitiven Tests und

Fragebogenerhebungen teil, die auf neurologische Defizite testen. Es wurde bei Zöliakie-PatientInnen eine signifikante Reduktion der Reaktionsgeschwindigkeit ($p=0,004$) festgestellt. Zöliakie-PatientInnen leiden ebenfalls signifikant häufiger an Angststörungen ($p=0,025$), Depressionen ($p=0,015$), Selbstverletzungs-Gedanken ($p=0,025$) und gesundheitsbezogener Traurigkeit ($p=0,01$).

In der MRT konnten eine gesteigerte axiale Diffusivität im Cerebellum und Truncus cerebri sowie Veränderungen der weißen Substanz im Bereich des Thalamus und Corpus callosum nachgewiesen werden. Diese Veränderungen korrespondieren laut Croall et al. mit den Ergebnissen der kognitiven Tests und Fragebögen. Laut Arbeitsgruppe unterstützen diese Studienergebnisse die Verbindung von neurologischen und psychologischen Defiziten mit der Zöliakie (8).

9.3.4. Osteoporose

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen“ (9).

Vom Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. wird eine Basisdiagnostik laut DVO-Leitlinie 2017 empfohlen, die eine Anamnese, einen klinischen Befund, eine Osteodensitometrie (Standardverfahren DXA, verringerte Knochendichte: T-Score <-2,5) sowie ein Basislabor beinhaltet (9).

Eine reduzierte Knochendichte ist ein häufiges Symptom der Zöliakie, laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 sind über 50% aller unbehandelten Zöliakie-PatientInnen davon betroffen. Dies kann bei Erwachsenen in Form einer Osteopenie oder Osteoporose oder im Kindesalter als Rachitis auftreten (14).

PatientInnen mit unbehandelter Zöliakie können sowohl durch die chronischen Entzündungsprozesse als auch durch einen Mangel an Calcium und/oder Vitamin D an Osteoporose erkranken. Trotz dieser Assoziation ist nicht klar, ob die Prävalenz der Zöliakie unter Osteoporose-PatientInnen erhöht ist (20).

Die Leitliniengruppe empfiehlt auf Basis eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 der Oxford University kein Screening auf Zöliakie-typische Antikörper bei Osteoporose-PatientInnen (Evidenzgrad 2b). Der systematische Review aus 16-Fall-Kontroll- sowie Querschnittsstudien und die Metaanalyse von 14 Studien ermittelte für alle Frakturen ein RR von 1,92 (95% KI 1,29-2,84) für die Gruppe mit Zöliakie-PatientInnen. Im Vergleich dazu zeigt eine Metaanalyse von allen prospektiven Studien ein RR aller Gruppen von 1,30 (95% KI 1,14-1,50) (14).

Da PatientInnen mit chronischen Darmerkrankungen häufig einen erniedrigten Vitamin D-Spiegel aufweisen, sollte laut Leitlinie des Dachverbands bei solchen PatientInnen besonders auf diesen geachtet werden (9).

9.3.5. Hämatologische Manifestationen

Die Anämie ist eines der häufigsten Symptome der Zöliakie, nicht selten auch das einzige. Die Anämie bei Zöliakie-PatientInnen ist in den meisten Fällen auf Eisenmangel zurückzuführen. Es handelt sich bei der Eisenmangelanämie um eine mikrozytäre, hypochrome Form der Anämie. Durch die Schädigung der Dünndarmmukosa und der damit einhergehenden Verkleinerung der Resorptionsfläche kann die Eisenresorption nur in eingeschränktem Ausmaß stattfinden, denn Eisen wird in den proximalen Dünndarmabschnitten, vor allem im Duodenum, resorbiert. Dies ist auch der von der Zöliakie primär betroffene Darmabschnitt.

Eine weitere hämatologische Manifestation der Zöliakie ist der Vitamin B12-Mangel (17). In einer Studie der Mayo Klinik aus dem Jahr 2002 wurden 113 PatientInnen mit Eisenmangelanämie ohne Vorgeschichte einer Zöliakie mittels Gastrokopie auf deren Ursache untersucht. Bei 15% der untersuchten PatientInnen konnte sowohl klinisch als auch histologisch die Diagnose Zöliakie gestellt werden (25).

9.3.6. Hepatische Manifestation

Die hepatische Manifestation zählt zu den häufigen extraintestinalen Symptomen der Zöliakie und reicht von einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen bis hin zum Leberversagen (17).

Etwa 40% der neudiagnostizierten Zöliakie-PatientInnen weisen abnormale Leberenzymwerte auf. Die häufigste Form der hepatischen Zöliakiemanifestationen ist eine milde Erhöhung der Aspartat- und Alanin-Transaminase (20). Diese ist prinzipiell reversibel und bessert sich meist durch eine glutenfreie Diät.

Die genaue Ursache der hepatischen Veränderungen ist nicht bekannt. Bei unklarer Transaminasenerhöhung sollte daran gedacht werden, die Zöliakie mittels Serologie abzuklären. Weitere mit der Zöliakie assoziierte Lebererkrankungen sind die primäre biliäre Zirrhose, die sklerosierende Cholangitis und die autoimmune Cholangitis. Die Einhaltung einer glutenfreien Diät kann in einer Verbesserung der Leberwerte resultieren (17).

9.3.7. Assoziierte Darmerkrankungen

Es liegen laut Leitlinie der DGVS und DGZ 2014 kontroverse Studienergebnisse bezüglich der Assoziation einer Zöliakie und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, kolorektalen Karzinomen, dem metabolischen Syndrom sowie nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (13).

9.3.8. Infertilität und Abort

Zu der Assoziation zwischen Infertilität und unerkannter bzw. unbehandelter Zöliakie bei Frauen liegen kontroverse Studienergebnisse vor.

In Dänemark gibt es eine aktuelle Populationsstudie, die 6319 Zöliakie-Patientinnen unter GFD und 63166 nicht betroffene Frauen als Vergleichsgruppe, einschließt. Bezuglich Schwangerschaftsrate, Geburten, Totgeburten oder anderen Komplikationen während der Schwangerschaft konnte in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auffällig war jedoch, dass die Zöliakie-Patientinnen vor Diagnosestellung und somit

unter glutenhaltiger Diät einerseits über eine niedrigere Rate an Schwangerschaften und andererseits häufiger über Schwangerschaftskomplikationen berichtet haben. Bei Männern mit unerkannter Zöliakie wird ebenso eine geringere Fertilität vermutet. Ursächlich dafür wird eine verminderte Spermienqualität diskutiert. Für beide Vermutungen liegen aber keine beweisenden Studienergebnisse vor (14). Auch laut Schuppan und Dieterich wird bei Zöliakie-Patientinnen unter GFD eine ähnliche Fruchtbarkeit wie in der Allgemeinbevölkerung beschrieben. Unbehandelte Patientinnen können jedoch eine späte Menarche, eine frühe Menopause, eine sekundäre Amenorrhoe, wiederholte Fehlgeburten, spontane Aborte, Frühgeburten sowie ein niedriges Geburtsgewicht aufweisen (29).

Deshalb kommt die DGVS-Leitliniengruppe zu folgendem Fazit: „Zusammenfassend ist es gerechtfertigt, bei Frauen mit einer anderweitig unerklärten Infertilität, mit wiederholten Fehl- oder Totgeburten oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung ihres Kindes auch bei Abwesenheit gastrointestinaler Symptome, eine serologische Diagnostik auf Zöliakie durchzuführen“ (14).

9.3.9. Maligne Komplikationen

Zu den häufigsten (prä-)malignen Komplikationen einer Zöliakie zählen die refraktäre Form (RCD), das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL), die ulzerative Jejunitis sowie das Adenokarzinom des Dünndarms (14). Folgende Symptomkonstellation deutet laut AMWF-Leitlinie 2021 der DGVS auf das Vorliegen einer malignen Komplikation hin (14):

- Gewichtsverlust
- chronische Diarrhoe (persistierend oder wiederaufgetreten), paradoxe Diarrhoe oder Obstipation
- abdominelle Schmerzen
- Fieber
- Nachtschweiß
- Leistungsabfall, Müdigkeit
- Anämie
- Vitaminmangelzustände

Maligne Komplikationen der Zöliakie sind selten, haben aber eine sehr schlechte Prognose (23). Vor allem beim Typ II der refraktären Form besteht ein stark erhöhtes Risiko, ein Lymphom zu entwickeln. Am häufigsten tritt bei der RCD II das EATL auf, welches schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen kann. Dazu zählen unter anderem eine starke Blutung bei vorbestehenden Ulzerationen sowie eine Peritonitis oder Sepsis bei einer Perforation des Dünndarms (10).

Besonders beim Typ II der refraktären Zöliakie sollte eine intensive Diagnostik durchgeführt werden. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt, aber jüngste Fortschritte in der Pathogenese bieten neue Grundlagen für gezielte Therapien. Es kommen dabei zum Beispiel Anti-IL-15-Antikörper zum Einsatz (23). Genaueres dazu wird im Kapitel 10.9 beschrieben. Bei beiden Typen der refraktären Form können Thromboembolien und Infektionen, wie etwa bakterielle Pneumonien, auftreten. Es kann zur Ausschwemmung von klonalen T-Lymphozyten

kommen, welche je nach Lokalisation verschiedene Komplikationen auslösen. Bei Kumulation im Bereich der Nasenschleimhaut kommt es zu rezidivierenden Sinusitiden, liegt eine meningeale Beteiligung vor, können neurologische Komplikationen auftreten (10).

9.4. Ergebnisse

In unserer Studienpopulation von insgesamt 57 TeilnehmerInnen wurden die folgenden Erstsymptome angegeben, wobei in den eckigen Klammern die Anzahl der PatientInnen mit dem jeweiligen Erstsymptom angeführt wird:

- Eisenmangel [33]
- Abdominalschmerz [31]
- Gewichtsverlust [30]
- chronische Diarrhoe [28]
- geblähtes Abdomen [22]
- Blähungen [21]
- chronische Müdigkeit [18]
- Obstipation [15]
- mangelnde Gewichtszunahme [15]
- Wachstumsverzögerungen in der Kindheit [13]
- Anämie [7]
- Osteoporose [6]
- Kopfschmerz [5]
- Regelstörungen bzw. Amenorrhoe [3]
- Muskel-/Gelenksbeschwerden [2]
- Veränderungen an Haut und Haaren [2]
- Dermatitis herpetiformis Duhring [1]
- andere Symptome [15]

In Abbildung 12 ist eine graphische Übersicht der Erstsymptome in absoluter Häufigkeit dargestellt, die häufigsten vier sind hervorgehoben. Die angegebenen Symptome standen den PatientInnen als Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung, Mehrfachantworten waren möglich.

Insgesamt haben 15 PatientInnen noch weitere, nicht in der Liste angeführte Symptome angegeben, für die ein Textfeld zur freien Ergänzung zur Verfügung stand:
 Depression [2], Fieber [2], Wesensveränderung [1], übelriechender Atem und Gewichtszunahme [1], massive Hautprobleme (offene Stellen und Juckreiz vor allem an Kopf und Achseln) [1], Übelkeit [1], Erbrechen [1], Osteopenie [1], Sodbrennen [1], Lebensmittelallergien [1], Blut und Schmerzen beim Stuhlgang [1].

65% der teilnehmenden PatientInnen geben an, die Symptome der Zöliakie als belastend oder sehr belastend zu empfinden.

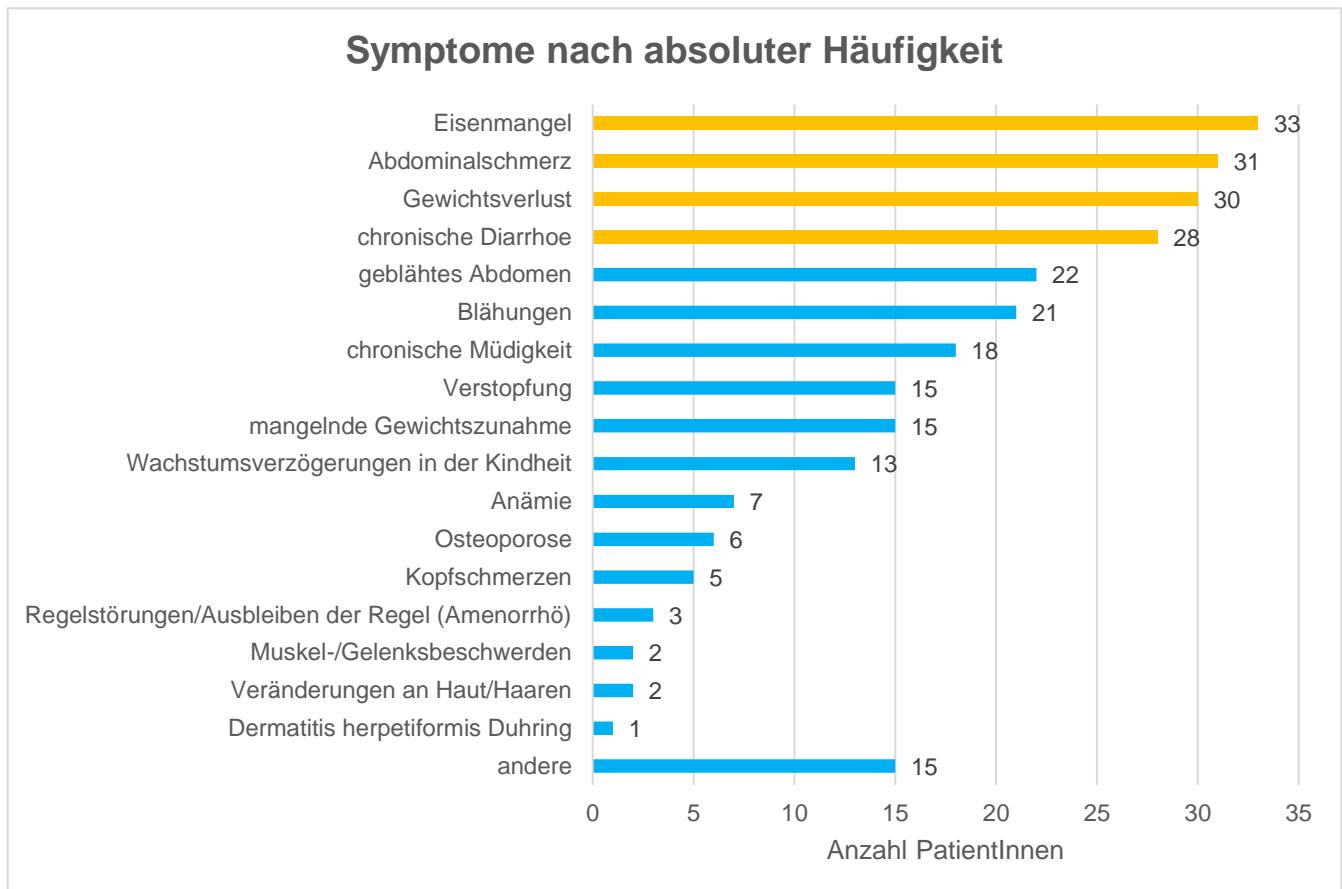


Abbildung 12: Erstsymptome unserer Studienpopulation nach absoluter Häufigkeit gereiht, die häufigsten vier hervorgehoben

Einige TeilnehmerInnen haben ihre Krankheitspräsentation im freien Textfeld genauer beschrieben. Es folgen nun einige direkte Zitate daraus in anonymer Form:

„Abgesehen von meinem Blutbild bemerkte ich nie irgendetwas, erst nach meiner Diagnose spürte ich mithilfe der Eisentabletten einen großen Unterschied hinsichtlich meiner Energie. Da ich davor auch viel Leistungssport betrieben habe, war ich grundsätzlich immer ziemlich schlank gebaut und nahm dann aber mit Anfang meiner glutenfreien Ernährung mehrere Kilo zu (ca. 3kg).“

„Ich wurde getestet, weil Zöliakie bei meinem Sohn diagnostiziert wurde. Wäre ich nicht getestet worden, würde ich wahrscheinlich immer noch nicht wissen, dass ich es auch habe. In meinen Kinderjahren hatte ich oft starke Bauchschmerzen und es wurde immer der Blinddarm untersucht. Auf Zöliakie, eine Allergie/Unverträglichkeit bzw. Autoimmunkrankheit wurde nie getestet. Die Symptome traten aber auch nie gleichmäßig auf. In meinen Jugendjahren hatte ich auch ab und an unerklärliche Bauchschmerzen, auch hier wurde nie auf Allergien, etc. getestet, es wurde immer nur der Blinddarm abgesehen.“

„Ich wurde getestet, weil Zöliakie bei meinem Bruder diagnostiziert wurde. Ich selbst hatte keine Symptome.“

„Ich war ein schwaches, immer krankes Kind mit Entwicklungsverzögerungen, habe lange gestottert. Ich hatte immer starke Entzündungsreaktionen, viele Allergien, eine schlechte Wundheilung und schon als Kind sehr viele Knochenbrüche und Rückenschmerzen.“

Wir wollten die Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung der klassischen und der symptomatischen Verlaufsform miteinander vergleichen. Dazu haben wir die PatientInnen nach angegebenen Erstsymptomen in zwei Gruppen geteilt: in die mit Diarrhoe als typisches Symptom der klassischen Zöliakie und diejenigen mit Obstipation stellvertretend für die symptomatische Zöliakie.

