

# Das facettenreiche Bild der Zöliakie - Bedeutung von Gliadin- und Endomysium-/Gewebstransglutaminase-Antikörpern

Karsten Conrad, Jobst Henker

Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät der TU Dresden (KC);  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Dresden (JH)  
k\_conrad@rzs.urz.tu-dresden.de; jobst.henker@mailbox.tu-dresden.de

**Abstract.** Die Zöliakie ist eine durch Gluten in genetisch prädisponierten Personen induzierte, aber bei glutenfreier Diät vermeidbare bzw. reversible Autoimmunerkrankung. Mit der Bestimmung zöliakietypischer Antikörper gegen Gliadin, Endomysium bzw. Gewebstransglutaminase ist es möglich geworden, auch atypische Verlaufsformen mit extraintestinalen Manifestationen wie Ataxie, Osteoporose, Anämie und Hepatopathien sowie silente Zöliakien exakt zu diagnostizieren und damit die reale Häufigkeit dieser Erkrankung (in Europa zwischen 0,3 und 1 %) zu ermitteln. Auf Grund des in der Regel guten Ansprechens einer glutenfreien Diät auch bei extraintestinaler Symptomatik sowie der Verringerung des Risikos der Entwicklung von Folgeerkrankungen (Malignome, Autoimmunerkrankungen) sollte selbst bei geringstem Verdacht einer Zöliakie sowie bei allen Personen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Zöliakie das Antikörperscreening durchgeführt werden.

## 1 Die Zöliakie - eine Autoimmunerkrankung

Die Zöliakie ist eine durch Gluten getriggerte (auto)immunvermittelte Enteropathie bei genetisch suszeptiblen Personen. Charakterisiert durch eine starke genetische Assoziation, einen bekannten auslösenden Faktor sowie eine hochspezifische Autoimmunantwort stellt die glutensensitive Enteropathie ein einzigartiges Modell für die Autoimmunitätsforschung dar.

**Genetische Assoziation:** Nahezu alle Zöliakiepatienten tragen die Histokompatibilitätsantigene HLA-DQ2 oder HLA-DQ8. Damit repräsentiert die Zöliakie eine Erkrankung mit einer der stärksten HLA-Assoziationen. 90-95 % der Fälle exprimieren ein DQ2- $\alpha/\beta$ -Heterodimer, kodiert durch die Allele DQA1\*0501 und DQB1\*0201 in Kombination mit HLA-DR3- (cis) oder HLA-DR5/DR 7-Haplotypen (trans). Nahezu alle der DQ2-negativen Patienten haben den HLA-DR4/DQ8-Haplotypen [66], Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Verwandten 1. Grades liegt bei 10 %, die Konkordanz der Erkrankung bei homozygoten Zwillingen beträgt ca. 70 %.

**Auslösender Faktor und Pathogenese:** Die Zöliakie ist charakterisiert durch eine ungewöhnliche Immunantwort gegenüber Glutenen, den Speicher- oder Kleberproteinen des Weizens und verwandter Getreidesorten. Die Glutene lassen sich in eine alkohollösliche Fraktion, die Prolamine (beim Weizen: Gliadine), und eine nicht alkohollösliche Fraktion, die Glutenine, trennen. Die Gliadine sind eine Familie von mindesten 40 Proteinen mit Molekulargewichten zwischen 30 und 70 kD und einem hohen Anteil an Glutamin (32-56 %) und Prolin (15-30 %). Die Gliadine des Weizens (vor allem  $\alpha$ -Gliadine) und die phylogenetisch verwandten Secaline des Roggens sowie die Hordeine der Gerste sind die für die Entwicklung einer Zöliakie "schädlichen" Bestandteile. Die Avenine, die Kleberproteine des Hafers, scheinen diesbezüglich wahrscheinlich keine Bedeutung zu haben. Bestimmte Gliadin-Peptide werden auf den HLA-DQ2 oder -DQ8-Molekülen antigenpräsentierender Zellen (z. B. B-Lymphozyten, Dendritische Zellen des Darmes) präsentiert, was zur Aktivierung CD4-positiver T-Lymphozyten führt. Die von diesen gliadinspezifischen T-Zellen sezernierten proinflammatorischen Zytokine (vor allem IFN- $\gamma$ ) können letztendlich zu den typischen Schleimhautveränderungen im Intestinum führen. Durch Modifizierung (Deamidierung) von Gliadinen durch die enzymatische Aktivität der Gewebstransglutaminase (GTG) wird deren Präsentation und die darauf folgende T-Zellstimulation verstärkt [48, 64, 68]. Weiterhin kann die durch GTG bedingte Proteinvernetzung Gliadin-Peptide in der extrazellulären Matrix immobilisieren, was zu einer Anhäufung und lang andauernden Verfügbarkeit von proteaseresistenten toxischen Gliadin-Peptiden in der intestinalen Mukosa führt [20]. Ein modifizierender Einfluss auf die Pathogenese durch Autoantikörper, welche die Aktivitäten der GTG blockieren, wird ebenfalls diskutiert [20].

**Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zwei notwendige Voraussetzungen für die Entwicklung einer Zöliakie bestehen müssen: ein bestimmter HLA-Typ (HLA-DQ2 oder -DQ8) und eine Glutenbelastung.** Da aber eine genetische Prädisposition in der mitteleuropäischen Bevölkerung in ca. 25-30 % und entsprechend den Ernährungsgewohnheiten auch eine Glutenbelastung vorliegt, müssen also zusätzliche Faktoren vorhanden sein, damit sich eine glutensensitive Enteropathie entwickeln kann. Diskutiert werden weitere prädisponierende Gene, die Wirksamkeit tolerogener bzw. regulativer Immunmechanismen, die Alteration der Barrierefunktion der intestinalen Mukosa durch Überexpression des Zonulins sowie durch bakterielle/virale Infektionen, chemischen oder mechanischen Stress und die Überexpression der Gewebstransglutaminase [22, 48]. Auch der Gliadinmenge und dem Zeitpunkt, zu dem das intestinale Immunsystem mit Gluten konfrontiert wird, scheint diesbezüglich eine Bedeutung zuzukommen [19, 64].

**Zöliakiespezifische Autoimmunantwort:** Die Bildung von Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase gilt als hochspezifisch für die Zöliakie [4, 15, 19, 23, 28]. Wodurch kommt es jedoch zu dieser spezifischen Autoimmunantwort? Am wahrscheinlichsten ist das sogenannte intermolekulare Epitopsreading, eine Ausweitung der zunächst nur das Gliadin betreffenden Immunantwort auf Epitope der Gewebstransglutaminase. Eine zentrale Rolle bei diesem Prozess scheint die durch die GTG-Aktivität bedingte Formierung von Gliadin-GTG-Komplexen und die Bildung von Neo-Epitopen zu spielen [19, 66].

