

Zöliakie im Kindesalter

Daniela Brunner, Johannes Spalinger
Pädiatrische Gastroenterologie, Medizinische Universitäts-Kinderklinik Bern
Pädiatrische Klinik, Kinderspital Luzern

Einleitung

Die Zöliakie, auch gluteninduzierte Enteropathie, Glutenunverträglichkeit oder nicht-tropische bzw. einheimische Sprue, ist eine chronische Erkrankung der Dünndarmschleimhaut aufgrund einer Überempfindlichkeit gegen das in vielen Getreidesorten vorkommende Kleberprotein Gluten. Bei genetisch prädisponierten Personen führen glutenhaltige Nahrungsmittel zu einer immunologischen Kaskade, die mit histologischen Veränderungen des Dünndarms und zur Malabsorption mit unterschiedlichen Symptomen führt¹⁾.

Gluten ist das Klebereiweiss von Weizen und verwandten Getreidearten wie Roggen und Gerste. Gluten kommt aber auch in Dinkel, Grünkern, den Urweizenarten Einkorn, Emmer und Kamut sowie Triticale vor.

Der Name Zöliakie wurde vom Wort «koilia» abgeleitet, die bauchige Krankheit (Arataeus von Kappadozien, 2. Jh.v.Chr.).

Pathogenese

Obwohl sich eine primäre genetische Assoziation mit dem HLA-Locus HLA-DQ2 und DQ8 nachweisen lässt, entwickeln nur 2% der Personen mit der entsprechenden HLA-Konstellation eine Zöliakie. Neben dem Gluten als bekannte Trigger ist die Entwicklung einer Zöliakie daher noch von einem derzeit nicht bekannten 2. Trigger abhängig, der die *normal* vorkommende Gewebstransglutaminase aktiviert und so die Antigenität der Gliadinpeptide verstärkt. Die Folge ist eine Aktivierung mononukleärer Zellen in der Lamina propria und die Bildung einer TH1-Lymphozyten-dominierten Immunreaktion, welche mit einer vermehrten Produktion von Interferon- γ und TNF- α einhergeht. Dadurch kommt es zu Zellinfiltration in die Mukosa, Apoptose und zur Entstehung des typischen Bildes der Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie. Ungeachtet detaillierter Kenntnisse über die komplexen pathogenetischen Mechanismen der Zöliakie bleibt

unklar, weshalb trotz genetischer Prädisposition die meisten Menschen einen Toleranzmechanismus entwickeln^{2), 3)}. Verschiedene Studien weisen auf den protektiven Effekt einerseits einer Stilldauer von mindestens 6 Monaten und andererseits der nur allmählichen Einführung glutenhaltiger Nahrungsmittel in die Säuglingsnahrung hin⁴⁾.

Epidemiologie

Die Zöliakie gilt in den westlichen Ländern als die häufigste Erkrankung, die mit einer Malabsorption einhergeht. Während die Krankheit früher v.a. im Kindesalter diagnostiziert wurde, wird die Diagnose heute zunehmend auch im Erwachsenenalter gestellt. Die Prävalenz wird in Europa und in Nordamerika auf 1:100–250 geschätzt⁵⁾. Andere Studien sprechen von einer Prävalenz von 1:500 Menschen⁶⁾. Für die Schweiz sind keine verlässlichen Daten über die Prävalenz bekannt. Rutz et al. fanden bei 2000 asymptomatischen Schülern aus der Ostschweiz in einer Screeningstudie positive Endomysium IgA-Antikörper (EMA) in einer Häufigkeit von 1:132⁷⁾.

Klinisches Bild

Die typischen Manifestationen einer klassischen Zöliakie können sich bereits vor dem zweiten Lebensjahr bzw. 2–4 Monate nach der Einführung von Getreideprodukten zeigen (siehe *Tabelle 1*).

- Durchfall
- Ausladendes Abdomen
- Rezidivierende Bauchschmerzen
- Gedeihstörung
- Müdigkeit
- Inappetenz
- Muskuläre Hypotonie
- Psychomotorische Retardierung mit Misslautigkeit
- Erbrechen

Tabelle 1: Typische Leitsymptome

Ältere Kinder weisen eher oligosymptomatische Formen und atypische Symptome auf (siehe *Tabelle 2*).

