

Weizensensitivitäten

Zöliakie, Weizenallergien und ATI-Sensitivität



**Prof. Dr. Dr. med.
Detlef Schuppan**

Direktor Institut für
Translationale Immunologie
Direktor Ambulanz für Zöliakie,
Dünndarmerkrankungen,
Nahrungsmittelintoleranzen und
Autoimmunität
Universitätsmedizin Mainz



**Dr. phil.
Kristin Gisbert-Schuppan**

Institut für Translationale Immunologie
Ambulanz für Zöliakie,
Dünndarmerkrankungen,
Nahrungsmittelintoleranzen und
Autoimmunität
Universitätsmedizin Mainz



**Dr. med.
Tina Friesing Sosnik**

Institut für Translationale Immunologie
Ambulanz für Zöliakie,
Dünndarmerkrankungen,
Nahrungsmittelintoleranzen und
Autoimmunität
Universitätsmedizin Mainz

Weizensensitivitäten

Zöliakie, Weizenallergien und ATI-Sensitivität

Weizen ist mittlerweile das Hauptnahrungsmittel in den meisten Ländern der Welt. Jedoch klagen zahlreiche Menschen über Weizenunverträglichkeiten, die sich in abdominellen oder extraintestinalen Beschwerden äußern. Bisher waren in den meisten Fällen lediglich die Zöliakie und die klassische Weizenallergie mit den üblichen Labortests und endoskopischen Untersuchungen objektivierbar. Unsere jüngsten wissenschaftlichen und klinischen Studien zeigen jedoch, dass es 2 weitere entzündliche, weizenbedingte Erkrankungen gibt: eine atypische Weizenallergie, die wesentliche Ursache des bisherigen „Reizdarmsyndroms“, und die ATI-Sensitivität, die insbesondere zu einer Verstärkung chronischer Erkrankungen führt. Insgesamt sind geschätzt 15% der Bevölkerung von diesen Weizensensitivitäten betroffen.



Prof. Dr. Dr. med.
Detlef Schuppan



Dr. phil.
Kristin Gisbert-Schuppan



Dr. med. Tina Friesing-Sosnik

Die Komplexität des Weizengenoms kann sein entzündliches Potenzial erklären

Weizen ist seit der sog. grünen Revolution mit Beginn der 60er Jahre der Hauptenergielieferant in der menschlichen Ernährung. Moderner Weizen (hexaploid, d.h. 3 Chromosomensätze) besitzt mit rund 100.000 Genen das umfangreichste bekannte Genom; er hat 5-mal so viele Gene wie das menschliche Genom aufweist. Da die Wahrscheinlichkeit einer Nahrungsmittelreaktion mit der Vielfalt zugeführter körperfremder Proteine zunimmt, kann die hohe Zahl resultierender Weizenproteine erklären, warum weizenbedingte entzündliche Erkrankungen diese unerwartet hohe Prävalenz haben. Die Zahl der Gene ist in älteren Weizensorten geringer (Einkorn < Emmer < Durum-Hartweizen < Dinkel), was ihre bessere Verträglichkeit bei einigen Patienten, insbesondere mit Weizenallergie, erklären kann.

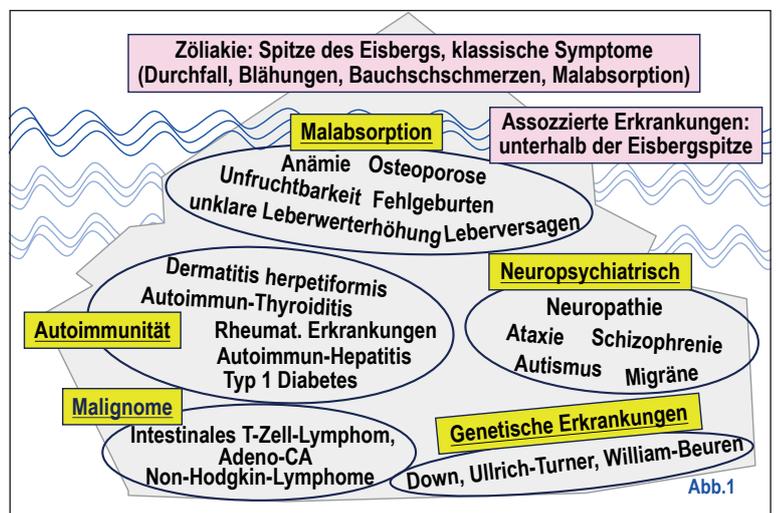
Die neue Definition der Weizenunverträglichkeiten

