

Glutenintoleranz

Weizenallergie, Zöliakie, Gluten-sensitivität

K. Nemat, J. Henker

Gluten ist eine Fraktion der Getreide-eiweiße, zu denen noch die wasserlöslichen Albumine (ca. 15 %) und die salzwasserlöslichen Globuline (ca. 5 %) gehören. Der Kleber Gluten stellt mit etwa 80 % den Haupt-Eiweißanteil und besteht wiederum selbst zu etwa gleichen Teilen aus den Gluteninen sowie den alkohollöslichen (α -, β -, γ -, ω -) Gliadinen. Weizenmehl – das in unseren Breiten am meisten verzehrte Getreide – kann eine Reihe verschiedener Unverträglichkeiten auslösen, die unter anderem auf Gluten zurückzuführen sind. In unserer Übersicht werden gastroenterologische und allergologische Aspekte der Intoleranz gegenüber Gluten dargestellt.

Weizenallergie

Zu unterscheiden sind die klassische Nahrungsmittelallergie mit Symptomen an Haut, Atemwegen und/oder Gastrointestinaltrakt bis hin zur Anaphylaxie, die weizenabhängige belastungsinduzierte Anaphylaxie sowie das Bäckerasthma, die Bäckerrhinitis und die Kontakturtikaria auf Weizenmehl (Tab.1). Alle Eiweißfraktionen im Weizen können allergische Reaktionen auslösen, insgesamt sind 40 verschiedene Antigene im Weizen beschrieben worden.

Die klassische IgE-vermittelte Weizenmehlallergie im Kindesalter betrifft vorwiegend Säuglinge und junge Kleinkinder. Es können nach Ingestion von Weizenmehlprodukten allergische Frühreaktionen mit Angioödem/Urtikaria, bronchialer Obstruktion, Larynxödem, Übelkeit/ Erbrechen, Durchfall bis hin zum Vollbild der Anaphylaxie auftreten. Hauptallergene sind die wasserlöslichen Weizeneiweiß-Fraktionen, insbesondere die Albumine. Die diagnostische Abklärung beinhaltet den Haut-Prick-Test mit nativem Weizenmehl oder einem industriell hergestellten wässrigen Weizenmehlextrakt

Tab. 1: Weizenallergie

	IgE-vermittelt	Nicht-IgE-vermittelt
„Klassische“ Weizenmehlallergie	Allergische Symptome an Haut, Gastrointestinaltrakt, Atemwegen bis hin zum Vollbild Anaphylaxie, positiver Haut-Prick-Test oder RAST Weizenmehl	v.a. Haut (Ekzemverschlimmerung) und Gastrointestinaltrakt betroffen, Spätreaktionen 8-24-48 Stunden nach Verzehr
„Wheat dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA)	Schwere systemische allergische Symptome nach körperlicher Anstrengung innerhalb von vier Stunden nach Weizen-Verzehr Sensibilisierung gegen Omega 5-Gliadin (Tri a 19)	
Bäckerasthma/ Bäckerrhinitis	Respiratorische Symptome nach Inhalation von Mehlstaub. Verschiedene Allergene: Alpha-Amylase-Inhibitoren, Thiolreductase, Backmittelzusatzstoffe, Enzyme von Schimmelpilzen	
Kontakturtikaria	Kutane Reaktion auf Kontakt mit hydrolysierten Weizenproteinen (HWP) in Kosmetika	
Asymptomatische Sensibilisierung	Häufig bei Sensibilisierung oder Allergie auf Gräser-/Getreidepollen (Kreuzsensibilisierung), Nachweis von spezifischen IgE für Weizenmehl im RAST bzw. positiver Befund im Haut-Prick-Test ohne klinische Bedeutung	

und/oder den Nachweis spezifischer IgE für Weizenmehl im RAST. Bei Kindern mit atopischem Ekzem treten auch Spätreaktionen im Sinne einer Ekzemverschlechterung 8-24-48 Stunden nach Verzehr von Weizenmehl auf sowie kombinierte Früh- und Spätreaktionen. Spätreaktionen können auch den Gastrointestinaltrakt betreffen mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe oder Zeichen der Malabsorption. Die kutanen und gastrointestinalen Spätreaktionen werden auch ohne Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung im Hautpricktest oder RAST beobachtet. Die diagnostische Wertigkeit des Atopie-Patch-Testes (einem Epikutantest mit nativem Weizenmehl) für diese **Nicht-IgE-vermittelten Weizenmehlallergien** ist noch zu klären. Die Prognose der IgE- und der Nicht-IgE-vermittelten Weizenmehlallergie ist günstig. Ebenso wie bei den frühen Hühnerei- und Kuhmilchallergien entwickelt sich häufig bis zum Alter von drei bis fünf Jahren Toleranz, sodass die klinische Reaktivität nach Diagnosestellung regelmäßig überprüft ist. Bis dahin sollte bei Kindern mit allergischen Frühreaktionen eine strenge Karenz eingehalten werden, wobei angesichts des Stel-