72% der StudienteilnehmerInnen haben mindestens eines der beiden als Erstsymptom angegeben.

Die PatientInnen wurden im Fragebogen gebeten, den Beginn der Symptome und das Datum der Diagnosestellung in Monat und Jahr anzugeben. Es wurde daraus jeweils die Zeit zwischen Symptomeintritt und Diagnosestellung berechnet und anschließend wurden die beiden Symptomgruppen dieser sogenannten „Diagnosedauer“ gegenübergestellt:

69% der PatientInnen mit Diarrhoe haben in weniger als 12 Monaten die Diagnose Zöliakie erhalten, während in der Gruppe mit Obstipation nur 33% innerhalb des gleichen Zeitraumes diagnostiziert wurden (siehe Abbildung 13).

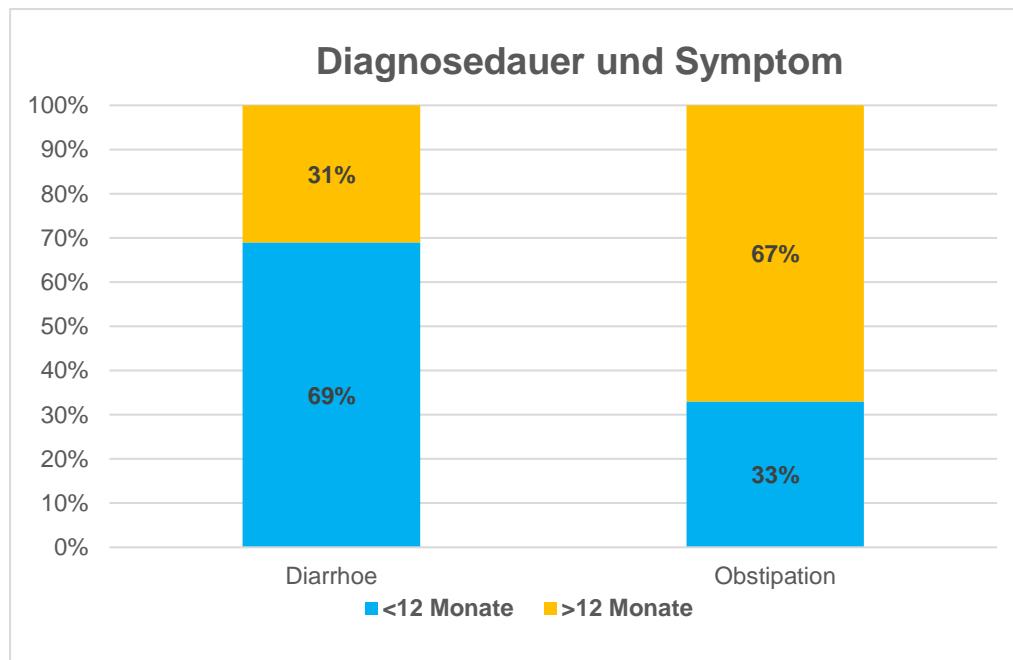


Abbildung 13: Diagnosezeit mit dem Symptom Diarrhoe (links) vs. Obstipation (rechts)

Weiters haben wir uns mit der Zeitspanne zwischen Symptomeintritt und Diagnosestellung beschäftigt.

Die PatientInnen haben wir nach dieser „Diagnosedauer“ in fünf Gruppen geclustert: In Gruppe 1 sind PatientInnen mit einer Diagnosedauer von 0-3 Monaten erfasst, in Gruppe 2 diejenigen mit 4-6 Monaten, in Gruppe 3 diejenigen mit 7-9 Monaten, in Gruppe 4 diejenigen mit 10-12 Monaten und in Gruppe 5 diejenigen mit einer Diagnosedauer von mehr als 12 Monaten. 20 PatientInnen (35%) wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach Symptombeginn diagnostiziert, 25 PatientInnen (44%) erst nach mehr als 12 Monaten (siehe Abbildung 14).

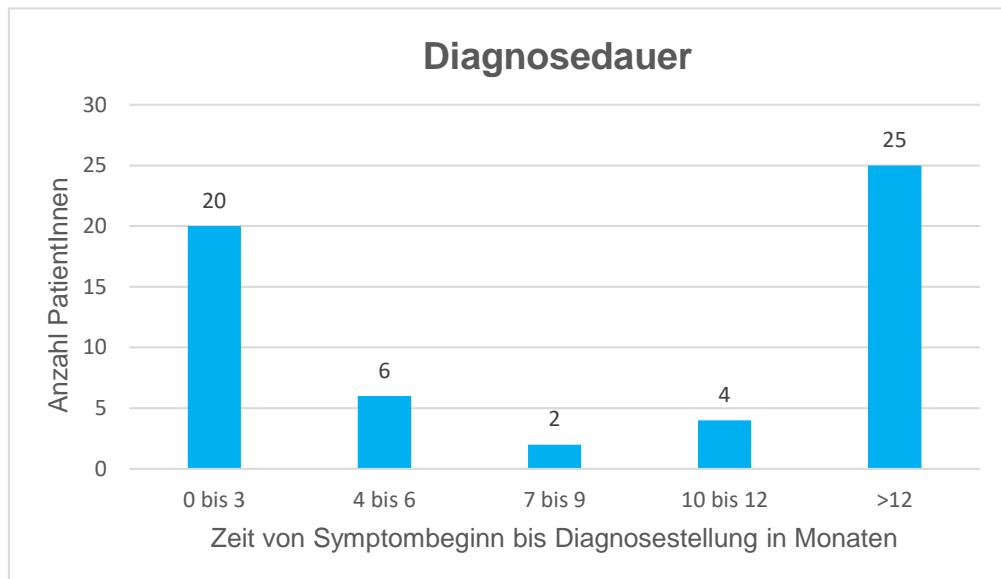


Abbildung 14: Diagnosedauer

In denselben Gruppen wurde der Diagnosedauer das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn gegenübergestellt: Je jünger die PatientInnen in unserem Kollektiv, desto kürzer war die Diagnosedauer (siehe Abbildung 15).

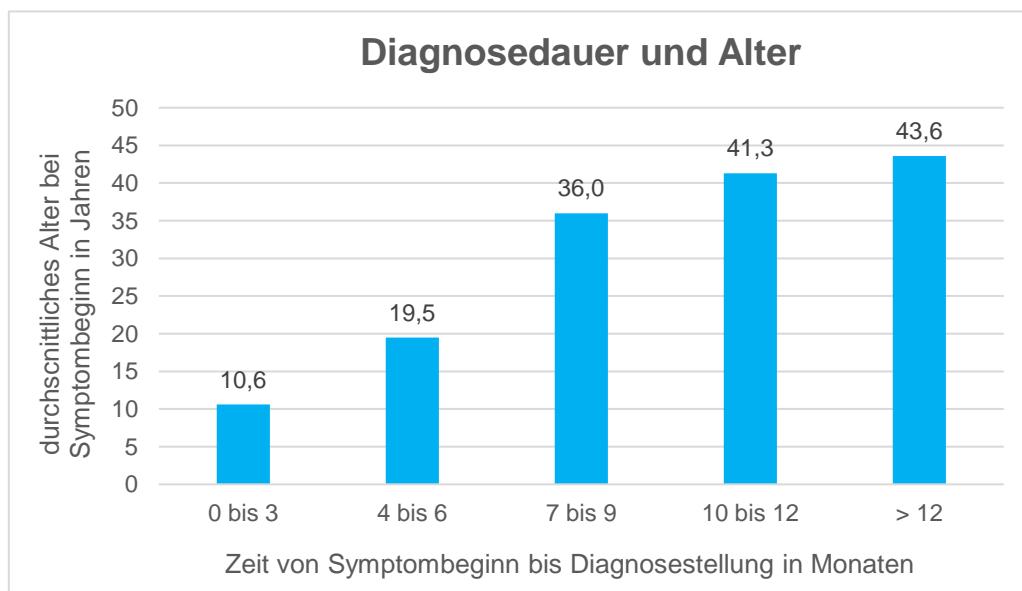


Abbildung 15: Diagnosedauer und Alter

10. Diagnostik

„Für die Diagnose einer Zöliakie gibt es keinen einzelnen beweisenden Test“ (13). Die Diagnose Zöliakie ergibt sich aus den drei Komponenten der klinischen Symptomatik, serologischer und auch histologischer Befunde (14).

10.1. Wer soll getestet werden?

PatientInnen mit klinischen Zeichen, die auf eine Zöliakie hinweisen, sollten laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 unbedingt diagnostisch abgeklärt werden (14). Einen Symptomüberblick gibt die Tabelle 5, genauereres dazu wird in Kapitel 9 behandelt.

Gastrointestinale Symptome	Empfehlung für Zöliakie-Diagnostik	Extraintestinale Symptome	Empfehlung für Zöliakie-Diagnostik
Chronische Diarrhoe	Soll	Chronische Erschöpfung/Müdigkeit	Sollte
Chronische Obstipation	Sollte	Unklarer Gewichtsverlust	Soll
Erbrechen mit/ohne Übelkeit	Sollte	Kleinwuchs oder verminderte Wachstumsgeschwindigkeit	Soll
Postprandiales Völlegefühl	Sollte	Pubertas tarda	Soll
Gedeihstörung	Soll	Muskelschwäche	Sollte
Flatulenz	Sollte	Myalgie	Sollte
Geblähtes Abdomen	Soll	Arthralgie	Sollte
Chronische abdominelle Beschwerden/Schmerzen	Soll	Leistungsknick	Sollte
Chronisch-rezidivierende orale Aphthen	Sollte	Nachtblindheit	Sollte
		Kopfschmerzen	Kann
		Ataxie	sollte

Tabelle 5: Symptomüberblick laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021, adaptiert an (14)

Bei bestimmten Risikogruppen, wird auch bei Fehlen von Symptomen eine diagnostische Austestung empfohlen. Dies sind jene, die ein genetisches Risiko mit unbekanntem oder bekanntem HLA-DQ2/HLA-DQ8-Phänotyp mit sich bringen. Dazu zählen Familienmitglieder von Betroffenen ersten Grades, PatientInnen mit anderen HLA-DR3 assoziierten Autoimmunerkrankungen, Trisomie 21 oder weiteren chromosomal Erkrankungen. (siehe Tabelle 4 in Kapitel 9.3.1)

Auch asymptomatische Kinder mit Risikoprofil sind bis zum Abschluss des Knochenwachstums regelmäßig auf tTG-IgA zu testen. Im Alter von 1 bis 6 Jahren soll einmal jährlich, im Alter zwischen 7 und 18 alle zwei bis drei Jahre getestet werden.

Frauen mit genetischem Risiko sollten vor einer geplanten Schwangerschaft aufgrund des erhöhten Abortrisikos bei einer unbehandelten Zöliakie einer einmaligen Testung unterzogen werden (14).

10.2. Serologie

Vor der Durchführung einer Diagnostik ist unbedingt die momentane Ernährungssituation des Patienten/der Patientin zu evaluieren. Immer wieder halten PatientInnen schon vor einer Zöliakie-Abklärung eine glutenfreie Diät ein, wodurch es zu falsch negativen Testergebnisse kommen kann. Gründe für die Einhaltung einer solchen Eliminationsdiät vor Feststellung des Auslösers können vielfältig sein: ein Verdacht auf ein Colon irritabile, eine Weizenallergie-/Sensitivität oder Zöliakie sowie etwaige „Lifestyle“-Gründe.

Eine glutenhaltige Diät sollte in mindestens 1-2 Mahlzeiten pro Tag Gluten enthalten. Ist dies nicht gegeben, sollten vor Durchführung einer Diagnostik über einen Zeitraum von drei Monaten täglich etwa 10g Gluten zugeführt werden, dies entspricht etwa vier Scheiben Brot.

Hat die Eliminationsdiät bereits zu Besserung der Beschwerdesymptomatik der PatientInnen geführt, wird eine Wiedereinführung einer glutenhaltigen Diät für diagnostische Zwecke von PatientInnen häufig abgelehnt. Es ist deshalb wichtig, dass alle Angehörigen von Heilberufen von solchen selbst initiierten Eliminationsdiäten abraten und eine professionelle diagnostische Abklärung empfehlen (14).

Der erste diagnostische Schritt bei Verdacht auf eine Zöliakie ist immer die serologische Bestimmung von den Zöliakie-spezifischen Autoantikörpern unter glutenhaltiger Diät. Die höchste Spezifität zeigen die Gewebstransglutaminase 2 (tTG, auch TG-2 oder TGA) sowie endomysiale Antikörper (EMA) der Immunglobulinklasse A.

Gemeinsam mit den Autoantikörpern muss der Gesamt-IgA-Spiegel zum Ausschluss eines selektiven IgA-Mangels bestimmt werden. Weiters können die Antikörper gegen deaminierte Gliadinpeptid-IgG (dGP-IgG) bestimmt werden.

Die serologische Bestimmung von tTG-IgA ist für symptomatische sowie asymptomatische Personen ab der Geburt geeignet und weist im Vergleich zu EMA-IgA und dGP-IgG eine sehr hohe Sensitivität sowie Spezifität auf.

Die typischerweise durchgeföhrten Tests sind Enzymimmunoassays oder Fluoreszenz-Enzymimmunoassays. Als Antigen zum Nachweis der Autoantikörper wird für diese Verfahren die humane rekombinante Gewebstransglutaminase 2 verwendet. Die Sensitivität und Spezifität dieser kommerziellen Tests von verschiedenen Anbietern ist unterschiedlich, die Treffgenauigkeit ist jedoch bei allen sehr hoch. Diese Tests sind nicht standardisiert, das bedeutet, dass die numerischen Testergebnisse von verschiedenen Anbietern nicht direkt in ihrer Wertigkeit miteinander verglichen werden können.

Ergebnisse um den Grenzwert sollten laut DGVS zurückhaltend interpretiert werden und gegebenenfalls unter hoher Glutenzufuhr wiederholt werden. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für Ergebnisse, die nahe am Grenzwert liegen, und im Durchschnitt weisen Kinder höhere Titer als Jugendliche oder Erwachsene auf (14).

Zur initialen Diagnostik ist laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 eine Bestimmung der tTG-IgA sowie des Gesamt-IgA im Serum empfohlen.

Nicht empfohlen sind eine initiale Antikörperbestimmungen gegen dGP-IgG/IgA, EMA-IgG/IgA und tTG-IgG.

Ist der Gesamt-IgA-Spiegel im Serum erniedrigt und die tTG-IgA negativ, so sollen tTG-IgG, EMA-IgG oder dGP-IgG bestimmt werden. Weisen PatientInnen mit IgA-Mangel positive IgG-basierte Testergebnisse auf, soll unbedingt eine Duodenalbiopsie zur biotischen Sicherung der Diagnose Zöliakie durchgeführt werden. Ein selektiver, genetisch bedingter IgA-Mangel ist mit

dem Auftreten von gewissen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Etwa 2-4% der Zöliakie-PatientInnen weisen diesen selektiven IgA-Mangel auf und tritt damit in dieser Gruppe 10-20mal häufiger auf als in der Normalbevölkerung (etwa 0,2%).

Bei der Interpretation des IgA-Spiegels ist es vor allem in der Kindheit wichtig auf die Altersnormierung der Werte zu achten, denn Kinder erreichen erst mit vier Jahren die sogenannte volle IgA-Kompetenz. Davor sind erniedrigte Werte nicht zwingend als pathologisch zu werten.

Um einen gewissen Qualitätsstandard zu gewährleisten, sollen Labore, die Zöliakie-spezifische Antikörperbestimmungen durchführen, an sogenannten Ringversuchen, also externen Qualitätskontrollen, teilnehmen und laut DGVS das quantitative Messergebnis, den Grenzwert, wenn vorhanden den Graubereich sowie die Art der angewandten Messmethode anführen.

