

Chamäleon der Medizin

Die 100 Symptome der Zöliakie

Es gibt kein klinisches Bild (z.B. Adipositas oder Obstipation), welches per se eine Zöliakie ausschliessen lässt, so kann die Erkrankung oligosymptomatisch mit typischen oder atypischen Symptomen auftreten und wird nicht zu Unrecht als Chamäleon der Medizin bezeichnet. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich die Zöliakie als Multiorgan-befallende Autoimmunerkrankung mit entsprechender Zahl verschiedener Symptome. Im folgenden Artikel werden die wichtigsten gastrointestinalen und extraintestinalen Symptome bei Erwachsenen vorgestellt, sowie mögliche Komplikationen und Fragen zur Glutenbelastung bei unklaren Situationen beantwortet.

Viele Zöliakie-Patienten schildern Beschwerden, die nicht direkt an eine gastrointestinale Erkrankung denken lassen. Eine relevante Anzahl Betroffener zeigt (noch) keine Symptome, da der nicht befallene Teil des Dünndarms noch genügend Nährstoffe aufnehmen kann.

Klassische Zöliakie

Die klassische oder symptomatische Zöliakie weist Zeichen einer Malabsorption auf, diese Patienten sind einem erhöhten Risiko für Zöliakie-typische Komplikationen ausgesetzt.

Während Kinder sehr deutliche Symptome einer Zöliakie haben, zumeist typische gastrointestinale Beschwerden oder Gedeihstörungen (Tab. 1), haben Jugendliche und Erwachsene weniger ausgeprägte und diffuse Symptome, hierzu gehören chronische Müdigkeit und allgemeines Krankheitsempfinden, Kraftlosigkeit, trockene Haut und Nervosität (Tab. 2). Durch die zunehmende Zahl von Patienten



Diana Studerus
Basel



Dr. med. Roger M. Wanner
Männedorf

mit atypischen Symptomen bei Diagnosestellung, kommt es mitunter zu einer erheblichen Diagnoseverzögerung der Zöliakie (1). Kürzlich erhobene Daten bei 1700 Zöliakiebetroffenen in der Schweiz zeigen, dass eine Diagnoseverzögerung von 87 resp. 24 Monaten (Durchschnitt/Median, IQR 5-96) besteht. Klar erkenntlich in der Befragung war dabei der Unterschied zwischen Frauen und Männern: Bei Frauen wurde eine Verzögerung von 93/24 Monaten (Durchschnitt/Median) festgestellt und bei Männern von 60/12 Monaten (Durchschnitt/Median). Dabei war diese Verzögerung massgeblich durch einen «doctor's delay» geschuldet, welcher ebenso signifikant höher ausfällt bei Frauen als bei Männern. Weibliche Patienten werden vor der Zöliakiediagnose häufiger mit Reizdarm-Syndrom diagnostiziert als Männer (16.7 vs. 10.5%, $p=0.004$), was sich auch in einer signifikanten Diagnoseverzögerung bemerkbar macht, (Durchschnitt / Median 141.8/81.5 vs. 74.5/18 Monate, $p < 0.001$). Schliesslich war die Diagnoseverzögerung auch signifikant höher bei PatientInnen, die nach dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wurden (median 46.5 vs. 12 Monate), was den Schluss zulässt, dass gerade erwachsene Frauen mit IBS-Problematik die Patientengruppe darstellt, welche am häufigsten unterdiagnostiziert ist. Die Diagnoseverzögerung führt nicht nur zu Komplikationen sondern auch einer Einschränkung der Lebensqualität (Tab. 3) (2).

Gastrointestinale Symptomatik

Die gastrointestinalen Beschwerden der Zöliakie führen am häufigsten zur Diagnose. Klassische Symptome bei Erwachsenen sind Durchfall, Blähungen, Bauchschmerzen und Nausea. Bei rund der Hälfte der Patienten kann nach 3 Jahren glutenfreier Ernährung (GFD) eine deutliche Verbesserung der Symptome festgestellt werden, wobei vor allem die Bauchschmerzen, Blähungen und Nausea sich praktisch normalisieren (3, 4).

