



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences

***Nicht-Zöliakie Glutensensitivität:
Eine Übersicht der aktuellen Evidenz***

BACHELORARBEIT

Studiengang Ökotrophologie

Vorgelegt von:

Melina Oehrich

Matrikelnummer 2065701

Hamburg

05. September 2014

1. Gutachter
2. Gutachter

Prof. Dr. Silya Ottens
Prof. Dr. Jürgen Lorenz

HAW Hamburg
HAW Hamburg

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich neben meiner fachlichen Betreuerin, Prof. Dr. Silya Ottens, auch meiner Familie und meinen Freunden herzlich danken. Ein ganz großer Dank gilt dabei insbesondere Regina Oehrich, Maren Hübner, Christine Plumeyer, Jirko Kampa und Roman Fuhrer für ihre Anregungen und motivierende Unterstützung.

Vorbemerkungen

Im Vorfeld dieser Arbeit sollen anhand der folgenden Bemerkungen einige Aspekte kurz definiert und erläutert werden.

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen in dieser Arbeit verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beide Geschlechter.

Da sich die Arbeit nahezu ausschließlich auf englischsprachige Literatur bezieht und mehrere Ausdrücke verschiedene Übersetzungsmöglichkeiten bieten, sollen einige der in dieser Arbeit gewählten Begriffe und Übersetzungen kurz erklärt werden:

<i>abdominal pain</i>	Abdominal-, Bauchschmerzen
<i>bloating</i>	Blähungen (sich aufgebläht fühlen, Völlegefühl) teilweise differenziert von <i>flatulence/ wind</i> (Flatulenz)
<i>fatigue</i>	Erschöpfung, Müdigkeit (teilweise synonym zu <i>tiredness</i>)
<i>foggy mind/ brain fog</i>	Benommenheit, Unkonzentriertheit
<i>mental state</i>	psychische/r Verfassung/ Zustand, Gemütszustand

Hinsichtlich medizinischer Fachausdrücke werden überwiegend international bekannte englische Begriffe und Abkürzungen verwendet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
1. Einleitung.....	5
2. Die Nicht-Zöliakie Glutensensitivität (NCGS)	7
2.1 Nomenklatur & Definition	7
2.2 Symptome	8
2.3 Pathophysiologie	9
2.4 Diagnostik	11
3. Methodik.....	14
4. Ergebnisse.....	16
4.1 Beschreibung, Charakterisierung und Prävalenz der NCGS.....	17
4.2 Immunologische, histologische Eigenschaften und Reaktionen	20
4.3 Symptomatische Reaktionen unter DBPC Provokationen.....	24
4.4 Psychische Eigenschaften und Reaktionen	30
4.5 Zusammenfassender Überblick der Studienergebnisse	31
5. Diskussion	39
5.1 Schwächen der Studien.....	39
5.2 Vergleich und Interpretation der Studienergebnisse	42
5.3 Umfang des NCGS-Spektrums & Prävalenz.....	50
6. Schlussbetrachtung	52
6.1 Handlungsempfehlungen.....	52
6.2 Ausblick und Fazit	54
Abstract	56
Literaturverzeichnis.....	57
Weiterführende Literatur	67
Eidesstaatliche Erklärung.....	68
Anhang	

Abkürzungsverzeichnis

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit sind **deutsche** und *englische* Begriffe im folgenden Verzeichnis typografisch differenziert.

AGA	Anti-Gliadin-Antikörper
ATIs	Amylase-Trypsin-Inhibitoren
CD	<i>Celiac disease (Zöliakie)</i>
CD3 ⁺	<i>Cluster of differentiation 3 („Unterscheidungsgruppen“)</i>
CLDN	Claudin
CRP	C-reaktives Protein
DBPC	<i>Double-blind placebo-controlled (Doppel-blind Placebo-kontrolliert)</i>
dGPA	Deaminierte Gliadin-Peptid-Antikörper
EmA	Endomysium-Antikörper
FODMAPs	<i>Fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols (Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole)</i>
FOXP3	Forkhead-Box-Protein 3
GCD	<i>Gluten containing diet (Glutenhaltige Diät)</i>
GFD	Glutenfreie Diät, gluten-free diet
GS	Gluten Sensitivität, gluten sensitiviy
GSRS-IBS	<i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale IBS</i>
Hb	Hämoglobin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen, human leucocyte antigen
Hsp	Hitzeschockprotein, heat shock protein
IBS	<i>Irritable bowel syndrome (Reizdarmsyndrom)</i>
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LA/MA	Lactose/Mannose
MCP	<i>Monocyte chemoattractant protein (Monozyten-Attraktionsprotein)</i>
NCGS	<i>Non-celiac gluten sensitivity (Nicht-Zöliakie Gluten Sensitivität)</i>
qPCR	<i>Real time quantitative polymerase chain reaction (Quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion)</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid (Ribnukleinsäure)</i>

SIBO	<i>Small intestine bacterial overgrowth</i> (Bakterielle Überbesiedlung des Darms)
SHCI	<i>Subjective Health Complaints Inventory</i>
STPI	<i>State Trait Personality Inventory</i>
TJ	Tight junctions
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
tTGA	<i>tissue-Transglutaminase-Antibody</i> (Gewebsstransglutaminase-Antikörper)
VAS	Visuelle Analogskala, visual analog scale
WA	Weizenallergie, wheat allergy
WGA	<i>Wheat germ agglutinin</i> (Weizenkeim Agglutinin)
WI	Weizenintoleranz, <i>wheat intolerance</i>
WS	Weizensensitivität, wheat sensitivity

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Potentielle Auslöser der NCGS-Symptome	10
Abbildung 2: Diagnostisches Verfahren bei NCGS-Verdacht	11
Abbildung 3: Schwachpunkte der Studien und deren Konsequenzen.....	42
Abbildung 4: Potentielle Mechanismen der NCGS	49
Abbildung 5: Handlungsempfehlungen für die NCGS-Diagnostik	53
Abbildung 6: Aufgaben und Ziele zukünftiger Forschungsarbeit.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome der NCGS, CD und WA	8
Tabelle 2: Verwendete Suchbegriffe und Filter in PubMed.....	14
Tabelle 3: Erzielte Treffer der PubMed-Recherche	16
Tabelle 4: Zusammenfassung der Studien und ihrer Ergebnisse	32
Tabelle 5: FODMAPs und ihre Nahrungsquellen.....	43

1. Einleitung

In der Allgemeinbevölkerung kommt es aufgrund verschiedener Motive zunehmend zur Einschränkung von Gluten. Einigen Personen soll sie der Behandlung verschiedener Erkrankungen dienen, vielfach jedoch auch ohne nachgewiesene Wirkung (Barrett et Gibson, 2012, S.265). Andere erachten eine glutenfreie Ernährung bzw. Diät (GFD) (fälschlicherweise) als gesünder (Leonard et Vasagar, 2014, S.33).

Auch im Kontext des Reizdarmsyndroms (engl. irritable bowel syndrome, IBS) richtet sich eine zunehmende Aufmerksamkeit auf Gluten (Eswaran, Goel et Chey, 2012, S.87).

Diese Krankheit gehört zum Spektrum der funktionellen Darmerkrankungen, die durch chronische gastrointestinale Beschwerden sowie damit assoziierte Veränderungen des Stuhlgangs charakterisiert ist (Layer et al., 2011, S.242) und zwischen 5% (Spiller et al., 2007, S.1770) und 15% der Bevölkerung betrifft (Boivin, 2001, S.8; Wittkamp et al., 2012). Beobachtungen weisen dabei zunehmend auf einen Einfluss der Ernährung hinsichtlich der Pathogenese und Behandlung hin, die genauen Mechanismen sind bisher jedoch überwiegend ungeklärt (Boettcher et Crowe, 2013, S.728).

Demgegenüber ist die Bedeutung von Gluten bei einer Zöliakie (engl. celiac disease, CD) eindeutig. Durch die Autoimmun-Reaktion gegen in der Nahrung enthaltenes Gluten kommt es unter Voraussetzung einer genetischen Prädisposition zur Schädigung und Zerstörung der Dünndarmschleimhaut sowie deren Konsequenzen. Die Prävalenz liegt in der europäisch abstammenden Bevölkerung bei ca. 1% und hat möglicherweise eine steigende Tendenz. Die Symptome dieser chronischen Darmerkrankung sind vielfältig und umfassen beispielsweise Diarrhö, Gewichtsverlust, Anämie oder neurologische Störungen, wobei die Krankheit jedoch auch asymptomatisch verlaufen kann. Die Diagnose und die Behandlung durch eine lebenslange, strikte GFD sind wichtig, da es ansonsten zu langfristigen Komplikationen (Sapone et al., 2012, S.4, 9) wie anderen Autoimmunerkrankungen, Infertilität und Darmkarzinomen kommen kann (Brown, 2012, S.52).

Im Zusammenhang mit Gluten steht auch die seltener auftretende Weizenallergie (WA). Diese stellt eine IgE-vermittelte Immunreaktion gegen Weizen-Gliadine dar und betrifft rund 0.1% der Bevölkerung. Die Symptome manifestieren sich an Haut, Atemorganen oder Gastrointestinaltrakt etwa durch Schwellungen, Juckreiz, Atemnot oder Bauchschmerzen. Ihre Behandlung erfordert (lediglich) die Vermeidung von Weizen und ist daher unter Umständen weniger restriktiv als eine strikte GFD (Pietzak, 2012, S.70).

In Abgrenzung zu den drei beschriebenen Erkrankungen IBS, CD und WA, wird in den letzten Jahren zunehmend die Existenz einer weiteren glutenabhängigen Erkrankung (kontrovers) diskutiert: Die sogenannte „Nicht-Zöliakie Glutensensitivität“ (engl. non-celiac gluten sensitivity, NCGS), teilweise auch bezeichnet als „Gluten Sensitivität“ (GS), „Gluten Intoleranz“, „Weizen Sensitivität“ (WS), „Weizen Intoleranz“ (WI) oder „Gluten Syndrom“. Das klinische Bild weist Überschneidungen mit der CD und dem IBS auf und ist gekennzeichnet durch gastrointestinale und extraintestinale Symptome, die durch den Verzehr von Gluten ausgelöst werden sowie durch dessen Vermeidung verschwinden (Catassi et al., 2013, S.3841 ff.). Zwar wurden bereits 1978 erstmals Vermutungen zu dem Phänomen NCGS aufgestellt (Ellis et Linaker, 1978), allerdings wird dieses erst seit einigen Jahren intensiver erforscht. Der derzeitige Umfang an Studien zu diesem Thema ist daher begrenzt. Insbesondere für medizinisches Fachpersonal, Ernährungsberater und Diätassistenten ist es jedoch wichtig, die Datenlage kritisch zu betrachten und einschätzen zu können, um dem aktuellen Stand der Wissenschaft gemäß verunsicherte, erwartungsvolle oder voreingenommene Patienten beraten und ggf. behandeln zu können.

Diese Arbeit soll einen Überblick der aktuellen Studienlage bezüglich NCGS geben. Dazu wird zunächst das Krankheitsbild genauer definiert und beschrieben. Außerdem werden die pathophysiologischen Ansätze sowie das derzeitige diagnostische Vorgehen kurz vorgestellt. Anschließend wird die systematische Literaturrecherche in *PubMed* erklärt. Die Ergebnisse werden anhand der Vorstellung derzeitiger Humanstudien dargestellt und deren Ergebnisse anschließend diskutiert. Ziel dabei ist es, evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für die Praxis zu geben sowie zukünftige Aufgaben und Ziele der weiteren Forschung auf diesem Gebiet zu benennen.

2. Die Nicht-Zöliakie Glutensensitivität (NCGS)

2.1 Nomenklatur & Definition

Bis heute gibt es noch keine allgemein anerkannte und einheitliche Nomenklatur und Definition für NCGS. In der Literatur werden die Begriffe „gluten sensitivity“, „gluten intolerance“, „non-coeliac gluten sensitivity“ oder „wheat sensitivity“ mit teils unterschiedlicher Bedeutung genannt.

Sapone et al. verwenden in dem Konsensus-Bericht des 15-köpfigen Expertenpanels über die neue Nomenklatur und Klassifizierung glutenassoziierter Erkrankungen die Bezeichnung „gluten sensitivity“. Sie beschreiben das Krankheitsbild als Reaktion auf Gluten unter Ausschluss von sowohl allergischen (WA), als auch autoimmunologischen Mechanismen (CD). Dies bedeutet negative Immuno-Allergietests gegen Weizen sowie eine negative CD-Serologie anhand negativer Endomysium-Antikörper (EmA) und/ oder Gewebstransglutaminase-Antikörper (engl. tissue transglutaminase antibodies, tTGA), bei ausgeschlossenem Mangel an Immunglobulinen (Ig) der Klasse A. Außerdem liegt eine normale duodenale Histopathologie vor bei möglicherweise positiven Anti-Gliadin-Antikörpern (AGA). Die klinischen Symptome überschneiden sich evtl. mit denen der CD oder WA und verschwinden nach Beginn einer verblindeten GFD (Sapone et al., 2012, S. 7).

In den „Oslo definitions for coeliac disease and related terms“ wird NCGS definiert als „eine oder mehrere aus einer Vielfalt immunologischer, morphologischer oder symptomatischer Manifestationen, die durch die Aufnahme von Gluten hervorgerufen werden in Individuen, bei denen eine CD ausgeschlossen wurde“ (vgl. Ludvigsson et al., 2013, S.51). Die Autoren favorisieren dabei den Begriff „Non-coeliac gluten sensitivity“ als einheitliche, eindeutige Bezeichnung (Ludvigsson et al., 2013, S.51).

Im Gegensatz zu den beiden vorherigen Definitionen, sprechen die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und die Deutsche Zöliakie Gesellschaft e. V. in der aktuellen „S2k-Leitlinie Zöliakie“ von einer Intoleranz gegenüber Weizenbestandteilen, der weder autoimmunologische noch allergische Mechanismen zugrunde liegen. Dabei können jedoch durch den Verzehr von weizenhaltigen Produkten CD-ähnliche, gastrointestinale aber auch zahlreiche extraintestinale Symptome auftreten. Demzufolge wird das Krankheitsbild auch nicht als GS bzw. NCGS, sondern als „Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität“ bezeichnet (Felber et al., 2014, S.19 f.).

Die genannten Definitionen zeigen beispielhaft die vielfältigen und uneinheitlichen Definitionen und Termini für das Phänomen. Auf dieses Problem wird in der Diskussion (siehe Kapitel 5) spezifischer eingegangen. Da der Begriff „gluten sensitivity“ bis vor kurzem häufig synonym zur CD verwendet wurde, wird in dieser Arbeit ausschließlich der Begriff NCGS gewählt. Andere Bezeichnungen werden lediglich in seltenen Ausnahmefällen verwendet und dienen einer konkreten Abgrenzung.

2.2 Symptome

Das klinische Bild der NCGS setzt sich zusammen aus gastrointestinalen und extraintestinalen Symptomen. Erstere umfassen überwiegend IBS-ähnliche Symptome wie Abdominalschmerzen, Blähungen, Diarrhö oder Obstipation. Zu den systemischen (extraintestinalen) Manifestationen zählen beispielsweise Erschöpfung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Kribbeln und Taubheitsgefühl in Händen und Füßen, Benommenheit und Unkonzentriertheit, Anämie, Dermatitis oder (juckenden) Hautausschlag sowie psychische Symptome wie Depression und Angst (Volta et al., 2014, S.6; 2012, S.681; Biesiekierski et al., 2014, S.505).

Tabelle 1: Symptome der NCGS, CD und WA

	NCGS	CD	WA
Gastro-intestinal	<p><i>Abdominalschmerzen</i></p> <p><i>Diarrhö</i></p> <p><i>Obstipation</i></p> <p><i>Nausea/ Erbrechen</i></p>	<p><i>Abdominalschmerzen</i></p> <p><i>Diarrhö</i></p> <p><i>Obstipation</i></p>	<p><i>Abdominalschmerzen</i></p> <p><i>Nausea/ Erbrechen</i></p> <p><i>Diarrhö</i></p>
Neurologisch/psychiatrisch	<p><i>Kopfschmerzen</i></p> <p><i>Muskel-/</i></p> <p><i>Gelenkschmerzen</i></p> <p><i>Benommenheit</i></p> <p><i>Kribbeln/ Taubheitsgefühl</i></p> <p><i>in Händen/ Füßen</i></p> <p><i>Müdigkeit</i></p>	<p><i>Kopfschmerzen</i></p> <p><i>Muskel-/</i></p> <p><i>Gelenkschmerzen</i></p> <p><i>Benommenheit</i></p> <p><i>Kribbeln/ Taubheitsgefühl</i></p> <p><i>in Händen/ Füßen</i></p> <p><i>Müdigkeit</i></p> <p><i>Ataxie</i></p>	<p><i>Kopfschmerzen</i></p> <p><i>Schwindel</i></p>
Sonstige	<p><i>Hautausschlag</i></p> <p><i>Gewichtsverlust</i></p>	<p><i>Dermatitis Hepatiformis</i></p> <p><i>Gewichtsverlust</i></p>	<p><i>Ekzem/ Juckreiz</i></p> <p><i>Asthma</i></p> <p><i>Rhinitis</i></p>

(Grafik verändert nach: Lundin et Alaedini, 2012, S.724)

In Tabelle 1 sind einige beispielhafte Symptome der NCGS, CD und WA einander gegenüber gestellt.

Typischerweise erfolgt das Auftreten der Symptome bei NCGS innerhalb weniger Stunden bis Tage nach der Aufnahme von Gluten (Felber et al., 2014, S.20; Volta et al., 2014, S.3). Im Gegensatz dazu kann dieser Zeitraum bei der CD auch deutlich größer sein und sogar Wochen bis Jahre betragen (Felber et al., 2014, S.20). Davon abgesehen, weisen die genannten Krankheitsbilder NCGS, CD (und WA) teils große Überschneidungen auf und lassen sich daher anhand des klinischen Erscheinungsbildes, insbesondere der gastrointestinalen Beschwerden, nur schwer bis gar nicht unterscheiden (Pietzak, 2012, S.70, Sapone et al., 2012, S.7; Leonard et Vasagar, 2014, S.34). Bezüglich der Diagnostik hat dies erschwerende Konsequenzen, die im Kapitel 2.4 detaillierter betrachtet werden.

2.3 Pathophysiologie

Die Pathomechanismen der NCGS sind bisher noch weitgehend ungeklärt. Untersuchungen stützen sich zum einen auf die Rolle des spezifischen und unspezifischen Immunsystems und zum anderen auf die Barrierefunktion des intestinalen Schleimhautepithels. Dabei zeigt sich bislang, im Gegensatz zur CD, eine vorwiegende Involvierung der unspezifischen, ohne Beteiligung der spezifischen Abwehr. Daneben werden auch andere Pathomechanismen, beispielsweise nicht-IgE-vermittelte Allergiemechanismen, in Betracht gezogen (Mansueto et al., 2014, S.45).

Die möglichen Auslöser der Symptome sind ebenfalls unklar und werden untersucht. Forschungsansätze richten sich dabei auf Nahrungssubstanzen, die verdauungsresistent sind, Entzündungsprozesse sowie Immunreaktionen induzieren (Catassi et al., 2013, S. 3848; Nijeboer et al., 2013, S.438 f.), zellschädigende oder -modifizierende Wirkung haben, die Stimulation des enterischen Nervensystems beeinflussen und im Zusammenhang mit Gluten bzw. Weizen stehen (Mansueto et al., 2014, S.42). Als potentielle Trigger diskutiert werden daher Gliadine, Nicht-Gliadin-Glutenbestandteile, und schlecht resorbierbare (kurzkettige) Kohlenhydrate (engl. fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols, FODMAPs) (Mansueto et al., 2014, S.42 f.). Insbesondere die Reduktion Letzterer zeigt bei IBS-Patienten eine deutliche Verbesserung der (gastrointestinalen) Symptome (Halmos et al., 2014, S.74; Barrett et Gibson, 2012, S.266).

Daneben werden auch andere Weizenbestandteile in Betracht gezogen, die Abwehrmechanismen dienen und immunaktivierende Wirkung haben wie Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) und Lectine, darunter insbesondere das Weizenkeim-Agglutinin (WGA) (Nijeboer et al., 2013, S.438).

Die Entwicklung und Technisierung der Landwirtschaft und Lebensmittelverarbeitung könnte ebenfalls einen Einfluss haben (Mansueto et al., 2014, S.40; Volta et al., 2013, S.3; Volta et De Giorgio, 2012, S.295). Dies beruht zum einen auf dem hohen Einsatz von Düngemitteln und Agrochemikalien, den heute gezüchtete Weizensorten erfordern (Shewry, 2009, S.1547). Zum anderen hat eine Verkürzung der Backprozesse durch den Austausch von bakteriellen Fermentierungsprozessen (Sauerteig) durch chemische Backtriebmittel stattgefunden, was aufgrund des geringeren Abbaus der Getreidekomponenten (z.B. Proteine) vermutlich zu schlechter verdaulichen bzw. evtl. sogar toxischeren Getreideprodukten im Vergleich zu Produkten traditioneller Herstellung geführt hat (Gobbetti et al., 2007, S.188).

Vor dem Hintergrund der Parallelität zu funktionellen Darmerkrankungen wie IBS, könnten neben den FODMAPs auch Veränderungen der Darmflora bis hin zu einer bakteriellen Fehl- bzw. Überbesiedlung (engl. small intestine bacterial overgrowth, SIBO) in Betracht gezogen werden, da dies im Zusammenhang steht mit der Fermentierung malabsorbierter Kohlenhydrate sowie damit assoziierten Abdominalschmerzen und Unwohlsein (Barrett et Gibson, 2012, S.261 f.). Außerdem wird in diesem Rahmen eine erhöhte (viszerale) Sensitivität gegenüber Zusatzstoffen, Medikamenten und anderen externen Faktoren beobachtet (Boettcher et Crowe, 2013, S.735).

