

Fachinformation 0144

Getreideassoziierte Erkrankungen

Zöliakie, Getreideallergie, NZWS





Inhalte

| | |
|---|-----------|
| Getreideassoziierte Erkrankungen | 4 |
| Problemfall „Weizen“: Was macht krank? | 4 |
| | |
| Zöliakie – chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Darms | 7 |
| Zöliakie-bedingte Mikronährstoffdefizite: Ursachen für Folgeerkrankungen und Komplikationen | 8 |
| Zöliakie und Autoimmunerkrankungen | 9 |
| Erhöhtes Malignomrisiko bei Zöliakie | 9 |
| Pathomechanismen der Zöliakie | 10 |
| Diagnostik | 12 |
| Serologie | 12 |
| | |
| Weizenallergie – IgE-vermittelte Soforttypreaktion auf Weizenproteine | 22 |
| Auslöser: Allergenspezifische IgE-Antikörper | 22 |
| Diagnostik | 23 |
| Eine weitere Sonderform der Weizenallergie: Bäckerasthma | 25 |
| | |
| Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS) | 26 |
| Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) | 27 |
| Unterschiedliche Getreide – unterschiedliche ATI | 28 |
| Silent Inflammation als Folge der NZWS | 29 |
| Diagnostik | 29 |
| FODMAPs | 32 |
| Diagnostik | 34 |
| Weizenkeim-Agglutinine | 36 |
| Diagnostik | 37 |

Getreideassoziierte Erkrankungen

Zöliakie, Getreideallergie, NZWS (Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität)

Die Diagnostik getreideassoziiierter Nahrungsmittelunverträglichkeiten wie Zöliakie, IgE-vermittelter Weizenallergie oder Weizensensitivität stellt in der täglichen Praxis aufgrund überlappender Beschwerdebilder eine besondere Herausforderung dar. Bei vielen Betroffenen stehen dabei Symptome eines Reizdarmsyndroms so stark im Vordergrund, dass nicht selten die korrekte Diagnose über Jahre verzögert wird. Eine valide Abgrenzung der Ursachen sowie eine exakte Identifizierung der die Unverträglichkeit auslösenden Getreidebestandteile sind daher Voraussetzung für ein erfolgreiches Therapieregime.

Mit einer Prävalenz von 1:500 gilt die Zöliakie als das häufigste durch glutenhaltiges Getreide hervorgerufene Krankheitsbild in Deutschland. Auch die klassische IgE-vermittelte Weizenallergie mit seinen Sonderformen (z. B. Weizen-abhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA)) ist als weit verbreitete Unverträglichkeit von Getreide bei Kindern und Erwachsenen hinlänglich beschrieben. Seit einigen Jahren mehren sich allerdings die Berichte über Getreideunverträglichkeiten, die sich weder einer Zöliakie noch einer Weizenallergie zuordnen lassen. Während man bisher davon ausging, dass der Getreidebestandteil Gluten auch für solche unerwünschten Reaktionen verantwortlich sein müsste, zeigt die wachsende Datenlage aus aktuellen experimentellen und klinischen Studien, dass viel mehr auch anderweitige getreidespezifische Substanzen als Auslöser in Frage kommen. Für diese Erkrankungen wurde der Begriff „Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS)“ geprägt. Mit diesem wird ein Beschwerdebild beschrieben, das unspezifische, intestinale sowie extraintestinale Symptome zeigt und der Zöliakie sowie der Weizenallergie sehr ähnlich ist. Während es sich bei der Zöliakie und der Weizenallergie um gut definierte Erkrankungen mit immunologischer Genese handelt, die mittels spezifischer Antikörper im Blut ausreichend sicher zu diagnostizieren sind, gestaltet sich die Diagnostik bei Patienten mit NZWS sehr viel komplexer. Aufgrund der oben beschriebenen Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik ist es daher unabdingbar, im ersten Schritt der Diagnostik eine Zöliakie sowie eine Weizenallergie auszuschließen.

Problemfall „Weizen“: Was macht krank?

Weizen gehört neben Mais und Reis zu den wichtigsten Kulturpflanzen unserer Zeit. Mit steigenden Anforderungen an seine Kultivierung wie fortwährende Ertragssteigerung, Vermeidung von Pflanzenschutzmitteln oder Anpassung an Klima- und Umweltbedingungen geht eine kontinuierliche Züchtung des Weizens einher, um diese Bedürfnisse zu erfüllen. Die aus den modernen Zucht- und Anbaupraktiken sowie der industriellen Verarbeitung resultierenden Änderungen der Proteinzusammensetzung des Getreides führen u. a. zu einem höheren Anteil immunreaktiver Komponenten.¹

Reife Weizenkörner bestehen etwa zu 70 % aus Kohlenhydraten, 13 % Protein, 12 % Wasser, 2 % Fett sowie 3 % Mineralien und Fasern. Beschwerden lösen davon vor allem Proteine wie auch manche Kohlenhydrate aus. In dem folgenden Exkurs sollen kurz die einzelnen Weizenbestandteile und ihre Rolle bei der Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder vorgestellt werden.





Gluten

Bei dem in vielen Getreidesorten vorkommenden **Gluten (Klebereiweiß)** handelt es sich um ein Gemisch aus Speicherproteinen, den Prolaminen und Glutelinen. Getreide mit hohem Glutengehalt sind Weizen, Gerste, Roggen, Dinkel, Kamut, Einkorn und Emmer. Beim Weizen setzt sich Gluten aus den beiden alkohollöslichen Fraktionen der **Gliadine** (Prolamin) und **Glutenine** (Glutelin) zusammen (siehe Abb.1). Gliadin als Hauptauslöser zweier unterschiedlicher Krankheitsbilder einer Getreideunverträglichkeit (Zöliakie, Weizenallergie) macht 50 bis 80 % des Weizengesamtproteins aus.²

Bei der Zöliakie wird das über die Nahrung aufgenommene Gliadin durch Verdauungsenzyme abgebaut. Da Gliadine reich an den Aminosäuren Prolin und Glutamin sind, wird jedoch ein vollständiger Verdau der Proteine verhindert. Es entstehen vielmehr Gliadinfragmente, die nach Passage der Dünndarmschleimhaut von dem Enzym Gewebstransglutaminase deamidiert werden. Die deamidierten Gliadinpeptide fungieren als Autoantigen und lösen eine inflammatorische Autoimmunreaktion im Darm aus, die u.a. die Bildung von Autoantikörpern zur Folge hat. Die Autoimmunreaktion führt unbehandelt zu einer chronischen Dünndarmentzündung mit mannigfachen Gesundheitsstörungen und Folgeerkrankungen, bis hin zu Malignomen.

Gluten bzw. Gliadin können zudem als Allergen wirken und eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auslösen. Insbesondere bei der weizenabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie (WDEIA) ist eine Sensibilisierung gegen das Majorallergen omega-(ω -)5-Gliadin (Tri a 19) oder ein anderes Gliadin (α -, β -, γ -Gliadin) Grundlage der allergischen Symptomatik. ω -5-Gliadin dient auch als Risikomarker für schwere allergische Soforttyp-Reaktionen auf Weizen, insbesondere bei Kindern.

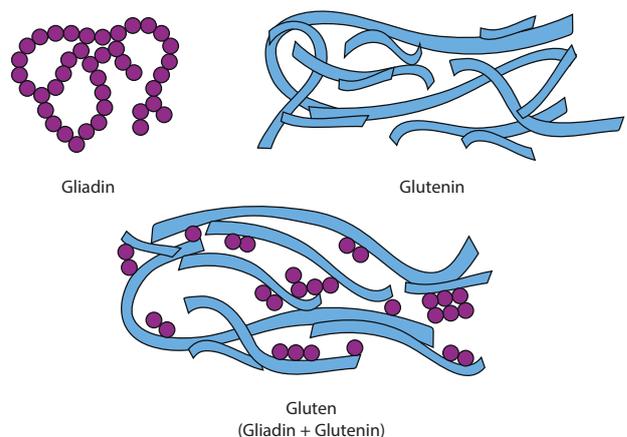


Abb. 1: Gluten ist ein Sammelbegriff für ein Gemisch aus getreidespezifischen Proteinen, zu denen Prolamine (z. B. Gliadin des Weizens) und Gluteline (z. B. Glutenin des Weizens) gehören.



Albumine, Globuline und Lipid-Transfer-Proteine

Die Proteinklassen der wasserlöslichen **Albumine** und salzlöslichen **Globuline** können IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktionen auslösen. 67% der gegen Weizenmehl reagierenden Patienten zeigen eine Sensibilisierung gegen die Albumin/Globulin-Fraktion.³

Lipid-Transfer-Proteine (LTP) sind resistent gegenüber Hitze und Verdauungsenzymen und besitzen ebenfalls eine hohe allergene Potenz. LTP werden mit schweren, systemischen Reaktionen in Verbindung gebracht.⁴ Weizen-LTP (Tri a 14) gilt als inhalatives Majorallergen in Verbindung mit Bäckerasthma.⁵

FODMAPs

Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole (FODMAPs) sind eine Gruppe von Kohlenhydraten, die in vielen Nahrungsmitteln vorkommen und im Dünndarm nur schlecht resorbiert werden. Da sie im Dünndarm nicht aufgenommen werden, wandern sie in den Dickdarm, wo sie von Bakterien vergoren (fermentiert) werden. Als Nebenprodukte dieses Prozesses kommt es zur Bildung von Gasen, die Beschwerden wie Durchfall, Verstopfung, Blähungen, Magenschmerzen und Übelkeit verursachen.⁷

Amylase-Trypsin-Inhibitoren

Bei den **Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI)** handelt sich um Proteine, mit denen sich Pflanzen vor Schädlingen schützen. ATI aktivieren Zellen des angeborenen Immunsystems (Makrophagen, Dendritische Zellen) im Darm und induzieren auf diese Weise die Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe (Zytokine), indem sie an spezifische Rezeptoren auf den Immunzellen binden.⁶ Die dadurch entstehende intestinale Entzündung kann sich auf den gesamten Körper ausweiten und so ein Zöliakie-ähnliches Krankheitsbild auslösen; bestehende entzündliche Krankheiten wie z.B. Multiple Sklerose können ebenfalls verstärkt werden.

Weizenkeim-Agglutinin

Lektine kommen vor allem im Samen vieler Pflanzen vor, wo sie der Verteidigung gegen Pilze und Insekten dienen. Das bekannteste Lektin ist das **Weizenkeim-Agglutinin (WGA)** in Weizen; aber auch andere Getreide wie Roggen, Gerste, Hafer, Mais und Reis enthalten Lektine.⁸ WGA binden spezifisch an Kohlenhydratstrukturen auf Immunzellen und induzieren so die Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren. Die Entzündung erhöht die Darmpermeabilität, wodurch die Passage von Bakterienbestandteilen und Allergenen durch die Darmmukosa gefördert werden kann, welche nun vermehrt mit Zellen des Immunsystems in Kontakt treten können.⁹

Zöliakie – chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Darms

Die Zöliakie (Synonym: Sprue) stellt eine der häufigsten lebensmittelassoziierten Erkrankungen in der westlichen Welt dar. In den meisten Ländern Europas, Nord- und Südamerikas sowie in Australien sind 0,5 bis 1 % der Bevölkerung von einer Zöliakie betroffen; in einzelnen Ländern (z.B. Finnland) liegt die Inzidenz auch höher.^{10,11} Epidemiologische Studien zeigen ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts einen Trend zu einer steigenden Prävalenz.¹² Die Manifestation einer Zöliakie ist grundsätzlich in jedem Lebensjahr möglich; allerdings liegt die Inzidenzrate bei Kindern deutlich höher als bei Erwachsenen.¹² Ebenso tritt die Erkrankung bei Frauen mehr als doppelt so häufig auf als bei Männern (siehe Abb. 2).¹²

Bei der Zöliakie handelt es sich um eine **chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Darms**. Die Exposition von glutenhaltiger Nahrung führt bei genetisch prädisponierten Personen zu inflammatorischen Reaktionen des intestinalen Immunsystems, welche charakteristische Läsionen der Dünndarmmukosa bis hin zur vollständigen Atrophie der Zotten verursachen. Gemäß der **Marsh-Klassifikation** für die histologische Beurteilung eines Darmbiopsats ist für die Diagnose des Vorliegens einer Zöliakie zumindest eine Veränderung der Schleimhaut zum Typ II notwendig (siehe Abb. 5).

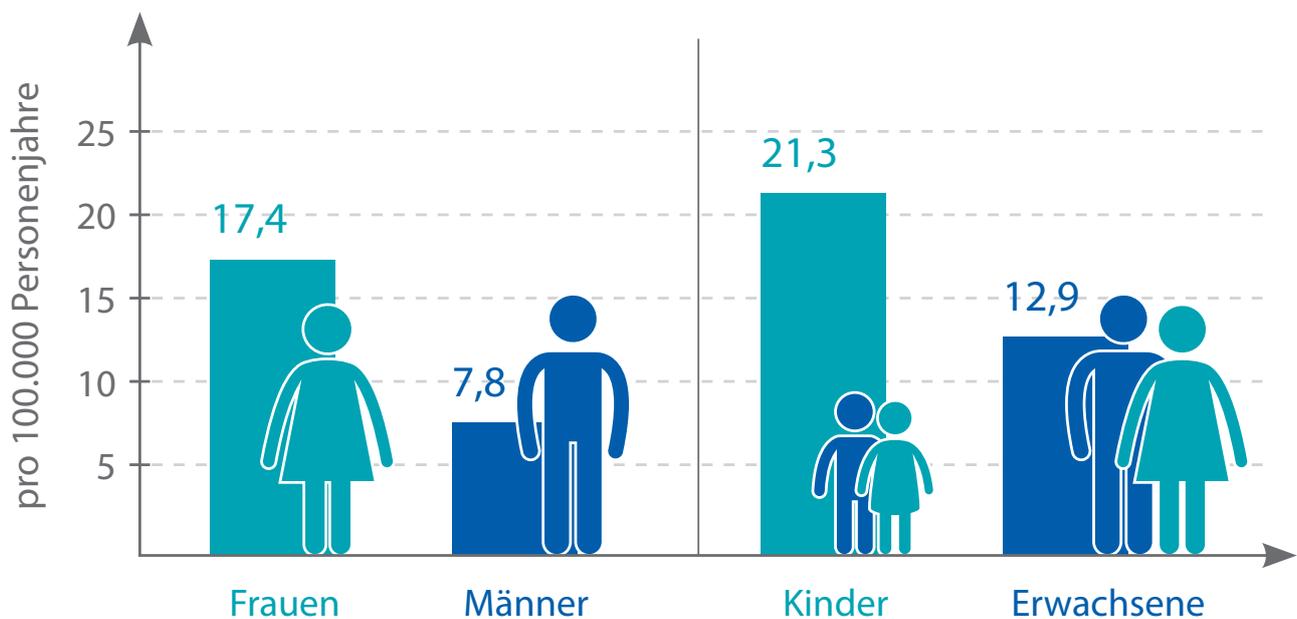


Abb. 2: Inzidenz der Zöliakie im 21. Jahrhundert (Daten aus Ref. 12)

Zöliakie-bedingte Mikronährstoffdefizite: Ursachen für Folgeerkrankungen und Komplikationen

Die Schädigung der Dünndarmmukosa geht mit einer **gestörten Resorption und Aufnahme von Mikronährstoffen** einher. Daraus resultierende Mangelerscheinungen, die häufig bei Zöliakie-Patienten beobachtet werden, betreffen Zink, Eisen, Vitamin A, Vitamin B12, Folsäure, Calcium, Vitamin D sowie Vitamin B3. Die symptomatische Zöliakie manifestiert sich in diesen Fällen mit den typischen Anzeichen einer Malabsorption wie Gewichtsverlust, Anämie, Eiweißmangelödeme und Fettstühlen (Steatorrhöen). Die Bandbreite der klinischen Symptome sowie der Schweregrad des Krankheitsbildes können dabei sehr stark variieren. Bei Kleinkindern umfasst die volle Ausprägung des Krankheitsbildes ein aufgetriebenes Abdomen, Diarrhöen, Muskelhypotrophie, Anorexie, Wesensveränderungen (z.B. Weinerlichkeit), Eisenmangel und Wachstumsretardierung. In der Pädiatrie sollte daher bei allen Fällen mit unklaren Gedeihstörungen oder verzögerter Entwicklung an das mögliche Vorliegen einer Zöliakie gedacht werden. Nicht alle Patienten, die an einer Zöliakie leiden, klagen über klassische abdominelle Beschwerden wie chronischer Durchfall, Obstipation, Flatulenz oder Dyspepsie. Oftmals stehen Allgemeinsymptome wie Schlaflosigkeit, Müdigkeit oder Erschöpfung im Vordergrund des Beschwerdebildes.¹³ Nicht selten wird in diesem Zusammenhang der malabsorptionsbedingte Eisenmangel als Ursache angesehen. Typischerweise lassen sich dann erniedrigte Ferritinspiegel nicht befriedigend korrigieren, sodass in solchen Fällen stets auch eine Zöliakie ausgeschlossen werden sollte. Bedingt durch die klinische Heterogenität ist die Erstellung der Verdachtsdiagnose einer Zöliakie in vielen Fällen erschwert. Sie bedarf daher der Unterstützung und Bestätigung durch Anwendung geeigneter Labordiagnostik.

