

## 4 Krankheitsbilder – Dünn- und Dickdarm

### 4.1 Zöliakie

K. Farrag, J.-M. Stein

#### Aktuelles

- ▶ Eine strikte glutenfreie Diät (GFD) ist aktuell die einzige Therapiemöglichkeit.
- ▶ Die Einhaltung dieser Diät ist oftmals schwierig – auch, weil Gluten in vielen Fertignahrungsmitteln enthalten ist.
- ▶ Die Diät führt oftmals zu tiefen Einschnitten in der Nahrungsauswahl und im Sozialleben.
- ▶ Zudem hat die GFD auch bei völlig adhärenenten Patienten nicht in jedem Fall eine klinische und histologische Normalisierung zur Folge.
- ▶ Deshalb ist das Interesse an (adjunktiven) nicht diätischen Therapieansätzen für die Zöliakie groß.
- ▶ In den letzten Jahren wurden pharmakotherapeutische Strategien entwickelt, die von einer intraluminalen Modulation des Glutens bis hin zur Beeinflussung mukosaler Immunreaktionen reichen.

#### Definition

- ▶ immunologisch vermittelte Schädigung der Dünndarmschleimhaut bei genetisch prädisponierten Personen durch die alkoholische Fraktion der Glutene.
- ▶ Glutene:
  - Speicherproteine in Weizen (einschließlich Einkorn, Emmer, Dinkel und Grünkern), Roggen und Gerste
  - aufgrund ihrer Klebereigenschaften essenziell für die Backfähigkeit von Getreidemehl

#### Epidemiologie

##### Häufigkeit

- ▶ Prävalenz weltweit (Amerika, Europa, Australien, Nordafrika, Naher Osten, Indien): 0,5–1%.
- ▶ Deutlich häufiger tritt die Erkrankung in den Bevölkerungen Finnlands und Mexikos sowie bei den Sahrawi-Kindern in Nordafrika auf: Prävalenzen 2–5%.
- ▶ Basierend auf einem rein serologischen Screening wird für Deutschland eine Prävalenz ebenfalls nahe 1% berichtet. Aber bei nur 60% serologisch positiver Patienten fand sich in der Studie von Mustalahti et al. (2010) ein entsprechendes histomorphologisches Korrelat.

##### Altersgipfel

- ▶ Die Zöliakie kann in jedem Lebensalter auftreten.

##### Geschlechtsverteilung

- ▶ 70% der Patienten sind weiblich.

##### Prädisponierende Faktoren

- ▶ Ätiologisch ist die Erkrankung **multifaktoriell**, wobei die genetische Veranlagung eine wichtige Rolle spielt.
- ▶ gehäuftes Vorkommen bei HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8
  - bei 85–90% der Patienten Nachweis von HLA-DQ2
  - bei 10–15% Nachweis von HLA-DQ8
- ▶ **familiäre Häufung:**
  - Verwandte 1. Grades: 8–18% Konkordanz
  - eineiige Zwillinge: 70% Konkordanz

► **Assoziation mit anderen Krankheiten:**

- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Diabetes mellitus Typ 1
- Down-Syndrom
- selektiver IgA-Mangel
- autoimmune Schilddrüsenerkrankungen
- autoimmune Kollagenosen
- rheumatoide Arthritis
- Epilepsie mit zerebralen Verkalkungen
- primär biliäre Zirrhose (PBC)
- primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- IgA-Nephropathie
- mikroskopische Kolitis

### Ätiologie und Pathogenese

- Gluten wird durch Pepsin, Trypsin und Chemotrypsin im oberen Gastrointestinaltrakt in Glutenpeptide gespalten
- Glutenpeptide führen zur Freisetzung von Zonulin durch Enterozyten, was zur Lockerung der epithelialen Schlussleisten (tight junctions) führt
- Fremd- und Nahrungsantigene erreichen die Lamina propria und aktivieren Immunzellen (aktiviert angeborenes Immunsystem)
- inadäquate T-Zell-vermittelte Immunreaktion auf Glutene
- führt zu einer hyperregeneratorischen Schleimhautumformung mit Zottenschwund und Kryptenhyperplasie
- keine Spaltung der 33mer des  $\alpha$ -Gliadins durch Peptidasen an der Bürstensaummembran der Dünndarmmukosa
- nach dem Eindringen Modifikation der toxischen Gliadinpeptide durch die Gewebs-transglutaminase (t-TG)
- HLA-DQ2/8-vermittelte T-Zellaktivierung → zytotoxische T-Zellen, Makrophagen und Myofibroblasten induzieren den Schleimhautumbau
- lebenslange Überempfindlichkeit gegenüber Gluten
- Besserung in der Regel nach Elimination von Gluten aus der Nahrung
- Der außerordentlich hohe Anteil an Prolin und Glutamin (Prolaminen) in Weizen-Gliadinen sowie in Hordeinen und Secalinen, z. T. auch in Gluteninen, spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Zöliakie.
  - Anmerkung: Der wissenschaftliche Name Gliadin bezieht sich im engeren Sinne nur auf die Weizen-Speicherproteine, während die bedeutendsten Verwandten und potenziell zöliakieauslösenden Proteine in Roggen und Gerste als Roggen-Secaline und Gerste-Hordeine bezeichnet werden.