- Kleinwuchs
- Anämie
- Obstipation
- Zahnschmelzdefekte
- Aphthen
- Knochen-Gelenksschmerzen
- Verhaltensauffälligkeiten
- Nagelauffälligkeiten
- Cheilitis
- Pubertas tarda
- Alopezie⁸⁾
- Hepatitis (Transaminasenerhöhung)⁹⁾

Tabelle 2: Atypische Symptome

Folgen der Malabsorption sind Eisenmangelanämie, Vitaminmangel, Hypoproteinämie, Hyperparathyreoidismus und selten auch pathologische Frakturen (Osteoporose). Obwohl die Symptome der Zöliakie sehr uneinheitlich sind und die Krankheit als Chämäleon bezeichnet werden kann, wird die Diagnose Zöliakie in den letzten Jahren wegen verbesserter Screeningmethoden häufiger gestellt. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass einige Erkrankungen gehäuft mit einer Zöliakie assoziiert sind (*Tabelle 3*).

- Diabetes mellitus Typ 1
- Autoimmune Thyreoiditis
- Trisomie 21
- Turner-Syndrom
- Selektiver IgA-Mangel
- Zystische Fibrose
- Dermatitis herpetiformis
- Epileptische Anfälle bei occipitalen Verkalkungen
- William's-Syndrom

Tabelle 3: Erkrankungen gehäuft mit Zöliakie assoziiert

Oligosymptomatische Zöliakieformen

Von der typischen Zöliakie werden oligosymptomatische Zöliakieformen unterschieden, die auch als «silente» bzw. «latente» Zöliakie bezeichnet werden: In diesem Zusammenhang spricht man auch vom «Zöliakie-Eisberg», da aufgrund der hohen Prävalenz positiver Antikörper in Screeninguntersuchungen angenommen werden muss,

dass eine Vielzahl von Patienten wegen ihrer atypischen Symptome noch nicht oder nie diagnostiziert werden.

Silente Zöliakie

(klinisch asymptomatische Form, Antikörper nachweisbar, Mukosa verändert)

Klinisch asymptomatische Formen werden meistens bei Screeninguntersuchungen mit Hilfe von Antikörpern im Rahmen von Familienabklärungen oder von Risikogruppen (Diabetes mellitus Typ 1, Down-Syndrom) entdeckt. Die Betroffenen weisen meist keine oder nur ganz diskrete Symptome auf. Histologisch finden sich häufig nur minimale Veränderungen der Mukosa, die nicht zu klinischen Zeichen einer Malabsorption oder zu Ernährungsdefiziten führen. Ein Teil dieser Patienten erfährt aber eine Verbesserung des Wohlbefindens unter einer glutenfreien Diät. Kinder zeigen bessere Schulleistungen, weniger Verhaltensprobleme und sind weniger müde.

Latente Zöliakie

(klinisch asymptomatisch, Antikörper nachweisbar, Mukosa normal)

Bei dieser Form lassen sich unter einer glutenhaltigen Ernährung erhöhte EMA- oder tTG-Antikörper nachweisen und es liegt eine histologisch normale Dünndarmmukosa vor. Zu einem späteren Zeitpunkt können die Betroffenen eine glutensensitive Enteropathie entwickeln. Weshalb sich die Zöliakie bei diesen Personen erst zu einem späteren Zeitpunkt manifestiert ist unklar. Diskutiert wird die protektive Wirkung einer sehr geringen Getreideexposition in Familien mit Zöliakie-betroffenen.

Diagnostik

Wird die Diagnose der Zöliakie vor dem 20. Lebensjahr gestellt, besteht der Anspruch auf IV-Leistungen. In den meisten Kantonen der Schweiz kann für die zusätzlichen Kosten der gliadinfreien Ernährung bei der Steuererklärung ein Abzug geltend gemacht werden.

Die Diagnostik der Zöliakie stützt sich auf vier Säulen¹⁰⁾:

1. Anamnese und klinischer Befund
2. Serologie
3. Dünndarmbiopsie
4. Eindeutiges Ansprechen auf Glutenexklusion *nach* erfolgter Diagnostik

In der Anamnese muss der Beginn mit gliadinhaltiger Beikost genau erfragt und in Beziehung zur klinischen Symptomatik gebracht werden. Wichtig ist es auch, die Symptome der *Tabelle 1 und 2* zu erfragen.

