



Nichtallergische Glutensensitivität. Ein umstrittenes Krankheitsbild – oder noch nicht ausreichend erforscht?

Einleitung und Definition

Das Phänomen der Karenz von Weizen oder weizenhaltigen Produkten, die mit Gluten, Gliadin und anderen Weizenproteinen assoziiert werden, ist ein weltweit ansteigendes Verhaltensmuster. In den USA kauft fast jede fünfte Person glutenfreie Produkte; der Verbrauch glutenfreier Produkte stieg um fast 30 % an und viele Personen führen bestimmte gesundheitliche Verbesserungen auf das Meiden von Weizenprodukten zurück, obwohl deren Preis über dem von herkömmlichen Lebensmittelprodukten liegt.

Die etablierten Krankheitsbilder, die durch Weizen und seine Inhaltsstoffe induziert werden können, sind bei prädisponierten Personen die Zöliakie (Autoimmunität) und die immunologisch vermittelten Formen der Weizenallergie ([1–3]; **Abb. 1**). Für diese beiden Erkrankungen sind klare diagnostische, histologische und klinische Kriterien definiert.

Die Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS) ist definiert als ein weizen- oder glutenabhängiges Krankheitsbild, das diesen definierten Kriterien mit autoimmuner (Zöliakie) oder allergischer Genese (Weizen- bzw. Getreideallergie) nicht entspricht. Bei NZGS sind keine Antitransglutaminase-IgA-Anti-

körper oder andere zöliakiespezifische Antikörper unter entsprechender Glutenbelastung nachweisbar. Es findet sich keine zöliakietytische Histologie und auch keine anderen immunologischen Sensibilisierungszeichen, wie positiver Prick-Test oder spezifisches IgE auf Weizen und Gluten, oder eine abnorme weizen- bzw. glutenspezifische Lymphozytenproliferation sind feststellbar (**Abb. 1**; [4–6]). Dennoch können weizen- und gluteninduzierte Krankheits-symptome nach kurzem oder längerem Zeitintervall auftreten, die nach Weizenkarenz wieder verschwinden. Nur durch dokumentierte, am besten verblindete Exposition und anschließender Karenz kann dieses Krankheitsbild als weizen- bzw. gluteninduziert eingestuft werden. Erste Berichte zu dieser Form der Glutensensitivität ohne Zöliakie und Weizenallergie gehen bis in das Jahr 1978 zurück [5–7]. Wichtig ist, dass nach einer bestimmten Karenzzeit eine erneute ärztlich kontrollierte Reexposition erfolgt, um das Krankheitsbild definitiv als persistierend nachzuweisen und einen psychosomatischen Beschwerdekomples auszuschließen.

Klinisches Bild und Symptome

Für Patienten mit NZGS ist typisch, dass sie oft schon vor der definierten

medizinischen Diagnose eine Verbesserung bestimmter Krankheitserscheinungen selbst festgestellt haben, nachdem Weizen und Gluten gemieden wurden. Problematisch dabei ist, dass die Einleitung einer glutenfreien Kost durch den Patienten vor exaktem Ausschluss einer Zöliakie, einer Allergie, eines Reizdarms oder einer Kohlenhydratmalassimilation erfolgte, was den diagnostischen Abklärungsprozess erschwert [4–9]. Die pathophysiologischen Aspekte und die Einordnung des Krankheitsbildes NZGS in das Spektrum der Getreideunverträglichkeiten sind in **Abb. 2** dargestellt. Nachdem für die NZGS keine exakten Positivkriterien (abgesehen von der Provokationstestung) oder bis heute krankheitsspezifische Marker für die Diagnose definiert sind, sind die blau dargestellten Krankheitsentitäten auszuschließen. Die grün dargestellten Mechanismen könnten zur Symptomatologie der NZGS beitragen, sind aber genauso wie osmotische, toxische oder metabolische Effekte der zahlreichen Getreideinhaltsstoffe (rot dargestellt) in der Pathogenese der NZGS nicht exakt erforscht.