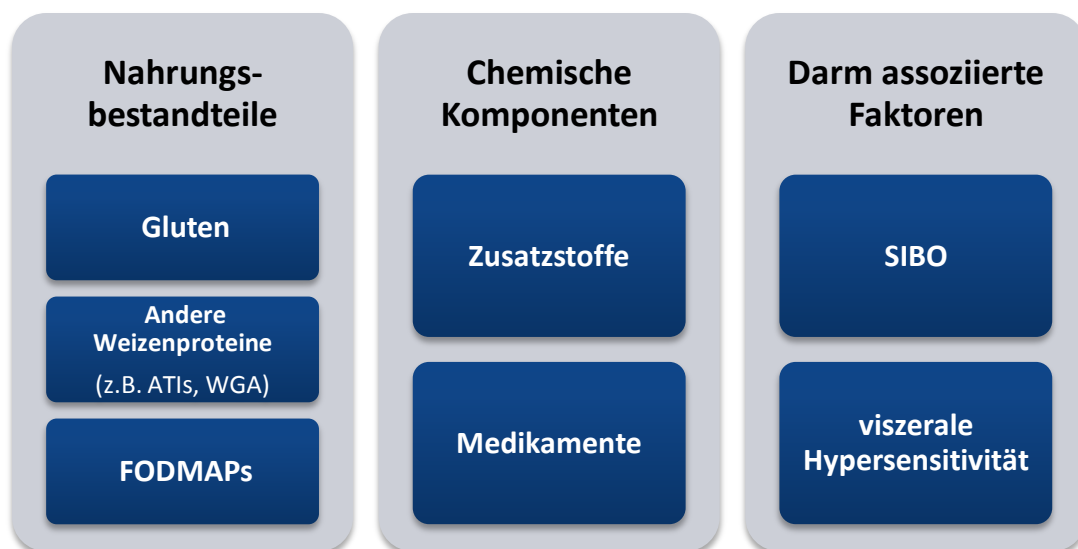


Abbildung 1: Potentielle Auslöser der NCGS-Symptome

(Eigene Grafik verändert nach: Mansueto et al., 2014, S.42)

Die mit der NCGS assoziierten Einflussfaktoren und potentiellen Symptomauslöser sind in Abbildung 1 zusammengefasst und kategorisiert.

Nicht zuletzt ist auch der genetische Einfluss auf die Pathogenese zu betrachten. Von Interesse ist dabei die familiäre CD-Historie und das Tragen des Humanen Leukozytenantigens (HLA) -DQ2 und/ oder -DQ8, das Voraussetzung für die potentielle Entstehung einer CD ist und somit einen Risikofaktor darstellt (Leonard et Vasagar, 2014, S.26 f.).

2.4 Diagnostik

Die Diagnose einer NCGS kann bis heute nur anhand eines Ausschlussverfahrens gestellt werden, da noch keine zuverlässigen serologischen oder histologischen Marker identifiziert werden konnten. Abbildung 2 zeigt das bisherige diagnostische Verfahren bei Verdacht einer NCGS.

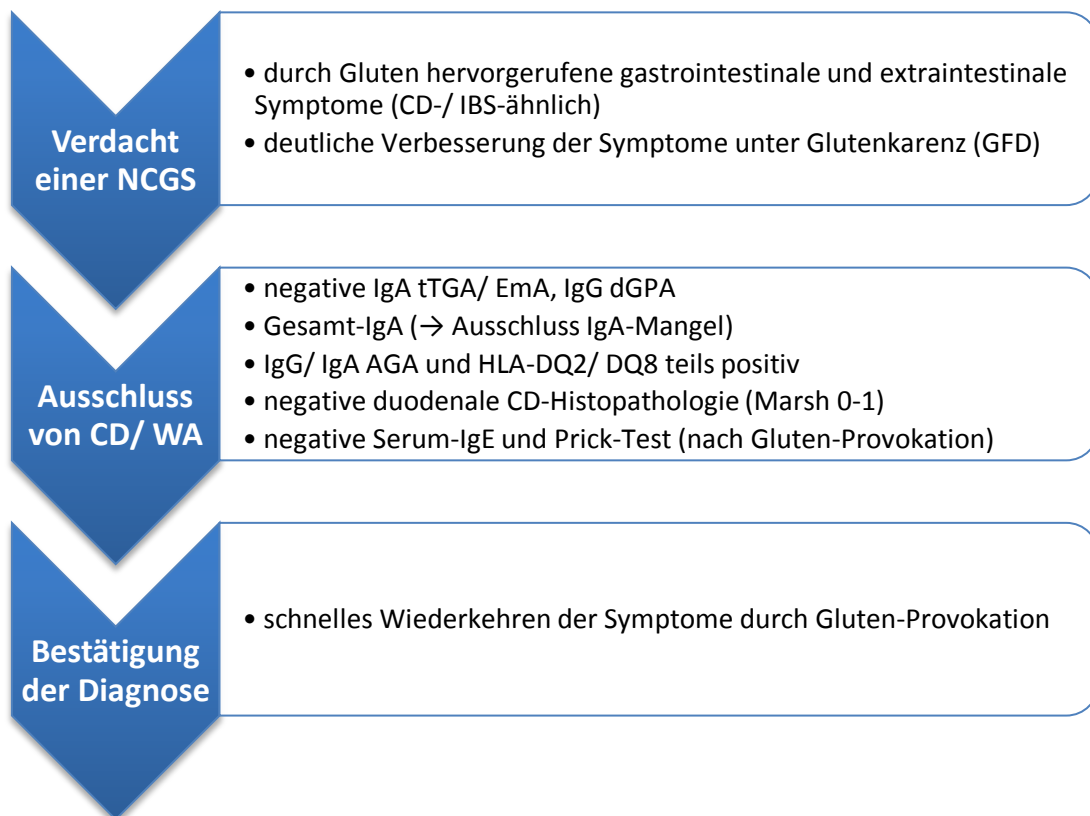


Abbildung 2: Diagnostisches Verfahren bei NCGS-Verdacht

(Eigene Grafik nach: Volta et De Giorgio, 2012, S.297; Lundin et Alaedini, 2012, S.728; Tonutti et Bizzaro, 2014, S.475)

Der Verdacht einer NCGS kann gestellt werden bei schnellem Auftreten von intestinalen und extraintestinalen Symptomen, die durch die Aufnahme von Gluten hervorgerufen werden, unter einer GFD schnell abklingen und bei erneuter Provokation wiederkehren (Volta et De Giorgio, 2012, S.297). Der NCGS-Definition entsprechend muss dabei das Vorliegen einer CD (und WA) ausgeschlossen sein.

Letztere wird durch immuno-allergische Tests (Serum IgE gegen Weizen und Haut-Prick-Test) nach einer Gluten-Provokation geprüft (Tonutti et Bizzaro, 2014, S.475).

Der Ausschluss einer CD wird zum einen durch eine negative CD-Serologie mittels der Bestimmung von IgA tTGA und EmA unter Ausschluss eines IgA-Mangels bestätigt (Sapone et al., 2012, S.7; Tonutti et Bizzaro, 2014, S.475). Die Bestimmung der deaminierten Gliadinprotein-Antikörper (dGPA) der Klasse IgG wird zwar nicht für die primäre CD-Diagnostik, jedoch im Falle eines IgA-Mangels empfohlen (Felber et al., 2014, S.27 f.).

Ein Teil der NCGS-Patienten kann positive AGA zeigen, insbesondere der Klasse IgG (Volta et De Giorgio, 2012, S.297; Tonutti et Bizzaro, 2014, S.475). Diese sind jedoch nicht spezifisch für eine NCGS, da sie auch bei anderen Krankheitsbildern nachgewiesen werden können (Volta et al., 2013, S.11).

Wichtig ist, dass die Patienten sich zum Zeitpunkt der Antikörperbestimmung ausreichend glutenhaltig ernähren, da die CD-spezifischen Antikörper unter einer GFD wieder verschwinden können und es daher zu einer falsch-negativen CD-Diagnose kommen könnte. Wenn bereits eine GFD begonnen wurde, sollte vor der Bestimmung der Antikörper eine Gluten-Provokation erfolgen (Felber et al., 2014, S.30).

Neben dem serologischen Ausschluss muss auch eine normale Dünndarmhistologie vorliegen, die eine normale bis maximal leicht erhöhte Anzahl an intraepithelialen Lymphozyten (IELs) aufweist, im Sinne des Grades 0 bis 1 der Marsh-Klassifizierung (Volta et De Giorgio, 2012, S.297).

Eine Genanalyse zur Ermittlung des HLA-Typs kann unter Umständen zeit- und kostensparend sein, da bei Personen, die nicht den HLA-DQ2/DQ8 Haplotyp aufweisen eine CD (bzw. das Risiko dafür) mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann und die Bestimmung von CD-spezifischen Antikörpern insofern nicht zwingend erforderlich ist (Felber et al., 2014, S.31; Mansueto et al., 2014, S.47; Lundin et Alaedini, 2012, S.728). Zur Zeit ist die HLA-Typisierung jedoch nicht fester Bestandteil des diagnostischen Verfahrens für NCGS (Tonutti et Bizzaro, 2014, S.475; Sapone et al., 2012, S.9; Volta et De Giorgio, 2012, S.297).

Die Diagnose kann zuletzt bestätigt werden, wenn nach Ausschluss der anderen Diagnosen im Rahmen einer (doppel-blinden Placebo-kontrollierten, DBPC) Gluten-Provokation eine erneute symptomatische Reaktion auftritt (Lundin et Alaedini, 2012, S.727).

3. Methodik

Die Literaturrecherche erfolgte vorwiegend über die Suchmaschine *PubMed*. In Tabelle 2 sind die verwendeten Suchbegriffe und Filter aufgeführt. Die erzielten Treffer sind in Tabelle 3 (siehe Kapitel 4) zusammengefasst.

Tabelle 2: Verwendete Suchbegriffe und Filter in PubMed

Suchbegriff/ MeSH-Term	Filter
<i>Gluten sensitivity</i>	5 years, abstract available, human
<i>Gluten syndrome</i>	5 years, abstract available, human
<i>Wheat sensitivity</i>	5 years, abstract available, human
<i>Wheat intolerance</i>	5 years, abstract available, human
<i>Non-celiac gluten sensitivity</i>	5 years, abstract available
<i>Non-celiac gluten intolerance</i>	5 years, abstract available
<i>Gluten sensitivity AND irritable bowel syndrome</i>	5 years, abstract available

Wie bereits erwähnt wird in dieser Arbeit lediglich der Begriff „Non-celiac gluten sensitivity“ (NCGS) verwendet (siehe Kapitel 2.1). Da es jedoch zahlreiche andere Bezeichnungen für dieses Phänomen gibt, wurde mittels sieben verschiedener Suchbegriffe recherchiert. Dabei wurden lediglich Ergebnisse in englischer (und ggf. deutscher) Sprache berücksichtigt. Da es sich außerdem um ein relativ neues Krankheitsbild handelt und im Rahmen dieser Arbeit die aktuelle Evidenz betrachtet werden soll, wurden die Ergebnisse anhand des Filters „publication dates 5 years“ (d. Publikationsdatum nicht älter als 5 Jahre) auf jüngere Literatur beschränkt. Daneben wurde auch der Filter „abstract available“ (d. Abstract verfügbar) gesetzt, um die Treffer anhand der Überschrift sowie des Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz vorab besser beurteilen zu können. Bei den weniger spezifischen Suchbegriffen „gluten sensitivity“, „gluten syndrome“, „wheat, sensitivity“ und „wheat intolerance“ wurde außerdem der Filter „human“ hinzugefügt, um die Ergebnisse weiter einzugrenzen und beispielsweise Tierversuche vorab überwiegend auszuschließen. Fallbeschreibungen einzelner Patienten wurden aufgrund ihrer geringfügigen Aussagekraft nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden durch dieses Verfahren 49 relevante Treffer erzielt (Kapitel 4, Tabelle 3)

Anhand der Sichtung verschiedener Übersichtsarbeiten und deren Literaturverzeichnisse, wurden im Schneeball-Verfahren weitere relevante Titel identifiziert. Diese wurden anschließend gezielt über *PubMed* bzw. *Google Scholar* ermittelt. Die Leitlinien für CD und IBS wurden direkt über die jeweiligen Gesellschaften recherchiert.

Neben den „typischen“ Symptomen der NCGS, wird auch ein Zusammenhang zwischen Gluten und neuropsychiatrischen Störungen (Jackson et al., 2012, S.92; Catassi et al., 2013, S.3843) sowie Fibromyalgie vermutet (Isasi et al., 2014). Daher könnte das Spektrum glutenbedingter Erkrankungen umfangreicher sein als derzeitig beschrieben (siehe Kapitel 5.3). Im Rahmen dieser Arbeit soll jedoch weniger auf die möglichen Effekte einer GFD in Bezug auf andere Krankheitsbilder, sondern hauptsächlich auf die Evidenz für die Existenz der NCGS sowie deren mögliche Auslöser und Ursachen eingegangen werden.

Die Analyse der Literatur innerhalb dieses für diese Arbeit begrenzten Spektrums wies dennoch inhaltlich häufige und großflächige Überschneidungen auf. Daher fließen nicht alle Titel, sondern nur eine Auswahl in diese Arbeit ein. Nicht zitierte, jedoch ursprünglich als relevant eingestufte bzw. für weitere Arbeiten interessante Publikationen sind am Ende des Literaturverzeichnisses unter „Weiterführende Literatur“ aufgeführt.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der im vorherigen Kapitel beschriebenen Literaturrecherche sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Unter Abzug der doppelten Treffer wurden mittels der systematischen *PubMed*-Recherche insgesamt 49 relevante Publikationen gefunden.

Tabelle 3: Erzielte Treffer der PubMed-Recherche

Suchbegriff/ MeSH-Term	Filter	Gesamte Treffer	Relevante Treffer	Dubletten
<i>Gluten sensitivity</i>	5 years, abstract available, human	268	30	-
<i>Gluten syndrome</i>	5 years, abstract available, human	123	16	12
<i>Wheat sensitivity</i>	5 years, abstract available, human	131	15	14
<i>Wheat intolerance</i>	5 years, abstract available, human	38	4	3
<i>Non-celiac gluten sensitivity</i>	5 years, abstract available	34	22	13
<i>Non-celiac gluten intolerance</i>	5 years, abstract available	64	23	23
<i>Gluten sensitivity AND irritable bowel syndrome</i>	5 years, abstract available	31	17	13

In den folgenden Kapiteln werden diese Recherche-Ergebnisse genauer vorgestellt. Dabei wird in Kapitel 4 ausschließlich auf die Primärliteratur eingegangen. Zudem wurde die Auswahl, aufgrund der größeren Aussagekraft und Relevanz, auf Humanstudien (in vivo) beschränkt. Die ausgewählten Studien befassen sich in unterschiedlichem Umfang mit den demografischen, immunologischen, histologischen, symptomatischen sowie psychischen Charakteristika von NCGS-Patienten, was eine eindeutige Kategorisierung erschwerte. Dennoch wurde aufgrund der besseren Übersichtlichkeit eine Einordnung in Unterkategorien vorgenommen, die sich nach dem Schwerpunkt der Studien richtet.

4.1 Beschreibung, Charakterisierung und Prävalenz der NCGS

Volta et al. (2014)

In dieser prospektiven Multicenter-Studie untersuchten die Autoren die Eigenschaften von Patienten mit vermuteter NCGS sowie das Verhältnis von NCGS-Fällen und neuen CD-Diagnosen zur Einschätzung der jeweiligen Prävalenzen. Dazu wurden 12 255 Patienten auf NCGS und CD geprüft. Die NCGS-Fälle wurden dabei durch erfahrenes Personal identifiziert. Eine NCGS-Diagnose wurde bei 486 Personen gestellt, die intestinale und extraintestinale Symptome nach Aufnahme von Gluten verzeichneten, welche unter einer GFD verschwanden bzw. sich verbesserten und bei erneutem Glutenkonsum wiederkehrten. Das Vorliegen einer CD oder WA wurde anhand negativer serologischer Marker (tTGA, EmA, IgE) und Prick-Tests ausgeschlossen. Für die akkurate Erfassung aller relevanten Daten wurde ein 60 Fragen umfassender NCGS-Fragebogen entwickelt, der für alle NCGS-Fälle ausgefüllt wurde und folgende Informationen beinhaltete:

Demografische Daten, gastrointestinale und extraintestinale Symptome, Symptommhäufigkeit, Zeitintervall zwischen Glutenverzehr und Auftreten der Symptome, Person mit der Vermutung einer NCGS, assoziierte Erkrankungen, Positivität serumspezifischer IgE Antikörper od. Prick-Test, CD-Familiengeschichte, IgA und IgG AGA und dGPA, biochemische Anomalien, HLA-Typ, intestinale Biopsie (optional).

Bezüglich der demografischen Daten waren überwiegend Erwachsene mittleren Alters (~38 Jahre), Kinder jedoch selten betroffen. Dabei wurde eine eindeutige weibliche Prädominanz festgestellt anhand des Verhältnisses von Frauen und Männern (5.4:1). Die häufigsten gastrointestinalen Symptome waren Blähungen (87%), abdominelle Schmerzen (83%) und Diarrhö (54%). Oberbauchschmerzen, Nausea, Aerophagie, gastroösophagealer Reflux, wechselnde Stuhlgewohnheiten oder Obstipation traten seltener auf. Die vorwiegenden extraintestinalen Symptome waren mangelndes Wohlbefinden (68%), Müdigkeit (64%) und Kopfschmerzen (54%). Daneben trat auch ein hoher Anteil neuropsychiatrischer Symptome, wie Kopfschmerzen, Angst und Unkonzentriertheit auf. Andere, seltenere extraintestinale Symptome umfassten Fibromyalgie ähnliche Muskel- und Gelenkschmerzen, Gewichtsverlust, Eisen- und Folsäuremangelanämie, Depression sowie Dermatitis und Hautausschlag. Allergische Manifestationen wie Rhinitis und Asthma traten bei weniger als 10% auf. Dabei erschienen die genannten Symptome innerhalb einer kurzen Zeitspanne nach dem Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel, bei über 50% innerhalb von sechs Stunden und bei 40% innerhalb von sechs bis 24 Stunden.

Bei über der Hälfte vermutete der Patient selbst oder ein Gastroenterologe das Vorliegen

einer NCGS. Die am häufigsten mit NCGS verbundenen Erkrankungen waren IBS (47%) und Nahrungsmittelunverträglichkeiten (35%). Autoimmunerkrankungen traten zwar seltener, jedoch immerhin bei 14% auf.

Ca. ein Drittel waren HLA-DQ2/DQ8 positiv, wobei es keinen Zusammenhang mit dem CD-Familienhintergrund gab. Bezüglich der serologischen Gliadin-Marker wurden IgG AGA mit 25% am häufigsten nachgewiesen. Duodenale Biopsien wurden bei 62% der NCGS-Patienten entnommen, wobei alle eine normale bis leicht veränderte Histologie zeigten (Marsh 0-1). Ein nicht unerheblicher Teil wies niedrige Ferritin-, Folsäure- und Vitamin-D-Spiegel auf.

Von den 12 255 untersuchten Personen wurden 3.19% NCGS-Fälle identifiziert sowie 2.77% neue CD-Diagnosen gestellt und somit ein Verhältnis von 1.15 (NCGS) zu 1 (CD) berechnet. Infolgedessen und anhand der in der Literatur dokumentierten CD-Prävalenz, schlussfolgerten die Autoren eine NCGS-Prävalenz von etwas über 1%.

Biesiekierski et al. (2014)

Diese retrospektive Datenanalyse diente der Charakterisierung von NCGS-Patienten mit Selbst-Diagnose unter einer GFD. Teilnahmebedingungen waren eine ausgeschlossene CD-Diagnose, eine kontrollierte Symptomatik sowie die Einhaltung einer GFD. Alle Probanden mussten einen (nicht validierten) Fragebogen mit 23 Fragen zu den Themen Symptomatik, Diät und CD-Diagnostik ausfüllen. Bei den Befragten, die tatsächlich die Kriterien für NCGS erfüllten, wurden zusätzlich die Diät-Compliance überprüft und weitere Nahrungsmittelintoleranzen ermittelt.

Die gesamte Stichprobe umfasste 147 Personen mittleren Alters, überwiegend weiblichen Geschlechts (88%). Davon willigten 40 Teilnehmer ein an einer Interventionsstudie teilzunehmen (siehe Biesiekierski et al. 2013).

Die Probanden hatten vorwiegend gastrointestinale Symptome wie Blähungen (>60%), Abdominalschmerzen (~50%) und Diarrhö (~40%). Extraintestinale Symptome waren deutlich seltener, wobei Müdigkeit (~40%) am häufigsten genannt wurde. 75% empfanden ihre Symptomatik als überwiegend bis vollständig kontrolliert. Ein Viertel hatte jedoch trotz der Einschränkung von Gluten weiterhin Beschwerden. Dabei waren lediglich 59% der Meinung, eine strikte GFD einzuhalten. Der Beginn der Diät war dabei am häufigsten selbst-initiiert (44%) bzw. von Heilpraktikern (21%) oder Diätassistenten bzw. Ernährungsberatern (23%) verordnet. Lediglich 47 Personen (32%) wurden per H₂-Atem-Test auf Zucker-Malabsorptionen untersucht, die meisten davon mit positiven Ergebnissen (v.a. Fructose, Lactose). Bei 75% war das Vorliegen einer CD anhand

mindestens einer Untersuchung (Dünndarm Biopsie, Antikörper oder HLA-Typisierung) geprüft worden. Bei 15% hatte jedoch keine einzige CD-diagnostische Untersuchung stattgefunden und bei mehr als jedem Vierten war die Glutenzufuhr zum Zeitpunkt der Biopsie inadäquat. Die Zufuhr zum Zeitpunkt der Antikörperbestimmung wurde nicht abgefragt.

Anhand der Datenanalyse zeigten sich ein unzureichender Ausschluss einer CD bei 62%, unkontrollierte Symptome trotz eingeschränkter Glutenzufuhr bei 25% oder keine Befolgung einer GFD bei 27%. Insgesamt erfüllten daher lediglich 28% der Befragten die Kriterien für NCGS. Davon wurden 40 Personen detaillierter befragt. 65% hatten mindestens eine weitere Lebensmittelintoleranz, -allergie bzw. -sensitivität. Dazu zählten FODMAP-haltige Lebensmittel (43%), Milchprodukte (17%), Zusatzstoffe (8%), Tomaten (5%) und 22% andere Lebensmittel. Daneben supplementierten 60% ihre Nahrung regelmäßig mit Vitaminen, Mineralstoffen oder Fischölkapseln.