### Klassifikation und Risikostratifizierung

- **klassische Zöliakie:** klinisches Vollbild mit Malabsorption und konsekutivem Gewichtsverlust, Steatorrhö und Eiweißmangelödemen
- **symptomatische Zöliakie:**
  - eher atypische Symptome wie abdominelle Beschwerden, Dyspepsie, Flatulenz oder
  - extraintestinale Symptome wie erhöhte Transaminasen, neurologisch-psychiatrische Veränderungen (z. B. Migräne, Epilepsie, Depression) oder
  - Hautveränderungen einschließlich der Dermatitis herpetiformis Duhring
- **subklinische Zöliakie:** zöliakiespezifische Serologie und typischen Veränderungen in den Dünndarmbiopsien (mindestens MARSCH 2), aber keinerlei klinische Auffälligkeiten
- **refraktäre Zöliakie** (RCD: refractory coeliac disease): Nachweis einer neuen oder persistierenden Zottenatrophie trotz strikter glutenfreier Diät über 12 Monate mit intestinalen oder extraintestinalen Symptomen, die persistieren oder wieder auftreten

#### 4.1 Zöliakie

- Typ-1-RCD: normale Population intraepithelialer Lymphozyten, keine T-Zell-Klonalität, gleiche Oberflächenantigene (CD3/CD8) wie bei der unkomplizierten Zöliakie
- Typ-2-RCD: aberrante oder prä maligne intraepitheliale Lymphozyten, T-Zell-Klonalität, immunhistologisch Verlust der Oberflächenantigene (CD3/CD8) in mehr als 50% der intraepithelialen T-Zellen, aus denen sich ein enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom entwickeln kann
- ▶ **potenzielle Zöliakie:** positive, zöliakiespezifische Antikörperkonstellation im Serum, aber unauffälliger Befund in der histologischen Beurteilung der Dünndarmmukosa

#### Symptomatik

- ▶ Malabsorptionssyndrom
  - Diarrhö/Steatorrhö
  - Meteorismus
  - Gewichtsverlust
- ▶ Beim Vollbild der Zöliakie liegt bei fast allen Patienten eine Laktoseintoleranz vor.
- ▶ klinische Befunde:
  - Gewichtsverlust, Muskelschwund
  - Ödeme
  - Zeichen peripherer Neuropathie
  - Ataxie, Hyperpathie
  - geblähtes Abdomen
  - Hyperkeratosen, Ekchymosen, Cheilosis, Glossitis
- ▶ Klinik der refraktären Zöliakie:
  - je nach Ausmaß der Zottenatrophie mild bis schwere Malabsorption
  - gehäuft Thrombembolien und Infektionen (v. a. bakterielle Pneumonien)
  - neurologische Komplikationen bei Meningealbefall
  - rezidivierende Sinusitiden (Homing der klonalen T-Zellen in der Nasenschleimhaut)