**Ist die Zöliakie nun eine Autoimmunerkrankung?** Nach Witebsky und Rose [57] müssen folgende Kriterien erfüllt sein, um eine Krankheit definitiv als Autoimmunerkrankung zu klassifizieren:

- (1) Nachweis einer krankheitsspezifischen Autoimmunantwort,
- (2) Charakterisierung des für diese Immunreaktivität verantwortlichen Autoantigens,
- (3) Induktion der Erkrankung durch aktive Immunisierung und
- (4) Induktion der Erkrankung durch passiven Transfer der entsprechenden Autoantikörper oder autoreaktiven T-Zellen.

Die Kriterien 1 und 2 sind seit der Identifizierung der Gewebstransglutaminase als Autoantigen der Zöliakie erfüllt [19]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Immunisierung mit Gewebstransglutaminase zu einer Sjögren-Syndrom typischen und damit autoimmunologischen Organläsion führt [24]. Da aber zöliakietypische intestinale Läsionen nicht gefunden wurden, kann das Kriterium 3 nicht als sicher erfüllt gelten. Auf Grund der Komplexität der Autoimmunpathogenese (Differenzen in prädisponierenden genetischen und anderen Faktoren sowie möglicher immunregulatorischer Mechanismen) sind Tiermodelle jedoch nur eingeschränkt für die Klassifizierung einer Autoimmunerkrankung wertbar. Da aus diesen Gründen die Witebsky-Rose-Kriterien bisher nur selten erfüllt wurden (z. B. bei der Myasthenia gravis), werden andere Kriterien herangezogen [73]. Als Hauptkriterium gilt der Nachweis krankheitsspezifischer Autoantikörper (gegen Gewebstransglutaminase im Fall der Zöliakie) oder autoreaktiver T-Zellen. Auch die lymphozytäre Infiltration der Zielorgane, die aberrante Expression von HLA Klasse II-Antigenen, die Assoziation mit bestimmten HLA-Allelen bzw. -Haplotypen, der polygene Vererbungsmodus, die limitierte Nutzung von V-Genen in der T-Zell-Rezeptor-Genrekombination, die extraintestinalen Manifestation sowie die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen und deren Autoantikörpern als Charakteristika einer Autoimmunerkrankung sind bei der Zöliakie zu finden [73]. Somit ist die Zöliakie definitiv als Autoimmunerkrankung anzusehen. Abweichend von der Mehrzahl bekannter Autoimmunerkrankungen ist bei der Zöliakie jedoch der auslösende Faktor (Gliadin) bekannt und damit bei Karenz dieses Faktors die Erkrankung vermeidbar bzw. reversibel. Vergleichbare Erkrankungen autoimmuner Genese sind der arzneimittelinduzierte Lupus erythematosus sowie die heparininduzierte Thrombozytopenie [3].

## 2 Formen und klinisches Spektrum der Zöliakie

Die klinische Manifestation der Zöliakie reicht von asymptomatischen oder milden bis hin zu schweren Verlaufsformen mit Diarrhöe, Flatulenz und Gewichtsverlust bzw. körperlicher Entwicklungsstörung im Kindesalter. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik können verschiedene Formen der Zöliakie differenziert werden (Tab. 1). Die **floride (symptomatische) Zöliakie** kann mit den typischen klinischen Symptomen wie pathologische Stuhlentleerung, vorgewölbttes Abdomen, Ge-deihstörungen, Misslaunigkeit, Inappetenz (typische/klassische Zöliakie) oder vor-

wiegend extraintestinalen Manifestationen (atypische Zöliakie) einhergehen. Die **klassische Zöliakie** wird glücklicherweise, vorwiegend bedingt durch zunehmende Stillfreudigkeit und Glutenfreiheit der Säuglingsnahrung im ersten Lebensjahr, immer seltener diagnostiziert. Die Häufigkeit der klinisch typischen Zöliakie wird in Mitteleuropa mit 1:1000 bis 1:2000 angegeben. Im ostsächsischen Raum wurde in einer prospektiven Studie über 10 Jahre eine Häufigkeit von 1:2060 ermittelt [29].

**Tab. 1:** Einteilung und Charakteristika der klinischen Formen der Zöliakie

Klinische Form der Zöliakie	Histologie	Klinik	Endomysium (GTG-Antikörper)
symptomatisch, typisch	pathologisch (Grad 3)	typische intestinale Symptome	nachweisbar
symptomatisch, atypisch	pathologisch (Grad 3)	extraintestinale Manifestationen	nachweisbar
stumm (silent)	pathologisch (Grad 2-3)	minimale oder keine Symptomatik	nachweisbar
potentiell	Normal oder gering pathologisch (Grad 1-2)	keine oder minimal wechselnde Symptomatik	nachweisbar

Dagegen wird die **atypische Zöliakie** immer häufiger diagnostiziert [11]. In der Tabelle 2 sind wichtige Manifestationen aufgeführt, bei welchen - bei Abwesenheit anderer bekannter Ursachen - an eine Zöliakie gedacht werden sollte (Übersichten in 19, 21, 30). Da dies aber gegenwärtig nicht immer klinische Praxis ist, muss die atypische Zöliakie derzeit als unterdiagnostiziert angesehen werden. Häufig wird sie erst relativ spät - mit z.T. fatalen Folgen für die Patienten (s. Komplikationen) - entdeckt. Viele der genannten extraintestinalen Manifestationen sind als Folgen von Malabsorption und Permeabilitätsstörungen durch die permanente Mukosaschädigung erklärbar (Anämie, Osteoporose, Gerinnungsstörungen, Zahnschmelzhypoplasie der bleibenden Zähne, Hepatopathie). Aber auch extraintestinal gluteninduzierte Immunmechanismen werden diskutiert. So sind beispielsweise bei Patienten mit "Gluten-Ataxie", der häufigsten neurologischen Manifestation der Zöliakie, Autoantikörper gegen Purkinjezellen (bzw. mit Purkinjezell-Epitopen kreuzreagierende Gliadin-Antikörper) in hohen Titern gefunden worden [26]. Bei der Dermatitis herpetiformis, der glutensensitiven Hautmanifestation, wurde die epidermale Transglutaminase als Autoantigen identifiziert [60]. Auch bei den Lebermanifestationen werden extraintestinale Immunmechanismen vermutet [33]. Die Leber kann in Form einer leichten Transaminasenerhöhung, aber auch mit einem schweren Leberversagen reagieren. So wurden vier Patienten (darunter zwei im Kindes- bzw. Adoleszentenalter) mit Zöliakie und akutem Leberversagen beschrieben [33]. Eine Lebertransplantation war vorgesehen. Auf Grund der Besserung der Symptomatik unter glutenfreier Diät konnte bei diesen Patienten schließlich auf eine Transplantation verzichtet werden. Dieselbe Arbeitsgruppe diagnostizierte bei acht von 185 Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation eine Zöliakie, was einer Häufigkeit von 4,3 % entspricht.

