

NON CELIAC GLUTEN SENSITIVITY: NEUE ABGRENZUNG VON ERKRANKUNGEN GLUTENASSOZIIERTER STÖRUNGEN

International Expert Meeting on Gluten Sensitivity
München, 1.–2. Dezember 2012

AUTOREN

Carlo Catassi, Julio C. Bai, Bruno Bonaz, Gerd Bouma, Antonio Calabrò, Antonio Carroccio, Gemma Castillejo, Carolina Ciacci, Fernanda Cristofori, Jernej Dolinsek, Ruggiero Francavilla, Luca Elli, Peter Green, Wolfgang Holtmeier, Peter Koehler, Sibylle Koltzko, Christof Meinhold, David Sanders, Michael Schumann, Detlef Schuppan, Reiner Ullrich, Andreas Vécsei, Umberto Volta, Victor Zevallos, Anna Sapone und Alessio Fasano

ABSTRACT

Bei der Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS), handelt es sich um eine neu beschriebene Störung mit intestinalen und extraintestinalen Symptomen, die nach dem Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel bei Patienten auftreten, bei denen Zöliakie (Celiac Disease, CD) und Weizenallergie (WA) ausgeschlossen werden kann. Die Häufigkeit von NCGS ist zwar noch nicht geklärt, es wurden jedoch epidemiologische Daten erhoben, die dabei helfen sollen, das Ausmaß des Problems festzustellen. NCGS und die damit verbundenen Auswirkungen auf Erkrankungen beim Menschen wurden in klinischen Studien genauer definiert. Es zeigte sich eine Überlappung zwischen dem Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome, IBS) und NCGS, was eine noch strengere Auslegung der diagnostischen Kriterien bedingt. Mehrere Studien lassen den Schluss zu, dass eine Beziehung zwischen NCGS und neuropsychiatrischen Störungen besteht, insbesondere Autismus und Schizophrenie. Es wurden die ersten Fälle von NCGS bei Kindern beschrieben. Es sind bislang keine Biomarker bekannt. Dies stellt noch immer eine der größten Einschränkungen für klinische Studien dar und erschwert die Unterscheidung von NCGS und anderen glutenassoziierten Störungen. Neuere Studien weisen auf die Möglichkeit hin, dass neben Gluten und Weizen-Amylase-Trypsin-Inhibitoren niedrig fermentierbare, schwer absorbierbare, kurzkettige Kohlenhydrate zu den Symptomen von NCGS-Patienten beitragen können (zumindest bei Symptomen in Verbindung mit IBS). Dieser Report berichtet über die wichtigsten neuesten Fortschritte und aktuellen Trends in Verbindung mit NCGS.

1. EINLEITUNG

Bei der Glutensensitivität (GS) handelt es sich um eine neu beschriebene Störung mit intestinalen und extraintestinalen Symptomen, die nach dem Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel bei Patienten aufre-

ten, bei denen Zöliakie (Celiac Disease, CD) und Weizenallergie (WA) ausgeschlossen werden kann. Nach der richtungweisenden Studie von Sapone und Kollegen im Jahr 2010¹, in der die klinischen und diagnostischen Aspekte von GS beschrieben wurden, wurde von zahlreichen unabhängigen Gruppen eine zunehmende Zahl an Artikeln in Fachmedien veröffentlicht, die bestätigen, dass GS definitiv in das Spektrum glutenassoziiertter Störungen einzuordnen ist. Viele Aspekte der Epidemiologie, der Pathophysiologie, des klinischen Spektrums und der Behandlung von GS sind jedoch noch unklar. Angesichts der Zunahme des Marktes für glutenfreie Nahrungsmittel in den USA in der letzten Zeit, teilweise vorangetrieben durch Personen, die sich auf die medizinische Notwendigkeit einer glutenfreien Ernährung (gluten-free diet, GFD) berufen, ist es jetzt erforderlich, die „Spreu vom Weizen zu trennen“². Dies wird erreicht durch (a) angemessene, wissenschaftlich untermauerte Informationen, (b) gemeinsame Definitionen und (c) künftige, multizentrische Studien, die sich mit den zahlreichen ungeklärten Fragen zum Thema GS befassen. Um einen Konsens zur neuen Nomenklatur und Klassifizierung glutenassoziiertter Störungen zu entwickeln, traf erstmalig im Februar 2011 in London eine Expertengruppe zusammen. Die Gruppe erarbeitete eine Reihe von Definitionen und entwickelte einen kürzlich veröffentlichten Diagnosealgorithmus³.

Nach dem Treffen in London 2011 wurden zahlreiche neue Artikel in Fachmedien zu GS veröffentlicht. Die Häufigkeit von NCGS in der Gesamtbevölkerung ist zwar noch nicht geklärt, es wurden jedoch epidemiologische Daten erhoben, die dabei helfen sollen, das Ausmaß des Problems festzustellen. GS und die damit verbundenen potenziellen Auswirkungen auf Erkrankungen beim Menschen wurden in klinischen Studien genauer untersucht. Es wird eine Überlappung zwischen dem Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome, IBS) und GS vermutet, was eine noch strengere Auslegung der diagnostischen Kriterien bedingt. Die ersten Fälle von GS bei Kindern wurden beschrieben. Es sind bislang keine Biomarker bekannt. Dies stellt noch immer eine der größten Einschränkungen für klinische Studien dar, da es schwierig ist, eine Differenzialdiagnose zur Abgrenzung von anderen glutenassoziierten Störungen sowie von Erkrankungen, die unabhängig von der Glutenaufnahme auftreten, zu erstellen.

Diese neuen Informationen sollten beim „International Expert Meeting on Gluten Sensitivity“, das vom 1. bis zum 2. Dezember 2012 in München abgehalten wurde, diskutiert und evaluiert werden. Dieser Report berichtet über die wichtigsten neuesten Erkenntnisse und aktuellen Trends zu GS, die auf der Expertentagung in München präsentiert und diskutiert wurden.

2. NOMENKLATUR

Mindestens drei Veröffentlichungen befassten sich in der letzten Zeit mit der Definition von glutenassoziierten Störungen³⁻⁵. Interessanterweise zählt eines davon³ zu den am häufigsten, insbesondere von Medizinern, Internisten oder Allgemeinärzten und Leitern von Diagnoselaboren heruntergeladenen Artikeln des Medizinjournal BMC Medicine. Es wurde allgemein vereinbart, dass der Begriff „Glutenassoziierte Störung“ als übergeordnete Bezeichnung zu verwenden ist, um alle Erkrankungen in Verbindung mit dem Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel zu beschreiben. Bei CD handelt es sich um eine chronische Erkrankung des Dünndarms, gekennzeichnet durch eine immunvermittelte Enteropathie, die bei genetisch vorbelasteten Personen durch die Aufnahme von glutenhaltigen Nahrungsmitteln und verwandten Prolaminen verursacht wird. Merkmale dieser Erkrankung sind spezifische Antikörper gegen Gewebstransglutaminase 2 (anti-TG2) und Endomysium (EMA). WA ist eine negative immunologische Reaktion auf Weizenproteine. In der Pathogenese von WA spielen spezifische IgE-Antikörper eine zentrale Rolle, es existiert jedoch auch eine nicht durch IgE vermittelte WA, die eventuell nur schwer von GS unterschieden werden kann.

