

Geschichte der Zöliakie

J. Henker

Die Zöliakie ist eine Erkrankung mit vielen Facetten, die alle Altersgruppen und beide Geschlechter betrifft und sich in jedem Alter manifestieren kann. Die Prävalenz beträgt in unseren Breiten etwa ein Prozent. Die lebenslang bestehende Enteropathie ist eine autoimmunologisch bedingte Erkrankung mit Systemcharakter. Ausgelöst wird die Erkrankung durch das Klebereiweiß Gluten unserer heimischen Getreidesorten Weizen, Roggen und Gerste bei genetisch prädisponierten Personen. Die genetische Disposition besteht in der nahezu hundertprozentigen Positivität der Zöliakiepatienten für die genetischen Marker HLA-DQ2 und -DQ8.

Die Deutsche Zöliakiegesellschaft (DZG) feiert in diesem Jahr ihr 50-jähriges Jubiläum. Die DZG wurde am 29. Oktober 1974 im Hörsaal des Stuttgarter Olga-Hospitals mit Unterstützung der Kindergastroenterologen Prof. Dr. med. Dr. h.c. David H. Shmerling (1928 – 2020), Zürich/Schweiz (Abb. 1), und dem damaligen Chefarzt der Kindergastroenterologie im Olga-Hospital Dr. med. Heiner Brunner (1927 – 2015) (Abb. 2) gegründet.

Die Ziele der neugegründeten Gesellschaft waren, „gesundheitliche, erzieherische, berufliche, soziale und wirtschaftliche Hilfe“ für die Betroffenen zu leisten. Das Motto der Gründungsväter lautete „Hilfe zur Selbsthilfe“. Mittlerweile zählt die DZG rund 40.000 Mitglieder. Das 50-jährige Jubiläum der DZG gibt Anlass, die Geschichte der Zöliakie darzustellen.

Terminologie

Der Name Zöliakie [franz: maladie coéliquaque, engl.: c(o)eliac disease] leitet sich



Abb. 1: Prof. Dr. med. Dr. h.c. David H. Shmerling (1928 – 2020)

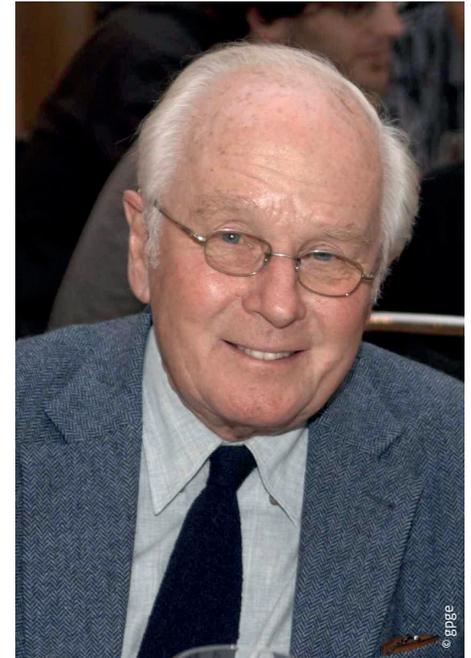


Abb. 2: Dr. med. Heiner Brunner (1927 – 2015)

vom altgriechischen κοιλία koilia, deutsch „Bauch“, „Unterleib“, im erweiterten Sinn Bauchkrankheit (von κοίλος koilos, deutsch „hohl“) ab und geht auf Aretaeus von Kappadokien zurück, der im 2. Jahrhundert n. Chr. im vierten seiner acht Medizinbücher einen an Verdauungsstörung Leidenden als „koiliakos“ (griech.: koiliakos, lat.: coeliacus) bezeichnete [1, 2]. Aretaeus nahm an, dass diese Erkrankung nur bei Erwachsenen auftritt.