lenwertes von Weizenmehl in der Kleinkindernahrung eine allergologische Ernährungsberatung erfolgen sollte. Dinkelmehlprodukte sind ebenfalls streng zu meiden, die allergene Potenz dieser Urweizenform unterscheidet sich nicht.

In den letzten zehn Jahren wurde vermehrt über die **Weizenmehl-abhängige, Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie (WDEIA: wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis)** berichtet. Hierbei kommt es nach Verzehr von Weizenmehl als ursächliches Allergen nur in Verbindung mit (in der Regel nachfolgender) körperlicher Anstrengung zur Ausbildung von Symptomen einer klassischen IgE-vermittelten Allergie. Die Symptomatik kann variieren von einer lokalisierten Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock. Ebenso kann die Symptom-auslösende Allergen- und Belastungs-„Dosis“ inter- und intraindividuell stark variieren. Andere Anaphylaxie-Augmentationsfaktoren wie Infekte, Medikamente wie ASS, Wärme, etc. können die Schwelle zu allergischen Reaktionen einer WDEIA ebenfalls beeinflussen.

Eine „food-dependent exercise-induced anaphylaxis“ (FDEIA) kann auch durch andere Nahrungsmittelaller-

Tab. 2: Indikationen zur Zöliakie-Antikörperdiagnostik

- Gewichtsabnahme, Gedeihstörung
- Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz
- dyspeptische Beschwerden, Stuhlnunregelmäßigkeiten
- Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen
- Anämie, Eisenmangel
- Infertilität
- Bindegewebs- und Gelenkerkrankungen, Osteoporose
- neurologische und psychiatrische Erkrankungen
- rezidivierende Mundaphthen
- erhöhte Transaminasen
- Zahnschmelzdefekte

Tab. 3: Risikogruppen/-erkrankungen für eine Zöliakie, bei denen regelmäßig in serologisches Screening durchgeführt werden sollte

- Verwandte 1. Grades von Zöliakiekranken
- Diabetes mellitus Typ 1
- Morbus Down
- selektiver IgA-Mangel
- Morbus Turner
- Dermatitis herpetiformis
- Thyreoiditis
- autoimmune Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis)
- Autoimmunmyokarditis
- Polyglandulärsyndrome
- Mütter von Kindern mit Myelodysplasie (Folsäuremangel?) und Spaltbildungen im Gesicht- Mundbereich

gien verursacht werden, allerdings ist Weizen der häufigste Auslöser, wobei in der Regel Sensibilisierungen auf die Allergenkomponente Omega-5-Gliadin im Weizenmehl nachgewiesen werden, das inzwischen als rekombinant hergestelltes Tri a 19, eine hochmolekulare Glutenin-Unterfraktion, auch zur Routine-RAST-Untersuchung zur Verfügung steht. In der allergologischen Beratung wird nach Diagnosestellung einer WDEIA der Fokus auf die Vermeidung körperlicher Anstrengung innerhalb von vier Stunden nach Ingestion von Weizenmehl gelegt. Weiterhin werden die Patienten entsprechend ihres Risikos für schwere klinische Reaktionen mit Notfallmedikamenten einschließlich einem Epinephrin-Autoinjektor ausgestattet und in der Handhabung geschult.

Beim **Bäckerasthma** oder der **Bäcker-rhinitis**, einer relevanten berufsbedingten Allergie, erfolgt der Allergenkontakt über die Atemwege. Nach Inhalation von Weizen- oder Roggenmehl-Stäuben entwickeln sich respiratorische Symptome wie Rhino-

konjunktivitis oder bronchiale Obstruktion. Verschiedene wasserlösliche Allergene im Mehl (unter anderem Alpha-Amylase-Inhibitoren, aber auch Verunreinigungen und Additiva) können verantwortlich sein. Typischerweise kann jedoch verbackener oder gekochter Weizen ohne Zeichen der Unverträglichkeit verzehrt werden. Als Hilfsstoffe verwendete hydrolysierte Weizenproteine (HWP) in Kosmetika können bei lokaler Applikation Kontakturtikarielle Reaktionen auslösen. Einzelne Patienten mit **Kontakturtikaria auf Weizenmehl** zeigen auch Symptome bei Verzehr von Weizenmehl, in der Regel ist dies jedoch unproblematisch.