Die Zöliakie-bedingte defizitäre Mikronährstoffversorgung kann weitere Folgeerkrankungen und Komplikationen nach sich ziehen, in deren Verlauf auch extraintestinale Symptome auftreten können.¹³ Die daraus resultierenden **Komorbiditäten** reichen von Eisenmangelanämie über Fertilitätsstörungen bis hin zu Osteoporose (siehe Tab. 1).

| Organ | Komorbidität |
|------------------------------|---|
| Stoffwechsel | <ul style="list-style-type: none"> ■ Anämie ■ Hämatome ■ Gedeihstörung ■ Ödeme ■ Fatigue-Syndrom |
| Nervensystem | <ul style="list-style-type: none"> ■ Periphere Neuropathie ■ Migräne ■ Depression ■ Epilepsie |
| Haut | <ul style="list-style-type: none"> ■ Dermatitis herpetiformes* ■ Psoriasis ■ Kollagenosen (Sjögren-Syndrom)* |
| Schilddrüse | <ul style="list-style-type: none"> ■ Hashimoto-Thyreoiditis* |
| Leber | <ul style="list-style-type: none"> ■ Autoimmunhepatitis* |
| Bauchspeicheldrüse | <ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetes mellitus Typ 1* |
| Gelenke, Knochen | <ul style="list-style-type: none"> ■ Osteoporose ■ Zahnschmelzdefekte |
| Muskel | <ul style="list-style-type: none"> ■ Muskelschwäche |
| Sexualfunktion (Frau) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Infertilität ■ Früh- oder Fehlgeburt ■ Endometriose |

* Autoimmunerkrankung

Tab. 1: Extraintestinale Symptome und Komorbiditäten einer Zöliakie



Die Prävalenz der Zöliakie ist bei Frauen mit **Fertilitätsstörungen** signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung.¹⁴ Einer umfassenden Metaanalyse zufolge haben schwangere Frauen mit Zöliakie ein signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich **Schwangerschaftskomplikationen** wie Frühgeburt, intrauterine Wachstumsretardierung, Totgeburt und geringes Geburtsgewicht.¹⁵ Die Ursachen für diese Assoziationen sind vielfältig. Eine Zöliakie-bedingte Malabsorption kann eine defizitäre Versorgung mit essentiellen Spurenelementen wie Zink, Eisen, Folsäure sowie Vitamin B12 zur Folge haben, die nachweislich zu Fertilitätsstörungen und Komplikationen in der Schwangerschaft führen kann. Des Weiteren korreliert auch das Krankheitsbild der **Endometriose** als eine der häufigsten Ursachen für Infertilität mit dem Vorliegen einer Zöliakie.¹⁶

Da eine glutenfreie Diät bei Zöliakie-Patientinnen protektiv im Sinne der Vorbeugung von Schwangerschaftskomplikationen wirkt,¹⁷ erscheint es angeraten, dass Frauen mit Zöliakie vor der Empfängnis und während der Schwangerschaft eine strikte Glutenkarenz einhalten.



Zöliakie und Autoimmunerkrankungen

Auffällig ist, dass viele Zöliakie-Patienten von weiteren Autoimmunerkrankungen betroffen sind (siehe Tab. 1).¹⁸ Eine der häufigsten Begleiterkrankung ist der **Diabetes mellitus Typ 1**, an dem immerhin fünf bis zehn Prozent aller Personen mit Zöliakie erkranken. Im Umkehrschluss ist damit zu rechnen, dass bei vielen Typ-1-Diabetikern eine nicht diagnostizierte Zöliakie vorliegt. Darüber hinaus zeigt auch die **Hashimoto-Thyreoiditis** ein wechselseitig gehäuftes Auftreten mit einer Zöliakie.

Weiterhin ist die Assoziation zwischen der Zöliakie und der **Dermatitis herpetiformis**, einer kutanen Manifestation einer Enteropathie, gut charakterisiert.¹⁹ Sie zeichnet sich durch eine gemeinsame pathogenetische Prädisposition (Expression von HLA-DQ2 bzw. HLA-DQ8) sowie die Bildung von Autoantikörpern gegen Gewebetransglutaminasen aus.

Erhöhtes Malignomrisiko bei Zöliakie

Eine über Jahre unentdeckte und somit unbehandelte Zöliakie erhöht das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen. Patienten mit Zöliakie weisen initial nach Diagnose ein deutlich erhöhtes Malignomrisiko für diverse Karzinome, z. B. dem **enteropathieassoziierten T-Zell-Lymphom**, auf.^{20,21} Mit der Einhaltung einer strikten glutenfreien Diät und der damit verbundenen Verbesserung der Schleimhautmorphologie scheint allerdings auch das Lymphomrisiko nach Diagnosestellung über die Zeit abzunehmen.²²

Pathomechanismen der Zöliakie

Die Autoimmunreaktion, die die Grundlage für die entzündlichen Prozesse der Zöliakie darstellt, wird durch die Aufnahme glutenhaltiger Nahrung ausgelöst. Das im Gluten enthaltene Gliadin wird durch gastrointestinale Enzyme nur unzureichend in 10 bis 40 Aminosäure lange Peptide abgebaut. Während bei Gesunden diese Gliadinfragmente toleriert und vom Körper verwertet oder ausgeschieden werden, induzieren sie bei Zöliakie-Patienten eine pathophysiologische Kettenreaktion (siehe Abb. 3). Dabei werden zunächst in verstärktem Maße **Gliadin-Peptide** aus dem Dünndarmlumen durch die Epithelschicht der Darmmukosa in das subepitheliale Darmgewebe transportiert. Dies kann entweder aktiv direkt durch die Epithelzellen (transzellulärer Transport) oder passiv durch die Zwischenräume zwischen den Zellen der Schleimhaut (parazellulärer Transport) geschehen.

Die besondere Bedeutung der „Tight Junctions“

Das Ausmaß der parazellulären Passage wird durch „Tight Junctions“ kontrolliert. „Tight Junctions“ sind Komplexe aus spezialisierten Transmembranproteinen, die eine enge Zellverbindung zwischen benachbarten Epithelzellen bilden. Ihre Funktion gewährleistet die Aufrechterhaltung einer zusammenhängenden Diffusionsbarriere durch den Epithelzellverband. Gliadin stört die intestinale Homöostase, da es die Freisetzung von Zonulin induziert,^{23,24} einem Protein, das die Öffnung der „Tight Junctions“ bewirkt (siehe Abb. 3, ①). Als Folge der resultierenden Permeabilitätserhöhung der Darmwand gelangen auch verstärkt Gliadin-Peptide in die Lamina propria. Die Konzentrierung von Gliadin in der Lamina propria stimuliert die **Enterozyten in der Mukosa**, die in der Folge das Zytokin Interleukin-(IL-) 15 sezernieren (Abb. 3, ②). Der Botenstoff wiederum aktiviert intraepitheliale Lymphozyten (IEL), die ihrerseits die Enterozyten attackieren. Die resultierenden Schädigungen führen zu einer Freisetzung des physiologischerweise intrazellulär lokalisierten Enzyms **Gewebetransglutaminase (tTG, TG2)** aus den Darmzellen (Abb. 3, ③).²⁵

Auslöser der zöliakiespezifischen Immunkaskade: Deamidierte Gliadinpeptide

Ein Großteil der freien Gliadinpeptide wird in der Folge von der tTG enzymatisch deamidiert. Die derart modifizierten Peptide besitzen eine hohe Bindungsaffinität zu spezifischen MHC-Molekülen (HLA-DQ2, -DQ8) auf der Oberfläche antigenpräsentierender Immunzellen in der Darmwand (Dendritische Zellen, Makrophagen etc.) (Abb. 3, ④). Die Präsentation der **deamidierten Gliadinfragmente** über HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 führt zur Aktivierung spezifischer CD4+ T-Helfer-

Das Protein **Zonulin** bindet an spezifische Rezeptoren der Darmepithelzellen und aktiviert somit eine Kaskade molekularer Ereignisse, die die Öffnung der „Tight Junctions“ induzieren.²⁶ Die dadurch resultierende Lockerung der Zellverbindungen erhöht die Permeabilität der Darmschleimhaut und erleichtert den Übertritt von Makromolekülen vom gastrointestinalen Lumen ins Blut („Leaky-Gut“-Syndrom). Die Zonulin-Bestimmung stellt in der Labordiagnostik ein sensitives und spezifisches Testverfahren zur Beurteilung der Funktion der intestinalen Mukosabarriere dar und kann als möglicher Biomarker für das Risiko einer vorliegenden Zöliakie herangezogen werden.



Weitere Informationen zur Bestimmung des Zonulins bei Verdacht auf eine gestörte Barrierefunktion des Darmepithels finden Sie in der **Fachinformation „Leaky-Gut-Syndrom“ (FIN0090)** im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Lymphozyten, die sich mehrfach teilen (klonale Expansion) und zu **TH1-Effektor-Zellen** differenzieren (Abb. 3, ⑤).²⁷ Diese T-Zellen koordinieren die nachfolgende Immunantwort, indem sie Entzündungsmediatoren und Chemokine sezernieren, welche weitere Immunzellen anlocken und stimulieren. Unter den infiltrierenden Zellen befinden sich sowohl **CD8+ zytotoxische T-Zellen**, die die Darmepithelzellen attackieren (Abb. 3, ⑥) als auch **B-Lymphozyten**, die die Gliadin-Fragmente und die tTG als Antigene erkennen (Abb. 3, ⑦). Die aktivierten B-Zellen vermehren sich durch Zellteilung (Proliferation) und entwickeln sich zu Plasmazellen, die große Mengen an **Antikörpern mit Spezifität für Gliadin oder tTG** freisetzen (Abb. 3, ⑧). Die im intestinalen Mikromilieu präsenten T-Zellen steuern die Antikörperdifferenzierung in Richtung der Immunglobulinklassen A (IgA) und G (IgG).²⁵

Der Angriff durch zytotoxische T-Zellen und intraepitheliale Lymphozyten induziert in den Enterozyten die Apoptose – den programmierten Zelltod – und führt zur **Atrophie der Mukosa** (Abb. 3, ⑨). Der Prozess der Zottenatrophie wird zudem durch die Freisetzung von gewebeumbauenden Enzymen durch Fibroblasten und Immunzellen unterstützt, die durch die chronische Entzündung ausgelöst wird (Abb. 3, ⑩).

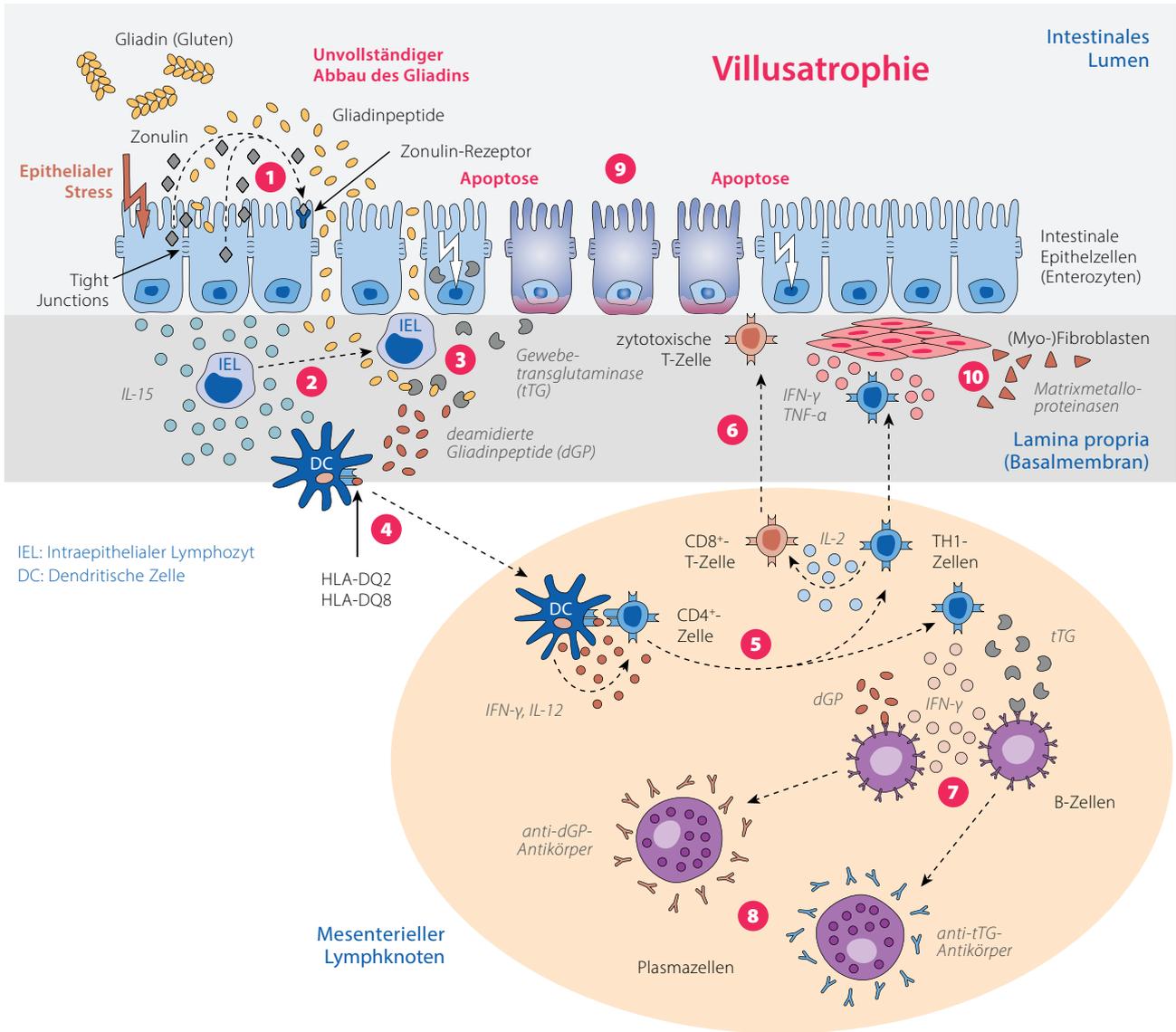


Abb. 3: Immunpathologie der Zöliakie
 (für Erläuterungen siehe Text)

Diagnostik

Für die Diagnose einer Zöliakie gibt es keinen einzelnen beweisenden Test. Das analytische Spektrum für den Nachweis einer Zöliakie umfasst sowohl labordiagnostische (Serologie, Molekulargenetik) als auch klinische (Histologie) Untersuchungen. Die Diagnose stützt sich dabei im Wesentlichen auf folgende Befunde:

- klinische Untersuchung und Anamnese (auch Familienanamnese)
- serologischer Nachweis Zöliakie-spezifischer Antikörper
- molekulargenetischer Nachweis von Risiko-HLA-Allelen (HLA-DQ2/-DQ8)
- histologischer Nachweis einer spezifischen Enteropathie (Dünndarmbiopsie)

Wird aufgrund der Anamnese die Verdachtsdiagnose einer Zöliakie ausgesprochen, so werden zunächst mit Hilfe der Serologie und/oder der molekulargenetischen HLA-Typisierung diejenigen Patienten bestimmt, die sinnvollerweise einer Darmspiegelung (Koloskopie) zugeführt werden sollten, um eine mögliche Atrophie der Darmzotten zu überprüfen. Die endgültige Evidenz für das Vorliegen einer Zöliakie erfolgt dann in der Regel nach der Entnahme einer Duodenalbiopsie anhand der histologischen Beurteilung der Morphologie der Darmschleimhaut. Gemäß den aktuellen Leitlinien kann allerdings in Fällen, in denen neben dem Befund einer deutlich positiven Serologie der Nachweis eines der Risiko-HLA-Allele geführt werden kann, die Zöliakiediagnose auch ohne Biopsie gestellt werden.^{13,28} Zur leitlinienkonformen Diagnosesicherung zählt außerdem die klinische und serologische Remission unter glutenfreier Diät.

Serologie

Antikörper gegen Gewebetransglutaminase (Anti-tTG-Antikörper)

Die serologische Diagnostik wird vorzugsweise mit immunologischen Methoden durchgeführt, die die gegen das Autoantigen Gewebetransglutaminase gerichteten Antikörper der IgA-Subklasse (anti-tTG-IgA-Antikörper) quantifizieren, da deren Anwesenheit höchste Spezifität und Sensitivität für die Zöliakie-Diagnose bietet.^{29,30} Bei den in der Routine eingesetzten Testverfahren handelt es sich in der Regel um Enzym-gekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA). Bei Zöliakie-Patienten können anti-tTG-IgA-Antikörper im Serum um mehr als das 10-Fache des oberen Normwertes erhöht sein, während bei anderen getreideassoziierten Erkrankungen, wie z. B. die NZWS, keine Erhöhung der spezifischen Antikörpertiter zu beobachten ist (siehe Abb. 4A).