Die typischen Symptome einer NZGS können intestinaler und extraintestinaler Natur sein und sind in **Abb. 3** aufgelistet [4–6, 10, 11]. Die Symptome treten in der Regel meist nicht alle zusammenhängend auf, sondern eher einzeln, sind sprung-

1. Immunologisch vermittelte Mechanismen**A) Zöliakie** – Prolamine(Gliadinpeptide) –Transglutaminase-IgA-Akoder andere zöliakiespezifische Ak; HLA-DQ2 oder -DQ8

- systemischer Nachweis (**seropositiv**)
- lokaler intestinaler Nachweis (**seronegativ**)

B) Nahrungsmittelallergie gegenüber Weizen oder anderen Getreidesorten

- systemischer Nachweis (**seropositiv**)
- lokaler intestinaler Nachweis (**seronegativ**)

Typ I – z.B. Weizenmehl, Gluten, Gliadine (α -, β -, γ - oder ω -5 Gliadin, auch WDEIA), (dd Weizenpollen)

Cave: unter Karenz auch z.B. andere Allergene (dd Glutensersatz, z.B. Lupinenmehl, Mais)

Typ IV – z.B. Weizenmehl, andere Allergene, (dd Weizenpollen)

Sonderfall - Kontaminationsallergie bei Getreiden (Weizen) durch Beimengungen wie Milben, Schimmelpilze etc.

2. Nichtimmunologisch vermittelte Mechanismen**A) Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität bzw. Glutenintoleranz** – Keine Transglutaminase-IgA-Ak oder andere

zöliakiespezifische Ak; sog. Glutensensitivität *ohne* Zöliakie, *ohne* Nahrungsmittelallergie

z.B. intestinale und extraintestinale Symptome (z. B. Anämie, Glutenataxie, Müdigkeit, Myopathie, Reizdarm)

B) Nichtimmunologisch induzierte Abdominalsymptome durch FODMAPs

Frukto-Oligosaccharide & Frukto-Polysaccharide, Galakto-Oligosaccharide oder Polyole

z.B. Reizdarm

C) Weitere differenzialdiagnostisch wichtige Erkrankungen

- Bakterielle Dünndarmüberwucherung, Kohlenhydrat-Malassimilation (Mono-, Dissaccharide, Polyole, FODMAPs)
- Mikroskopische Enterokolitiden
- Neuropsychiatrische und psychosomatische Erkrankungen, Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie

Abb. 1 ▲ Differenzialdiagnostisches Krankheitsspektrum bei Getreideunverträglichkeiten und Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS). Bei Personen mit Unverträglichkeitsreaktionen auf Getreideprodukte und/oder Symptomen der Zöliakie kommen nicht nur immunologische, sondern auch nichtimmunologische Mechanismen vor [1–4, 18]. Diese müssen zur Differenzierung gegenüber Nahrungsmittelallergien und der Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität unterschieden werden. Gerade wenn die unter den immunologischen Mechanismen aufgeführten Diagnostik- und Krankheitskriterien nicht vorliegen, sind die Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität, nichtimmunologische Intoleranzen durch FODMAPs (fermentable oligo-di- and monosaccharides and polyols) und verschiedene andere Grunderkrankungen (z. B. Reizdarm, mikroskopische Enterokolitiden, neuropsychiatrische und psychosomatische Grunderkrankungen) abzugrenzen. Im Einzelfall ist beim Wiederauftreten von Symptomen nach glutenfreier Diät bei Zöliakie- und Nahrungsmittelallergiepateinten auch nach neu erworbenen Sensibilisierungen gegenüber den Ersatzlebensmitteln zu suchen (z. B. Lupinenmehl). Bei Hypo- und Achlorhydrie sowie unter Protonenpumpenhemmertherapie können selten auch verschluckte Weizen- und Getreidepollen oder kontaminierende Milben bzw. Schimmelpilze zu Dyspepsie, Reizdarmbeschwerden und anderen gastrointestinalen Beschwerden führen [2, 4, 20–23]

haft wechselnd und können dem gastrointestinalen Beschwerdekomples, der Gruppe der Folgekrankheiten oder neuropsychiatrischen Symptomen angehören (Abb. 3). Sie sind oft zunächst unspezifisch und meist nicht einem Krankheitsbild gut zuzuordnen, weshalb die in Abb. 1 und 2 angeführten Differenzialdiagnosen berücksichtigt bzw. ausgeschlossen werden müssen.