Aziz et al. (2014)

In dieser Studie wurde die Prävalenz von NCGS bei Erwachsenen in der britischen Bevölkerung anhand von Selbst-Diagnosen untersucht. Dazu füllten 1002 Personen einen Fragebogen aus, der folgende Informationen ermittelte: Demografische Daten, Vorliegen IBS-ähnlicher Symptome (gemäß Rom-III-Kriterien), vorangegangene gastrointestinale, psychiatrische und allergische Krankheitsgeschichte, Vorliegen einer GS Selbst-Diagnose und damit assoziierte Symptome, ärztliche Konsultation aufgrund der Symptome, Einhaltung einer GFD sowie das Vorliegen einer (ärztlichen) CD-Diagnose.

Anhand dessen wurden 129 (13%) GS-Probanden identifiziert, wobei insgesamt lediglich 3.7% eine GFD hielten und 0.8% eine offizielle CD-Diagnose hatten. Die Personen mit GS waren zu ca. 80% weiblich und zeigten signifikant häufiger Angst (21%), Depression (13%), chronisches Erschöpfungssyndrom (3.1%), Erfüllung der Rom-III-Kriterien für IBS (20%) und Nahrungsmittelallergien (Eier, 3.1%) bzw. -intoleranzen (Milchprodukte, 3.9%). Außerdem wiesen die Betroffenen eine Kombination gastrointestinaler und extraintestinaler Symptome auf, zu denen insbesondere Blähungen, Abdominalschmerzen, veränderte Stuhlgewohnheiten sowie Erschöpfung und Kopfschmerzen gehörten.

Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von NCGS-Diagnosen bei Personen ermittelt, die aufgrund glutenbedingter Symptome in eine gastroenterologische Klinik überwiesen wurden. Dazu wurden 200 GS-Probanden spezifischer untersucht und aufgefordert, über

zwei Wochen täglich mindestens 3g Gluten zu sich zu nehmen. Anschließend wurden die CD-Marker EmA und tTGA bestimmt sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie (inkl. Biopsien) durchgeführt. Außerdem wurden der BMI und der HLA-Typ ermittelt sowie die Hämoglobin- (Hb), Ferritin-, Folsäure-, Vitamin-B12-, Albumin-, Ig-Spiegel und die IgE Weizen-Serologie im Blut bestimmt. Anschließend wurden die somit diagnostizierten NCGS-Patienten bezüglich ihrer demografischen, anthropometrischen und biochemischen Merkmale mit 329 CD-Patienten verglichen.

In der 200-köpfigen GS-Gruppe wurde CD zu 7% und NCGS zu 93% diagnostiziert. Eine WA lag bei keiner Person vor. Im Vergleich zu den CD-Patienten war die NCGS-Gruppe nur zu 53% HLA-DQ2/DQ8 positiv. Zudem waren deutlich mehr Frauen betroffen (84% vs. 71%), die durchschnittlich zehn Jahre jünger waren (~39.6 vs. ~49.8 Jahre). Daneben wiesen die NCGS-Patienten einen höheren BMI (~25.8 vs. ~23.7) auf und waren seltener von Autoimmunerkrankungen und Nährstoffdefiziten betroffen.

4.2 Immunologische, histologische Eigenschaften und Reaktionen

Volta et al. (2012)

Ziel dieser Studie war der Vergleich der Antikörperreaktion bei NCGS und CD sowie die Identifizierung serologischer Marker zur Diagnose von NCGS. 78 NCGS-Patienten nahmen daran teil, die anhand einer genauen Diagnostik ermittelt wurden. Die Betroffenen wiesen intestinale (96%) und extraintestinale (97%) Symptome auf, die kurz nach der Aufnahme von Gluten (Stunden bis Tage) auftraten. Dünndarmbiopsien unter einer glutenhaltigen Diät (engl. gluten containing diet, GCD) zeigten normale bis leicht erhöhte IELs der Darmschleimhaut (Marsh 0 od. 1). Die CD-Serologie (IgA AGA, EmA, tTGA) und der WA-Test (IgE und Prick-Test) waren ebenfalls negativ. 96% wiesen mindestens ein gastrointestinales und 97% mindestens ein extraintestinales Symptom auf. Darunter fielen am häufigsten Abdominalschmerzen und Blähungen sowie Benommenheit, Unkonzentriertheit und Müdigkeit. Unter der sechs- bis zwölfmonatigen GFD verzeichneten die NCGS-Patienten eine schnelle Linderung der Symptome sowie deren sofortiges Wiederkehren bei der anschließenden, einmonatigen (offenen) Gluten-Provokation. Als Vergleichsgruppe dienten 80, dem Alter und Geschlecht angepasste, unbehandelte CD-Patienten. Die Ergebnisse der serologischen Tests, HLA-Typisierung und duodenalen Biopsien standen für beide Patientengruppen zur Verfügung.

Die Bestimmung der Antikörper zeigte lediglich bei 7.7% positive IgA AGA sowie, in Übereinstimmung mit dem Ausschluss einer CD, durchweg negative IgG dGPA, IgA tTGA

und EmA. Daher wurde die Involvierung von Autoimmunmechanismen sowie des spezifischen Immunsystems als ausgeschlossen betrachtet. Im Gegensatz dazu hatten 56.4% positive IgG AGA. Dieser Anteil ist zwar niedriger als bei CD-Patienten, jedoch deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Die Immunreaktion gegen Gliadin korrelierte dabei jedoch nicht mit Voraussetzungen für bzw. Hinweisen auf eine mögliche CD, das bedeutet weder mit dem Vorliegen des Genotyps HLA-DQ2/DQ8, noch mit einer erhöhten Anzahl an IELs (Marsh 1). Der Nachweis von IgG AGA wird von den Autoren als möglicher serologischer Marker betrachtet, der einen Verdacht einer NCGS erhärten könnte, allerdings keine ausreichende Spezifität für eine eindeutige Diagnose aufweist.

Caio et al. (2014)

In dieser Studie wurde der Zusammenhang einer GFD und Serum-AGA bei NCGS-Patienten bezüglich der AGA-Persistenz, der Diät-Compliance sowie des klinischen Ansprechens untersucht. Die Teilnehmer, 44 IgG AGA positive NCGS-Patienten und 40 CD-Patienten, stammten aus einer vorherigen Studie (siehe Volta et al. (2012)).

Die Analyse von Blutproben auf IgG und IgA AGA erfolgte vor und nach einer sechsmonatigen GFD. Die Diät-Compliance wurde anhand eines strukturierten Fragebogens durch eine erfahrene Ernährungsberaterin ermittelt und als „strikt“ (keine Diät-Fehler) oder „niedrig“ (gelegentliche bis häufige Diät-Fehler) eingestuft. Die klinische Reaktion auf die Diät wurde anhand des Verschwindens bzw. der Persistenz der gastrointestinalen und extraintestinalen Symptome beurteilt. Als „Gute Responder“ eingestufte Probanden verzeichneten eine Abnahme von >50% des anfänglichen Gesamt-Scores, „mäßige Responder“ entsprechend <50%.

Insgesamt zeigten 39 von 44 NCGS-Probanden eine Verbesserung des ursprünglichen Symptom-Scores von >50% und somit ein gutes Ansprechen auf die GFD. Die IgG AGA verschwanden bei 40 von 41 NCGS-Patienten, die sich strikt an die Diät hielten. Eine Persistenz der Antikörper war bei NCGS, jedoch nicht bei CD, mit einer schlechten Compliance sowie einer mäßigen klinischen Wirkung verbunden. IgA AGA traten mit 9% bei NCGS-Patienten auch vor Beginn der GFD nur selten auf und ihre Persistenz war in beiden Gruppen durch eine schlechte Diät-Compliance und eine geringe symptomatische Verbesserung bedingt.

Die Autoren vermuten, dass das Vorliegen positiver IgG AGA einen Subtyp von NCGS-Patienten kennzeichnen könnte. Das Verschwinden bzw. die Persistenz dieser Antikörper unter einer GFD könnte dabei auf die Compliance und Wirkung der Diät schließen lassen.

Sapone et al. (2010)

Ziel dieser Untersuchung war der Vergleich der Immunreaktion auf Gluten anhand der intestinalen Zytokin-Expression des Interleukins (IL) 17A von CD- und NCGS-Patienten sowie dyspeptischen Kontrollpersonen. NCGS wurde anhand negativer CD-Marker (IgA EmA und tTGA), einer normalen duodenalen Histologie (Marsh 0-1) sowie einer Verbesserung der Symptome unter einer GFD innerhalb weniger Tage diagnostiziert. Dünndarm-Biopsien wurden von 11 NCGS-Patienten, 13 Patienten mit aktiver CD sowie 7 dyspeptischen Kontrollpersonen (ohne zugrunde liegende Entzündung) entnommen.

Die intestinale Permeabilität wurde anhand des Lactulose/Mannitol (LA/MA)-Tests ermittelt und die Anzahl der IELs bestimmt. Die intestinale IL17A-Expression wurde mittels der Extraktion von Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid, RNA) aus den Biopsien und anschließender quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (engl. real time quantitative polymerase chainreaction, qPCR) ermittelt.

Die NCGS-Patienten zeigten erhöhte IELs des Cluster of Differentiation der Serie 3 (CD3⁺), jedoch eine normale Zottenstruktur. Dabei war die Anzahl geringer als bei Patienten der CD-Gruppe. 46% der NCGS-Gruppe wiesen IgA und/ oder IgG AGA auf. Eine erhöhte IL17A-Genexpression zeigte sich nur bei aktiver CD.

Insgesamt weisen die Autoren auf eine unterschiedliche intestinale Immunreaktion bei CD und NCGS hin und gehen von einer Involvierung von Autoimmunmechanismen allein bei CD aus.

Sapone et al. (2011)

In dieser Studie wurden die intestinale Barrierefunktion sowie die Immunreaktion auf Gluten bei NCGS-Patienten untersucht und mit der von CD- und Dyspepsie-Patienten verglichen. Alle Probanden wurden einer ca. viermonatigen Gluten-Provokation unter ärztlicher Überwachung unterzogen. Im Anschluss wurden die serologischen CD-Marker (IgA EmA und tTGA) und der HLA-Typ getestet sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie mit duodenalen Biopsien durchgeführt. Danach wurden die Teilnehmer wieder auf eine GFD gesetzt und die Symptome dokumentiert. Die 26 NCGS-Probanden wiesen alle negative CD-Marker und normale Biopsien (Marsh 0-1) auf. Die Symptome umfassten Diarrhö, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Blähungen, Knochen- und Gelenkschmerzen, Osteoporose, Taubheitsgefühl in den Beinen, Muskelkrämpfe und Anämie, die sich innerhalb weniger Tage nach der Umstellung auf die GFD verbesserten. Als Kontrollgruppen dienten 42 Patienten mit aktiver CD sowie 39 Patienten mit

ausschließlich dyspeptischen Symptomen ohne eine CD, NCGS oder zugrunde liegende Entzündung.

Die intestinale Permeabilität wurde mittels LA/MA-Test bestimmt. Anhand der duodenalen Biopsien wurden die IELs sowie CD3⁺ bestimmt und die Biopsien entsprechend der Marsh-Klassifizierung eingestuft. Die intestinale Genexpression der Claudine (CLDN) 1, 2, 3 und 4, des Tight-Junction (TJ) -Proteins 1 und Occludin wurde mittels qPCR gemessen.

Die NCGS-Patienten verzeichneten ein schnelles Abklingen der Symptome innerhalb weniger Tage nach Einführung der GFD und blieben auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes symptomfrei. 48% wiesen positive AGA und 57% den HLA-DQ2/DQ8 Haplotyp, wobei kein Zusammenhang der beiden Parameter festgestellt werden konnte.

Hinsichtlich der Dünndarmpermeabilität zeigten sich anhand des LA/MA Verhältnisses eindeutige Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Konkret wiesen die NCGS-Patienten, anhand niedrigerer LA-Titer, eine geringere Permeabilität auf.

In Übereinstimmung damit war die Expression von CLDN4 bei NCGS-Patienten signifikant höher als in der CD-Gruppe. Die anderen TJ-assoziierten Gene wurden in den drei Patientengruppen jedoch nicht signifikant verschieden exprimiert.

Hinsichtlich der CD3⁺ IELs wiesen die NCGS-Patienten zwar eine niedrigere Anzahl auf als die CD-Kontrollen, diese lag jedoch mit durchschnittlich 40 IELs pro 100 Enterozyten deutlich über der Anzahl der Dyspepsie-Patienten sowie dem allgemein normalen Level ($\leq 30/100$ Enterozyten).

Die Level der Zytokine IL6 und IL21 in der Dünndarmschleimhaut der NCGS-Gruppe waren nicht signifikant verschieden von den anderen beiden Gruppen. Die Expression des Interferons (IFN) γ war bei NCGS (vs.CD) jedoch deutlich geringer. Dagegen wurde eine deutlich höhere Expression des Toll-like Rezeptors (TLR) 2 bei NCGS-Patienten beobachtet. Die regulatorischen T-Zell Erkennungsmoleküle Forkhead-Box-Protein 3 (FOXP3) sowie der Transformierende Wachstumsfaktor β wurden bei den NCGS-Patienten im Vergleich zu CD- und gesunden Kontrollen am geringsten exprimiert.

Anhand der Ergebnisse schlossen die Autoren auf eine vorwiegende Aktivierung einer unspezifischen Immunreaktion bei erhaltener Barrierefunktion des Darms. Die Beteiligung des spezifischen Immunsystems wurde dabei als gering bis mittelgradig eingestuft unter deutlicher Abgrenzung zu dessen Rolle bei CD.

Brottveit et al. (2013)

Ziel dieser Studie war der Vergleich der Schleimhautreaktionen (in vivo) von CD- und NCGS-Patienten auf eine kurzfristige Gluten-Provokation. 30 NCGS-Patienten mit Selbst-Diagnose und ohne CD-Diagnose, sowie 15 CD-Patienten nahmen daran teil. Die Untersuchung der Schleimhautreaktion erfolgte jedoch nur bei 22 NCGS- und 11 CD-Patienten. Alle Teilnehmer waren HLA-DQ2/DQ8 positiv und hielten eine GFD ein.

Die Intervention bestand aus einer dreitägigen, offenen Gluten-Provokation mit täglich vier Scheiben glutenhaltigem Brot. Ösophagogastroduodenoskopien mit duodenalen Biopsien wurden sowohl vor, als auch nach der Provokation durchgeführt. Außerdem wurden die Level der Zytokine IFN- γ , IL-8, Monozyten-Attraktionsprotein (engl. monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 und des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) α mittels RNA-Analyse durch qPCR bestimmt. Als Referenzgruppe für die Ergebnisse dienten 17 Kontrollpersonen mit ähnlichen Beschwerden, jedoch ohne Schleimhautveränderungen, sowie 16 unbehandelte CD-Patienten.

Bei 17 von 22 NCGS- (77%) sowie 4 von 11 CD-Patienten (36%) wurde eine Zunahme der gastrointestinalen Symptome infolge der Gluten-Provokation beobachtet. Vor der Intervention zeigten sich bezüglich IFN- γ , IL-8, MCP-1, TNF- α , Hitzeschockprotein (Hsp) 27 und 70 keine Unterschiede zwischen NCGS-Patienten und der Kontrollgruppe. Zu Studienbeginn (unter GFD) war die CD3⁺ IEL-Dichte der NCGS-Patienten deutlich höher verglichen mit der Kontrollgruppe, jedoch niedriger als bei den CD-Patienten. Diese blieb jedoch nach der Provokation unverändert. Allerdings stieg die Genexpression von IFN- γ bei NCGS-Patienten nach der Intervention deutlich an. Alle anderen Marker zeigten hingegen keine Veränderungen.

4.3 Symptomatische Reaktionen unter DBPC Provokationen

Biesiekierski et al. (2011a)

In dieser randomisierten DBPC Reexpositionsstudie wurden das Auftreten gastrointestinaler Symptome durch Gluten bei negativer CD-Diagnose sowie potentielle Mechanismen der Auslösung dieser Symptome untersucht. Die 34 Teilnehmer mit IBS-Symptomatik (gemäß Rom-III-Kriterien) hielten mindestens sechs Wochen vor Studienbeginn eine GFD ein und verzeichneten darunter subjektiv verbesserte Symptome. Das Vorliegen einer CD wurde vorab ausgeschlossen anhand der Bestimmung HLA-Typs oder einer normalen duodenalen Biopsie (Marsh 0) unter einer GCD.

Zunächst wurden die Probanden zufällig der Gluten- (n=19) oder der Placebogruppe (n=15) zugeordnet. In der zweiwöchigen Anfangsphase wurden zuerst die Symptome dokumentiert sowie ein siebentägiges Ernährungstagebuch geführt. Anschließend erhielten die Teilnehmer über einen sechswöchigen Zeitraum unter einer normalen GFD täglich einen Muffin sowie zwei Scheiben Brot mit Gluten (gesamt 16g/ Tag) oder ohne (Placebo). Beide Varianten waren dabei durch Geschmack oder Textur nicht zu unterscheiden.

Blutproben wurden auf tTGA, AGA (jeweils IgA und IgG), EmA und C-reaktives Protein (CRP) analysiert. Die intestinale Permeabilität wurde mittels Lactose-Rhamnose-Test gemessen. Das Ausmaß der Symptome wurde am Ende jeder Woche und bis drei Wochen nach Studienende mittels 100mm visueller Analogskala (VAS) dokumentiert.

Neun Teilnehmer mussten die Studie aufgrund unerträglicher Symptome (davon sechs aus Glutengruppe, vorzeitig abbrechen. Der Vergleich beider Gruppen zeigte signifikant schwerere Symptome bzw. schlechtere Werte der Parameter Schmerzen, Zufriedenheit mit der Stuhlkonsistenz und Müdigkeit, durch die Aufnahme von Gluten während der gesamten Studienzeit. Dabei traten unkontrollierte Symptome in der Glutengruppe bei 68% und unter Placebo bei 40% auf. Auch die Veränderungen der Gesamt-Symptome, Bauchschmerzen, Blähungen, Zufriedenheit mit der Stuhlkonsistenz und Müdigkeit waren in der Glutengruppe innerhalb der ersten Woche deutlich größer. Dabei war die symptomatische Reaktion unabhängig vom HLA-Typ. In keiner der beiden Gruppen traten signifikante Veränderungen der serologischen Biomarker oder Dünndarmpermeabilität auf.

Biesiekierski et al. (2013)

Ziel dieser randomisierten DBPC Cross-over-Studie war die Messung dosisabhängiger, reproduzierbarer gastrointestinaler und systemischer Symptome durch eine Gluten-Provokation unter der Kontrolle anderer potentieller symptomatischer Auslösefaktoren (FODMAPs, Milchprodukte, Zusatzstoffe). Dazu wurden die gleichen Einschlusskriterien verwendet wie in der vorherigen Studie (siehe Biesiekierski et al., 2011a).

Die erste Untersuchung (n= 37) bestand aus einer siebentägigen randomisierten DBPC Provokation mit anschließendem Cross-over. Während der einwöchigen Ausgangsphase (Baseline) wurden die normale, glutenfreie Ernährung sowie Symptome dokumentiert. Anschließend wurde auf eine Ernährung mit niedrigem Gehalt an FODMAPs umgestellt mit einer zweiwöchigen Eingewöhnungsphase. Danach erfolgte die zufällige Einteilung in eine der drei folgenden Interventionsgruppen:

- a) 16g reines Weizengluten/ Tag
- b) 2g reines Weizengluten + 14g isoliertes Molkenprotein/ Tag
- c) Placebo = 16g isoliertes Molkenprotein/ Tag

Jede Diät wurde eine Woche lang durchgeführt, sofern keine intolerablen Symptome auftraten. Vor dem Wechsel zur nächsten Diät erfolgte eine mindestens zweiwöchige Washout-Phase bis zum Abklingen der durch die vorherige Diät induzierten Symptome.

Nach der Analyse der ersten Untersuchung erfolgte ein erneuter dreitägiger Provokationstest mit 22 der ursprünglich 37 Teilnehmer. Neben den FODMAPs war bei dieser Untersuchung die Ernährung auch frei von Milchprodukten sowie natürlich vorkommenden und künstlich zugesetzten Lebensmittelinhalts- und Zusatzstoffen (Salicylate, Amine, Mononatriumglutamat, Benzoate, Propionate, Sulfite, Nitrite, Sorbinsäure sowie zugesetzte Antioxidantien und Farbstoffe). Die Teilnehmer wurden erneut zufällig einer der drei Diäten zugeordnet, wobei die Placebogruppe bei der dreitägigen Provokation keinerlei zusätzliches Protein erhielt.

Nach der dreitägigen Diät erfolgte eine mindestens ebenso lange Washout-Phase bis zum Verschwinden der durch die vorherige Diät aufgetretenen Symptome. Das gleiche Vorgehen erfolgte ebenfalls bei den jeweils anderen zwei Diäten. Alle Mahlzeiten wurden vorher zubereitet, tiefgefroren und den Studienteilnehmern wöchentlich nach Haus geliefert. Die Einhaltung der Diät wurde anhand einer täglichen kurzen, schriftlichen Abfrage, Zählung des nicht verwendeten Essens sowie der Dokumentation zusätzlich verzehrter Speisen überprüft und eingestuft.

Das primäre Ergebnis war die Veränderung des Gesamt-Symptom-Scores (mittels 100mm VAS) über den gesamten Untersuchungszeitraum. Als zweites wurde die Verteilung der Teilnehmer bezüglich folgender Parameter betrachtet:

- Zunahme der gesamten und individuellen Symptome (VAS mind. +20mm)
- Veränderung individueller Symptom-Scores im Vergleich zur Eingewöhnungsphase
- Veränderungen der Biomarker und Nebenprodukte des Protein-Stoffwechsels
- Ausmaß der glutenspezifischen T-Zell-Reaktion
- Veränderung und Vergleich der Scores der Müdigkeitsskala und des Aktivitätslevels
- Reproduzierbarkeit der gastrointestinalen Symptome zwischen den sieben- und den dreitägigen Provokationstests.

Dafür wurden Stuhl- und Blutproben genommen, täglich das Auftreten und die Schwere gastrointestinaler Symptome sowie der Erschöpfungsgrad abgefragt sowie die körperliche Aktivität mittels Beschleunigungsmessung ermittelt. Im Rahmen der dreitägigen Untersuchung wurden jedoch nur die gastrointestinalen Symptome sowie der Erschöpfungszustand gemessen.