CAVE

Die serologischen Untersuchungen zur Diagnose der Zöliakie sollten **immer unter glutenhaltiger Ernährung** erfolgen, da Zöliakie-spezifische Antikörper unter Gluttenkarenz unter Umständen innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar sind.³¹ **Von einer versuchsweise glutenfreien Kost vor einer Diagnostik muss daher dringend abgeraten werden!** Wenn Personen bereits eine glutenfreie Diät ohne vorherige Diagnostik begonnen haben, sollte zunächst eine mindestens 4-wöchige Glutenbelastung erfolgen.¹³



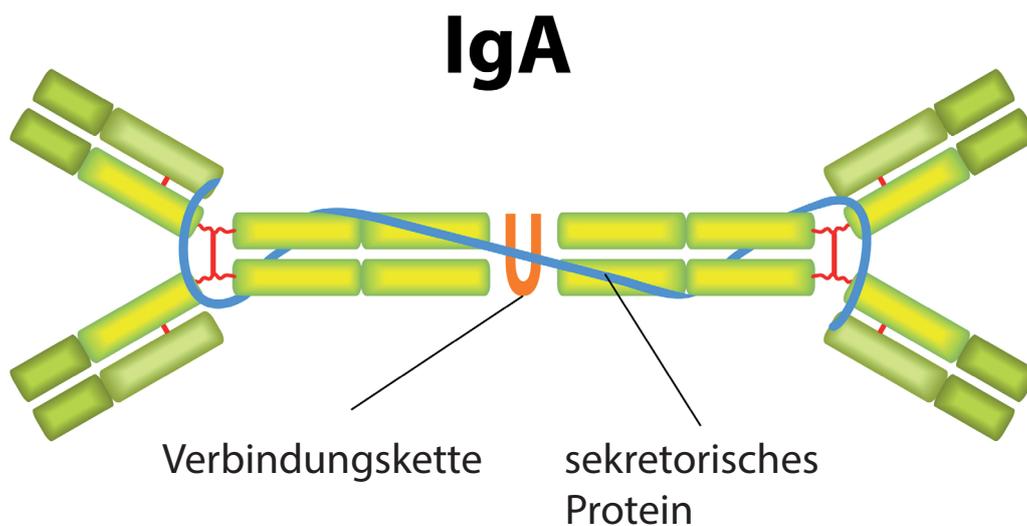
IgA-Mangel bei Zöliakie-Patienten

Im Rahmen der Zöliakie-Diagnostik sollte stets ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden, da in einem solchen Fall die Bestimmung der anti-tTG-IgA-Antikörper trotz des Vorliegens einer aktiven Zöliakie ein negatives Resultat zur Folge hätte. Während der selektive IgA-Mangel in der Gesamtbevölkerung eine Häufigkeit von ca. 0,2% hat, tritt diese Antikörperdefizienz bei Personen mit Zöliakie mit einer Frequenz von 2 bis 3% deutlich häufiger auf.³² Zusammen mit der Quantifizierung der anti-tTG-IgA-Antikörper sollte daher vorsorglich immer auch der **Gesamt-IgA-Spiegel im Serum** überprüft werden.

Bei erwiesenem IgA-Mangel im Sinne eines gemessen an den altersabhängigen Referenzwerten erniedrigten Gesamt-IgA-Spiegels¹³ empfiehlt sich die Untersuchung auf **Zöliakie-spezifische IgG-Antikörper**, für die unter den gegebenen Bedingungen ebenfalls ein akzeptabler positiv prädiktiver Wert für die Diagnose einer Zöliakie ermittelt wurde. Gemäß den aktuellen Kriterien der Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) sollte dabei neben dem Nachweis von anti-tTG-IgG-Antikörpern insbesondere der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen deamidierte Gliadinpeptide (anti-dGP-IgG-Antikörper) zur Diagnosesicherung bei IgA-Mangelpatienten berücksichtigt werden.²⁸

Der **IgA-Mangel** ist das häufigste Immundefektsyndrom in Deutschland und in der Gesamtbevölkerung mit einer Prävalenz von 1:400 bis 1:800 nachzuweisen.

Weitere Informationen zum Nachweis eines IgA-Mangels und weiterer Immunglobulindefizienzen finden Sie in der **Fachinformation „Immunmonitoring“ (FIN0100)** im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



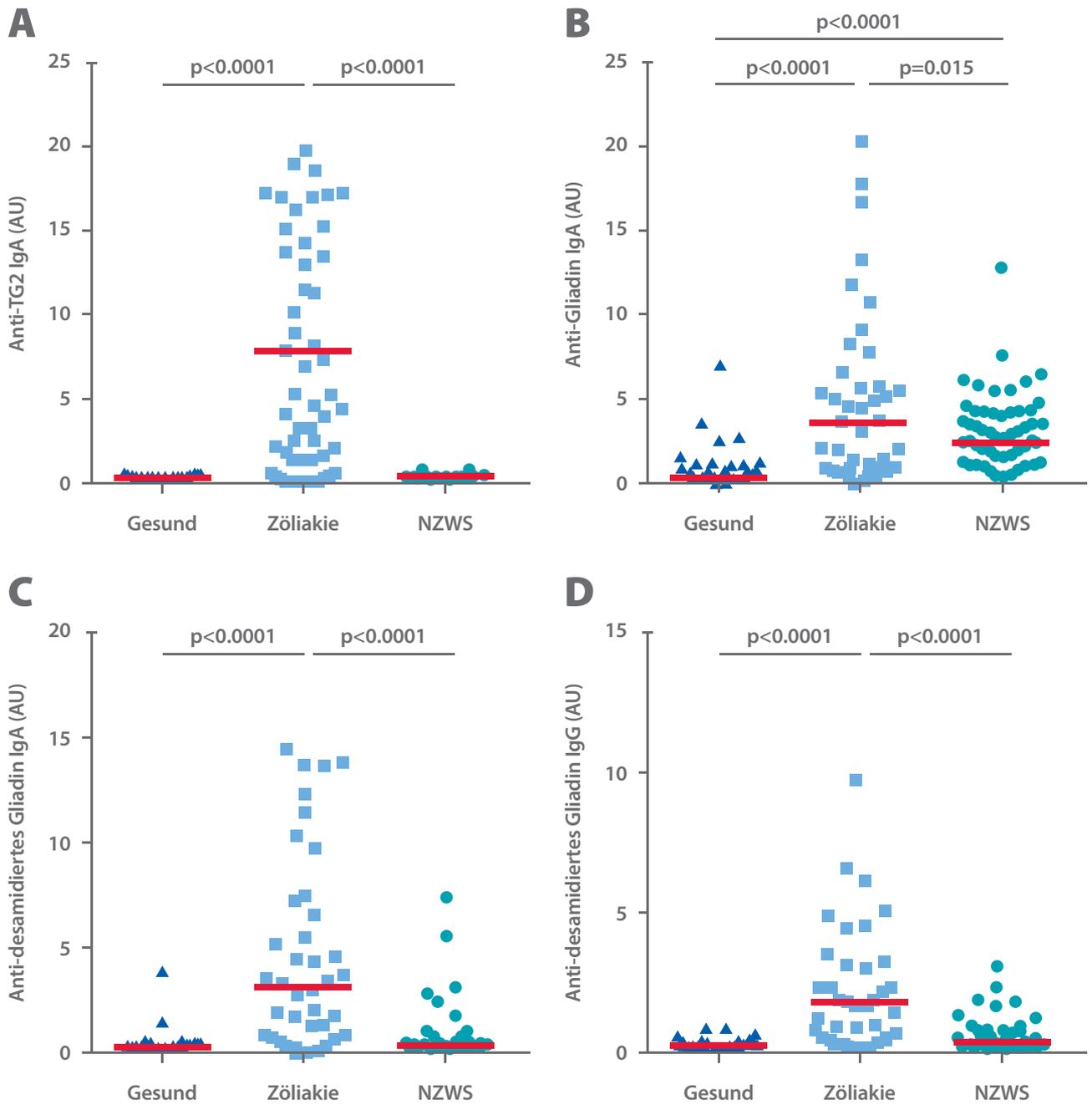


Abb. 4: Serumspiegel verschiedener Zöliakie-assoziiierter Antikörper (A: anti-tTG-IgA; B: anti-Gliadin-IgA; C: anti-dGP-IgA; D: anti-dGP-IgG) bei Gesunden sowie bei Patienten mit Zöliakie oder mutmaßlicher NZWS. Die roten Linien kennzeichnen den Median in der jeweiligen Kohorte (modifiziert aus Ref. 33).

Antikörper gegen deamidiertes Gliadin (Anti-dGP-Antikörper)

Während Antikörper gegen natives Gliadin sich nur unzureichend für die Diagnostik der Zöliakie eignen,³⁰ da sie häufig auch bei Gesunden oder bei Patienten mit anderen Getreideunverträglichkeiten in erhöhten Konzentrationen auftreten (Abb. 4B), lassen sich Zöliakie-Patienten anhand des Nachweises spezifischer IgG- oder IgA-Antikörper gegen modifizierte Gliadinfragmente mit ausreichender Sensitivität und Spezifität identifizieren (Abb. 4C und D).³⁴ Die GANZIMMUN Diagnostics GmbH bietet einen innovativen hochspezifischen ELISA-Test an, mit dem sowohl anti-dGP-IgG-Antikörper als auch anti-dGP-IgA-Antikörper quantifiziert werden können.³⁵ Auf der Grundlage der Identifikation relevanter Gliadin-Peptidsequenzen³⁶ werden in diesem Testsystem Gliadin-analoge Fusionspeptide, bestehend aus drei sich wiederholenden Sequenzen (GAF-3X), als Antigen verwendet. Antikörper gegen diese Peptide weisen eine hohe Spezifität für Zöliakie auf und lassen sich nur vereinzelt in gesunden Personen feststellen. Der Nachweis von anti-

CAVE

Die Bestimmung von Gliadin-/Transglutaminase-Antikörpern im Stuhl ist für die Diagnostik der Zöliakie ungeeignet, da die Sensitivität dieser Tests für den Nachweis der Erkrankung nicht ausreichend ist.³⁹

dGP-IgG-Antikörpern mit dem (GAF-3X-)ELISA besitzt eine vergleichbare Spezifität wie die Detektion von anti-tTG-IgA-Antikörpern und liefert bessere Leistungsdaten hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als der Nachweis von anti-tTG-IgG-Antikörpern (siehe Tab. 2).^{36,37} Zur optimalen Diagnostik der Zöliakie sollten daher parallel Antikörper gegen tTG und gegen dGP untersucht werden.

| Kollektiv | n | Gliadin (GAF-3X) (IgA) positiv | Gliadin (GAF-3X) (IgG) positiv | Gliadin (IgA) positiv | Gliadin (IgG) positiv | tTG (IgA) positiv | tTG (IgG) positiv |
|---|-----|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Zöliakie (Kinder > 1,25 Jahre) | 139 | 115 | 118 | 96 | 127 | 135 | 45 |
| Dermatitis herpetiformis Duhring (Erwachsene, Diät unbekannt) | 13 | 9 | 5 | 10 | 7 | 9 | 1 |
| Sensitivität | 139 | 82,7% | 84,9% | 69,1% | 91,4% | 97,1% | 32,4% |
| Gastroenteropathien, bioptisch negativ für Zöliakie | 129 | 6 | 4 | 8 | 36 | 10 | 0 |
| Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, bioptisch negativ für Zöliakie | 16 | 1 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 |
| Spezifität | 145 | 95,2% | 97,2% | 93,8% | 71,0% | 93,1% | 100% |
| Sensitivität bei 95% Spezifität | 284 | 84,9% | 94,2% | 61,8% | 33,1% | 96,4% | 64% |
| Rheumatoide Arthritis | 200 | 6 | 1 | 31 | 19 | 1 | 0 |
| Sjögren Syndrom | 200 | 9 | 4 | 29 | 11 | 3 | 0 |
| Systemischer Lupus erythematodes | 100 | 3 | 7 | 23 | 21 | 0 | 0 |
| Progressive Systemsklerose | 126 | 6 | 3 | 18 | 5 | 4 | 1 |
| Spezifität | 771 | 96,0% | 97,5% | 85,7% | 87,3% | 97,7% | 99,9% |

Tab. 2: Leistungsdaten verschiedener Testsysteme zur Bestimmung Zöliakie-assoziiierter Antikörper (Daten einer multizentrischen Studie, übernommen aus Ref. 38)



Verlaufskontrolle und Risikodiagnostik

Neben der Überprüfung der aufgrund der Anamnese/Symptomatik ausgesprochenen Verdachtsdiagnose Zöliakie sollte die Bestimmung von anti-tTG- und anti-dGP-Antikörpern bei bestätigten Zöliakie-Patienten auch zur Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität und zur Überwachung einer glutenfreien Diät oder eines Gluten-Belastungstestes eingesetzt werden. Darüber hinaus sollten auch Risikopersonen ohne typische Beschwerden eine serologische Untersuchung in Betracht ziehen.⁴⁰ Als Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Zöliakie gelten insbesondere

- Verwandte 1. Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) eines von Zöliakie Betroffenen,⁴¹
- Personen mit Diabetes mellitus Typ 1,⁴²
- Personen mit Autoimmunthyreoiditis,⁴³
- Personen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom).⁴⁴

Gemäß der aktuell geltenden S2k-Leitlinie sollten Risikopersonen mit deutlich erhöhten Antikörpertitern (mehr als das 3-fache des oberen Grenzwertes) auch bei Beschwerdefreiheit einer histologischen Diagnostik zugeführt werden. Dadurch soll vermieden werden, eine stumme Zöliakie zu übersehen.¹³ Bei Risikopersonen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit nur mäßig erhöhten Antikörpertitern und Symptomfreiheit sollte nach jeweils drei bis sechs Monaten eine serologische Kontrolluntersuchung vorgenommen werden, von deren Verlauf die Indikation einer Biopsie abhängig gemacht wird.

Anti-tTG-/anti-dGP-Antikörper (IgA, IgG)

| Präanalytik und Probenentnahme | |
|--------------------------------|----------------------|
| Probenmaterial | Serum |
| Probenversand | keine Besonderheiten |

| Abrechnung und Preise | |
|----------------------------|---|
| GOÄ | Gliadin: 2x 3897 Transglutaminase: 2x 3877 |
| Preis Selbstzahler | 67,60 Euro |
| Preis Privatpatient | 128,70 Euro |

Überprüfung IgA-Mangel (Bestimmung von IgA, IgE, IgG, IgM)

| Präanalytik und Probenentnahme | |
|--------------------------------|----------------------|
| Probenmaterial | Serum |
| Probenversand | keine Besonderheiten |

| Abrechnung und Preise | |
|----------------------------|------------------|
| GOÄ | 3x 3571, 1x 3572 |
| Preis Selbstzahler | 40,79 Euro |
| Preis Privatpatient | 46,91 Euro |

Gendiagnostik der Zöliakie (HLA-Typisierung)

Eine weitere wichtige Säule der Zöliakie-Diagnostik stellt die molekulargenetische Charakterisierung des HLA-Typus eines Individuums dar. Die Expression von HLA-DQ2 oder -DQ8 befähigt antigenpräsentierende Zellen zur besonders effektiven Stimulation pathogener gliadinspezifischer T-Zellen, da deamidierte Gliadinpeptide eine sehr hohe Affinität zu diesen MHC-Molekülen besitzen (siehe Abb. 3). Der weit überwiegende Teil der Zöliakie-Patienten ist aus diesem Grund Träger eines der beiden genannten HLA-Merkmale.⁴⁵ Da im Umkehrschluss das Auftreten einer Zöliakie bei Patienten, die weder HLA-DQ2 noch -DQ8 exprimieren, nahezu unmöglich ist, kann der Nachweis dieser Prädispositionsallele dem zuverlässigen Ausschluss einer Zöliakie dienen. Zudem können mit Hilfe dieser Analyse Risikopersonen identifiziert werden. So empfiehlt es sich für Verwandte 1. Grades von Zöliakie-Patienten sich in Bezug auf den HLA-DQ2/-DQ8-Genotyp untersuchen zu lassen: Bei Positivität sollten alle zwei bis drei Jahre die Zöliakie-spezifischen Antikörper bestimmt werden (siehe Abb. 7).

Als Faustformel gilt demnach für die HLA-Typisierung: Bei einem positiven HLA-DQ2/-DQ8-Befund ist eine Zöliakie möglich, bei einem negativen Resultat kann eine Zöliakie weitestgehend ausgeschlossen werden.¹³

Unter dem Begriff **HLA-Typisierung** (HLA = human leukocyte antigen) versteht man diagnostische Verfahren, die die verschiedenen Klassen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC = major histocompatibility complex) bestimmen. Während man MHC-Klasse-I-Moleküle (z. B. HLA-A, -B, -C) auf allen kernhaltigen Zellen findet, werden MHC-Klasse-II-Moleküle (z. B. HLA-DR, -DQ, -DP) fast ausschließlich von antigenpräsentierenden Zellen (z. B. dendritische Zellen, Makrophagen, B-Lymphozyten) exprimiert. Die Interaktion des MHC-Molekül/Peptid-Komplexes mit dem T-Zell-Rezeptor auf der Oberfläche der T-Lymphozyten löst eine antigenspezifische Aktivierung und Reaktion der T-Zellen aus. Die molekularbiologische Bestimmung des HLA-Typus basiert auf der direkten Sequenzierung der zugrundeliegenden HLA-Gene mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

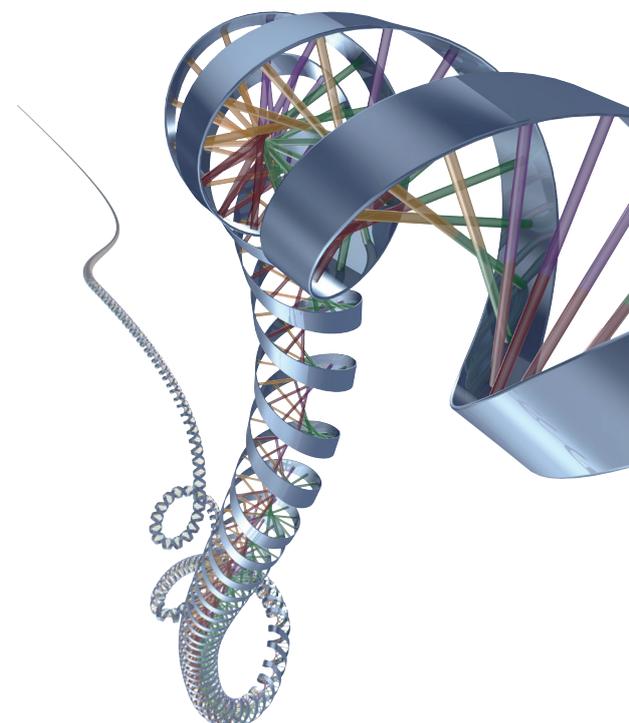
Die HLA-Typisierung dient u.a. der Bestimmung der Histokompatibilität von Spendergewebe, die für den Erfolg allogener Transplantationen relevant ist. Darüber hinaus spielt sie eine Rolle in der Diagnostik verschiedener Erkrankungen, die mit bestimmten Allelen des HLA-Systems assoziiert sind (z. B. HLA-DQ2/-DQ8 bei Zöliakie).



