

Masterarbeit

**Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität  
induzierte Psychose**

Ein relevantes Thema bei der Ernährungstherapie von Erwachsenen?

eingereicht von

**Sarah Stephan**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science in Angewandter Ernährungsmedizin  
(MSc)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

in Kooperation mit der

**FH JOANNEUM Gesellschaft mbH**

ausgeführt im Rahmen des Masterlehrgangs

**Angewandter Ernährungsmedizin**

unter der Anleitung von

Dr.<sup>in</sup> med.univ. Jolana Wagner-Skacel

Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. et scient.med. Eva Reininghaus, MBA

Emmendingen, 11.01.2019

---

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 11.01.2019*

*Unterschrift*

---

# Vorwort

Wenn man beim Recherchieren nicht mindestens zwei- oder dreimal seine Ansicht ändert, hat man vermutlich schlecht recherchiert.

*Verfasser unbekannt*

Ich danke meinem Lebensgefährten Daniel Zimmer für die mentale Unterstützung während dem gesamten Studium und beim Schreiben der Masterarbeit.



## Zusammenfassung

Dank vermehrter und intensiver Forschungsarbeiten der letzten Jahre gibt es bereits eine empirische Evidenz bezüglich des Einflusses der Ernährung auf die psychische Gesundheit der Menschen. Die Forschungsarbeiten zeigen auf, dass die Ernährung nicht nur die Prävalenz für psychische Erkrankungen, sondern ebenso Beginn und Verlauf einer Therapie beeinflussen kann. Die Ernährung ist ein wichtiger Bestandteil in der multifaktoriellen Entstehung von psychischen Erkrankungen. Eine Modifizierung der Ernährung sowie begleitende Ernährungsberatungen können somit in der Psychiatrie & psychotherapeutischen Medizin bedeutend sein. Ziel dieser Literaturreview war es, Information über Sinnhaftigkeit der speziellen Ernährungstherapie bei Schizophrenie zusammen zu tragen und zu analysieren. Es soll zudem aufgezeigt werden, dass es für PsychiaterInnen, PsychologInnen, Pflegepersonal und DiätassistentInnen zwingend notwendig ist, interdisziplinär und fachübergreifend miteinander am Patienten agieren, um eine möglichst erfolgreiche Therapie realisieren zu können. Bereits seit dem 20. Jahrhundert versuchen MedizinerInnen und ForscherInnen, einen Zusammenhang zwischen den vermehrt vorkommenden Magen-Darm-Störungen, Autoimmunität und psychiatrischen Störungen, speziell Schizophrenie zu finden. Schon seit einiger Zeit wird vermutet, dass das Vorliegen einer Zöliakie mit einem erhöhten Risiko einhergeht ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken. Man vermutete daher unter anderem Gluten als Verstärker von Psychosen. Versuche psychotische Episoden mit glutenfreier Ernährung zu lindern verliefen mit wechselndem Erfolg. Eine schon viele Jahre bestehende Theorie ist, dass Exorphine, aufgrund einer erhöhten Darmpermeabilität, durch das Darmepithel an Opioidrezeptoren im Darm andocken und dort wie Opiate wirken können. Gegen Ende der 70er erkannte man, dass es neben der Zöliakie noch eine weitere Unverträglichkeit gegenüber Getreide geben muss, die symptomatisch der Zöliakie ähnelt, aktuell aber mit keinem serologischen Marker oder einer klassischen Endoskopie nachweisbar ist. Bei entsprechend sensitiven Menschen kann durch die Aufnahme von Getreidebestandteilen eine Stimulation des Immunsystems mit entsprechender inflammatorischer Reaktion erfolgen. Diese immunologischen Reaktionen korrelieren teilweise mit denen von SchizophreniepatientInnen und verringern sich wiederum bei Einhaltung einer Diät. Womöglich sind unentdeckte Nahrungsmittelsensitivitäten der Grund für die früheren widersprüchlichen Studienergebnisse.