Pathophysiologische Ansatzpunkte und Hypothesen

Die exakten Mechanismen der NZGS sind bis heute nicht detailliert bekannt. Im Vordergrund der pathophysiologischen Erkenntnisse stehen derzeit die Veränderungen der Darmpermeabili-

tät, der Wasser- und Elektrolytsekretion in den Darm, die bakterielle Fermentation und die Aktivierung unspezifischer Immunmechanismen [4, 5, 8]. Da Getreideprodukte neben Gluten auch einen hohen Gehalt an Frukto-Oligosacchariden (FOS) und Galakto-Oligosacchariden (GOS) enthalten, kommt diesen nichtproteinhaltigen Komponenten des Weizens besondere Bedeutung zu (Abb. 4), da sie nicht vollständig resorbiert werden können, metabolische Substrate der Darmflora sind und bei prädisponierten Personen zu Gasbildung, Wassersekretion, Verschiebungen der Darmflora etc. führen können. Während dies bei Reizdarmpatienten relativ gut bekannt ist und hier eine Karenz von FOS und GOS zu guten diätetischen

Erfolgen führt, sind diese Effekte bei NZGS noch nicht definitiv gesichert.

Nach Untersuchungen von Schuppan et al. [8] könnten auch die in Getreideprodukten enthaltenen Amylase-Trypsininhibitoren (ATIs) an der Genese der NZGS beteiligt sein, da sie über eine Aktivierung des „toll-like“-Rezeptors 4 (TLR4) eine unspezifische Immunzellaktivierung mit Störung der Darmpermeabilität hervorrufen können. Weitere noch nicht genau geklärte Mechanismen werden beim Weizenlektin-Agglutinin (WGA), den metabolischen Effekten des Weizens (über glykämischen Index und Insulinsekretion) und den direkten oder indirekten mikrobiologischen Effekten des Weizens auf die Darmflora – bei jeweils gegebener

M. Raithel · A. K. Kluger · B. Dietz · U. Hetterich

Nichtallergische Glutensensitivität. Ein umstrittenes Krankheitsbild – oder noch nicht ausreichend erforscht?

Zusammenfassung

Die Karenz gegenüber Weizen, Gluten und anderen Getreideprodukten ist heute ein zunehmendes Phänomen in industrialisierten Ländern. Die diagnostischen Kriterien der Zöliakie, der Weizenmehl- oder anderer Getreideallergien sind klar definiert und nur bei ca. 0,5–2,5 % der Bevölkerung nachweisbar.

Dennoch gibt es einen erheblich größeren Anteil an Menschen, die zumindest subjektiv über deutliche Beschwerde- und Lebensqualitätsbesserungen nach Karenz von Weizen oder Gluten berichten, obwohl die obigen Erkrankungen bei diesen Personen anhand etablierter Kriterien nicht nachzuweisen sind. Das Fehlen dieser klaren autoimmunologischen oder allergologischen

Diagnostikkriterien für eine Weizensensitivität hat bei diesen Populationen zur Definition des Begriffs der Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS) geführt.

Pathophysiologisch werden u. a. nichtimmunologische Mechanismen diskutiert, die zur Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität beitragen. Hierzu gehören die Effekte von Frukto- und Galakto-Oligosacchariden, von Amylase-Trypsininhibitoren (ATIs) oder von Weizenlektinen, welche alle eine Modulation der Darmpermeabilität und/oder eine unspezifische Immun- oder Effektorzellaktivierung am Gastrointestinaltrakt erreichen können. Neben den subjektiv berichteten Änderungen von Krankheitssymptomen, die sowohl intestinale als auch extraintestinale und

neuropsychiatrische Beschwerden betreffen, deuten einige Studien auf eine geringe Reproduzierbarkeit der Beschwerden unter Glutenbelastung hin. Für eine definitive Diagnose der Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität ist deshalb nicht nur eine ärztlich kontrollierte, am besten verblindete Provokation mit Weizen bzw. Gluten erforderlich, sondern auch eine Reexposition des Patienten nach einer bestimmten Karenzphase.

Schlüsselwörter

Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS) · Zöliakie · Nahrungsmittelallergie · Weizen · Reizdarmsyndrom

Non-allergic gluten sensitivity. A controversial disease – or not yet sufficiently explored?

Abstract

The avoidance of wheat, gluten and other cereal products is a growing phenomenon in industrialized countries. The diagnostic criteria of celiac disease and of food allergy to wheat flour and/or other cereals are clearly defined. Only about 0.5–2.5 % of the population are affected from both of these immunological diseases.

Nevertheless, there exists a significantly greater proportion of people reporting at least subjectively significant complaints and quality of life improvements after switching to a wheat- or gluten-free diet. Celiac disease or wheat allergy cannot be detected in these individuals on the basis of established criteria. The absence of clear diagnostic autoimmune or allergic criteria in these wheat sensitive patients has resulted in the description of non-celiac gluten sensitivity.