HLA-Typisierung (HLA-DQ2, -DQ8)

| Präanalytik und Probenentnahme | |
|--------------------------------|--|
| Probenmaterial | EDTA-Blut |
| Probenversand | keine Besonderheiten |
| Probenauftrag: | Bitte die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung zur Durchführung einer genetischen Analyse mitsenden. |

| Abrechnung und Preise | |
|----------------------------|---------------------|
| GOÄ | 3920, 3924 |
| Preis Selbstzahler | 69,95 Euro |
| GOÄ | 3920, 3922, 2x 3924 |
| Preis Privatpatient | 134,07 Euro |



Histologie (Dünndarmbiopsie)

Zur Sicherung der Diagnose einer Zöliakie sollte im Anschluss an die positiven Testergebnisse aus der serologischen Untersuchung und der HLA-Typisierung eine Dünndarmbiopsie erfolgen. Die Biopsate werden im Rahmen einer oberen gastrointestinalen Endoskopie entnommen, bei der mindestens fünf bis sechs Proben aus verschiedenen Regionen des absteigenden Duodenums entnommen werden. Bei der histologischen Untersuchung wird auf spezifische Merkmale der Darmschleimhaut geachtet (siehe Abb. 5 und Tab. 3). Eine manifeste Zöliakie zeigt zumindest eine Veränderung der Mukosa entsprechend einer Marsh-II-Läsion (Kryptenhyperplasie, erhöhte Anzahl von IEL). Bei der Mehrzahl der unbehandelten Zöliakie-Patienten finden sich allerdings charakteristische Marsh-III-Läsionen mit den Stadien IIIa-c (zusätzlich partielle bis totale Zottenatrophie).^{46,47} Die alleinige Vermehrung von IEL (Marsh-I-Läsion) kann auf eine beginnende Zöliakie hindeuten, ist aber nicht spezifisch für die Diagnose der

Erkrankung, da diese Form der Schleimhautveränderung bei etwa 5% der Bevölkerung festgestellt werden kann und mit einer Vielzahl von Ursachen assoziiert ist.⁴⁸

Gemäß der aktuellen Leitlinien kann bei Patienten mit den Symptomen einer klassischen Zöliakie auf eine Biopsie verzichtet und die Diagnose Zöliakie ohne eine histologische Sicherung gestellt werden, wenn die anti-tTG-IgA-Antikörpertiter im Serum um mehr als 10-Fache des oberen Normwertes erhöht ist und eines der HLA-Risikoallele HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 nachgewiesen wurde (siehe Abb. 6).^{13,28}

Bei Kindern sollte die Entscheidung zum Verzicht auf eine Biopsie durch einen Kindergastroenterologen in Absprache mit den Sorgeberechtigten getroffen werden.

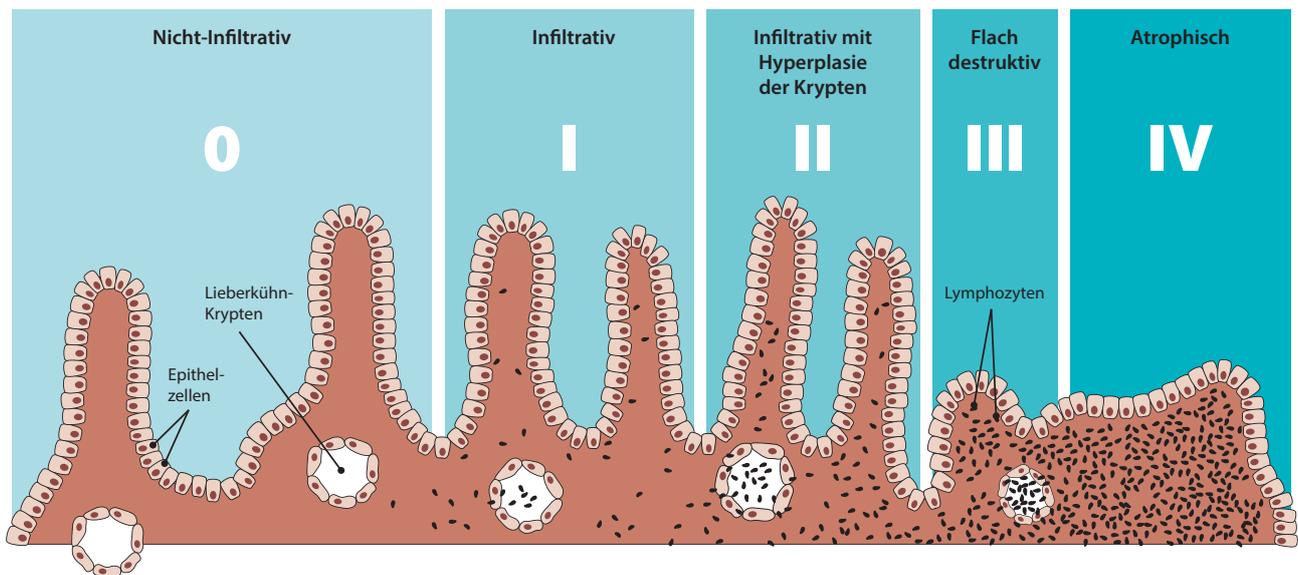


Abb. 5: Schematische Darstellung der Schweregrade von Schleimhautläsionen entsprechend der Marsh-Klassifikation

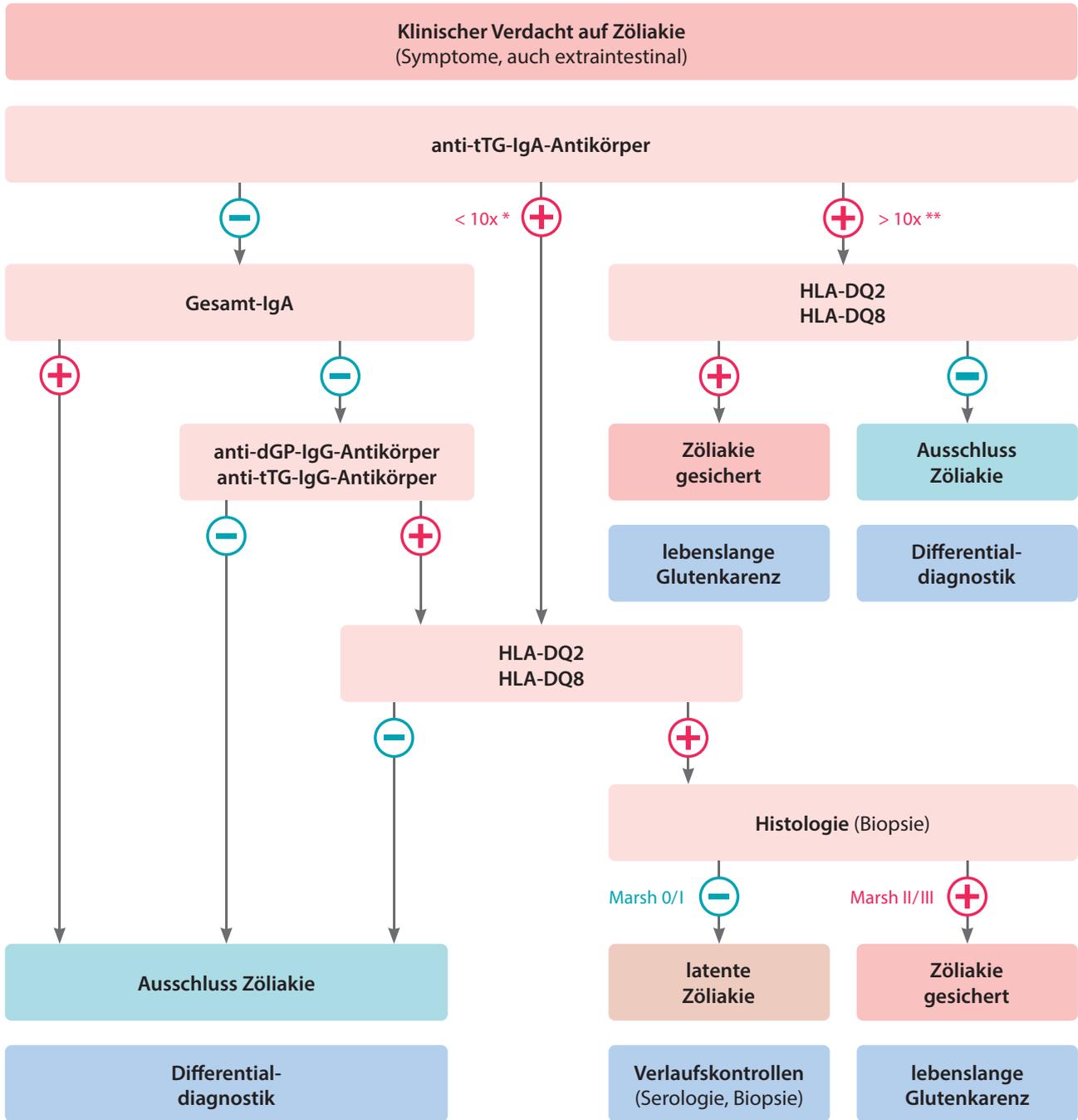
| Marsh-Typ (modifiziert) | Intraepitheliale Lymphozyten (IEL), > 40/100 Enterozyten | Krypten-hyperplasie | Zotten-atrophie |
|--------------------------------------|--|---------------------|-----------------|
| Typ 0 | nein | nein | nein |
| Typ I (Infiltrativer Typ) | ja | nein | nein |
| Typ II (Hyperplastischer Typ) | ja | ja | nein |
| Typ III (Destruktiver Typ) | | | |
| Typ IIIa | ja | ja | ja (partiell) |
| Typ IIIb | ja | ja | ja (subtotal) |
| Typ IIIc | ja | ja | ja (total) |
| Typ IV (Hypoplastischer Typ) | ja | nein | ja |

Tab. 3: Histologische Befunde in der Zöliakie-Diagnostik (modifizierte Klassifikation nach Ref. 46 und 47)

CAVE

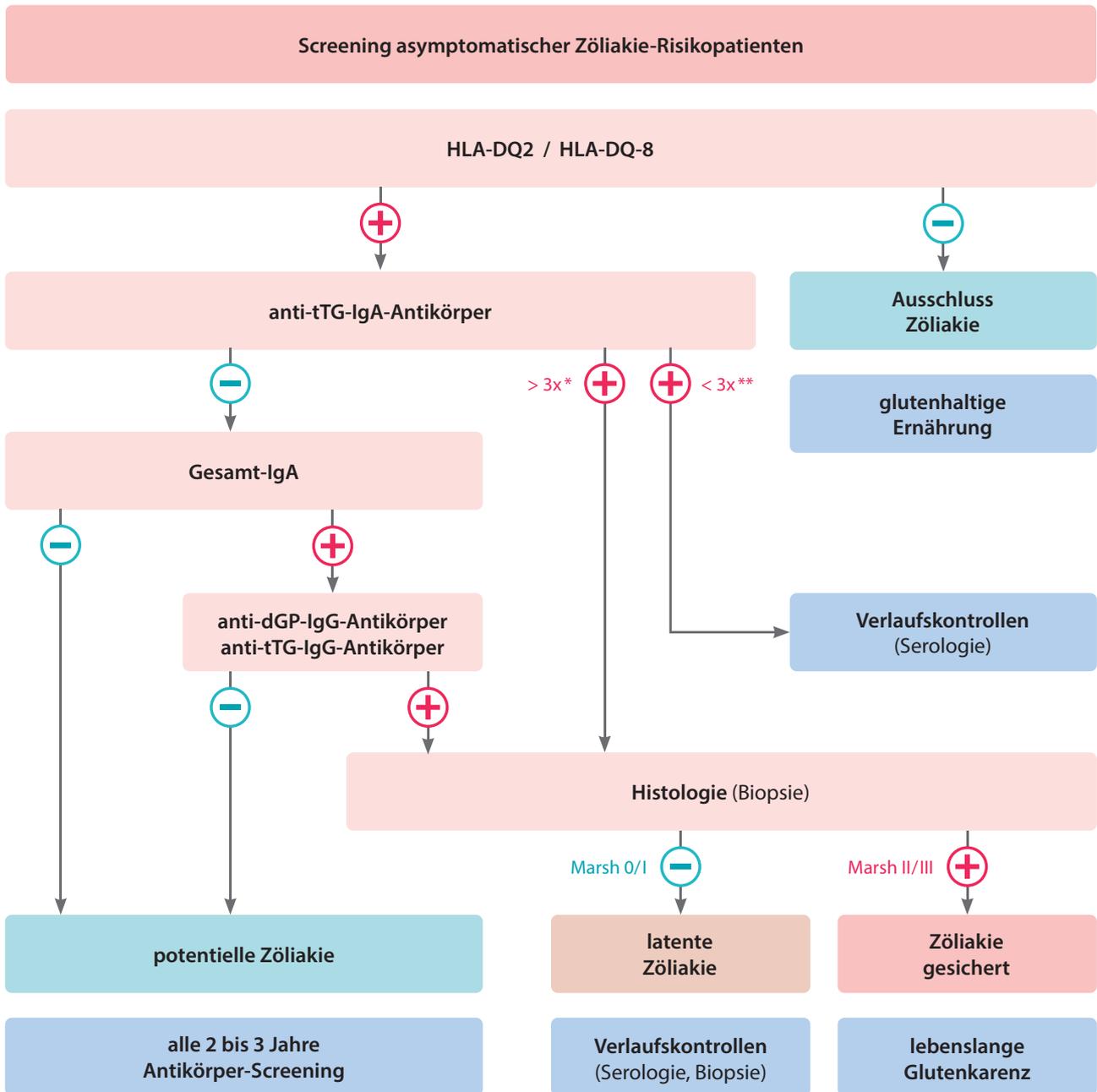
Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass die histologische Untersuchung bei Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik zeitnah zur Zöliakie-Serologie erfolgt und dass **keine glutenfreie Ernährung bereits vor Entnahme der Biopsien** begonnen wird. Bei Patienten in Remission unter glutenfreier Ernährung sollte eine Reexposition mit mehr als 3 g Gluten pro Tag in 14 bis 28 Tagen zu der Entwicklung Zöliakie-typischer histologischer Veränderungen führen.⁴⁹





* weniger als 10-fach über dem oberen Grenzwert des Normbereiches erhöht
 ** mehr als 10-fach über dem oberen Grenzwert des Normbereiches erhöht

Abb. 6: Diagnostischer Algorithmus bei klinischem Verdacht auf Zöliakie (nach der Sk2-Leitlinie¹³ und den aktuellen ESPGHAN-Kriterien 2020²⁸)



* mehr als 3-fach über dem Grenzwert des Normbereichs erhöht
 ** weniger als 3-fach über dem Grenzwert des Normbereichs erhöht

Abb. 7: Diagnostischer Algorithmus für das Screening asymptomatischer Zöliakie-Risikopatienten (nach der Sk2-Leitlinie¹³ und den aktuellen ESPGHAN-Kriterien 2020²⁸)

Weizenallergie – IgE-vermittelte Soforttypreaktion auf Weizenproteine

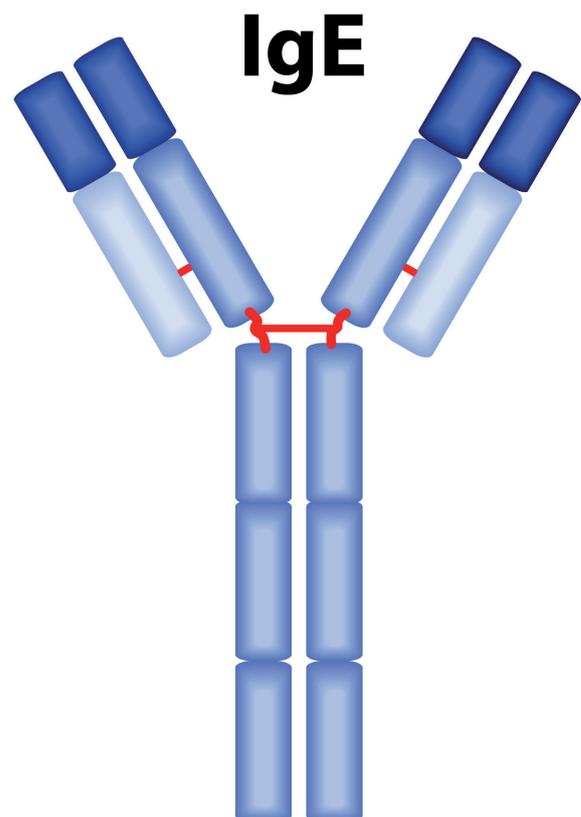
Bei der **Weizenallergie** handelt es sich um eine klassische durch IgE vermittelte und gegen Weizenproteine gerichtete Typ-I-Allergie. Das Spektrum der von Weizenallergenen ausgelösten Reaktionen, die in der Regel innerhalb von Minuten bis wenige Stunden nach einer Mahlzeit auftreten (Soforttyp-Allergie), reicht von lokalen akuten Symptomen im Magen-Darm-Trakt wie Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfungen und Blähungen und erstreckt sich über Hautreaktionen (z. B.

Urtikaria, Ekzemverschlechterung bei atopischer Dermatitis) bis hin zu schweren Allgemeinreaktionen wie dem anaphylaktischen Schock mit fatalem Ausgang. Meist entwickeln Kinder eine Weizenallergie vom Soforttyp (Prävalenz 9%), die sich aber in der Regel bis zum Schulalter auswächst und nur bei wenigen Patienten bis in das Erwachsenenalter erhalten bleibt (Prävalenz 0,4%).