In der ersten Untersuchung wurden zu Beginn große Unterschiede der gastrointestinalen Symptome unter den Patienten festgestellt. Während der zweiwöchigen Eingewöhnungsphase unter der FODMAP-Diät, zeigte sich im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Verbesserung der Symptome, inklusive des Gesamt-Symptom-Scores, Abdominalschmerzen, Blähungen, Zufriedenheit mit der Stuhlkonsistenz, Blähungen und Müdigkeit. Die Gesamt-Symptome und Schmerzen nahmen während der Intervention, unabhängig von der jeweiligen Gruppe, am Ende jeder Woche deutlich zu. Blähungen und Müdigkeit verschlechterten sich jedoch nur bei niedrigem Glutengehalt und Placebo. Ein Dosiseffekt von Gluten konnte nicht festgestellt werden, da lediglich 16% der Teilnehmer eine Zunahme abdomineller Symptome (>20mm) während der Diät mit hohem Glutengehalt aufwiesen und nur bei 8% eine glutenspezifische symptomatische Reaktion beobachtet werden konnte. Im Gegensatz dazu reagierten 30% hinsichtlich der Gesamt-Symptomschwere auf Placebo, davon allerdings nur ein Teilnehmer auch bei hohem Glutengehalt. Nahezu ein Fünftel zeigte molkenspezifische symptomatische Reaktionen.

Im Rahmen der dreitägigen erneuten Gluten-Provokation wurden keine Unterschiede der Veränderung der Gesamt-Symptome zwischen den drei Interventionen festgestellt.

Insgesamt zeigte der Vergleich beider Untersuchungen anhand der Veränderung des Schweregrades der Gesamt-Symptome keine Reproduzierbarkeit der Reaktionen auf Gluten und Molkenprotein. Während der ersten Untersuchung konnte jedoch ein Reihenfolgeeffekt festgestellt werden. Diesbezüglich traten bei der jeweils ersten Intervention größere symptomatische Veränderungen auf als bei den folgenden, unabhängig von deren Inhalt.

Der Erschöpfungsgrad nahm während der siebtägigen Untersuchung verglichen mit der Eingewöhnungsphase bei allen Gruppen signifikant zu, wobei zwischen den Gruppen keine Unterschiede festgestellt wurden und der Anstieg auch nicht bei der zweiten Untersuchung reproduziert wurde. Die körperliche Aktivität und das Schlafverhalten wurden durch die Interventionen nicht beeinflusst.

Eine gliadinspezifische T-Zell-Reaktion nach der Gluten-Provokation wurde nur in einem Fall beobachtet und hinsichtlich der serologischen und anderer Biomarker traten keine Unterschiede zwischen den Untersuchungen auf.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse keinen Effekt von Gluten bei NCGS-Patienten und stehen damit im Kontrast beispielsweise zu den Ergebnissen der vorherigen Studie der gleichen Autorengruppe (siehe Biesiekierski et al., 2011a). Die Beobachtungen weisen damit eher auf die FODMAPs als Auslöser der charakteristischen Symptome hin.

Carroccio et al. (2012)

Im Rahmen dieser DBPC Cross-over-Studie wurde die Existenz einer Nicht-Zöliakie Weizensensitivität als definierter klinischer Zustand sowie deren klinische, serologische und histologische Merkmale in Abgrenzung zu IBS und CD untersucht. Die Studienteilnehmer waren IBS-Patienten (gemäß Rom-II-Kriterien), welche die Kriterien für NCGS von Sapone et al. (2012) erfüllten (Siehe Kapitel 2.1). Probanden, die eigenständig eine weizenfreie oder -reduzierte Diät führten, wurden aufgefordert täglich mindestens 30g Weizen zu sich zu nehmen und über zwei bis vier Wochen beobachtet. Als Kontrollen dienten 50 IBS-Patienten ohne Weizen- oder andere Nahrungsmittelsensitivitäten sowie 100 CD-Patienten.

920 IBS-Patienten erfüllten die Eingangskriterien und unterzogen sich einer Standard-Eliminierungsdiät unter Ausschluss von Weizen, Kuhmilch, Eiern, Tomaten und Schokolade. Teilnehmer mit weiteren (subjektiv empfundenen) Nahrungsmittelhypersensitivitäten sollten auch die anderen Symptom induzierenden Lebensmittel meiden. Zusätzlich wurden Ernährungstagebücher zur Kontrolle der Nahrungsaufnahme und Einhaltung der vorgeschriebenen Diät geführt. Nach vier Wochen Eliminierungsdiät erfolgte eine DBPC Weizen-Provokation. Dabei erhielten die Teilnehmer eine Kapsel mit Weizen oder Xylose über zwei Wochen. Anschließend erfolgte eine einwöchige Washout-Phase, bevor das gleiche Vorgehen mit der anderen Kapsel erfolgte. Im Falle einer starken Reaktion an zwei aufeinander folgenden Tagen, wurde der Test vorzeitig abgebrochen und die Provokation als positiv gewertet.

276 Teilnehmer reagierten auf die Weizen-Provokation und wurden als WS-Patienten eingestuft. Diese wurden anschließend, nach einer erneut vierwöchigen Eliminierungsdiät, einer DBPC Provokation gegen Kuhmilchprotein unterzogen.

Der Schweregrad der gesamten und individuellen Symptome wurde während des gesamten Studienzeitraumes mittels 100mm VAS dokumentiert.

30% der 920 Gesamt-Teilnehmer erhielten eine WS-Diagnose. Dabei wurde jedoch zwischen zwei Gruppen unterschieden: 70 WS-Patienten (Gruppe 1), die nur auf die Weizen-Provokation reagierten, und 206 WS-Patienten mit weiteren Nahrungsmittelsensitivitäten (Gruppe 2), anhand der symptomatischen Reaktion auf die Kuhmilchprotein-Provokation.

Im Vergleich zur Baseline, wurden während der Provokation deutlich höhere VAS-Scores gemessen, die außerdem zum Ende der zweiten Woche noch weiter stiegen. Keiner der WS-Patienten reagierte auf Placebo und wies erhöhte Entzündungsanzeichen auf – weder vor noch nach den Interventionen.

Insgesamt zeigte die gesamte Gruppe der WS-Patienten häufiger koexistierende atopische Erkrankungen (29%), selbst-berichtete WI (50%), Nahrungsmittelallergien in der Kindheit (18%) und vorherige gastrointestinale Endoskopien als die beiden Kontrollgruppen. Jeweils 55% und 40% der WS-Patienten hatten positive IgG und IgA AGA im Vergleich zu 14% und 10% der IBS-Kontrollen. Der positive Basophilen-Aktivierungstest bei zwei Dritteln wies eine relativ hohe Sensitivität für die WS-Diagnose auf. Die Duodenum-Histologie zeigte erhöhte CD3⁺ (>25/100 Enterozyten) bei 90%, insbesondere bei den 53% HLA-DQ2/DQ8 positiven Patienten.

Der Vergleich der beiden identifizierten WS-Untergruppen zeigte in Gruppe 1 (WS allein) eine größere Häufigkeit von Anämie (70% vs. 9%), Gewichtsverlust (45% vs. 30%), positiven EmA (30% vs. 0%) und HLA-DQ2/DQ8 Positivität (70% vs. 45%). Gruppe 2 zeichnete sich durch häufigere Selbst-Diagnose (60% vs. 20%), Basophilen-Aktivierung (80% vs. 40%), positive IgG AGA (65% vs. 30%) und Eosinophilen-Infiltrationen aus. Die erste Gruppe zeigte somit eher CD-ähnliche Eigenschaften und die zweite viele allergieähnliche Merkmale.

Zusammengefasst gehen die Autoren von der Existenz einer WS aus. Dabei ist die Patientengruppe jedoch eher heterogen und es können zwei, hinsichtlich der Präsentation und immuno-histologischen Merkmale teils verschiedene Sub-Typen unterschieden werden: Die einfache WS und die WS in Kombination mit weiteren Nahrungsmittelsensitivitäten.

4.4 Psychische Eigenschaften und Reaktionen

Brottveit et al. (2012)

Ziel dieser Studie war es, den Somatisierungsgrad, die Persönlichkeitsmerkmale, Angst, Depression, Leidensdruck und Lebensqualität bei NCGS-Patienten zu messen und mit den Ergebnissen von CD-Patienten sowie gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Außerdem wurden die Reaktion auf Gluten sowie das Auftreten IBS-ähnlicher Symptome bei NCGS- und CD-Patienten verglichen und der Zusammenhang zwischen der subjektiv empfundenen Glutenreaktion und Persönlichkeitsmerkmalen untersucht.

Die Studie umfasste drei Teilnehmergruppen: 22 CD-, 31 NCGS-Patienten (Selbst-Diagnose ohne vorherige CD-Diagnostik, HLA-DQ2⁺), jeweils unter einer strikten mindestens vierwöchigen GFD vor Studienbeginn, sowie 40 gesunde Kontrollpersonen.

Die Intervention bestand aus einem dreitägigen Provokationstest mit täglich vier Scheiben glutenhaltigem Weißbrot. Ösophagogastroduodenoskopien mit Biopsien und Blutabnahmen wurden jeweils vor und nach der Intervention durchgeführt. Provokations-assoziierte Symptom-Scores wurden am dritten Tag sowie drei Tage nach der Provokation (Tag 6) ermittelt. Die gastrointestinalen Symptome und allgemeinen gesundheitlichen Beschwerden wurden anhand modifizierter Versionen der Gastrointestinal Symptom Rating Scale-IBS (GSRS-IBS) sowie des Subjective Health Complaints Inventory (SHCI) jeweils vor und nach der Intervention (Tag 3 und 6) erhoben. Der Somatisierungsgrad, körperliche Symptome und Schmerzen, Angst und Depression, IBS-ähnliche Symptome, Lebensqualität und Persönlichkeitsmerkmale wurden mittels verschiedener Fragebögen, Skalen und Checklisten gemessen.

Zu Studienbeginn (Tag 0) erfüllten 33% der CD-Patienten und 26% der NCGS-Patienten die Rom-II-Kriterien für IBS. Der Leidensdruck und Erschöpfungszustand waren bei beiden Patientengruppen deutlich höher als bei der Kontrollgruppe. Dabei zeigten die NCGS-Patienten mehr muskuloskelettale, kardiovaskuläre und gastrointestinale Symptome als die CD- und die Kontrollgruppe. Zudem verzeichnete die Gruppe eine stärkere Zunahme gastrointestinaler Symptome (v.a. Diarrhö, Blähungen) und allgemeiner Gesundheitsprobleme durch die Gluten-Provokation. Die Angst- und Depressions-Scores waren jedoch in keiner der Gruppen erhöht und im Allgemeinen wurden keine gravierenden, negativen Effekte durch die Gluten-Provokation verursacht.

Die CD- und NCGS-Patienten wiesen ähnliche Persönlichkeitsmerkmale auf, wobei nicht mit den beobachteten Symptomveränderungen korrelierten. Der Somatisierungsgrad der NCGS-Gruppe war zwar höher und die Lebensqualität schlechter im Vergleich zur

Kontrollgruppe, allerdings zeigte sich kein Unterschied zur CD-Gruppe und insgesamt keine generelle Tendenz der Somatisierung.

Peters et al. (2014)

Diese randomisierte DBPC Cross-over-Reexpositionsstudie galt der Untersuchung des Effekts von Gluten auf die psychische Verfassung von NCGS-Patienten in Abgrenzung zum Auftreten gastrointestinaler Symptome. 22 NCGS-Patienten aus einer anderen Studie wurden dafür rekrutiert (Einschlusskriterien und Intervention siehe Biesiekierski et al., 2013).

Die Messung der psychischen Verfassung, anhand des State Trait Personality Inventory (STPI), sowie die Cortisolsekretion mittels Speichelproben wurden vor der Intervention (Baseline) sowie an jedem dritten Tag der jeweils drei verschiedenen Interventionen durchgeführt. Gastrointestinale Symptome wurden vor Beginn sowie während der Interventionen täglich mittels 100mm VAS erhoben.

Unter der GCS hatten 90% der Teilnehmer gleiche oder höhere STPI-Scores, also einen depressiveren Zustand im Vergleich zu Placebo. Die Messung des Cortisolspiegels zeigte hingegen keine Unterschiede zwischen oder während den Provokationen. Hinsichtlich des Grades der symptomatischen Reaktion war ein Reihenfolgen-Effekt war erkennbar, da bei der ersten Intervention größere symptomatische Veränderungen gemessen wurden, unabhängig von deren Inhalt. Dieser Effekt zeigte sich bezüglich des psychischen Zustandes jedoch nicht und eine glutenspezifische (gastrointestinale) Symptomatik konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

Anhand der Ergebnisse schlussfolgern die Autoren, dass Gluten eine negative Wirkung auf die psychische Verfassung hat. Die beobachtete Steigerung des Wohlbefindens unter einer GFD könnte ihrer Ansicht nach eher durch diesen Effekt als durch eine Verbesserung der gastrointestinalen Symptome erklärt werden.

4.5 Zusammenfassender Überblick der Studienergebnisse

In Tabelle 4 sind die wichtigsten Ergebnisse der vorgestellten Studien zusammengefasst und diese einander gegenübergestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Studien und ihrer Ergebnisse

Autoren & Titel	Ziel/ Fragestellung	Studiendesign/ Stichprobe	Intervention	Messungen	Ergebnisse
Volta et al. (2014) <i>An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity</i>	1. Eigenschaften von Patienten mit vermuteter NCGS 2. Verhältnis von NCGS-Fällen vs. neue CD-Diagnosen u. deren Prävalenzen	Prospektive Multicenter-Studie 12 255 untersuchte Probanden (486 NCGS-Patienten) NCGS-Kriterien - Identifizierung der Patienten durch erfahrenes Personal - subjektive intestinale u. extraintestinale Symptome nach Glutenverzehr u. Verbesserung unter GFD		NCGS-Fragebogen - demografische Daten - gastrointestinale u. extraintestinale Symptome - Symptommhäufigkeit - Zeitintervall zw. Glutenverzehr u. Auftreten von Symptomen - Person mit Verdacht einer NCGS - assoziierte Erkrankungen - Positivität spezifischer IgE Antikörper od. Prick-Test - CD-Familiengeschichte - IgA/ IgG AGA/ dGPA - biochemische Anomalien - HLA-Typ - intestinale Biopsie (optional)	- überwiegend Erwachsene betroffen - Frauen deutlich häufiger als Männer (5.4:1) - gastrointestinale Symptome v.a. Blähungen, Abdominalschmerzen, Diarrhö - häufigste extraintestinale Symptome mangelndes Wohlbefinden, Müdigkeit - hoher Anteil neuropsychiatrischer Symptome, (Kopfschmerzen, Angst, Unkonzentriertheit) - Gewichtsverlust, Anämie, niedrige Vitamin-D-Spiegel - Auftreten der Symptome nach Glutenaufnahme, innerhalb von 6 od. 6-24 Std. - häufige Selbst-Diagnose - assoziierte Erkrankungen v.a. IBS, Nahrungsmittelunverträglichkeiten - häufigere Autoimmunkomorbiditäten (14%) - kein Zusammenhang von CD-Familienhistorie u. HLA-DQ2/DQ8 Positivität - Marker für Gliadin Immunreaktion IgG AGA (25%) - überwiegend normale duodenale Histologie - 3.19% NCGS-Fälle vs. 2.77% neue CD-Diagnosen (Verhältnis 1.15:1) → NCGS-Prävalenz (>1%) leicht höher als CD
Biesiekierski et al. (2014) <i>Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity</i>	Beschreibung von erwachsenen NCGS-Patienten mit Selbst-Diagnose	n= 147 mit angenommener NCGS Kriterien für weitere Untersuchung: → NCGS-Kriterien erfüllt - CD ausgeschlossen - gut beherrschte Symptome		Fragebogen: - Symptome - Diät - CD-spezifische Untersuchungen Spezifischere Befragungen (n=40) - Ernährungstagebuch	Gesamte Teilnehmer (n= 147) - vorwiegend gastrointestinale Symptome (Blähungen, Abdominalschmerzen, Diarrhö) - Müdigkeit häufigstes extraintestinales Symptom - 75% überwiegend bis gut kontrollierte Symptome - strikte GFD bei 59% - GFD vorwiegend selbst-initiiert od. von Heilpraktikern, Diätassistenten/ Ernährungsberatern verschrieben

		- Einhaltung einer GFD		- subjektive Einschätzung der Diät-Compliance	- Zucker-Malabsorptionen selten getestet - 15% keine einzige CD-diagnostische Untersuchung durchgeführt - 62% ungenügender Ausschluss einer CD, 25% unkontrollierte Symptome trotz eingeschränkter Glutenzufuhr, 27% keine GFD → Kriterien für NCGS nur bei 28% erfüllt NCGS-Kriterien erfüllt (n=40) - mind. eine weitere Lebensmittelintoleranz/ -allergie bei 65% - regelmäßige Nahrungsergänzung (60%)
Aziz et al. (2014) <i>A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care</i>	1. Bestimmung der NCGS-Prävalenz nach Selbst-Diagnose bei Erwachsenen 2. Identifizierung der Diagnose-häufigkeit bei Patienten mit glutenbedingten Symptomen in der fachärztlichen Gesundheitsversorgung (Sekundär-Analyse) 3. Vergleich demografischer, anthropometrischer u. biochemischer Unterschiede von NCGS- u. CD-Patienten	n= 1002 Befragte, davon - 873 nicht-GS - 129 GS Sekundär-Analyse bei Patienten mit ärztlicher Überweisung zu Gastroenterologie-Klinik aufgrund glutenassoziierter gastrointestinaler Symptome (n=200) Vergleich NCGS- vs. CD-Patienten (n= 515)	Offene Gluten- Provokation (n= 200) mind. 3g Gluten/ Tag (2 Wochen)	Bevölkerungsbasierter Fragebogen (n=1002) - demografische Daten - IBS-ähnliche Symptome (nach Rom-III-Kriterien) - gastrointestinale, psychiatrische, allergische Krankheitsgeschichte - GS Selbst-Diagnose u. Symptome - Einhaltung einer GFD - CD-Diagnose Secondary care Analyse (n=200) - CD-Marker (EmA, tTGA) - Endoskopie u. Biopsien - BMI - Blutparameter (Hb, Ferritin, Folsäure, Vitamin B12, Albumin, Ig-Spiegel, IgE Weizen) - HLA-Typisierung	Gesamte Stichprobe (n= 1002) - Erfüllung der IBS-Kriterien bei 6% der Befragten (davon 80% weiblich) - 13% GS Selbst-Diagnose - insg. 3.7% Einhaltung einer GFD - 0.8% mit formeller CD-Diagnose - erhöhtes Auftreten von Angst, Depression, chronischem Erschöpfungssyndrom, Nahrungsmittelallergien/ -intoleranzen bei GS - Kombination gastrointestinaler (Blähungen, Abdominalschmerzen, veränderte Stuhlgewohnheiten) u. extraintestinaler Symptome (Erschöpfung, Müdigkeit, Kopfschmerzen) bei GS Sekundär-Analyse (n= 200) - 93% NCGS-, 7% CD-Patienten - 53% HLA-DQ2/DQ8 positiv Vergleich NCGS- vs. CD-Patienten (n= 515) - NCGS hauptsächlich bei Frauen (84% vs. 71%) - jüngeres Alter bei Diagnose (~40 vs. ~50 J.) - seltener Autoimmunerkrankungen u. Nährstoffdefizite - höherer BMI (~25.8 vs. ~23.7)

<p>Volta et al. (2012)</p> <p><i>Serological Tests in Gluten Sensitivity</i></p>	<p>1. Vergleich der Antikörperreaktion bei NCGS und CD 2. Identifizierung serologischer Marker zur Diagnose von NCGS</p>	<p>78 NCGS-Patienten - glutenspezifische Symptomatik - negative CD-Serologie u. normale Histologie (Marsh 0/1) - negative spez. IgE u. Prick-Test</p> <p>80 CD-Patienten (unbehandelt)</p>	<p>- GFD (6-12 Monate) - anschließend offene Gluten-Provokation (1 Monat)</p>	<p>- IgG und IgA AGA - gesamt Serum IgA - dGPA - IgA tTGA/ EmA - HLA-Typisierung - Duodenale Biopsie</p>	<p>- IgG AGA am häufigsten positiv (56.4%) - IgA AGA (7.7%) selten positiv - IgG dGPA u. IgA tTGA/ EmA negativ - 46% HLA-DQ2/DQ8 positiv - kein Zusammenhang zw. Immunreaktion gegen Gliadin u. HLA-Typ od. erhöhten IELs</p> <p>→ keine Beteiligung des spezifischen Immunsystems → keine für NCGS spezifischen serologischen Marker</p>
<p>Caio et al. (2014)</p> <p><i>Effect of Gluten Free Diet on Immune Response to Gliadin in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity</i></p>	<p>1. Einfluss einer GFD auf Serum-AGA bei NCGS-Patienten 2. Zusammenhang von AGA-Persistenz u. Diät-Compliance/-Wirkung</p>	<p>44 NCGS-Patienten - IgG AGA positiv - negative CD-Serologie + normale Histologie (Marsh 0/1) - spezif. IgE u. Prick-Test negativ</p> <p>40 CD-Patienten</p>	<p>6-monatige (offene) GFD</p>	<p>- IgG u. IgA AGA - Diät-Compliance (Fragebogen) - klinisches Ansprechen auf GFD (Persistenz/ Verschwinden intestinaler/ extraintestinaler Symptome)</p>	<p>- überwiegend gute Wirkung der GFD (39/44 Verbesserung >50% d. ursprünglichen Symptome) - Verschwinden der IgG AGA bei 40/41 NCGS-Patienten mit strikter GFD - IgG AGA Persistenz nur bei schlechter Einhaltung u./od. mäßiger Wirkung der Diät - generell geringe IgA AGA Positivität (9%) - IgA AGA Persistenz in beiden Gruppen durch schlechte Diät Einhaltung u. geringes klinisches Ansprechen bedingt</p>
<p>Sapone et al. (2010)</p> <p><i>Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease</i></p>	<p>Analyse u. Vergleich der Immunreaktion auf Gluten anhand der IL17A-Expression bei NCGS-, CD- u. Dyspepsie-Patienten</p>	<p>11 NCGS-Patienten - negative IgA EmA/ tTGA - Marsh 0-1 Histologie - negative spez. IgE gegen Weizen - schnelle Symptomverbesserung unter GFD</p> <p>13 aktive CD-Patienten</p> <p>7 Dyspepsie-Kontrollen - ohne zugrunde liegende Entzündung</p>		<p>- Intestinale Permeabilität (LA/MA Test) - IELs - intestinale IL17A-Expression (qPCR)</p>	<p>- 46% IgA/ IgG AGA positiv - CD3⁺ IELs ↑ (aber geringer als bei CD) - IL17A-Genexpression nur bei aktiver CD erhöht</p> <p>→ unterschiedliche intestinale Immunreaktion bei CD und NCGS → keine Involvierung von Autoimmunmechanismen bei NCGS</p>