It is clinically detectable in only very few individuals and may manifest with either

intestinal, extra-intestinal or neurovegetative and psychosomatic symptoms, respectively. However, non-celiac disease gluten sensitivity has to be differentiated critically from irritable bowel syndrome, carbohydrate malassimilation, postinfectious conditions and psychosomatic diseases.

Pathophysiologically, non-celiac disease gluten sensitivity is still poorly characterized; several non-immunological mechanisms are discussed to contribute to non-celiac gluten sensitivity. These include the effects of fructo- and galacto-oligosaccharides, of trypsin inhibitors of amylase, and wheat lectin agglutinins, which may influence or modulate intestinal permeability and/or a non-specific immune or effector cell degranulation within the gastrointestinal tract. In addition, further metabolic effects with direct or indirect influence on the intestinal flora are currently discussed.

In addition to subjectively reported changes in symptoms that may affect variably intestinal, as well as extra-intestinal and/or neuropsychiatric symptoms, some studies suggest that there is little reproducibility of complaints from gluten exposure. For a definitive diagnosis of non-celiac gluten sensitivity, structured (blinded) challenge tests with wheat or gluten are mandatory as well as re-challenge after a defined time of gluten avoidance to establish non-celiac disease gluten sensitivity as a persistent disease entity.

Keywords

Non-celiac disease gluten sensitivity · Celiac disease · Food allergy · Wheat · Irritable bowel syndrome (IBS)

individueller Prädisposition – vermutet [4–6, 8, 9, 13].

Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Getreide-, weizen- bzw. glutenabhängige Krankheitserscheinungen sollten immer zunächst den Ausschluss bzw. Nachweis

der Zöliakie und von Nahrungsmittelallergien anstreben [1, 2, 4]. In **Abb. 1 und 2** sind hierzu die entsprechenden immunologischen Formen aufgelistet und den möglichen nichtimmunologischen Mechanismen gegenübergestellt. Bei negativer Zöliakie- und Allergiediagnostik kann die Diagnose der NZGS gestellt werden, wenn:

1. andere differenzialdiagnostisch überlappende Krankheitsbilder wie Reizdarm, Kohlenhydratmalassimilation, mikroskopische Enterokolitiden (Cave: Medikamente) und die bakterielle Dünndarmüberwucherung abgeklärt worden sind und
2. eine reproduzierbare Glutenbelastung mit mindestens zwei Scheiben