Die EMA-Immunofluoreszenzbeurteilung (an Affenösophagus oder Nabelschnur) soll in 1:5-Verdünnung und nur durch qualifiziertes Personal durchgeführt werden.

Gründe für falsch negative Testergebnisse sind eine glutenfreie Ernährung, angeborene (z.B. selektiver IgA-Mangel) sowie erworbene Immundefekte (z.B. HIV, Einnahme immunsuppressiver Medikamente) und Eiweißverlust mit Hypoproteinämie (14).

Die AWMF-Leitlinie 2021 brachte eine Neuerung für die Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren: „Bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit tTG-IgA Konzentration gleich oder über dem 10-fachen des Grenzwertes, gemessen mit einem Test entsprechend Qualitätsstandards, soll nach vorheriger Aufklärung eine Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien als Option angeboten werden“ (14).

Die Aufklärung über die Vor- und Nachteile einer Diagnose ohne Biopsie soll durch einen Kindergastroenterologen/eine Kindergastroenterologin erfolgen. Wird eine Entscheidung für eine Diagnose ohne Biopsie getroffen, so wird empfohlen, aus einer zweiten Blutprobe eine EMA-IgA-Bestimmung durchzuführen.

In allen anderen Fällen wird bei positiver Serologie laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, eine Duodenalbiopsie zur Diagnosesicherung empfohlen (14).

10.3. Histologie

„Zur Primärdiagnostik der Zöliakie soll bei Erwachsenen eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Histologiegewinnung erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen“ (14). Auch bei Kindern und Jugendlichen wird für die Erstdiagnose eine bioptische Probenentnahme mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) empfohlen, außer es werden die in Kapitel 10.2. angeführten Kriterien der DGVS für eine Diagnosestellung ohne Biopsieentnahme erfüllt (14). Auch laut Schuppan gilt die Diagnosesicherung der Zöliakie mittels einer ÖGD durchgeführten Biopsieentnahme und anschließender histopathologischer Untersuchung als Goldstandard. Dabei sind meist schon makroskopische Veränderungen im Duodenum sichtbar (28).

Als Zöliakie-spezifische Mukosa-Veränderungen gelten laut der DGVS folgende (14):

- eine Zottenatrophie (partiell oder total)
- eine Hyperplasie der Krypten
- Veränderungen des Zotten-/Kryptenverhältnisses
- vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (IEL)
- Mitosen in den intraepithelialen Lymphozyten
- ein vermehrtes Infiltrat in der Lamina propria bestehend aus Plasmazellen, Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten

Die richtige Entnahme der Biopsien ist für die Diagnosesicherung Voraussetzung, denn die inflammatorischen Veränderungen der Mukosa sind nicht zwingend durchgängig, sondern können auch fleckförmig verteilt auftreten (28).

„Für die histologische Diagnostik der Zöliakie sollen mindestens sechs Biopsien aus verschiedenen Abschnitten des Duodenums einschließlich Bulbus duodeni und mittlerem und distalem Duodenum (jeweils zwei) entnommen werden“ (14).

Abbildung 16 zeigt eine endoskopische Aufnahme einer unkomplizierten, unbehandelten Zöliakie.



Abbildung 16: unkomplizierte Zöliakie, noch nicht durch glutenfreie Diät behandelt (27) aus (33)

Die histopathologische Beurteilung der Zotten- und Kryptenarchitektur der Biopsien erfolgt laut Klassifikation nach Marsh und Oberhuber. Im Befund sollte eine Beurteilung des Verhältnisses von Zottenlänge und Kryptentiefe enthalten sein. Es soll auch das entzündliche Infiltrat im Schleimhautstroma beurteilt werden (14).

„Die Zahl der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) soll in Bezug auf 100 Epithelien angegeben werden. Bei einem Schwellenwert von mehr als >25 IEL pro 100 Enterozyten in der HE Färbung ist von einer erhöhten Zahl intraepithelialer Lymphozyten auszugehen“ (14).

Läsionen des Marsh Typ 2 (gesteigerte intraepithiale Lymphozytose mit Kryptenhyperplasie) oder 3 (zusätzlich mit einer Zottenatrophie) sind gemeinsam mit der positiven Serologie beweisend für eine Zöliakie. Die typische Lokalisation für Läsionen der Zöliakie ist der proximale Dünndarm, Richtung distal sind die Läsionen abnehmend, was auf das vermehrte Vorkommen von Gluten in der Nahrung in den oberen Dünndarmabschnitten zurückgeführt wird.

Der Grad der villösen Atrophie der Dünndarmmukosa muss nicht zwingend mit dem Ausmaß der klinischen Manifestationen korrelieren (5).

Einen Überblick über die Marsh-Oberhuber-Klassifikation geben Tabelle 6 und Abbildung 17.

	Typ 0	Typ 1	Typ 2	Typ 3a	Typ 3b	Typ 3c
IEL/100 Epithelien	<= 25	>25	>25	>25	>25	>25
Krypten	Normal	Normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	Normal	Normal	Normal	Geringe bis mäßige Atrophie	Subtotale Atrophie	Total Atrophie

Tabelle 6: Klassifikation nach Marsh und Oberhuber mit modifiziertem IEL laut AWMF-Leitlinie 2021 (14)

Abbildung 17 zeigt eine Darstellung des Zotten-Krypten-Verhältnisses entsprechend der Marsh-Oberhuber-Klassifikation und wurde adaptiert an die Grafik „Intestinal Lesions in Celiac Disease“ aus UpToDate (34).

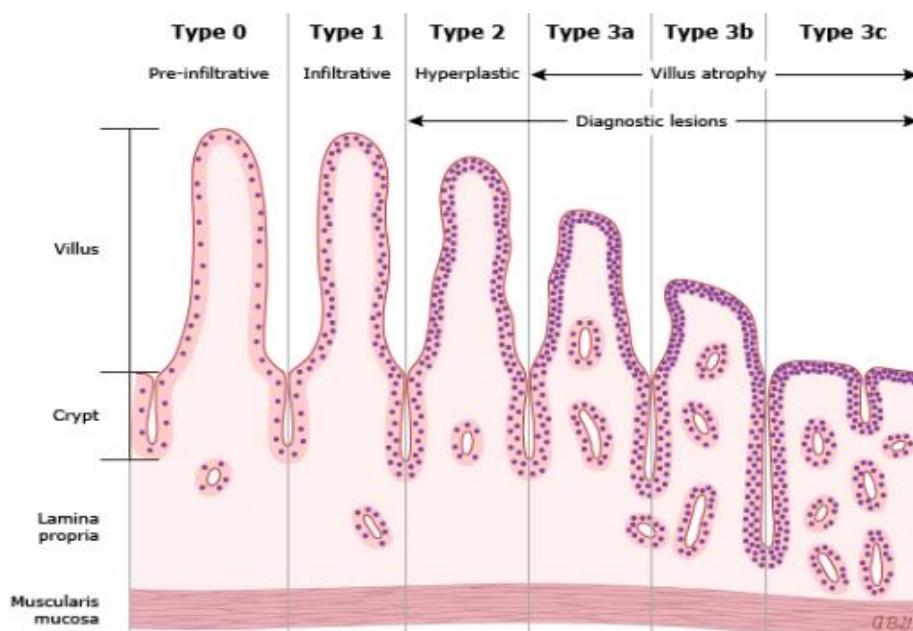


Abbildung 17: Darstellung des Zotten-Krypten-Verhältnisses laut Marsh-Oberhuber-Klassifikation, adaptiert an (34)

Andere Gründe für duodenale Schleimhautveränderungen sind zum Beispiel Morbus Crohn, Malnutrition, Sartan-induzierte Enteropathie, intestinale Lymphome, Morbus Whipple oder eine tropische Sprue. Die histopathologischen Ergebnisse sollen deshalb unbedingt von einem Pathologen/einer Pathologin, der/die mit Zöliakie-typischen Veränderungen vertraut ist, befunden werden (5).

Abbildung 18 zeigt den histologischen Vergleich eines Normalbefundes (links) und einer Zöliakie (rechts) einer Zottenbiopsie in Auflichtmikroskopie.



Abbildung 18: Histologie einer Zottenbiopsie in Auflichtmikroskopie. Links ist ein Normalbefund abgebildet, im Vergleich dazu rechts Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie (1)

Liegen beim Erwachsenen mit positiver Serologie (tTG-IgA über dem 10-fachen Wert des Normwertes) Kontraindikationen zur Gastroskopie mit Probeentnahme, wie etwa schwerste Formen einer Gerinnungsstörung, vor, kann wie bei PatientInnen unter 18 Jahren aus einer zweiten Blutprobe erneut die EMA-IgA bestimmt werden. Bei allen anderen PatientInnen soll eine Duodenalbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

Die Diagnose Zöliakie gilt dann als gesichert, wenn die Autoantikörper mittels Serologie und in den Duodenalbiopsien histopathologisch eine Marsh 2/3-Läsion nachgewiesen werden oder die oben besprochenen Kriterien für eine Diagnosestellung ohne Biopsieentnahme vorliegen (14).

Es ist sehr wichtig, nach der Diagnosesicherung dem Patienten/der Patientin einen Zöliakie-Pass bzw. ein Dokument, auf dem die pathologischen Testergebnisse (Serologie und Histologie) sowie die Leitlinien-gerechte Diagnosestellung festgehalten werden, als Nachweis auszuhändigen. Besonders PatientInnen, die sehr jung die Diagnose erhalten haben wissen oft nicht wie und wann die Diagnose gestellt wurde. So können im späteren Leben Zweifel an der Notwendigkeit der lebenslangen GFD auftreten (14).

Der Einsatz einer Videokapselendoskopie (VCE) soll laut DGVS nicht im Rahmen der Primärdiagnostik, sondern nur für die Abklärung spezieller Fragestellungen stattfinden, denn mittels VCE können keine Biopsien entnommen werden.

Nur wenn aus medizinischen Gründen keine Endoskopie durchgeführt werden kann, soll die VCE eingesetzt werden.

Die DGVS empfiehlt die Anwendung bei PatientInnen mit bekannter Zöliakie in folgenden Situationen (14):

- Bei Verdacht auf eine refraktäre Zöliakie bzw. bei etablierter refraktärer Form
- Bei Verdacht auf ein EATL
- Beim Vorliegen einer refraktären Anämie
- Bei unklarem Gewichtsverlust

Abbildung 19 zeigt eine Aufnahme einer primären refraktären Zöliakie Typ II, die mittels Videokapselendoskopie aufgenommen wurde. Das Bild der multiplen Ulzerationen entspricht dem einer ulzerativen Jejunitis (10).



Abbildung 19: RCD Typ II mit Nachweis einer ulzerativen Jejunitis (10)

10.4. Genetische Testung

Bei der genetischen Testung der Zöliakie wird geprüft, ob die Risikogenotypen HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8 vorhanden sind. Fast 100% der Zöliakie-PatientInnen tragen diese genetische Prädisposition und auch ein großer Teil der Normalbevölkerung, ungefähr 30-50%, ist Träger dieser genetischen Prädispositionen (siehe Kapitel 7.2). Nur etwa jeder 30. Träger dieser Mutation entwickelt aber eine Zöliakie (28). Deshalb ist die genetische Testung auch nicht als Primärdiagnostik zur Sicherung der Diagnose Zöliakie geeignet (14).

In folgenden Fällen kann der Einsatz einer HLA-Typisierung entsprechend der AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 aufgrund des hohen negativen Vorhersagewertes zur Ausschlussdiagnostik eingesetzt werden (14):

- Geschwister und Kinder von Zöliakie-PatientInnen
- Kinder mit entsprechender genetischer Risikokonstellation (siehe Tabelle 4 im Kapitel 9.3.1 sowie Kapitel 10.5)
- PatientInnen, die Zöliakie-typische Mukosaveränderungen (Marsh 1 - 3) und gleichzeitig einen negativen serologischen Befund unter glutenhaltiger Diät aufweisen.
- PatientInnen, die vor Diagnosestellung aufgrund der Beschwerdesymptomatik über mehrere Monate hinweg bereits eine glutenfreie Ernährung selbst initiiert haben.

10.5. Screening von Risikopatienten

Sogenannte RisikopatientInnen sind Angehörige ersten Grades von Zöliakie-PatientInnen, also Kinder, Eltern und Geschwister. Diese Gruppe weist ein Erkrankungsrisiko von 7,5% auf. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko weisen auch die PatientInnen mit Zöliakie-assoziierten Autoimmunerkrankungen sowie genetischen Aberrationen auf, wie in Tabelle 4 in Kapitel 9.3.1 angeführt.

RisikopatientInnen sollen, auch wenn keine Beschwerdesymptomatik besteht, mittels serologischem Antikörper-Test gescreent werden (14).

10.6. Glutenbelastung

Eine „kontrollierte Glutenbelastung“ ist standardmäßig nicht zur Bestätigung der Diagnose notwendig. Laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 soll vor Bestimmung der Zöliakie-spezifischen Antikörper oder einer Biopsieentnahme eine ausreichende Glutenzufuhr mit der Nahrung, also mindestens 1-2 glutenhaltige Mahlzeiten am Tag, sichergestellt werden. Es kommt, wie in Kapitel 10.2 erläutert, immer wieder vor, dass PatientInnen eine selbst initiierte GFD einhalten. Eine GFD kann falsch negative serologische oder histologische Resultate bedingen. Ist eine ausreichend glutenhaltige Ernährung nicht gegeben, sollten laut DGVS drei Monate lang täglich ungefähr 10g Gluten zugeführt werden, um zuverlässige Testresultate zu erhalten (14).

10.7. Weitere Labordiagnostik bei Erstdiagnose

Eine weitere Erneuerung in der AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 ist eine Empfehlung zur weiteren Labordiagnostik bei Erstdiagnose. Bei PatientInnen mit klassischer, symptomatischer sowie subklinischer Verlaufsform sollten neben den tTG-IgA und Gesamt-IgA noch folgende Laborparameter bestimmt werden:

- Blutbild, Eisenstatus (Ferritin, Transferrinsättigung)
- Transaminasen, alkalische Phosphatase (bis zum Wachstumsabschluss immer erhöht)
- TSH
- Folsäure, Vitamin B12
- Vitamin D
- ggf. Calcium und Parathormon (14)
- Albumin, Zink (27)

Liegt der Verdacht auf mögliche Begleiterkrankungen vor, so soll die Diagnostik entsprechend erweitert werden (14).

10.8. Serologisches Monitoring

Seit 2021 gibt es Empfehlungen der DGVS-Leitliniengruppe bezüglich Verlaufskontrolle: „Die erste serologische Kontrolle sollte sechs Monate nach Beginn der Diät erfolgen und dann alle sechs Monate, bis das Ergebnis unter dem Grenzwert liegt“ (14).

Bei PatientInnen ohne IgA-Mangel soll dafür die tTG-IgA herangezogen werden, bei PatientInnen mit IgA-Mangel ein IgG-basierter serologischer Test.

Die Normalisierung der Serologie bei GFD kann bis zu zwei Jahre dauern. Ist der Verlauf stabil, so wird auch bei Erwachsenen alle zwei Jahre eine Kontrolle der Zöliakie-spezifischen Antikörper empfohlen.

Nach Beginn der GFD beginnt die Dünndarmschleimhaut sich wieder zu erholen und ihre physiologische Struktur erneut aufzubauen. Je nach Schweregrad der Läsionen kann dieser Vorgang ein bis drei Jahre dauern, in dieser Zeit sind histologische Verlaufskontrollen nur begrenzt sinnvoll.

Es ist wichtig zu wissen, dass es in dieser Zeit gewisse Diskrepanzen zwischen serologischen und histologischen Resultaten geben kann (14).

In den meisten Fällen normalisieren sich die Symptome nach Wochen, die Antikörper nach Monaten und die Histologie nach 1-2 Jahren (27).

10.9. Diagnostik der refraktären Zöliakie

Die refraktäre Form der Zöliakie (RCD) kommt bei 1-2% der Zöliakie-PatientInnen vor und ist in 10-18% der Fälle ursächlich für eine therapieresistente Zöliakie. Die RCD kann in zwei Formen eingeteilt werden, die sich durch die Charakterisierung der infiltrierenden T-Zellen voneinander unterscheiden. Dafür sind immunhistologische sowie molekulare Analysen notwendig.