#### Diagnostik

##### Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Für die Diagnose einer Zöliakie gibt es keinen einzelnen beweisenden Test (Goldstandard).
- ▶ Basis der Diagnostik (Abb. 4.1):
  - Anamnese
  - klinische Untersuchung
  - Antikörperbestimmung (IgA-/EMA-Anti-TG2, Gesamt-IgA)
  - histologische Untersuchung von Dünndarmbiopsien
  - ggf. HLA-Typisierung (HLA-DQ2/8)
- ▶ Grundsätzlich sollte die Diagnostik einer Zöliakie unter glutenhaltiger Ernährung erfolgen (15 g Gluten (ca. 6 Scheiben Brot/Tag) über 8-12 Wochen).
- ▶ Bei der Verdachtsdiagnose einer Zöliakie sollten primär zunächst serologische Untersuchungen durchgeführt werden.
- ▶ Bei positivem Antikörpernachweis sollte eine endoskopische Untersuchung mit Probengewinnung aus dem Duodenum erfolgen.
- ▶ Diagnose einer Zöliakie gilt als gesichert bei:
  - positiver Serologie
  - positiver Histologie (d. h. MARSH 2 oder 3)
  - serologischer Besserung unter glutenfreier Diät
  - Anmerkung: Bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren sowie Erwachsenen mit Kontraindikation zur oberen Endoskopie mit Biopsieentnahmen (z. B. Patient\*innen mit Gerinnungsstörung) mit tTG-IgA-Konzentration  $\geq 10$ -fachem des Grenzwertes soll eine Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien als Option angeboten werden.



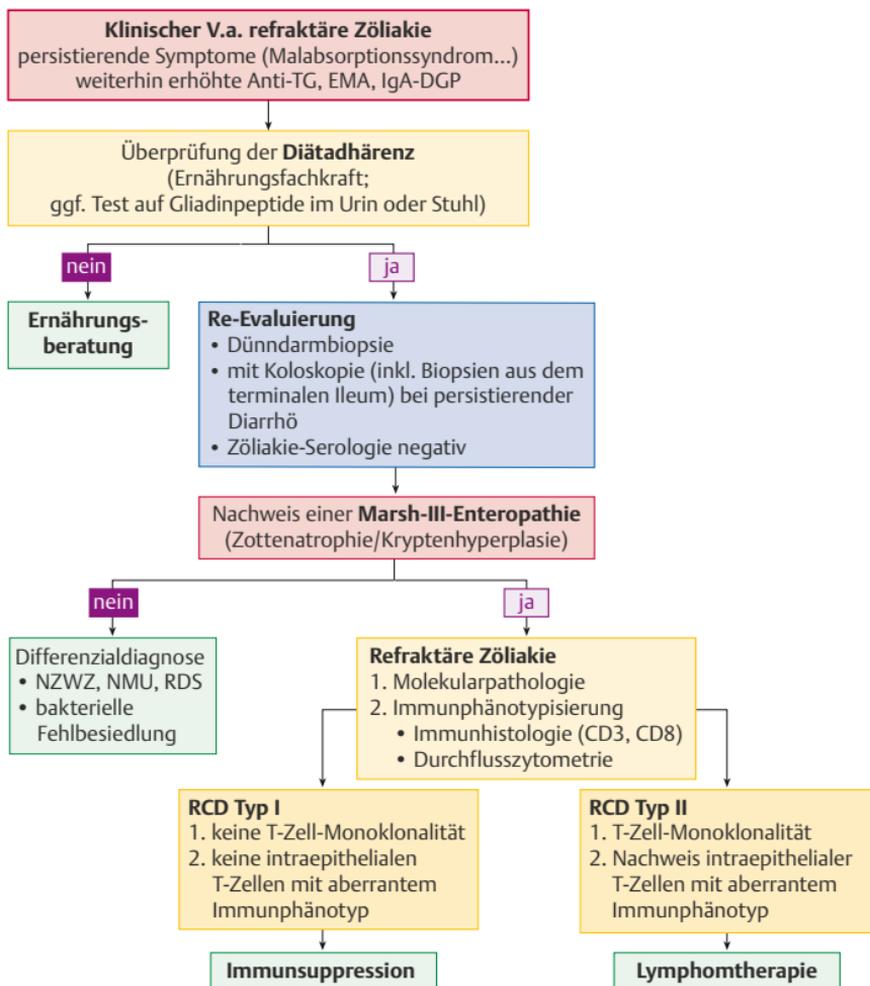


Abb. 4.2 • Verdacht auf eine therapierefraktäre Zöliakie. Diagnostisches Vorgehen.

Tab. 4.1 • Erkrankungen, bei denen eine Zöliakie ausgeschlossen werden sollte bzw. der Ausschluss (\*) bedacht werden sollte.