Serologische Diagnostik: Hintergrundinformationen

Serologisch können gegenwärtig die Gliadin IgA-, Gliadin IgG-, Endomysium IgA (EMA-IgA)- und Gewebstransglutaminase IgA-Antikörper (tTG-IgA) bestimmt werden. Dabei sollte immer auch das Gesamt-IgA bestimmt werden, da ein IgA-Mangel bei Zöliakiepatienten gehäuft vorkommt (je nach Studie in 3–11%)^{2), 11)}. Liegt ein IgA-Mangel vor, ist die serologische Diagnostik nicht verwertbar. Während sich die Gliadin IgG-Antikörper durch eine hohe Sensitivität, aber niedrige Spezifität auszeichnen, erweisen sich die Gliadin IgA-Antikörper als sehr spezifischer Marker für das Vorhandensein einer Zöliakie. Gliadin IgG-Antikörper können z.B. bei M. Crohn, bei Kuhmilcheiweissallergie oder auch bei Gesunden falsch-positiv sein¹²⁾.

Die Endomysium IgA-Antikörper werden durch Immunfluoreszenzmikroskopie entweder an Schnitten von Affenösoophagus oder humaner Nabelschnur nachgewiesen. Diese Untersuchung ist untersucherabhängig und erfordert eine grosse Erfahrung. Der Vorteil dieses Markers ist die hohe Spezifität von > 95%¹³⁾. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Spezifität bei Kindern unter 2 Jahren nur bei etwa 80% liegt. In dieser Altersgruppe ist ein negatives Screeningresultat daher nur bedingt aussagekräftig.

1997 wurde das Antigen der EMA, die Gewebstransglutaminase (Tissue- oder tTG) von Dietrich, identifiziert. Es ist das Autoantigen der Zöliakie, gegen welches die diagnostisch bedeutenden Antikörper gebildet werden (tTG-IgA)¹⁴⁾. Diese Antikörper werden mittels ELISA-Technik bestimmt. Die Sensitivität dieser Antikörper liegt zwischen 81–97%, die Spezifität bei 87–99% und ist somit mit den Endomysium IgA vergleichbar^{15)–18)}.

Trotz der hohen Spezifität der serologischen Marker wird dringend empfohlen, die Diagnose sowohl im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter mittels Dünndarmbiopsie zu sichern¹⁰⁾ bzw. eine fachärztliche Beurteilung einzuholen.

Nur eine gut dokumentierte Diagnose rechtfertigt die Durchführung der einschneidenden, lebenslänglichen, gliadinfreien Ernährung. Bei Patienten mit Zöliakie-assoziierten Erkrankungen wird ein serologisches Screening

je nach Klinik in regelmässigen Abständen empfohlen.

Serologische Diagnostik: Praktisches Vorgehen

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Zöliakie empfiehlt sich folgende serologische Screeninguntersuchung:

- Tissue Transglutaminase IgA-Antikörper (tTG-IgA-Antikörper)
- **oder** Endomysium IgA-Antikörper (EMA IgA-Antikörper)
- Totales IgA (Serum)
- Kinder unter 2 Jahre:
 - Gliadin IgG- und Gliadin IgA-Antikörper

Die meisten grösseren Labors führen diese Bestimmungen durch. Bei positivem Antikörperresultat wird dringend abgeraten, eine «ex juvantibus»-Diät zu beginnen, sondern es wird empfohlen, mittels Dünndarmbiopsie die Diagnose zu sichern. Bis zum Zeitpunkt der Biopsie soll die gliadinhaltige Ernährung weitergeführt werden, damit die histologischen Resultate nicht verfälscht werden.

Bei Kindern unter 2 Jahren, bei denen anamnestisch und klinisch der Verdacht einer Zöliakie besteht, empfiehlt es sich, auch bei negativer Serologie eine Dünndarmbiopsie durchzuführen.

Da die Häufigkeit einer Zöliakie bei Verwandten 1. Grades bei 5–10% liegt, kann die Durchführung eines serologischen Screenings auch bei asymptomatischen Familienangehörigen von Zöliakiepatienten gerechtfertigt sein^{10), 12)}.