Dieser Review konzentriert sich vor allem auf GS. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung, deren Symptome durch die Aufnahme von Gluten ausgelöst werden, wenn keine zöliakiespezifischen Antikörper vorhanden sind und eine klassische Atrophie der Darmzotten in Verbindung mit Zöliakie ausgeschlossen werden kann. HLA-Status und das Auftreten von Anti-Gliadin-Antikörpern (AGA) der ersten Generation sind dabei variabel. Die „Benennung“ dieser Störung wurde innerhalb der Expertengruppe intensiv diskutiert. Um eine Verwechslung mit CD zu vermeiden, die manchmal auch als glutensensitive Enteropathie bezeichnet wird, zeichnete sich die Benennung „Non Celiac Gluten Sensitivity“ (NCGS, nicht-zöliakische Glutensensitivität) als geeignete Definition ab. Dies ist zweifellos noch immer eine zu unspezifische Terminologie, die dem unzureichenden Wissen über die Pathophysiologie dieser Erkrankung geschuldet ist. Da Trigger-Proteine in Getreide auch aus anderen Bestandteilen als Gluten bestehen können (siehe weiter unten) sprachen sich einige Experten für den Begriff „Non Celiac Wheat (Protein) Sensitivity“ (nicht-zöliakische Weizen(protein)-Sensitivität) aus. Diese Bezeichnung könnte jedoch im Widerspruch dazu stehen, dass möglicherweise auch von anderen glutenhaltigen Getreidesorten (Roggen, Gerste) Unverträglichkeiten für glutensensitive Patienten ausgehen könnten. Angesichts dieser Definitionseinschränkungen einigte sich die Expertengruppe auf die provisorische Bezeichnung NCGS, die künftig einer genaueren Definition bedarf.

3. EPIDEMIOLOGIE

Derzeit gibt es noch keine globalen Informationen zur Prävalenz von NCGS in der Allgemeinbevölkerung. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, dass viele Patienten derzeit eine Eigendiagnose stellen und ohne medizinische Anweisung oder Beratung eine glutenfreie Diät beginnen. Neue Daten bestätigen jedoch, dass es sich keineswegs um eine seltene Störung handelt. Berichten zufolge vermeiden in der Region von Neuseeland 5 % der Kinder glutenhaltige Lebensmittel, ohne dass ein Zusammenhang mit CD besteht⁶. Die Vermeidung von Gluten wurde mit einem verbesserten unspezifischen Verhalten und sowie einer Verbesserung von gastrointestinalen Beschwerden assoziiert⁷. Es bleibt noch zu klären, wie viele Kinder, die laut diesen Berichten glutenhaltige Lebensmittel meiden, tatsächlich von NCGS betroffen sind, da der größte Teil der bei dieser Studie beteiligten Kinder nicht auf CD getestet wurde oder keiner Darmbiopsie unterzogen wurde. Im Rahmen einer US-amerikanischen Studie an 7.762 nicht selektierten Personen im Alter ab 6 Jahren, die an der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009 bis 2010 teilgenommen hatten, ermittelten Digiacoio et al. eine Prävalenz von 0,55 % unter den Personen, die nach eigenen Angaben eine GFD einhalten. Die Prävalenz war bei den weiblichen und älteren Teilnehmern höher⁸. Viele der NHANES-Teilnehmer unter GFD könnten tatsächlich von NCGS betroffen sein, wahrscheinlich ist diese Zahl jedoch noch zu gering geschätzt, da (a) die mögliche Beziehung zwischen gastrointestinalen Symptomen und dem Verzehr von Gluten in dieser Bevölkerungsgruppe nicht systematisch untersucht wurde, und (b) die NHANES-Untersuchung erfolgte, bevor NCGS in der medizinischen Literatur beschrieben wurde.

Die Analyse der Epidemiologie von IBS erlaubt eine indirekte Schätzung zur Häufigkeit von intestinaler NCGS. Gemäß neuerer Erhebungen in der Bevölkerung des nordeuropäischen Raums beträgt die Prävalenz von IBS in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung 16–25 %⁹⁻¹⁰. In einer selektierten (und damit vermutlich vorbelasteten) Gruppe von Erwachsenen mit IBS ergab sich in einer doppelblinden und placebokontrollierten Untersuchung eine NCGS-Häufigkeit von 28 %¹¹. Die groß angelegte Studie von Carroccio et al. ergab, dass 276 von 920 Personen (30 %) mit IBS-ähnlichen Symptomen nach Rom-II-Kriterien an einer Weizensensitivität oder mehrfachen Lebensmittel-Hypersensibilität, einschließlich Weizensensitivität, litten¹². Sollte ein entsprechender Anteil von IBS-Patienten von NCGS betroffen sein, könnte die Prävalenz von NCGS in der Allgemeinbevölkerung die von CD (1 %) übersteigen.

Die Risikofaktoren für NCGS wurden zwar noch nicht identifiziert, die Störung scheint jedoch häufiger bei Frauen und Erwachsenen jüngerem/mittleren Alters aufzutreten. Die Prävalenz von NCGS bei Kindern ist noch unklar.

4. KLINISCHES BILD UND VERLAUF

NCGS ist gekennzeichnet durch Symptome, die in der Regel kurz nach der Aufnahme von Gluten auftreten, bei einem Glutenverzicht verschwinden und sich innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach einer neuen Glutenexposition erneut zeigen. Das klassische klinische Bild von NCGS ist eine Kombination aus IBS-ähnlichen Symptomen, einschließlich abdominale Beschwerden, Blähungen, Anomalien in der Darmaktivität (entweder Durchfall oder Verstopfung) sowie systemische Manifestationen, wie das sogenannte „Foggy Mind“ (Umnebelsein mit Konzentrationsstörungen), Kopfschmerz, Erschöpfung, Gelenk- und Muskelschmerzen, Taubheit in den Beinen oder Armen, Dermatitis (Ekzeme oder Hautausschlag), Depression und Anämie^{1,13}. Viele NCGS-Patienten, die in Spezialkliniken untersucht werden, berichten bereits von einem kausalen Zusammenhang zwischen der Aufnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel und der Verschlechterung der Symptome. Bei Kindern zeigt sich NCGS durch typische gastrointestinale Symptome, wie abdominale Beschwerden und chronischen Durchfall, während extraintestinale Manifestationen anscheinend mit einer geringen Häufigkeit auftreten. Das hier am häufigsten auftretende extraintestinale Symptom ist Müdigkeit¹⁴.