Ab dem 17. Jahrhundert wurde für diese Verdauungsstörung auch der Name „Sprue“ verwendet, der auf den Holländer Vincentius Ketelaer zurückgeht, der bei Patienten mit Darmbeschwerden bläschen- beziehungsweise schwammartige Veränderungen im Mund beobachtete (niederl.: sprouw = Bläschen, Aphthe). Natürlich können Bauchbeschwerden und Mundaphthen auch bei einem Patienten mit Morbus Crohn bestehen.

Da das auslösende Agens der Zöliakie das Klebereiweiß Gluten unserer heimischen Getreidearten Weizen, Gerste und Roggen ist, wird sie zuweilen auch glutensensitive Enteropathie genannt. Damit wird gleichzeitig darauf hingewiesen, dass die geschädigte und damit funktionsgeminderte Dünndarmschleimhaut die Ursache für die Symptomatik beim Zöliakiekranken ist.

Klinische Symptomatik

1888 beschrieb der Engländer Sir Samuel Gee detailliert die Symptomatik der Zöliakie („coeliac affection“): Lockere, nicht geformte, wässrige, stinkende Stühle, Hautblässe und anderes. Gee beobachtete auch richtig, dass alle Altersgruppen von der Erkrankung betroffen sein können. Er postulierte richtig, dass die Erkrankung diätetisch zu behandeln sei und empfahl unter anderem Haferbrei.

In seinem Buch „On Infantilism from Chronic Intestinal Infection. Macmillan,

New York, 1908", war der US-amerikanische Mediziner und Pathologe Christian Archibald Herter (1865 – 1910) der Meinung, dass die Bauchbeschwerden beim Zöliakiepatienten durch ein „overgrowth of intestinal flora“ bedingt seien; vor allem durch *Bacillus bifidus* und *Bacillus infantilis*. Der Berliner Kinderarzt Prof. Dr. med. Otto Heubner (1843 – 1926) sprach von intestinalem Infantilismus (Berlin, 1909). Eine Zeitschrift wurde deshalb auch von „Gee-Herter-Heubnerscher“ Erkrankung gesprochen. Otto Heubners letzte Ruhestätte befindet sich übrigens auf dem Urnenhain in Dresden-Tolkewitz.

Für Erwachsene mit chronischen Verdauungsstörungen gebrauchte man lange Zeit die Bezeichnung „Sprue“. Man war der Meinung, dass es sich bei der Sprue der Erwachsenen und der Zöliakie der Kinder um zwei verschiedene Erkrankungen handelt. Diesbezüglich bemerkenswert ist eine Publikation von Rietschel aus dem Jahr 1938: Zur Pathogenese und Therapie der Sprue – insbesondere der Sprue des Kindes [Coeliakie] (Gee-Herter-Heubnersche Erkrankung). *DMW* 1938; 64:73-78. Eine ärztliche Expertengruppe der DZG hat in einer Stellungnahme 2005 sowohl die Verlaufsformen der Zöliakie definiert als auch empfohlen, den Begriff „Sprue“ nicht mehr zu verwenden [4].

1936 hat Guido Fanconi von der Universität Zürich den Begriff „Zystische Pankreasfibromatose“ eingeführt und dieses Krankheitsbild von anderen ähnlichen Erkrankungen, so auch von der Zöliakie, differenziert [5].

Entdeckung des Glutens als Schadstoff

Durch seine akribischen Beobachtungen konnte Willem-Karel Dicke (1905 – 1962) das heimische Getreide als Ursache der Zöliakie ausmachen. Im „Hungerwinter“ 1944/1945 beobachtete Dicke bei den Patienten mit „Gee-Herter-Syndrom“ durch den Mangel an Zerealien eine Besserung ihrer Beschwerden. In seiner Dissertation von 1950 veröffentlichte er eine klinische Studie, in der er den Fall eines 1935 geborenen Knaben beschrieb und dessen Körperwachstum mit den Phasen des Klinikaufenthaltes ab 1936 in Beziehung setzte, während denen der Knabe eine getreidefreie Diät erhielt [6, 7].