Die häufigste Ursache einer im Hauttest oder RAST nachgewiesenen **IgE-vermittelten Weizenmehlsensibilisierung** ab dem älteren Kleinkindesalter ist allerdings eine Kreuzreaktion zu Gräser- oder Getreidepollen (Roggen). Hierbei ist die Pollensensibilisierung über die Atemwege erfolgt, es kann in der Pollenflugzeit im Frühsommer auch eine korrespondierende Symptomatik (Rhino-

konjunktivitis, Asthma, Ekzemverschlechterung) bestehen, muss jedoch nicht. Das kreuzserologische Phänomen der Weizenmehl-Sensibilisierung ist hierbei fast immer ohne klinische Relevanz, wie auch anhand von Provokationstestungen nachgewiesen werden konnte.

Zöliakie

Die Zöliakie wird derzeit definiert als eine (auto-)immunologisch bedingte, lebenslang bestehende Systemerkrankung mit Enteropathie, ausgelöst durch Gluten bei genetisch prädisponierten Personen. Dabei wäre es logischer, von einer Enteropathie mit Systemerkrankung zu sprechen, da nahezu alle extraintestinalen Präsentationen durch die geschädigte Dünndarmmukosa zu erklären sind. Einerseits, da eine Resorptionsstörung für Makro- und Mikronährstoffe besteht und andererseits, da eine Permeabilitätsstörung zur vermehrten Durchlässigkeit von Stoffen führt, die toxische, metabolische und immunologische Reaktionen auslösen können.

Die genetische Disposition besteht in der nahezu 100%igen Positivität der Zöliakiepatienten für den genetischen Marker HLA-DQ2/DQ8. Andererseits schließt eine Negativität dieser Marker eine Zöliakie mit fast 100%iger Sicherheit aus.

Die Häufigkeit der Zöliakie ist regional unterschiedlich. Für Skandinavien werden Zahlen unter 1 % genannt. In Deutschland liegt die Prävalenz nach einer Studie aus dem Raum Dresden bei 0,2 bis 0,3 % (Henker J u. Mitarb. 2002). In den letzten Jahren ist scheinbar eine echte Zunahme der Zöliakie zu beobachten. Wichtig ist aber, dass wegen der Variabilität der Symptomatik auch immer an das Vorliegen einer Zöliakie gedacht wird (Tab. 2 und 3), ansonsten ist diese Erkrankung unterdiagnostiziert mit all den daraus entstehenden Folgen. Diagnostiziert wird eine Zöliakie durch den serologischen Nachweis zöliakiespezifischer Antikörper und die histologische Bestätigung der Dünndarmschleimhautveränderung entsprechend den Marsh-Kriterien in der Modifikation nach Oberhuber u. Mitarb. (1999).

Tab. 4: Unterscheidungsmerkmale zwischen Zöliakie und Gluten Sensitivität (modifiziert nach Di Sabatino A u. Corazza GR. 2012)

Synonyme	Zöliakie Glutensensitive Enteropathie	Glutensensitivität Nicht-Zöliakie Gluten-Intoleranz, Nicht-Zöliakie Weizen-Intolerance, Gluten-Hypersensitivität
Prävalenz	0,3 bis 1 % der Bevölkerung	unbekannt, aber sehr wahrscheinlich höher als bei Zöliakie
Genetik	Korrelation zu HLA-DQ2/8	keine Beziehung zu einem spezifischen HLA-Haplotyp
Mechanismus	Autoimmunreaktion	unbekannt; in Diskussion: IgE-vermittelte Weizenallergie, Stärkernalabsorption, Opioid-like Activity von Gluten, Gluten-induzierte, low-grade Entzündung; eigene Immunreaktion auf Gluten; Nocebo Effekt auf glutenhaltige Nahrung
Antikörper	GTG ¹ , EmA ¹	negative Testergebnisse hinsichtl. GTG1, EmA ¹ ; manchmal positive Ergebnisse bei IgG-AGA ¹
Zottenatrophie	vorhanden	nicht vorhanden
Morbidität	zunehmend	keine Daten
Mortalität	zunehmend	keine Daten

¹ AGA: Antigliadin-Antikörper; EmA: endomysiale Antikörper; GTG: Transglutaminase-Antikörper

Nur in Ausnahmefällen kann entsprechend der ESPGHAN¹-Kriterien von 2012 (Husby, S u. Mitarb. 2012) auf eine Dünndarmbiopsie verzichtet werden. Das sollte allerdings immer durch einen pädiatrischen oder internistischen Gastroenterologen entschieden werden.