Mehrere Studien der letzten zehn Jahre weisen auf einen Zusammenhang zwischen NCGS und neuropsychiatrischen Störungen hin (siehe die folgenden Abschnitte).

Während unstrittig ist, dass der positive Effekt eines Glutenverzichts in einigen Fällen durch einen Placeboeffekt erklärt werden kann, trifft dies bei einer tatsächlichen NCGS nicht zu. In einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie fanden Biesiekierski et al. heraus, dass IBS-ähnliche NCGS-Symptome in der Gruppe mit Glutenexposition häufiger (68 %) als in der Placebogruppe auftraten (40 %)¹¹. Darüber hinaus ergab sich in einer neueren Studie kein signifikanter Unterschied zwischen CD- und NCGS-Patienten in Bezug auf persönliche Eigenschaften, Somatisierungsgrad, Lebensqualität, Ängstlichkeit und depressive Symptome. Der Somatisierungsgrad war bei beiden Erkrankungen gering. Außerdem ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Verstärkung der Symptome nach einer Glutenexposition und der Persönlichkeit der NCGS-Patienten¹⁵.

Bisher wurden keine schwerwiegenden Komplikationen bei unbehandelten NCGS beschrieben, insbesondere wurden bislang keine Komorbiditäten von Autoimmunerkrankungen, wie sie bei CD auftreten, berichtet. Es fehlen jedoch noch Daten zum natürlichen Verlauf von NCGS. Daher ist es schwierig, gültige Rückschlüsse aus den Erkenntnissen dieses Sachverhalts zu ziehen.

5. NCGS UND IBS: EINE KOMPLEXE BEZIEHUNG

Kürzlich wurde die komplexe Beziehung zwischen IBS und Nahrungsproteinen untersucht¹⁶. Patienten mit CD berichten nach einer Behandlung mit einer GFD häufig über IBS-artige Symptome. Eine neuere Metaanalyse zur Erhebung von zusammengefassten Daten zur Prävalenz von IBS-artigen Symptomen bei Patienten unter CD-Behandlung ergab einen Prozentsatz von 38,0 % (95 % Konfidenzintervall (CI), 27,0–50,0 %). Bei Patienten mit CD ergaben sich höhere zusammengefasste OR-Werte (OR = Odds Ratio, Quotenverhältnis) für IBS-artige Symptome als bei den Kontrollgruppen (5,60; 95 % CI, 3,23–9,70). Bei Patienten, die keine GFD einhielten, ergab sich im Vergleich zu den Patienten mit strikter GFD ein zusammengefasster OR für IBS-artige Symptome von 2,69 (95 % CI, 0,75–9,56)¹⁷.

Die Glutenaufnahme kann gastrointestinale Symptome bei Patienten hervorrufen, die nicht an CD leiden, wie kürzlich von Vazquez-Roque und Mitarbeitern an Patienten aufgezeigt wurde, die von der D-Variante (vorwiegend Durchfallerscheinungen) von IBS betroffen sind. Patienten unter glutenhaltiger Diät (gluten containing diet, GCD) hatten einen häufigeren Stuhlgang pro Tag; das gilt insbesondere für Patienten mit Genotyp HLA-DQ2 und/oder DQ8. Die GCD wurde mit einer höheren Durchlässigkeit des Dünndarms assoziiert. Patienten unter GCD wiesen eine verringerte Expression von Zonula Occludens 1 in der Dünndarmschleimhaut und eine deutlich verringerte Expression von Zonula Occludens 1, Claudin-1 und Occludin in der Rektosigmoid-Schleimhaut auf. Auch hier waren die Auswirkungen auf die Expression bei HLA-DQ2/8-positiven Patienten erheblich stärker. Andererseits zeigte eine GCD versus GFD keine signifikanten Auswirkungen auf die gastrointestinale Transitzeit oder Histologie. Man kam zu dem Schluss, dass Gluten die Barrierefunktion der Darmschleimhaut bei Patienten mit IBS-D verändert, insbesondere bei HLA-DQ2/8-positiven Patienten. Diese Daten lieferten eine mechanistische Erklärung für die Beobachtung, dass sich die Symptome von Patienten mit IBS bei einem Glutenverzicht verbesserten¹⁸.

Es ist noch unklar, wie spezifisch die Auswirkungen eines Glutenverzichts in der Ernährung von Patienten mit IBS sind. Neben Gluten enthalten Weizen und dessen Folgeprodukte andere Stoffe, die eine Rolle als Trigger von Symptomen bei IBS-Patienten spielen könnten, z. B. Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs, siehe unten) und Fructane. In einer zweiten Studie berichteten Biesiekierski et al. von 37 Patienten mit IBS/selbstdiagnostizierter NCGS, die in einer doppelblinden Crossover-Studie untersucht wurden. Die Patienten wurden zufällig einer Gruppe zugeteilt, die einer zeitlich beschränkten Diät mit einer reduzierten Gabe von niedrig fermentierbaren, schwer absorbierbaren, kurzkettigen Kohlenhydraten (fermentierbare Oligo-, Di- und Mono-Saccharide und Polyole = FODMAPs) unterzogen und dann entwe-

der einer Gluten- oder Molkeprotein-Exposition ausgesetzt wurde. Durchgehend bei allen Teilnehmern verbesserten sich die gastrointestinalen Beschwerden während der reduzierten FODMAP-Einnahme, verstärkten sich jedoch deutlich um einen ähnlichen Grad unter einer Gluten- oder Molkeprotein-Diät¹⁹. Zu FODMAPS gehören Fructane, Galactane, Fructose und Polyole, die in verschiedenen Lebensmitteln enthalten sind, wie Weizen, Gemüse und Milchprodukten. Diese steigern die Wahrscheinlichkeit, dass der positive Effekt der GFD bei Patienten mit IBS unspezifisch auf eine verringerte FODMAP-Einnahme zurückzuführen ist, da Weizen eine der möglichen Quellen von FODMAPs ist. Es ist jedoch zu betonen, dass FODMAPs nicht vollständig und ausschließlich für die Symptome von NCGS-Patienten verantwortlich gemacht werden können, da bei diesen Patienten unter GFD ein Abklingen der Symptome zu verzeichnen ist, obwohl FODMAPs weiterhin von anderen Quellen, etwa Gemüse (das erheblich mehr an FODMAPs liefert als Weizen), aufgenommen wird.