Beim Typ I liegt keine Klonalität der T-Zellen vor und immunhistologisch werden ebenso wie bei anderen Formen der Zöliakie die Oberflächenantigene CD3 und CD8 exprimiert.

Beim Typ II hingegen ist eine T-Zell-Klonalität sowie ein sogenannter Oberflächenantigen-Verlust von CD3 und CD8 in insgesamt über 50% der intraepithelialen T-Zellen nachweisbar.

Die Konstellation aus T-Zell-Klonalität und Verlust der Oberflächen-Antigene besitzt eine hohe Spezifität sowie einen hohen prädiktiven Wert für eine zukünftige neoplastischen Transformation der T-Zellen. Der Typ II der refraktären Zöliakie ist also mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphoms oder einer ulzerierenden Jejunitis verbunden (siehe Kapitel 9.3.9). Für die Diagnose eines EATL sind noch zusätzliche Tumorkriterien, hier vor allem der Nachweis von zytologischen Atypien, Voraussetzung. Ein relativ neuer Tumormarker für die RCD II ist NKp46 (14).

Verlaufsbeobachtungen über fünf Jahre zeigen auf, dass 30-40% der PatientInnen mit refraktärer Zöliakie ein Lymphom entwickeln. Die B-Symptomatik fasst die typischen klinischen Alarmzeichen für ein Malignom zusammen: Fieber, Nachtschweiß sowie progredienter Gewichtsverlust (10).

Die refraktäre Zöliakie ist durch das Persistieren oder Wiederauftreten (nach kurzzeitiger Besserung nach Einführung einer GFD) der Beschwerdesymptomatik als auch der histologischen Veränderungen über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten charakterisiert. Der erste diagnostische Schritt ist die Beurteilung der Qualität der glutenfreien Ernährung. Häufig sind die persistierenden histologischen Veränderungen und die anhaltende Symptomatik auf Diätfehler zurückzuführen (14).

Ein dauerhaft erhöhter tTG-IgA-Titer kann hinweisend für Diätfehler sein, denn unter korrekter Einhaltung der GFD sollte sich die initial positive Zöliakie-Serologie normalisieren. Bei Verdacht auf eine refraktäre Zöliakie soll der Patient/die Patientin unbedingt von einer professionellen Ernährungsfachkraft unterstützt werden, um mögliche Fehlerquellen zu identifizieren. Zusätzlich sollte eine Einbindung in eine Selbsthilfegruppe erfolgen, um den Informationsaustausch unter den PatientInnen zu fördern (10).

Die histologischen Veränderungen müssen für die Diagnose der RCD einen Grad 3 Läsion nach Marsh-Oberhuber-Klassifikation entsprechen, niedrigere Läsions-Grade würden für eine Abheilung sprechen. Weiters ist es wichtig, die refraktäre Zöliakie von anderen möglichen Differentialdiagnosen zu separieren (siehe Abbildung 20) (14).

Um die Diagnose einer RCD stellen zu dürfen, ist laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 das Vorliegen folgender Symptomkonstellation erforderlich:

- Malabsorption
- Veränderungen der Dünndarmschleimhaut entsprechend einer Grad 3 Läsion nach Marsh-Oberhuber-Klassifikation
- Unter glutenhaltiger Ernährung erhöhte tTG-IgA- oder EmA-IgA-Titer
- Normalisierung der tTG-IgA- oder EmA-IgA-Titer unter GFD (14).

Eine Bestimmung des HLA-DQ2/8-Status kann zusätzlich zur Ausschlussdiagnostik hilfreich sein. Eine Homozygotie für das HLA-DQ2-Gen ist assoziiert mit dem Auftreten vom Typ II der refraktären Zöliakie und eines EATL.

Wurden alternative Diagnosen sowie vermeintliche Diätfehler ausgeschlossen, sollen Untersuchungen durchgeführt werden, die die Unterscheidung zwischen Typ I und II der refraktären Zöliakie erlauben. Im Rahmen der erneuten Biopsieentnahme sollte dazu eine Immunhistologie mit Färbung auf CD3, CD8, T-Zell-Rezeptor-β und NKp46 durchgeführt werden. Eine noch exaktere Analyse der aberranten Lymphozytenpopulation bringt die Analyse mittels Durchflusszytometrie. Eine RCD Typ II liegt dabei bei einem Vorkommen von über 20% aberranter Lymphozyten vor.

Weiters sollte noch eine Schnittbildgebung zur Darstellung des reduzierten jejunalen Faltenmusters sowie möglicherweise vorliegenden weiteren Pathologien (Dünndarmtumor, abdominelle Lymphadenopathie oder eine atrophe Milz) erfolgen. Auch eine mögliche Dünndarmstenose kann so ausgeschlossen werden, anschließend kann eine Kapselendoskopie durchgeführt werden. Diese soll zeigen, ob eine Intestinoskopie mit Probeentnahme, wie etwa bei Vorliegen eines EATL oder einer jejunalen Ulzeration, notwendig ist (14). Die bevorzugte Schnittbildgebung ist die MRT-Enterographie oder CT-Enterographie, falls eine MRT nicht durchgeführt werden kann (27).

In der Tabelle 7 wird noch einmal zusammengefasst, welche Diagnostik bei Verdacht auf eine RCD bzw. im Rahmen des Stagings einer RCD durchgeführt werden soll.

Endoskopische Diagnostik	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsien aus der Pars descendens duodeni
	Kapselendoskopie
	Intestinoskopie nach kapselendoskopischem Befund mit Biopsieentnahme
	Koloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum
Histopathologie, immunzelluläre Diagnostik	Immunhistochemie (inkl. CD3, CD8, wenn möglich TCR-β, NKp46)
	Molekularpathologie zur T-Zellklonalitätsanalyse
	Durchflusszytometrische Untersuchung einzelner intestinaler Lymphozyten
Schnittbildgebung	präferentiell MRT-Enterographie (zur Beurteilung des jejunalen und ilealen Faltenmusters und einer abdominalen Lymphadenopathie)

Tabelle 7: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. eine refraktäre Zöliakie, adaptiert an (14)

Die DGVS empfiehlt zur Diagnostik der Malabsorption als Laborparameter ein Differential-Blutbild sowie die Transferrin-Sättigung und Ferritin, um grob einen latenten Eisenmangel und eine Knochenmarkinfiltration eines EATL als Differentialdiagnose zu unterscheiden.

Weiters wird die Bestimmung von folgenden Laborparametern, die unter anderem auch Bestandteil der Initialdiagnostik sind, empfohlen: tTG-IgA oder EmA-IgA, Gesamt-IgA (wenn nicht bereits bestimmt), Folsäure, Vitamin B12, Zink, 25-Hydroxy-Vitamin D, Albumin und Calcium.

Als Proliferationsmarker eines Lymphoms gelten die Lactatdehydrogenase (LDH) und β 2-Mikroglobulin.

Ein erniedrigtes Albumin weist auf ein schweres Malabsorptionssyndrom hin. In diesem Fall sollen zusätzlich Vitamin B6 und die fettlöslichen Vitamine, insbesondere Vitamin A und K (im Rahmen der Gerinnungsparameter), sowie Quick-Wert und Protein C und S bestimmt werden (14).

Abbildung 20 fasst den diagnostischen Prozess bei Verdacht auf eine refraktäre Zöliakie zusammen.

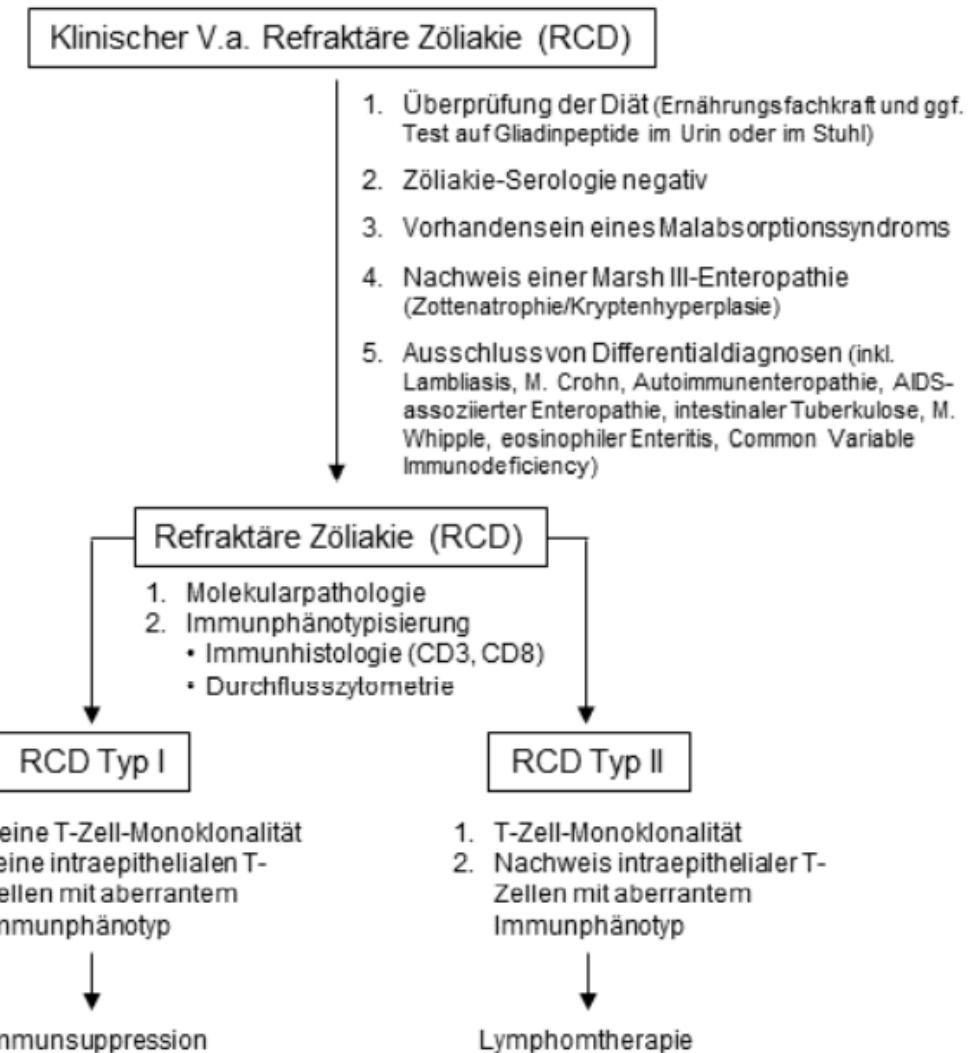


Abbildung 20: diagnostischer Prozess bei V.a. eine refraktäre Form der Zöliakie (14)

10.10. Ergebnisse

Die TeilnehmerInnen wurden befragt, ob sie vor Aufsuchen eines Arztes/einer Ärztin selbstständig einen Diätversuch unternommen haben. Von den 57 TeilnehmerInnen haben 10 angegeben, einen eigenständigen Diätversuch unternommen zu haben.

Folgende Diätversuche wurden angegeben:

- Laktosefrei
- glutenfreie Diät
- Dinkel, Vollkorn statt Weizen; Milchprodukte weglassen
- auf Semmeln und Lebkuchen verzichtet, viel Magentee getrunken
- Schwarztee, leichte Kost
- trockenes Brot gegen Durchfall
- Mutter schrieb Tagebuch, was vertragen wird und das wird gegessen. Viel reifes Obst
- verschiedene Nahrungsmittel probiert
- 1-0-1-0 Diät (hatte nicht unbedingt mit den Beschwerden zu tun...)
- Weight-Watchers-Diät

Es hat sich bei Nachfrage der Art des Diätversuchs herausgesellt, dass zwei der davon nicht aufgrund der Beschwerdesymptomatik durchgeführt wurden. Es haben also 8 von 57 PatientInnen selbstständig einen Diätversuch mit dem Ziel, die Beschwerden zu lindern, unternommen.

Weiters wurde gefragt, welchen Arzt/welche Ärztin die PatientInnen als erstes aufgesucht haben. Zur Auswahl standen ein Allgemeinmediziner/eine Allgemeinmedizinerin, ein niedergelassener Gastroenterologe/eine niedergelassene Gastroenterologin, das Krankenhaus (Abteilung für Innere Medizin bzw. Gastroenterologie) oder „andere“, diese wieder mit freiem Textfeld zur freien Ergänzung. Es war eine Mehrfachauswahl möglich.

34 der PatientInnen führte der erste Weg zum Allgemeinmediziner/zur Allgemeinmedizinerin, 8 zu einem niedergelassenen Gastroenterologen/einer niedergelassenen Gastroenterologin und 21 ins Krankenhaus.

15 TeilnehmerInnen gaben im freien Textfeld folgende „andere“ erste Anlaufstellen an:

- Pädiatrie: 9
- Dermatologie: 3
- Barmherzige Schwestern: 2
- Neuropädiatrische Ambulanz: 1
- Heilpraktiker: 1
- „Damals ist meine Mutter von Arzt zu Arzt gegangen, da niemand wusste was ich hatte.“

Insgesamt wurden von den 57 TeilnehmerInnen 80 Antworten auf diese Frage gegeben. Im Nachhinein wäre es für die statistische Auswertung besser gewesen, bei dieser Frage keine Mehrfachauswahl zuzulassen. Im gewählten Online-Fragebogen-Modul ist ein freies Textfeld, welches wir für notwendig erachtet haben, nur unter der Einstellung einer Mehrfachauswahl möglich, daher haben wir uns dafür entschieden. Für zukünftige Fragebogendesigns kann man sich daraus auf jeden Fall mitnehmen, eine andere Lösung für ähnliche Situationen zu finden.

Die nächste Frage war folgende: „Wann sind Sie zum Facharzt/zur Fachärztin für Gastroenterologie überweisen worden?“ Auch diese war in der Auswertung schwierig, da sehr viele PatientInnen, anders als bei der Frage nach Symptombeginn oder Diagnosestellung, dies nicht mehr wussten.

Weiters wurden die TeilnehmerInnen befragt, welche Diagnostik in ihrem Fall zur Diagnosestellung angewendet wurde. Auch hier war eine Mehrfachauswahl möglich. Es gab folgende Auswahlmöglichkeiten: Serologie, Gastroskopie mit Probeentnahme, genetische Testung, Glutenbelastung und „andere“, wieder mit freier Ergänzungsmöglichkeit. Die angewendeten Diagnosemethoden sind in Abbildung 21 angeführt.