<p>Sapone et al. (2011)</p> <p><i>Divergence of Gut Permeability and Mucosal Immune Gene Expression in Two Gluten-Associated Conditions: Celiac Disease and Gluten Sensitivity</i></p>	<p>Intestinale Barrierefunktion und Immunreaktion auf Gluten bei NCGS-Patienten im Vergleich zu CD- und Dyspepsie-Patienten</p>	<p>26 NCGS-Patienten - negative CD-Serologie (EmA/ tTGA IgA) - Marsh 0-1 Histologie - schnelle Symptomverbesserung unter GFD</p> <p>42 aktive CD-Patienten</p> <p>39 Dyspepsie-Patienten - keine zugrunde liegende Entzündung</p>	<p>- 4-monatige Gluten-Provokation unter klinischer Beobachtung - anschließend GFD</p>	<p>- CD-Serologie - HLA-Typisierung - duodenale Histologie (Endoskopie u. Biopsien) - Beobachtung der Symptome unter GFD - Intestinale Permeabilität (LA/MA Test) - Intestinale Genexpression (qPCR)</p>	<p>- Symptome ↓ unter GFD (innerhalb weniger Tage) - Symptomfreiheit unter GFD während gesamtem Beobachtungszeitraum - positive AGA (48%) u. HLA-DQ2/DQ8 (57%) nicht miteinander assoziiert - niedrigere intestinale Permeabilität bei NCGS (LA/MA ↓, CLDN4-Expression ↑) - CD3⁺ IELs ↑ (Dyspepsie < NCGS < CD) - IFN-γ-Expression ↓ bei NCGS (vs. CD) - TLR2-Transkripte ↑ - FOXP3-Expression ↓ → teils entzündlicher Zustand bei erhaltener Darmpermeabilität → unspezifisches, jedoch nicht/ kaum spezifisches Immunsystem involviert</p>
<p>Brottveit et al. (2013)</p> <p><i>Mucosal Cytokine Response After Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity</i></p>	<p>Vergleich der Schleimhautreaktion auf kurzfristige Gluten Aufnahme bei CD- und NCGS-Patienten</p>	<p>45 HLA-DQ2⁺ Probanden unter GFD, davon - 15 CD-Patienten - 30 NCGS-Patienten (Eigendiagnose)</p> <p>Referenzgruppen: - 17 Kontrollen ohne Schleimhautveränderungen - 16 unbehandelte CD-Patienten</p>	<p>3-tägige offene, orale Gluten-Provokation: -4 Scheiben glutenhaltiges Brot/ Tag</p>	<p>- Endoskopie u. duodenale Biopsien (vor/ nach Provokation) - Zytokin-Level (IFN-γ, IL-8, MCP-1, TNF-α)</p>	<p>- gastrointestinale Symptome ↑ (nach Provokation) bei 17/22 NCGS- vs. 4/11 CD-Patienten - vor Gluten Challenge keine Unterschiede von IFN-γ, IL-8, MCP-1, TNF-α, Hsp27 und Hsp70 bei NCGS-Patienten vs. Kontrollgruppe - IFN-γ-Expression ↑ bei NCGS-Patienten nach Gluten-Provokation - höhere CD3⁺ IEL-Dichte bei NCGS (auch vor Provokation) (Kontrollgruppe < NCGS < CD) → Hinweise auf leichte Entzündungsreaktion → evtl. Beteiligung des spezifischen Immunsystems</p>
<p>Biesiekierski et al. (2011a)</p> <p><i>Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac</i></p>	<p>1. Gluten-induzierte gastrointestinale Symptome bei IBS-Patienten ohne CD 2. Potentielle Auslösemechanismen (intestinale Schädigungen/</p>	<p>Randomisierte DBPC Reexposition</p> <p>n = 34 - IBS-Symptomatik (Rom-III-Kriterien) - mind. 6 Monate GFD vor Studienbeginn, darunter</p>	<p>- 2 Wochen GFD (Baseline) - 6-wöchige Intervention: Glutengruppe (n=19): - GFD, 1 Muffin + 2 Scheiben Brot/Tag (insg. 16g Gluten/Tag) Placebogruppe (n=15):</p>	<p>- Ausmaß/ Kontrolle, Veränderung der Symptome (100mm VAS) - Veränderung Biomarker (IgA tTGA, gesamt IgA/ IgG, EmA, intestinale Permeabilität, CRP)</p>	<p>- unbeherrschbare Symptome ↑ (68% Gluten vs. 40% Placebo) - größere Veränderung der Symptome/ Parameter nach 1 Woche in Glutengruppe (ges. Symptome, Bauchschmerzen, Blähungen, Stuhlkonsistenz, Müdigkeit) - schwerere gluten-induzierte Symptome während gesamter Studienzeit (Schmerzen, Zufriedenheit mit</p>

<p><i>Disease: A Double-Blind Randomized Placebo- Controlled Trial</i></p>	<p>Entzündungsreaktionen)</p>	<p>gut kontrollierte Symptomatik - CD ausgeschlossen (HLA-Typ od. Marsh 0 Histologie)</p>	<p>- GFD, 1 Muffin + 2 Scheiben Brot/Tag (glutenfrei) - beide Varianten durch Geschmack u. Textur nicht unterscheidbar</p>		<p>Stuhlkonsistenz, Müdigkeit) - Biomarker u. Dünndarmpermeabilität unverändert - keine Gruppenunterschiede bzgl. Übelkeit - kein Zusammenhang zw. HLA-Typ u. Veränderungen der Symptome/ Biomarker</p>
<p>Biesiekierski et al. (2013) <i>No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates</i></p>	<p>Dosisabhängige, reproduzierbare gastrointestinale und systemische Symptome durch Gluten unter Kontrolle anderer potentieller Auslösefaktoren</p>	<p>Randomisiert DBPC Cross-over (Reexposition) 37 NCGS-Patienten (Selbst-Diagnose) (22 bei 3-Tage Reexposition) - IBS-Symptomatik (Rom-III-Kriterien) - mind. 6-wöchige GFD vor Teilnahme, darunter subjektive Verbesserung u. kontrollierte Symptomatik - CD ausgeschlossen (HLA-Typ od. Biopsie)</p>	<p>1. Randomisierte DBPC Provokation (n=37) - 2 Wochen Run-in, Grunddiät (GFD, FODMAPs↓ - danach jeweils 1 Woche zusätzlich: a) 16g reines Weizengluten/ Tag b) 2g reines Weizengluten + 14g Molkenprotein/ Tag c) Placebo = 16g Molkenprotein/ Tag 2. Reexposition (n=22) - Grunddiät zusätzlich frei v. Milchprodukten u. Zusatzstoffen - jeweils 3 dreitägige Diäten: a) 16g reines Weizengluten/ Tag b) 16g Molkenprotein/ Tag c) Placebo = kein zusätzliches Protein</p>	<p>1. Veränderung Gesamt-Symptom-Scores (100mm VAS) 2. Verteilung der Teilnehmer bzgl.: - Symptom Zunahme (VAS↑ mind. 20mm) - individuelle Symptom-Scores - Biomarker/ Protein-abbauprodukte - glutenspezifische T-Zell-Reaktion - IgA/IgG AGA/dGPA, IgE - Stuhlproben (Gewicht, Wassergehalt, Konsistenz, pH, Ammoniumgehalt, β-Defensin-2, Calprotectin) - Müdigkeit u. Aktivität - Reproduzierbarkeit gastrointestinaler Symptome zw. beiden Untersuchungen</p>	<p>7-Tage Provokation - allg. Symptomverbesserung unter niedrigem FODMAP-Gehalt - Blähungen Müdigkeit ↑ bei niedrigem Gluten-Gehalt u. Placebo - kein Dosiseffekt von Gluten erkennbar - 30% auch Reaktion auf Placebo - 19% molkenspezifische symptomatische Reaktion 3-Tage Reexposition - keine Unterschiede zw. den Diäten bzgl. Symptomveränderung (Baseline bis Tag 3) - ähnliche individuelle Symptome zwischen den 3 Interventionen - keine Reproduzierbarkeit der Reaktionen auf Gluten u. Placebo zw. beiden Untersuchungen - keine Gluten-Spezifität nachweisbar - größere Veränderung der Symptome bei erster Diät (→ Reihenfolgen-/ Nocebo-Effekt) - keine Unterschiede bzgl. Müdigkeit zw. Interventionsgruppen, aber signifikanter Anstieg während 7-Tage-Trial (nicht bei 3-Tage-Reexposition) - keine Auswirkungen der Interventionen auf Aktivität und Schlafverhalten - keine signifikanten Veränderungen der serologischen Marker</p>

<p>Carroccio et al. (2012)</p> <p><i>Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity</i></p>	<p>1. Bestehen der NCWS als definierter klinischer Zustand</p> <p>2. Identifizierung klinischer, serologischer u. histologischer Merkmale in Abgrenzung zu IBS und CD</p>	<p>DBPC Cross-over Provokation</p> <p>920 Probanden</p> <ul style="list-style-type: none"> - IBS-ähnliche Symptome (Rom-II-Kriterien) - NCGS-Kriterien nach Sapone et al. (2012) <p>Kontrollgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 IBS-Patienten ohne Weizen- u. Nahrungsmittelsensitivitäten - 100 CD-Patienten 	<p>Weizen-Provokation (n=920)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4-wöchige Standard-Eliminierungsdiät ohne Weizen, Kuhmilch, Eier, Tomaten, Schokolade - anschließende Provokation (jeweils 2-wöchige Einnahme von Weizen- od. Xylose-Kapseln) <p>Zusätzliche Kuhmilch-Provokation bei positiver Weizenreaktion (n=276)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Schweregrad der gastrointestinalen Symptome (100mm VAS) u. Veränderungen durch Intervention - Serologie (tTGA, EmA, AGA) - Basophilen-Aktivierung (in vitro) - Histologie (IELs) - HLA-Typisierung 	<ul style="list-style-type: none"> - 276 WS-Patienten (30%) in Gruppe von IBS-Patienten identifiziert - stärkere u. zunehmende Symptome unter Weizen-Provokation - häufiger Anämie, Gewichtsverlust, koexistierende atopische Erkrankungen, Selbst-Diagnose, Nahrungsmittelallergien in der Kindheit - positive IgG (55%) u. IgA AGA (40%) - positiver Basophilen-Aktivierungstest bei 66% → relativ hohe Sensitivität für WS-Diagnose - 53% HLA-DQ2/8 positiv - Identifizierung der Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> 1) WS allein (n=70) → CD-ähnliche Eigenschaften 2) WS + andere Nahrungsmittelsensitivitäten (n=206) → Allergie-ähnliche Merkmale
<p>Brottveit et al. (2012)</p> <p><i>Absence of Somatization in Non-Coeliac Gluten Sensitivity</i></p>	<p>1. Neigung zur Somatisierung, charakteristische Persönlichkeitszüge, Angst, Depression, Leidensdruck u. Lebensqualität bei NCGS vs. CD u. gesunden Kontrollpersonen</p> <p>2. Reaktion auf Gluten bei NCGS u. CD</p> <p>3. Assoziation subjektiver Reaktion auf Gluten u. Persönlichkeitsmerkmale</p>	<p>22 CD-Patienten 31 NCGS-Patienten (Selbst-Diagnose)</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle HLA-DQ2⁺ - strikte GFD >4 Wochen vor Studienbeginn <p>40 gesunde Kontrollpersonen</p>	<p>3-tägige offene Gluten-Provokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 Scheiben glutenhaltiges Weißbrot/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> - Histologie (Endoskopie u. Biopsien) vor/ nach Intervention - IgA tTGA - provokationsbedingte Symptome - generelle Gesundheitsprobleme - Somatisierungsgrad - physische Symptome u. Schmerzen - Angst u. Depression - Leidensdruck u. Lebensqualität - Persönlichkeitsmerkmale (mittels Fragebögen, Skalen, Checklisten) 	<ul style="list-style-type: none"> - IBS-Kriterien bei 26% NCGS-Patienten erfüllt (Baseline) - höhere(r) Leidensdruck u. Erschöpfung bei CD u. NCGS (Baseline) - mehr gastrointestinale, muskuloskeletale, kardiovaskuläre Symptome u. niedrigere Lebensqualität bei NCGS vs. Kontrollgruppe - stärkere symptomatische Reaktion (v.a. Diarrhö u. Blähungen) bei NCGS vs. CD - allgemeine gesundheitliche Beschwerden ↑ bei NCGS-Patienten - generell höherer, aber ähnlicher Somatisierungsgrad bei CD u. NCGS, keine generelle Tendenz zur Somatisierung - Angst u. Depression nicht erhöht - ähnliche Persönlichkeitsmerkmale der CD- u. NCGS-Patienten - keine Korrelation der Persönlichkeitszüge u. Symptomveränderungen

<p>Peters et al. (2014)</p> <p><i>Randomised Clinical Trial: Gluten May Cause Depression in Subjects With Non-Coeliac Gluten Sensitivity – An Exploratory Randomised Clinical Trial</i></p>	<p>Effekt von Gluten auf die psychische Verfassung in Abgrenzung zu gastrointestinalen Symptomen bei selbst-diagnostizierten NCGS-Patienten</p>	<p>Randomisierte DBPC Cross-over Reexposition</p> <p>22 NCGS-Patienten (Selbst-Diagnose)</p> <ul style="list-style-type: none"> - IBS-Symptomatik (Rom-III-Kriterien) - gut beherrschte Symptome - mind. 6-wöchige GFD vor Studienbeginn - CD ausgeschlossen (HLA-Typ od. Marsh 0 Biopsie) 	<ul style="list-style-type: none"> - Grunddiät (GFD, FODMAPs ↓, keine Milchprodukte/ Zusatzstoffe) - 3 Tage Baseline - danach jeweils 3-tägige Provokation: <ul style="list-style-type: none"> a) 16g reines Weizengluten/ Tag b) 16g Molkenprotein/ Tag c) Placebo = kein zusätzliches Protein 	<ul style="list-style-type: none"> - psychische Verfassung (durch STPI) - Cortisol-Sekretion (Speichel) - Gastrointestinale Symptome (100mm VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Depressiverer Zustand unter GCD vs. Placebo - Reihenfolgeeffekt bzgl. symptomatischer Reaktion, bzgl. Gemütszustand jedoch nicht - keine Unterschiede der Gesamt-Symptome zw. den verschiedenen Provokationen - Cortisolspiegel unbeeinflusst <p>→ positive Wirkung einer GFD durch Verbesserung des Gemütszustandes</p>
--	---	--	--	---	---

5. Diskussion

5.1 Schwächen der Studien

Im Allgemeinen müssen die Studien und deren Ergebnisse aus verschiedenen Gründen kritisch betrachtet werden. Ein grundsätzliches Problem ist, wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt, eine fehlende, eindeutige und allgemein gültige Definition für NCGS. Da noch keine spezifischen, zuverlässigen Biomarker identifiziert werden konnten, kann bislang nur die klinische Symptomatik beschrieben und eine Ausschlussdiagnose gestellt werden. Infolgedessen weisen die Studien unterschiedliche Einschlusskriterien auf und untersuchen in der Regel selbst-diagnostizierte, erwachsene Patienten.

Dabei ist erstens zu beachten, dass eine Abgrenzung vom IBS zur NCGS in den Studien nicht einheitlich erfolgt. Einerseits zeigen sich zwar klare Gemeinsamkeiten der beiden klinischen Erscheinungsbilder, andererseits ist NCGS per Definition nicht IBS (Verdu, Armstrong et Murray, 2009, S.1593). Daher und mit der Begründung der vielfältigen extraintestinalen Symptome, wird die NCGS als eigene, klinische Entität angesehen (Volta et al., 2012, S.684). Im Gegensatz dazu steht die Beobachtung einer scheinbar häufigen Parallelität von IBS und Fibromyalgie ähnlichen Schmerzen sowie chronischer Erschöpfung im Zusammenhang mit Nahrungsmittelsensitivitäten. Daher besteht möglicherweise doch eine Verbindung von IBS und extraintestinalen Symptomen (Berstad et al., 2012, S.916, 918). Viele Studien untersuchen auch (ausschließlich) IBS-Patienten, die wiederum anhand verschiedener Kriterien diagnostiziert wurden (Rom-II- und -III-Kriterien siehe Anhang). In einigen Studien hingegen erfüllt nur ein Teil der Probanden IBS-Kriterien und in anderen erfolgt gar keine spezifische IBS-Diagnostik. Aufgrund dessen ist es schwierig zu beurteilen, ob und inwiefern NCGS letztendlich möglicherweise einen Sub-Typ des IBS darstellt.

Zweitens zeigt sich, dass häufig keine ausreichenden Maßnahmen für den Ausschluss einer CD (und noch seltener einer WA) erfolgen und daher lediglich ein geringer Anteil selbst-diagnostizierter Patienten tatsächlich die Kriterien für NCGS erfüllt (Biesiekierski et al., 2014, S.506).

Drittens sind Aussagen über das vorwiegende Auftreten bei Erwachsenen zu hinterfragen, da die Studien in der Regel nur Probanden über 16 bzw. 18 Jahren einschließen.

Daher ist zu beachten, dass die Art der Probandenrekrutierung und -auswahl unter Umständen zu einer verzerrten oder einseitigen Darstellung geführt haben könnte (Biesiekierski et al., 2014, S.508; Carroccio et al., 2012, 1905).

Aufgrund der häufigen Selbst-Diagnose anhand subjektiver Beschwerden, wird eine DBPC Provokation zur bestmöglichen Objektivierung des Verdachtes einer NCGS stark empfohlen (Volta et al., 2013, S.10). Dies ist jedoch häufig schwer umsetzbar, insbesondere, wenn Patienten bereits unter einer (meist selbst-initiierten) GFD eine Verbesserung ihrer Symptome verspüren (Eswaran, Goel et Chey, 2013, S.90). Auch in den Studien erfolgt eine solche Verblindung und Kontrolle eher selten, sodass die Ergebnisse auf dem subjektiven Empfinden der Patienten beruhen und diese im Falle einer offenen Intervention möglicherweise durch die Erwartungshaltung der Patienten beeinflusst wurden. Dadurch kann es zum Auftreten eines Placebo-Effektes und somit zu einer positiveren Wirkung einer nicht-verblindeten GFD kommen bzw., im Falle einer offenen Gluten- oder Weizen-Provokation, zum Auftreten und evtl. der Verstärkung einer symptomatischen Reaktion durch den Nocebo-Effekt (Peña, 2014, S.3). Vor dem Hintergrund, dass psychische Faktoren bei IBS-Patienten einen entscheidenden Einfluss haben (Wittkamp et al., 2012; Lu et Chang, 2011, S.116; Lee et al., 2008, S.137), sollten diese in Anbetracht der möglichen Überschneidung mit NCGS ebenfalls berücksichtigt werden.

Ein weiteres Problem stellt die Bestimmung der Antikörper sowie die Auswertung der Biopsien dar, da viele Patienten bereits eine GFD begonnen hatten, bevor spezifische Untersuchungen zum Ausschluss einer CD oder WA durchgeführt wurden. Dies erfordert wiederum eine Gluten-Reexposition, da sich die Antikörper sowie die Darmschleimhaut unter einer GFD wieder normalisieren und somit zu falsch-negativen Diagnosen führen können. Wie schnell diese Normalisierungen ablaufen und in welchem Zeitraum unter welcher Menge an Gluten die spezifischen Antikörper und histologischen Anomalien wiederkehren ist unklar und vermutlich individuell verschieden. Leitlinien können daher ebenfalls nur Kompromisse bieten (Layer et al., 2014, S.30 f.; Husby et al., 2012, S.139 f.). In einigen Publikationen werden jedoch keine Angaben gemacht, ob zum Zeitpunkt der Antikörperbestimmung und Endoskopien Gluten konsumiert wurde bzw. über welchen Zeitraum und in welcher Menge. Daher ist es teilweise schwierig, die Reliabilität des Ausschlusses einer CD und WA, sofern überhaupt getestet, bei den untersuchten NCGS-Patienten einzuschätzen.

Darüber hinaus werden in den Studien teilweise nicht validierte oder möglicherweise ungeeignete bzw. zu undifferenzierte Messinstrumente verwendet. Dies betrifft insbesondere die Untersuchungen zu psychischen Eigenschaften und Reaktionen (Brottveit et al., 2012; Peters et al., 2014; siehe Kapitel 4.4), da diesen komplexe Mechanismen zugrunde liegen, die allein anhand von Fragebögen und Skalen schwer zu erfassen sind. Außerdem gibt es aufgrund der fehlenden einheitlichen Definition und der

relativ neuen Erforschung keine spezifischen Standard-Fragebögen oder diagnostischen Instrumente für NCGS, sodass zwangsläufig auf andere zurückgegriffen werden muss und diese gegebenenfalls modifiziert werden (Brottveit et al., 2012, S.775).

Daneben spielt auch der Untersuchungszeitraum eine nicht unerhebliche Rolle. Zwar treten die Symptome bei NCGS gewöhnlich innerhalb eines kurzen Zeitraumes von wenigen Stunden bis Tagen auf (Volta et al., 2014, S.3). Wie bereits erwähnt, dauert das messbare Auftreten von Antikörpern und Schäden der Darmschleimhaut möglicherweise jedoch länger. Außerdem werden psychische Parameter wie der Gemütszustand von äußeren Faktoren beeinflusst und unterliegen ständigen, schnellen Veränderungen (Peters et al., 2014, S.1109). Solche Faktoren sollten daher möglichst differenziert, unter größtmöglicher Objektivierung sowie über einen längeren Zeitraum betrachtet werden.

Der Auslöser der NCGS-spezifischen Symptome ist bislang noch nicht eindeutig identifiziert. Zwar wird gemäß der Bezeichnung Gluten als Trigger festgelegt, es werden jedoch auch andere Substanzen und Nahrungsbestandteile vermutet (Nijeboer et al., 2013, S.438). Je nach Definition und Ziel der Studien, wird bei den Provokationen teils eine normale GCD im Vergleich zu einer GFD, reines Weizen oder reines (Weizen-) Gluten verwendet. Die weiteren Nahrungskomponenten sind jedoch vielfältig und komplex. Daneben sind einige der beschriebenen Symptome wie Kopfschmerzen, Unkonzentriertheit, Müdigkeit und Erschöpfung relativ unspezifisch und könnten durch viele Faktoren bedingt sein.