Erst in den letzten Jahren konnten wir das Spektrum weizenbedingter Erkrankungen klar definieren. In Anbetracht einer großen Verunsicherung in der Öffentlichkeit, aber auch unter Fachleuten, fehlte bislang eine klare wissenschaftliche, klinische und evidenzbasierte Klassifikation weizenassoziierter Erkrankungen. Selbst unsere regelmäßigen Konsensus-Konferenzen zu den Weizenunverträglichkeiten, bei denen sich die weltweite „Peergroup“ der

Spezialisten seit 2012 alle 1-2 Jahre trifft, zeigen, dass auch dieser Fachkreis erst langsam beginnt, die unterschiedlichen weizenbedingten Krankheiten zu verstehen und einzuordnen. Erst jetzt wird ebenfalls die enorme Tragweite für die Betroffenen und die Gesundheitspolitik in Ländern deutlich, in denen Weizen das Grundnahrungsmittel Nr. 1 darstellt, und das ist inzwischen fast die ganze Welt, inklusive solcher Länder wie China oder Indien, in denen traditionell überwiegend Reis gegessen wurde. Insgesamt kann der Konsum von Weizen und verwandten glutenhaltigen Getreiden, wie z.B. Roggen und Gerste, 4 klassifizierbare entzündliche Erkrankungen hervorrufen oder begünstigen:

1. Zöliakie (Prävalenz ca. 1%)
2. klassische Weizenallergie (IgE und/oder Hauttest-positiv, Prävalenz ca. 0.5-2%)
3. atypische Weizenallergie (Prävalenz ca. 5-6%)
4. ATI-Sensitivität (Prävalenz ca. 10%)

Mit Ausnahme der Zöliakie sind endoskopisch-histologisch im (Dünn-) Darm der Patienten mit Weizenallergie oder ATI-Sensitivität bestenfalls nur geringfügige, unspezifische Entzündungszeichen zu sehen, z.B. leicht vermehrte intra-epitheliale Lymphozyten.



Abzugrenzen von der sogenannten FODMAP-Intoleranz

Anders als bei den 4 Weizensensitivitäten liegt der sog. FODMAP-Intoleranz keine Entzündung zugrunde. Unter FODMAP-Intoleranz versteht man eine Unverträglichkeit von fermentierbaren Oligo-, Di-, Monosacchariden und Polyolen, also einfachen und komplexen Kohlenhydraten, die vorwiegend in Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Getreiden vorkommen. FODMAPs werden im Allgemeinen nur unvollständig aus der Nahrung aufgenommen und führen zu bakterieller Vergärung im Darm, die wiederum zu Blähungen, teilweise auch Bauchschmerzen oder Durchfällen führen kann. Diese Symptome sind nicht krankheitswertig, sondern rein mechanisch bedingt. Im Gegenteil müssen FODMAPs als gesundheitsförderlich gelten. Besonders fördern FODMAPs eine gesunde Darmflora, u.a. durch eine erhöhte mikrobielle Diversität und die bakterielle Produktion kurzkettiger Fettsäuren, die sich protektiv auf das Darmepithel auswirken. Patienten mit Darmerkrankungen, auch entzündlichen, berichten oft eine leichte Besserung ihrer Beschwerden unter einer FODMAP-reduzierten Diät, die aber allein auf die Reduktion mechanischer Reizung durch Blähungen zurückgeführt werden kann. Es handelt sich somit um ein reines Sekundärphänomen. Eine strikte FODMAP-reduzierte Diät ist längerfristig für die meisten Patienten weder praktisch durchführbar und noch aus medizinischer Sicht zu empfehlen.