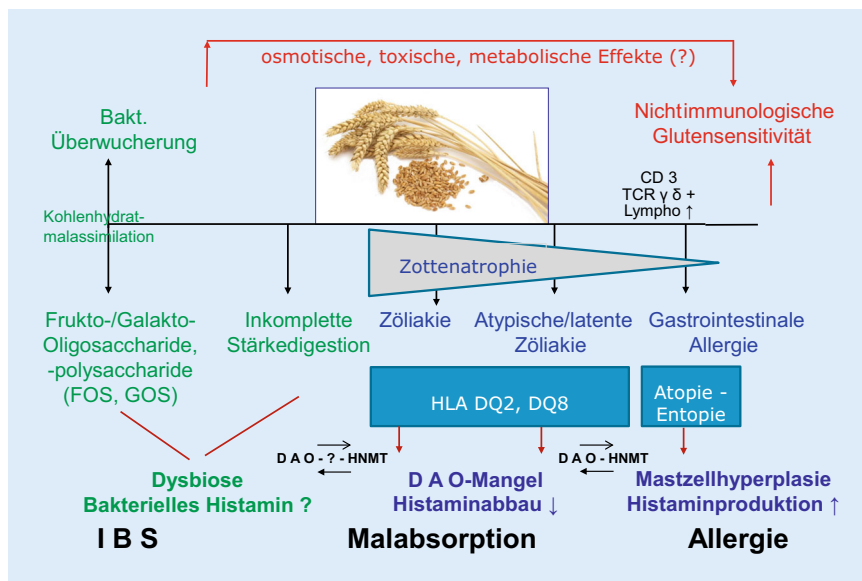


Abb. 2 ▲ Verschiedene pathophysiologische Aspekte bei Getreideunverträglichkeit. Die pathophysiologischen Aspekte und die Einordnung des Krankheitsbildes der NZGS in das Spektrum der Getreideunverträglichkeiten sind in Abb. 2 dargestellt. Nachdem für die NZGS klinisch keine exakten Positivkriterien (abgesehen von der Provokationstestung) oder krankheitsspezifische Marker für die Diagnose definiert sind, sind die blau dargestellten Krankheitsentitäten auszuschließen. Die grün dargestellten nichtimmunologischen Mechanismen könnten zur Symptomatologie der NZGS beitragen, sind aber genauso wie mögliche osmotische, toxische oder metabolische Effekte durch die zahlreichen Getreideinhaltsstoffe (rot dargestellt) in der Pathogenese der NZGS nicht exakt erforscht [5, 7, 9]. Die Verbindungslinien dienen zur Verdeutlichung des breiten Spektrums an Interaktionen zwischen den möglichen Krankheitsmechanismen, da sowohl immunologische und nichtimmunologische Mechanismen kombiniert auftreten können (z. B. Zöliakie und Fruktosemalabsorption) und bei NZGS auch metabolische oder toxische Effekte aus der Kohlenhydratmalassimilation bzw. der daraus resultierenden Veränderung der Darmflora in Betracht zu ziehen sind. Interessant ist, dass auf der Ebene der Darmmukosa bei manifester Zöliakie durch die Zottenatrophie eine Reduktion des Histaminabbaus (Diaminoxidase, DAO und Histamin-N-Methyltransferase, HNMT) vorliegt [2, 4, 9]. Lokal erhöhte Histaminspiegel finden sich auch bei systemisch (Atopie) oder nur intestinal (Entopie) nachweisbaren gastrointestinalen Allergien durch die Mastzellhyperplasie und -aktivierung [21, 22]. Bei Personen mit Intoleranzen spielen sekundäre Verschiebungen der Darmflora mit bakterieller Histaminbildung im Darm eine Rolle und sind klinisch von obigen Erkrankungen zu differenzieren

Brot pro Tag zu wiederkehrenden Beschwerden führt und

3. nach einer Karenzphase von mindestens sechs bis acht Wochen eine mehrtägige Reexposition (mindestens fünf bis zehn Tage) zu den bekannten Beschwerden führt.

Gerade die Reexposition nach initialer Karenzphase ist wichtig, da bei Personen mit vermuteter oder angegebener Weizensensibilität bzw. NZGS oft interagierende psychosomatische Krankheitsprozesse bzw. Befindlichkeitsstörungen vorliegen, die unabhängig von der Glutenbelastung sind [4, 5, 7, 10, 11]. Denn in den wenigen hierzu gezielt durchgeführten Studien konnte keine hohe Reproduzierbarkeit der Symptomatologie bei vielen Personen, die überzeugt waren unter ei-

ner NZGS zu leiden, festgestellt werden [4–6, 10–13].

Am häufigsten wurde vermutet, dass die mit glutenhaltiger Kost induzierten Beschwerden auf den hohen FODMAP-Gehalt des Weizens zurückzuführen waren (ähnlich wie bei Reizdarm), so dass bei NZGS-Patienten schließlich zur Differenzierung dieses Effektes eine FODMAP-kontrollierte Diät durchgeführt werden kann. Hierzu bietet sich die Kost unter Reis und Artischocken an, da hier ohne Gluten eine hohe Menge an FODMAPs zugeführt wird (Abb. 5). Falls unter der diagnostischen, drei bis fünf Tage erforderlichen Reis- und Artischockendiät signifikante Beschwerden auftreten, kann das Krankheitsbild als FODMAP-induziert identifiziert werden und sollte von der bislang beschriebenen

Gruppe der NZGS differenziert werden [4, 5, 13]. Die FODMAP+NZGS-Patienten sind am ehesten als eine Subgruppe des Reizdarms zu verstehen, während bei den FODMAP-NZGS-Patienten die Genese nach wie vor ungeklärt ist und ggf. eine eigenständige Form der Glutenintoleranz darstellt [7].

Therapie und Prognose

Bei erfolgreicher Diagnosestellung einer NZGS wird entweder eine Schulung und Beratung des Patienten bezüglich der Karenz gegenüber FODMAPs durchgeführt oder eine Weizen- und Glutenkarenz eingeleitet. Da gerade die Weizen- und Glutenkarenz eine erhebliche Belastung der Ernährungsform des Patienten darstellt, sollte die Diagnose der NZGS mindestens auf zwei Glutenbelastungstests beruhen, die unter ärztlicher Kontrolle, Dokumentation und Verlaufsbeobachtung gesichert wurden [2, 4, 5]. Eine Reexposition nach initialer Diagnosestellung ist bei dem Krankheitsbild auch nach einer längeren Karenzphase sinnvoll und obligat, um nachzuweisen, dass tatsächlich eine persistierende Glutensensitivität im Sinne der NZGS besteht [5, 7, 9, 11]. Bei den wenigen Patienten, wo dies konsistent zu nachweisbaren Symptomen führt, sollte diese Diätform für ein bis zwei Jahre fortgeführt werden, ehe eine erneute Getreide- bzw. Weizenbelastung erfolgt. Dieser Zeitraum ist erforderlich, da sich in diesem Zeitraum stabile Veränderungen der Darmpermeabilität, der Darmflora und anderer immunologischer Parameter einstellen können.