Daher können wenig spezifische Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen abgeleitet werden, wenn der vermutete Symptom-Trigger, die Rahmenbedingungen für die Patienten sowie die möglichen Störfaktoren nicht eindeutig definiert und kontrolliert wurden. Beispielsweise kann bei einer Weizen-Provokation nicht gesagt werden, ob die beobachteten Effekte weizen- oder glutenspezifisch sind.

Bei einer ansonsten eigenständigen Ernährung der Probanden können außerdem Diätfehler auftreten oder die Ergebnisse durch (missachtete) weitere Störfaktoren beeinflusst werden. In einigen Untersuchungen wurden die Teilnehmer daher komplett mit vorgefertigten Mahlzeiten versorgt (Biesiekierski et al., 2013; Peters et al., 2014). Dies führt zwar einerseits zu einer besseren Kontrolle und Vergleichbarkeit der äußeren Störfaktoren, berücksichtigt wiederum auch nicht die üblichen, individuellen Ernährungsgewohnheiten der Probanden.

Nicht zuletzt untersuchen viele Studien kleine Stichproben mit häufig weniger als 50 Probanden. Mit sinkender Stichprobengröße werden statistische Analysen schwieriger und die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzter.

Die beschriebenen Schwachpunkte der Studien sowie die daraus resultierenden Konsequenzen sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

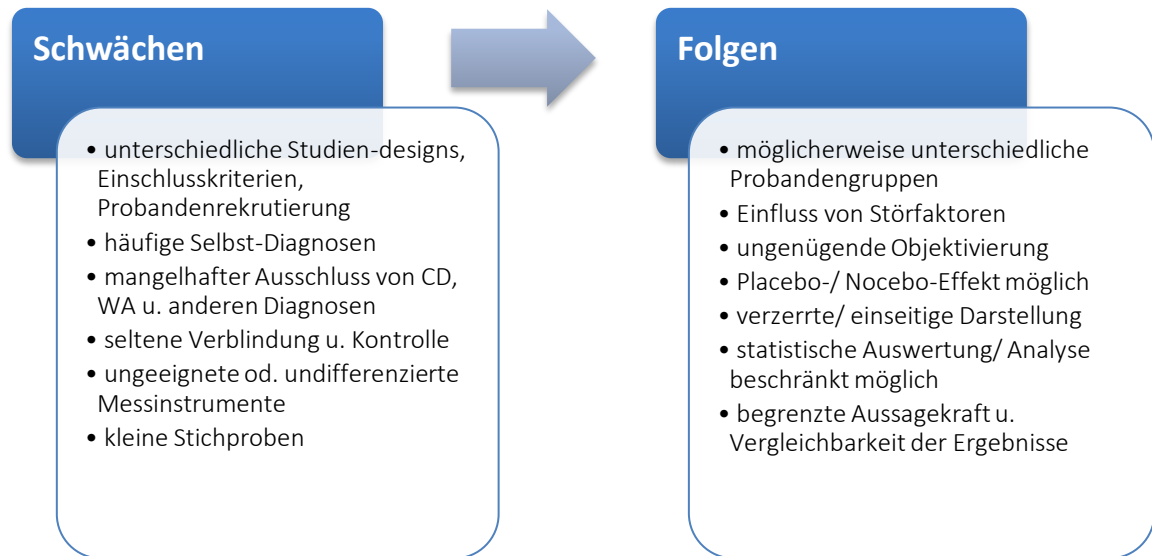


Abbildung 3: Schwachpunkte der Studien und deren Konsequenzen

Aufgrund der genannten Probleme und methodischen Schwächen sind die Studien kritisch zu betrachten sowie deren Ergebnisse schwer bzw. schlecht miteinander zu vergleichen. Dennoch sollen im folgenden Kapitel die Studienergebnisse einander gegenüber gestellt und verglichen werden, um Unterschiede sowie Gemeinsamkeiten aufzuzeigen, sowie mögliche Erklärungsansätze gegeben werden.

5.2 Vergleich und Interpretation der Studienergebnisse

Gemäß den derzeitigen Definitionen für NCGS, müssen die jeweiligen Symptome durch die Aufnahme von Gluten hervorgerufen werden und unter einer GFD abklingen (Sapone et al., 2012, S.7; Ludvigsson et al., 2013, S.51, siehe Kapitel 2.1). Die Glutenspezifität und Reproduzierbarkeit der Symptome zeigt (unter kontrollierten Bedingungen) jedoch unterschiedliche Ergebnisse.

Einerseits verzeichneten die NCGS-Patienten in einigen Studien eine deutliche Verbesserung aller bzw. einiger Symptome unter einer GFD (Sapone et al., 2011, S.4; Caio et al., 2014, S.3). Diesen Beobachtungen entsprechend wiesen die Patienten auch deutlich stärkere (gastrointestinale und extraintestinale) Symptome nach einer Gluten-

bzw. Weizen-Provokation auf, sowohl im Vergleich zu CD-Patienten (Brottveit et al., 2012, S.774; 2013, S.845) als auch zu Placebo (Biesiekierski et al., 2011a, S.510; Carroccio et al., 2012, S.1900). Dabei lassen die Ergebnisse meist jedoch keine genauen Aussagen darüber zu, ob die symptomatische Reaktion durch Gluten oder andere Weizenbestandteile ausgelöst wurde.

Andererseits zeigte sich bei einem gleichzeitig niedrigen FODMAP-Gehalt der Nahrung kein glutenspezifischer Effekt einer Provokation auf die gastrointestinalen Symptome (Biesiekierski et al., 2013, S.327). Diese Beobachtung untermauert unter anderem den Verdacht, dass FODMAPs die möglichen Symptom-Trigger sein könnten. Diese (insbesondere Fructane) können durch ihre bakterielle Fermentierung im Darm zur Bildung von Gasen und kurzkettigen Fettsäuren führen. Die osmotische Wirkung dieser Fettsäuren kann wiederum den luminalen Wassergehalt und die Distension sowie die sekundäre Peristaltik erhöhen (Eswaran, Goel et Chey, 2012, S.89). Eine Reduktion der FODMAPs kann daher bei einem Großteil von IBS-Patienten Symptome wie Flatulenz, Abdominalschmerzen oder Diarrhö verringern (Barrett et Gibson, 2012, S.266).

Der in einigen Studien demonstrierte positive Effekt einer GFD auf die Symptome von IBS- und NCGS-Patienten (Vázquez-Roque, 2013, S.910; Biesiekierski et al., 2011a, S.513; Sapone et al., 2011, S.4) könnte unter anderem dadurch bedingt sein, dass glutenhaltige Getreide wie Weizen und Roggen reich, glutenfreie Getreide wie Reis hingegen arm an FODMAPs sind und eine GFD daher natürlicherweise zu deren Reduktion führt (Biesiekierski et al., 2011b, S.173; Biesiekierski et al., 2014, S.507) (Zusammenfassung siehe Abb. 4).

Tabelle 5: FODMAPs und ihre Nahrungsquellen

FODMAPs	Nahrungsquellen
<i>Fructo-Oligosaccharide (Fructane)</i>	Weizen, Roggen , Zwiebeln, Knoblauch, Artischocken
<i>Galacto-Oligosaccharide</i>	Hülsenfrüchte
<i>Lactose</i>	Milch, Milchprodukte
<i>Fructose</i>	Honig, Äpfel, Birnen, Wassermelone, Mango
<i>Sorbitol</i>	Äpfel, Birnen, Steinfrüchte, zuckerfreie Kaugummis/ Bonbons
<i>Mannitol</i>	Champignons, Blumenkohl, zuckerfreie Kaugummis/ Bonbons

(Quelle: Barrett et Gibson, 2012, S.263)

Tabelle 5 zeigt eine Auflistung der verschiedenen FODMAPs sowie beispielhafte Nahrungsquellen.

Dennoch kommt es auch zu einer Verbesserung der Symptomatik trotz der weiteren Aufnahme dieser schwer verdaulichen Kohlenhydrate aus nicht-glutenhaltigen Lebensmitteln (z.B. Hülsenfrüchte und Obst, siehe Tabelle 5). Außerdem beschränken sich die Symptome einer NCGS nicht nur auf gastrointestinale Beschwerden. Ein ausschließlich FODMAP-bedingter Effekt ist daher auch fraglich (Catassi et al., 2013, S.3843 f.).

Neben einem niedrigen FODMAP-Gehalt wurde in der Studie von Biesiekierski et al. (2013) auch erstmals eine Gluten-Reexposition unter Ausschluss von Milchprodukten sowie natürlichen und künstlichen Lebensmittelinhalts- und Zusatzstoffen (z.B. Salicylate, Amine, Benzoate, Sulfite, Nitrite, zugesetzte Antioxidantien und Farbstoffe) durchgeführt. Dies spielt insofern eine Rolle, da erstens Zucker-Malabsorptionen bei IBS-Patienten häufiger auftreten und damit assoziierte (gastrointestinale) Symptome verursachen. Diese werden möglicherweise durch eine (bei IBS häufig beobachtete) veränderte Darmflora und -hypersensitivität noch verstärkt (Barrett et Gibson, 2012, S.263). Außerdem sind neben IBS vor allem weitere Nahrungsmittelunverträglichkeiten (neben Gluten) mit NCGS assoziiert (Volta et al., 2014, S.3). Allerdings scheinen tendenziell wenig NCGS-Patienten, beispielsweise mittels H₂-Atemtests, auf Nahrungsmittelintoleranzen (z.B. Lactose) geprüft zu werden (Biesiekierski et al., 2014, S.506), sodass mögliche andere Nahrungsmittel (-Komponenten) als Trigger unter Umständen unentdeckt bleiben.

Zweitens zeigen Patienten mit funktionellen Darmerkrankungen wie IBS eine erhöhte Sensitivität gegenüber häufig eingesetzten Zusatzstoffen wie Glutamaten, Benzoaten, Sulfiten und Nitraten (Boettcher et Crowe, 2013, S.735) und möglicherweise sind diese teilweise auch bei NCGS für die Symptome verantwortlich (Volta et al, 2013, S.6). Bei einem gleichzeitig reduzierten Gehalt dieser Zusatzstoffe in der Studie von Biesiekierski et al. (2013) zeigte sich jedenfalls keine glutenspezifische Wirkung. Eine symptomatische Verbesserung unter einer GFD könnte daher möglicherweise nicht glutenbedingt sein, sondern auf eine geringere Zufuhr dieser Zusatzstoffe aufgrund eines höheren Konsums natürlicher Lebensmittel sowie eines verringerten Verzehrs zusatzstoffreicher verarbeiteter Lebensmittel zurückzuführen sein (Volta et al., 2013, S.13).

Vor diesem Hintergrund könnte eine Eliminierungsdiät ebenfalls Teil diagnostischer Maßnahmen darstellen, um herauszufinden, ob tatsächlich die Nahrung und ggf. welche ihrer vielen Komponenten zum Auftreten der jeweiligen Symptome führen (Brown, 2012,

S.51 f.). Allerdings ist zu beachten, dass dies möglicherweise einen hohen Aufwand bedeutet und eine hohe fachliche Expertise erfordert (Barrett et Gibson, 2012, S.265 f.).

Der Versuch einer größtmöglichen Objektivierung der Ergebnisse wurde mittels der Verblindung und Kontrolle durch Placebo in insgesamt vier der dreizehn beschriebenen Studien erzielt (siehe Kapitel 4.3 u. 4.4). Dabei stellt die Studie von Peters et al. (2014) allerdings nur eine Teilstudie der Untersuchung von Biesiekierski et al. (2013) dar. Carroccio et al. (2012) beobachteten keine Reaktion auf Placebo (Xylose). Bei zwei anderen Untersuchungen zeigten sich jedoch immerhin bei 40% (Biesiekierski et al., 2011a) und 30% (Biesiekierski et al., 2013) Reaktionen auf Placebo (glutenfreies Gebäck od. Molkenprotein). Dies könnte einen psychischen Einfluss, z.B. im Sinne einer Erwartungshaltung, auf die Symptomatik von NCGS-Patienten vermuten lassen. Demgegenüber zeigte die Untersuchung von Brottveit et al. (2012) hinsichtlich des Zusammenhanges symptomatischer Reaktionen von NCGS-Patienten und deren Persönlichkeitsmerkmalen sowie dem Somatisierungsgrad keine Bestätigung dieser Vermutung. Der Somatisierungsgrad war zwar höher als bei gesunden Kontrollpersonen, jedoch gleichzusetzen mit dem von CD-Patienten und eine generelle Tendenz zur Somatisierung war ebenfalls nicht erkennbar. Dies ist jedoch bisher die einzige Studie, die diesen Zusammenhang anhand einer relativ kleinen Stichprobe (n=31) untersucht hat.

Ebenfalls im Zusammenhang mit einem möglichen Einfluss anderer psychischer Faktoren steht die Beobachtung einer erheblichen Prävalenz von Angst und Depression bei NCGS-Patienten (Volta et al., 2014, S.3; Aziz et al., 2014, S.35). Vor diesem Hintergrund untersuchten Peters et al. (2014) erstmals die psychische Verfassung und deren Veränderung im Rahmen einer Gluten-Provokation. Dabei wurde ein glutenspezifischer, negativer Effekt auf den Gemütszustand, jedoch nicht auf die gastrointestinalen Symptome, festgestellt. Die Autoren vermuten, dass sich NCGS-Patienten möglicherweise deshalb unter einer GFD besser fühlen, trotz der eventuellen Persistenz gastrointestinaler Beschwerden. Als mögliche Erklärungsansätze ziehen die Autoren proteinbedingte Veränderungen der Serotoninausschüttung, den Einfluss von Opioid-Peptiden (Gluten-Exorphine) auf die Darmfunktion und das zentrale Nervensystem sowie glutenbedingte Veränderungen der Darmflora in Betracht (Peters et al., 2014, S.1108, 1110).

Der Einfluss einer genetischen Komponente kann aus zwei Perspektiven betrachtet und daher unterschiedlich interpretiert werden.. Viele Studien zeigen, dass der HLA-DQ2/DQ8 Haplotyp bei etwa 50% der NCGS-Patienten vorliegt (Biesiekierski et al., 2011a, S.511; 2013, S.1903; Sapone et al., 2011, S.3; Aziz et al., 2014, S.35) und sich somit zwischen dem Anteil in der Normalbevölkerung (ca. 30%) und dem Anteil bei CD-Patienten (ca. 100%) befindet (Rostami Nejad, 2012, S.4). Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung könnte das häufigere Vorliegen des Genotyps auf dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der NCGS hindeuten (Aziz et al., 2014, S.37). Dies wird untermauert durch die Beobachtung einer, mit dem HLA-DQ2/DQ8 Typ assoziierten, positiven Wirkung einer GFD bei Nicht-CD IBS-Patienten (Vazquez-Roque, 2013, S.906 ff.).

Im Gegensatz dazu liegt der besagte Genotyp im Vergleich zu CD-Patienten deutlich seltener vor. Da dieser ebenso mit dem Auftreten von Autoimmunmechanismen und -komorbiditäten bei CD-Patienten assoziiert ist, scheint es logisch zu sein, dass eine Autoimmunbeteiligung bei NCGS-Patienten, beispielsweise anhand der Messung verschiedener Interleukine, nicht nachgewiesen wurde (Volta et al., 2012; Sapone et al., 2011). Im Widerspruch dazu wurden in einer prospektiven Multicenter-Studie jedoch bei 14% der NCGS-Patienten eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen, insbesondere Thyreoiditis, festgestellt (Volta et al., 2014, S.4).

Nichtsdestotrotz wird aufgrund der geringeren Prävalenz dieses Genotyps bei NCGS-Patienten auch eine geringere Beteiligung Major Histocompatibility Complex bedingter Reaktionen des spezifischen Immunsystems als bei CD vermutet (Rostami Nejad et al., 2012, S.4). Diese Annahme geht einher mit den Beobachtungen verschiedener Studien, die im Gegensatz zu CD-Patienten (und gemäß der Definition) auch nach einer Gluten-Provokation keine Erhöhung der CD-Marker IgA tGGA und EmA (Sapone et al., 2010, S.77; 2011, S.3) sowie IgG dGPA feststellten (Volta et al., 2012, 681 f.). Im Widerspruch dazu wurden in anderen Studien bei einem Teil der Patienten positive IgG und IgA dGPA nachgewiesen (Biesiekierski et al., 2013, S.322; Volta et al., 2014, S.4). Insbesondere die Beobachtung positiver EmA in einer Gruppe von NCGS-Patienten mit einer höheren Prävalenz des HLA-DQ2/DQ8 Haplotyps deutet auf die Möglichkeit einer Beteiligung des CD-Spektrum hin (siehe Abb. 4) (Carroccio et al., 2012, S.1904).

Eine Immunreaktion anhand positiver AGA zeigt sich bei etwa der Hälfte der NCGS-Patienten (Sapone et al. 2010; 2011; Volta et al., 2012; Carroccio et al., 2012; Biesiekierski et al., 2013). Diese scheint allerdings nicht mit Anzeichen bzw. grundsätzlichen Voraussetzungen für eine CD assoziiert zu sein, wie dem Vorliegen des HLA-Typs DQ2 und/ oder DQ8 oder erhöhter IELs (Marsh 1) (Volta et al., 2012, S.684). Da sich die Antikörper unter einer (strikten) GFD wieder normalisieren (Caio et al., 2014,

S.3), könnten die niedrigeren Messwerte (ca. 25%) bei Volta et al. (2014) und Biesiekierski et al. (2011a) möglicherweise durch eine vorangegangene (selbst-initiierte) GFD der Probanden bedingt sein.

Bei der Differenzierung der AGA nach den Klassen IgG und IgA zeigen sich ebenfalls Diskrepanzen: Einerseits scheint es einen größeren Anteil von Patienten mit positiven IgG AGA und seltener mit IgA AGA zu geben (Volta et al., 2012; 2014). Andererseits bestätigen andere Studien diese Beobachtung nicht (Carroccio et al., 2012; Biesiekierski et al., 2011a; 2013).

Unabhängig davon können AGA grundsätzlich nicht als potentielle NCGS-Marker in Betracht gezogen werden, da sie über keine ausreichende Spezifität verfügen (Rostami Nejad, 2012, S.5; Volta et al., 2013, S.11).

Die Annahme einer hauptsächlichen Beteiligung des unspezifischen und weniger des spezifischen Immunsystems wird unter anderem durch die erhöhte (CLDN4-assoziierte) Expression des Markers der unspezifischen Immunantwort, TLR2, sowie die Reduktion des Markers T-regulierender Zellen, FOXP3, gestützt (Sapone et al., 2011, S.9).

Die Anzahl an CD3⁺ IELs ist zwar vielfach erhöht (Sapone et al., 2010; 2011; Brottveit et al., 2013, Carroccio et al., 2012), jedoch noch deutlich unter dem bei CD-Patienten zu beobachtenden Level und deutet daher höchstens auf eine leichte Entzündungsreaktion und eine geringere Beteiligung des spezifischen Immunsystems bei NCGS hin. Daneben zeigen sich ebenfalls keine Auffälligkeiten verschiedener Zytokine wie IL17 (Sapone et al., 2010, S.77), IL6 und 21 (Sapone et al., 2011, S.6) und TNF- α (Brottveit et al., 2013, S.847), die mit Autoimmun-Reaktionen sowie der spezifischen Abwehr assoziiert sind. Widersprüche bestehen jedoch hinsichtlich der Expression des Zytokins IFN- γ : Während Sapone et al. (2011) keine Zunahme bzw. Veränderung dieser IFN- γ -Expression beobachteten, zeigte sich in der Studie von Brottveit et al. (2013) ein deutlicher Anstieg nach der Gluten-Provokation. Die Autoren vermuten einen möglichen Zusammenhang mit den erhöhten CD3⁺ IELs, da diese IFN- γ produzieren (Brottveit et al., 2013, S.848). Allerdings waren die CD3⁺ IELs (im Gegensatz zum IFN- γ) bereits vor der Provokation erhöht, zeigten nach der Provokation keine Veränderung und wurden außerdem in anderen Studien auch beobachtet (siehe oben).

Der Basophilen-Aktivierungstest wies in einer Studie eine relativ hohe Sensitivität für die Diagnose einer WS auf, insbesondere bei Patienten mit allergieähnlichen Merkmalen, und wurde daher als möglicher Marker in Betracht gezogen (Carroccio et al., 2012, S.1904). Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie bei NCGS-Probanden stellen dies jedoch in Frage, da die Autoren keine Stimulation der Basophilen durch Gliadin und eine Mischung verschiedener Weizenproteine nachweisen konnten. Sie betrachten eine In-vitro-Gliadin-

Provokation daher als ungeeignete diagnostische Maßnahme für NCGS (Bucci et al., 2013, S.1297 f.).

Andere In-vitro-Studien zeigen, dass die Gluten-Fraktion Gliadin durch die Freisetzung von Zonulin zur Veränderung und Neuordnung des Zytoskeletts intestinaler Epithelzellen führen und die Darmpermeabilität erhöhen kann (Clemente et al., 2003, S.222 f.), auch unabhängig von der autoimmunologischen (CD-assoziierten) Genexpression (Drago et al., 2006, S.408). Die Ergebnisse einer Untersuchung an IBS-Patienten (Diarrhö-Typ) deuten ebenfalls darauf hin, da eine deutlich höhere Permeabilität unter einer GCD im Vergleich zur GFD beobachtet wurde, jedoch ohne weitere Anzeichen auf eine CD (Vazquez-Roque, 2013). Dies scheint bei NCGS-Patienten allerdings nicht der Fall zu sein. Tendenziell wurde sogar eher eine Verringerung der Darmpermeabilität festgestellt (Biesiekierski et al., 2011a; Sapone et al., 2011). Vermutlich steht dies mit der Beobachtung einer erhöhten CLDN4-Expression im Zusammenhang (Sapone et al., 2011), da CLDN4 die parazelluläre Permeabilität verringert und somit die Barrierefunktion des Darms stärkt (Camilleri et al., 2012, S.504; Ulluwishewa et al., 2011, S.770).