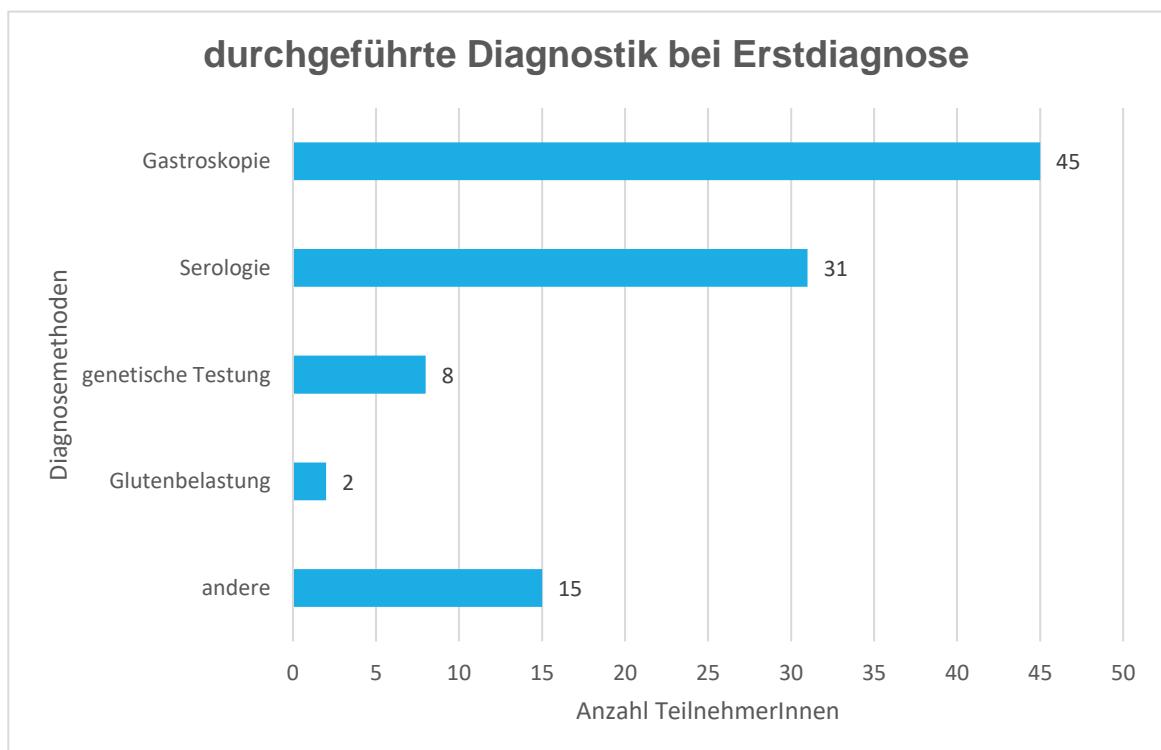


Abbildung 21: durchgeführte Diagnostik bei Diagnosestellung

Die im freien Textfeld angegebenen Antworten sind folgende, zum Teil werden wieder direkte Zitate in anonymisierter Form angeführt:

- Coloskopie: 6
- Videokapselendoskopie: 2
- nicht erinnerlich: 2
- Stanzbiopsie Haut: 1
- „Ultraschall Herz/Lunge/Bauchraum“: 1
- „Ich hatte insgesamt 4 Darmspiegelungen, bei denen nie etwas rausgekommen ist (da es immer hieß, dass meine Beschwerden nichts mit Glutenunverträglichkeit zu tun hätten, weil vor allem auch das Blut am Stuhl hell ist und demnach nicht aus dem Darm kommen kann). Schlussendlich wurde mir (auf mehrfachem Drängen von meiner Seite aus) Blut abgenommen und auf Glutenunverträglichkeit untersucht,

Prokto/Rektoskopie, Darmspiegelung, Kapselendoskopie etc. gemacht und dabei war dann der Verdacht auf Zöliakie. Nach einem Beratungsgespräch wurde dann die Magenspiegelung angeordnet und das war dann die endgültige Diagnose.“

- „Die Diagnose Zöliakie wurde durch OP/Bauch festgestellt.“
- „Nichts dergleichen, es sollte dokumentiert werden, was ich esse und wann und welche Beschwerden eintreten. Ich bekam auch einige verschiedene Heilkuren zu trinken, musste Antibiotikum einnehmen und verschiedenste Zäpfchen und Darmspülungen einführen und anwenden, etc.“

Die Frage nach der letzten Kontrollgastroskopie in Monat und Jahr hat leider ebenfalls nicht so gut funktioniert. Viele PatientInnen haben angegeben, dass sie es nicht wissen, noch nie eine hatten oder einen geschätzten Zeitraum angegeben. Deshalb konnten wir diese Frage nicht genauer auswerten.

Außerdem haben wir versucht, einen Zusammenhang zwischen den tTG-Werten bzw. der Marsh-Klassifikation bei Diagnosestellung und der Symptombelastung herzustellen. Hier sind wir vor einem weiteren Problem gestanden: Viele TeilnehmerInnen unserer Umfrage haben nicht im Ordensklinikum die Diagnose erhalten, von diesen PatientInnen sind meist keine Ausgangswerte vorhanden. Von 24 PatientInnen sind die Läsionsgrade der Dünndarmmukosa und von 36 PatientInnen die tTG-Titer bei Erstdiagnose vorhanden.

Wir wollten trotzdem versuchen, mit den vorhandenen Werten zu arbeiten und haben wieder Gruppen geclustert. In diejenigen, die sich belastet und nicht belastet fühlen, und die mit einer Marsh-Klassifikation größer und kleiner 3a bzw. tTG-Titer über und unter 200. Es konnte keine Korrelation in diesen Gruppen geschaffen werden, da ja auch kein zwingender Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der klinischen Manifestation und dem Schweregrad der Schleimhautläsionen bzw. dem Titer der Zöliakie-spezifischen Autoantikörper bestehen muss.

11. Therapie

11.1. Allgemeines

Die Therapie einer gesicherten, symptomatischen Zöliakie stellt laut DGVS eine lebenslange glutenfreie Diät dar.

Die Therapieziele sind laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 die Einführung einer fehlerfreien glutenfreien Diät, die Besserung der Symptomatik, die Regeneration der Dünndarmmukosa als auch die Normalisierung der Zöliakie-Serologie, die Vermeidung von Nährstoffmangelerscheinungen oder anderen Zöliakie-bedingten Erkrankungen (z.B. Wachstumsretardierung bei Kindern, Anämie) sowie die Risikoreduktion für Langzeitfolgen (z.B. Malignome, Infertilität, Dermatitis herpetiformis Duhring) oder andere HLA-assoziierte Autoimmunerkrankungen, die Verbesserung der Lebensqualität sowie der Stoffwechsellage bei zusätzlich bestehendem Diabetes mellitus Typ 1.

Die glutenfreie Ernährung als zentraler Aspekt der Therapie muss lebenslang strikt eingehalten werden und ist definiert als tägliche Glutenzufuhr von nicht mehr als 10mg pro Tag. 10mg Gluten entsprechen etwa zehn Brotkrümeln und ist die in den meisten Fällen noch tolerierte Glutenmenge ohne eine erneute Schädigung der Dünndarmschleimhaut auszulösen. Dieser Grenzwert gilt für Erwachsene, für Kinder wurde bisher noch keiner definiert.

Wird die glutenfreie Diät nicht eingehalten, kommt es zu einem Rezidiv. Zöliakie-PatientInnen sollen deshalb zeitnahe nach der Diagnosestellung eine professionelle Ernährungsberatung erhalten, diese kann bei Bedarf wiederholt werden (14).

Glutenhaltige als auch glutenfreie Getreidesorten bzw. Alternativen entsprechend der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft Zöliakie sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Diese glutenhaltigen Getreidesorten müssen laut Lebensmittelinformationsverordnung der EU auch als solche gekennzeichnet werden. Als glutenfreie Lebensmittel dürfen nur jene gekennzeichnet werden, die einen Glutengehalt <20mg/kg aufweisen.

Ein Spurenhinweis als Hinweis auf eine unbeabsichtigte Kontamination mit Gluten ist laut EU-Verordnung auf als glutenfrei gekennzeichneten Produkten nicht erlaubt.

Ein gewisses Risiko bei dem Konsum von glutenfreiem Getreide besteht aufgrund einer möglichen Kontamination bei den Prozessen der Ernte, Herstellung, Weiterverarbeitung, Verpackung, Transport oder Lagerung (14).

Glutenfreie Alternativen	Glutenhaltige Getreidesorten
Mais	Weizen
Reis, Wildreis	Roggen
Hirse	Gerste
Buchweizen	Dinkel
Amaranth	Grünkern
Quinoa	Triticale
Soja	Tritordeum
Sesam	Emmer
Leinsamen	Urkorn
Kastanien-, Johannisbrotkern-, Lupinien-, Guarkern-, Pfeilwurzel- und Bananenmehl	Einkorn Handelsüblicher Hafer

Tabelle 8: glutenhaltige und glutenfreie Getreidesorten, adaptiert an (24)

Es gibt ein europaweit gültiges Symbol für glutenfreie Produkte, dieses enthält ebenso Länderkennung, Herstellungs- sowie Produktnummer (siehe Abbildung 22).

Es wäre wichtig, die betroffenen Personen in eine Selbsthilfegruppe miteinzubinden, um in regelmäßigen Treffen Erfahrungen auszutauschen und so die Therapieadhärenz sowie die Lebensqualität von Betroffenen zu erhöhen (14).

Die Umstellung auf glutenfreie Diät ist nicht unproblematisch. In den letzten Jahren hat sich das Angebot an glutenfreien Produkten zwar enorm erweitert, die Produkte sind aber kostenintensiver und oft geschmacksärmer als gutenhaltige Lebensmittel. Die Lebenshaltungskosten der Betroffenen steigen aufgrund der GFD deutlich an. Daraus ergeben sich finanzielle, soziale und die Lebensqualität betreffende Einschränkungen für Zöliakie-PatientInnen (28).



Abbildung 22: europaweit gültiges Symbol für glutenfreie Produkte (24)

Es gibt für den deutschsprachigen Raum jeweils in Österreich, Deutschland sowie in der Schweiz zuständige Zöliakie-Gesellschaften, in Österreich ist es die Österreichische Arbeitsgemeinschaft Zöliakie (www.zoeliakie.or.at). Bei Diagnosestellung sollen die PatientInnen unbedingt über diese Informationsquelle in Kenntnis gesetzt werden. Eine weitere Unterstützung kann in Form einer psychologischen Betreuung angeboten werden.

Besteht ein relevanter Nährstoff-, Vitamin- oder Mineralstoffmangel oder eine Malnutrition, so soll eine adäquate altersspezifische Substitution bzw. gezielte Zufuhr erfolgen. Nach Diagnosestellung und Beginn der GFD sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen erfolgen. Nach Diagnosestellung soll diese innerhalb der ersten sechs Monate stattfinden, danach einmal pro Jahr bzw. bei stabilem Verlauf kann das Kontrollintervall bei erwachsenen PatientInnen auf zwei Jahre ausgeweitet werden. Die Kontrolluntersuchungen sollen die Beurteilung des klinischen Verlaufs (Gewichtszunahme, Längenwachstum, BMI und Pubertätsstadien im Kindesalter), die Diätadhärenz, die Kontrolle der Zöliakie-spezifischen serologischen Antikörper und mögliche Komplikationen beinhalten.

Eine Kontrollendoskopie ist nicht Bestandteil der normalen Kontrolluntersuchung, kann aber bei Persistieren bzw. Wiederauftreten von Symptomen, abweichenden Laborwerten unter GFD oder zum Ausschluss von Zweiterkrankungen veranlasst werden.

Je nach Untersuchungsergebnissen soll so individuell auf den Betroffenen eingegangen und zum Beispiel eine erneute Ernährungsberatung angeboten werden (14).

Seit kurzem gibt es einen Test, der Glutenpeptide (GIP) im Urin oder Stuhl nachweisen kann. Mithilfe dieses Antikörper-basierten Tests können unbewusste Diätfehler mittels Echtzeit-Nachweis detektiert werden.

Ab einem Alter von 50 Jahren soll bei allen Zöliakie-PatientInnen eine Knochendichthemessung aufgrund des erhöhten Risikos für Osteoporose durchgeführt und alle zwei Jahre wiederholt werden, bei entsprechendem Risikoprofil auch früher.

Eine potenzielle Zöliakie ist laut DGVS keine Indikation für eine Umstellung auf glutenfreie Ernährung.

Die DGVS empfiehlt außerhalb des Settings klinischer Studien auf keinen Fall alternative Therapieversuche weder zusätzlich zur GFD noch an Stelle dieser durchzuführen (14).

Einen neuen experimentellen Therapieansatz stellt die Inhibition der Gewebstransglutaminase 2 (tTG) dar. ZED1227 ist ein selektiver oraler Transglutaminase-2-Inhibitor, der in einer vorläufigen Proof-of-Concept-Studie auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde.

Studienteilnehmer waren erwachsene PatientInnen mit gut kontrollierter Zöliakie. Diese haben über einen Zeitraum von sechs Wochen unter Einnahme von ZED1227 in drei verschiedenen Dosisstufen (10mg, 50mg, 100mg) oder Placebo täglich Gluten zugeführt.

Der primäre Endpunkt war die Abschwächung der Mukosaschädigung durch Gluten (gemessen am Zotten-/Kryptenverhältnis). Die sekundären Endpunkte waren die Messung der IEL, der Zöliakie-Symptom-Index und der Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Behandlung mit ZED1227 schwächte die durch Gluten verursachte duodenale Mukosaschädigung in allen drei Dosisstufen ab. Der geschätzte Unterschied zur Placebogruppe bezüglich des Zotten-/Kryptenverhältnisses vom Ausgangswert in der 100mg-Gruppe betrug 0,48 (95 % Konfidenzintervall, 0,20 bis 0,77) ($P<0,001$) und bezüglich der Dichte der IEL -9,6 Zellen pro 100 Epithelzellen (95% Konfidenzintervall, -14,4 bis -4,8).

Die Einnahme der 100mg ZED1227 könnte laut Studiengruppe die Symptom- sowie Lebensqualitätswerte verbessert haben.

Unerwünschte Ereignisse sind in allen Gruppen in ähnlicher Häufigkeit aufgetreten, am häufigsten kam es dabei zu Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe sowie abdominalen Schmerzen. In der 100mg-Gruppe kam es zusätzlich bei drei von 40 PatientInnen zum Auftreten eines Hautausschlages (31).

11.2. Therapie der refraktären Form

PatientInnen mit einer refraktären Zöliakie (Typ I und II) sollen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung laut DGVS unbedingt an ein entsprechendes Zentrum überwiesen werden. Die RCD bereitet nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie Schwierigkeiten. Wie bereits im Kapitel 10.9 besprochen, ist der erste diagnostische als auch therapeutische Schritt die Evaluierung der Qualität der GFD mittels professioneller Ernährungsfachkräfte. Eine Exklusionsdiät kann dabei unterstützen, noch unentdeckte Diätfehler zu identifizieren. Die Therapie einer RCD sollte sowohl eine kausale Therapie als auch die Verbesserung der Ernährungssituation beinhalten. Es gibt Zusatznahrung in oraler oder parenteraler Form, die dazu unterstützend angewendet werden kann (14).

Bei der refraktären Form gibt es mögliche medikamentöse Therapien, diese erfolgen abhängig vom Typ und der Symptomatik und finden in Form einer Stufentherapie statt. Beim Typ II ist früher eine Intensivierung der Therapie, also ein sogenanntes „Step-Up“, als beim Typ I notwendig. Die Faktoren Alter und Komorbidität sollen unbedingt in die Therapieentscheidung einfließen (14). Ein Kortikosteroid ist häufig der Einstieg in eine medikamentöse Therapie mit dem Ziel einer Remission und somit der Verbesserung der Ernährungssituation. Normalerweise liegt sowohl bei Typ I als auch bei Typ II der RCD eine Empfindlichkeit gegenüber Steroiden vor. Die Unterschiede in der Therapie finden sich in der Langzeitbehandlung (10). Für die Behandlung der RCD wird als Kortikosteroid Budesonid empfohlen (14).

11.2.1. Refraktäre Zöliakie Typ I

Die Verbesserung der Ernährungssituation kann bei der RCD Typ I durch eine Oligopeptiddiät mittels Sonden- oder Trinknahrung unterstützt werden. Die refraktäre Form Typ I soll mittels immunsuppressiver Therapie behandelt werden, es wird laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 die Gabe von Budesonid-Präparaten als remissionsinduzierende Therapie empfohlen. Besonders Entocort® verfügt über eine bessere Bioverfügbarkeit in oberen Dünndarmabschnitten als andere Budesonid-Präparate.

Als sogenannte remissionserhaltende Medikation kommt laut DGVS primär Azathioprin zum Einsatz. Auch Thioguanin als nicht-konventionelles Thiopurinderivat kann dafür eingesetzt werden. Die überlappende Gabe von remissionsinduzierenden sowie remissionserhaltenden Medikamenten ist möglich und sinnvoll.

Im Falle der Unwirksamkeit oder eines Rezidivs können laut DGVS noch Tacrolimus und Infliximab zum Einsatz kommen, für diese beiden Medikamente gibt es aber nur Einzelbeschreibungen.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt Mesalazin dar, aber auch für die alleinige Wirkung von Mesalazin ist Evidenz nicht klar gegeben (14).

Aufgrund der Seltenheit der refraktären Form der Zöliakie gibt es nicht ausreichend prospektive Studien zur Therapie, weshalb es noch nicht möglich war, standardisierte Therapiekonzepte zu etablieren (10).

11.2.2. Refraktäre Zöliakie Typ II

Auch bei der RCD Typ II wird initial eine immunsuppressive Therapie mit Budesonid empfohlen. Vor allem bei älteren bzw. multimorbid PatientInnen, die nicht für eine antineoplastische Therapie geeignet sind, ist laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021 eine Budesonid-Therapie eine gut wirksame und vergleichsweise nebenwirkungsarme Option.

Lässt es der Gesundheitszustand und das Alter zu, wird aufgrund des Entartungsrisikos ein antiproliferativer Therapieansatz mit dem Ziel, die aberranten T-Zellen zu eliminieren, empfohlen. Dafür können eine Chemotherapie sowie Antikörper-basierte Therapien zum Einsatz kommen.

Cladribin ist das systemische Chemotherapeutikum der Wahl und weist ein Ansprechen bei etwas mehr als 50% der PatientInnen auf. Weiters können das CHOP-Regime (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon) oder eine autologe Stammzelltransplantation nach Chemotherapie zum Einsatz kommen.