Behandlung der Zöliakie

Die einzige Behandlung der Zöliakie ist eine strikte lebenslängliche glutenfreie Ernährung. Die Zöliakie gehört zu den wenigen Krankheiten, die ausschliesslich diätetisch behandelt werden können. Dafür ist eine eingehende professionelle diätetische Schulung (Ernährungsberatung) des Patienten und dessen Familie erforderlich.

Das Einhalten einer strikten Diät führt zu einer vollständigen Normalisierung der Dünndarmschleimhaut und verhindert die Spätkomplikationen (z.B. Osteoporose).

Bezüglich der Diät sind alle Getreidearten verboten, die Gluten enthalten (siehe *Tabelle 4*). Neben dem Weglassen glutenhaltiger Getreidearten ist ein besonderes Augenmerk auf versteckte Gliadinspuren zu richten, wie sie in Fertiggerichten, Gewürzen, aber auch Medikamenten zu finden sind.

- Weizen, Gerste, Roggen
- Weizenarten:
 - Dinkel
 - Grünkern
 - Einkorn
 - Emmer
 - Kamut
 - Triticale

Tabelle 4: Glutenhaltige Getreidesorten

Kontroverse Hafer

Methodisch sorgfältig durchgeführte Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass Hafer in geringen Mengen (bis 70 g täglich) und über einen Zeitraum von 6–12 Monaten weder zu einer klinischen Verschlechterung der Symptomatik noch zu immunologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut führten und auch nicht zu einem Anstieg der Antikörpertiter^{20)–22)}. Januinen et al. haben eine Studie publiziert, bei der sie die mit Hafer belasteten Patienten nach 5 Jahren wieder untersucht und keinen negativen Effekt gefunden haben²³⁾. Erwähnenswert ist aber die Tatsache, dass die Studien mit Hafer durchgeführt wurden, der unter speziellen Bedingungen angebaut und verarbeitet wurde, um Kontaminationen mit anderen Getreidearten und damit Gluten zu vermeiden²⁴⁾. Die fehlende Verfügbarkeit von «nichtkontaminiertem» Hafer und die Beobachtungen, dass Patienten mit Zöliakie in Remission sogar noch nach 5–8 Jahren nach Wiedereinführen glutenhaltiger Nahrungsmittel ein Rezidiv entwickeln^{25), 26)}, ist der Grund, weshalb derzeit die Einnahme von Hafer nicht vorbehaltlos empfohlen werden kann.

Verlaufskontrollen

Der Erfolg einer glutenfreien Diät kann serologisch dokumentiert werden. Die verschiedenen Antikörpertiter fallen bei ein gehaltener Diät rasch ab und sollten nach 12–24 Monaten nicht mehr nachweisbar sein.

Glutenbelastung

Eine Glutenbelastung nach erfolgter und gesicherter Diagnose wird nicht mehr empfohlen. In ganz seltenen Fällen, insbesondere nach nicht korrekt gestellter «Erstdiagnose», kann diese unter spezialärztlicher Kontrolle durchgeführt werden.

Komplikationen

Eine strikte glutenfreie Diät ist auch bei motivierten, gut geschulten Patienten schwierig einzuhalten. Die Compliance einer glutenfreien Ernährung korreliert mit den Kenntnissen über die Krankheit²⁷⁾. Die potenziellen nutritiven Komplikationen bei Nichteinhaltung der Diät sind v.a. Malabsorptionsfolgen. Aufgrund neuester Studien ist das Malignomrisiko (intestinales Lymphom) bei Zöliakiepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung teilweise erhöht^{28), 29)}.

Ausblick

Zwar ist zurzeit eine konsequente Diät die einzige Behandlungsmöglichkeit der Zöliakie. Mögliche Ansätze zur Erleichterung der Diät werden aber in der Herstellung von gentechnologisch verändertem Weizen²⁾ oder in der Enzymtherapie (Substitution der Transglutaminase)³⁰⁾ gesucht.