Im Zusammenhang mit dem Nachweis einer überwiegend normalen Darmpermeabilität und Absorption bei NCGS, ist die Beobachtung von (Nährstoffmangel-) Anämie und Gewichtsverlust bei einem Teil der Patienten (Carroccio et al., 2012, S.1901; Volta et al., 2014, S.3) vermutlich eher auf eine restriktive Ernährung zurückzuführen als auf eine CD-typische (Zottenatrophie bedingte) Nährstoffmalabsorption (Carroccio et al., 2012, S.1903). Diese Hypothese geht einher mit der Beobachtung einer deutlich geringeren Prävalenz von Nährstoffdefiziten bei NCGS- im Vergleich zu CD-Patienten (Aziz et al., 2014, S.36). Die beobachteten Anzeichen einer Unterversorgung in den anderen Studien könnten daher zum einen einer GFD geschuldet sein, da diese unter Umständen zu einer geringen bis mangelhaften Nährstoffversorgung, insbesondere mit Ballaststoffen und Folsäure, führen kann (Sheperd et Gibson, 2013, S.349, 355 f.). Außerdem berichtet teilweise über die Hälfte der Patienten von weiteren Nahrungsmittelintoleranzen bzw. -unverträglichkeiten. Daher werden neben Gluten häufig noch andere Lebensmittel (-Inhaltsstoffe) wie FODMAPs, Zusatzstoffe, Milchprodukte oder Soja gemieden, was infolge einer stark eingeschränkten Lebensmittelauswahl zu einer Nährstoffunterversorgung sowie deren Konsequenzen beitragen kann (Biesiekierski et al., 2014, S.506; Tavakkoli et al., 2014, S.1257).

Vor diesem Hintergrund wird auch die mögliche Existenz zweier Sub-Typen von NCGS diskutiert. Diese Annahme beruht auf den Beobachtungen von Carroccio et al. (2012), die zwei unterschiedliche Gruppen identifizierten, eine mit Allergie- und eine mit CD-ähnlichen Merkmalen. In einer anderen Studie konnten diese anhand serologischer,

immunologischer und histologischer Merkmale jedoch nicht erkannt werden (Bucci et al., 2013, S.1298).

Abbildung 4 stellt eine Übersicht möglicher durch die Aufnahme von Weizen bedingter Mechanismen dar, die zum Auftreten gastrointestinaler Symptome bei NCGS führen könnten. Dabei stehen die FODMAPs eher im Zusammenhang mit der Überschneidung zum IBS, während die Gluten-Komponente eher mit der oben beschriebenen Differenzierung einer CD- sowie eines Allergie-ähnlichen NCGS-Typs in Verbindung steht.

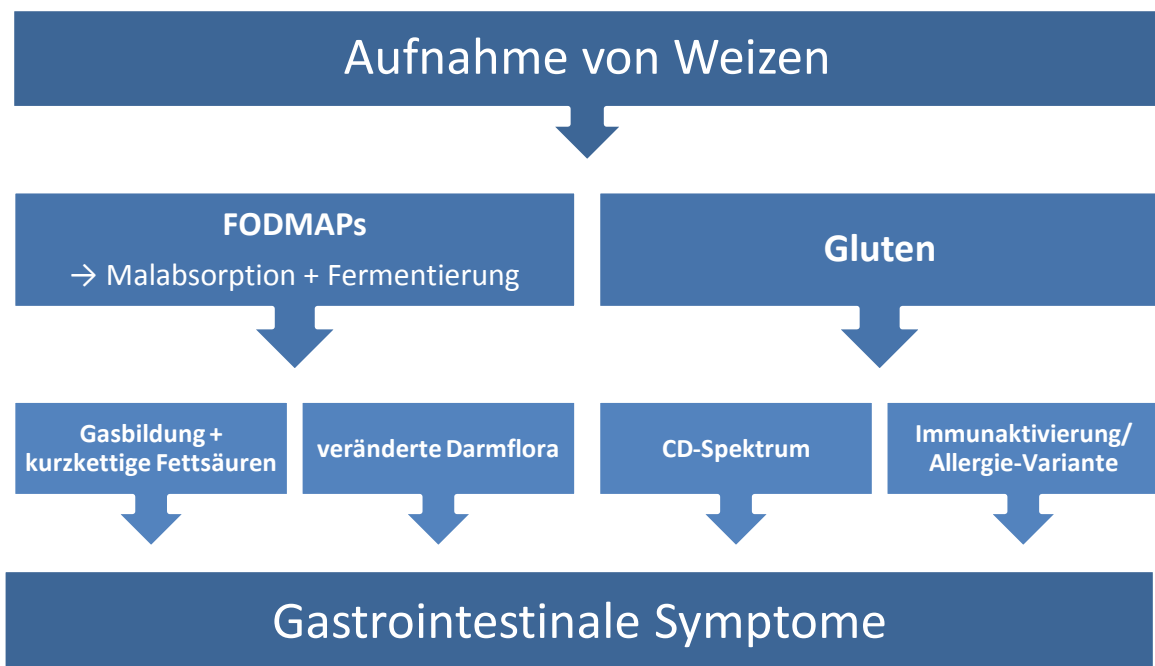


Abbildung 4: Potentielle Mechanismen der NCGS

(Eigene Grafik verändert nach Eswaran, Goel et Chey, 2013, S.88)

Insgesamt lassen sich abschließend folgende Aussagen treffen: Es scheint eine Reihe von Personen, insbesondere (erwachsene) Frauen, zu geben, die durch die Aufnahme von Gluten IBS- und CD-ähnliche, gastrointestinale (v.a. Blähungen, Abdominalschmerzen, Diarrhö) und extraintestinale Symptome (Erschöpfung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Depression) zu verzeichnen scheinen, die sich (überwiegend anhand der subjektiven Wahrnehmung) durch die Vermeidung dieser Nahrungskomponente verbessern. Ob diese Beschwerden tatsächlich durch Gluten verursacht werden, ist aufgrund der kontroversen Datenlage noch nicht endgültig geklärt. Insbesondere FODMAPs könnten neben vielen weiteren möglichen Faktoren zur Symptomatik beitragen.

Ein Teil der Betroffenen weist leicht erhöhte Immune Zellen (IELs) auf, jedoch bei erhaltener Barrierefunktion und Zottenstruktur der Darmschleimhaut und etwa die Hälfte zeigt eine glutenspezifische Immunreaktion anhand erhöhter AGA sowie einen stärkeren Zusammenhang mit dem HLA-DQ2/DQ8 Haplotyp im Vergleich zur Normalbevölkerung. Eine Beteiligung des angeborenen Immunsystems ist daher wahrscheinlich, jedoch bei geringerer Involvierung von Autoimmunmechanismen sowie der spezifischen Abwehr im Vergleich zur CD. Aufgrund des Vorliegens des besagten HLA-Typs besteht bei einem Teil der Patienten die Möglichkeit bzw. das Risiko eine CD zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob eine NCGS möglicherweise (ähnlich wie die CD) auch mit langfristigen Komplikationen einhergehen kann und wie strikt eine GFD daher eingehalten werden muss, da unter Umständen kleine, individuell verschiedene Mengen vertragen werden können. Unklar ist auch, ob das Phänomen permanent oder vorübergehend ist und wie langfristig diätetische Maßnahmen insofern erforderlich sind (Volta et al., 2013, S.13 ff.). Zwar lässt sich darüber diskutieren, ob eine GFD hinsichtlich der Ballast- und Nährstoffzufuhr ausgewogen ist, in der Regel erfordert sie jedoch einen größeren Zeit- und Kostenaufwand (Leonard et Vasagar, 2014, S.34) und ist daher mit ökonomischen, soziologischen und psychologischen Konsequenzen bzw. Nachteilen für die Betroffenen verbunden (Mulder et al., 2013, S.58), sodass eine GFD daher nicht generell zu empfehlen ist. Aufgrund dessen könnte eine langsame, stufenweise Wiedereinführung glutenhaltiger Lebensmittel (beispielsweise nach ein bis zwei Jahren) sinnvoll sein, um die Toleranz und folglich die Notwendigkeit einer Ernährungseinschränkung erneut zu überprüfen (Volta et al., 2013, S.13).

5.3 Umfang des NCGS-Spektrums & Prävalenz

Die Symptome und Eigenschaften von NCGS-Patienten sind, wie bereits beschrieben, vielfältig und umfangreich. Daher gibt es auch Befürwortungen der Existenz eines Syndroms im Gegensatz zu einem klar abgegrenzten klinischen Bild (Volta et al., 2013, S.8; Ford, 2009, S.438). Wie bereits in Kapitel 3 angedeutet, ist das Spektrum der NCGS bzw. der glutenabhängigen Erkrankungen möglicherweise jedoch noch umfangreicher als bisher üblicherweise beschrieben.

In einer Studie von Isasi et al. (2014) wurde erstmals der Effekt einer GFD bei 20 Fibromyalgie-Patientinnen mit intraepithelialer Lymphozytose ohne Zottenatrophie untersucht. Dabei zeigte sich eine drastische Verbesserung der klinischen Symptome (z.B. chronische Schmerzen, Erschöpfung, Migräne) unter Gluten-Karenz sowie das

Wiederkehren der Symptome bei erneuter Glutenexposition. Dies unterstützt die Hypothese der Autoren, dass NCGS evtl. auch eine mögliche behandelbare Ursache einer Fibromyalgie sein könnte (Isasi et al., 2014, S.2). Das Auftreten Fibromyalgie ähnlicher Muskel- und Gelenkschmerzen bei NCGS-Patienten (Volta et al., 2014, S.3), könnte ebenfalls im direkten Zusammenhang damit stehen.

Es wird auch diskutiert, dass glutenbedingte Darmschädigungen nicht allein für die Vielfalt der Symptome verantwortlich sein können und Gluten möglicherweise darüber hinaus einen schädlichen Einfluss auf das Nervensystem hat (Ford, 2009, S.438 f.). In diesem Zusammenhang wird von einigen Autoren vermutet, dass neurologische und psychiatrische Erkrankungen sogar das Hauptbild der NCGS darstellen könnten. Zu den mit NCGS und dem Einfluss von Gluten in Verbindung gebrachten neurologischen und psychiatrischen Störungen zählen zum einen Ataxie und Epilepsie sowie zum anderen Angststörungen, Depression, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Autismus und Schizophrenie (Jackson et al., 2012, S.92 ff.). Dieser Zusammenhang ist jedoch weiterhin umstritten (Catassi et al., 2013, S.3846) und wurde aus genannten Gründen in dieser Arbeit nicht ausführlicher thematisiert (siehe Kapitel 3). Im Rahmen zukünftiger Arbeiten könnte es jedoch sinnvoll sein, auch diese Aspekte anhand von entsprechenden Studien genauer zu untersuchen.

Da bisher keine einheitliche Definition sowie zuverlässigen diagnostischen Marker festgelegt bzw. identifiziert werden konnten (siehe Kapitel 2.1 u. 2.4) und eine hohe Anzahl von Selbstdiagnosen sowie Unklarheit über den Umfang des Spektrums der NCGS besteht (siehe Kapitel 5.1 u. 5.3), ist es schwierig Aussagen über die Prävalenz zu machen. Dies spiegelt die große Spannweite der Ergebnisse verschiedener Studien wider, in denen Prävalenzen von 0.55% (Di Giacomo et al., 2013, S.923), etwas über 1% (Volta et al., 2014, S.5), 6% (Sapone et al., 2012, S.7) bis hin zu 10% (Sapone et al., 2011, S.8) erhoben wurden.

Unabhängig davon wie viele Personen letztendlich wirklich „erkrankt“ sind (sofern die Krankheit überhaupt existiert und diagnostiziert werden kann), sollte jedoch ein generelles Problembewusstsein für die beschriebene Kontroverse des Themas sowie die beschränkte Evidenz, aufgrund der geringen Anzahl prospektiver, DBPC Studien mit ausreichender Teilnehmerzahl, sowohl bei medizinischem Fachpersonal als möglichst auch bei den Betroffenen geschaffen werden. Daher werden abschließend im nächsten Kapitel praktische Handlungsempfehlungen und ein Ausblick auf die Anforderungen an die zukünftige Forschungsarbeit gegeben.

6. Schlussbetrachtung

6.1 Handlungsempfehlungen

Wie sich gezeigt hat wird eine NCGS-Diagnose häufig von den Patienten selbst gestellt, die daraus entsprechende Behandlungsmaßnahmen (GFD, Einschränkung weiterer Nahrungsmittel) für sich ableiten und ausprobieren. Dabei werden die derzeitigen Kriterien für eine NCGS-Diagnose häufig jedoch nicht (ausreichend) erfüllt. Dies betrifft zum einen den eindeutigen und zuverlässigen Ausschluss einer WA sowie einer CD. Dieser sollte prinzipiell nach Möglichkeit vor dem Beginn einer GFD erfolgen, da sich immunologische und histologische Auffälligkeiten einer CD darunter wieder normalisieren und somit zu falsch-negativen Ergebnissen führen können. Aufgrund der inzwischen identifizierten langfristigen Komplikationen einer unbehandelten CD (z.B. Infertilität, Osteoporose, Darmkarzinom), bergen falsch-negative Diagnosen jedoch erhebliche, nicht tolerierbare Risiken. Die spezifischen Anomalien können zwar durch eine Gluten-Reexposition wieder hervorgerufen werden, dies erweist sich jedoch aus verschiedenen Gründen als Problem: Erstens ist die erforderliche Zeitspanne und Glutenmenge nicht eindeutig bekannt und zudem individuell verschieden. Zweitens ist es in der Regel problematisch, Patienten, insbesondere nach einer Verbesserung ihrer Symptome unter einer GFD, wieder zum Verzehr von Gluten zu bewegen. Daher sollte keine voreilige, experimentelle Behandlung der Symptome mit einer GFD stattfinden, sondern die CD-Diagnostik nach Möglichkeit immer vor deren Implementierung erfolgen. Als problematisch erweisen sich jedoch einige derzeitige Definitionen, da sie die Verbesserung der Symptome unter einer GFD für den Verdacht einer NCGS voraussetzen bevor CD- und WA-Diagnostiken stattfinden.

Mögliche alternative Diagnosen wie eine bakterielle Fehl- bzw. Überbesiedlung des Darms (SIBO) oder Nahrungsmittelintoleranzen (v.a. Zucker-Malabsorptionen) sollten ebenfalls ausgeschlossen werden. Im Falle des bestehenbleibenden Verdachtes, dass Gluten der Auslöser der Symptome ist, sollte dies anhand einer DBPC Provokation überprüft werden. Besteht die Möglichkeit anderer nahrungsassoziierter Symptom-Trigger, könnte eine Eliminierungsdiät helfen, diese zu identifizieren. Da diese Diät unter Umständen jedoch sehr restriktiv sein kann und einen hohen Aufwand erfordert, könnte ein Ernährungs- und Symptomtagebuch im Vorfeld die Anzahl der möglichen Lebensmittel zumindest eingrenzen.

Derzeit können noch keine Prognosen zum möglichen Krankheitsverlauf oder eventueller langfristiger Komplikationen gegebene werden. Im Falle der Bestätigung einer NCGS-Diagnose (nach einer positiven DBPC Provokation) sollte daher ggf. die tolerierbare

Höchstmeng an Gluten ermittelt sowie die Diagnose nach ein bis zwei Jahren erneut überprüft werden, um die Restriktion der Ernährung ohne (medizinische) Notwendigkeit so gering wie möglich zu halten und mögliche langfristige Komplikationen und Risiken frühzeitig zu erkennen.

In Abbildung 5 sind die genannten Handlungsempfehlungen für das diagnostische Vorgehen bei Verdacht einer NCGS zusammengefasst.

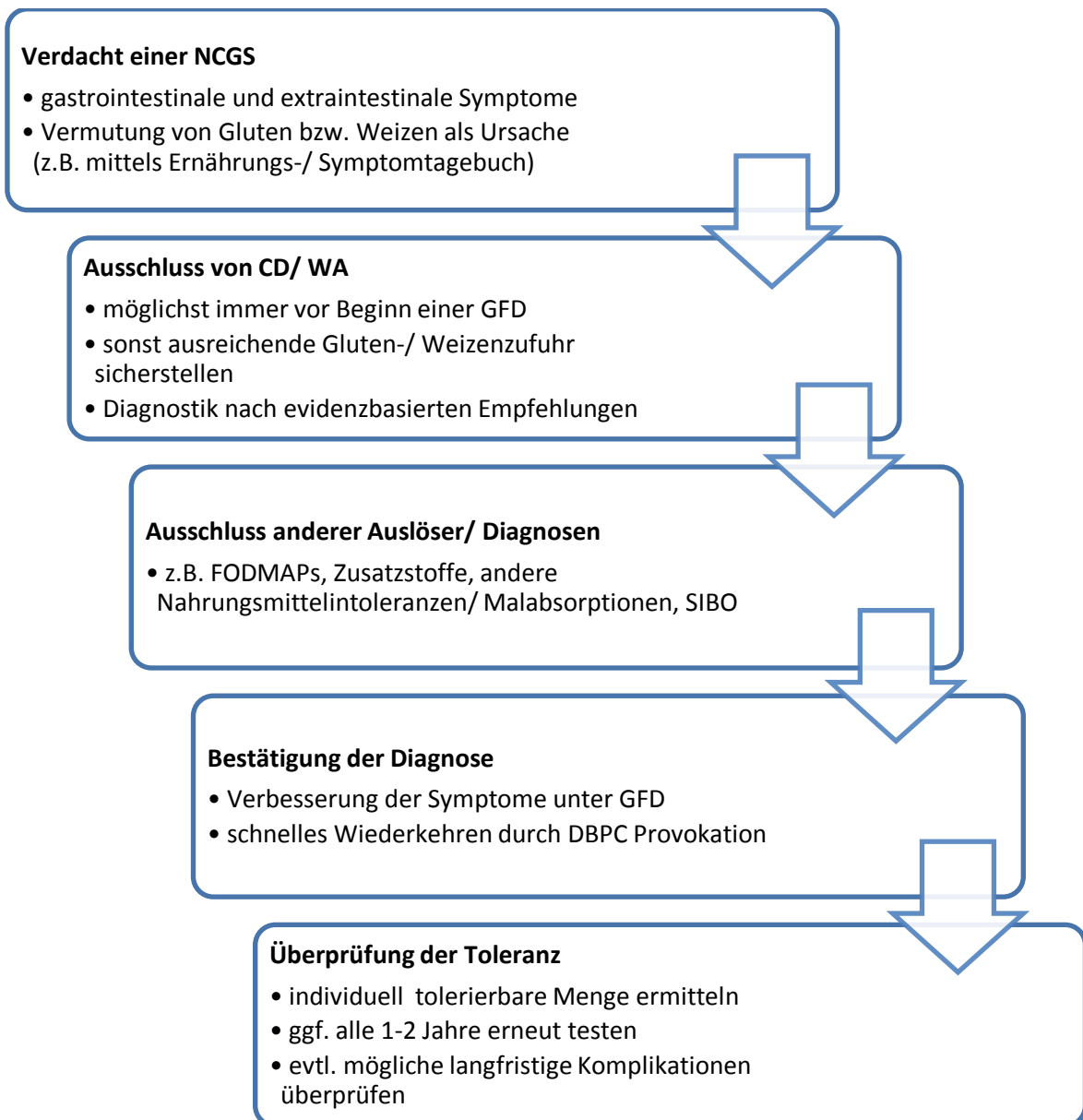


Abbildung 5: Handlungsempfehlungen für die NCGS-Diagnostik

Vor dem Hintergrund der aktuellen Situation ist ein systematisches, akkurates diagnostisches Vorgehen erforderlich, um das (willkürliche) Handeln von Patienten und alternativorientierten Medizinern auf Basis von unwissenschaftlichen Informationen zu verhindern und daher die Aufklärung und Fortbildung, insbesondere der konsultierten Experten (z.B. Allgemein- und Fachmediziner, Heilpraktiker, Ernährungsberater, Diätassistenten), von großer Bedeutung.

6.2 Ausblick und Fazit

Die Evidenz der NCGS ist zum heutigen Zeitpunkt weiterhin sehr begrenzt und Vieles noch ungeklärt. Zunächst ist es wichtig zum einen die genauen Ursachen der Symptome zu identifizieren und zum anderen eine einheitliche, klare Bezeichnung und Definition für das klinische Bild festzulegen. Beispielsweise stellen die derzeitigen Definitionen und Diagnosekriterien für NCGS und IBS noch ein Problem dar, da sich beide Phänomene nicht eindeutig voneinander abgrenzen lassen. Problematisch ist ebenfalls, dass die Definition und die Ursache der Symptome letztendlich voneinander abhängig sind. Aufgrund der Hinweise, dass Gluten möglicherweise nicht (wie bisher angenommen) der Auslöser ist, könnte die Bezeichnung NCGS evtl. zu einschränkend sein und sollte gegebenenfalls geändert werden. Daneben muss geklärt werden, welchen Umfang das NCGS-Spektrum tatsächlich einnimmt. Dabei ist zu beachten, dass es sich evtl. nicht um eine abgegrenzte Entität handelt, sondern vielmehr um ein Syndrom mit einer Vielzahl möglicher Symptome. Darüber hinaus sollte ggf. im Falle einer Beteiligung anderer Krankheiten zwischen verschiedenen Formen oder Sub-Typen differenziert werden. Die Identifizierung spezifischer, zuverlässiger Biomarker wäre daher für eine eindeutige Differentialdiagnostik sehr hilfreich.

Erst nach der klaren Festlegung einer Definition und der genauen Ursachen können wirklich zuverlässige Daten zu Prävalenzen erhoben sowie therapeutische Maßnahmen getroffen werden. Offen bleibt zunächst, ob tatsächlich eine einheitliche Behandlung möglich ist oder die Patienten möglicherweise auf verschiedene Trigger sowie deren Menge bzw. Konzentration individuell reagieren. Dabei ist auch noch zu klären, ob das Phänomen NCGS permanent oder vorübergehend ist und inwiefern möglicherweise (ähnlich wie bei der CD) langfristige Risiken und Komplikationen auftreten können.

Um diese Fragen beantworten zu können, bedarf es zukünftig weiterer Forschung. Tiermodelle und In-vitro-Studien können dabei zur Generierung neuer Hypothesen und Forschungsansätze beitragen. Diese sollten jedoch letztendlich, sofern möglich, anhand

von Humanstudien überprüft werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage zur NCGS sind weitere prospektive DBPC Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien und Rahmenbedingungen erforderlich. Diese sollten zukünftig beispielsweise den Einfluss von Gluten, FODMAPs, ATIs, Zusatzstoffen sowie anderen Nahrungseinflüssen spezifischer erforschen. Ein weiterer Schritt wäre die Untersuchung möglicher genetischer und Umwelteinflüsse mit dem Ziel der Identifizierung von Risikofaktoren, um daraus mögliche Empfehlungen und Maßnahmen für die Prävention abzuleiten.