Eine Laktose-Intoleranz zeigt sich bei 39% der Patienten und verbessert sich unter einer GFD deutlich auf 13% (was der bekannten Prävalenz in der Normalpopulation entspricht), das sich die Syn-

TAB. 1	Zöliakie des Kindes
Typische Symptome bei Kindern	
	Wachstumsstörungen
	Chronische Diarrhoe
	Obstipation
	Blähungen
	Bauchschmerzen
	Müdigkeit
	Reizbarkeit
	Pubertas tarda
	Amenorrhoe
	Zahnschäden

TAB. 2	Zöliakie des Erwachsenen
Die häufigsten Symptome bei Erwachsenen	
Schlecht therapierbare Eisenmangelanämie	5–15%
Infertilität	4%
Diarrhoe	18–47%
Gewichtsverlust	34%
Abdominelle Schmerzen	18–28%
Knochenschmerzen	19%
Übelkeit	30%
Angststörungen	15%
Obstipation	13%
Hypoproteinämie, Ödeme	15%
Osteopenie	40%

these der milchzuckerspaltenden Enzyme an den Spitzen der Villi mit der Regenerierung der Dünndarmschleimhaut verbessert, resp. normalisiert. Ein tiefer Body Mass Index liegt nur bei ca. 5% der neudiagnostizierten Patienten vor.

Malabsorptions-Beschwerden

Eisenmangel-Anämie

Die Eisenmangelanämie ist das bekannte Zeichen der Zöliakie und kann auch ohne typische gastrointestinale Beschwerden auftreten. Die duodenale Schleimhautatrophie führt zu einer verminderten Resorptionsfläche für die Eisen (5). Innerhalb eines Jahres kommt es unter strikter GFD zu einer Heilung der Anämie durch Normalisierung der histologischen Veränderungen der Mukosa und damit zu einer Normalisierung der resorptiven Fläche (6).

Osteoporose

Bei Diagnose-Stellung findet sich vor allem bei Erwachsenen Zöliakie-Patienten eine Osteopenie (37%) oder Osteoporose (21%), welche sich bereits nach einem Jahr unter GFD leicht verbessert. Die Prävalenz einer Zöliakie liegt bei Osteoporose-Patienten bei ca. 3,4% (7,8.) Die verminderte Calcium-Resorption führt zu tiefen Calcium- und Vitamin-D3-Spiegeln und die chronische Entzündung durch proinflammatorische Zytokine zu einem Remodeling und Stimulation der Knochen-Resorption.

Dermatologische Beschwerden

Die Dermatitis herpetiformis Dühring ist eine Sonderform der Zöliakie mit hauptsächlichlicher Manifestation der Haut mit stark juckendem papulovesikulärem Hautausschlag. Sie ist die einzige extraintestinale Erkrankung, die pathognomonisch für eine Zöliakie steht. Ältere Daten aus Schweden und UK zeigen eine Prävalenz von 11,5–19,6 pro 100 000 Einwohnern. Nur bei jedem zehnten Patienten sind auch gastrointestinale Beschwerden vorhanden. Es wird jedoch empfohlen, besonders auch zur Diagnostik und Beurteilung der Dünndarmschädigung eine gastroenterologische Betreuung anzubieten (9). Weitere dermatologische Erkrankungen sind mit der Zöliakie assoziiert und verbessern sich teilweise unter einer GFD: Alopecia areata, Urtikaria, atopische Dermatitis sowie Psoriasis, chronisch ulzerative Stomatitis (10).

Weitere Erscheinungsformen und Komplikationen

Autoimmunerkrankungen

Als Autoimmunerkrankung tritt die Zöliakie manchmal neben andern Erkrankungen auf (Tab. 4). Die häufigste begleitende Erkrankung ist der Diabetes mellitus Typ 1, wo ca. 5% der Zöliakie-Betroffenen an einem Diabetes mellitus Typ 1 leiden, und umgekehrt auch bis 15% dieser Diabetiker seropositiv und ca. 5% eine manifeste Zöliakie haben. Unabhängig von gastrointestinalen Symptomen sollten Patienten mit einer Autoimmunerkrankung auf eine Zöliakie getestet werden. Ein initial negativer Test sollte gelegentlich wiederholt werden.

In einer serologischen Testung von Patienten mit M. Basedow konnte eine Zöliakie-Prävalenz von 4,5% versus 0,9% in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (11). Andererseits wurde in einer Kohorte von 67 pädiatrischen Zöliakie-Patienten nach 3 Jahren bei 18,4% Schilddrüsenantikörper festgestellt, insgesamt entwickelten im Beobachtungszeitraum 3/67 Patienten eine manifeste Hypothyreose, wobei die Dauer der GFD keinen Einfluss zu haben scheint (12).