Zusammen mit J. H. van de Kamer und H. A. Weyers analysierte Dicke die alkohollösliche Fraktion Gliadin (α , β , γ , ω) des Glutens als schädlichen Bestandteil des Weizens [8]. Dieses Prolamin ist im Roggen das Secalin und in der Gerste das Hordein. Auch in den nicht schädlichen Getreidearten sind Gliadine enthalten: im Hafer Avenin, im Reis

Oryzanin, im Mais Zein und in der Hirse/Sorghum Kafirine.

Histologie und Dünndarmbiosie

Ende des 19. Jahrhunderts wurden Anomalitäten der Dünndarmschleimhaut bei verstorbenen „Zöliakiepatienten“ beschrieben, die aber als autolytisch bedingt gewertet wurden. T. H. E. Thaysen beschreibt 1932 in seinem Aufsatz „Non-Tropical Sprue. Oxford University Press, London“, dass die Dünndarmmukosa bei der „Non-Tropical Sprue“ normal sei und Veränderungen postmortal entstanden seien. Er hat jedoch nur je einen Fall von Sprue und idiopathischer Steatorrhoe beschrieben. Auch D. Adelsberg et al. (1947) waren der Meinung, dass Dünndarmschleimhautveränderungen bei der „Sprue“ postmortal entstanden seien [9].

1954 konstatierte Paulley, dass selten Biopsate von frischem Gewebe untersucht wurden und die Veränderungen am Jejunum bei Verstorbenen sicherlich post mortem entstanden seien. Er beschreibt allerdings bei intraoperativ entnommener Dünndarmschleimhaut Zottenschwund und Kryptenhyperplasie und die Normalisierung der Mukosa nach glutenfreier Diät [10].

Es bestand der unbedingte Wunsch zur Untersuchung von vitalem Dünndarmgewebe, gewonnen durch Biopsien.

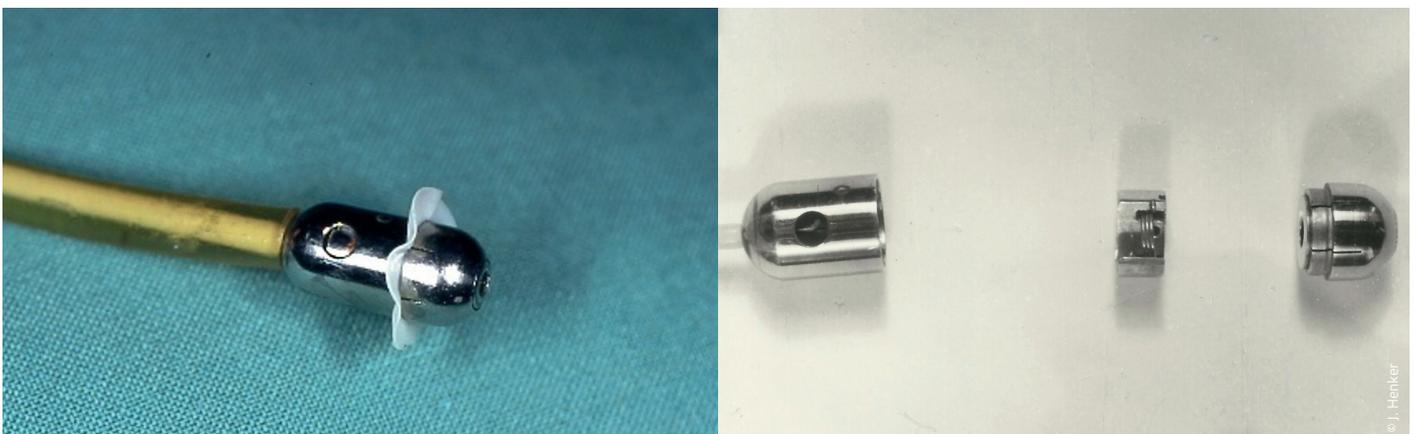


Abb. 3: Pädiatrische Watsonkapsel zur Dünndarmsaugbiopsie

Unabhängig voneinander führten 1955 M. Royer et al. in Argentinien [11] und M. Shiner in London die erste Dünndarmbiopsie durch [12, 13].