Autoimmun- erkrankungen	neurologisch- psychiatrische Krankheiten	genetische Syndrome	Haut- erkrankungen	weitere Erkrankungen bzw. Symptome oder Symptomenkomplexe
Diabetes mellitus Typ 1	Migräne*	Down-Syn- drom/Triso- mie 21	Dermatitis herpetiformis Dühring	unklare Transamina- senerhöhungen
Hashimoto- Thyreoiditis	Epilepsie*	Turner- Syndrom/ Monosomie X*	Psoriasis*	selektiver IgA-Mangel

Tab. 4.1 • Fortsetzung

Autoimmun- erkrankungen	neurologisch- psychiatrische Krankheiten	genetische Syndrome	Haut- erkrankungen	weitere Erkrankungen bzw. Symptome oder Symptomenkomplexe
Autoimmun- hepatitis, PBC	Depression und Angst- störungen*			Osteopathie (Osteo- malazie, Osteoporose)
Kollagenosen (Sjögren-Syn- drom/systemi- scher Lupus erythematodes)				Reizdarmsyndrom
Mikroskopische Kolitis				lymphoproliferative Erkrankungen*

### Körperliche Untersuchung

- ▶ In der Regel findet sich ein weitestgehend unauffälliger körperlicher Status.

### Labor

- ▶ Hinweise auf das Vorliegen einer Malabsorption durch Laborparameter aus der Routinediagnostik (Tab. 4.2)
- ▶ **Antikörperdiagnostik** auf Gewebstransglutaminase (IgA-t-TG) sowie Endomysium (IgA-EMA)
  - Sensitivität 74–100 %, Spezifität 78–100 % für IgA-t-TG
  - Sensitivität 83–100 %, Spezifität 95–100 % für IgA-EMA
- ▶ Mitbestimmung des Serum-IgA notwendig, da bei bis zu 2–3 % der Patienten (Normalbevölkerung 0,5 %) ein IgA-Mangel vorliegt und somit ein falsch negativer IgA-Antikörpertest
- ▶ **bei Vorliegen eines IgA-Mangels:**
  - Versagen der serologischen Tests
  - evtl. Antikörper gegen deamidiertes Gliadinpeptid (IgG- oder IgA-DGP)
- ▶ **HLA-Typisierung:**
  - In Europa sind 85–90 % der Patienten mit Zöliakie HLA-DQ2-positiv und 10–15 % HLA-DQ8-positiv.
  - 30–35 % der Gesamtbevölkerung sind HLA-DQ2/8-positiv
  - Nachweis von HLA-DQ2 oder -DQ8 hat daher nur einen niedrigen positiven Vorhersagewert
  - Eine HLA-DQ2/8-Negativität hingegen schließt eine Zöliakie weitestgehend (95–100 %) aus.
  - Bestimmung des HLA-Genotyps kann daher zum Ausschluss einer Zöliakie sinnvoll sein bei:
    - Personen/Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie
    - Patienten mit diskrepanten Befunden
    - Patienten mit fraglicher Zöliakiediagnose, die längere Zeit (>2 Monate) eine glutenfreie Diät eingehalten haben und bei denen eine Glutenbelastung vermutet wird

Tab. 4.2 • Hinweise auf Malabsorption in der Routinediagnostik.

Laborparameter	Status
Hämoglobin	erniedrigt
Erythrozyten	erniedrigt
Serumeisen	erniedrigt
Serumferritin	erniedrigt
Serumfolat	erniedrigt
Serum-Vitamin-B <sub>12</sub>	erniedrigt
Serumkalzium	erniedrigt
Serumphosphat	erniedrigt
Serummagnesium	erniedrigt
alkalische Phosphatase	erhöht
Serum-Vitamin-A	erniedrigt
Serum-β-Carotin	erniedrigt
Serumeiweiß	erniedrigt
Serumalbumin	erniedrigt
Prothrombin	erniedrigt
Oxalsäure im Urin	erhöht
Serumzink	erniedrigt

### Instrumentelle Diagnostik

#### Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- ▶ bei positivem Antikörpertest Sicherung der Diagnose mittels Endoskopie und histologischer Untersuchung

### Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

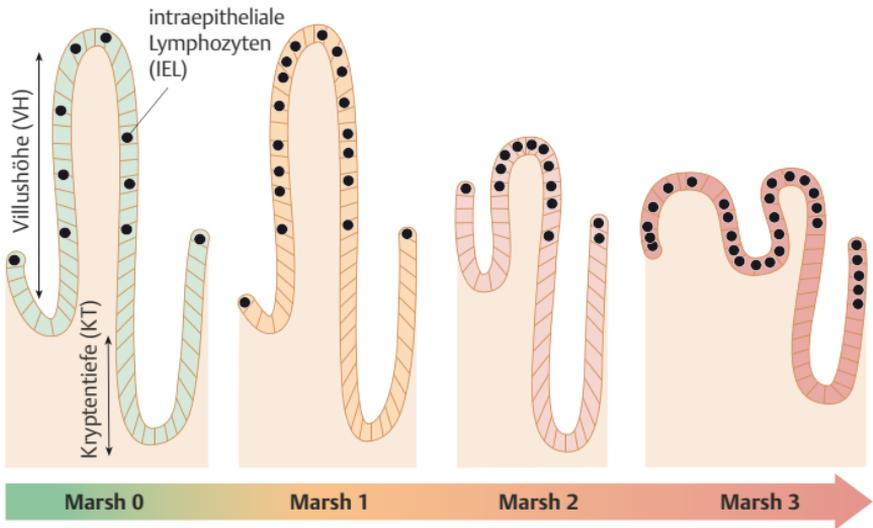
#### Histologische Mukosadiagnostik

- ▶ mindestens je 2 Biopsien aus dem mittleren und unterem Duodenum sowie dem Bulbus duodeni
- ▶ **charakteristische histologische Veränderungen** der Zöliakie:
  - partielle oder totale Zottenatrophie
  - Kryptenhyperplasie
  - Veränderungen des Zotten-/Kryptenverhältnisses
  - vermehrte Mitosen in den Krypten
  - vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (IEL)
  - vermehrte Mitosen in den intraepithelialen Lymphozyten
  - vermehrtes Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten in der Lamina propria
- ▶ Ausmaß der Schleimhautveränderungen nach den modifizierten Marsh-Kriterien (Tab. 4.3, Abb. 4.3, Abb. 4.4, Abb. 4.5)

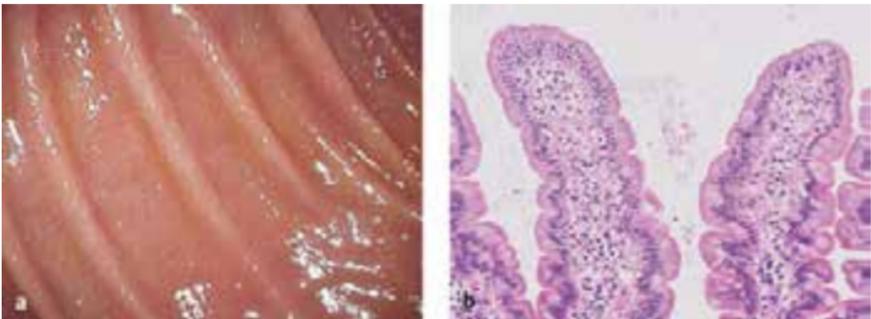
**Tab. 4.3 • Modifizierte Marsh-Oberhuber-Klassifikation mit modifiziertem Grenzwert für die Anzahl intraepithelialer Lymphozyten (IEL).**

Marsh-Kriterien	Zotten	Krypten	IEL/100 Epithelien
Marsh 0	normal	normal	< 25
Marsh 1	normal	normal	> 25
Marsh 2	normal	hyperplastisch	> 25
Marsh 3a	geringe bis mäßige Atrophie	hyperplastisch	> 25
Marsh 3b	subtotale Atrophie	hyperplastisch	> 25
Marsh 3c	totale Atrophie	hyperplastisch	> 25

**Cave:** Der histologische Schweregrad korreliert nur unzureichend mit klinischen Symptomen. Die histologische Klassifizierung einer „Marsh-1-Läsion“ erlaubt noch nicht die Diagnose einer Zöliakie, da hier auch bakterielle oder virale Infektionen zugrunde liegen können.



**Abb. 4.3 • Schematische Darstellung der Marsh-Oberhuber-Klassifikation.** LD: lymphozytäre Duodenitis; PVA: partielle Villusatrophie; TVA: totale Villusatrophie; VH: Villushöhe; KT: Kryptentiefe.



**Abb. 4.4 • Normale Darmschleimhaut.**

- a Endoskopisches Bild.  
b Histologische HE-Darstellung (20-fache Vergrößerung).

## Differenzialdiagnosen

- ▶ Differenzialdiagnostisch kommen Erkrankungen in Betracht, die mit einer Zottenatrophie einhergehen (Tab. 4.4).

Tab. 4.4 • Differenzialdiagnosen.