Zöliakie

Die Zöliakie wird durch den Verzehr glutenhaltiger Getreide (Weizen, Dinkel, Einkorn, Emmer, Roggen und Gerste) hervorgerufen. Mit einer Prävalenz um 1% ist sie die häufigste und immunologisch am besten charakterisierte nicht-infektiöse chronisch-entzündliche Erkrankung des Darms weltweit. Sie kann sich in jedem Alter manifestieren, klassisch mit Bauchschmerzen, Diarrhoe oder Gewichtsverlust, überwiegend jedoch mit indirekten Auswirkungen einer Malabsorption (Anämie, Osteoporose) oder mit assoziierten Autoimmunerkrankungen, z.B. der Bauchspeicheldrüse (Typ 1 Diabetes), der Schilddrüse oder der Haut (Dermatitis herpetiformis), sowie einer Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen (Abb. 1). Die Pathogenese der Zöliakie ist gut untersucht. So wird das Speicherprotein Gluten nur unvollständig verdaut und aktiviert in der Dünndarmschleimhaut der Patienten entzündliche T-Zellen, die zu einer Atrophie der resorptiven Schleimhautausstülpungen (Villi) führen. Die Voraussetzung für diese Prozesse liegt in einer genetischen Prädisposition (HLA-DQ2 oder -DQ8) auf Antigen-präsentierenden Immunzellen. Darüber hinaus verstärkt das im Darm freigesetzte Autoantigen und Enzym Gewebetransglutaminase (TG2) durch Deamidierung die Immunogenität des Glutens. Der Antikörpertest gegen TG2 ist einer der besten serologischen diagnostischen Tests in der Medizin und sichert gemeinsam mit der charakteristischen Dünndarmhistologie die Diagnose. Dennoch bleibt auch heute die Erkrankung noch in bis zu 90 % der Betroffenen unerkannt – eine erschreckend hohe Dunkelziffer, die auch unter Ärzten vielfach nicht bekannt ist. Die unbehandelte Zöliakie kann zu schweren Komplikationen führen. Hierzu gehören Folgen der Malabsorption wie Anämie oder Osteoporose, wahrscheinlich die Bahnung von Autoimmunerkrankungen sowie Malignomen: die refraktäre Zöliakie Typ 2, das Dünndarm-Adenokarzinom und das intestinale T Zell-Lymphom. Die einzige Therapie besteht in einer strikt glutenfreien Diät, die schwierig durchzuführen, aber bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten wirksam ist. Refraktäre Formen benötigen dringend eine Betreuung durch Spezialisten. Unterstützende pharmakologische Therapien für die Zöliakie werden aber generell benötigt und sind in Entwicklung. Während Therapien mit der Einnahme von hochwirksamen Gluten-spaltenden und damit Gluten-inaktivierenden En-

zymen in der Praxis enttäuscht haben, führen wir z. Zt. eine internationale Phase 2 Studie mit einem oralen Hemmstoff der TG2 durch. Die berechtigte Hoffnung besteht darin, dass durch diesen die Deamidierung des Glutens in der Darmschleimhaut und damit die immunaktivierende Wirkung des Glutens verhindert wird.

Klassische Weizenallergie

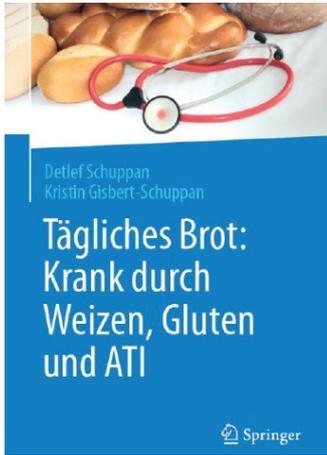
Die klassische Weizenallergie äußert sich in einer Sofortreaktion nach Weizenkonsum. Die Symptome treten meist innerhalb weniger Minuten nach Exposition auf und zeigen sich

- gastrointestinal (Bauchschmerzen, Blähungen),
- pulmonal (Asthma, „Bäckerasthma“),
- dermal (juckende Effloreszenzen)
- oder generalisiert.

Patienten mit klassischer Weizenallergie zeigen i.d.R. positive IgE-Antikörper im Blut und/oder eine positive Reaktion gegen Weizen im Allergen-Hauttest (Prick- oder Patchtest). Während IgE-Antikörper gegen grobe Nahrungsmittel-Extrakte oft nur geringe Erhöhungen zeigen, ist hier die allergenspezifische IgE-Testung aussagekräftiger, für Weizenallergien z.B. gegen das Speicherprotein omega-Gliadin bei WDEIA, oder gegen eine Reihe von insbesondere nicht-Glutenproteinen (s. Artikel von Prof. J. Saloga im Forum 1, 2019). Viele Patienten können im Fall der klassischen IgE-vermittelten Allergie eine Verbindung zwischen dem Nahrungsmittelkonsum, hier Weizen, und den rasch auftretenden Symptomen herstellen und damit das allergene Nahrungsmittel meiden.