6. GEHÖRT AUTISMUS ZUM NCGS-SPEKTRUM?

Bei Autismusspektrum-Störungen (Autism Spectrum Disorders, ASD) handelt es sich um chronische Störungen, die erstmalig vor dem dritten Lebensjahr auftreten. In den USA gehören sie zu den Entwicklungsstörungen mit dem stärksten Zuwachs. Merkmale sind unterschiedliche stereotype und repetitive Verhaltensweisen sowie soziale und sprachliche Einschränkungen. Faktoren für Funktion und Prognose sind nicht nur die Kerndefizite, sondern auch assoziierte Verhaltensmuster, wie Hyperaktivität, Aggression, Angst und Depression. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Verhaltenstherapie und Medikation zumindest teilweise bei der Behandlung von Kindern mit ASD hilfreich sind. In den letzten zwei Jahrzehnten gab es verstärkt Untersuchungen dazu, inwieweit sich die Ernährung auf Autismus auswirkt, insbesondere auf die Symptome Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung. Eine der häufigsten Maßnahmen bei ASD ist eine gluten- und kaseinfreie (gluten-free, casein-free, GFCF) Diät.

Die möglichen Auswirkungen einer GFCF-Diät bei Kindern mit Autismus begründeten sich nicht auf CD, da ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen nie eindeutig durch serologische Reihenuntersuchungen nachgewiesen wurde²⁰. Es wird angenommen, dass einige Symptome durch Opioid-Peptide hervorgerufen werden, die bei der unvollständigen Verwertung von gluten- und kaseinhaltiger Nahrung gebildet werden. Dabei wird vermutet, dass eine erhöhte Darmdurchlässigkeit, auch als „Leaky Gut-Syndrom“ bezeichnet, als einer der Faktoren bei ASD dazu beiträgt, dass diese Peptide die Darmmembran durchdringen, in den Blutkreislauf eindringen, die Blut-Hirn-Schranke passieren und dort das endogene Opiatsystem und die Neurotransmission im Nervensystem beeinflussen. Der daraus resultierende Opioid-

Überschuss führt möglicherweise zu den bei ASD beobachteten Verhaltensweisen, und der Verzicht dieser Substanzen bei der Ernährung könnte zu einem veränderten autistischen Verhalten führen²¹. Die Verbindung zwischen „Leaky Gut“ und Autismus wird unter Wissenschaftlern intensiv und kontrovers diskutiert und ist längst noch nicht abschließend geklärt. Eine neuere Studie berichtet im Rahmen eines Tests auf abnormale Darmdurchlässigkeit von einem hohen Prozentsatz (ermittelt durch das Lactulose/Mannitol-Verhältnis) bei Patienten mit Autismus (36,7 %) und deren Verwandten (21,2 %) im Vergleich zu nicht betroffenen Personen (4,8 %). Bei Patienten mit Autismus, die laut Berichten eine GFCF-Diät einhielten, ergab sich ein deutlich geringerer Wert beim Test auf Darmdurchlässigkeit im Vergleich zu den Patienten, die keiner strikten Diät und Kontrollen unterlagen²². Der Korrelationsgrad zwischen abnormaler Darmdurchlässigkeit für Zucker (Lactulose und Mannitol) und Proteinen/Peptiden ist jedoch noch unklar. Antikörper der IgG-Klasse, die gegen Nahrungsmittel-Antigene gerichtet sind, dienen als indirekter Nachweis für eine erhöhte Darmdurchlässigkeit. Kinder mit Autismus, insbesondere solche mit gastrointestinalen Symptomen, weisen erheblich mehr IgG-Antikörper (nicht jedoch IgA) gegen Gliadin auf als Kontrollgruppen mit gesunden Kindern²³. Neuere Studien bestätigten diese Erkenntnisse und berichteten ebenfalls von einem Anstieg an Antikörpern gegen mehrere andere Lebensmittelallergene, einschließlich Kasein und Vollmilch²⁴.

2008 berichtete ein Cochrane Review, dass die Auswirkungen einer GFCF-Diät bei Kindern mit ASD lediglich in zwei randomisierten, kontrollierten Studien geringeren Umfangs untersucht wurden (n = 35). Nur drei signifikante Auswirkungen bei der Behandlung sprachen für eine Ernährungsumstellung: allgemeine autistische Merkmale, Mittelwertdifferenz (MD) = -5,60; soziale Isolation, MD = -3,20 und allgemeine Kommunikations- und Interaktionsfähigkeit, MD = 1,70. Drei Ergebnisse ergaben dagegen keine Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe, während für zehn Ergebnisse aufgrund einer schiefen Datenverteilung keine Unterschiede analysiert werden konnten. Der Review kam zu dem Schluss, dass es kaum Belege für die Wirksamkeit einer solchen Ernährungsweise gebe und umfassende, randomisierte, kontrollierte Studien mit zuverlässigen Ergebnissen erforderlich seien²⁵.

Anhand einer zweiphasigen, randomisierten, kontrollierten Studie zur GFCF-Diät bei Kindern berichteten Whiteley und Mitarbeiter kürzlich von signifikanten Verbesserungen in den Untersuchungsgruppen bei zentralen autistischen und verwandten Verhaltensweisen, nachdem diese Diät acht bzw. zwölf Monate eingehalten wurde. Die Ergebnisse zeigten weniger deutliche Änderungen zwischen Kindern, die die Diät für acht Monate, und Kindern, die die Diät für 24 Monate eingehalten hatten; möglicherweise kann von einem Plateaueffekt ausgegangen werden²⁶.

Die obigen Daten lassen annehmen, dass sich eine glutenfreie Ernährung bei einigen Kindern mit diagnostiziertem ASD positiv auf das klinische Ergebnis auswirken kann, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass Autismus, zumindest in einigen Fällen, Teil des NCGS-Spektrums sein könnte. Es ist jedoch zu betonen, dass diese Daten mit Vorsicht zu betrachten sind, da eventuell nur eine kleine, ausgewählte Untergruppe von Kindern mit ASD von einer solchen Ernährungsumstellung profitiert. Zusätzliche Untersuchungen sind erforderlich, um Phänotypen zu identifizieren, die am besten oder gar nicht auf eine Ernährungsumstellung ansprechen. Außerdem sind biologische Korrelationsfaktoren, einschließlich Anthropometrie, zu ermitteln, bevor eine veränderte Ernährung in Betracht gezogen wird.