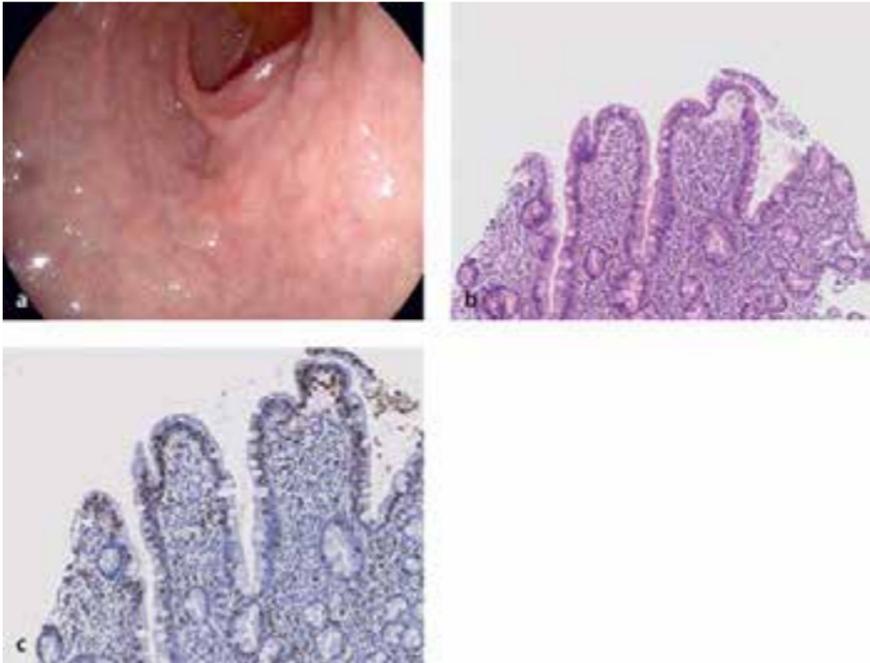
Differenzialdiagnose	Zottenmorphologie	Lokalisation
bakterielle Überbesiedlung	(sub)total („flat mucosa“)	proximaler Dünndarm (Duodenum, oberes Jejunum)
tropische Sprue	meist partiell, selten „flat mucosa“, eher diffus	meist ganzer Dünndarm (Jejunum meist stärker betroffen)
Kuhmilchproteinallergie	meist partiell, herdförmig entwickelt	Dünn- und Dickdarm (Dünndarm stärker betroffen)
Autoimmun-enteropathie	meist total	wie Zöliakie/Sprue
Morbus Whipple	Zotten aufgetrieben	Duodenum, Dünndarm, Kolon, Rektum
AIDS-Enteropathie	partiell/total?, Zotten aufgetrieben	Jejunum
Lymphom des Dünndarms	partiell/total	mittleres/distales Duodenum und oberes Jejunum
Morbus Waldenström	plump, klobig aufgetrieben	ubiquitär
Lambliasis (Gardia lamblia)	partiell	Duodenum, oberes Jejunum

## Therapie

### Therapeutisches Vorgehen

- ▶ lebenslange Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät (Tab. 4.5)
- ▶ Bei Malnutrition oder klinisch relevantem Mangel an Mikronährstoffen soll eine adäquate altersspezifische Nährstoff-, Vitamin- und Mineralstoffzufuhr und/oder eine Substitution mit Vitaminen/Mineralstoffen durchgeführt werden.
- ▶ bei Vorliegen eines sekundären Laktasemangels (in der akuten Phase regelhaft) laktoarme/-freie Ernährung (**Cave:** Kalziumversorgung)
- ▶ Eine potenzielle Zöliakie stellt keine Indikation zur glutenfreien Diät dar.
- ▶ Medikamente zur Primärprävention einer Zöliakie sollen nicht empfohlen werden.
- ▶ Alternative Therapien anstelle oder zusätzlich zur glutenfreien Diät zur Behandlung der Zöliakie sollen außerhalb klinischer Studien derzeit nicht durchgeführt werden.

**Anmerkung:** Bei einer potenziellen Zöliakie und dem Vorliegen von Beschwerden oder refraktärem Mikro- bzw. Makronährstoffmangel sollte – nach Ausschluss anderer Ursachen – eine GFD empfohlen und durch eine Ernährungstherapie begleitet werden.