Hepatobiliäre Erkrankungen

Rund 40 Prozent der Zöliakie-Patienten weisen bei Diagnosestellung erhöhte Transaminasen auf (13). Bei den meisten Patienten konnte nach rund 2 Jahren einer GFD eine Normalisierung der Leberwerte festgestellt werden. Es gibt gute Studien, in denen eine

TAB. 3 Häufige Komplikationen	
Malabsorption (mikrozytäre Anämie)	
Somatische und psychosoziale Retardierung	
Infertilität	
Osteoporose	
Diabetes mellitus Typ 1	
Autoimmunthyroiditis	
Malignome (enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom)	

TAB. 4 Zöliakie-assoziierte Autoimmunerkrankungen	
Diabetes mellitus Typ 1	Williams Syndrome
Hashimoto Thyroiditis	Morbus Sjögren
Turner Syndrom	Morbus Basedow

erhöhte Assoziation einer primär biliären Zirrhose (PBC) und einer Autoimmunhepatitis (AIH) mit Zöliakie beschrieben werden, wohingegen für die primär sklerosierende Cholangitis keine Häufung vorkommt. Die Prävalenz von einer Zöliakie bei PBC- und AIH Patienten liegt bei 1,3 - 7% (14).

Psychische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen und Symptome gehören zu den meist unterschätzten extraintestinalen Manifestationen der Zöliakie. Am häufigsten treten Angsterkrankungen und Stimmungsschwankungen auf. Zöliakie-Patientinnen haben ein Risiko von 15,4% im Vergleich zu 5,7% der Kontrollgruppe an einer Angststörung zu erkranken (15). Einzelne ältere Studien wiesen nach, dass sich unter der GFD bereits nach einem Jahr Angststörungen merklich verbesserten (16). Depressionen kommen zwar vor, scheinen jedoch nicht häufiger aufzutreten als in der Normalpopulation.

Kopfschmerzen

In mehreren Studien wird bei Kopfschmerzpatienten eine Zöliakie-Prävalenz von bis zu 24% angegeben, wobei ein grosser Teil der Betroffenen auch eine Verbesserung der Symptome unter einer GFD hatten. Andererseits beschreiben bis zu einem Drittel der Zöliakie-Betroffenen auch unter Kopfschmerzen zu leiden, verglichen mit 14% in der Normalbevölkerung (17).

Neurologische Erkrankungen

Selten präsentiert sich eine Zöliakie initial durch neurologische Symptome, am häufigsten ist eine cerebelläre Ataxie und eine periphere Neuropathie. Diese können auch im späteren Krankheitsverlauf manifest werden. Andererseits sollte bei Neuropathien ohne geklärte Diagnose an eine Zöliakie gedacht und entsprechende Abklärungen vorgenommen werden.

Als Zeichen einer peripheren Neuropathie treten typischerweise Symptome wie Taubheit, schmerzhaftes Brennen in den Armen oder Beinen, selten auch am Oberkörper oder im Gesicht auf. Bis zu 50% der Patienten entwickeln eine periphere Neuropathie, welche aufgrund eines Vitaminmangels entsteht – wobei zu erwähnen ist, dass dies nur bei ausgeprägtem, schwerem Befall des Dünndarms auftritt (Tab. 5). Ein Vitamin B12-Mangel kommt sehr selten vor bei einer unkomplizierten Zöliakie, da die Resorption im distalen Ileum erfolgt. Andere Ursachen für einen Vitamin B12-Mangel bei Zöliakie-Patienten ist eine koexistente Autoimmungastritis. Gelegentlich führt auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz (verminderte Hydrolyse des R-Faktors, was zu einer verminderten intestinalen Aufnahme

TAB. 5 Häufige Vitaminmangelerkrankungen der Zöliakie und deren neurologische Symptome	
Vitamin	assoziierte neurologische Erkrankung
B1	Neuropathie, Ophthalmoplegie, Demenz, cerebelläre Ataxie, Neuritis N. opticus
B6	Neuropathie
B12	Neuropathie, Demenz, cerebelläre Ataxie, Neuritis N. opticus, Myelopathie
E	Neuropathie, Ophthalmoplegie, cerebelläre Ataxie, extrapyramidale Beschwerden, Myelopathie
Niacin	Neuropathie, Demenz, cerebelläre Ataxie, extrapyramidale Beschwerden, Myelopathie
Riboflavin	Ophthalmoplegie

TAB. 6 Zusammenfassung Guidelines zur Glutenbelastung		
Guideline	Glutenmenge	Dauer
Nice (2015)	2 glutenhaltige Mahlzeiten/d	6 Wochen
ACG (2013)	mind. 10 g/d (= 4–5 Scheiben Brot)	6 bis 8 Wochen
ESPGHAN (2012)	15 g/d (= 7–8 Scheiben Brot)	keine Angabe

führt) oder eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms (alterierte Dünndarmmotilität) zum Vitamin B12-Mangel (18).