7. GLUTENASSOZIIERTE STÖRUNGEN UND SCHIZOPHRENIE

Bereits in den 1950er Jahren wurde in Berichten eine Verbindung zwischen CD und Schizophrenie beschrieben. 1986 zeigten sich in einer von Vlissides et al. durchgeführten doppelblinden, glutenfrei/glutenhaltig, kontrollierten Studie an 24 Patienten Änderungen im Symptomprofil der Schizophrenie als Reaktion auf einen Verzicht auf Gluten²⁷. Andererseits zeigte eine kleinere Blindstudie von Potkin et al. an acht stationär behandelten Schizophreniepatienten anhand der Brief Psychiatric Rating Scale keine Unterschiede im klinischen Status nach einer fünfwöchigen Glutenexposition²⁸. In einer darauffolgenden Studie testeten Storms et al. 26 Schizophreniepatienten in einer geschlossenen Abteilung, die in eine Gruppe unter glutenfreier Diät und eine Gruppe unter extrem glutenhaltiger Diät aufgeteilt wurden. Eine Reihe psychologischer Tests ergab keine Unterschiede zwischen den Gruppen²⁹. Eine neuere Studie, bei der Blutproben aus den Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) untersucht wurden, ergab, dass 5,5 % der Patienten mit Schizophrenie eine hohe Konzentration von anti-tTG-Antikörpern aufwies (im Vergleich zu 1,1 % in der Kontrollgruppe gesunder Teilnehmer) und 23,1 % AGA IgG-positiv waren, im Vergleich zu 3,1 % in der Kontrollgruppe³⁰. Bemerkenswert dabei war, dass ein großer Teil der tTG-positiven Patienten EMA-negativ waren, was infrage stellt, ob deren positive tTG-Ergebnisse in Verbindung mit CD stehen. Zusätzliche Studien ergaben, dass die meisten tTG-positiven Patienten tTG-6-positiv waren, was darauf hindeutet, dass diese Antikörper eher ein Biomarker für Neuroinflammation als für CD sind³¹. Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass es bei manchen dieser Patienten zu einer spezifischen Immunantwort auf Gluten kommt. Die hohe Konzentration von tTG- und AGA-Antikörpern bei Patienten mit Schizophrenie wurde in weiteren Studien bestätigt³², die genauen Mechanismen, die der Verbesserung der Symptome bei manchen Patienten unter GFD zugrunde liegen, sind jedoch weiterhin

unklar. Es gab Vermutungen, immunologische Mechanismen könnten verantwortlich sein, einschließlich der These, dass eine Untergruppe von Schizophreniepatienten mit Lebensmittelintoleranzen von einer GFD profitierte. Der positive Effekt einer GFD könnte auch durch die Zirkulation von Nahrungsmittelpeptiden (Exorphine) hervorgerufen werden, die sich auf physiologische Prozesse im Gehirn auswirken (derselbe Mechanismus wie im Abschnitt zu Autismus beschrieben). Sollte es tatsächlich zutreffen, dass eine Untergruppe von Schizophreniepatienten aufgrund einer Glutensensitivität Symptome zeigen, wäre nicht nur die Behandlung solcher Personen einfacher und effizienter als mit Neuroleptika, sondern es könnte auch eine Verbesserung der Lebensqualität für diese Personen erzielt werden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Rolle der NCGS bei Erkrankungen, die das Nervensystem betreffen, weiterhin ein höchst strittiges und kontroverses Thema ist, das zusätzlicher, sorgfältig ausgelegter Studien bedarf, um festzustellen, welche Rolle Gluten als Trigger bei diesen Krankheiten tatsächlich spielt.

8. LABORTESTS

Bislang wurden noch keine spezifischen Biomarker für NCGS identifiziert. Kürzlich berichteten Volta und Kollegen von einem Muster in der CD-Serologie bei 78 unbehandelten Patienten, die unter NCGS leiden. Viele Patienten zeigten eine höhere Prävalenz des hohen Titers der „ersten Generation“ von IgG AGA gegen natives Gliadin (56,4 %). Die ermittelte Prävalenz von IgG AGA bei NCGS war zwar niedriger als bei CD (81,2 %), jedoch viel höher als bei anderen pathologischen Erkrankungen, wie Bindegewebsstörungen (9 %) und Autoimmun-Lebererkrankungen (21,5 %) sowie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und gesunden Blutspendern (2–8 %). Andererseits war die Prävalenz von IgA AGA bei NCGS-Patienten sehr niedrig (7,7 %). Es ist darauf hinzuweisen, dass Tests auf die „besten“ CD-Marker, nämlich IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP), IgA tTGA und IgA EMA, mit Ausnahme eines isolierten positiven Werts eines extrem niedrigen Titers für IgG DGP, bei NCGS-Patienten stets negativ waren. Dass IgG DGP konsistent negativ getestet wurde, dessen Synthese „in vivo“ eine Expression der Interaktion zwischen der Gewebstransglutaminase und Gliadin-Peptiden ist, scheint eine erworbene Immunität bei der NCGS-Pathogenese ausgeschlossen werden zu können. Interessant ist zudem, dass es bei NCGS-Patienten zu extrem niedrigen ELISA-Aktivitäten von IgA tTGA kam: 30 % der Werte waren <1AU (alle ohne IgA-Defizit)¹³.

Bei 50 % der NCGS-Patienten fanden sich die CD-prädisponierenden HLA-DQ2- und DQ8-Genotypen. Diese Prävalenz ist niedriger als bei CD (95 %) und nur leicht erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (30 %).

In der Arbeit von Sapone und Mitarbeitern wurden alle Patienten (11 mit NCGS, 13 mit CD und 7 Vergleichspersonen) für eine Dünndarmbiopsie einer Endoskopie des oberen Teils des Zwölffingerdarms unterzogen. Bei den NCGS-Patienten wurde eine normale bis leicht entzündete Schleimhaut festgestellt (Marsh 0 bis 1), während alle CD-Patienten eine partielle oder subtotale Darmzotten-Atrophie mit Kryptenhyperplasie aufwiesen. Erwartungsgemäß zeigte sich bei den CD-Patienten eine erhöhte Konzentration von CD3+ IELs (>50/100 Enterozyten) im Vergleich zur Kontrollgruppe, während bei den NCGS-Patienten bei einer relativ gut erhaltenen Darmzotten-Architektur der Wert für CD3+ IELs zwischen den Werten der CD-Patienten und der Kontrollgruppe lag. Die Anzahl an TCR- $\gamma\delta$ IELs war nur bei CD-Patienten erhöht (>3,4/100 Enterozyten), während bei den NCGS-Patienten die Anzahl an $\gamma\delta$ IELs ähnlich wie in der Kontrollgruppe war¹.

9. DIAGNOSE

Basierend auf Erfahrungen in Verbindung mit dem Entzug oder der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel, gehen manche Patienten selbst von einer NCGS-Diagnose aus. Ärzte stimmen dieser Diagnose eventuell zu, wenn andere Formen gluteninduzierter Störungen (CD und WA) durch entsprechende serologische Tests und/oder Biopsien ausgeschlossen wurden. Noch weiter untermauert wird die NCGS-Diagnose dadurch, dass die Symptome nach einem Glutenverzicht verschwinden. Definitiv belegt wird sie durch eine doppelblinde (oder offene) Studie mit oraler Glutenexposition, die nach einer mindestens dreiwöchigen GFD durchgeführt wurde.