Auslöser: Allergenspezifische IgE-Antikörper

Ein zentrales Ereignis der Immunpathogenese der Typ-I-Allergie ist die exzessive Produktion **allergenspezifischer IgE-Antikörper (sIgE)**. Dabei entwickeln sich nach der Interaktion von dendritischen Zellen mit dem Allergen, welches sie in den Epithelien (Haut, Schleimhaut) aufnehmen und zu den drainierenden Lymphknoten transportieren, allergenspezifische **T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (TH2-Zellen)**. TH2-Zellen dirigieren als Effektor-T-Zellen die Immunantwort in Richtung der allergischen Entzündung, weil sie u.a. die Antikörpersynthese durch allergenspezifische B-Zellen kontrollieren. Unter dem Einfluss von Zytokinen wie Interleukin-(IL-)4 oder IL-13, die selektiv von den TH2-Zellen freigesetzt werden, werden vorrangig IgE-Antikörper von den B-Zellen produziert und in großen Mengen in das Blut abgegeben (**Sensibilisierungsphase**).

Die IgE-Moleküle binden im Anschluss an hochaffine Rezeptoren auf der Oberfläche von **Mastzellen** im Bindegewebe und in der Mukosa sowie auf **basophilen Granulozyten** im Blut und bereiten diese Zellen auf diese Weise für eine Aktivierung durch das Allergen vor. Kommt es zu einer erneuten Konfrontation des Organismus mit dem Allergen, so binden einzelne Moleküle an mehrere der auf der Zellmembran gebundenen sIgE-Antikörper. In Folge dessen werden die Rezeptoren kreuzvernetzt, was eine Aktivierung der Mastzellen und Basophilen zur Folge hat.⁵⁰ Die dadurch ausgelöste Degranulation der Zellen führt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie z. B. Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Zytokinen sowie anderen biologisch aktiven Substanzen und leitet die **Effektor- oder Auslösephase** der allergischen Soforttypreaktion mit der entsprechenden Symptomatik ein.⁵¹



Diagnostik

Weizen enthält mit der wasser- bzw. salzlöslichen Albumin-/Globulin-Fraktion und der alkohollöslichen Fraktion der Glutene (Gliadin und Glutenin) zahlreiche Proteine mit hohem allergenem Potential (siehe S. 4). Eine IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion kann gegen alle im Weizen vorkommenden Proteine entstehen. Für die eindeutige Diagnose einer IgE-vermittelten Weizenallergie und eine differenzierte Therapieempfehlung ist eine möglichst genaue Identifizierung der auslösenden Allergene wichtig. Eine Sensibilisierung gegen wasserlösliche Bestandteile des Weizens lässt sich am besten mit einer **Bestimmung von sIgE** gegen ein Proteingemischextrakt aus Weizen (Allergen Kürzel F4) nachweisen. In dem für diesen Test verwendeten Extrakt sind allerdings die alkohollöslichen Gliadine kaum bis gar nicht enthalten. Eine mögliche Allergie gegen diese Glutenbestandteile sollte daher über den Nachweis von sIgE gegen die molekularen Allergenkomponenten omega-(ω -)5-Gliadin (Tri a 19; Allergen Kürzel F416) und/oder α -, β -, γ -Gliadine (Allergen Kürzel F98) bestimmt werden (siehe Abb. 8).

CAVE

Die Diagnose einer Weizenallergie sollte immer in der Gesamtschau einer sorgfältigen Anamnese, der Beurteilung klinischer Symptome und den Ergebnissen der Serologie (sIgE-Bestimmung) mit ggf. anschließendem klinischen Nachweis mittels Provokation *in vivo* oder dem Basophilen-Aktivierungstest *in vitro* getroffen werden. **Der alleinige Nachweis von sIgE ist nicht ausreichend, um eine Allergie zu diagnostizieren.**

Weitere Informationen zum Thema Allergie und deren Diagnostik mit Hilfe von molekularen Allergenkomponenten finden Sie in der **Fachinformation „Molekulare Allergiediagnostik“ (FIN0142)** im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

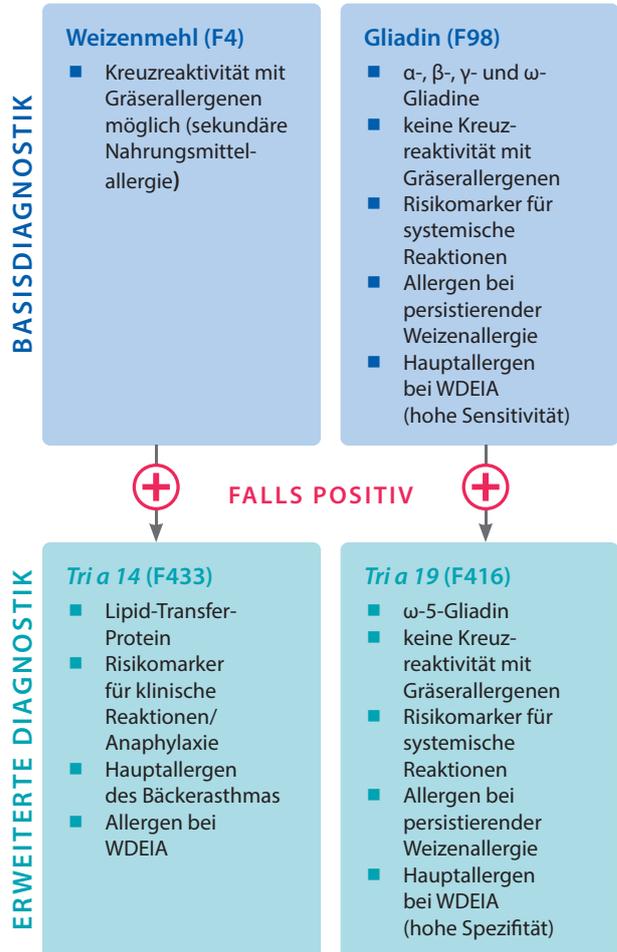


Abb. 8: Diagnostisches Vorgehen (Serologie) bei Verdacht auf Weizenallergie oder WDEIA (weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie) unter Zuhilfenahme der molekularen Allergiediagnostik

Keine restriktive Glutenkarenz bei Weizenallergie erforderlich

Anhand der Ergebnisse der sIgE-Bestimmung gegen Weizenextrakt bzw. Gliadin kann nun im Zusammenhang mit der Beurteilung der Symptome und ggf. einem Provokationstest eine Diättempfehlung ausgesprochen werden. Dabei sollte beachtet werden, ob eine doch sehr restriktive glutenfreie Diät bei einer reinen Weizenallergie nötig ist, ggf. können hier Roggen oder Gerste vertragen werden.

Parallel zur sIgE-Bestimmung sollte immer auch die Quantifizierung des **Gesamt-IgE im Serum** erfolgen, um eine bessere Abgrenzung zu anderen möglichen Erkrankungen vornehmen zu können. Eine Erhöhung der Gesamt-IgE-Konzentration sagt direkt zwar nichts über eine spezifische Sensibilisierung aus; sie dient im Zusammenhang mit der Bestimmung des sIgE allerdings als Hinweis auf das Vorliegen einer atopischen Prädisposition und somit als Interpretationshilfe für das Vorliegen Typ I-allergischer Erkrankungen.



Die weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA)

Eine Sonderform der Weizenallergie ist die WDEIA,⁵² bei welcher Symptome wie Urtikaria, Flush, Dyspnoe, Angioödeme und Anaphylaxie nach Verzehr von Weizen nur in Verbindung mit körperlicher Belastung oder anderen Augmentationsfaktoren (siehe Info-Kasten) auftreten.⁵³ Die Intensität der Verstärkungsfaktoren kann individuell extrem variabel sein: Bei manchen Patienten ist ein ruhiger Spaziergang nach dem Essen ausreichend, um eine WDEIA auszulösen; bei anderen führt erst intensive körperliche Aktivität wie Wettkampfsport zu der allergischen Reaktion. Es wird vermutet, dass die Anstrengung selbst zu einer Aktivierung von Mastzellen führt bzw. durch die Belastung die Darmbarriere gestört wird und somit vermehrt Allergene mit den Immunzellen der Darmmukosa in Kontakt treten, sodass dadurch die Induktion der allergischen Reaktion erleichtert wird.

Augmentationsfaktoren bei WDEIA

- Körperliche Aktivität, Sport
- Medikamenteneinnahme (v.a. Aspirin und andere NSAR)
- Alkoholverzehr
- Infekte
- Müdigkeit, Stress
- Hormonelle Faktoren (z. B. Menstruation)



Im Gegensatz zur herkömmlichen Weizenallergie vom Soforttyp ist die Mehrheit der an einer WDEIA leidenden Patienten gegen das **Majorallergen ω -5-Gliadin** (Tri a 19) oder andere Gliadine (α -, β - γ -Gliadin) sensibilisiert. Aufgrund ihrer Struktur werden Gliadine durch Verdauungsenzyme des Magens und des Pankreas nur unvollständig gespalten und im Darm in geringem Umfang resorbiert. Daher sind große Proteinmengen, eine erhöhte Permeabilität der Darmbarriere („Leaky Gut“-Syndrom) oder Kofaktoren wie körperliche Anstrengung nötig, damit es zu einer erhöhten intestinalen Absorption der allergenen Komponenten und daraus resultierend zur Auslösung einer allergischen Reaktion kommt.

Da das ω -5-Gliadin des Weizens ein wasserunlösliches Protein ist, ist es häufig in Weizenextrakten unterrepräsentiert. Dies führt dazu, dass auf ω -5-Gliadin sensibilisierte Patienten aufgrund der sIgE-Bestimmung mit Weizengesamtextrakt (Allergenkürzel F4) ein falsch negatives Ergebnis erhalten. Bei entsprechendem anamnestischem Verdacht auf WDEIA sollte daher vorrangig eine Bestimmung des sIgE gegen die molekularen Allergenkomponenten Tri a 19 (Allergenkürzel F416) und/oder Gliadine (Allergenkürzel F98) erfolgen (siehe Abb. 8).^{54,55}

Eine weitere Sonderform der Weizenallergie: Bäckerasthma

Nicht nur durch die Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts können Weizenallergene aufgenommen werden, auch das Einatmen von Weizenmehl-Staub kann eine Allergie bewirken. Sie betrifft vor allem Menschen, die im Backhandwerk arbeiten. Das sogenannte **Bäckerasthma** äußert sich zunächst in einer Rhinitis (Heuschnupfen), kann sich aber unbehandelt im Rahmen eines Etagenwechsels hin zu einem Asthma bronchiale entwickeln. Hauptallergen des Bäckerasthmas ist das **Lipid-Transfer-Protein Tri a 14**; ca. 60 % der Patienten sind dagegen sensibilisiert.⁵ Eine sIgE-Bestimmung gegen Tri a 14 (Allergenkürzel F433) kann hier Aufschluss geben, ob dieses Allergen für die allergische Symptomatik verantwortlich ist (siehe Abb. 8). Auch bei einer WDEIA kann Tri a 14 ein Auslöser sein und sollte daher im Rahmen der allergenspezifischen Serologie nicht außer Acht gelassen werden.⁵⁷

Die Nomenklatur von Allergenkomponenten

beruht auf internationalen Vereinbarungen.⁵⁶ Die Bezeichnungen der Proteine werden in der Regel abgeleitet von den ersten drei Buchstaben des lateinischen oder altgriechischen Gattungsnamens der Allergenquelle, gefolgt vom ersten Buchstaben des Artnamens und einer Zahl, die die Reihenfolge der Entdeckung berücksichtigt. So wird z. B. das zuerst identifizierte Allergen des Weizens (lat.: *Triticum aestivum*) als Tri a 1 bezeichnet.



Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS)

Die **Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS)** beschreibt ein Beschwerdebild, das sich durch eine Unverträglichkeit gegenüber Bestandteilen von Weizen auszeichnet und sich in Form von unspezifischen, intestinalen sowie extraintestinalen Symptomen äußert. Die Erkrankung wurde erstmals in den achtziger Jahren beschrieben, geriet dann aber in Vergessenheit und fand lange Zeit keine Beachtung mehr. Seit einigen Jahren wird der NZWS aber wieder verstärkt Aufmerksamkeit entgegengebracht, da zunehmend Berichte über die positiven Effekte einer Glutenkarenz bei Patienten mit entsprechenden Beschwerden beschrieben wurden.

Eine NZWS liegt in der Regel vor, wenn Symptome ähnlich einer Zöliakie oder einer Weizenallergie auftreten, **diese aber erwiesenermaßen nicht auf eine Autoimmunreaktion oder allergische Reaktion zurückgeführt werden können**. Das Krankheitsbild der NZWS ist nicht genau abgegrenzt, betroffene Patienten klagen nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln, die Gluten oder andere Weizenproteine enthalten, über Darmbeschwerden (z. B. Durchfall, Bauchschmerzen, Blähungen) oder leiden an einer extraintestinalen Symptomatik (z. B. Kopfschmerzen, Erschöpfung, Benommenheit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautveränderungen, Anämie, Depression). Bei Kindern stehen eher die gastrointestinalen Beschwerden und Müdigkeit im Vordergrund. Die Symptome klingen meist wieder ab, wenn der Betroffene keine Weizenprodukte mehr zu sich nimmt. Eine strikt glutenfreie und damit in der Regel auch weizenproteinfreie Diät schützt bei diesen Patienten vor dem Auftreten der Beschwerden.

Mit einer Prävalenz von 6 bis 10% leiden in den westlichen Ländern mehr Patienten an einer NZWS als an einer Zöliakie (Prävalenz ca. 1%).⁵⁸ Häufiger betroffen sind Frauen mittleren und jüngeren Alters sowie Reizdarmpatienten. Schätzungen gehen von weiteren 6 bis 12% der Bevölkerung aus, welche Gluten vermeiden, ohne dafür eine ärztliche Indikationsstellung erhalten zu haben.

Als Verursacher für die NZWS kommen verschiedene vom Gluten zu unterscheidende Komponenten des Weizens wie Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI), fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole (FODMAPs) oder Weizenkeim-Agglutinine in Betracht.⁵⁹ Aufgrund der Heterogenität der klinischen Beschwerden und der Vielfalt der möglichen Auslöser einer Weizenunverträglichkeit basiert die Diagnose einer NZWS zu Beginn auf einer Ausschlussdiagnostik: Bevor eine Abklärung der verschiedenen Formen einer NZWS erfolgen kann, muss zunächst das Vorliegen einer Zöliakie oder Weizenallergie sicher ausgeschlossen werden. Die Diagnose einer NZWS lässt sich dann durch eine jeweils kontrollierte Elimination und Reexposition von Gluten/Weizenprodukten absichern.⁶⁰ Die labordiagnostischen Möglichkeiten, um eine NZWS direkt nachzuweisen, sind derzeit noch limitiert; spezifische Biomarker sind bis dato nicht bekannt. Im Folgenden sollen einige Laboranalysen vorgestellt werden, die den Therapeuten bei der Diagnosestellung einer NZWS und der Ursachenforschung der Weizenunverträglichkeit unterstützen können.

Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI)

Als erste Auslöser für eine NZWS wurden die besonders in glutenhaltigen Getreidesorten (v.a. Weizen, Roggen und Gerste) enthaltenen α -Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) identifiziert. ATI machen 2 bis 4% des Gesamt-Weizenproteins aus. Sie gehören einer separaten Proteinklasse an, die die Getreidepflanze bildet, um sich gegen Fressfeinde und Schädlinge zu schützen. Die Funktion der ATI ist die Hemmung von Enzymen wie Amylasen (spalten Stärke) und Trypsinen (spalten Proteine); sie sind dadurch auch weitestgehend resistent gegen die Wirkung von Verdauungsenzymen im Magen-Darm-Trakt.

In den letzten Jahrzehnten wurden sowohl zum Zwecke der Ertragssteigerung als auch zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln vermehrt Getreide gezüchtet, die größere Mengen an ATI produzieren (z.B. in Form des sog. Hochleistungsweizens). Allerdings gibt es auch alte Getreidesorten, die anbauspezifisch hohe Konzentrationen an ATI aufweisen, und andere, die praktisch frei von ATI sind.⁶¹ Es ist anzunehmen, dass die künstlich erzeugte Zunahme an ATI in vielen Getreidesorten und der gestiegene Konsum von Nahrungsmitteln, die dieses Getreide enthalten, maßgeblich zum Anstieg von Patienten mit NZWS in den letzten Jahren beiträgt.