Bei rund 10 bis 43% der Patienten mit einer cerebellären Ataxie kann eine Zöliakie nachgewiesen werden (Gluten Ataxie). Die Patienten präsentieren sich mit einer Ataxie und Dysarthrie. Ein spontan- und provoziertes Nystagmus kann in rund der Hälfte der Fälle gefunden werden. Extracerebelläre Symptome traten in bis zu 68% auf (verminderte Tiefensensibilität, Blasendysfunktion, reduzierte Muskeleigenreflexe), welche auch elektrophysiologisch nachgewiesen werden können (19). Die Epilepsie ist eine weitere dokumentierte neurologische Manifestation, die Zöliakie-Prävalenz wird bei diesen Patienten zwischen 0,8-6% geschätzt (20).

Infertilität und Fehlgeburten

Infertilität ist bei nicht diagnostizierter Zöliakie ein Thema – sowohl bei Frauen als auch bei Männern! Bei Frauen mit ungeklärter Infertilität war die Prävalenz einer Zöliakie ca. dreimal höher als in der Vergleichsgruppe. Bei Frauen kann eine unbehandelte Zöliakie auch zu Menstruationsstörungen führen oder zu einem früheren Einsatz der Wechseljahre. Die Annahme, dass es bei Zöliakie-Patientinnen vermehrt zu Fehlgeburten kommt, konnte in einer neueren Studie widerlegt werden (21). Bei Männern kann eine Zöliakie durch Dysfunktion der Gonaden und veränderte Spermienmorphologie und -motilität zu Infertilität führen. Es fehlen jedoch grössere Studien zur Prävalenz.

Krebserkrankungen

Das Non-Hodgkin Lymphom hat die grösste Aufmerksamkeit bei Zöliakie-Patienten erfahren. Frühe Berichte sprachen von einem 10-fach erhöhten Risiko. Neuere Studien relativierten dieses Risiko, sodass das absolute Risiko mit ca. 40 pro 100 000 Personenjahren angenommen wird. Das Risiko ist abhängig von der Regeneration der Dünndarmschleimhaut unter einer GFD. In dieser finnischen Registerstudie zeigte sich ein statistischer Anstieg eines Dünndarmkarzinoms um den Faktor 4,29. In Anbetracht der Seltenheit dieser Erkrankung ist das Risiko jedoch vernachlässigbar. Andere Krebsarten kommen bei Zöliakie-Patienten nicht häufiger vor (22).

Glutenbelastung zur Diagnosestellung

Im Zuge des aktuell herrschenden «Free-From Zeitgeistes» kommt es nicht selten vor, dass PatientInnen bereits vor Diagnosestellung eine GFD etablieren und somit eine korrekte Diagnosestellung ver-

hindern. In diesen Fällen kann über eine sogenannte Glutenbelastung nachgedacht werden.

Die Empfehlungen zur praktischen Durchführung einer Exposition mit Gluten sind sehr heterogen und wurden 2013 in einem Review zusammengefasst (23). Aus der Arbeit geht hervor, dass die Reaktion auf die Glutenexposition unterschiedlich ausfällt bei Probanden mit vermuteter oder bereits diagnostizierter Zöliakie: Die klinische Antwort auf Gluten ist bei letzteren deutlich ausgeprägter. Es zeigt aber deutlich, dass nur gerade 50% der bereits diagnostizierten Probanden innerhalb der 6. bis 12. Wochen der Gluten-Reexposition einen Anstieg der zöliakiespezifischen Antikörper hatten. Daher empfiehlt sich bei Erwachsenen Personen mit Verdacht auf Zöliakie eine längere Glutenexposition von mindestens 12 Wochen.

Die in den Studien verwendete Glutenmenge schwankte von 0,2 bis 30 g Gluten pro Tag, was für die praktische Umsetzung wenig hilfreich ist. Auch in den Guidelines der diversen Fachgesellschaften sind konkrete Hinweise zur Glutenbelastung zu finden. Die Empfehlung von ESPGHAN (24) als auch ACG (25) und NICE (26) sind in Tabelle 6 zusammengefasst. In welcher Form Gluten zugeführt werden sollte, wird in den Guidelines nicht näher beschrieben.