Basierend auf einer Kombination klinischer, biologischer, genetischer und histologischer Daten und anhand der kürzlich veröffentlichten Algorithmen können drei verschiedene glutenassoziierte Erkrankungen unterschieden werden (WA, CD und NCGS)³. Da eine gewisse Überlappung zwischen NCGS und anderen Formen von Erkrankungen, bei denen der Patient auf den Ausschluss von Weizen in der Ernährung reagiert, (z. B. IBS-Reaktion auf eine Diät mit niedrigem FODMAP-Anteil, nicht-IgE-vermittelte WA), werden dringend regelmäßige erneute Patientenuntersuchungen (z. B. alle sechs bis zwölf Monate), einschließlich einer genauen Befragung zu den Ernährungsgewohnheiten, empfohlen.

10. PATHOGENESE

Die Pathophysiologie von NCGS wird noch untersucht. In der Studie von Sapone et al. zeigten NCGS-Patienten im Vergleich zu Zöliakiepatienten eine normale Darmdurchlässigkeit und Claudin-1- und ZO-1-Expression und eine erheblich höhere Claudin-4-Expression. Bei diesen NCGS-Patienten wurde dieser hochregulierte Claudin-4-Wert mit einer erhöhten Expression von Toll-like Rezeptor-2 und einem deutlich reduzierten Marker der regulatorischen T-Zellen

FoxP3 im Vergleich zu den Kontrollgruppen und CD-Patienten assoziiert. Darüber hinaus wurde bei den NCGS-Patienten ein Anstieg an IELs Klasse α und β verzeichnet, jedoch ohne eine erhöhte Genexpression in Verbindung mit einer erworbenen Immunstörung der Darmschleimhaut, einschließlich Interleukin (IL)-6, IL-21 und Interferon- γ (IFN- γ). Diese Veränderungen weisen darauf hin, dass das eigene intestinale Immunsystem bei NCGS eine wichtige Rolle spielt, ohne jegliche Beteiligung einer erworbenen Immunantwort¹. In einer Studie, in der frühzeitig auftretende immunologische Ereignisse in der Schleimhaut bei CD und NCGS untersucht und miteinander verglichen werden sollten, bestätigten Brotteit et al., dass bei CD-Patienten parallel eine angeborene und eine adaptive Immunantwort auf eine Glutenexposition ausgelöst wird. NCGS-Patienten zeigten lediglich erhöhte IFN- γ -Werte nach einer Glutenexposition sowie eine im Vergleich zum Durchschnittswert erhöhte Konzentration von intraepithelialen CD3(+) T-Zellen³³. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass möglicherweise auch adaptive Faktoren bei der Pathogenese von NCGS von Bedeutung sind.

Der bzw. die Trigger von Ereignissen in der Schleimhaut lassen den Schluss zu, dass NCGS nicht notwendigerweise durch dieselbe Reihe von Gluten-Peptiden verursacht wird, die auch für die Entwicklung von CD verantwortlich sind. Im Gegensatz zur Zwölffingerdarm-Schleimhaut bei CD-Patienten nach einer Inkubation mit Gliadin zeigten sich bei der Schleimhaut von NCGS-Patienten keine erhöhten Entzündungsmarker und keine durch Gliadin aktivierten Basophile³⁴. In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass ATIs aus Weizen eine wichtige Rolle als Trigger der angeborenen Immunantwort von intestinalen Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen schließlich zu NCGS führen könnten. Weizen-ATIs sind eine Familie aus fünf oder mehr homologen Proteinen mit geringem Molekulargewicht, die hochresistent gegen eine intestinale Proteolyse sind. Sie gehören bekanntermaßen zu den wichtigsten Allergenen, die Bäckerasthma auslösen. ATIs aktivieren den TLR4-MD2-CD14-Komplex und führen zu einer Hochregulierung von Reifungsmarkern und einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die in Zellen von Zöliakie- und Nicht-Zöliakiepatienten sowie in Biopsien von Zöliakiepatienten nachgewiesen werden können³⁵.

11. AKTUELLE UND ZUKÜNFTIGE TRENDS

Der weitaus größte Teil der Zöliakieexperten reagierte zu Anfang äußerst skeptisch auf die Vorstellung, dass eine NCGS existiert, und auf den Sachverhalt, dass NCGS von CD zu unterscheiden ist. Diejenigen, die bereits Zeuge des mühsamen Prozesses waren, Experten aus dem Gesundheitswesen davon zu überzeugen, dass es sich bei CD um ein nicht auf die europäischen Grenzen beschränktes Phänomen handelte, erlebten hier ein Déjà-vu. Bei NCGS sind wir momentan vermutlich so weit, wie wir vor 40 Jahren bei CD waren. In den 1980er Jahren war bekannt, dass CD

existierte, aber es gab kaum Informationen zu den Mechanismen, die zur Enteropathie führen, zu den genetischen Faktoren dieser Störung, dazu, welche Immunantwort an der Pathogenese der Störung beteiligt ist, zu den vielfältigen Krankheitsbildern und zu den Komplikationen. Es fehlten aussagekräftige Screening-Instrumente zur Durchführung adäquat ausgelegter epidemiologischer Studien und man wusste kaum, wie man am besten mit dieser Störung und den damit verbundenen Komplikationen umzugehen hatte. Unklarheiten zu NCGS sind auf die wenigen Fakten und die Vielzahl von Mutmaßungen zu diesem Thema zurückzuführen. Dies zeigt sich am besten durch einen Vergleich der Publikationen zu beiden Erkrankungen, die in den letzten 63 Jahren veröffentlicht wurden. Die Zahl der Publikationen zu CD verdoppelte sich alle 20 Jahre von ca. 2.500 im Zeitraum von 1950–70 auf ca. 9.500 im Zeitraum von 1991–2010, während im Zeitraum zwischen 2011 und 2013 bereits mehr als 2.000 Fachartikel veröffentlicht wurden. Zu NCGS dagegen gab es vor 1970 so gut wie keine wissenschaftlichen Berichte, und bislang wurde lediglich ein Handvoll Artikel publiziert, die meisten davon nach 2005. Das zunehmende Interesse an NCGS zeigt sich im abnehmenden Verhältnis der Publikationszahlen für NCGS und CD, das von 1 : 438 im Zeitraum von 1950–70 auf 1 : 10 im Zeitraum von 2010–13 rapide sank (Tabelle 1).

Angesichts der geringen Zahl an Veröffentlichungen zu diesem Thema überrascht es nicht, dass noch immer zahlreiche Fragen zu NCGS zu klären sind. Wie häufig ist NCGS? Die in der Literatur beschriebene Häufigkeit bewegt sich im Bereich von 0,5–6 %. Diese Zahlen basieren auf unzulänglichen Studien sowie auf Definitionen der Erkrankung, die von Bericht zu Bericht stark variieren. Nur neuere, aussagekräftige, doppelblinde und placebokontrollierte Studien liefern nachweisliche Daten zur Prävalenz von NCGS bei spezifischen Erkrankungen, insbesondere IBS¹¹. Es besteht ein hoher Bedarf an besser koordinierten Initiativen für multizentri-

Tabelle 1: Trends bei Publikationen zu Zöliakie (Celiac Disease, CD) und Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS, nicht-zöliakische Glutensensitivität) in den letzten Jahrzehnten.