Tab. 2: Mögliche Manifestationen der atypischen Zöliakie

Organsystem	Symptom
Allgemeinsymptome, uncharakteristische	- Gewichtsverlust - Lethargie - Leistungsinsuffizienz - Chron. Müdigkeit - Minderwuchs
Blut	- Eisen- und Folsäureanämie - Hypokalzämie - Thrombozytopenie - Gerinnungsstörungen
Endokrines System	- Verzögerter Pubertätseintritt - Infertilität - Gestörter Schwangerschaftsverlauf
Haut	- Dermatitis herpetiformis
Herz	- Kardiomyopathie
Leber	- Hepatopathien /erhöhte ALT, GPT
Magen-Darm-Trakt	- Uncharakteristische intestinale Manifestationen (Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Obstipation)
Muskel-Skelettsystem	- Osteoporose / Osteomalzie - Knochen- und Gelenkschmerzen - Zahnschmelzdefekte - Myopathie
Nervensystem	- EEG-Veränderungen - Periphere Neuropathien - Idiopathische Ataxie - Parästhesien - Epilepsie - Episodische Kopfschmerzen - Psychopathien (Ängstlichkeit, Depression, Reizbarkeit)

Eine **silente Zöliakie** liegt vor bei "gesunden" Personen mit glutensensitiver Enteropathie, d.h. bei Patienten mit EmA/GTG-Antikörpern und typischer intestinaler Histologie, welche keine oder nur eine minimale Symptomatik ausprägen. Bei genauer Analyse finden sich jedoch häufig uncharakteristische Symptome als Folge einer oligosymptomatischen oder atypischen Zöliakie (z. B. Leistungsinsuffizienz, Anä-

mie). Bei einer **potentiellen Zöliakie** sind keine Symptome sowie keine oder nur geringe Mukosaveränderungen (Vermehrung der intraepithelialen  $\gamma/\delta$ -T-Lymphozyten) bei EmA/GTG-Antikörper positiven Personen mit der prädisponierenden HLA-Konstellation (HLA-DQ2 oder -DQ8) zu finden. Diese Personen haben ein erhöhtes Risiko, eine symptomatische Zöliakie zu entwickeln. Diese Form der **latenten Zöliakie** ist abzugrenzen von der sogenannten **transienten Zöliakie** (bzw. transitorischen Glutenintoleranz) bei welcher nach stattgehabter Zöliakie im Kindesalter und mindestens zweijähriger glutenhaltiger Normalkost keine erneuten Veränderungen der Dünndarmschleimhaut gefunden werden [6, 41]. Für diese Formen werden Besonderheiten im HLA-Typ vermutet [47].

Durch Antikörperscreening mit nachfolgender Dünndarmbiopsie bei antikörperpositiven Personen kann die wahre Häufigkeit der Zöliakie unter Einschluss aller atypischen sowie der silenten Fälle ermittelt werden. Diese beträgt in Europa zwischen 1.100 bis 1:500 und liegt somit 4-10 mal höher als jene der klinisch typischen Zöliakie [10, 28, 44]. Damit gehört die glutensensitive Enteropathie neben der rheumatoiden Arthritis und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen [14] zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen mit, vor allem wenn nicht rechtzeitig erkannt, erheblicher gesundheitspolitischer Bedeutung.

**Krankheitsassoziationen:** Verschiedene, vor allem autoimmunologische Erkrankungen sind mit der Zöliakie assoziiert (s. Tabelle 3). So werden Autoimmunerkrankungen bei Zöliakiepatienten, u.a. bedingt durch gemeinsame prädisponierende Faktoren (z. B. HLA-Allele), zehnmal häufiger gefunden als in der Normalbevölkerung. Bei gemeinsamem Auftreten von Zöliakie und einer anderen Autoimmunerkrankung ist die Zöliakie häufig asymptomatisch, so dass die assoziierte Autoimmunerkrankung in solchen Fällen eher diagnostiziert wird. Schließt man die silente Zöliakie mit ein, so haben Patienten mit Sjögren-Syndrom in bis zu 17 %, Patienten mit primär biliärer Zirrhose in bis zu 7 % und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in ca. 5 % eine begleitende (häufig aber unerkannte) Zöliakie [17, 35, 43]. Zudem besteht bei unbehandelter glutensensitiver Enteropathie ein erhöhtes Risiko, weitere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln [69]. In manchen Fällen ist es schwierig zu differenzieren, ob es sich um atypische Manifestationen bzw. Komplikationen der Zöliakie oder aber assoziierte Erkrankungen handelt (z. B. neurologische Erkrankungen unklarer Genese).

Tab. 3: Krankheitsassoziationen

Organsystem	Erkrankung
Autoimmune Systemerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sjögren-Syndrom</b></li> <li>• <b>Rheumatoide Arthritis</b></li> <li>• SLE</li> </ul>
Blut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmune hämolytische Anämie</li> <li>• Autoimmune Thrombozytopenie</li> </ul>
Endokrines System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diabetes mellitus Typ 1</b></li> <li>• <b>Autoimmune Thyreoiditis</b></li> <li>• Morbus Addison</li> <li>• Polyglanduläre Syndrome</li> </ul>
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitiligo</li> <li>• Alopezie</li> </ul>
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidivierende Perikarditis</li> <li>• Dilatative Kardiomyopathie</li> </ul>
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primär biläre Zirrhose</b></li> <li>• Autoimmune Hepatitiden</li> <li>• sklerosierende Cholangitis</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mukoviszidose</li> <li>• Allergische Alveolitis</li> </ul>
Magen-Darm-Trakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mikroskopische Kolitis</b></li> <li>• Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• Reizdarmsyndrom</li> </ul>
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myasthenia gravis</li> </ul>
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA-Nephropathie</li> </ul>