Wie bereits bemerkt, entwickeln nur 2% der Personen mit der entsprechenden HLA-Konstellation eine Zöliakie. Es liegen keine systematischen Studien vor, welche die Bedeutung des HLA-DQ2/DQ8-Status als Screening-Methode untersucht haben. Dennoch könnte diese Untersuchung bei Risikopatienten (Down-Syndrom, Diabetiker, Turner-Syndrom usw.) die Screening-Strategie in Zukunft verändern, indem sich eine Zöliakie bei nicht vorhandenen HLA-DQ2- und DQ8-Marker ausschliessen lässt.

Zusammenfassung

Die Prävalenz der Zöliakie scheint viel höher zu sein als bisher angenommen (Eisberg-Phänomen). Die jährliche Inzidenz in Europa ist in den letzten 40 Jahren von 0,8/100 000 bis auf 9,4/100 000 gestiegen, möglicherweise auch aufgrund verbesserter Screening-Methoden und Erfassung oligosymptomatischer Patienten. Die lebenslängliche glutenfreie Ernährung ist nach wie vor die einzige Therapieform, welche zur Heilung führt und frei von Nebenwirkungen ist.

Bei Verdacht auf Zöliakie stehen gute serologische Screening-Methoden zur Verfügung, zur Diagnosesicherung wird weiterhin die Durchführung der Dünndarmbiopsie empfohlen. Eine professionelle Ernährungsberatung sowie Schulung des Patienten und dessen Familie erhöht die Diätcompliance wesentlich. Durch das Einhalten der Diät kann die Lebensqualität der Zöliakiepatienten er-

heblich verbessert werden, auch wenn die klinischen Symptome unter Glutenbelastung milde waren.

Zum Verständnis der Klinik, zur Interpretation der Serologie und zur Motivation der Patienten für eine lebenslängliche Diät sind für den behandelnden Arzt Kenntnisse zur Pathophysiologie der Zöliakie entscheidend.

Merkmale

- Häufigkeit der Zöliakie wird unterschätzt: Daher an die Möglichkeit einer Zöliakie denken und serologische Diagnostik durchführen
- Bei ungeklärter therapieresistenter Anämie (Eisenmangel), unklarem Kleinwuchs, erhöhten Transaminasen usw. an oligosymptomatische Formen der Zöliakie denken
- IgA-Mangel ist bei Zöliakiepatienten gehäuft, daher totale Serum IgA-Bestimmung bei der Erstdiagnostik
- Tissue Transglutaminase (tTG-IgA) und die Endomysium-Antikörper (EMA-IgA) haben die höchste Spezifität und einen vergleichbaren Aussagewert. Die meisten Labors benützen einen ELISA-Test mit tTG-IgA-Antikörpern. Es ist daher **nicht** notwendig, in der primären Diagnostik die tTG-IgA- und die EMA-IgA-Antikörper zu bestimmen, sondern es genügt, neben IgA- **nur** die tTG-IgA- oder die EMA-IgA-Antikörper zu bestimmen
- Bei Kindern unter 2 Jahren liegt die Spezifität der tTG-IgA- und die EMA-IgA-Antikörper nur bei ca. 80%, daher zusätzliche Bestimmungen von Gliadin IgG – und Gliadin IgA-Antikörpern.
- Antikörper verschwinden nach Einführung einer glutenfreien Ernährung
- Die gliadinfreie Ernährung soll keinesfalls «ex-juvantibus» nur auf der Basis einer Gliadin-Antikörperserologie, sondern erst nach Sicherung der Diagnose mittels Dünndarmbiopsie begonnen werden

Kontroverse

Ist eine Bestätigung der Diagnose mittels Dünndarmbiopsie immer notwendig?

Bei Vorliegen positiver Endomysium und tTG-IgA-Antikörper und entsprechender Klinik kommt häufig die Frage auf, ob eine Dünndarmbiopsie zur Bestätigung der Diagnose notwendig ist? Die hohe Spezifität dieser Antikörper bzw. der Nachweis von 3 Antikörpern (Gliadin-IgG, Gliadin-IgA, tTG-Antikörpern) im Serum lässt in der Tat bei der Mehrheit der