Bei der **Züchtung von Hochleistungsgetreide** liegt ein wesentlicher Schwerpunkt auf der Erzielung eines hohen Ertrages bei gleichzeitig hoher Schädlingsresistenz. Dies hat zur Folge:

- Verminderung des Nährwertes (bzgl. essentieller Aminosäuren, Mineralien, Vitaminen)
- Erhöhung der Menge an Resistenzproteinen (z. B. ATI) mit potenziell humanpathogener Wirkung

Die Gruppe der ATI setzt sich aus mehreren strukturhomologen Proteinen zusammen, deren konservierte Sekundärstruktur ausschlaggebend für die Aktivierung des Immunsystems ist. Da die ATI-Moleküle hochresistent gegenüber der gastrointestinalen Proteolyse sind, bleibt ihr immunstimulierendes Potenzial während der Darmpassage weitgehend erhalten. ATI stimulieren in der Darmschleimhaut lokalisierte myeloide Immunzellen (z. B. dendritische Zellen, Makrophagen) durch Bindung an den Toll-Like-Rezeptor 4 (TLR-4) auf der Zelloberfläche (siehe Abb. 9). Sie induzieren auf diese Weise die Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.⁶²

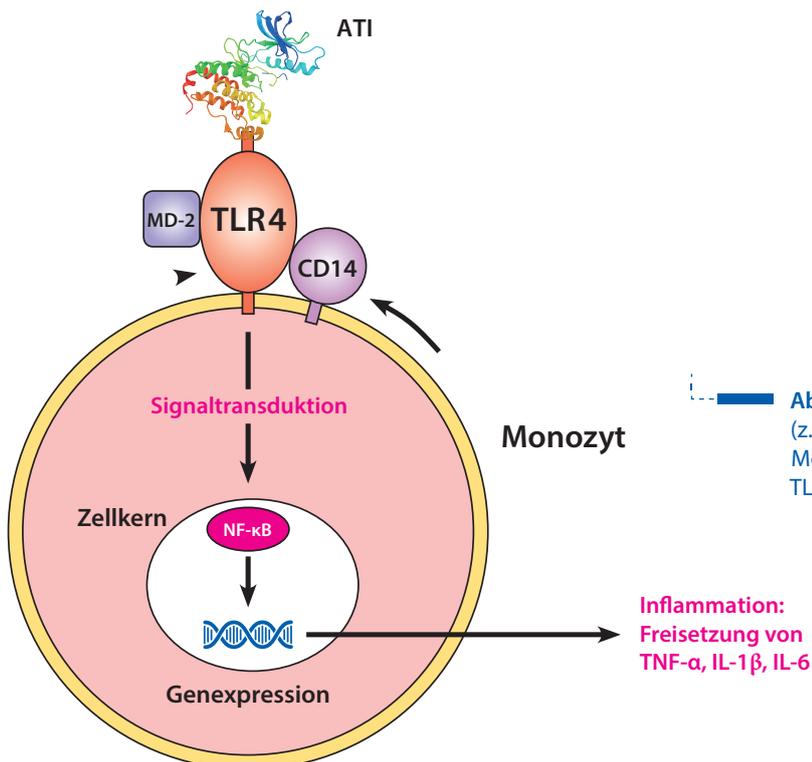


Abb. 9: Aktivierung von Immunzellen (z. B. dendritische Zellen, Makrophagen, Monozyten) durch Bindung von ATI an den TLR-4-Komplex

Unterschiedliche Getreide – unterschiedliche ATI

Die ATI der verschiedenen Getreidesorten unterscheiden sich in ihrer immunologischen Bioaktivität hinsichtlich des Ausmaßes der Stimulation (siehe Tab. 4). Die Aktivierung des Immunsystems verläuft bei der Mehrheit der gesunden Menschen moderat, sodass keine Symptome dadurch ausgelöst werden. Bei einer Hyperaktivierung der Immunzellen kann die resultierende Entzündung in der Schleimhaut zu einer Beeinträchtigung der mukosalen Barrierefunktion führen, die letztlich eine gesteigerte Darmpermeabilität im Sinne eines „Leaky Gut“-Syndroms zur Folge hat. Die nachfolgende Zunahme der Translokation von Bakterien oder von bakteri-

ellen Produkten (z. B. Endotoxin) aus dem Darmlumen in die Zirkulation (Endotoxinämie) hat weitreichende immunaktive und entzündungsfördernde Konsequenzen für den Gesamtorganismus.

Weitere Informationen zur Analyse von Entzündungsprozessen, die durch Endotoxine ausgelöst werden, finden Sie in der **Fachinformation „Endotoxinämie“ (FIN0086)** im Download-Center unter www.ganzimmun.de



| | Amylase-Trypsin-Inhibitoren (immunologische Bioaktivität) |
|--|--|
| Weizen (<i>Triticum ssp.</i>) hexaploid > tetraploid > diploid | hoch (100%) |
| Gerste (<i>Hordeum vulgare</i>) | |
| Kamut® (Khorasan-Weizen) (<i>Triticum turgidum x polonicum</i>) | hoch (> 50%) |
| Dinkel (<i>Triticum aestivum subsp. spelta</i>) | |
| Emmer (<i>Triticum dicoccum</i>) | |
| Soja (<i>Glycine max</i>) | |
| Buchweizen (<i>Fagopyrum esculentum</i>) | |
| Hirse (<i>Pennisetum glaucum</i>) | mittel (< 20%) |
| Tef (<i>Eragrostis tef</i>) | |
| Einkorn (<i>Eragrostis tef</i>) | |
| Linsen (<i>Lens culinaris</i>) | |
| Quinoa (<i>Chenopodium quinoa</i>) | niedrig (< 10%) |
| Hafer (<i>Avena sativa</i>) | |
| Amaranth (<i>Amaranthus</i>) | |
| Reis (<i>Oryza sativa</i>) | |
| Mais (<i>Zea mays</i>) | sehr gering (< 2%) |
| Kartoffel (<i>Solanum tuberosum</i>) | |

Tab. 4: Klassifizierung verschiedener unverarbeiteter Pflanzenarten anhand der immunologischen Bioaktivität der ATI. Die relativen Angaben beziehen sich auf die Bioaktivität aus handelsüblichem Weizenmehl (100%) (Daten aus Ref. 62).

Silent Inflammation als Folge der NZWS

Bei regelmäßigem Verzehr von Hochleistungsgetreide und der daraus resultierenden erhöhten Aufnahme von ATI können chronische Entzündungsreaktionen ausgelöst werden, die häufig auch subklinisch im Sinne einer „Silent Inflammation“ verlaufen. Sie manifestieren sich häufig lokal im Bereich der intestinalen Mukosa, können aber auch systemisch auftreten und extraintestinale Entzündungsprozesse im Organismus unterhalten und fördern. So wurde in verschiedenen präklinischen Studien im Tiermodell gezeigt, dass mit der Nahrung aufgenommene ATI den Schweregrad von Darm-entzündungen^{62,63}, Allergien^{64,65}, metabolischen Erkrankungen⁶⁶ und neuroinflammatorischen Erkrankungen⁶⁷ verstärken können.

Neben den organschädigenden Entzündungsprozessen entsteht durch die ATI-induzierte Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffradikalen eine weitere Problematik. Der daraus resultierende oxidative und/oder nitrosative Stress kann in eine mitochondriale Dysfunktion mit nachfolgender Störung des Energiestoffwechsels münden. Diese kann sich symptomatisch in Form von Erschöpfung, Leistungsabfall, Depressionen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, Infektanfälligkeit und Kreislaufstörungen äußern.

Diagnostik

Da bisher noch kein Biomarker zur eindeutigen Klassifizierung einer ATI-induzierten NZWS zur Verfügung steht, kann das entsprechende Beschwerdebild nur unter Berücksichtigung der anamnestischen Daten und nach Ausschluss einer Zöliakie oder Weizenallergie einer NZWS zugeschrieben werden.

Allerdings wird in einer aktuellen klinischen Studie berichtet, dass mit Hilfe der Bestimmung zweier Serumproteine, **FABP2** und **sCD14**, die Diagnose einer NZWS konkretisiert werden kann.³³ Die Autoren der Studie postulieren, dass mit Hilfe der Analyse dieser beiden Parameter eine Unterscheidung von Patienten mit Zöliakie von solchen mit NZWS möglich

Das 15 kDa große **Fettsäure-Bindeprotein 2 (engl. Fatty Acid Binding Protein-2; FABP2)**, das synonym auch als intestinales FABP (I-FABP) bezeichnet wird, gehört zu einer Multigenfamilie von Transportproteinen.⁶⁸ FABP2 wird ausschließlich in den Enterozyten des Dünndarms exprimiert und liegt dort präformiert im Zytosol vor. FABP2 vermittelt die Aufnahme von langkettigen Fettsäuren (16 bis 29 C-Atome) in die Zelle sowie deren Transport innerhalb der Zelle.⁶⁹ Da FABP2 keine sekretorische Signalsequenz besitzt, kann es nur in den Blutkreislauf gelangen, wenn eine Schädigung der Enterozyten und damit des Darmepithels vorliegt. Die Bestimmung erhöhter Mengen an FABP2 im Serum dient somit als **Indikator für akute intestinale Epithelschäden** (z. B. Zottenatrophie) und kann somit als valider **Biomarker für eine Erhöhung der Darmpermeabilität** verwendet werden.^{70,71}



ist In der betreffenden Studie³³ wurden Patienten mit dem typischen Beschwerdebild einer Zöliakie, jedoch ohne serologisch und histologisch auffälligen Befund und damit mögliche NZWS-Kandidaten, sowie diagnostizierte Zöliakie-Patienten mit charakteristischer Erhöhung der tTG-Antikörper-Titer hinsichtlich potentieller Biomarker untersucht. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit gesunden Studienteilnehmern wurden sowohl bei Zöliakie-Patienten als auch bei Patienten mit mutmaßlicher NZWS signifikant erhöhte FABP2-Konzentrationen im Serum bestimmt (siehe Abb. 10A), was in beiden Gruppen mit Weizenunverträglichkeit auf eine Störung der Darmpermeabilität hindeutet.

Allerdings wies nur die Kohorte mit den vermuteten NZWS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen und den Zöliakie-Patienten deutlich erhöhte sCD14-Konzentrationen im Serum auf (siehe Abb. 10B). Mit Hilfe des kombinierten Nachweises der beiden Serumproteine und unter Ausschluss einer Zöliakie-Erkrankung lassen sich somit NZWS-Patienten gut charakterisieren.

Nach einer strikten sechsmonatigen Karenz von Weizen, Roggen und Gerste gaben die Studienteilnehmer mit NZWS eine deutliche Verbesserung ihrer Symptome an, die sich auch labor diagnostisch in einer signifikanten Reduktion des FABP2- und sCD14-Gehalts im Serum widerspiegelte.³³ Daraus abgeleitet empfiehlt sich für Patienten mit ATI-bedingter NZWS nach Umstellung auf eine glutenfreie Diät die Durchführung einer Verlaufskontrolle für die Parameter sCD14 und FABP2 nach 14 bis 28 Tagen. Es ist zu erwarten, dass eine deutliche Abnahme der Konzentrationen im Vergleich zu den Vorwerten die Folge ist. Da die individuelle Toleranzschwelle sehr variiert, kann nach ein bis zwei Jahren glutenfreier Ernährung die aktuelle Weizenverträglichkeit ermittelt werden, indem wieder getreidehaltige Lebensmittel verzehrt werden und der Konsum erst bei Wiederauftreten von Symptomen eingeschränkt oder ganz eingestellt wird. Auch im Fall der Wiedereinführung von Getreideprodukten in die Nahrung sollte nach ca. acht Tagen eine Verlaufskontrolle mittels sCD14- und FABP2-Bestimmung durchgeführt werden.

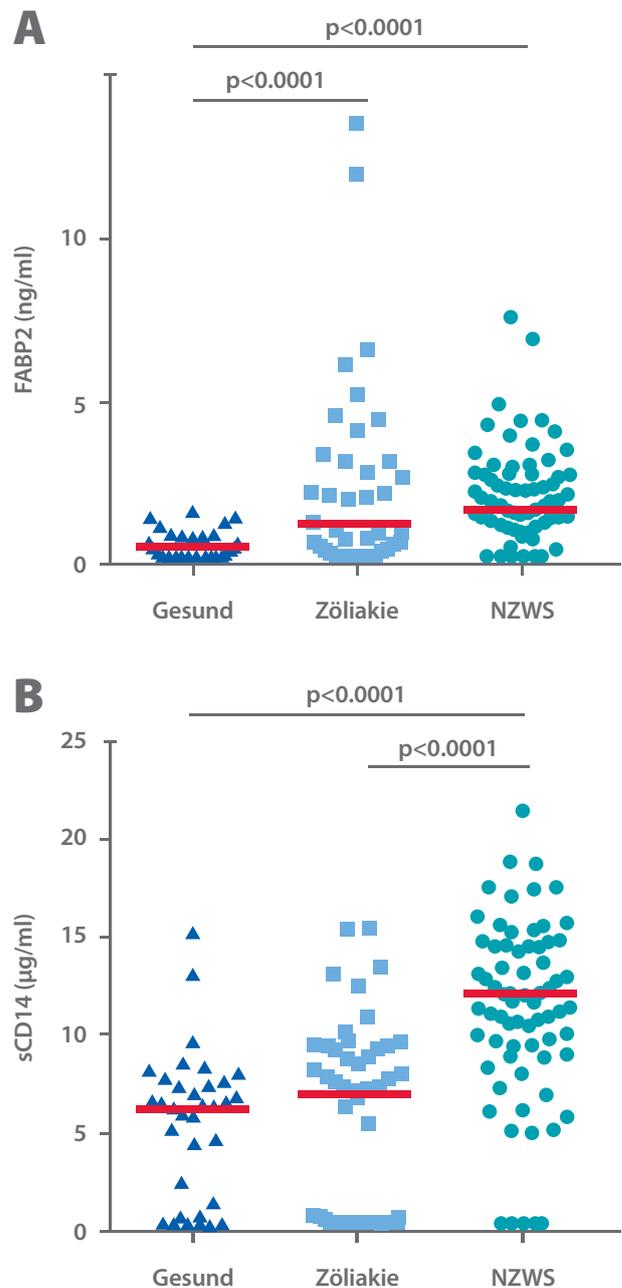


Abb. 10: Konzentrationen an FABP2 (A) und sCD14 (B) bei Gesunden sowie bei Patienten mit Zöliakie oder mutmaßlicher NZWS. Die roten Linien kennzeichnen den Median in der jeweiligen Kohorte (modifiziert aus Ref. 33).

Bei dem Molekül CD14 handelt es sich um ein Glykoprotein, das in der Zellmembran vor allem von Monozyten und Makrophagen verankert ist. Die Hauptaufgabe dieses Oberflächenproteins besteht darin, Endotoxine, welche aufgrund einer Schädigung des Darmepithels in die Zirkulation gelangen, aus dem Serum zu binden und zum eigentlichen Endotoxin-Rezeptor TLR-4 zu transportieren, damit von diesem ein Signal zur Aktivierung der Immunzelle ausgehen kann.⁷²

Im Blut existiert eine weitere Variante des CD14-Moleküls, welches als lösliches oder **solubles CD14 (sCD14)** bezeichnet wird. Es wird nach Aktivierung der Monozyten/Makrophagen von diesen als sekretorisches Produkt gebildet und in die Zirkulation abgegeben oder infolge einer Abspaltung des membranständigen CD14 freigesetzt.⁷³ Studien haben gezeigt, dass sCD14 im Verlauf einer aufgrund einer defekten mukosalen Darmbarriere erfolgten Endotoxinämie verstärkt durch aktivierte Monozyten/Makrophagen sezerniert wird, um die immunstimulierende und entzündungsfördernde Wirkung zirkulierender Endotoxine zu neutralisieren. Die Bestimmung des sCD14 im Serum kann demnach zur **Beurteilung des Status einer „Silent Inflammation“** herangezogen werden.^{74,75}



Weitere Informationen zu sCD14 finden Sie in der **Fachinformation „Endotoxinämie“ (FIN0086)** im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



CAVE

Eine oftmals übersehene Konsequenz glutenfreier Ernährung ist der Wegfall von Ballaststoff-Lieferanten in der täglichen Ernährung. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich unter glutenfreier Ernährung Veränderungen des intestinalen Mikrobioms einstellen.⁷⁶ Nützliche Bakterien wie *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus sp.* und *Faecalibacterium prausnitzii* nehmen in der Keimzahl ab, während sich potenziell schädliche Bakterien aus der Gruppe der Enterobacteriaceae vermehren. Diese Dysbiose führt zu einer unzureichenden mikrobiellen Synthese von kurzkettigen Fettsäuren wie z.B. Butyrat im Darm, sodass daraus ein erhöhtes Risiko für intestinale Schleimhautentzündungen und nachfolgend ein „Leaky-Gut“-Syndrom resultiert.

Unter glutenfreier Ernährung ist daher auf eine ausreichende Zufuhr anderweitiger ballaststoffreicher Nahrungsmittel oder entsprechender Präparate zu achten. Die tägliche Aufnahme von mindestens 30 Gramm Ballaststoffe fördert ein ausgewogenes intestinales Mikrobiom und eine gesunde Darmschleimhaut.