**fett:** definitive Assoziationen

**Komplikationen und Mortalität:** Bei lange Zeit unbehandelter Zöliakie (keine glutenfreie Diät) können sich eine refraktäre Sprue oder eine ulzerative Jejunitis, möglicherweise prä maligne intestinale T-Zelllymphome und, in sehr seltenen Fällen, eine kollagene oder lymphozytäre Kolitis entwickeln. Als Komplikationen kommen natürlich auch die - nach glutenfreier Diät jedoch meist reversiblen - extraintestinalen Manifestationen in Betracht (vor allem Osteoporose [62], Anämie; Tab. 2). Als wichtigste Komplikation jedoch gilt die Entwicklung von Malignomen wie Adenokarzinome des Dünndarmes, oesophageale und oropharyngeale Karzinome sowie Non-Hodgkin-Lymphome [9, 31]. Die Frequenz von Lymphomen bei unbehandelten Zöliakiepatienten ist 40-100fach höher als in der Normalbevölkerung [32]. Das häufigste zöliakieassoziierte Lymphom ist das sogenannte enteropathieassoziierte T-Zell-Lymphom (EATL), welches in bis zu 2 % bei älteren unbehandelten Zöliakiepatienten auch bei atypischer Symptomatik gefunden werden kann [9,16,32].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mit der Dauer der unbehandelten Zöliakie die Prävalenz zöliakieassoziierter Autoimmunerkrankungen (vor allem Diabetes mellitus Typ 1, autoimmune Systemerkrankungen, autoimmune Thyroiditis, autoimmune Hepatitis) zunimmt und nach über 20 Jahren 34 % erreichen kann [69]. Im Vergleich hierzu wurde die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Patienten, welche im Kindesalter (< 2 Jahren) diagnostiziert und adäquat therapiert wurden, mit 5,1 % angegeben [69]. Es konnte auch gezeigt werden, dass Zöliakiepatienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine höhere Frequenz an organspezifischen Autoantikörpern aufweisen als Patienten unter glutenfreier Diät [67]. Könnte dies ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer assoziierten Autoimmunerkrankung sein? Das Verschwinden dieser Antikörper unter Diät [70] wäre dann als Zeichen eines protektiven Effektes glutenfreier Ernährung bezüglich Entwicklung assoziierter Autoimmunerkrankungen zu werten.

Die Mortalitätsrate bei Patienten mit Zöliakie ist um den Faktor 1,9 bis 3,8 höher als in der Normalbevölkerung, meist bedingt durch die Entwicklung maligner Tumoren [16,42]. Als häufigste Todesursache werden Non-Hodgkin-Lymphome genannt [16].

**Risikogruppen** **Erkrankungen für die Entwicklung einer Zöliakie:** Patienten mit einem selektiven IgA-Defekt haben ein ca. 10-fach erhöhtes Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln [7]. Weiterhin besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Patienten mit Down-Syndrom, bestimmten Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunthyreoiditis, autoimmune polyglanduläre Syndrome) sowie Verwandten 1. Grades von Zöliakiekranken (prädisponierende genetische Faktoren!).

### 3 Welche Antikörper sind relevant für die Diagnostik der Zöliakie ?

Neben Antikörpern gegen das auslösende Agens Gliadin werden Autoantikörper gegen "Retikulin" bzw. Endomysium (EmA) seit den 80er Jahren für die Diagnostik der Zöliakie bestimmt. Vor dieser "Antikörper-Ära" waren für die exakte Diagnosestellung drei Biopsien erforderlich: (I) zum Nachweis der Zottenatrophie bei klinischem Verdacht, (II) zum Nachweis der Normalisierung der intestinalen Schleimhaut unter glutenfreier Diät sowie (III) zum erneuten Nachweis zöliakietypischer pathologischer Schleimhautänderungen nach Glutenreexposition. Mit der Verfügbarkeit von Anti-Gliadin-Antikörpern (AGA) sowie EmA wurden die diagnostischen Kriterien revidiert: Die Diagnose gilt als gesichert bei pathologischer Histologie der Dünndarmschleimhaut unter glutenhaltiger Kost und Vorliegen zöliakietypischer Symptomatik und/oder Nachweis von AGA/EmA [72]. Eine Biopsie zum Nachweis der Normalisierung der Zottenstruktur unter glutenfreier Diät kann nun ersetzt werden durch die Bestimmung der zöliakietypischen Antikörper. Nachdem zunächst nur die Zotten- und Kryptenarchitektur für die Diagnose entscheidend waren, wurde später auch die Zahl der intraepithelialen Lymphozyten einbezogen, so dass jetzt auch minimale Veränderungen bei Zöliakiepatienten oder Risikopersonen berücksichtigt

werden können [45, 49]. Die **histologische Einteilung der intestinalen Zöliakieläsion** erfolgt nach der Klassifikation von Marsh [45]:

- **Grad 1 (Marsh I):** mehr als 40 intraepitheliale Lymphozyten pro 100 Epithelzellen bei morphologisch normaler Schleimhaut (infiltrative Schleimhautveränderungen).
- **Grad 2 (Marsh II):** vermehrte intraepitheliale Lymphozyten mit Hyperplasie der Krypten bei weitgehend normaler Zottenstruktur.
- **Grad 3 (Marsh III):** ausgeprägtes entzündliches Infiltrat und zunehmende (Grad 3a: leichte, Grad 3b: subtotale, Grad 3c: totale) Zottenatrophie.

Auch Marsh I- und II-Läsionen sind bei Nachweis zöliakietyperischer Antikörper indikativ für das Vorliegen einer Zöliakie. Eine glutenfreie Therapie ist indiziert, führt sie doch zur Normalisierung der Darmschleimhaut und zum Verschwinden der Antikörper und eventuell vorhandener Symptome [34]. Weiterhin ist zu beachten, dass vor allem bei Kindern wegen der fleckenhaft auftretenden Schleimhautveränderungen eine einmalige negative Histologie eine Zöliakie nicht ausschließt [54]. Glutenexponierte Zöliakiepatienten exprimieren hohe Titer an Antikörpern gegen Gliadin, Retikulin, Endomysium und Gewebstransglutaminase. Eine glutenfreie Diät führt zum Absinken der Serumtiter bis zum Verschwinden der Antikörper. Welche dieser Antikörper sollten für Screening und Monitoring einer Zöliakie bestimmt werden?

**Anti-Gliadin-Antikörper (AGA)** werden seit Anfang der 1980er Jahre im Rahmen der Zöliakiediagnostik bestimmt. Sie werden jedoch auch bei Gesunden, bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie vielen anderen (insbesondere mit der Zöliakie assoziierten) Autoimmunerkrankungen gefunden und sind somit nicht zöliakiespezifisch [28, 36, 65]. Die diagnostische Spezifität für die Zöliakie ist maximal 92 % für IgG-AGA und 94 % für IgA-AGA bei Sensitivitäten zwischen 76-88 % bzw. 52-91 % [40, 59, 71]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Epitopspezifität der AGA von Zöliakiepatienten von jener der Kontrollen differiert [2, 50]. AGA von Zöliakiepatienten erkennen vorwiegend Motive des Gliadin, welche durch GTG deamidiert wurden. Es bleibt zu prüfen, ob bei Einsatz GTG-modifizierter Gliadinpeptide die Spezifität und Sensitivität der AGA erhöht werden kann. Die Bestimmung von IgG-AGA ist, trotz der geringeren Spezifität gegenüber IgA-AGA, indiziert in der Diagnostik der Zöliakie bei selektivem IgA-Defekt, welcher häufiger bei Zöliakiepatienten als in der normalen Bevölkerung zu finden ist [7]. Bei Nachweisbarkeit von AGA in Populationen ohne Zöliakiesymptome stellt sich natürlich die Frage, welche Bedeutung diesen Befunden zukommt. Sind es im Sinne der Diagnostik falsch-positive Ergebnisse oder besteht bei diesen Personen ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Zöliakie? Da eine Dünndarmbiopsie ethisch nicht vertretbar ist, wenn keine Symptome einer Zöliakie oder keine Endomysium- bzw. GTG-Antikörper vorliegen, kann dies nur über eine langjährige Beobachtung der Verläufe dieser Probanden geklärt werden. Für die Praxis sei empfohlen, nach ca. einem Jahr die AGA-Befunde zu kontrollieren. Bleiben diese weiterhin positiv, sollte in ca. einjährigen Intervallen auf eine Serokonversion zu EmA/GTG-Antikörpern und Auftreten von zöliakierelevanten