In Abbildung 6 sind die benannten zukünftig zu identifizierenden, zu klärenden und zu erforschenden Aspekte zum Thema NCGS zusammengefasst.

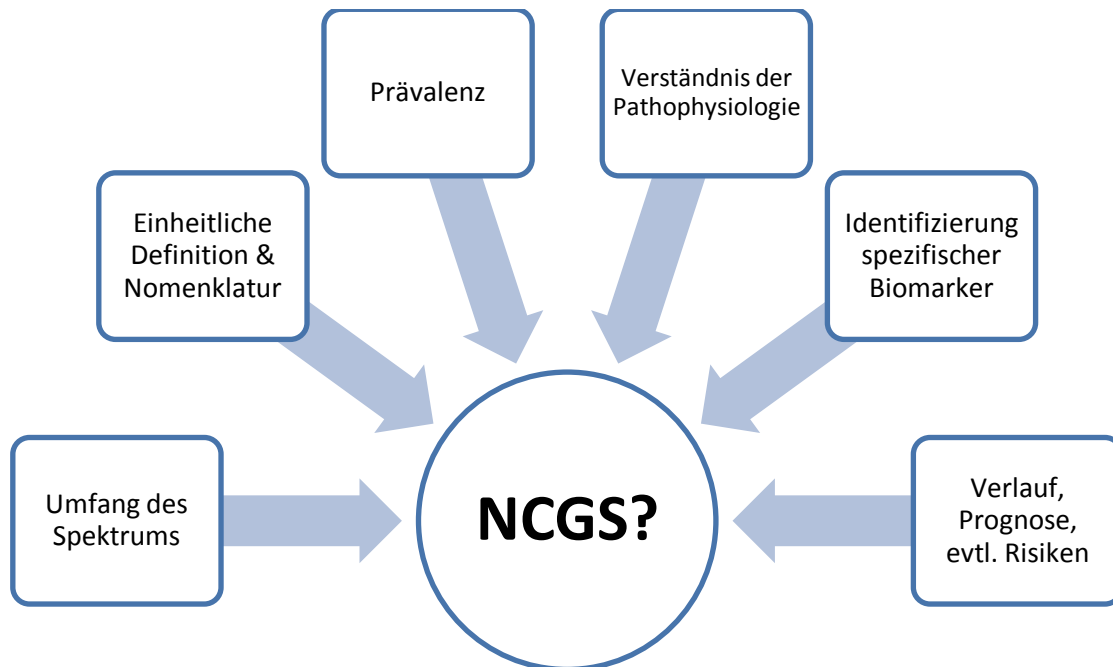


Abbildung 6: Aufgaben und Ziele zukünftiger Forschungsarbeit

Bis dahin sollte das Thema NCGS aufgrund der beschriebenen, noch zu klärenden Aspekte weiterhin kritisch beobachtet und die bislang möglichen, evidenzbasierten Handlungsempfehlungen breitflächig kommuniziert und umgesetzt werden.

Abstract

Recently Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) is increasingly being recognized as a clinical entity separate from celiac disease (CD) and wheat allergy (WA) within the spectrum of gluten-related disorders. The aim of this review was to investigate the evidence of NCGS in order to derive practical recommendations for action and to identify further questions and aims for future research.

A systematic literature research was performed in *PubMed* using the terms “gluten sensitivity“, “gluten syndrome“, “wheat sensitivity“, “wheat intolerance“, “non-celiac gluten sensitivity“, “non-celiac gluten intolerance“ and “gluten sensitivity AND irritable bowel syndrome“ with a total of 49 relevant hits of which 13 human studies were analysed more thoroughly. These studies showed different inclusion criteria, study designs and focuses. Therefore their results are only partially comparable.

On the whole the evidence for NCGS remains limited. A standardized nomenclature, definition and settled diagnostic criteria are awaited in the future. This requires the information and education of the concerned specialists regarding the accuracy of the diagnostic procedure of CD among other things. Further studies are needed for identifying the cause, reasons and mechanisms of NCGS.

In den letzten Jahren wird innerhalb des Spektrums Gluten-bedingter Erkrankungen neben der Zöliakie (CD) und der Weizenallergie (WA) die Nicht-Zöliakie Glutensensitivität (NCGS) zunehmend als eigenständiges Krankheitsbild angesehen. Ziel dieser Übersichtsarbeit war die Untersuchung der aktuellen Evidenz der NCGS, um darauf basierende praktische Handlungsempfehlungen zu entwickeln sowie zukünftige Forschungsaufgaben und –ziele zu identifizieren

Die systematische Literaturrecherche über *PubMed* mit den Suchbegriffen „Gluten sensitivity“, „Gluten syndrome“, „Wheat sensitivity“, „Wheat intolerance“, „Non-celiac gluten sensitivity“, „Non-celiac gluten intolerance“ und „Gluten sensitivity AND irritable bowel syndrome“ ergab insgesamt 49 relevante Treffer, davon 13 Humanstudien, die genauer analysiert wurden. Die einbezogenen Studien hatten verschiedene Einschlusskriterien, Studiendesigns und Untersuchungsschwerpunkte, sodass deren Ergebnisse nur in Teilbereichen miteinander verglichen werden können.

Insgesamt ist die Evidenz hinsichtlich des Phänomens NCGS begrenzt. Zukünftig wird eine einheitliche Nomenklatur, Definition und Diagnostik erwartet. Voraussetzung dafür ist unter anderem die Aufklärung der beteiligten Fachgruppen hinsichtlich einer akkuraten CD-Diagnostik. Weitere Studien sind erforderlich, um die genauen Auslöser, Ursachen und Zusammenhänge zu klären.

Literaturverzeichnis

- Aziz I., Lewis N. R., Hadjivassiliou M., Winfield S. N., Rugg N., Kelsall A., Newrick L., Sanders D. S. (2014). *A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care*. In: *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26 (1), S.33-39
- Barrett J. S., Gibson P. R. (2012). *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals?* In: *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5 (4), S.261-268
- Berstad A., Undseth R., Lind R., Valeur J. (2012). *Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: A food-induced triad?* In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47 (8-9), S.914-919
- Biesiekierski J. R., Newnham E. D., Irving P. M., Barrett J. S., Haines M., Doecke J. D., Sheperd S. J., Muir J. G., Gibson P. R. (2011a). *Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial*. In *The American Journal of Gastroenterology*, 106 (3), S.508-514
- Biesiekierski J. R., Rosella O., Rose R., Liels K., Barrett J. S., Shepherd S. J., Gibson P. R., Muir J. G. (2011b). *Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals*. In: *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 24 (2), S.154-176
- Biesiekierski J. R., Peters S. L., Newnham E. D., Rosella O., Muir J. G., Gibson P. R. (2013). *No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed Short-Chain Carbohydrates*. In: *Gastroenterology*, 145 (2), S.320-328
- Biesiekierski J. R., Newnham E. D., Sheperd S. J., Muir J. G., Gibson P. R. (2014). *Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity*. In: *Nutrition in Clinical Practice*, 9 (4), S.504-509
- Boettcher E., Crowe S. E. (2013). *Dietary Proteins and Functional Gastrointestinal Disorders*. In: *The American Journal of Gastroenterology*, 108 (5), S.728-736
- Boivin M. (2001). *Socioeconomic impact of irritable bowel syndrome in Canada*. In: *Canadian Journal of Gastroenterology*, 15 (Suppl. B), S.8-11
- Brottveit M., Vandvik P. O., Wojniusz S., Løvik A., Lundin K. E. A., Boye B. (2012). *Absence of somatization on non-coeliac gluten sensitivity*. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47, S.770-777
- Brottveit M., Beitnes A. C. R., Tollefsen S., Bratlie J. E., Jahnsen F. L., Johansen F. E., Sollid L. M., Lundin K. E. A. (2013). *Mucosal Cytokine Response After Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity*. In: *The American Journal of Gastroenterology*, 108 (5), S.842-850

- Brown A. C. (2012). *Gluten sensitivity: problems of an emerging condition separate from celiac disease*. In: Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 6 (1), S.43-55
- Bucci C., Zingone F., Russo I., Morra I., Tortora R., Pogna N., Scalia G., Iovino P., Ciacci C. (2013). *Gliadin Does Not Induce Mucosal Inflammation or Basophil Activation in Patients With Nonceliac Gluten Sensitivity*. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology, 11 (10), S.1294-1299
- Caio G., Volta U., Tovoli F., De Giorgio R. (2014). *Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity*. In: BMC Gastroenterology, 14 (26), S.1-7
- Camilleri M., Madsen K., Spiller R., Greenwood-Van Meerveld B., Verne G. N. (2012). *Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease*. In: Neurogastroenterology & Motility, 24 (6), S.503-512
- Carroccio A., Mansueto P., Iacono G., Soresi M., D'Alcomo A., Cavataio F., Brusca I., Florena A. M., Ambrosiano G., Seidita A., Pirrone G., Battista Rini G. (2012). *Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: exploring a New Clinical Entity*. In: The American Journal of Gastroenterology, 107 (12), S.1898-1906
- Catassi C., Bai J. C., Bonaz B., Bouma G., Calabrò A., Carroccio A., Castillejo G., Ciacci C., Cristofori F., Dolinsek J., Francavilla R., Elli L., Green P., Holtmeier W., Koehler P., Koletzko S., Meinhold C., Sanders D., Schumann M., Schuppan D., Ullrich R., Vécsei A., Volta U., Zevallos V., Sapone A., Fasano A. (2013). *Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders*. In: Nutrients, 5 (10), S.3839-3853
- Clemente M. G., De Virgiliis S., Kang J. S., Macatagney R., Musu M. P., Di Pierro M. R., Drago S., Congia M., Fasano A. (2003). *Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function*. In: Gut, 52 (2), S.218-223
- Di Giacomo D. V., Tennyson C. A., Green P. H., Demmer R. T. (2013). *Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010*. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology, 48 (8), S.921-925
- Drago S., El Asmar R., Di Pierro M., Clemente M. G., Tripathi A., Sapone A., Thakar M., Iacono G., Carroccio A., D'Agate C., Not T., Zampini L., Catassi C., Fasano A. (2006). *Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines*. In: Scandinavian Journal of Gastroenterology, 41 (4), S.408-419
- Ellis A., Linaker B.D. (1978). *Non-coeliac gluten sensitivity?* In: The Lancet, 1 (8078), S.1358-59
- Eswaran S., Goel A., Chey W. D. (2013). *What Role Does Wheat Play in the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome?* In: Gastroenterology & Hepatology, 9 (2), S.85-91
- Felber J., Aust D., Baas S., Bischoff S. C., Bläker H., Daum S., Fischbach W., Koletzko S., Laaß M. W., Nothacker M., Roeb E., Schuppan D., Stallmach A. (2014). *S2k-Leitlinie Zöliakie. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit*

der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG e. V.) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Hrsg.)

Ford R. P. K. (2009). *The gluten syndrome: A neurological disease*. In: Medical Hypotheses, 73 (3), S.438-440

Gobbetti M., Rizzello C. G., Di Cagno R., De Angelis M. (2007). *Sourdough lactobacilli and celiac disease*. In: Food Microbiology, 24 (2), S.187-196

Halmos E. P., Power V. A., Shepherd S. J., Gibson P. R., Muir J. G. (2014). *A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome*. In: Gastroenterology, 146 (1), S.67-75

Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo R., Mearin M. L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K. P. (2012). *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. In: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 54 (1), S-136-160

Isasi C., Colmenero I., Casco F., Tejerina E., Fernandez N., Serrano-Vela J. I., Castro M. J., Villa L. F. (2014). *Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia*. In: Rheumatology International, DOI:10.1007/s00296-014-2990-6 (Epub ahead of print)

Jackson J. R., Eaton W. W., Cascella N. G., Fasano A., Kelly D. L. (2012). *Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity*. In: The Psychiatric Quarterly, 83 (1), S.91-102

Layer P., Andresen V., Pehl C., Allescher H., Bischoff S. C., Claßen M., Enck P., Frieling T., Haag S., Holtmann G. (2011). *S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). In: Zeitschrift für Gastroenterologie, 49 (2), New York: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, S.237-293

Lee V., Guthrie E., Robinson A., Kennedy A., Tomenson B., Rogers A., Thompson D. (2008). *Functional bowel disorders in primary care: Factors associated with health-related quality of life and doctor consultation*. In: Journal of Psychosomatic Research, 64 (2), S.129-138

Leonard M. M., Vasagar B. (2014). *US perspective on gluten-related diseases*. In: Clinical and Experimental Gastroenterology, 24 (7), S.25-37

Lu C. L., Chang F. Y. (2011). *Placebo effect in patients with irritable bowel syndrome*. In: Journal of Gastroenterology & Hepatology, 26 (Suppl. 3), S. 116-118

Ludvigsson J. F., Leffler D. A., Bai J. C., Biagi F., Fasano A., Green P. H., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Kelly C. P., Leonard J. N., Lundin K. E., Murray J. A., Sanders D. S., Walker M. M., Zingone F., Ciacci C. (2013). *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. In: Gut, 62 (1), S.43-52

- Lundin K. E. A., Alaedini A. (2012). *Non-celiac Gluten Sensitivity*. In: *Gastrointestinal Clinics of North America*, 22 (4), S.723-734
- Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A., Carroccio A. (2014). *Non-Celiac Gluten Sensitivity: Literature Review*. In: *Journal of the American College of Nutrition*, 33 (1), S.39-54
- Mulder C. J. J., van Wanrooij R. L. J., Bakker S. F., Wierdsma N., Bouma G. (2013). *Gluten-Free Diet in Gluten-Related Disorders*. In: *Digestive Diseases*, 31 (1), S.57-62
- Nijeboer P., Bontkes H. J., Mulder C. J. J., Bouma G. (2013). *Non-celiac Gluten Sensitivity. Is it in the Gluten or the Grain?* In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 22 (4), S.435-440
- Peña A. S. (2014). *Immunogenetics of non celiac gluten sensitivity*. In: *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 7 (1), S.1-5
- Peters S. L., Biesiekierski J. R., Yelland G. W., Muir J. G., Gibson P. R. (2014). *Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity – an exploratory randomised clinical study*. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39 (10), S.1104-1112
- Pietzak M. (2012). *Celiac Disease, Wheat Allergy, and Gluten Sensitivity: When Gluten Free Is Not a Fad*. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36 (Suppl. 1), S.68-75
- Rostami Nejad M., Karkhane M., Marzban A., Nazemalhoseini Mojarad E., Rostami K. (2012). *Gluten related disorders*. In: *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 5 (Suppl. 1), S.1-7
- Sapone A., Lammers K. M., Mazzarella G., Mikhailenko I., Carteni M., Casolaro V., Fasano A. (2010). *Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease*. In: *International Archives of Allergy and Immunology*, 152 (1), S.75-80
- Sapone A., Lammers K. M., Casolaro V., Cammarota M., Giuliano M. T., De Rosa M., Stefanile R., Mazzarella G., Tolone C., Russo M. I., Esposito P., Ferraraccio F., Carteni M., Riegler G., De Magistris L., Fasano A. (2011). *Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gliadin-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity*. In: *BMC Medicine*, 9 (23), S.1-11
- Sapone A., Bai J. C., Ciacci C., Dolinsek J., Green P. HR., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Rostami K., Sanders D. S., Schumann M., Ullrich R., Villalta D., Volta U., Catassi C., Fasano A. (2012). *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on nomenclature and classification*. In: *BMC Medicine*, 10 (13), S.1-12
- Sheperd S. J., Gibson P. R. (2013). *Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease*. In: *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26 (4), S.349-358
- Shewry P. R. (2009). *Wheat*. In: *Journal of Experimental Botany*, 60 (6), S. 1537-1553

Spiller R., Aziz Q., Creed F., Emmanuel A., Houghton L., Hungin P., Jones R., Kumar D., Rubin G., Trudgill N., Whorwell P. (2007). *Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management*. In: Gut, 56 (12), S.1770-1798

Tavakkoli A., Lewis S. K., Tennyson C. A., Lebwohl B., Green P. H. R. (2014). *Characteristics of Patients Who Avoid Wheat and/or Gluten in the Absence of Celiac Disease*. In: Digestive Diseases and Sciences, 59 (6), S.1255-1261

Tonutti E., Bizzaro N. (2014). *Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity*. In: Autoimmunity Reviews, 13 (4-5), S.472-476

Ulluwishewa D., Anderson R. C., McNabb W. C., Moughan P. J., Wells J. M., Roy N. C. (2011). *Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components*. In: The Journal of Nutrition, 141 (5), S. 769-776

Vazquez-Roque M. I., Camilleri M., Smyrk T., Murray J. A., Marietta E., O'Neill J., Carlson P., Lamsam J., Janzow D., Eckert D., Burton D., Zinsmeister A. R. (2013). *A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function*. In: Gastroenterology, 144 (5), S.903-911

Verdu E. F., Armstrong D., Murray J. A. (2009). *Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The "No Man's Land of Gluten Sensitivity"*. In: The American Journal of Gastroenterology, 104 (6), S.1587-1594

Volta U., De Giorgio R. (2012). *New understanding of gluten sensitivity*. In: Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 9 (5), S.295-299

Volta U., Tovoli F., Cicola R., Parisi C., Fabbri A. Piscaglia M., Fiorini E., Caio G. (2012). *Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance)*. In: Journal of Clinical Gastroenterology, 46 (8), S.680-685

Volta U., Caio G., Tovoli F., De Giorgio R. (2013). *Non-coeliac gluten sensitivity: an emerging síndrome with many unsettled issues*. In: Italian Journal of Medicine, DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/ijm.2013.461> (Epub ahead of print)

Volta U., Bardella M. T., Calabrò A., Troncone R., Corazza G. R., Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. (2014). *An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity*. In: BMC Medicine, 12 (85), S.1-8

Wittkamp P., Andresen V., Broicher W., Rose M., Burchard G. D., Layer P., Löwe B., Lohse A. (2012). *Prävalenz des Reizdarmsyndroms nach den Rom-III-Kriterien in Deutschland und Zusammenhänge mit potentiellen Risikofaktoren*. In: Zeitschrift für Gastroenterologie, 50-V36

Weiterführende Literatur

- Aziz I., Hadjivassiliou M., Sanders D. S. (2012). *Does gluten sensitivity in the absence of coeliac disease exist?* In: British Medical Journal, 345
- Aziz I., Sanders D. S. (2012). *Emerging concepts: from coeliac disease to non-coeliac gluten sensitivity.* In: Proceedings of the Nutrition Society, 71, S.576–580
- Biesiekierski J. R., Muir J. G., Gibson P. R. (2013). *Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease?* In: Current Allergy and Asthma Reports, 13 (6), S.631-638
- Buie T. (2013). *The Relationship of Autism and Gluten.* In: Clinical Therapeutics, 35 (5), S.578-583
- Di Sabbatino A., Corrazza G. R. (2012). *Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility?* In: Annals of Internal Medicine, 156 (4), S.309-311
- El-Chammas K., Danner E. (2011). *Gluten-free die in nonceliac disease.* In: Nutrition in Clinical Practice, 26 (3), S.294-299
- Genuis S. J., Lobo R. A. (2014). *Gluten Sensitivity Presenting as a Neuropsychiatric Disorder.* In: Gastroenterology Research Practice (Epub)
- Holmes G. (2013). *Non coeliac gluten sensitivity.* In: Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench, 6 (3), S.115-119
- Kabbani T. A., Vanga R. R., Leffler D. A., Villafuerte-Galvez J., Pallav K., Hansen J., Mukherjee R., Dennis M., Kelly C.P. (2014). *Celiac disease or non-coeliac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis.* In: The American Journal of Gastroenterology, 109 (5), 741-746
- Lundin K. E. A. (2014). *Non-coeliac gluten sensitivity – why worry?* In: BMC Medicine, 12
- Mooney, Aziz I., Sanders D. S. (2013). *Non-coeliac gluten sensitivity: clinical relevance and recommendations for future research.* In: Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society, 25 (11), S.864-871
- Newnham E. D. (2011). *Does gluten cause gastrointestinal symptoms in subjects without coeliac disease?* In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 26 (Suppl. 3), S. 132-134
- Rostami Nejad M., Hogg-Kollars S., Ishaq S., Rostami K. (2011). *Subclinical celiac disease and gluten sensitivity.* In: Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench, 4 (3), S.102-108
- Sanders D. S., Aziz I. (2012). *Non-coeliac wheat sensitivity: separating the wheat from the chat!* In: The American Journal of Gastroenterology, 107 (12), S.1908-1912
- Troncone R., Jabri B. (2011). *Coeliac disease and gluten sensitivity.* In: Journal of Internal Medicine, 269 (6), S.582-590

Verdu E. F. (2011). Editorial: *Can gluten contribute to irritable bowel syndrome?* In: The American Journal of Gastroenterology, 106 (3), S.516-518

Volta U. Caio G., Tovoli F., De Giorgio R. (2013). *Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness.* In: Cellular & Molecular Immunology, 10 (5), S.383-392

Volta U., De Giorgio R. (2010). *Gluten sensitivity: an emerging issue behind neurological impairment?* In: The Lancet. Neurology, 9 (3), S.233-235

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 05.09.2014

Melina Oehrich

Anhang

Die Rom-Kriterien für IBS

Rom-II-Kriterien

Während der vergangenen 12 Monate über die Dauer von mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein, wobei mindestens 2 der 3 folgenden Charakteristika erfüllt sind:

1. Erleichterung der Beschwerden nach der Defäkation,
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz.

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:

1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag),
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart, breiig, wässrig),
3. abnorme Stuhlpassage (mühsam, gesteigerter Stuhldrang, Gefühl der inkompletten Entleerung),
4. perianaler Schleimabgang,
5. Blähungen oder Gefühl der abdominellen Distension.

Quelle: Thompson W. G., Longstreth G. F., Drossman D. A., Heaton K. W., Irvine E. J., Müller-Lissner S. A. (1999). *Functional bowel disorders and functional abdominal pain*. In: Gut, 45 (Suppl. 2), S.43-47

Rom-III-Kriterien

Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen 3 Monate rezidivierende abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein in Assoziation mit mindestens 2 der folgenden Faktoren:

1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation,
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz,
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz.

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:

1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag),
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig),
3. mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen,
4. gesteigerter Stuhldrang,
5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung,
6. perianaler Schleimabgang,
7. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension.

Quelle: Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D., Houghton L. A., Mearin F., Spiller R. C. (2006). *Functional bowel disorders*. In: *Gastroenterology*, 130, S.1480-1491