Bei PatientInnen unter 65 Jahren mit schwerer histologischer Manifestation (schwere Zottenatrophie sowie ausgeprägte Infiltration mit aberranten T-Zellen in der Dünndarmmukosa) oder bei PatientInnen, die nicht auf die Therapie mit Cladribin angesprochen haben bzw. Rezidive bekommen haben, kann laut DGVS eine autologe Stammzelltransplantation angedacht werden.

Das CHOP-Schema soll bei PatientInnen angewendet werden, die kein Ansprechen auf Cladribin zeigen und die Kriterien für eine autologe Stammzelltransplantation nicht erfüllen. Eine mögliche Alternative bietet eine Anti-IL-15-Therapie, für diese wurde vor kurzem eine prospektive, placebo-kontrollierte Studie bei der refraktären Zöliakie Typ II publiziert. Das primäre Ziel war eine Reduktion der aberranten Lymphozyten, welches nicht erreicht werden konnte. Es zeigte sich aber sowohl ein signifikantes klinisches Ansprechen sowie eine signifikante Reduktion der klonalen T-Zellen.

Anti-CD52 (Alemtuzumab) ist eine weitere Antikörper-basierte Therapiestrategie, für diese liegen aber nur Einzelfallberichte vor.

Beim Typ II scheint eine frühere Therapieintensivierung („Step-up“) als beim Typ I notwendig zu sein. Zur Verbesserung der Ernährungssituation soll genau wie beim Typ I eine Oligopeptid-basierte Diät angewendet werden.

Anders als beim RCD Typ I soll Azathioprin beim Typ II nicht angewendet werden, da es immer wieder zu rascher Progression des EATL unter Azathioprin-Therapie gekommen ist.

Zu Cyclosporin gibt es ebenso nur einzelne Fallberichte, diese sind aber in über 50% negativ ausgefallen und deshalb stuft die DGVS den Einsatz beim Typ II der refraktären Zöliakie als nicht gerechtfertigt ein (14).

11.3. Ergebnisse

Die PatientInnen wurden nach ihren Ernährungsgewohnheiten befragt. Es geben 55 von 57 TeilnehmerInnen an, eine strikt glutenfreie Diät einzuhalten. Dies entspricht in unserer Studienpopulation einem Anteil von 96% (siehe Abbildung 23).



Abbildung 23: Anteil der PatientInnen mit strikter GFD

Weiters wurden die TeilnehmerInnen gefragt, ob Hafer Bestandteil Ihrer Ernährung sei. 31 PatientInnen (54%) gaben an, Hafer zu konsumieren, während bei 26 TeilnehmerInnen (46%) Hafer kein Ernährungsbestandteil ist (siehe Abbildung 24).

Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, wieso Hafer so oft Bestandteil der glutenfreien Ernährung ist. Fraglich ist, ob die PatientInnen wirklich handelsüblichen oder doch glutenfreien Hafer zu sich nehmen, da in der vorherigen Frage 96% der TeilnehmerInnen angegeben haben, sich strikt glutenfrei zu ernähren. Oder ist die Aufklärung unter den PatientInnen über eine mögliche Kontamination von handelsüblichem Hafer unzureichend?

Ein weiterer Verbesserungsvorschlag an unserem Fragebogen ist, dass wir diese Frage genauer hätten ausführen sollen.



Abbildung 24: Hafer als Ernährungsbestandteil in unserem Kollektiv

Als nächstes wurden die TeilnehmerInnen nach dem Ausmaß der Belastung durch die Einhaltung der glutenfreien Diät befragt. Insgesamt fühlen sich 21% dadurch belastet oder sehr belastet. 50% empfinden die GFD gar nicht oder wenig belastend (siehe Abbildung 25).

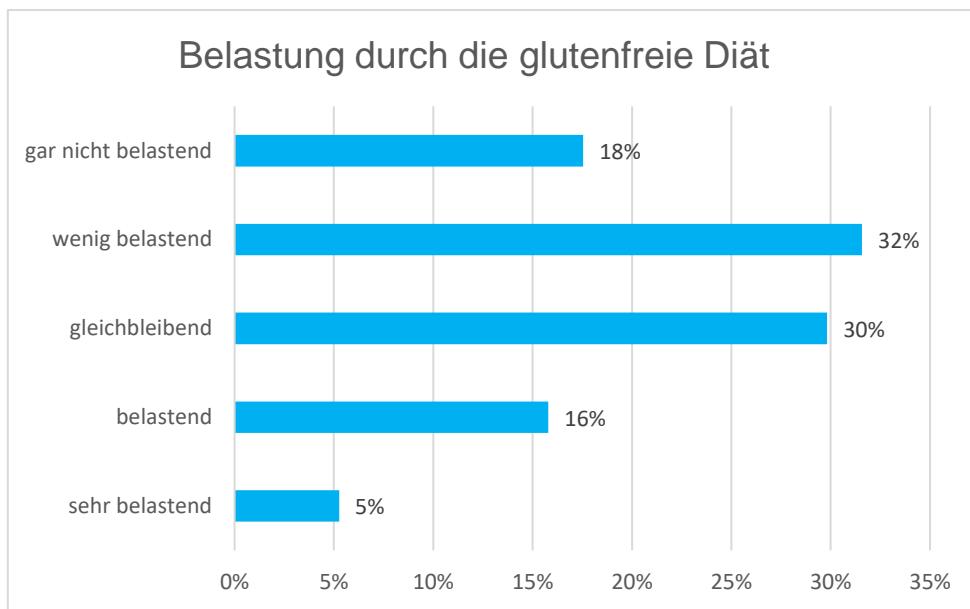


Abbildung 25: Belastung durch die GFD

Die TeilnehmerInnen wurden befragt, ob sie regelmäßig eine Selbsthilfegruppe aufsuchen. Lediglich einer von 57 PatientInnen beantwortet diese Frage mit „ja“. Auch hier stellt sich die Frage, warum Selbsthilfegruppen trotz Belastung kaum in Anspruch genommen werden. Möglicherweise besteht auch hier Verbesserungspotenzial, welches die Information oder Erreichbarkeit betrifft.

Dieses Ergebnis ist durchaus überraschend, denn viele PatientInnen geben an, sich von der Einhaltung der Diät und/oder durch die finanziellen Mehrkosten (siehe Abbildung 27) belastet zu fühlen.

12. Prognose

Da die Therapie der Zöliakie in der lebenslangen Einhaltung einer glutenfreien Diät besteht, bringt sie sowohl eine Verminderung der Lebensqualität als auch soziale Einschränkungen und finanzielle Belastungen mit sich (28).

Die beiden Typen der refraktären Zöliakie haben einen ganz unterschiedlichen Verlauf. Da die RCD Typ II mit der Entstehung von Lymphomerkrankungen assoziiert ist, ist die Prognose trotz Therapiemöglichkeiten sehr schlecht. Es ist sehr schwierig, eine realistische Prognosestellung für die refraktäre Form der Zöliakie einzuschätzen, da durch die Seltenheit der Erkrankung nur wenige Ansätze für prospektive Studien bestehen (10). Es treten bei Zöliakie-PatientInnen, wie bereits besprochen, das EATL und auch andere Non-Hodgkin-Lymphome gehäuft auf.

Die Zöliakie ist mit einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität verbunden (21).

12.1. Ergebnisse

Die PatientInnen in unserer Studie wurden befragt, wie sich ihre Lebensqualität seit der Diagnosestellung verändert hat. 38,6% geben eine sehr positive und 22,8% eine positive Veränderung seit Diagnosestellung. Insgesamt geben also 61,4% eine Verbesserung der Lebensqualität an.

Für 29,8% bleibt die Situation unverändert und für insgesamt 8,8% verschlechtert sich diese sogar (siehe Abbildung 26). Wieso erleben so viele PatientInnen keine Verbesserung der Lebensqualität?

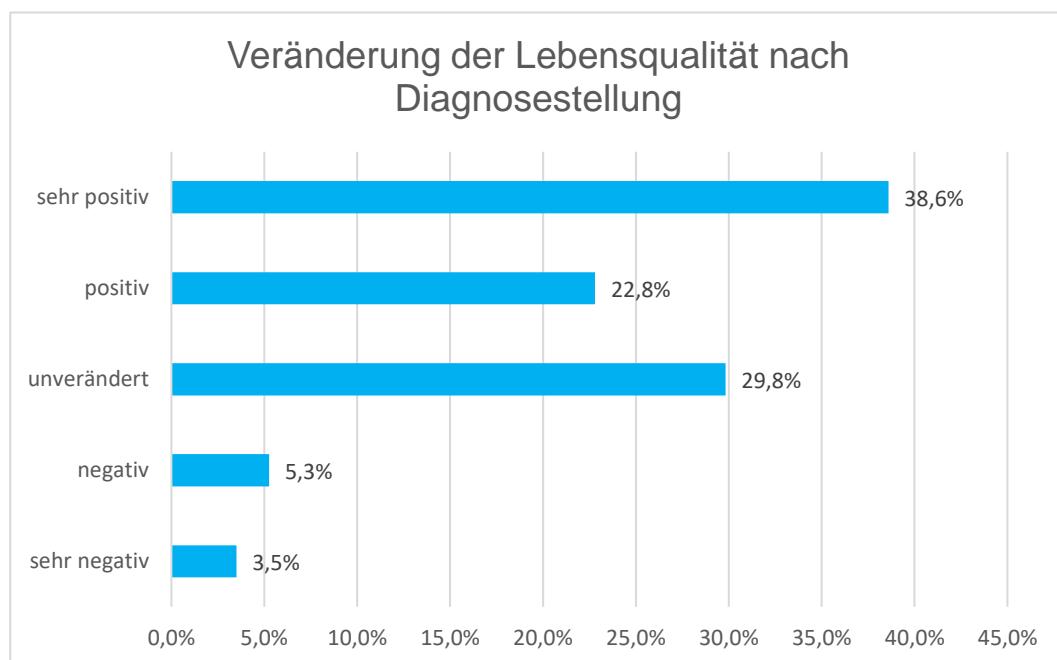


Abbildung 26: Veränderung der Lebensqualität nach Diagnosestellung

Insgesamt fühlen sich 46% der TeilnehmerInnen durch die finanziellen Mehrkosten für glutenfreie Lebensmittel belastet oder sehr belastet (siehe Abbildung 27). Gleichzeitig geben aber nur 17 TeilnehmerInnen (30%) an, steuerliche Absetzmöglichkeiten in Anspruch zu nehmen (siehe Abbildung 28). Warum nützen weniger PatientInnen die steuerlichen Absetzmöglichkeiten, als sich durch die finanzielle Situation belastet fühlen?

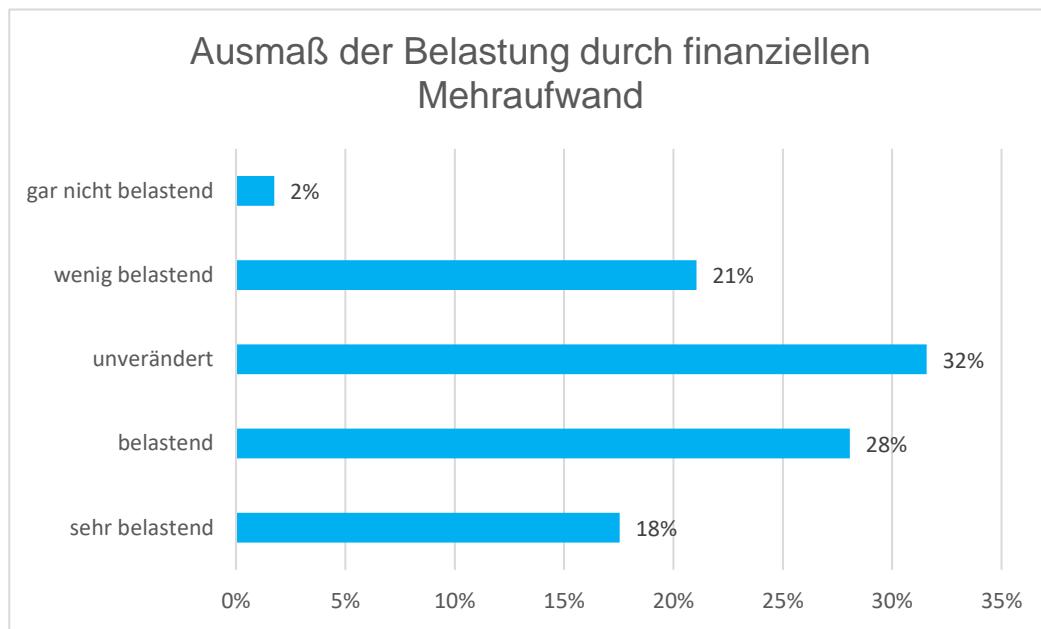


Abbildung 27: Belastung durch finanziellen Mehraufwand innerhalb unseres Kollektivs

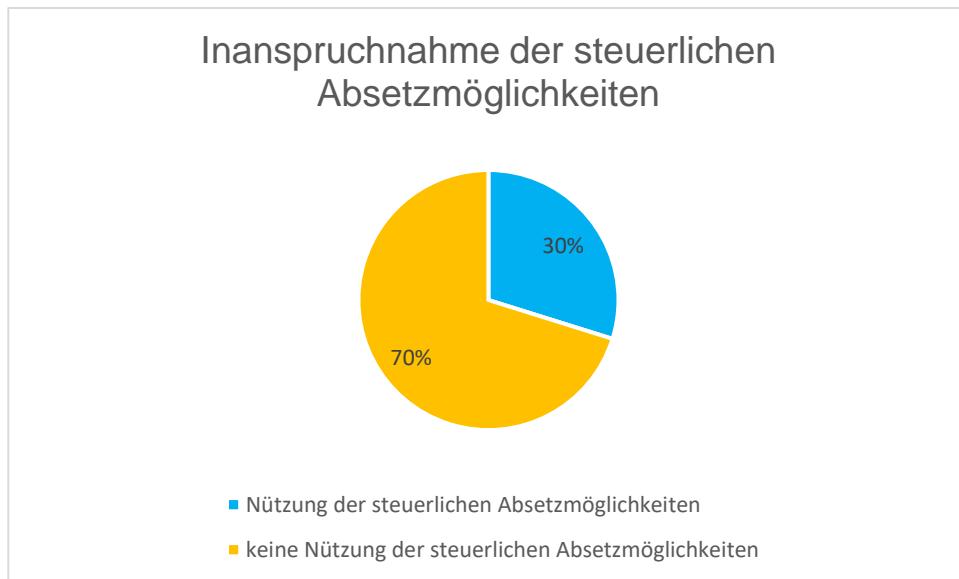


Abbildung 28: Inanspruchnahme der steuerlichen Absetzmöglichkeiten

13. Durchführung und Methoden

Der erste Arbeitsschritt bestand darin, das Studienprotokoll und den Ethikkommissionsantrag vorzubereiten. Dafür waren viele verschiedene Informationen und Dokumente notwendig. Ich habe erst den Fragebogen entworfen, dann das Studienprotokoll, die PatientInnen-Information für Erwachsene, für Minderjährige und Erziehungsberechtige, die Lebensläufe von meinen Betreuern und mir, sowie den Antrag auf Gebührenbefreiung vorbereitet. Am 28.02.2021 wurde der Antrag von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der JKU angenommen. Der Fragebogen und das Studienprotokoll befinden sich im Anhang.

Als nächstes habe ich ein geeignetes Online-Fragebogen-Tool gesucht und den entworfenen Fragebogen in ein entsprechendes Online-Format gebracht. Dafür habe ich den Schweizer Anbieter „www.fragebogen-online.com“ gewählt.

Dann waren die ersten Vorbereitungen getroffen und ich konnte mit dem Aussortieren der möglichen StudienteilnehmerInnen beginnen. Die Akten aller PatientInnen, die im Register des Ordensklinikums der Barmherzigen Schwestern sowie Elisabethinen Linz Stand Oktober 2020 mit der Diagnose K90.0 Zöliakie laut ICD-10 evident sind, mussten durchgesehen werden, um herauszufinden, wer sich als möglicher Teilnehmer/ mögliche Teilnehmerin eignet. Die EDV-Abteilung hat uns für jedes der beiden Krankenhäuser eine PatientInnen-Liste mit persönlichen Daten (Name, Adresse, Geburtsdatum, Patientennummer, Diagnosecode laut ICD-10 sowie Jahr der Diagnosestellung) erstellt. Insgesamt waren 153 PatientInnen im Register evident.