Symptomen geachtet werden. Werden die AGA negativ, was häufig der Fall zu sein scheint, könnte für die transiente AGA-Expression beispielsweise eine erhöhte Gliadinzufuhr bei gleichzeitigem gastrointestinalen Infekt verantwortlich gewesen sein [46].

**Anti-Retikulin-Antikörper (ÄRA)** sind spezifisch, aber nicht sensitiv genug für die ZöHakie. ÄRA positive Patienten sind in der Regel auch EmA positiv. Der ÄRA-Test kann daher durch die EmA- bzw. GTG-Antikörper-Bestimmung ersetzt werden.

**Endomysium-Antikörper (EmA)** der IgA-Klasse sind wesentlich sensitiver und spezifischer für die ZöHakie als die AGA. Die in verschiedenen Studien ermittelten Werte für die Sensitivität streuen jedoch mit 60 bis 100 % sehr stark. Diese großen Unterschiede können zum Teil methodisch bedingt sein (z. B. Art des eingesetzten antigenen Substrates). Weiterhin scheint die EmA-Positivität von mehreren Faktoren abhängig zu sein, u.a. von der Schwere der intestinalen Läsionen sowie von genetischen Faktoren [8, 58]. Darüberhinaus kann eine unberücksichtigte IgA-Defizienz oder immunsuppressive Therapie zu falsch negativen Befunden führen [56]. Die Sensitivität ist am höchsten für die ZöHakie mit schwerer villöser Atrophie. Die diagnostische Spezifität und der positiv prädiktive Wert für die IgA-EmA wird in den meisten Studien mit >98 bis 100 % angegeben [u.a. 4, 15, 23, 28]. Die Spezifität für EmA der IgG-Klasse ist wesentlich geringer. Die IgG-EmA sind jedoch hilfreich im Screening bei Patienten mit IgA-Defekt.

**Gewebstransglutaminase-Antikörper (GTG-AK):** Dieterich und Mitarbeiter identifizierten 1997 die Gewebstransglutaminase als das von den EmA erkannte Autoantigen [19]. Die GTG wird sowohl intra- als auch extrazellulär in vielen Organen und Geweben exprimiert. Die Bindung von Kalzium induziert Konformationsänderungen im GTG-Molekül, was zur Enzymaktivierung führt. Im extrazellulären Milieu spielt dieses Enzym eine Rolle in der Proteinvernetzung, der Zelladhäsion sowie der Wundheilung und damit der Aufrechterhaltung der Gewebestabilität [1, 51]. Es katalysiert kalziumabhängig die kovalente Proteinvernetzung oder (wenn kein Glutamin-Akzeptor vorhanden ist) die Deamidierung von proteingebundenen Glutaminresten. Intrazellulär spielt GTG eine Rolle während der Apoptose, indem es durch Proteinvernetzung vor schädigenden Proteinen in der Zelle schützt [52]. Über die Bedeutung der GTG in der Induktion der Gliadin-Antikörper sowie über mögliche Mechanismen der Induktion der zöliakiespezifischen Autoantikörper gegen GTG wurde im Abschnitt 1 berichtet. Einige Aspekte sprechen dafür, dass GTG-Antikörper in der Pathogenese der ZöHakie eine Rolle spielen könnten [Übersicht in 20, 55]: Interferenz mit der durch Fibroblasten induzierten Differenzierung der Epithelzellen; Hemmung der Aktivierung des TGF- $\beta$  (damit wiederum negativer Einfluss auf die Differenzierung des intestinalen Epithels); stärkere Aktivierung der mukosalen TH1-Zellen (inflammatorische Zytokine!).

Nachdem gezeigt werden konnte, dass GTG das autoantigene Substrat der EmA darstellt, wurden Enzymimmunoassays (ELISA) entwickelt und als alternative Screeningmethode für die ZöHakie validiert [64]. Zunächst wurde ein aus Meerschweinchenleber isoliertes GTG als ELISA-Substrat eingesetzt, was zu falsch positiven Ergebnissen bedingt durch Antikörper gegen Leberbestandteile oder andere Kontami-

nanten führen konnte [39]. Die Testspezifität wurde erhöht mit der Einführung von entweder gereinigter humaner oder rekombinanter GTG. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität der neueren GTG-Antikörper-Assays liegt zwischen 90-100 % bzw. 96-97 % [38, 63]. Die Sensitivität entspricht in etwa jener der EmA-IgA, die Spezifität ist jedoch gering niedriger. Welche Vorteile bietet nun der GTG-Antikörper-ELISA gegenüber dem EmA-Test?

1. ist die indirekte Immunfluoreszenz zum Nachweis der EmA zeitintensiver, nicht automatisiert und stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Insbesondere niedrigtitrige EmA und begleitende Antikörper können zu Fehldiagnosen führen.
2. ist der GTG-Antikörper-Assay besser standardisierbar und
3. könnte eine Diagnostik der silenten Zöliakie nur auf der Basis der EmA-Befunde zu einem Selektionsbias geführt haben, sind doch GTG-Antikörper insbesondere in Risikogruppen häufiger zu finden als EmA. Ähnlich der Problematik bei den AGA ist deshalb zu klären, ob und wie falsch-positive Befunde von jenen abgegrenzt werden können, welche auf ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Zöliakie in Risikogruppen hinweisen. Anders als bei Personen mit alleinigen AGA ist hier auf Grund der höheren Spezifität eine Dünndarmbiopsie auch bei Abwesenheit von EmA vertretbar.

Bei selektivem IgA-Defekt sollten GTG-Antikörper der IgG-Klasse bestimmt werden. Die Sensitivität und Spezifität von GTG-IgG ist in einer Studie an 78 Zöliakiepatienten mit IgA-Defekt mit 98,7 bzw. 98,6 % bestimmt worden [37]. Bei symptomfreien IgA-defizienten Blutspendern wurden in 9,8 % GTG-IgG-Antikörper, meist assoziiert mit dem Vorkommen von HLA-DQ2 oder -DQ8, gefunden, was die Bedeutung dieser Antikörper für das Screening auf eine silente Zöliakie in dieser Risikogruppe unterstreicht [37].