Die Langzeiteffekte einer glutenfreien Kost können zu Einbußen der Zufuhr an Faserstoffen und B-Vitaminen sowie zu Veränderungen der Bifidusbakterienflora des Darms führen. Daher sollte eine glutenfreie Kost bei vermuteter NZGS keinesfalls nur durch den Patienten alleine aufgrund subjektiver Empfindungen langfristig durchgeführt werden [5, 14–17]. Da gerade einige Patienten aufgrund extraintestinaler und neurovegetativer Symptome in anderen Fachbereichen außerhalb der Gastroenterologie und der Ernährungsmedizin vorstellig werden, sind kontrollierte und struktu-

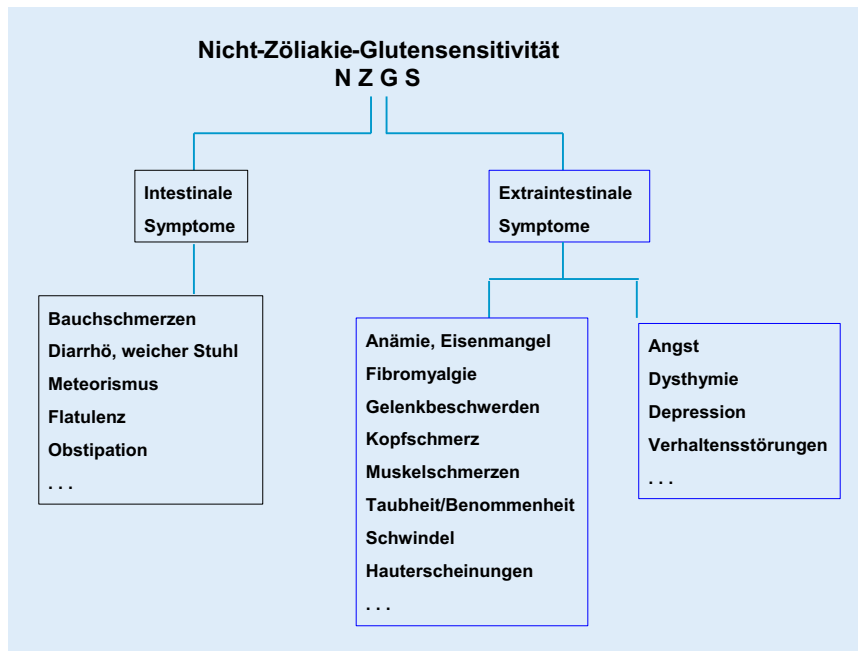


Abb. 3 ▲ Mögliche Symptome im Rahmen einer Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS). Die potenziellen Symptome bei Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS) sind in Abb. 3 dargestellt. Sie können prinzipiell dem gastrointestinalen Beschwerdekomples, der Gruppe der Folgekrankheiten oder neuropsychiatrischen Symptomen angehören [9–11]. In der Realität präsentieren sie sich oft unspezifisch und sind zunächst nicht einem bestimmten Krankheitsbild zuzuordnen. Tatsächlich müssen nicht alle aufgelisteten Beschwerden bzw. Folgekrankheiten zusammenhängend vorliegen. Die Symptome können auch einzeln auftreten, sind oft subjektiver Natur und können z. T. sprunghaft wechselnd sein