Folgende PatientInnen waren ungeeignet für die Fragebogen Studie und wurden deshalb von der Liste aussortiert: mehrfach angeführte PatientInnen; PatientInnen, die nur zur Zöliakie-Abklärung im Haus waren oder mit der widerlegten Verdachtsdiagnose noch K90.0 im Register angeführt waren; verstorbene PatientInnen; PatientInnen mit Demenz und PatientInnen, die nur über schlechte Deutschkenntnisse verfügen.

Übrig blieben 31 PatientInnen der Elisabethinen und 63 PatientInnen der Barmherzigen Schwestern.

Der nächste Schritt bestand darin, die insgesamt 94 PatientInnen telefonisch zu kontaktieren und über die Fragebogenstudie und die Teilnahme daran zu informieren sowie aufzuklären. Während diesem Arbeitsschritt wurden weitere mögliche TeilnehmerInnen selektiert, nämlich die, deren Telefonnummern nicht aktuell waren bzw. die auch nach mehrmaligen Anrufen nicht erreichbar waren sowie PatientInnen, bei denen eine Demenz oder unzureichende Deutschkenntnisse nicht in der Patientenakte vermerkt waren.

Nicht erreichbare PatientInnen wurden jeweils dreimal an verschiedenen Tagen zu unterschiedlichen Uhrzeiten angerufen. Wenn sie dann nicht erreicht werden konnten, sind sie aus der Studie ausgeschieden. Insgesamt konnte mit 74 PatientInnen Kontakt aufgenommen werden. Davon stimmten 71 der Teilnahme zu, während drei diese verweigerten.

Für die PatientInnen, die der Teilnahme zugestimmt haben, gab es zwei Möglichkeiten an der Studie teilzunehmen: Entweder wurde ein einmal gültiger Link zum Online-Fragebogen per E-Mail versendet oder die Befragung fand telefonisch statt. Ich habe elf Telefoninterviews durchgeführt und 57 Links versendet.

Drei PatientInnen haben der Teilnahme eher fraglich zugestimmt, denn sie wollten den Fragebogen nur per Post ausfüllen und waren unsicher, ob sie diesen auch zurücksenden würden – deshalb habe ich mich dazu entschieden, keinen Fragebogen per Post zu verschicken. Für die Telefoninterviews habe ich aufgrund der längeren Dauer von ca. 15-20 Minuten meist einen Termin mit den PatientInnen vereinbart.

Die Aufklärung und Zustimmung zur Studienteilnahme wurden in einer Microsoft Excel-Datei dokumentiert.

Elf der PatientInnen haben der Teilnahme per Online-Fragebogen zugestimmt, den Fragebogen aber nicht oder nur unvollständig ausgefüllt. Diejenigen wurden einmalig per E-Mail an die Teilnahme erinnert.

Am Ende waren 57 vollständig ausgefüllte Fragebögen vorliegend, die Daten wurden anschließend mittels Microsoft Excel ausgewertet und in Form einer deskriptiven Statistik beschrieben.

Als zusätzliche Gelegenheit wurde mir von meinem Betreuer Prim. Univ. Prof. Dr. Schöfl angeboten, meine Studie in Form einer Poster-Präsentation auf der ÖGGH Jahrestagung am 11. September 2021 zu präsentieren. Dafür musste ich erst mein Abstract einreichen und anschließend ein Poster erstellen. Dankenswerterweise habe ich dafür Unterstützung von einer Grafikdesignerin, die von meinem Betreuer engagiert wurde, erhalten. Das Poster befindet sich im Anhang.

Nach der Poster-Vorstellung habe ich begonnen, den Literaturteil der Masterarbeit zu erarbeiten. Einige Kapitel sind in Anlehnung an meine Bachelorarbeit entstanden. Besonders in den Kapiteln Differentialdiagnosen, Symptomatik, Diagnostik und Therapie habe ich darauf Wert gelegt, den Theorieteil zu vertiefen und an die im Dezember 2021 erschienene AWMF-Leitlinie der DGVS anzupassen.

Ich habe mich dafür entschieden, die Studienergebnisse an das Ende der jeweils dazu passenden Kapitel einzuarbeiten. Einerseits um meine Masterarbeit ein bisschen lebendiger zu gestalten sowie den Theorieteil zwischendurch aufzulockern und andererseits, um einen direkten Bezug zwischen Theorie und Praxis herzustellen und die erfragten Themenbereiche dadurch hervorzuheben.

14. Conclusio

Die Zöliakie ist definiert als Unverträglichkeit gegenüber der Gliadinfraktion von Gluten. Diese bewirkt eine Autoimmunreaktion, die durch Mechanismen des angeborenen sowie erworbenen Immunsystems zu einer inflammatorischen Schädigung der Darmmukosa führt. Daraus resultiert eine Malabsorption mit dem entsprechenden klinischen Krankheitsbild.

Ungefähr 1% der Weltbevölkerung ist von der Zöliakie betroffen. Das Vorliegen der Risikoallele HLA-DQ2 und HLA-DQ8 sind die Grundlage für die Entwicklung einer Zöliakie. Neben dieser genetischen Prädisposition kommt verschiedenen Umwelteinflüssen eine wichtige Rolle hinzu. Die Präsentationsmöglichkeiten und die verschiedenen Verlaufsformen der Zöliakie sind sehr vielfältig.

Als Goldstandard für die Diagnosestellung der Zöliakie gilt der serologische Nachweis von Zöliakie-spezifischen Autoantikörpern und die histologische Untersuchung der Biopsien aus der Darmmukosa in Zusammenschau mit der Klinik.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Die einzige verfügbare und wirksame Therapie besteht in Einhaltung einer lebenslangen glutenfreien Diät. Daher ist die Zöliakie auch mit sozialen, finanziellen und lebensqualitativen Einschränkungen verbunden.

Je niedriger das Durchschnittsalter bei Symptombeginn in den fünf PatientInnen-Gruppen, desto kürzer war die Diagnosedauer. In unserem Studienkollektiv wurden PatientInnen mit Obstipation und atypischen Symptomen im Vergleich zu PatientInnen mit einer klassischen Verlaufsform verzögert diagnostiziert.

Die Fragebogenstudie brachte mehr Fragen als Antworten: Warum erleben so viele PatientInnen keine Verbesserung der Lebensqualität? Wieso ist Hafer so oft Bestandteil der glutenfreien Ernährung? Warum nützen so wenige steuerliche Absetzmöglichkeiten? Wieso werden Selbsthilfegruppen trotz Belastung kaum in Anspruch genommen?

Die vorliegenden Umfrageergebnisse könnten zur Hypothesengenerierung für zukünftige Studien dienen, um eine Verbesserung für die PatientInnen zu bewirken.

15. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick Malassimilationssyndrom, adaptiert an (1).....	10
Abbildung 2: demographische Verteilung innerhalb des Studienkollektivs	11
Abbildung 3: Aufschlüsselung der Bestandteile eines Weizenkorns, adaptiert an (3)	13
Abbildung 4: Immunologische Vorgänge der Zöliakie (30)	14
Abbildung 5: Anteil weiterer Zöliakie-PatientInnen innerhalb der Familie	15
Abbildung 6: schematische Darstellung einer Allergie vom Sofort-Typ (30)	20
Abbildung 7: familiärer Anteil von Nicht-Zöliakie-bedingter Weizenunverträglichkeit	21
Abbildung 8: Entzündungsfördernde Wirkung der ATIs (30).....	22
Abbildung 9: Alter bei Diagnosestellung und Verteilung der Geschlechter (16).....	27
Abbildung 10: Lymphom in endoskopischer Darstellung (27) aus (33).....	30
Abbildung 11: Läsionen der Dermatitis herpetiformis Duhring an Gesäß und Oberkörper (26).....	33
Abbildung 12: Erstsymptome unserer Studienpopulation nach absoluter Häufigkeit gereiht, die häufigsten vier hervorgehoben	41
Abbildung 13: Diagnosezeit mit dem Symptom Diarrhoe (links) vs. Obstipation (rechts)	42
Abbildung 14: Diagnosedauer.....	43
Abbildung 15: Diagnosedauer und Alter.....	43
Abbildung 16: unkomplizierte Zöliakie, noch nicht durch glutenfreie Diät behandelt (27) aus (33).....	48
Abbildung 17: Darstellung des Zotten-Krypten-Verhältnisses laut Marsh-Oberhuber- Klassifikation, adaptiert an (34)	49
Abbildung 18: Histologie einer Zottenbiopsie in Auflichtmikroskopie. Links ist ein Normalbefund abgebildet, im Vergleich dazu rechts Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie (1)	50
Abbildung 19: RCD Typ II mit Nachweis einer ulzerativen Jejunitis (10).....	51
Abbildung 20: diagnostischer Prozess bei V.a. eine refraktäre Form der Zöliakie (14)	56
Abbildung 21: durchgeführte Diagnostik bei Diagnosestellung	58
Abbildung 22: europaweit gültiges Symbol für glutenfreie Produkte (24).....	61
Abbildung 23: Anteil der PatientInnen mit strikter GFD	65
Abbildung 24: Hafer als Ernährungsbestandteil in unserem Kollektiv.....	66
Abbildung 25: Belastung durch die GFD	66
Abbildung 26: Veränderung der Lebensqualität nach Diagnosestellung.....	68
Abbildung 27: Belastung durch finanziellen Mehraufwand innerhalb unseres Kollektivs	69
Abbildung 28: Inanspruchnahme der steuerlichen Absetzmöglichkeiten	69

16. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität, adaptiert an (28)	17
Tabelle 2: Nomenklatur Zöliakie (13)	28
Tabelle 3: zusammenfassende Tabelle der Zöliakie-Formen entsprechend der Oslo-Klassifikation, adaptiert an (14)	29
Tabelle 4: Autoimmunerkrankungen und genetische Syndrome mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie, adaptiert an (14)	31
Tabelle 5: Symptomüberblick laut AWMF-Leitlinie der DGVS 2021, adaptiert an (14)	44
Tabelle 6: Klassifikation nach Marsh und Oberhuber mit modifiziertem IEL laut AWMF-Leitlinie 2021 (14)	49
Tabelle 7: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. eine refraktäre Zöliakie, adaptiert an (14)	55
Tabelle 8: glutenhaltige und glutenfreie Getreidesorten, adaptiert an (24)	60

17. Literaturverzeichnis

1. Altiok E, Bätge B, Böll B, Brandenburg V. 2018. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier. 6. Auflage.
2. Arnemann J. 2019. Suszeptibilitätsgen. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
3. Biesiekierski JR. 2017. What is gluten? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32:78–81.
4. Bonciani D, Verdelli A, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, et al. 2012. Dermatitis Herpetiformis: From the Genetics to the Development of Skin Lesions. *Clin. Dev. Immunol.* 2012:1–7.
5. Ciarán K. 2018. Diagnosis of celiac disease in adults [Internet]. *UpToDate*. [Stand: 17.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults>.
6. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G, et al. 2003. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol. Sci.* 24(5):311–17.
7. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. 2017. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann. Med.* 49(1):23–31.
8. Croall ID, Tooth C, Venneri A, Poyser C, Sanders DS, et al. 2020. Cognitive Impairment in Coeliac Disease with Respect to Disease Duration and Gluten-Free Diet Adherence: A Pilot Study. *Nutrients*. 12(7):2028.
9. Dachverband Osteologie e.V. 2017. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.
10. Daum S, Schumann M, Siegmund B. 2015. Refraktäre Zöliakie. *Gastroenterol.* 10(6):492–97.
11. Dollinger M, Junge K. 2018. *Innere und Chirurgie: Verdauungssystem, Abdomen*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag. 2. vollständig überarbeitete Auflage.
12. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, et al. 2016. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients*. 8(2):84.
13. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Bläker H, et al. 2014. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z. Für Gastroenterol.* 52(07):711–43.
14. Felber J, Bläker H, Fischbach W, Koletzko S, Laass MW, et al. 2021. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).
15. Fritsch P. 2009. *Dermatologie und Venerologie für das Studium*. Heidelberg: Springer Medizin.
16. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, et al. 2001. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am. J. Gastroenterol.* 96(1):126–31.
17. Hernandez L, Green PH. 2006. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 8(5):383–89.

18. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. 2016. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1(2):133–46.
19. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. 2018. Celiac disease and endocrine autoimmunity – the genetic link. *Autoimmun. Rev.* 17(12):1169–75.
20. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. 2021. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Z Gastroenterol.* 160(1):63–75.
21. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. 2018. Coeliac disease. *The Lancet.* 391(10115):70–81.
22. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PHR. 2003. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 48(2):395–98.
23. Malamut G, Cellier C. 2015. Complications of coeliac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 29(3):451–58.
24. Österreichische Arbeitsgesellschaft Zöliakie. Die glutenfreie Ernährung [Internet]. [Stand: 03.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.zoeliakie.or.at/Glutenfrei_leben/ernaehrung.asp.
25. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. 2002. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 97(4):933–38.
26. Rubin JE, Crowe SE. 2020. Celiac Disease. *Ann. Intern Med.* 172(1):ITC1.
27. Schöfl R.
28. Schuppan D. 2016. Zöliakie: Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. *Bundesgesundheitsbl.* 59(7):827–35.
29. Schuppan D, Dieterich W, Lamont T, Grover S. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults [Internet]. UpToDate. Stand: [16.01.2022], Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?search=celiac%20disease%20cycle%20disorder&topicRef=5437&source=see_link.
30. Schuppan D, Gisbert-Schuppan K. 2018. *Tägliches Brot: krank durch Weizen, Gluten und ATI.* Berlin: Springer. 1. Auflage.
31. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, et al. 2021. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N. Engl. J. Med.* 385(1):35–45.
32. Terjung B, Lammert F. 2007. Laktoseintoleranz: Neue Aspekte eines alten Problems. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 132(6):271–75.
33. Tischberger Lisa. 2019. Zöliakie mit Schwerpunkt auf die refraktäre Form. *Bachelorarbeit.* Johannes Kepler Universität Linz.
34. UpToDate. 2021. Intestinal lesions in celiac disease [Internet]. UpToDate. Stand: [27.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F60343>.

18. Anhang

18.1. Studienprotokoll

Studienprotokoll der Masterarbeit:

Zöliakie: vom Symptom zur Diagnose

Hauptbetreuer: Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl

Kontakt: rainer.schoefl@ordensklinikum.at, 0732/7677 7610

Nebenbetreuerin: OÄ Dr.ⁱⁿ Kathrin Oberleitner

Kontakt: kathrin.oberleitner@ordensklinikum.at, 0732/7677 3860

Diplomandin: Lisa Tischberger, BSc.

Kontakt: l.tischberger@gmail.com, 0664/3066937

Ordensklinikum Barmherzige Schwestern Linz, Abteilung für Gastroenterologie (Interne IV)

Kurzfassung:

Die Arbeit ist aufgeteilt in eine Literaturrecherche und einen empirischen Teil. In der Literaturrecherche soll eine Basis zu dem Thema Zöliakie erarbeitet werden. Diese soll ein Überblick über Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Differenzialdiagnosen, Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Prognose der Krankheit geben. Darauf folgt der empirische Teil, in dem mittels selbst erstelltem Online-Fragebogen Daten erhoben und anschließend zusammengefasst, übersichtlich dargestellt sowie im Literaturvergleich diskutiert werden sollen.

Fragestellung im experimentellen Teil:

- Was sind häufige erste Symptome der Zöliakie und in welchem Alter treten diese auf?
- Gibt es Verwandte, die auch Zöliakie oder Zeichen nicht-zöliakie-bedingter Weizenunverträglichkeit haben?
- Wie gestaltet sich der Weg bis zur Diagnose? Gibt es innerhalb des befragten Patientenkollektivs Zusammenhänge zwischen:
 - eigenständig unternommenen Diätversuchen
 - Erkrankungsalter
 - primär aufgesuchtem Hausarzt/Facharzt/Ambulanz
 - durchgeföhrter Diagnostik
 - Dauer bis zur Diagnose
- Wann war die letzte Gastroskopie? (inkl. Marsh-Klassifikation in Pars descendens und Bulbus duodeni)
- Wie stark leiden die Patienten¹ unter den Symptomen der Krankheit?
- Wie stark ist der Leidensdruck unter Einhaltung der glutenfreien Diät?
- Wie schwer ist es, eine glutenfreie Diät umzusetzen und vor allem dauerhaft einzuhalten, wie hält man es mit Hafer?