Zeitraum	CD	NCGS	VERHÄLTNIS NCGS:CD
1950–1970	2.632	6	1 : 438
1971–1990	4.915	118	1 : 43
1991–2010	9.498	733	1 : 13
2011–2013	2.014	188	1 : 10

sche Studien zu diesen Erkrankungen, einschließlich Autismus und Schizophrenie, bei denen bestimmte Hinweise dafür sprechen, dass NCGS eine mögliche Ursache bei einer Untergruppe dieser Patienten sein könnte. Viele Experten messen der Notwendigkeit, validierte Biomarker zu identifizieren, größte Bedeutung zu, um eine nicht auf Ausschlusskriterien basierende Diagnose zu ermöglichen. Derzeit läuft eine umfassende multizentrische, placebokontrollierte Studie, mit der dieses Ziel erreicht werden soll, und die hoffentlich Hilfsmittel für eine korrektere Diagnose und aussagekräftigere Studien liefern wird, um die Prävalenz von NCGS bei bestimmten Erkrankungen und in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen. Neuere Studien weisen auf die Möglichkeit hin, dass neben Gluten¹¹ und Weizen-ATIs³⁵ niedrig fermentierbare, schwer absorbierbare, kurzkettige Kohlenhydrate¹⁹ zu den Symptomen von NCGS-Patienten beitragen können (zumindest bei Symptomen in Verbindung mit IBS). Diese neuen Erkenntnisse müssen durch weitere Studien unter Beteiligung größerer Patientenzahlen belegt werden. Sollten diese Studien diese neuen Erkenntnisse bestätigen, wird wahrscheinlich eine Umbenennung von NCGS in Weizensensitivität vorgeschlagen, die darauf hinweist, dass neben Gluten auch andere Bestandteile von Weizen die von NCGS-Patienten berichteten Symptome hervorrufen können.

DANKSAGUNGEN

Wir möchten uns herzlich bei Frau Jacqueline Pante (Dr. Schär, Italien) und Herrn Andrea Comaschi für ihre logistische Unterstützung bei der Organisation der internationalen Expertentagung in München bedanken.

INTERESSENSKONFLIKTE

Carlo Catassi bezog Beratungshonorar von Dr. Schär und Menarini Diagnostics. Luca Elli und Anna Sapone bezogen Beratungshonorar von Dr. Schär. Peter Green ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von Alvine Pharmaceuticals und Alba Therapeutics. Dr. Alessio Fasano bezog Beratungshonorar von Dr. Schär und war Anteilseigner von Alba Therapeutics. Die anderen Autoren erklärten, dass kein Interessenskonflikt besteht.

HINWEIS

Der vorliegende Report ist auch erschienen in *Nutrients* 2013, 5, 3839–3853, online abrufbar unter www.mdpi.com/2072-6643/5/10/3839/pdf.

AUTOREN

Carlo Catassi

Department of Pediatrics, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

Julio C. Bai

Departamento de Medicina, Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo”, Buenos Aires, Argentina

Bruno Bonaz

Department of Gastroenterology and Liver Diseases, CHU Grenoble, France

Gerd Bouma

Department of Gastroenterology and Hepatology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Antonio Calabrò

Gastroenterology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Italy

Antonio Carroccio

Department of Internal Medicine, “Giovanni Paolo II” Hospital, Sciacca (AG) and University of Palermo, Italy

Gemma Castillejo

Pediatric Gastroenterology Unit, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, Spain

Carolina Ciacci

Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Baronissi Campus, Salerno, Italy

Fernanda Cristofori

Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari, Bari, Italy

Jernej Dolinsek

Gastroenterology Unit, Department of Pediatrics, University Medical Centre Maribor, Slovenia

Ruggiero Francavilla

Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari, Bari, Italy

Luca Elli

Centro Prevenzione e Diagnosi Malattia Celiaca Fondazione IRCCS Ca Granda, Milan, Italy

Peter Green

Department of Medicine, Celiac Disease Center, Columbia University Medical Center, New York, USA

Wolfgang Holtmeier

Division of Gastroenterology and Internal Medicine, Hospital Porz am Rhein, Köln, Germany

Peter Koehler

German Research Center for Food Chemistry, Leibniz Institute, Freising, Germany

Sibylle Koletzko

Division of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Dr. von Hauner Children’s Hospital, University of Munich Medical Center, Munich, Germany

Christof Meinhold

Practice of Nutrition Therapy Meinhold & Team, Köln, Germany

David Sanders

Department of Gastroenterology and Hepatology, Royal Hallamshire Hospital and University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

Michael Schumann

Department of Gastroenterology, Rheumatology and Infectiology, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Detlef Schuppan

Department of Medicine I, University Medical Center, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany and Division of Gastroenterology and Celiac Center, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Reiner Ullrich

Department of Gastroenterology, Rheumatology and Infectiology, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Andreas Vécsei

St. Anna Children’s Hospital, Vienna, Austria

Umberto Volta

Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

Victor Zevallos

Department of Medicine I, University Medical Center, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany and Division of Gastroenterology and Celiac Center, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Anna Sapone

Department of Gastroenterology, Second University of Naples, Naples, Italy

Alessio Fasano

Pediatric Gastroenterology and Nutrition, MassGeneral Hospital for Children, Boston, USA