Atypische Weizenallergie – wesentliche Ursache des Reizdarmsyndroms

Wesentlich verbreiteter als die klassische Weizenallergie ist eine bisher nicht bekannte Variante der Nahrungsmittelallergie gegen Weizenproteine. Diese atypische Weizenallergie ist IgE- und Hauttest-negativ. Die Symptome nach Weizenkonsum treten mit Verzögerung auf, meist erst nach mehreren Stunden. Deshalb können die Patienten kaum einen direkten Zusammenhang zwischen dem alltäglichen Weizenkonsum und ihren Beschwerden herstellen. Eine Sofortreaktion bei diesen Patienten konnten wir jedoch mittels einer endoskopischen Spezialmethode, der konfokalen Laser-Endomikroskopie, innerhalb von 1-3 Minuten nach Auftrag einer Weizensuspension auf die Dünndarmschleimhaut sehen und quantifizieren. Die Videoendoskopie mit einer 1000-fachen Vergrößerung zeigt einen massiven Austritt von Plasmaflüssigkeit aus der Schleimhaut in das Dünndarm-Lumen, die Abschilferung von Darmepithelien und die rasche Entwicklung eines Schleimhautödems. Histologisch sehen wir in den Dünndarmbiopsien kurz nach positiver Provokation eine Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten und eine Aktivierung eosinophiler Granulozyten. Dies betrifft insbesondere Patienten mit der Diagnose „Reizdarm“. Das Reizdarmsyndrom war bisher eine Ausschlussdiagnose, wenn klassische entzündliche Erkrankungen des Darmes, wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie oder infektiöse Enteritiden, mit keiner endoskopischen, mikrobiologischen oder laborchemischen Methode nachgewiesen werden konnten. Immerhin leiden rund 15 % der Bevölkerung in den meisten Ländern der Welt an „Reizdarmbeschwerden“ (Blähungen, Obstipation oder Diarrhoe, z.T. im Wechsel, allgemeine Erschöpfung), ohne dass eine wirksame, geschweige denn kausale Therapie verfügbar wäre. Von diesen Patienten bessern sich aber ca. 2/3 unter einer streng hypoallergen Diät innerhalb von 3-5 Tagen. Eine solche Diät besteht beispielsweise in einer Kartoffel-Olivenöl-Salz-Diät (nur als diagnostische Diät). Nach unseren Befunden reagieren 60 % dieser nahrungsmittelsensitiven Patienten auf Weizen und weitere 20 % auf Hefe, gefolgt von jeweils 5-10 % auf Milch oder Soja. Somit leiden geschätzt 6 % der Bevölkerung, die bisher die



Schuppan D und Gisbert-Schuppan K.
*Tägliches Brot:
 Krank durch Weizen, Gluten und ATI*
 Springer Medizin, Heidelberg,
 April 2018 (145 Seiten).

Diagnose „Reizdarm“ erhalten hatten, an einer atypischen Weizenallergie, weitere ca. 4% an atypischen Allergien gegen entweder Hefe, Soja oder Milch sowie einige andere Nahrungsmittel. Die Beschwerden verschwinden oder bessern sich drastisch und langfristig unter Ausschluss des identifizierten allergenen Nahrungsmittels. Im Fall der Weizenallergie sind dies meist alle glutenhaltigen Getreidesorten.

ATI-Sensitivität

Die vierte Kategorie der weizenbedingten, fälschlicherweise oft als „glutenbedingt“ bezeichneten, entzündlichen Erkrankungen ist die ATI-Sensitivität. ATI steht für Amylase-Trypsin-Inhibitoren und bezeichnet eine Familie von nicht-Gluten Weizenproteinen, die die Reifung des Getreidekorns regulieren. Außer in Weizen treten sie auch in verwandten glutenhaltigen Getreiden auf. Sie sind sehr resistent gegen Abbau durch intestinale Proteasen und Hitze und aktivieren den Lipopolysaccharid (LPS)-Rezeptor (Toll-like-Rezeptor 4, TLR4) auf speziellen Entzündungszellen des Darms (dendritische Zellen, Makrophagen und Monozyten). Die so aktivierten Zellen verlassen den Darm und verstärken auch außerhalb des Darms gelegene chronisch entzündliche Erkrankungen. Die Symptomatik zeigt sich primär extraintestinal, außer im Fall chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, und führt zu einer Verstärkung von Autoimmun- und entzündlichen Stoffwechsel-Erkrankungen. Zu den Erkrankungen, für die wir eine derartige Verstärkung in Krankheitsmodellen nachgewiesen haben, gehören

- chronisch entzündliche Darmerkrankungen,
- multiple Sklerose,
- der systemische Lupus erythematosus,
- rheumatoide Arthritis,
- Typ 2 Diabetes,
- Fettleberhepatitis,
- die entzündliche Leber- und Lungenfibrose sowie
- inhalative (Pollen-) und allgemein Nahrungsmittelallergien.