Oftmals zeigen Patienten auf Grund der Furcht vor Symptomen auch Widerstand gegenüber der Durchführung einer Belastung und wünschen so geringe Glutenmengen als nur möglich. Zu dieser Frage existiert eine Arbeit, welche sich explizit mit der Reaktion von Patienten mit diagnostizierter Zöliakie auf geringe Mengen Gluten befasst (27). Dort zeigten sich bereits nach 14 Tagen einer minimalen Glutenbelastung (3 g Gluten/d, entsprechend 30 g Brot, ca. 1,5 Scheiben) bei 75% der eingeschlossenen Patienten eindeutige serologische und histologische Veränderungen, die die Diagnose einer Zöliakie zuließen. Bislang ist dies aber die erste Studie in der Art, weswegen deren Ergebnisse noch nicht ausreichend bestätigt sind. Zusammenfassend lassen sich deshalb für Erwachsene mit Verdacht auf Zöliakie folgende Punkte festhalten:

- ▶ Die Glutenbelastung sollte länger als 12 Wochen erfolgen.
- ▶ Die Glutenmenge sollte mindestens 3 besser aber 10 Gramm (1,5 Scheiben bis 4 Scheiben Brot pro Tag) pro Tag betragen.

Diese Empfehlung wird ebenso vom wissenschaftlichen Beirat der IG Zöliakie der Deutschen Schweiz getragen.

Diana Studerus

BSc Ernährungsberaterin SVDE, IG Zöliakie der deutschen Schweiz
Güterstrasse 141, 4053 Basel
diana.studerus@zoeliakie.ch

Dr. med. Roger M. Wanner

Gastroenterologie und Allgemeine Innere Medizin FMH
Ernährungsmedizin in der Gastroenterologie DGVS
r.wanner@spitalmaennedorf.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Bei der phänotypischen Heterogenität, der hohen Prävalenz sowie der effektiven Diagnostik sollte die Zöliakie im klinischen Alltag aller Fachspezialisten einen Stellenwert bei «unklaren Zustandsbildern» haben
- ◆ Eine frühe Diagnose und eine konsequente Therapie verhindern das Auftreten anderer assoziierter Autoimmunerkrankungen und Komplikationen und nehmen merklichen Einfluss auf die Lebensqualität von Betroffenen

Literatur:

1. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Digestive Diseases and Sciences* 2007;52:1087–95.
2. Vavricka SR, Vadasz N, Stotz M et al. Celiac disease diagnosis still significantly delayed – Doctor's but not patients' delay responsive for the increased total delay in women. *Dig Liver Dis* 2016;48:1148–54.
3. Laurikka P, Salmi T, Collin P et al. Gastrointestinal Symptoms in Celiac Disease Patients on a Long-Term Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2016;14:8(7). pii: E429.
4. Murray JA, Tureka W, Beverlee C et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):669-673.
5. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31): 9233–38.
6. Annibale B, Severi C, Chistolini A et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):132-7.
7. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2005;28:165(4):393-9.
8. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A et al. Bone Mineral Density at Diagnosis of Celiac Disease and after 1 Year of Gluten-Free Diet. *Scientific World Journal* Volume. 2014; Article ID 173082, 6 pages
9. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(6): 865–877.
10. Humbert P, Pelletier F, Dreno B et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Derma*. 2006;16(1):4–11.
11. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(3):303-6.
12. Kalyoncu D, Urganci N. Antithyroid antibodies and thyroid function in pediatric patients with celiac disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:276575.
13. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1216-22.
14. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med*. 2008;99(6):595-604.
15. Häuser W, JankeK-H, Klump B et al. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol*. 2010;16(22): 2780–87.
16. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(5):502-6.
17. Dimitrova AK, Ungaro RC, Leibold B et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*. 2013;53(2):344-55.
18. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22(11): 909–911.
19. Bürk K, Bösch S, Müller CA et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*. 2001;124(Pt 5):1013-9.
20. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG et al. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Psychiatr Q*. 2012;83: 91-102.
21. Abdul Sultan A, Tata LJ, Fleming KM et al. Pregnancy complications and adverse birth outcomes among women with celiac disease: a population-based study from England. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1653-61.
22. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1471-7.
23. Bruins MJ. The Clinical Response to Gluten Challenge: A Review of the Literature. *Nutrients* 2013; 5:4614-41.
24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54:136–160
25. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656–676
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Coeliac disease: recognition, assessment and management. 2 September 2015. Download unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng20>
27. Leffler D, Schuppan D, Pallav K et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2012;62:996–1004.