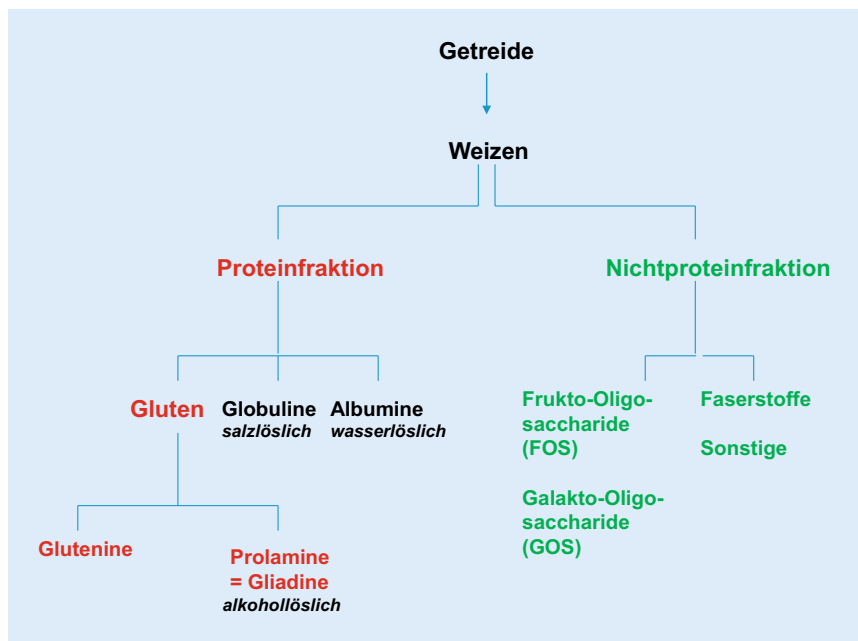


Abb. 4 ▲ Immunologisch und nichtimmunologisch wirksame Bestandteile des Weizens bei autoimmuner Zöliakie (rot) und Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (grün). Die zahlreichen Inhaltsstoffe des Weizens können der Proteinfraktion oder der Nichtproteinfraktion zugeordnet werden. Immunologische Reaktionen der Zöliakie und Nahrungsmittelallergie werden bei gegebener genetischer Prädisposition durch Proteinstrukturen ausgelöst, während die Nichtproteinfraktion bei nichtimmunologischen Intoleranzen, unspezifischer Immunaktivierung und Reaktionen der Darmflora beteiligt sind [7, 17, 18] und zum insgesamt noch wenig erforschten Krankheitsbild der NZGS beitragen

riert durchgeführte orale Belastungstests und Reexpositionen unter standardisierter Erhebung der verschiedenen Symptomkomplexe essenziell, ehe bestimmte Symptome einer NZGS zugeordnet werden [2, 4, 5, 19, 20].

Zusammenfassung

Aufgrund relativ weniger systematischer Studien zu dem Thema kann keine exakte Häufigkeit der NZGS in der Bevölkerung angegeben werden. Die Angaben variieren von 0,55–30 % bei Reizdarmspatienten oder Patienten mit Allergien [4–7, 24, 25]. Allerdings beziehen sich diese Angaben meistens auf die Durchführung einer mehr oder weniger erfolgreichen glutenfreien Diät und nicht auf die objektiven Daten einer verblindeten Provokationstestung. Insgesamt dürfte eine Häufigkeit < 0,80 % in der Bevölkerung für die NZGS anzutreffen sein.

Das Krankheitsbild der NZGS ergibt sich erst nach Ausschluss anderer typischer getreidevermittelter Erkrankungen [2–5, 25]. Definitiv müssen klinisch, laborchemisch und histologisch eine Zöliakie und die Nahrungsmittelallergie ausgeschlossen werden. Zudem sollten Formen der einfachen Kohlenhydratmalabsorption gegenüber Mono- und Disacchariden sowie ein Reizdarmsyndrom abgegrenzt werden [4–8, 18, 19, 25]. Bei Personen mit NZGS findet sich eine Weizen- oder Getreidesensibilität, die nicht durch obige Krankheitsbilder erklärbar ist. Mindestens drei verschiedene, z. T. unabhängige Symptomkomplexe können bei diesen Personen festgestellt werden. Die Einzelsymptome können isoliert auftreten, sind oft unspezifisch und sind von psychosomatischen oder neurovegetativen Krankheitsmechanismen zu differenzieren [10–12]. Eine Diagnosestellung erfolgt nicht durch den Patienten, sondern muss unter einer ärztlich überwachten Provokation mit Gluten bzw. Weizen erfolgen, erfordert eine Karenzphase und eine später Reexposition [10–14]. Denn nur so kann die NZGS als persistierendes Krankheitsbild gesichert werden.