Das Biopsie-Gerät von Shiner war nicht sehr komfortabel für den Patienten. Etwas besser war diesbezüglich die 1957 von Leutnant Colonel W. H. Crosby und H. W. Kugler entwickelte sogenannte Crosby-Kugler-Kapsel (auch nur Crosby-Kapsel genannt) [14].

Deutlich verträglicher war die Dünndarmschleimhautentnahme für die Patienten mit der sogenannten Pädiatrischen Watsonkapsel, die etwa ab Anfang der 1960er Jahre circa zwei Jahrzehnte in Gebrauch war (Abb. 3). In der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden wurde die erste Dünndarmsaugbiopsie am 1. November 1970 durchgeführt.

Die Biopsiekapsel sollte idealerweise an der Flexura duodeno-jejunalis platziert sein. Jedes Dünndarm-Biopsat sollte auch bei der heutzutage mittels einer Gastro-Duodenoskopie entnommenen Schleimhautprobe stereomikroskopisch untersucht werden, um sofort eine Verdachtsdiagnose zu stellen.

David H. Shmerling hat sich besonders verdient gemacht um die Differenzierung der stereomikroskopischen Beurteilung der Dünndarm-Biopsate.

Die histologische Beurteilung der Biopsate erfolgt bis heute nach den Kriterien von M. N. Marsh [15] und G. Oberhuber [16]:

- Typ 0 völlig normale Mukosa
- Typ I (infiltrativer Typ): Vermehrung der Zahl intraepithelialer Lymphozyten (> 40 IEL/100 Epithelzellen)
- Typ II (hyperplastischer Typ): Kryptenhyperplasie, schlanke hohe Zotten
- Typ III (destruktiver Typ):
- Typ IIIa Kryptenhyperplasie, milde (parzielle) Zottenatrophie
- Typ IIIb Kryptenhyperplasie, hochgradige (subtotale) Zottenatrophie

Typ IIIc Kryptenhyperplasie, totale Zottenatrophie

Typ IV (hypoplastischer Typ): totale Zottenatrophie ohne Kryptenhyperplasie

Die sichere Diagnosestellung erfolgte anfangs mit drei Biopsien:

1. Dünndarmbiopsie zum Nachweis der Zottenatrophie, glutenfreie Ernährung für mindestens zwölf Monate
2. Dünndarmbiopsie zum Nachweis der Mukosanormalisierung, Glutenbelastung über etwa drei Monate
3. Dünndarmbiopsie zum Nachweis des erneuten Mukosaschadens.

Zöliakie-Antikörperbestimmung

1957 erfolgte die Erstbeschreibung der Gliadinantikörper (AGA) durch E. Berger aus Basel; meist im ELISA-Verfahren (Enzyme linked immuno sorbent assay). Die Sensitivität lag bei 31 bis 100 Prozent und die Spezifität bei 85 bis 100 Prozent. Etwa fünf Prozent der deutschen Bevölkerung ist AGA-positiv, ohne dass sich eine Zöliakie entwickelt [17]. P. P. Seah et al. beschrieben 1971 Retikulinantikörper für die Diagnostik der

Zöliakie. Der Subtyp (R1-ARA) zeigte Kreuzreaktionen mit menschlichem Gewebe, die sich als charakteristisch für die Zöliakie und die Dermatitis herpetiformis erwiesen [18]. Heute besitzt der Test zwar eine hohe Spezifität, aber nur geringe Sensitivität, sodass er nicht mehr verwendet wird.