#### **4 Wann und warum sollten zöliakietyrische Antikörper bestimmt werden?**

Mit der Einführung neuer und präziserer serologischer Nachweisverfahren, wie der spezifischen GTG-Antikörper-Tests, wurden signifikante Fortschritte erreicht in Untersuchungen zur Epidemiologie (Einbeziehen stiller Formen), zur genetischen Basis, zum klinischen Verlauf (Manifestationsspektrum), sowie zum Verständnis der Pathogenese der Zöliakie. Damit ist auch ein Beitrag zur weiteren Verbesserung von Prophylaxe und Therapie dieser Volkserkrankung zu erwarten.

**Beitrag zur Epidemiologie der Zöliakie:** Wie bereits beschrieben, führt das Antikörperscreening mit nachfolgender intestinaler Biopsie bei antikörperpositiven Personen auch zur Erfassung der atypischen und silenten Zöliakie und damit zur Ermittlung des realen Vorkommens einer Zöliakie in der Bevölkerung bzw. in Risikogruppen. In Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund liegt demnach die Häufigkeit der Zöliakie in Europa zwischen 0,3 und 1 % [u.a. 10, 28, 44]. In einer Studie zur Prävalenz der

**30 Karsten Conrad, Jobst Henker**

stillen oder mono-/oligosymptomatischen Zöliakie in der Region Dresden wurden 3004 Kinder im Alter zwischen 5 und 12 Jahren sowie 4313 Blutspender im Alter zwischen 17 und 65 Jahren auf AGA-IgA und -IgG sowie EmA untersucht [28]. Eine Dünndarmbiopsie wurde bei allen EmA-Positiven vorgenommen. Bei den EmA-Negativen wurde nur dann bioptiert, wenn AGA zusammen mit klinischen Hinweisen auf eine Zöliakie vorlagen. Die histologischen Befunde zeigten, dass die Prävalenz bei Kindern mindestens 1:500 und bei Erwachsenen mindestens 1:540 beträgt und damit vierfach höher liegt als jene der klassischen Zöliakie [29]. Nach dem gleichen Vorgehen konnte eine sehr hohe Prävalenz der Zöliakien in Risikogruppen ermittelt werden: 1:38 bei 152 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1; 1:13 bei 94 Verwandten 1. Grades! Neben der Bestimmung der Zöliakieprävalenz in bekannten Risikogruppen können durch das Antikörperscreening auch weitere Risikogruppen und Manifestationsformen identifiziert sowie mögliche glutensensitive Pathomechanismen bei Erkrankungen unklarer Genese (neurologische Erkrankungen, Lebererkrankungen) evaluiert werden. **Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass nur das Screening zöliakietypischer Antikörper den Zugang zur Bestimmung der gesamten Breite möglicher gluteninduzierter Manifestationen erlaubt.**

**Tab. 4:** Indikationen für die Bestimmung von AGA und EmA/GTG-Antikörpern

<b>Indikationen</b>	
1. Screening bei klinischem Verdacht auf Zöliakie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome der klassischen Zöliakie</li> <li>• Symptome der atypischen Zöliakie (siehe Tab.2) parallel: Ausschluß bekannter Ursachen</li> </ul>
2. Monitoring von Zöliakie Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieerfolg?</li> <li>• Einhaltung der glutenfreien Diät?</li> </ul>
3. Screening von Risikopatienten (silente Zöliakie?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwandte 1. Grades von Zöliakiepatienten</li> <li>• Down Syndrom</li> <li>• Diabetes mellitus Typ 1</li> <li>• Autoimmunthyreoiditis</li> <li>• Polyglanduläres Syndrom</li> <li>• Rheumatoide Arthritis</li> <li>• Sjögren Syndrom</li> <li>• Primär Biliäre Zirrhose</li> <li>• IgA-Mangel</li> </ul>
4. Differentialdiagnostik bei intestinaler Symptomatik (Vermeidung von Fehl diagnosen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reizdarmsyndrom</li> <li>• Chron. Entzündl. Darmerkrankungen</li> <li>• Verd. Autoimmune Enteropathie</li> </ul>
5. Screening vor immun-modulatorischer Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon-Therapie (IFN-Alpha)</li> </ul>

**Diagnostik der atypischen und der silenten Zöliakie:** Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand sollten bei allen (!) Patienten mit möglichen extraintestinalen Symptomen einer Zöliakie, aber auch mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen unklarer Genese (s. Tabelle 2) sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko der Manifestation bzw. Entwicklung einer Zöliakie (s. Tabelle 4) die zöliakietypischen Antikörper bestimmt werden, um mögliche silente und atypische Zöliakieformen zu erfassen (Bestätigung durch Biopsie!). Warum ist dies notwendig?

1. verschwinden die Symptome der atypischen Zöliakie in der Regel unter glutenfreier Diät. Der Allgemeinzustand (z. B. bei Leistungsinsuffizienz) kann sich erheblich verbessern. Selbst die gluteninduzierten Lebermanifestationen sowie die Gluten-Ataxie bessern sich, auch bei Abwesenheit einer Enteropathie [27, 33].
2. wird bei Einhaltung einer glutenfreien Diät das Risiko der Entwicklung von Komplikationen oder Folgeerkrankungen drastisch gesenkt. Bezüglich Malignomentwicklung und Auftreten einer sekundären Autoimmunerkrankung bei Zöliakiepatienten ist ein Zusammenhang zur Dauer der Glutenexposition beschrieben worden [32, 69]. Somit kann eine Verringerung der Komplikationsrate durch glutenfreie Diät auch zur Verringerung der Mortalität bei diesen Patienten führen [13]. Leider jedoch führt bisher nur bei einem Teil der genetisch prädisponierten Patienten eine frühe Symptomatik zur Diagnose und damit zur rechtzeitigen glutenfreien Diät.
3. ist bei einem Teil der assoziierten Autoimmunerkrankungen unter glutenfreier Diät eine klinische Besserung beschrieben worden [12,25].
4. kann sich eine Zöliakie im Rahmen einer immunmodulatorischen Therapie infolge Verschiebung der TH2/TH1-Zellbalance manifestieren [5].