Da die Symptomatik variabel und bei vielen Patienten nicht streng reproduzierbar ist unter kontrollierten Provoka-

Lebensmittel ohne Gluten
und mit hohem
FODMAP-Gehalt
(FOS & GOS)

Artischocke
Zwiebel, Knoblauch

Hülsenfrüchte

Lebensmittel ohne Gluten
und mit niedrigem
FODMAP-Gehalt

Reis
Hafer
Quinoa
Mais

Abb. 5 ▲ Beispiele für diagnostische glutenfreie Trenndiäten bei vermutterter Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NZGS). Zur Differenzierung von Patienten mit Sensitivität auf Frukto- und Galakto-Oligosaccharide (FOS und GOS) kann eine definierte diagnostische Diät herangezogen werden, die entweder einen hohen oder niedrigen FODMAP-Gehalt bei fehlender Glutenbelastung hat. Bei FODMAP-sensiblen Patienten liegt in der Mehrzahl der Fälle eine Reizdarmkrankung vor, weniger eine idiopathische Glutenintoleranz im Sinne der NZGS

tionstestungen, ist bislang noch von einem relativ umstrittenen eigenständigen Krankheitsbild auszugehen. Die wissenschaftliche Aufarbeitung dieses Themas ist derzeit noch inkomplett und steht im strengen Kontrast zur postulierten Weizensensibilität vieler Patienten [9, 13, 14]. Möglicherweise ist zur reproduzierbaren Manifestation die Kombination oder das Zusammenwirken mehrerer Faktoren erforderlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. M. Raithel

Gastroenterologie, Interventionelle
Endoskopie, Hämato-Onkologie, Diabetes- und
Stoffwechselerkrankungen Waldkrankenhaus
St. Marien gGmbH
Rathsberger Str. 57, 91054 Erlangen,
Deutschland
martin.raithel@waldkrankenhaus.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Raithel, A.K. Kluger, B. Dietz und U. Hetterich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht und die Abfassung der Publikation ohne wirtschaftliche oder industrielle Interessen erfolgte.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al (2012) European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:136–160

2. Hahn M, Raithel M, Konturek P et al (2014) Moderne Diagnostik der Zöliakie und relevante Differentialdiagnosen bei Getreideunverträglichkeiten. *Allergo J* 23:67–77
3. Sabatino A di, Corazza GR (2009) Coeliac disease. *Lancet* 373:1480–1493
4. Pietzak M (2012) Celiac disease, wheat allergy and gluten sensitivity: When gluten free is not a fad. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36(S1):68S–75S
5. Biesiekierski JR, Iven J (2015) Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United Eur Gastroenterol J* 3(2):160–165
6. Jonas A (1978) Wheat-sensitive-but not coeliac. *Lancet* 2:1047
7. Ellis A, Linaker BD (1978) Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1:1358
8. Schuppan D, Zimmer KP (2013) The diagnosis treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 110(49):835–846. doi:10.3238/arztebl.0835
9. Punder K de, Pruiboom L (2013) The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* 5:771–787
10. Biesiekierski JR, Newnham ED, Sheperd SJ et al (2014) Characterization of adults with a self-diagnosis of noncoeliac gluten sensitivity. *Nutr Clin Pract* 29:504–509
11. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al (2012) Noncoeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind, placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 107:1898–1906
12. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R et al (2011) Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 24:154–176
13. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al (2013) A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diahrea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 144:903–911.e3
14. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al (2011) Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 106:508–514
15. Shepherd SJ, Gibson PR (2013) Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and longterm patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 26:349–358
16. Wierdsma NJ, Bokhorst-de van der Schueren MA van, Berkenpas M et al (2013) Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 5:3975–3992
17. Staudacher H et al (2012) Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with IBS. *J Nutr* 142:1510–1518
18. Palma de et al (2009) Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 102:1154–1160
19. Gibson PR, Shepherd SJ (2012) Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 107:657–666
20. Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al (2012) Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 10(13):1–12. doi:10.1186/1741-7015-10-13
21. Vivinus-Nebot M, Dainese R, Anty R et al (2012) Combination of allergy factors can worsen diarrhea irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 107:75–81
22. Lillestol K, Helgeland L, Lied GA et al (2010) Indications of “atopic bowel” in patients with self-reported food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 31:1112–1122
23. Raithel M, Hagel A, Albrecht H et al (2015) Excretion of urinary histamine and N-tele methylhistamine in patients with gastrointestinal food allergy compared to non-allergic controls during an unrestricted diet and a hypo-allergenic diet. *BMC Gastroenterol* 15:41–58
24. Massari S, Liso M, Santis L de et al (2011) Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 155(4):389–394. doi:10.1159/000321196
25. Vazquez-Roque M, Oxentenko AS (2015) Non-coeliac Gluten Sensitivity. *Mayo Clin Proc* 90(9):1272–1277. doi:10.1016/j.mayocp.07.009