Weiterführende Informationen über kurzkettige Fettsäuren sowie zur Permeabilitätsstörung der Darmbarriere finden Sie in den **Fachinformationen „Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl“ (FIN0107) sowie „Leaky-Gut-Syndrom“ (FIN0090)** im Download-Center unter www.ganzimmun.de



FABP2 im Serum

| Präanalytik und Probenentnahme | |
|--------------------------------|----------------------|
| Probenmaterial | Serum |
| Probenversand | keine Besonderheiten |

| Abrechnung und Preise | |
|----------------------------|------------|
| GOÄ | 4069 |
| Preis Selbstzahler | 43,73 Euro |
| Preis Privatpatient | 50,28 Euro |

sCD14 im Serum

| Präanalytik und Probenentnahme | |
|--------------------------------|----------------------|
| Probenmaterial | Serum |
| Probenversand | keine Besonderheiten |

| Abrechnung und Preise | |
|----------------------------|------------|
| GOÄ | 3877 |
| Preis Selbstzahler | 26,23 Euro |
| Preis Privatpatient | 30,16 Euro |

FODMAPs

In der aktuellen S2k-Leitlinie zur Zöliakie wird als Auslöser für eine NZWS auch auf die sogenannten FODMAPs eingegangen.¹³ Die Bezeichnung **FODMAPs** stellt eine Abkürzung für fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole (engl. „Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols“) dar. FODMAPs, die natürlicherweise in zahlreichen Nahrungsmitteln vorkommen, können bei Personen mit einer Zöliakie-Symptomatik oder reizdarmähnlichen Beschwerden ebenfalls als Ursache für eine Unverträglichkeit in Frage kommen. Im Gegensatz zur Situation bei der Zöliakie reagieren die betroffenen Patienten nicht auf Gluten, sondern auf andere Nahrungsmittelbestandteile wie Fruktane, die ebenfalls in glutenhaltigem Getreide enthalten sind.^{77,78}

FODMAPs sind schwer verdauliche, im Dünndarm **schlecht resorbierbare kurzkettige Kohlenhydrate**, die den Magen und Dünndarm größtenteils unverändert passieren und rasch in den Dickdarm gelangen. Dort werden sie von intestinalen Bakterien fermentiert und zu kurzkettigen Fettsäuren (Acetat, Propionat, Butyrat) verstoffwechselt (siehe Abb. 11). Die dabei entstehenden Gase wie Wasserstoff, Kohlendioxid und Methan führen zu Beschwerden (z. B. massive Flatulenzen). Der durch die Gasbildung (Meteorismus) entstehende Dehnungsreiz aktiviert Nozizeptoren („Schmerzsensoren“) und verursacht somit Schmerzen.⁷⁹ Bei manchen Personen kann der Meteorismus zu einem verzögerten Transport des Darminhaltes führen, wodurch eine Obstipation begünstigt wird. Darüber hinaus bewirken FODMAPs einen vermehrten osmotischen Einstrom von Flüssigkeit in den Darm, wodurch breiige Stühle und Diarrhöen verursacht werden können. Durch die Dehnung der Darmwand wird die Darmschleimhautpermeabilität erhöht und infolge dessen werden Entzündungen der Darmmukosa begünstigt.⁸⁰ Des Weiteren bewirkt die Dehnung der Darmwand eine Degranulation der Mastzellen, was in einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z. B. Histamin) und Mastzell-Proteasen resultiert.⁷⁹ Diese reizen zusätzlich die Nozizeptoren und fördern die Schmerzwahrnehmung.

Zu den FODMAPs zählen Zucker wie Oligosaccharide (z. B. Fructo-Oligosaccharide, Fruktane oder Galaktane), Disaccharide (z. B. Laktose) oder Monosaccharide (z. B. Fruktose) sowie die Gruppe der Zuckeralkohole (Polyole) wie Sorbitol, Xylitol und Mannitol. Polyole sind in natürlichen Nahrungsmitteln wie Kirschen, Birnen und Äpfeln enthalten und werden darüber hinaus als Zuckeraustauschstoffe in diversen kalorienreduzierten Nahrungsmitteln (z. B. Kaugummis) eingesetzt. Zu FODMAP-reichen Nahrungsmitteln zählen vor allem:

- glutenhaltige Getreide wie Weizen, Gerste, Roggen, Dinkel
- Obstsorten wie Apfel, Aprikose, Kirsche, Mango, Pfirsich
- Gemüse und Hülsenfrüchte wie Blumenkohl, Bohne, Chicorée, Knoblauch, Zwiebel
- laktosehaltige Milchprodukte und Milchersatzprodukte wie Sojamilch
- Getränke wie lang gezogener Tee, Fruchtsäfte, Limonade, Wein
- industriell hergestellte Nahrungsmittel mit Zusätzen wie Glukose-Fruktose-Sirup

Hersteller von Lebensmitteln sind durch die EU-Richtlinie 94/35/EG verpflichtet, folgende FODMAPs (Polyole), die als **Süßungsmittel** eingesetzt werden, zu kennzeichnen:

- Sorbit (E 420)
- Mannit (E 421)
- Isomalt (E 953)
- Maltit (E 965)
- Maltitol-Sirup (E 965)
- Lactit (E 966)
- Xylit (E 967)
- Erythrit (E 968)



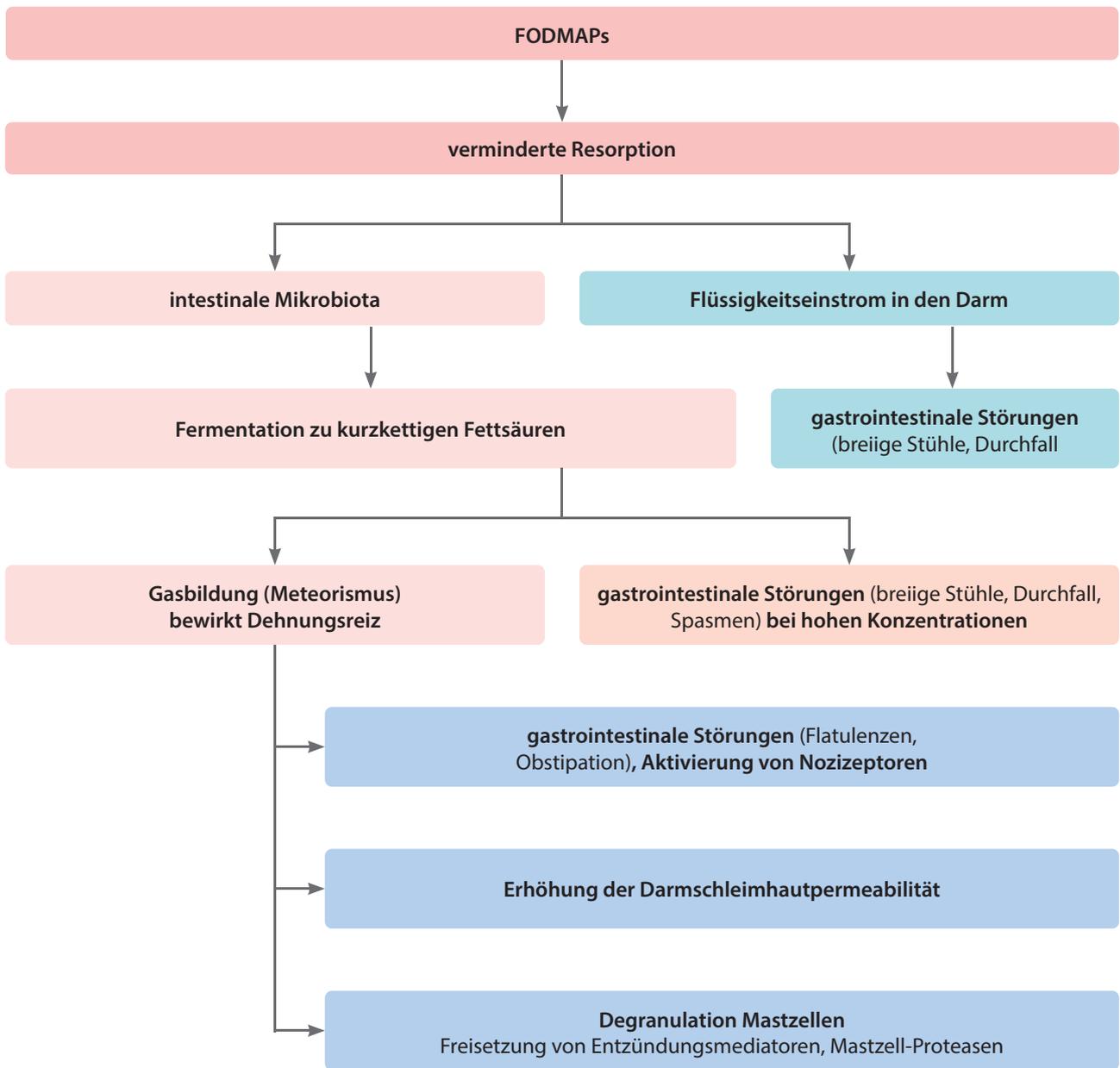


Abb. 11: Auswirkungen des Übertritts von FODMAPs in den Dickdarm

Diagnostik

H₂-Atemgastest

Eine exakte Diagnose einer FODMAP-Intoleranz ist schwierig, da sie nicht zu den klassisch immunologisch, enzymatisch oder durch Transportproteine verursachten Nahrungsmittelunverträglichkeiten zählt. Mit einem H₂-Atemgastest kann zwar ein erhöhter H₂-Gehalt in der Expirationsluft ermittelt werden, jedoch muss zuvor eine anderweitige Kohlenhydratmalabsorption durch entsprechende H₂-Atemgastests mit Laktose, Fruktose und Sorbit ausgeschlossen werden. Ist ein solcher Ausschluss erfolgt, können nach dem Verzehr von FODMAP-reichen Lebensmitteln weitere H₂-Atemgastests durchgeführt werden. Ist hier der H₂-Anteil in der Ausatemluft erhöht, kann auf eine allgemeine FODMAP-Intoleranz geschlossen werden.

Analytik des intestinalen Mikrobioms

Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit reizdarm-ähnlichen, gastrointestinalen Beschwerden von einer Reduzierung von FODMAPs in der Ernährung profitieren und eine Symptomverbesserung verspüren.^{81,82} Der positive Effekt einer FODMAP-armen Diät ist unter anderem von der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms abhängig.⁸³ Patienten, die mit einer Verbesserung der Symptomatik auf eine FODMAP-arme Ernährung reagiert haben, wiesen molekulargenetischen Analysen der Darmbakterien zufolge erhöhte Keimzahlen der relevanten Bakterien *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Butyrivibrio crossotus*, *Bacteroides spp.*, *Alistipes spp.* oder *Dorea spp.* auf. Bei Patienten, die nicht auf die FODMAP-arme Diät angesprochen haben, ließen sich hingegen die genannten Bakterien nur in niedriger Keimzahl nachweisen.

Im Rahmen der von der GANZIMMUN Diagnostics GmbH angebotenen molekularbiologischen Analyse des intestinalen Mikrobioms wird die bakterielle Diversität unter anderem anhand des FODMAP-Index beurteilt. Der FODMAP-Index gibt unter Berücksichtigung der nachgewiesenen Bakterienspezies an, ob zur Verbesserung reizdarmähnlicher oder gastrointestinaler Beschwerden eine Ernährungsumstellung auf eine FODMAP-arme Diät empfohlen werden kann (siehe Abb. 12).



FODMAP-Index



FODMAP-arme Ernährung wird bei Typ 3 zur Besserung der reizdarm-ähnlichen bzw. gastrointestinalen Beschwerden empfohlen.

| | | | |
|--------------------------------|--------|---|--|
| Butyrivibrio crossotus** | 0,008 | % | |
| Eubacterium spp.** | 1,385 | % | |
| Faecalibacterium prausnitzii** | 4,839 | % | |
| Roseburia spp.** | 3,827 | % | |
| Ruminococcus spp.** | 10,049 | % | |
| Alistipes spp.** | 4,841 | % | |
| Bacteroides spp.** | 22,806 | % | |
| Dorea spp.** | 0,768 | % | |

Abb. 12: Befundbeispiel intestinales Mikrobiom (Auszug zum FODMAP-Index).



Ergibt sich aus einem H₂-Atemgastest oder der molekularbiologischen Analyse des intestinalen Mikrobioms (Zuordnung zum FODMAP-Typ 2 oder 3) der Hinweis einer FODMAP-Intoleranz, sollte eine FODMAP-arme Ernährung umgesetzt werden. Die ernährungstherapeutischen Maßnahmen beruhen im Wesentlichen auf zwei Phasen, der Restriktionsphase (auch Eliminationsphase genannt) und der Reexpositionphase. In der ersten Phase werden FODMAP-reiche Nahrungsmittel aus der Ernährung eliminiert. In der anschließenden Reexpositionphase wird die Verträglichkeit FODMAP-reicher Nahrungsmittel schrittweise individuell getestet. Aufgrund der präbiotischen Wirkung und der Sicherstellung einer ausgewogenen Ernährung sollten FODMAP-reiche Nahrungsmittel nur soweit als nötig eingeschränkt werden.^{84,85} Das Ziel besteht darin, eine akzeptable klinische Symptomatik mit möglichst geringer Einschränkung zu erreichen.

Weitere Informationen zu FODMAP-assoziierten Nahrungsmittelunverträglichkeiten finden Sie in unseren Fachinformationen „H₂-Atemgasanalysen“ (FIN0094) und „Intestinales Mikrobiom“ (FIN0113) sowie in unserer Ernährungsempfehlung „FODMAP-arme Kost“ (ERT0001) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

H₂-Atemgastest Laktose, Fruktose oder Sorbit

Präanalytik und Probenentnahme

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| Probenmaterial | bitte Testset anfordern |
| Probenversand | keine Besonderheiten |

Abrechnung und Preise

| | |
|----------------------------|---|
| GOÄ | A618 |
| Preis Selbstzahler | Laktose: 37,08 Euro Fruktose: 37,53 Euro Sorbit: 37,53 Euro |
| Preis Privatpatient | Laktose: 37,08 Euro Fruktose: 37,53 Euro Sorbit: 37,53 Euro |

H₂-Atemgastest Laktose, Fruktose oder Sorbit

Präanalytik und Probenentnahme

| | |
|-----------------------|-------------------------------|
| Probenmaterial | bitte Stuhl-Testset anfordern |
| Probenversand | keine Besonderheiten |

Abrechnung und Preise

| | |
|----------------------------|------------------|
| GOÄ | 4780, 4783, 4785 |
| Preis Selbstzahler | 99,09 Euro |
| Preis Privatpatient | 113,95 Euro |



Weizenkeim-Agglutinine

Eine NZWS kann auch durch Pflanzenlektine ausgelöst werden. Lektine wie das im Keimling von Getreidekörnern vorkommende **Weizenkeim-Agglutinin** (engl. **wheat germ agglutinin; WGA**) sind in der Lage, spezifische Zuckerstrukturen wie N-Acetyl-Glucosamin und N-Acetyl-Neuraminsäure zu binden. Diese Zuckerreste sind weit verbreitet als Bestandteil der Zellwand von Bakterien und Pilzen. Polysaccharide, die aus N-Acetyl-Glucosamin-Einheiten aufgebaut sind, sind zudem als Grundsubstanz an der Bildung des Exoskeletts von Insekten (Chitinpanzer) beteiligt. Lektine wie WGA haben daher für Pflanzen eine bedeutende Funktion als Schutz vor Schädlingsbefall sowie der Abwehr von Insekten und Parasiten, die als Fraßfeinde fungieren. WGA ist bereits in niedrigen Konzentrationen biologisch und immunologisch wirksam und zeichnet sich ferner durch eine hohe Resistenz gegenüber Temperaturerhöhungen, Säuren, Koch- und Vergärungsprozessen sowie der Wirkung von Verdauungsenzymen aus.⁹

Im menschlichen Körper kommt N-Acetyl-Glucosamin als Vorstufe der Hyaluronsäure fast ubiquitär vor. So ist diese Zuckerstruktur als Bestandteil des Knorpels und der Synovialflüssigkeit in Gelenken zu finden. Glykoproteine auf der Oberfläche von Epithelzellen der Haut und der Schleimhäute, den Endothelzellen der Blutgefäße sowie von Immunzellen und Erythrozyten beinhalten als Teil der Glykokalyx zudem N-Acetyl-Glucosamin- und N-Acetyl-Neuraminsäure-Reste.

Aufgrund seiner hohen Präsenz in Nahrungsmitteln wird neueren Studien zufolge WGA auch bei gastrointestinalen Störungen eine mögliche pathogenetische Rolle zugeschrieben, indem es das Darmepithel schädigt und somit die Permeabilität der Darmbarriere erhöht.⁸⁶ Bei Vorliegen einer bereits verletzten Darmschleimhaut (z. B. „Leaky-Gut“-Syndrom) kann sich dieser Effekt verstärken. Die biologische

Aktivität von WGA, das kontinuierlich in die Zirkulation gelangt, kann zur Schädigung von weiteren Zellen und zu einer Läsion betroffener Gewebe und Organe führen (z. B. Kardio-, Neurotoxizität).⁸⁷ Zudem stimuliert WGA die Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Zellen des Immunsystems⁸⁶ und fördert auf diese Weise chronische Entzündungsprozesse im Sinne einer Silent Inflammation.

Neben den primär organbezogenen Folgen der Aktivität der WGA sind möglicherweise auch essentielle Stoffwechselfvorgänge von Störungen betroffen.⁸⁸ So könnten WGA den Glukose-Stoffwechsel beeinträchtigen, indem die Insulinresistenz durch Hemmung des Sättigungshormons Leptin und Aktivierung von Insulinrezeptoren erhöht wird. Durch die Dysfunktion des Leptin-Rezeptors wird das vom Hypothalamus gesteuerte Sättigungsgefühl abgeschwächt und die Entstehung von Adipositas begünstigt.