**Abb. 4.5 • Zöliakie (MARSH 3a).**

- a Endoskopisches Bild: Knötchenbildung der Mukosa mit mosaikähnlichen Fissuren und wellenschliffartigen Veränderungen der duodenalen Falten.  
 b CD3-Färbung (20-fache Vergrößerung): Ausgeprägte Villusatrophie mit Kryptenhyperplasie und deutlicher Infiltration von Lymphozyten in die Lamina Propria und das Epithelium.  
 c HE-Färbung (20-fache Vergrößerung).

**Tab. 4.5 • Verbotene und erlaubte Lebensmittel einer glutenfreien Diät bei Zöliakie.**

verboten	erlaubt
Lebensmittel, die aus Roggen, Weizen, Gerste, Dinkel oder Grünkern hergestellt werden:	Reis
Mehl, Grieß, Graupen, Grütze	Mais
Getreideflocken, Müsli	Kartoffeln
Getreidestärke, Kleie, Paniermehl	Buchweizen
Teigwaren, z. B. Nudeln	Quinoa
Brot, Brötchen, Knäckebrötchen, Zwieback	Amaranth
Kuchen, Kekse, Torten	Hirse
Malzkaffee (Getreidekaffee)	reiner Hafer
Bier, Malzbier, Spirituosen aus Getreide	

#### Refraktäre Zöliakie

- ▶ Personen mit nachgewiesener RCD (sowohl Typ I und II) sollten in einem dafür ausgewiesenen Zentrum vorgestellt werden.
- ▶ Die folgenden Therapieoptionen sollen bei einer RCD Typ I erwogen werden:
  - Oligopeptid-basierte Sonden-/Trinknahrung

## 4.2 Weizensensitivität

- Budesonid
- Konventionelle Immunsuppressiva: Cyclosporin, Azathioprin bzw. Tioguanin, Methotrexat
- Anti-TNF-Therapie
- ▶ Bei einer RCD Typ II können zur Anwendung kommen:
  - Oligopeptid basierte Sonden-/Trinknahrung
  - Budesonid
  - Chemotherapien:
    - Cladribin (2-Chloro-deoxy-Adenosin)
    - CHOP-Regime
    - Autologe Stammzell-Transplantation (Auto-SCT) nach Chemotherapie
  - Antikörper-basierte Therapiestrategien:
    - Alemtuzumab (anti-CD52)
    - Anti-IL15

### Operative Therapie

- ▶ Chirurgische Interventionen sind nur in Ausnahmefällen und bei Komplikationen notwendig:
  - ulzeröse Jejunioelitis
  - malignes T-Zell-Lymphom

### Verlauf und Prognose

- ▶ unter strikt glutenfreier Diät Therapieerfolge in der Regel bei 85 % der Patienten
- ▶ Beschwerdeverbesserung meist schon innerhalb weniger Wochen, selten auch erst nach Monaten
- ▶ Dünndarmmukosaveränderungen persistieren häufig länger als die klinischen Symptome oder die Einschränkung der Resorptionsparameter
- ▶ regelmäßige Kontrolle der Antikörpertiter, TG2-Antikörper sollten sich innerhalb von 6 Monaten um den Faktor 2 reduzieren, nach 2 Jahren im Normbereich liegen
- ▶ erhöhtes Risiko der Entstehung eines enteropathieassoziierten T-Zell-Lymphoms (EATL) (3,5–15-fach erhöht)
  - insbesondere bei Personen, bei denen eine Persistenz der Zottenatrophie nachgewiesen wird
  - wird durch strikte Einhaltung einer glutenfreien Diät reduziert
- ▶ refraktäre Zöliakie: Prognose für Typ 1 günstiger als für Typ 2 (erhöhtes Lymphomrisiko)

## 4.2 Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität

K. Farrag, J.-M. Stein

### Aktuelles

- ▶ Es wird hier bewusst der Begriff Weizensensitivität statt Glutensensitivität (im englischen Sprachraum auch non-celiac gluten sensitivity, abgekürzt NCGS) gewählt, da nicht (nur) das Gluten, sondern andere Eiweißbestandteile glutenhaltiger Getreide für die klinische Reaktion verantwortlich zu sein scheinen, z. B. die Alpha-Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI).

### Definition

- ▶ Die NZWS ist ein weizen- oder glutenabhängiges Krankheitsbild, das den definierten Kriterien einer autoimmunen (Zöliakie) oder allergischen Genese (Weizen- bzw. Getreideallergie) nicht entspricht.