**Das Antikörperscreening, welches zu einer frühzeitigen Diagnose und Therapie führt, kann somit dazu beitragen, die atypischen Symptome einer Zöliakie und möglicherweise auch die Symptomatik assoziierter Autoimmunerkrankungen zu bessern, die Entwicklung von Malignomen und sekundären Autoimmunerkrankungen sowie weiteren Komplikationen (Osteoporose, Anämie) zu verhindern und damit Lebensqualität und Lebenserwartung betroffener Patienten positiv zu beeinflussen.**

## 5 Probleme und diagnostisches Vorgehen

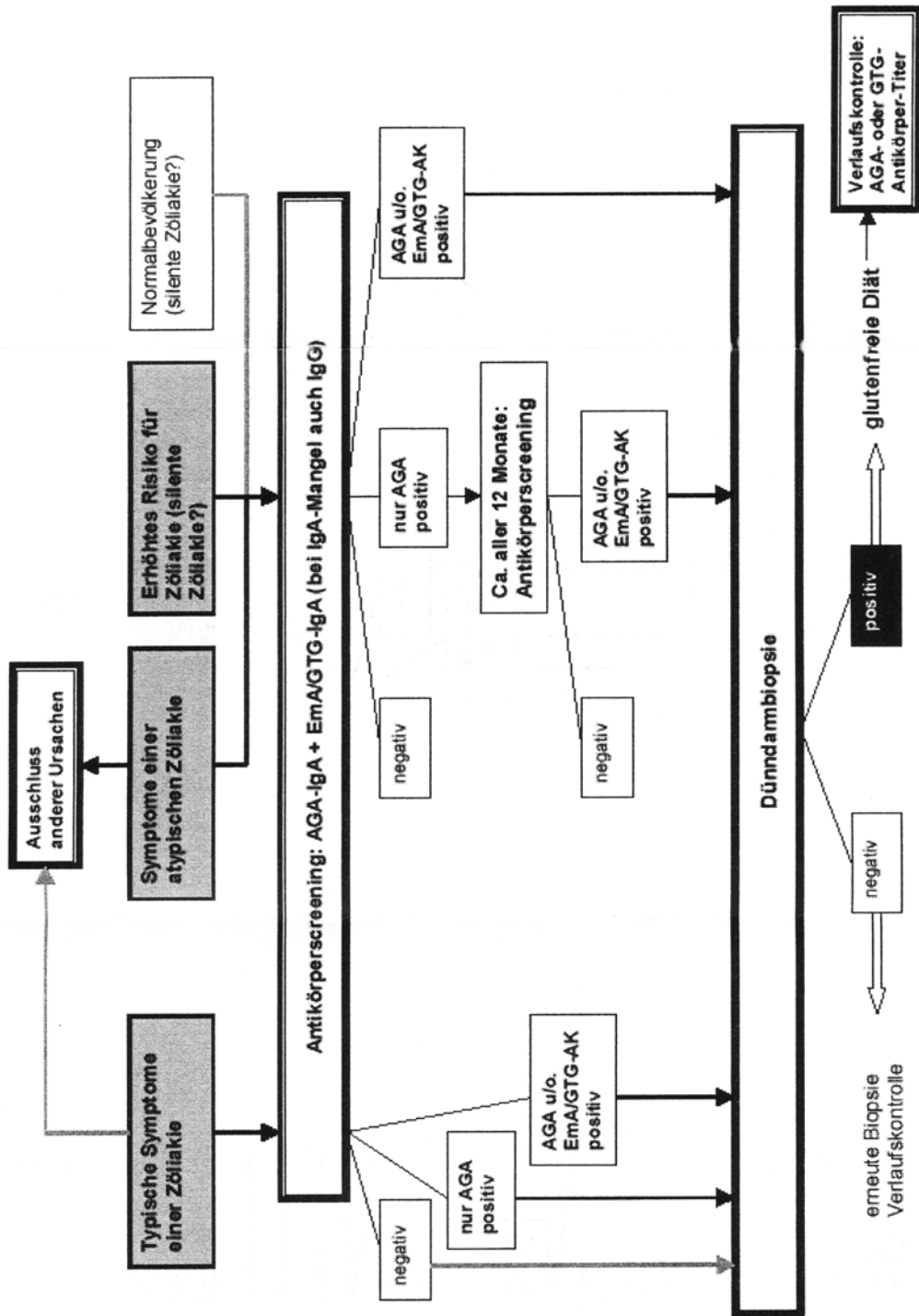
Mit Ausnahme der Retikulinantikörper haben alle der oben genannten Antikörper ihre Berechtigung in der Diagnostik oder Prädiktion der Zöliakie. Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand sollten AGA, EmA und GTG der IgA-Klasse (bzw. der IgG-Klasse bei IgA-Defizienz) bei Verdacht oder erhöhtem Risiko auf eine Zöliakie (s. Tabelle 4) bestimmt werden. Da Zöliakiepatienten, vor allem jene mit einer partiellen Zottenatrophie, AGA positiv, aber negativ für EmA/GTG-Antikörper sein können [28, 61] und in bis zu einem Drittel der Fälle keine Konkordanz zwischen den EmA- und den GTG-Antikörper-Befunden besteht [18], sei ein paralleles Screening auf AGA, EmA und GTG-Antikörpern empfohlen. Alternativ oder aus Gründen der Kos-

teneinsparung kann das Screening auch mit einem Einzeltest (EmA oder GTG-Antikörper) beginnen. Bei primärer Testung auf EmA ist bei Positivität die Indikation für eine intestinale Biopsie auch ohne weitere serologische Untersuchung gegeben, bei Negativität sollte auf AGA und GTG-Antikörper getestet werden.

In 1,7 bis 2,6 % der Zöliakiepatienten ist eine selektive IgA-Defizienz zu finden [7]. Da diese Patienten keine zöliakietyptischen Antikörper der IgA-Klasse bilden, sollte auch IgA im Serum bestimmt werden. Bei IgA-Werten unter 0,1 g/l (bei Kindern altersabhängig niedrigere Grenzwerte) ist die Bestimmung von zöliakietyptischen Antikörpern der IgG-Klasse indiziert. Aber auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Zöliakie, aber negativen EmA/GTG-IgA-Befunden sollte auf EmA/GTG-Antikörper der IgG-Klasse getestet werden. In Studien von Picarelli und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass Zöliakiepatienten auch mit normalen IgA-Spiegeln im Serum negativ für IgA, aber positiv für IgG gegen Endomysium bzw. GTG sein können [53],

In Abb. 1 ist das Vorgehen bei Verdacht oder Risiko einer Zöliakie schematisch dargestellt. Das serologische Screening sollte die Bestimmung des IgA-Serumspiegels sowie der Antikörper gegen Gliadin, Endomysium und Gewebstransglutaminase (parallel oder als Stufendiagnostik) umfassen. Bei selektivem IgA-Defekt sowie bei negativen IgA-Antikörperbefunden bei normalen IgA-Werten, aber begründetem Zöliakieverdacht sollten Antikörper der IgG-Klasse bestimmt werden. Liegen EmA/GTG-Antikörper vor, ist auch bei Patienten ohne typische Symptomatik eine Dünndarmbiopsie indiziert (bei typischer Symptomatik erfolgt die Biopsie unabhängig vom serologischen Befund). Sind bei Patienten mit atypischer Symptomatik oder bei Risikopatienten nur die AGA positiv, sollten sich serologische und klinische Verlaufsuntersuchungen anschließen. Bei Ausschluss anderer Ursachen und klinisch begründetem Verdacht einer atypischen Zöliakie kann jedoch auch in diesen Fällen eine Biopsie indiziert sein, vor allem wenn diese Patienten Träger der HLA-Risikoallele sind. Bei negativem Befund aller Antikörper (sowohl der IgA- als auch der IgG-Klasse) kann eine Zöliakie relativ sicher ausgeschlossen werden.