Mindestens 15 % der Bevölkerung leiden an derartigen chronischen Erkrankungen. Sie profitieren mittelfristig erheblich von einer ATI-freien bzw.

deutlich ATI-reduzierten Diät. Der Effekt ist dosisabhängig und unsere gegenwärtigen klinischen Empfehlungen zielen auf eine weitgehende Elimination glutenhaltiger Produkte um 90-95 % des Normalkonsums. Derzeit führen wir mehrere randomisierte klinische Studien an Patienten mit definierten chronischen und autoimmunen Erkrankungen unter weizenhaltiger verglichen mit weitgehend weizenfreier und damit ATI-freier Diät durch, u.a. mit Bestimmung diverser Entzündungsmarker.

Klinische Differenzierung der weizenbedingten Erkrankungen

Die Diagnose einer aktiven Zöliakie durch positive Autoantikörper gegen Transglutaminase 2 und eine wegweisende Histologie ist meist einfach. Dagegen erlauben die übliche Laborchemie und Endoskopie keine Diagnose der atypischen Weizenallergie oder der ATI-Sensitivität. Zudem sind sich Patienten mit chronischen Erkrankungen meist nicht bewusst, dass eine weitgehend ATI-freie Diät ihre Beschwerden mittelfristig verbessern könnte. Letztlich erfordert die korrekte Diagnose nicht nur aktualisiertes Fachwissen, sondern auch ausreichend Zeit für eine exakte Anamnese und Führung des Patienten, verbunden mit einer längerdauernden Kommunikation. Die Tabelle gibt Hinweise auf primär klinische Zeichen und Symptome. Letztlich wird die Diagnose durch das klinische Ansprechen auf den kontrollierten Ausschluss von Weizen und anderen glutenhaltigen Nahrungsmitteln sowie ggf. eine erneute Exposition bestätigt. Wir arbeiten aber auch an der Entwicklung von Serumtests, die in Zukunft eine rasche und sichere Diagnosestellung erleichtern sollen.

Ernährungsempfehlungen

Die Ernährung muss bei Zöliakie strikt glutenfrei sein, bis auf Weiteres lebenslang. Das Management der Weizenallergien ist diffizil und wenig erforscht. Manche Patienten können nach Jahren eine Toleranz entwickeln oder vertragen bestimmte Weizensorten besser als andere. Bei der ATI-Sensitivität empfehlen wir Patienten z.Zt. eine weitgehende (90-95%ige) Reduktion des Konsums glutenhaltiger Nahrungsmittel.

Informationen

■ Prof. Dr. Dr. med. Detlef Schuppan
 Gastroenterologe, Hepatologe
 Professor of Medicine at Harvard Medical School, Boston, MA
 Direktor Institut für Translationale Immunologie
 Direktor Ambulanz für Zöliakie, Dünndarmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen und Autoimmunität
 Allergie-Zentrum Rheinland-Pfalz
 Autoimmun-Zentrum Rheinland-Pfalz
 Mainz-Plattform für Chemische Allergologie (MPCA)
 Universitätsmedizin Mainz
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
 Fax: +49-6131-177357

■ Dr. phil. Kristin Gisbert-Schuppan
 Diplom-Psychologin, Psychotherapeutin
 Institut für Translationale Immunologie
 Ambulanz für Zöliakie, Dünndarmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen und Autoimmunität
 Universitätsmedizin Mainz

■ Dr. med. Tina Friesing Sosnik
 Ärztin
 Institut für Translationale Immunologie
 Ambulanz für Zöliakie, Dünndarmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen und Autoimmunität
 Universitätsmedizin Mainz

Klinik und Differenzialdiagnose weizenbedingter Erkrankungen

	Zöliakie	Weizenallergie	ATI-Sensitivität	FODMAP-Intoleranz
Zeitdauer von Nahrungsaufnahme zu Symptomen	Tage-Wochen	Minuten (klassisch) Stunden (atypisch)	Stunden bis Tage	Minuten-Stunden
Zeitdauer von der Ausschluss-Diät zur Symptombesserung	Tage bis Wochen	Stunden bis Tage	Tage bis wenige Wochen	Stunden bis Tage
Symptome	Intestinal und extraintestinal	Intestinal und extraintestinal	primär extraintestinal	Intestinal
Komplikationen	ggf. Langzeit-Komplikationen	ggf. Anaphylaxie, Lungenemphysem	Verschlechterung chronischer Erkrankungen	keine
Blutmarker	Anti-TG2-Antikörper	Klassisch: IgE-Ak Atypisch: bisher keine	bisher keine	keine
Darmhistologie	Zottenatrophie	ggf. leichte Vermehrung von Entzündungszellen	ggf. leichte Vermehrung von Entzündungszellen	normal
Genetische Veranlagung	HLA-DQ2 (-DQ8)	ggf. multigenetisch/ epigenetisch	Eher keine	keine