---

## **Abstract**

Thanks to increased and intensive research in recent years, there is already empirical evidence on the influence of nutrition on people's mental health. The research shows that nutrition can influence not only the prevalence of mental illness, but also the beginning and course of therapy. Nutrition is a component of the multifactorial development of mental illnesses and can be just as important to support therapy in psychiatry & psychotherapeutic medicine. The aim of this literature review was to collect and analyse information on the usefulness of special nutritional therapy for schizophrenia. It should also be shown that it is imperative for psychiatrists, psychologists, nursing staff and dietitians to work together on the patient in an interdisciplinary and interdisciplinatory manner in order to achieve the most successful therapy possible. Since the 20th century, doctors and researchers have been trying to find a connection between the increasing incidence of gastrointestinal disorders, autoimmunity and psychiatric disorders, especially schizophrenia. It has been suspected for some time that the presence of celiac disease is associated with an increased risk of developing schizophrenia. Therefore, gluten was suspected to be an amplifier of psychoses. Attempts to alleviate psychotic episodes with a gluten-free diet were successful with varying degrees of success. Another long-time theory is that exorphins, due to increased intestinal permeability, can dock to opioid receptors in the intestine through the intestinal epithelium and act like opiates there. Towards the end of the 1970s it was recognized that, in addition to celiac disease, there must also be another intolerance to cereals, which is symptomatically similar to celiac disease but cannot currently be detected with any serological marker or classical endoscopy. In sensitive people, the ingestion of cereal constituents can stimulate the immune system with a corresponding inflammatory reaction. These immunological reactions partly correlate with those of schizophrenia patients and in turn decrease if a diet is followed. It is possible that undiscovered food sensitivities are the reason for the earlier contradictory study results.

---

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	1-e
Zusammenfassung .....	1-f
Abstract .....	1-g
Inhaltsverzeichnis .....	1-h
Abkürzungsverzeichnis.....	1-j
1 Einleitung .....	11
2 Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis.....	12
2.1 Prävalenz & Ätiologie von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis .....	13
2.2 Pathogenese .....	13
2.3 Komorbiditäten .....	15
3 Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität .....	16
3.1 Symptomatik.....	16
3.2 Prävalenz NZNWWS.....	17
3.3 Vermarktung glutenfreier Produkte.....	19
3.4 Verursacher der NZNWWS .....	19
3.4.1 Amylase-Trypsin-Inhibitoren .....	20
3.4.2 FODMAPs.....	24
3.4.3 Weizenkeim-Agglutinin/ Lektin.....	25
3.4.4 Exorphine.....	26
4 Immunologie.....	28
4.1 Immunsystem im Darm .....	28
4.2 Antigen-Antikörper-Komplex.....	29
4.3 Antikörper (Immunglobuline) .....	29
4.4 Mikrobiom.....	30
5 Tests auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten .....	32
5.1 IgG-Test .....	32
5.2 IgE Test.....	34
6 Diagnostische Ansätze bei NZNWWS.....	35
6.1 Glutenfreie Ernährung .....	36
6.2 Konfokale Laser-Endomikroskopie.....	37
6.3 Zonulin .....	37
6.4 Claudin-4.....	38

---

6.5	Träger der HLA-DQ2/ HLA-DQ8 Genvariante .....	38
6.6	FABP2 & sCD14 Marker .....	40
6.7	Anti-Gliadin-Antikörper .....	41
7	Schwerpunkte bei Studien an psychisch kranken PatientInnen .....	42
7.1	Historische Entwicklung in der medizinischen Forschung .....	42
7.2	Schwerpunkt Studienpopulation .....	42
7.3	Psychopharmaka.....	44
8	Bisher untersuchte Zusammenhänge zwischen Getreidekonsum & Psychosen .....	45
8.1	Erhöhte Antikörper bei PatientInnen mit der Diagnose Schizophrenie ....	46
8.2	Antikörper-Parallelen Schizophrenie & NZNWWS .....	49
9	Diskussion & Ausblick .....	50
9.1	Studienpopulation.....	55
9.2	Rechtliches.....	57
9.3	Praxisbezug.....	57
9.4	Compliance .....	57
10	Abbildungsverzeichnis.....	59
11	Tabellenverzeichnis.....	60
12	Material und Methoden.....	61
13	Literaturverzeichnis .....	62

---

# Abkürzungsverzeichnis

NZNWWS	Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität
bzw.	beziehungsweise
LPS	Lipopolysaccharide
ATI	Amylase-Trypsin-Inhibitoren
TLR	Toll-like-Rezeptor
FODMAP	fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole
u.a.	unter anderem
ZNS	Zentralnervensystem
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
IgG	Immunglobulin G
GSH	Glutathion
z.B.	zum Beispiel
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
DGAKI	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
GKV	Interessenvertretung der gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen in Deutschland
FABP2	fatty acid-binding protein-2
AGA	Anti-Gliadin-Antikörper
ASCA	anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
CED	chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
tTG	Gewebs-Transglutaminase
EMA	Endomysium
LBP	Lipopolysaccharide binding protein
CLE	konfokalen Laser-Endomikroskopie