Patienten eine pathologische Schleimhaut vermuten³⁰⁾. Dennoch empfiehlt die Gesellschaft der Kindergastroenterologen der Schweiz (SGPGE), die Gremien der europäischen (ESPGHAN) und nordamerikanischen Gesellschaften (NASPGHAN) für Kindergastroenterologie zur Diagnosesicherung derzeit die Durchführung einer Dünndarmbiopsie. Trotz der sehr hohen Spezifität ist das Stellen einer falschen Diagnose nach wie vor möglich. Zu bedenken ist dabei, dass die Zöliakiebehandlung eine invasive lebenslängliche Diät bedeutet, die gesicherte Diagnose wesentlich zur Diät-Compliance beiträgt und bei fehlendem Ansprechen auf eine Glutenexklusion eine Diagnostik zu einem späteren Zeitpunkt v.a. unter teilweiser Glutenexklusion erschwert ist. Die Diagnostik (mit oder ohne Biopsie) und die initiale Behandlung einer Zöliakie im Kindesalter gehören daher in die Hand eines Kindergastroenterologen.

Referenzen

- 1) Keller KM. Klinische Symptomatik: «Zöliakie, ein Eisberg». Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151: 706–714.
- 2) Zimmer KP. Pathophysiologie der Zöliakie. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151: 698–705.
- 3) Pädiatrische Gastroenterologie. Fortschritte der Medizin 1999; 3: 35–38.
- 4) Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr 2002 May; 75: 914–21.
- 5) Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ et al. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. Pediatrics 2004; 113: 1254–9.
- 6) Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636–51.
- 7) Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. Swiss Med Wkly 2002; 132: 43–7.
- 8) Naveh Y, Rosenthal E, Ben-Arieh Y, Etzioni A. Celiac disease-associated alopecia in childhood. J Pediatr 1999; 134: 362–4.
- 9) Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999; 29: 654–7.
- 10) Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasan A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Piovot M, Seidman EG. NASPGHAN Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1–19.
- 11) Cataldo F, Marino V, Vetnura A et al. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicenter study. Gut 1998; 42: 362–5.
- 12) Buderus S, Lentze MJ. Serologische Diagnostik. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 15: 715–18.
- 13) Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Raymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child. 1991; 66: 941–7.
- 14) Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797–801.
- 15) Tonutti E, Visentini D, Bizzarro N et al. The role of anti-tissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicenter study. J Clin Pathol. 2003; 56: 589–93.
- 16) Stern M. Working Group on Serologic Screening for Celiac Disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31: 513–9.
- 17) Bardella MT, Trovato C, Cesana BM et al. Serological marker for coeliac disease: is it time to change? Dig Liver Dis. 2001; 33: 426–31.
- 18) Reif S, Lerner A. Tissue transglutaminase—the key player in celiac disease: a review. Autoimmun Rev. 2004; 3: 40–5.
- 19) Funda DP, Kaas A, Bock T et al. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15: 323–7.
- 20) Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA et al. A comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease. N Engl J Med 1995; 333: 1033–7.
- 21) Janatuinen EK, Kempainen TA, Pikkarainen PH et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. Gut 2000; 46: 327–31.
- 22) Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. Gut 2002; 50: 332–5.
- 23) Srinivasan U, Leonard N, Jones E et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. BMJ 1996; 313: 1300–01.
- 24) Leiss O. Glutenfreie Ernährung bei Zöliakie: Ist Hafer erlaubt? Aktuell Ernähr Med 2003; 28: 385–95.
- 25) Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2001; 74: 137–40.
- 26) Shmerling DH, Franckx J. Childhood celiac disease: a long-term analysis of relapses in 91 patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986; 5: 565–9.
- 27) Ljungman G, Myrdal U. Compliance in teenagers with coeliac disease – a Swedish follow-up study. Acta Paediatr. 1993; 82: 235–8.
- 28) Askling J, Linet M, Gridley G et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology 2002; 123: 1428–35.
- 29) Catassi C, Fabiani E, Corrao G et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002; 287: 1413–9.
- 30) Shan L, Molberg O, Parrot I et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 2002; 297: 2275–9.
- 31) Hadziselimovic F, Bürgin-Wolff A. Coeliac disease. Lancet. 1998; 351: 62–3.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. J. Spalinger
Pädiatrische Gastroenterologie
Kinderspital Luzern
6000 Luzern 16
johannes.spalinger@ksl.ch