Abb. 1: Vereinfachte schematische Darstellung der diagnostischen Strategie bei Patienten mit Verdacht auf Zöliakie oder Personen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Zöliakie.



## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Zöliakie ist charakterisiert durch definierte nahrungsmittelbedingte Auslöser (Gliadin), eine starke genetische Assoziation (HLA-DQ2/DQ8) und eine spezifische Autoimmunantwort gegen Gewebstransglutaminase. Das klinische Spektrum der Zöliakie reicht von asymptomatischen Fällen über eine Reihe atypischer Manifestationen bis hin zur klassischen Form der Zöliakie. Mit der Bestimmung zöliakietypi-scher Antikörper gegen Gliadin (AGA), Endomysium (EmA) bzw. Gewebstransglutaminase (GTG-AK) ist es möglich geworden, auch atypische Verlaufsformen sowie silente Zöliakien exakt zu diagnostizieren und die reale Häufigkeit dieser Erkrankung (in Europa zwischen 0,3 und 1 %) zu ermitteln. Studien der letzten Jahre haben das breite Manifestationsspektrum der Zöliakie, welches neben den enteropathiebedingten Folgen wie Osteoporose und Anämie auch schwerwiegende Organmanifestationen (z.B. Ataxie, Leberinsuffizienz) umfasst, aufgezeigt. Auf Grund des in der Regel guten Ansprechens einer glutenfreien Diät auch bei extraintestinaler Symptomatik sowie der Verringerung des Risikos der Entwicklung von Folgeerkrankungen (Malignome, Autoimmunerkrankungen) sollte selbst bei geringstem Verdacht einer Zöliakie sowie bei allen Personen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Zöliakie das Antikörperscreening durchgeführt werden. Ein breiterer Einsatz dieses Screenings sollte in der Zukunft mehr Menschen als bisher einer frühzeitigen Diagnose und Therapie zuführen. Die daraus resultierende Verringerung von Morbidität und Mortalität rechtfertigt in jedem Fall die zunächst anfallenden Kosten dieser Laboruntersuchungen. Kosten-Nutzen-Analysen sollten durchgeführt werden, um zu zeigen, welche Kosteneinsparung infolge Verringerung von Organmanifestationen, Komplikationen und Folgeerkrankungen durch eine rechtzeitige glutenfreie Diät nach effektivem Screening auf alle Formen der Zöliakie erreicht werden kann. Die Weiterentwicklung und Verbesserung der immunserologischen und immungenetischen Verfahren (Einsatz modifizierter Gliadinpeptide, effektive und kostengünstige Multiparameteranaly-tik, einfache Tests zur Bestimmung der Risikoallele) wird einer breiteren Anwendung Rechnung tragen.

## Referenzen

- (1) Aeschilmann D, Paulsson M: Transglutaminase: protein cross-linking enzyme in tissue and body fluid. *Thromb Haemost* 1994; 71:402-415
- (2) Aleanzi M, Demonte AM, Esper C, Garcilazo S, Waggener M: Celiac disease: antibody recognition against native and selectively deamidated gliadin peptides. *Clin Chem* 2001; 47:2023-8.
- (3) Arepally G, Cines DB: Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmun Rev* 2002; 1:125-132
- (4) Bottaro G, Volta U, Spina M, Rotolo N, Sciacca A, Musumeci S: Antibody pattern in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:559-562
- (5) Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G: Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000; 356:1494-1495
- (6) Caspary WF: Gluten hypersensitivity - are sprue/ceeliac disease only the tip of iceberg? *Gastroenterol* 1993; 31:493-495

- (7) Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Ventura A: Celiac disease and selective IgA deficiency. *J Pediatr* 1997; 131:306-308
- (8) Cataldo F, Ventura A, Lazzari R, Balli F, Nassimbeni G, Marino V: Antiendomysium antibodies and coeliac disease: solved and unsolved questions. An Italian multicentre study. *Acta Paediatr* 1995; 84:1125-1131
- (9) Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, de Renzo A, Carella AM et al: Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *J Amer Med Assoc* 2002; 287:1413-1419
- (10) Catassi C, Fanciulli G, D'Apello AR, El Asmar R, Rondina C, Fabian E, Bearzi I, Coppa GV: Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:732-736
- (11) Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL: Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-203
- (12) Chin RL, Sanders HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, Latov N: Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60:1581-1585
- (13) Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A: Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215-1218
- (14) Cooper GS, Stroehla BC: The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003; 2:119-125
- (15) Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, Torchio P, Valentini RA, Galatola G, Quagliano D, Gasbarrini G, di Orio F: Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 1994; 35:771-775
- (16) Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al.: Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:356-361
- (17) Cronin CC, Shanahan F: Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997; 349:1096-1097
- (18) Dickey W, McMilan SA, Hughes DF: Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative coeliac diseases. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:511-514
- (19) Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797-801
- (20) Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D: Pathomechanisms in celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132:98-108
- (21) Fasano A, Catassi C: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120:636-651
- (22) Fasano A, Not T, Wang M, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE: Zonulin: a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 358:1518-1519
- (23) Ferreira M, Lloyd SD, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P: Endomysial antibody: is it the best screening test for celiac disease? *Gut* 1992; 33:1633-1637
- (24) Freitag T, Schulze-Koops H, Niedobitek G, Melino G, Schuppan D: The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. *Autoimmun Rev* 2004; 3:13 -20
- (25) Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G: Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105:2611-2618
- (26) Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, Grunewald RA, Not T, Sanders DS, Simpson JE, Tongiorgi E, Williamson CA, Woodroffe NM: The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002;58:1221-1226
- (27) Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grunewald RA: Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1221-1224

**38 Karsten Conrad, Jobst Henker**

- (69) Ventura A, Magazzu G, Greco L: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297-303
- (70) Ventura E, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T: Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J. Pediatr* 2000; 137:263-265
- (71) Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, et al: Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:571-574
- (72) Walker Smith J: Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch D Child* 1990; 65:1526-1540
- (73) Lerner A, Blank M, Shoenfeld Y: Celiac disease and autoimmunity. *Isr J Med Sci* 1990; 32:33-36