Die Anti-endomysialen Antikörper (EmA) wurden von T. P. Chorzelski et al. 1983 erstmals beschrieben als hochspezifische IgA-Antikörper im Serum von Patienten mit Dermatitis herpetiformis Dühring und Zöliakie [19]. Die EmA (IgA- und IgG-Klasse-AK) werden in der Duodenalmukosa gebildet, das Auto-Antigen ist die Gewebstransglutaminase. Nachgewiesen wird der Antikörper mittels indirekter Immunfluoreszenzmethode.

1997 ist von der Arbeitsgruppe um W. Dieterich und D. Schuppan die Gewebstransglutaminase (tTG) als das Haupt-Autoantigen der anti-endomysialen Antikörper identifiziert worden [20, 21]. Diese Entdeckung ist nicht nur für das Verständnis der Pathogenese der Zöli-



Zöliakie ist eine Erkrankung mit vielen Facetten, die alle Altersgruppen und beide Geschlechter betrifft und sich in jedem Alter manifestieren kann.

akie sehr bedeutend, sondern sie hat auch die Entwicklung eines neuartigen Antikörpertestverfahrens möglich gemacht. Dieterich et al. entwickelten einen ELISA-Test (enzyme linked immunosorbent assay) mit tTG aus Meerschweinchenleber zur Messung von anti-tTG IgA-Antikörpern.

Genetik und Pathogenese

1972 wurde das HLA-DQ8 Antigen durch M. Falchuk (USA) [22] und P. L. Stokes (UK) [23] als genetische Basis für die Entstehung einer Zöliakie entdeckt und 1996 das HLA-DQ2 Antigen durch B. H. Johansen [24].

Zur Manifestation der Zöliakie sind bei den betroffenen Patienten folgende Voraussetzungen notwendig:

- HLA-DQ2 oder -DQ8 als genetische Prädisposition,
- Gluten als definierter Auslöser,
- hochsensitive und spezifische Autoantikörper gegen das körpereigene Enzym Gewebetransglutaminase (TG2),

- Pathogenitätsfaktoren: frühe und massive Glutenexposition, Darminfektionen, Medikamente u. a. [25].

Verlaufsformen der Zöliakie

2003 haben R. McLoughlin et al. den sogenannten Zöliakie-Eisberg kreiert [26], der jedoch bald erweitert werden musste.

Aktuell werden folgende Zöliakieformen unterschieden:

Klassische Zöliakie

Nichtklassische Zöliakie

- Atypische (extraintestinal manifestierte) Zöliakie,
- Silente (asymptomatische) Zöliakie,
- Subklinische Zöliakie,
- Latente Zöliakie,
- Potenzielle Zöliakie,
- Refraktäre Zöliakie.

Die Charakteristika dieser einzelnen Zöliakieformen haben wir bereits im „Ärzteblatt Sachsen“, Heft 7/2017 beschrieben [27].

Bei der refraktären Zöliakie Typ II besteht eine hohe Gefahr für die Entwicklung eines T-Zell-Lymphoms [28, 29].

Von der Zöliakie zu unterscheiden sind die vorzugsweise IgE-vermittelte Weizenallergie und die klinisch (ohne biochemische Marker) zu diagnostizierende Glutensensitivität [30].

Es sollte noch erwähnt werden, dass K. R. Gough et al. die Entwicklung einer intestinalen Retikulose als Komplikation einer Zöliakie erstmals beschrieben [31] und G. K. Holmes 1989 auf den Effekt einer glutenfreien Kost bei einer malignen Erkrankung auf dem Boden einer Zöliakie hingewiesen haben [32]. ■

Literatur unter www.slaek.de → Über uns → Presse → Ärzteblatt

Prof. Dr. med. habil. Jobst Henker
E-Mail: Jobst.Henker@uniklinikum-dresden.de

Der Autor ist Ehrenmitglied der DZG