Therapeutisch ist bei positivem Befund für eine WGA-abhängige NZWS der Verzicht auf Weizenprodukte sinnvoll. Auch wenn der Name darauf schließen lässt, weist nicht nur Weizen hohe Konzentrationen an Lektinen auf, sondern ebenso weitere Getreidesorten (auch Vollkorngetreide oder rohes gekeimtes Getreide) sowie Erdnüsse, Hülsenfrüchte und Nachtschattengewächse, deren Konsum ebenfalls eingeschränkt werden sollte. Die Einnahme von Glucosamin könnte als WGA-neutralisierende Nahrungsergänzung einen zusätzlichen therapeutischen Effekt erzielen. Glucosamin bindet WGA-Moleküle noch im Verdauungstrakt, sodass diese entsorgt werden, bevor sie in den Körper eindringen und Schaden anrichten können.

| | Zöliakie | Weizenallergie | Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS) | | |
|---|---|--------------------------------|--|---|--|
| Auslöser | Gluten (Gliadin) | Weizenallergene | Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) | FODMAPs | Lektine (z. B. Weizenkeim-Agglutinine) |
| Zeitraum nach Exposition bis zum Auftreten von Symptomen | Wochen bis Jahre, Erstmanifestation im Erwachsenenalter möglich | Minuten bis Stunden | Stunden bis Tage | Stunden bis Tage | Stunden bis Tage |
| Pathogenese | Autoimmunreaktion | IgE-vermittelte Typ-I-Allergie | Inflammatorische Immunreaktion im Darm | Gasbildung nach Fermentation von Kohlenhydraten | Schädigung der Darmschleimhaut |
| HLA-Assoziation | HLA-DQ2/-DQ8 | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nein | Nicht bekannt |
| Serologie | | | | | |
| IgE gegen Weizenallergene | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Anti-tTG-Antikörper | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Anti-dGP-Antikörper | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| FABP2 | Ja | Nein | Ja | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| sCD14 | Nein | Nein | Ja | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Zonulin | Ja | Möglich | Ja | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| Sonstiges | | | | | Anti-WGA-Antikörper |
| Histologie | Marsh II bis III | Negativ | Meist negativ, selten Marsh 0 bis I | Negativ | Nicht bekannt |
| Weitere Labordiagnostik | | | | H ₂ -Atemgastest, Mikrobiom-Analyse | |

Tab. 5: Zusammenfassung Differentialdiagnostische Kriterien für Zöliakie, Weizenallergie, NZWS

GANZIMMUN GmbH - Hans-Böckler-Straße 109 - 55128 Mainz



Praxis
 Dr. med. Hugo Musterbefund
 Facharzt für Allgemeinmedizin
 Hans-Böckler-Str. 109
 55128 Mainz



Laborärztlicher Befundbericht Endbefund, Seite 1 von 3

Benötigtes Untersuchungsmaterial: Serum

| Untersuchung | Ergebnis | Einheit | Vorwert | Referenzbereich/ Nachweisgrenze |
|--|----------|------------------|------------------|------------------------------------|
| Immunologie | | | | |
| solubler LPS-Rezeptor (sCD14)** | 1,95 | µg/ml | 2,10 (17,5;17) | < 1,76 |
| Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich. | | | | |
| Allergiediagnostik | | | | |
| Einzelallergene: | | | | |
| Soforttypreaktion (IgE-vermittelt) | | | | |
| Weizenmehl IgE | <0,10 | kU/l Klasse 0 | | <0,10 |
| Magen-Darm-Diagnostik | | | | |
| Glutenunverträglichkeit: | | | | |
| Transglutaminase-AK (IgG) i. Serum | 0,20 | Ratio | 0,20 (17,5;17) | < 1,0 |
| < 1,0: negativ 1,0 - 2,0: schwach positiv 2,0 - 5,0: positiv > 5,0: stark positiv | | | | |
| Transglutaminase-AK (IgA) i. Serum | 0,30 | Ratio | 0,30 (17,5;17) | < 1,0 |
| Glüadin (GAF-3X)-AK (IgG) | 9,6 | RE/ml | 9,6 (17,5;17) | < 25,0 |
| Glüadin (GAF-3X)-AK (IgA) | 7,6 | RE/ml | 7,6 (17,5;17) | < 25,0 |
| Zonulin** | 50,0 | ng/ml | 50,0 (17,5;17) | < 48,0 |
| Fettsäure-bindendes Protein (FABP 2) | 2569,0 | pg/ml | 2569,0 (17,5;17) | < 2200 |

Hinweis zur IgE Diagnostik

- Auf Grund der Methodenumstellung der IgE Diagnostik können Vorwerte

Abb.13: Musterbefund „Weizenunverträglichkeit“ (Diagnose einer NZWS), Seite 1

vor dem 01.07.2020 nicht berücksichtigt werden.

Übersicht Glutensensitivität:

- Hinweis auf gestörte Barrierefunktion des Darmepithels.
- Die Serumspiegel von **FABP2** und **sCD14** wurden in **erhöhten Konzentrationen** nachgewiesen. Eine immunologisch aktive Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität ist aufgrund dieser Konstellation wahrscheinlich. Dennoch ist die Beurteilung etwaiger klinischer Beschwerden sowie die Verlaufsbeobachtung der erhöhten Laborparameter unter Glutenkarenz für die Sicherung der Diagnose unerlässlich.

Magen-Darm-Diagnostik - Befundinterpretation

Glutensensitivität

Mit Hilfe der Konzentrationsbestimmung der beiden Biomarker **FABP2** und **sCD14** im Serum ist eine Unterscheidung von Patienten mit **Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität** (NZWS) sowohl von Gesunden als auch von Zöliakie-Patienten möglich. Das Diagnoseregime zur Objektivierung einer NZWS erfordert jedoch zunächst den Ausschluss einer **Zöliakie** sowie einer **Weizenallergie**, so dass über sCD14 und FABP2 hinaus weitere Serumparameter wie Anti-Gliadin IgA/IgG, Anti-Transglutaminase IgA-/IgG-Antikörper, Weizen-IgE und Zonulin zum Einsatz kommen.

Gliadin-AK (IgA/IgG) und Transglutaminase-AK (IgA/IgG)

Bei **unauffälligen Gliadin-(GAF-3X)- und Transglutaminase-Antikörper-Titern** kann eine Zöliakie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Auch bei selektivem IgA-AK Mangel zeigt der Nachweis der Autoantikörper vom IgG-Typ gute Werte für Sensitivität und Spezifität an. In Abhängigkeit des klinischen Beschwerdebildes können zusätzlich die fäkalen Parameter alpha-1-Antitrypsin, Lysozym, sIgA, Calprotectin und EPX herangezogen werden.

Zonulin im Serum

Eine **erhöhte Zonulinkonzentration** weist auf eine gestörte Funktion der Tight junctions hin, was eine erhöhte mucosale Permeabilität im Sinne eines „leaky gut“ nach sich ziehen kann. In Folge kann es zu entzündlichen Reaktionen im Bereich der Darmschleimhaut kommen. **Mikrobielle Endotoxine sowie Gliadin gelten als Ursache für eine verstärkte Zonulin-Synthese.**

In neueren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine durch Zonulin getriggerte erhöhte intestinale Permeabilität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Zöliakie, Diabetes mellitus und anderen Autoimmunerkrankungen sowie nach Antibiotika-induzierter Dysbiose auftreten kann.

Zonulin ist ein humanes Protein, das in den Enterozyten der intestinalen Mukosa gebildet wird. Es dient der Regulation der interzellulären „Schlussleisten“ (Tight junctions), die sich zwischen den einzelnen Darmepithelzellen befinden. Ihre Aufgabe ist es, den Zellverband abzudichten. Durch Bindung an einen spezifischen Rezeptor an der Enterozyten-Oberfläche induziert Zonulin eine Kaskade biochemischer Prozesse, die eine Regulation bzw. Öffnung der Tight junctions bewirkt. Daher erwächst aus einer übermäßigen Freisetzung von Zonulin das Risiko für ein „leaky gut“.



Weiterführende Diagnostik:

► LPS im Serum

Weiterführende Informationen hierzu entnehmen Sie bitte unseren Fachbroschüren **Leaky gut, Endotoxinämie** sowie **Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität**.

Literatur

- 1 De Lorgeril M, Salen P. 2014. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr*; 65(5): 577–81.
- 2 Shewry PR, Halford NG. 2002. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot*; 53(370): 947–58.
- 3 Battais F, et al. 2003. Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy*; 33(7): 962–70.
- 4 Pascal M, et al. 2012. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy*; 42(10): 1529–39.
- 5 Palacin A, et al. 2007. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 120(5): 1132–8.
- 6 Junker Y, et al. 2012. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*; 209(13): 2395–408.
- 7 Spiller R. 2017. How do FODMAPs work? *J Gastroenterol Hepatol*; 32(Suppl 1): 36–9.
- 8 Cordain L. 1999. Cereal grains: humanity's double-edged sword. *World Rev Nutr Diet*; 84: 19–73.
- 9 De Punder K, Pruimboom L. 2013. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*; 5(3): 771–87.
- 10 Mustalahti K, et al. 2010. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*; 42(8): 587–95.
- 11 Reilly NR, Green PH. 2012. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol*; 34(4): 473–8.
- 12 King JA, et al. 2020. Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 115(4): 507–25.
- 13 Felber J, et al. 2014. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol*; 52(7): 711–43.
- 14 Singh P, et al. 2016. Celiac disease in women with infertility: A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*; 50(1): 33–9.
- 15 Saccone G, et al. 2016. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*; 214(2): 225–34.
- 16 Stephansson O, et al. 2011. Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. *Hum Reprod*; 26(10): 2896–901.
- 17 Khashan AS, et al. 2010. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*; 25(2): 528–34.
- 18 Lundin KE, Wijmenga C. 2015. Coeliac disease and autoimmune disease - genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 12(9): 507–15.
- 19 Collin P, et al. 2017. Dermatitis herpetiformis: A cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*; 49(1): 23–31.
- 20 Chandesris MO, et al. 2010. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol*; 34(11): 590–605.
- 21 Smedby KE, et al. 2005. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*; 54(1): 54–9.
- 22 Silano M, et al. 2008. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig Dis Sci*; 53(4): 972–6.
- 23 Hollon J, et al. 2015. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*; 7(3): 1565–76.
- 24 Lammers KM, et al. 2008. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*; 135(1): 194-204.e3.
- 25 Meresse B, et al. 2009. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol*; 2(1): 8–23.
- 26 Sturgeon C, Fasano A. 2016. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*; 4(4): e1251384.
- 27 Jabri B, Sollid LM. 2017. T cells in celiac disease. *J Immunol*; 198(8): 3005–14.
- 28 Husby S, et al. 2020. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 70(1): 141–56.
- 29 Giersiepen K, et al. 2012. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 54(2): 229–41.
- 30 Leffler DA, Schuppan D. 2010. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*; 105(12): 2520–4.

- Hogen Esch CE, et al. 2011. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics*; 128(3): 547–52.
- McGowan KE, et al. 2008. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem*; 54(7): 1203–9.
- Uhde M, et al. 2016. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*; 65(12): 1930–7.
- Lewis NR, Scott BB. 2010. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 31(1): 73–81.
- Wolf J, et al. 2014. Antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-controlled, international, multicentre study of 376 children with coeliac disease and 695 controls. *PLoS One*; 9(5): e97853.
- Schwartz E, et al. 2004. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clin Chem*; 50(12): 2370–5.
- Vermeersch P, et al. 2010. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta*; 411(13-14): 931–5.
- Fachinformation Euroimmun, EA-3011_D_DE_A.pdf. www.euroimmun.de.
- Kappler M, et al. 2006. Detection of secretory IgA antibodies against gliadin and human tissue transglutaminase in stool to screen for coeliac disease in children: validation study. *BMJ*; 332(7535): 213–4.
- Dubé C, et al. 2005. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*; 128(4 Suppl 1): S57–67.
- Singh P, et al. 2015. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 110(11): 1539–48.
- Larsson K, et al. 2008. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*; 9(4 Pt 2): 354–9.
- Kahaly GJ, et al. 2018. Celiac disease and glandular autoimmunity. *Nutrients*; 10(7): 814.
- Du Y, et al. 2018. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*; 9(4): 5387–96.
- Sollid LM, et al. 2012. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*; 64(6): 455–60.
- Marsh MN. 1992. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology*; 102(1): 330–54.
- Oberhuber G, et al. 2001. Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Empfehlungen zur Zöliakie-/Spruediagnostik. *Z Gastroenterol*; 39(2): 157–66.
- Lauwers GY, et al. 2015. Duodenal lymphocytosis with no or minimal enteropathy: much ado about nothing? *Mod Pathol*; 28(Suppl 1): S22–9.
- Leffler D, et al. 2013. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*; 62(7): 996–1004.
- Turner H, Kinet JP. 1999. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. *Nature*; 402(6760 Suppl): B24–30.
- Elieh Ali Komi D, Bjermer L. 2019. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current insights. *Clin Rev Allergy Immunol*; 56(2): 234–47.
- Scherf KA, et al. 2016. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*; 46(1): 10–20.
- Vasconcelos MJ, et al. 2018. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*; 5(2): 166–80.
- Hofmann SC, et al. 2012. IgE detection to $\alpha/\beta/\gamma$ -gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*; 67(11): 1457–60.
- Morita E, et al. 2009. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis - Importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*; 58(4): 493–8.
- Pomés A, et al. 2018. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *Mol Immunol*; 100: 3–13.
- Pastorello EA, et al. 2014. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by ω -5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 112(4): 386–7.e1.
- Catassi C. 2015. Gluten sensitivity. *Ann Nutr Metab*; 67(Suppl 2): 16–26.
- Aziz I, et al. 2016. From coeliac disease to noncoeliac gluten sensitivity; should everyone be gluten free? *Curr Opin Gastroenterol*; 32(2): 120–7.

- Elli L, et al. 2015. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*; 21(23): 7110–9.
- Geisslitz S, et al. 2020. Comparative quantitative LC-MS/MS analysis of 13 amylase/trypsin inhibitors in ancient and modern *Triticum* species. *Sci Rep*; 10(1): 14570.
- Zevallos VF, et al. 2017. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology*; 152(5): 1100-3.e12.
- Pickert G, et al. 2020. Wheat consumption aggravates colitis in mice via amylase trypsin inhibitor-mediated dysbiosis. *Gastroenterology*; 159(1): 257-72.e17.
- Bellinghausen I, et al. 2019. Wheat amylase-trypsin inhibitors exacerbate intestinal and airway allergic immune responses in humanized mice. *J Allergy Clin Immunol*; 143(1): 201-12.e4.
- Zevallos VF, et al. 2019. Dietary wheat amylase trypsin inhibitors exacerbate murine allergic airway inflammation. *Eur J Nutr*; 58(4): 1507–14.
- Ashfaq-Khan M, et al. 2019. Dietary wheat amylase trypsin inhibitors promote features of murine non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*; 9(1): 17463.
- Dos Santos Guilherme M, et al. 2020. Dietary wheat amylase trypsin inhibitors impact Alzheimer's disease pathology in 5xFAD model mice. *Int J Mol Sci*; 21(17): 6288.
- Smathers RL, Petersen DR. 2011. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics*; 5(3): 170–91.
- Besnard P, et al. 2002. New insights into the fatty acid-binding protein (FABP) family in the small intestine. *Mol Cell Biochem*; 239(1-2): 139–47.
- Schellekens DH, et al. 2014. Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model. *J Clin Gastroenterol*; 48(3): 253–60.
- Voth M, et al. 2017. I-FABP is a novel marker for the detection of intestinal injury in severely injured trauma patients. *World J Surg*; 41(12): 3120–7.
- Dunzendorfer S, et al. 2004. TLR4 is the signaling but not the lipopolysaccharide uptake receptor. *J Immunol*; 173(2): 1166–70.
- Landmann R, et al. 1996. Human monocyte CD14 is upregulated by lipopolysaccharide. *Infect Immun*; 64(5): 1762–9.
- Pastor Rojo O, et al. 2007. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 13(3): 269–77.
- Kelesidis T, et al. 2012. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*; 206(10): 1558–67.
- De Angelis M, et al. 2019. The food-gut human axis: The effects of diet on gut microbiota and metabolome. *Curr Med Chem*; 26(19): 3567–83.
- Biesiekierski JR, et al. 2013. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*; 145(2): 320-8.e1-3.
- Altobelli E, et al. 2017. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Nutrients*; 9(9): 940.
- McIntosh K, et al. 2017. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*; 66(7): 1241–51.
- Sommer A. 2018. Die LOW-FODMAP Diät. Ärztlicher Ratgeber. *Cara Care – Praxis für medizinische Ernährungsberatung, Berlin (Hrsgb.)*.
- Halmos EP, et al. 2014. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 146(1): 67-75.e5.
- Staudacher H, et al. 2015. OC-103 The impact of low fodmap dietary advice and probiotics on symptoms in irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled, 2 x 2 factorial trial. *Gut*; 64(Suppl 1): A51.
- Biesiekierski JR, et al. 2019. Can gut microbiota composition predict response to dietary treatments? *Nutrients*; 11(5): 1134.
- Barrett JS. 2017. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*; 32(Suppl 1): 8–10.
- Wilson B, Whelan K. 2017. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol*; 32(Suppl 1): 64–8.
- Dalla Pellegrina C, et al. 2009. Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. *Toxicol Appl Pharmacol*; 237(2): 146–53.
- Pusztai A, et al. 1993. Antinutritive effects of wheat-germ agglutinin and other N-acetylglucosamine-specific lectins. *Br J Nutr*; 70(1): 313–21.
- van Buul VJ, Brouns FJ. 2014. Health effects of wheat lectins: A review. *J Cereal Sci*; 59(2): 112–7.
- Lutz C, et al. 2019. Nachweis von Antikörpern gegen Weizenkeim-Agglutinin (WGA) bei Patienten mit nahrungsmittelabhängiger-gastroenterologischer Symptomatik unterschiedlicher Ätiologie. *Z Gastroenterol*; 57(9): e210.

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN Diagnostics sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:



Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-) Versand etc.

Tel. +49 6131 7205-0

Fax +49 6131 7205-100

info@ganzimmun.de



Wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. +49 6131 7205-0



GANZIMMUN-Akademie

bei Fragen rund um unsere Fachfortbildungen

Tel. +49 6131 7205-277

Fax +49 6131 7205-50277

seminar@ganzimmun.de



Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Privatpatienten

Tel. +49 6131 7205-132

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. +49 6131 7205-178

buchhaltung@ganzimmun.de



Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. +49 6131 7205-201

Fax +49 6131 7205-50208

bestellung@ganzimmun.de



GANZIMMUN Diagnostics ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

Impressum

Herausgeber
GANZIMMUN Diagnostics GmbH
Hans-Böckler-Str. 109
55128 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0
Fax +49 6131 7205-100
www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter
Dr. med. Patrik Zickgraf

Bildnachweis
Shutterstock, Adobe Stock

Autoren
Dr. Stephan Sudowe
Dr. Valeska Heiß
Janina Messing
Michael Martin

Unsere Webauftritte
Besuchen Sie uns