- Gibt es finanzielle Belastungen durch die Diät sowie Ausgleichszahlungen der Sozialversicherung?
- Nehmen die Patienten regelmäßig an Selbsthilfegruppen teil?

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Zielsetzung:

Ziel der Masterarbeit ist es, auf die Grundlagen der Erkrankung Zöliakie, die in der Literaturrecherche erarbeitet werden, im empirischen Teil aufzubauen und die mittels Fragebogen erhobenen Daten auszuwerten, zu beschreiben, übersichtlich darzustellen sowie zu diskutieren. Es soll jeder Arbeitsschritt genau beschrieben werden. Rückschlüsse werden nur innerhalb des befragten Patientenkollektivs gezogen und können nicht verallgemeinert werden.

Patientenkollektiv:

Einschlusskriterien: In die Studie werden Patienten aller Altersgruppen mit der gesicherten Diagnose Zöliakie einbezogen, die sich im Ordensklinikum Elisabethinen und Barmherzige Schwestern Linz in Behandlung befinden. Auch Minderjährige werden in die Fragebogenstudie eingeschlossen, da sich die Krankheit typischerweise in der Kindheit manifestiert.

Die Patienten müssen zustimmen, an der Fragebogenstudie teilzunehmen, und über ausreichend gute Deutschkenntnisse sowie einen entsprechenden Allgemeinzustand verfügen, um die Fragen wahrheitsgemäß beantworten zu können.

Ausschlusskriterien: nicht-einwilligungsfähige Personen und solche, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen.

Die Patienten werden mittels Gesprächs und Patienteninformation über die Studie informiert und befragt, ob sie sich zur Teilnahme bereit erklären. Die Patienten müssen einwilligen, an der Online-Befragung teilzunehmen. Bei Minderjährigen muss zusätzlich ein Erziehungsberechtigter aufgeklärt werden und der Teilnahme zustimmen. Die Datenerhebung soll in einem Zeitraum von einem Jahr stattfinden. Derzeit sind im Register des Ordensklinikums 153 Patienten evident.

Methodik:

Verwendet werden die Daten, die mittels Fragebogen erhoben werden. Die Patienten werden telefonisch kontaktiert, über die Studie aufgeklärt und befragt, ob sie daran teilnehmen möchten. Trifft dies zu, werden sie gebeten, eine aktuelle E-Mail-Adresse anzugeben, an die der Fragebogen-Link und die Patienteninformation verschickt wird. In der E-Mail wird darauf verwiesen, dass sich die Patienten bei Rückfragen oder Unklarheiten jederzeit bei selbiger E-Mail-Adresse melden können.

Die Information über die Studie und Einholung der Einwilligung kann auch im Rahmen der Routinebetreuung stattfinden.

In dem Fall, dass Patienten der Teilnahme zustimmen und den Fragebogen aber nicht ausfüllen, werden diese erneut telefonisch kontaktiert und an die Teilnahme erinnert bzw. werden etwaige offene Fragen beantwortet. Kann jemand nicht an der Online-Befragung teilnehmen, da er zum Beispiel über keinen Computer, keine E-Mail-Adresse oder entsprechendes Know-How verfügt, wird angeboten, eine persönliche Befragung durchzuführen.

Der Fragebogen bezieht sich auf die im Punkt „Fragestellung im experimentellen Teil“ angeführten Inhalte. Er beinhaltet vor allem geschlossene Fragen mit einer Auswahl an vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, die zum Teil frei ergänzt werden können (zB Angabe des Verwandtschaftsgrades bei positiver Familienanamnese). Offene Fragen werden nur für Zeitpunktangaben (in Monat und Jahr) verwendet.

Erst werden die individuellen Merkmale Geschlecht (nominal), Alter, Körpergröße und Körpergewicht (metrisch) erhoben. Weiters enthält der Fragebogen Inhalte zu den Themenbereichen Familienanamnese, (Erst-)Symptomatik, durchgeföhrter Diagnostik bzw. Diagnoseweg und Lebensqualität (kategorial). Weitere Details sind direkt dem Fragebogen zu entnehmen.

Rein studienbezogene Tests: Zusätzlich zur individuellen Routinebetreuung wird eine einmalige Befragung (in Form eines Online-Fragebogens bzw. in Einzelfällen mittels persönlichen Gesprächs) mit einer geschätzten Dauer von ca. 30 Minuten durchgeführt. Ansonsten gibt es keinerlei Abweichungen von der Routinebehandlung.

Routinetests während der Studie: individuelle Routinebetreuung

Statistik:

Es handelt sich um eine rein deskriptive Statistik für eine Kohorte ohne Kontrollgruppe. Die geplante Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Eine Fallzahlplanung ist nicht notwendig.

Für die numerische Beschreibung der metrisch-stetigen Merkmale sollen die statistischen Maßzahlen Minimum, Maximum, Quartile, Median, Spannweite, arithmetischer Mittelwert, Varianz und Standardabweichung herangezogen werden. Zur visuellen Veranschaulichung wird eine geeignete graphische Darstellungsform gewählt (z.B. Boxplot-Diagramm oder Histogramm). Zur numerischen Beschreibung der kategorialen Merkmale sollen absolute und relative Häufigkeiten berechnet werden. Ausgewählte Merkmale werden in einer geeigneten graphischen Darstellungsform veranschaulicht (z.B. Häufigkeitstabelle, Kreis-/Tortendiagramm oder Balkendiagramm).

Auch zum Aufzeigen von Zusammenhängen zweier Merkmale wird eine geeignete Form der graphischen Darstellung gewählt (z.B. für den Zusammenhang zweier stetiger Merkmale ein Punktwolken-Diagramm).

Rückschlüsse können nur innerhalb des befragten Patientenkollektivs gezogen und nicht verallgemeinert werden.

Für die Auswertung werden die Programme Microsoft Excel und SSPS verwendet.

Datenschutz:

Alle Patientendaten werden mittels Microsoft Excel pseudonymisiert und auf einem Computer mit Zugriffsbeschränkung im Ordensklinikum Barmherzige Schwestern Linz an der Abteilung für Gastroenterologie gespeichert und anschließend mit Microsoft Excel und SSPS ausgewertet. Nur autorisierte Personen erhalten Zugriff auf die Originaldaten.

Nutzen-Risiko-Analyse:

Die Studienteilnehmer haben keinen direkten Nutzen von der Studie, sie tragen aber auch kein Risiko. Die Daten werden streng vertraulich und pseudonymisiert behandelt und nur autorisierte Personen erhalten Zugriff auf die Originaldaten. Die Ergebnisse dieser Fragebogenstudie könnten möglichweise als Grundlage zur Hypothesengenerierung für eine weitere Studie dienen.

Literatur:

- Green P, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 1099-1106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>
- Lebwohl B, Sanders D, Green P. Coeliac disease. *The Lancet* 2018; 391:70-81.
- Schuppan D. Zöliakie: Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. *Bundesgesundheitsbl* 2016; 59(7):827-35. doi: 10.1007/s00103-016-2364-1.

18.2. Fragebogen

Fragebogen Masterarbeit „Zöliakie: vom Symptom zur Diagnose“

Geburtsdatum: _____

Größe: _____ cm

Geschlecht: o weiblich o männlich

Körpergewicht: _____ kg

- 1) Ist bei jemandem aus Ihrer Familie Zöliakie diagnostiziert worden?
 ja, _____ (Verwandtschaftsgrad, Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht)
 nein

- 2) Gibt es Familienangehörige mit nicht-Zöliakie-bedingter Weizenunverträglichkeit?
 ja nein

- 3) Was war das erste Symptom bzw. die ersten Symptome? (mehrere Antwortmöglichkeiten)

 chronische Diarrhoe (Durchfall)
 Gewichtsverlust
 geblähter Bauch
 Wachstumsverzögerungen in der Kindheit
 mangelnde Gewichtszunahme

 Anämie (Blutarmut)
 Eisenmangel
 chronische Müdigkeit
 Blähungen
 Verstopfung
 Bauchschmerzen

 Osteoporose
 Kopfschmerzen
 Regelstörungen/Ausbleiben der Regel (Amenorrhoe)
 Veränderung an Haut/Haaren
 Dermatitis herpetiformis Duhring
 Muskel-/Gelenksbeschwerden
 andere: _____

- 4) Wann ist/sind diese/s erstmals aufgetreten? Datum: _____ (Monat, Jahr)

- 5) Haben Sie bevor Sie eine/n Ärztin/Arzt aufgesucht haben eigenständig einen Diätversuch unternommen?
 ja nein
Wenn ja, welchen? _____

6) Wann haben Sie aufgrund der Symptomatik erstmals eine/n Ärztin/Arzt aufgesucht?
Datum: _____ (Monat, Jahr)

7) Welche/n Ärztin/Arzt haben Sie aufgesucht? (eine Antwortmöglichkeit)
 Allgemeinmediziner/In niedergelassene/n Gastroenterologin/en
 Krankenhaus (Innere Medizin, Gastroenterologie) _____

8) Wann wurden Sie zur/m Fachärztin/arzt für Innere Medizin (Gastroenterologie) überwiesen?
Datum: _____ (Monat, Jahr)

9) Welche Diagnostik wurden angewendet? (mehrere Antwortmöglichkeiten)
 Serologie (Nachweis von Antikörpern im Blut) Glutenbelastung
 Gastroskopie (Magenspiegelung) mit Probenentnahme Genetische Testung

10) Wann war die letzte Gastroskopie? Datum: _____ (Monat, Jahr)

11) Wann wurde die Diagnose gestellt? Datum: _____ (Monat, Jahr)

12) Führen Sie eine strikt glutenfreie Diät? (eine Antwortmöglichkeit)
 ja nein

13) Ist Hafer Bestandteil Ihrer Ernährung? (eine Antwortmöglichkeit)
 ja nein

Für die folgenden Fragen (14-18) gilt: Ordnen Sie Ihre Antworten bitte auf einer Schweregradskala von 1 bis 5 ein (wie Schulnoten).

14) Wie fiel Ihnen die Umsetzung der glutenfreien Diät?
(eine Antwortmöglichkeit; 1 = sehr leicht, 5 = sehr schwer)
 1 2 3 4 5

15) Wie hat sich Ihre Lebensqualität seit der Diagnose verändert?
(eine Antwortmöglichkeit; 1 = sehr positiv, 3 = unverändert, 5 = sehr negativ)
 1 2 3 4 5

16) Wie belastend waren für Sie die Symptome der Zöliakie?
(eine Antwortmöglichkeit; 1 = sehr belastend, 5 = gar nicht belastend)
 1 2 3 4 5

17) Wie belastend ist für Sie die Einhaltung der glutenfreien Diät?
(eine Antwortmöglichkeit; 1 = sehr belastend, 5 = gar nicht belastend)
 1 2 3 4 5

18) Wie hoch ist die finanzielle Belastung durch die glutenfreie Diät?
(eine Antwortmöglichkeit; 1 = sehr belastend, 5 = gar nicht belastend)
 1 2 3 4 5

19) Gibt es finanzielle Ausgleichszahlungen der Sozialversicherung?
 ja nein

20) Besuchen Sie regelmäßig eine Selbsthilfegruppe?
 ja nein

18.3. Poster

Zöliakie: vom Symptom zur Diagnose



L. Tischberger¹, K. Oberleitner²

¹ Johannes Kepler Universität Linz, Studium der Humanmedizin, Linz, Austria

² Ordensklinikum Linz, Barmherige Schwestern, 4. Interne Abteilung, Linz, Austria.

Hintergrund und Methoden

Die Zöliakie kann sich mit einer Vielfalt an Symptomen in unterschiedlichen Formen präsentieren - sie wird deshalb als „Chamäleon der Inneren Medizin“ bezeichnet. Das macht sie ebenso spannend wie schwierig zu diagnostizieren. Zöliakie-PatientInnen des Ordensklinikums Linz wurden im Rahmen meiner Masterarbeit gebeten, an einer Fragebogenstudie zu Symptomatik, Diagnostik und Lebensqualität teilzunehmen. Es handelt sich dabei um eine rein deskriptive Statistik für eine Kohorte ohne Kontrollgruppe.

Ergebnisse

Insgesamt haben 57 von 74 erreichbaren PatientInnen an der Studie teilgenommen. Die häufigsten Erstsymptome sind: Eisenmangel (33), Abdominalschmerz (31), Gewichtsverlust (30) und chronische Diarrhoe (28) (siehe Abbildung 1). 65% empfinden die Symptome als belastend oder sehr belastend.

Die PatientInnen wurden nach der Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung in fünf Gruppen geclustert: 20 PatientInnen (35%) wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach Symptombeginn diagnostiziert, 25 PatientInnen (44%) erst nach mehr als 12 Monaten (siehe Abbildung 2). In denselben fünf Gruppen konnte eine Korrelation zum durchschnittlichen Alter bei Symptombeginn hergestellt werden: Je jünger die PatientInnen in unserem Kollektiv, desto kürzer war die Diagnosedauer (siehe Abbildung 3).

Die PatientInnengruppen mit Diarrhoe sowie Obstipation wurden miteinander verglichen: 72% haben mindestens eines der beiden als Erstsymptom angegeben. Die Zeit zwischen Symptomeintritt und Diagnosestellung beträgt bei PatientInnen mit dem Symptom Diarrhoe bei 69% weniger als 12 Monate. Bei PatientInnen mit Obstipation werden hingegen nur 33% innerhalb von 12 Monaten diagnostiziert. (siehe Abbildung 4).

In einem Fall wies eine Patientin als einziges Symptom eine Depression auf - die Diagnosezeit betrug 516 Monate.

Bei 46% ist Hafer ein Ernährungsbestandteil. Nur 61% geben eine Lebensqualitätsverbesserung nach Diagnosestellung an (siehe Abbildung 5), 21% fühlen sich durch die glutenfreie Diät belastet. Nur 30% nehmen den steuerlichen Absetzbetrag in Anspruch, obwohl 46% die Mehrkosten belasten. Ein Patient besucht regelmäßig eine Selbsthilfegruppe.

Conclusio

Je niedriger das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn in den fünf PatientInnengruppen, desto kürzer war die Diagnosedauer. PatientInnen mit Obstipation und atypischen Symptomen wurden in unserem Kollektiv verzögert diagnostiziert.

Die Umfrage brachte mehr Fragen als Antworten: Warum erleben so viele PatientInnen keine Verbesserung der Lebensqualität? Wieso ist Hafer so oft Bestandteil der glutenfreien Ernährung? Warum nützen so wenige steuerliche Absetzmöglichkeiten? Wieso werden Selbsthilfegruppen trotz Belastung kaum in Anspruch genommen?

Die vorliegenden Umfrageergebnisse könnten uns zur Hypothesengenerierung für zukünftige Studien dienen, um durch Identifikation von Fehlerquellen eine Verbesserung für die PatientInnen zu bewirken.

Abbildung 1
Erstsymptome nach absoluter Häufigkeit

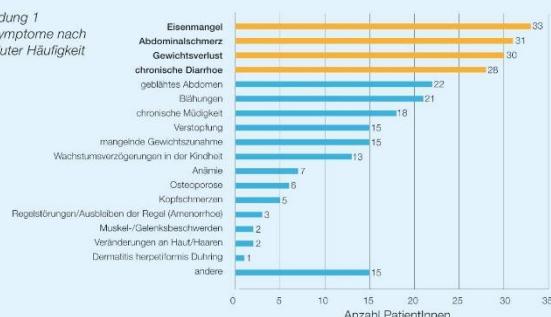


Abbildung 2
Zeitspanne von Symptombeginn bis Diagnosestellung (Diagnosedauer)

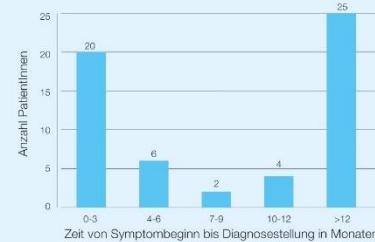


Abbildung 3
Zusammenhang Diagnosedauer – Alter bei Symptombeginn



Abbildung 4
Zusammenhang Diagnosedauer - Symptom

>12 Monate
<12 Monate

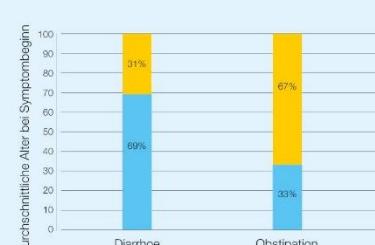


Abbildung 5
Veränderung der Lebensqualität nach Diagnosestellung