QUELLEN

1. Sapone, A.; Lammers, K.M.; Mazzarella G.; Mikhailenko, I.; Carteni, M.; Casolaro, V.; Fasano, A. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010, 152, 75–80.
2. Sanders, D.S.; Aziz, I. Non celiac wheat sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Am. J. Gastroenterol.* 2012, 107, 1908–1912.
3. Sapone, A.; Bai, J.C.; Ciacci, C.; Dolinsek, J.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Kaukinen, K.; Rostami, K.; Sanders, D.S.; Schumann, M.; Ullrich, R.; Villalta, D.; Volta, U.; Catassi, C.; Fasano, A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012, 10, 13.
4. Ludvigsson, J.F.; Leffler, D.A.; Bai, J.C.; Biagi, F.; Fasano, A.; Green, P.H.; Hadjivassiliou, M.; Kaukinen, K.; Kelly, C.P.; Leonard, J.N.; Lundin, K.E.; Murray, J.A.; Sanders, D.S.; Walker, M.M.; Zingone, F.; Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013, 62, 43–52.
5. Mäki, M. Lack of consensus regarding definitions of coeliac disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 9, 305–306.
6. Tanpowpong, P.; Ingham, T.R.; Lampshire, P.K.; Kirchberg, F.F.; Epton, M.J.; Crane, J.; Camargo, C.A. Jr. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch. Dis. Child.* 2012, 97, 12–16.
7. Tanpowpong, P.; Broder-Fingert, S.; Katz, A.J.; Camargo, C.A. Jr. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. *J. Pediatr.* 2012, 161, 471–475.
8. Digiacomo, D.V.; Tennyson, C.A.; Green, P.H.; Demmer, R.T. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013, 48, 921–925.
9. Krosgaard, L.R.; Engsbro, A.L.; Bytzer, P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults ≤ 50 years of age. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013, 48, 523–529.
10. Breckan, R.K.; Asfeldt, A.M.; Straume, B.; Florholmen, J.; Paulsen, E.J. Prevalence, comorbidity, and risk factors for functional bowel symptoms: a population-based survey in Northern Norway. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012, 47, 1274–1282.
11. Biesiekierski, J.R.; Newnham, E.D.; Irving, P.M.; Barrett, J.S.; Haines, M.; Doecke, J.D.; Shepherd, S.J.; Muir, J.G.; Gibson, P.R. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2011, 106, 508–514.
12. Carroccio, A.; Mansueto, P.; Iacono, G.; Soresi, M.; D'Alcamo, A.; Cavataio, F.; Brusca, I.; Florena, A.M.; Ambrosiano, G.; Seidita, A.; Pirrone, G.; Rini, G.B. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2012, 107, 1898–1906.
13. Volta, U.; Tovoli, F.; Cicola, R.; Parisi, C.; Fabbri, A.; Piscaglia, M.; Fiorini, E.; Caio, G. Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 2012, 46, 680–685.
14. Mastrototaro, L.; Castellana, S.; Gentile, A.; Fontana, C.; Tandoi, E.; Dellatte, S.; Romagnoli, V.; Catassi, C.; Francavilla, R. Gluten sensitivity in children: clinical, serological, genetic and histological description of the first paediatric series. *Dig. Liver Dis.* 2012, 44, S254–S255.
15. Brottveit, M.; Vandvik, P.O.; Wojnusz, S.; Løvik, A.; Lundin, K.E.; Boye, B. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012, 47, 770–777.
16. Boettcher, E.; Crowe, S.E. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 728–736.
17. Sainsbury, A.; Sanders, D.S.; Ford A.C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 11, 359–365.
18. Vazquez-Roque, M.I.; Camilleri, M.; Smirk, T.; Murray, J.A.; Marietta, E.; O'Neill, J.; Carlson, P.; Lamsam, J. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology* 2013, 144, 903–911.
19. Biesiekierski, J.R.; Peters, S.L.; Newnham, E.D.; Rosella, O.; Muir, J.G.; Gibson, P.R. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013, 145, 320–328.
20. Batista, I.C.; Gandolfi, L.; Nobrega, Y.K.; Almeida, R.C.; Almeida, L.M.; Campos Junior, D.; Pratesi, R. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012, 70, 28–33.

QUELLEN

21. Marcason, W. What Is the Current Status of Research Concerning Use of a Gluten-Free, Casein-Free Diet for Children Diagnosed with Autism? *J. Am. Diet. Assoc.* 2009, 109, 572.
22. de Magistris, L.; Familiari, V.; Pascotto, A.; Sapone, A.; Frolli, A.; Iardino, P.; Carteni, M.; De Rosa, M.; Francavilla, R.; Riegler, G.; Militerni, R.; Bravaccio, C. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 51, 418–424.
23. Lau, N.M.; Green, P.H.; Taylor, A.K.; Hellberg, D.; Ajamian, M.; Tan, C.Z.; Kosofsky, B.E.; Higgins, J.J.; Rajadhyaksha, A.M.; Alaedini, A. Markers of celiac disease and gluten sensitivity in children with autism. *PLoS One* 2013, 8, e66155.
24. de Magistris, L.; Picardi, A.; Siniscalco, D.; Riccio, M.P.; Sapone, A.; Cariello, R. Antibodies Against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders. *BioMed. Research International* 2013; Article ID 729349,1155/2013/729349.
25. Millward, C.; Ferriter, M.; Calver, S.; Connell-Jones, G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, 2, CD003498.
26. Whiteley, P.; Haracopos, D.; Knivsberg, A.M.; Reichelt, K.L.; Parlar, S.; Jacobsen, J.; Seim, A.; Pedersen, L.; Schondel, M.; Shattock, P. The Scan-Brit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr. Neurosci.* 2010, 13, 87–100.
27. Vliissides, D.M.; Venulet, A.; Jenner, F.A. A double-blind glutenfree/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br. J. Psychiatry* 1986,148, 447–452.
28. Potkin, S.G.; Weinberger, D.; Kleinman, J.; Potkin, S.G.; Weinberger, D.; Kleinman, J.; Nasrallah, H.; Luchins, D.; Bigelow, L.; Linnoila, M.; Fischer, S.H.; Bjornsson, T.D.; Carman, J.; Gillin, J.C.; Wyatt, R.J. et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1981, 138, 1208–1211.
29. Storms, L.H.; Clopton, J.M.; Wright, C. Effects of gluten in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982, 39, 323–327.
30. Cascella, N.G.; Kryszak, D.; Bhatti, B.; Gregory, P.; Kelly, D.L.; Mc Evoy, J.P.; Fasano, A.; Eaton, W.W. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr. Bull.* 2011, 37, 94–100.
31. Cascella, N.G.; Santora, D.; Gregory, P.; Kelly, D.L.; Fasano, A.; Eaton, W.W. Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.* 2013, 39, 867–871.
32. Dickerson, F.; Stallings, C.; Origoni, A.; Vaughan, C.; Khushalani, S.; Leister, F.; Yang, S.; Krivogorsky, B.; Alaedini, A.; Yolken, R. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2010, 68, 100–104.
33. Brottveit, M.; Beitnes, A.C.; Tollefsen, S.; Bratlie, J.E.; Jahnsen, F.L.; Johansen, F.E.; Sollid, L.M.; Lundin, K.E. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 842–850.
34. Bucci, C.; Zingone, F.; Russo, I.; Morra, I.; Tortora, R.; Pogna, N.; Scalia, G.; Iovino, P.; Ciacci, C. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 [Epub ahead of print].
35. Junker, Y.; Zeissig, S.; Kim, S.J.; Barisani, D.; Wieser, H.; Leffler, D.A.; Zevallos, V.; Libermann, T.A.; Dillon, S.; Freitag, T.L.; Kelly, C.P.; Schuppan, D. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* 2012, 209, 2395–2408.

Dr. Schär AG, Professionals, Winkelau 9, I-39014 Burgstall
professional@drschaer.com, www.drschaer-institute.com