Für die serologische Diagnostik sind am besten die IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (GTG2-IgA) und Endomysium-Antikörper (EmA-IgA) geeignet. Ein IgA-Mangel ist immer auszuschließen. Ansonsten sind die entsprechenden Antikörper der IgG-Klasse zu bestimmen.

Behandelt wird die Zöliakie lebenslang mit einer glutenfreien Diät. Damit sind Weizen, Gerste und Roggen sowie alle daraus hergestellten Produkte verboten. Ebenso verboten sind Dinkel, Grünkern, Kamut, Einkorn, Emmer und Triticale (Roggen-Weizen-Kreuzung). Für die meisten Zöliakiepatienten ist Hafer verträglich. Dieses Problem sollte aber mit einem Gastroenterologen besprochen werden. Alternativen zu glutenhaltigen Getreiden sind Mais (Bramata-Maisgrieß), Reis, Wildreis, Hirse, Amarant(h)/Kiwicha (Samen des Gartenfuchsschwanzes), Tapioka/Topiokastärke (Stärke aus getrockneter Maniokwurzel), Buchweizen, Quinoa, Sojabohnen, Esskastanie (Marone), Buchweizen und Teff (Hirseart aus der Familie der Süßgräser).

Die EU-Richtlinie 2003/89/EC mit der Ergänzung von 2009 legt die Deklaration von Lebensmitteln fest, auch die von glutenhaltigen Zerealien in verpackten Lebensmitteln. Dabei sind 20 ppm (20 mg/kg Fertigprodukt) Gluten erlaubt.

Glutensensitivität

Neuerliche Studien sprechen dafür, dass neben der Zöliakie noch eine Nichtzöliakie-Glutensensitivität existiert. Auch dabei sind intestinale und extraintestinale Symptome (hämatologisches und Nervensystem, Haut und Schleimhäute, Knochen, Gelenke, Muskeln) zu beobachten. Unter einer glutenfreien Ernährung mildern sich die Symptome oder verschwinden gänzlich. Serologisch sind keine zöliakiespezifischen Antikörper (GTG2, EmA) nachweisbar, die Dünndarmmukosa zeigt keine morphologischen Veränderungen (Tab. 4).

In einer doppel-blinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie an 34 Patienten mit irritablen Kolonsyndrom zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe mit erneuter glutenhaltiger und der mit glutenfreier Kost; letztere mit deutlich weniger Beschwerden (Biesiekierski JR. 2011). Ehe die Diagnose „Glutensensitivität“ gestellt wird, muss eine intensive Ausschluss-Diagnostik einschließlich Gastroduodenoskopie mit Dün-

darmbiopsie durchgeführt werden. Als Präventionsstrategie zur Verhütung klinisch relevanter Weizenmehlsensibilisierungen und auch zur Verminderung des Risikos der Entwicklung einer Zöliakie wird vom ESPGHAN¹ Committee on Nutrition die Einführung von kleinen Mengen Weizenmehl (und damit Gluten) in den Nahrungsplan zwischen dem 5. und 7. Lebensmonat auch bei voll gestillten Kindern empfohlen. Sowohl die frühere als auch spätere Einführung ist mit einem höheren Risiko einer Weizenmehlallergie und einer Zöliakie behaftet.

¹ European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Literatur bei den Verfassern

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Jobst Henker
Kinderzentrum Dresden Friedrichstadt (Kid)
Friedrichstraße 38/40
01067 Dresden
E-Mail: Jobst.Henker@uniklinikum-dresden.de

Wir möchten Sie gern zur 15. Dresdner Fachtagung für Ernährungsmedizin und Diätetik am 31. Januar 2014 im Kongresscenter Dresden einladen. Näheres finden Sie im Internet unter dem Stichwort „Dresdner Fachtagung für Ernährungsmedizin und Diätetik“.