---

# 1 Einleitung

Seite Mitte des 20. Jahrhunderts untersuchen WissenschaftlerInnen Zusammenhänge zwischen der möglichen negativen Wirkung von Getreide auf Menschen mit Psychosen beziehungsweise Schizophrenie (Lachance and McKenzie, 2014). Dohan war, neben Laretta Bender, einer der ersten Forscher der versuchte mithilfe einer glutenfreien Diät besser Therapieerfolge sowie eine kürzere Krankheitsdauer bei schizophren-kranken PatientInnen zu erzielen (Dickerson et al., 2010; Ergün et al., 2017; Lachance and McKenzie, 2014). Die widersprüchlichen Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass getreidebedingte-Unverträglichkeiten, mit Ausnahme der Zöliakie, bis dahin unbekannt waren. Erst Jahre nach diesen Studien begann man mit der Erforschung weiterer möglicher Ursachen getreidebedingter Unverträglichkeiten, wie die NZNWWS (Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität) (Cooper et al., 1980; Lebowitz and Leffler, 2015). Der oder die Verursacher waren jedoch bis zuletzt nicht eindeutig identifizierbar. Obwohl es bereits einige Hinweise auf Zusammenhänge zwischen einer Sensitivität gegenüber Getreide und dem Krankheitsbild der Schizophrenie gibt (Dickerson et al., 2010; Hoffer, 1975), gestalten sich die Möglichkeiten eines Nachweises aufgrund fehlender Biomarker nach wie vor schwierig. Man begann mit der Forschung zum Thema „Weizen-Sensitivität“ zwischen den Jahren 1976-1980, jedoch mit geringem Erfolg. Im 21. Jahrhundert nahm man dann wieder vermehrt Bemühungen auf, Gründe für diese Unverträglichkeit zu finden. Die Zöliakie<sup>1</sup> (Fried et al., 2013, p. 149) selbst wird schon länger mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie assoziiert, doch auch hier sind die Daten widersprüchlich (Campbell, 2004; Cascella et al., 2011; Cullen et al., 2018; Jackson et al., 2012). Neben der Zöliakie als Erkrankung werden aber noch andere Verstärker von psychischen Leiden oder Nahrungsmittelbestandteile als Auslöser bei diversen Personengruppen vermutet (Biesiekierski et al., 2013; de Punder and Pruimboom, 2013; Leccioli et al., 2017; Pellegrina et al., 2009; Pruimboom and de Punder, 2015; Trivedi et al., 2014). Aufgrund fehlender eindeutig zu benennender „Verursacher“

---

<sup>1</sup> Überempfindlichkeit gegenüber Gluten, mit einer Entzündungsreaktion durch das Immunsystem einhergehend

folgte nach Ausschluss einer Zöliakie oder Weizenallergie bis vor wenigen Jahren die Verdachtsdiagnose Reizdarm.

Wie auch bei der Diagnose des Reizdarm-Syndroms, war es bei der NZNWWS ein langer Weg für Betroffene mit ihren Beschwerden ernst genommen zu werden (Moser, 2007, p. 74). Die Diagnose „Psychosomatische Beschwerden“ ist für beide Erkrankungen (beziehungsweise der Sensitivität) jedoch nicht treffend, da somatoforme Störungen nach ICD-10 mit fehlenden körperlichen Ursachen begründet werden („ICD-10-GM-2018 Code Suche,” 2018). Erst seit kurzem ist es möglich die Erkrankung an einem Reizdarmsyndrom von einer NZNWWS zu unterscheiden. Man erkannte, dass die Sensitivität nahrungsmittelinduziert ist, denn sie wird speziell von Getreidebestandteilen hervorgerufen. Die Diagnose des Reizdarmsyndroms soll erst dann gestellt werden, wenn alle anderen Erkrankungen beziehungsweise möglichen Verursacher der Symptomatik ausgeschlossen sind (Layer et al., 2011). Unverträglichkeiten sind nicht immer mit der klassisch angewandten Diagnostik nachweisbar. Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gibt es weitere bisher unentdeckte Nahrungsunverträglichkeiten, die fälschlicherweise als Reizdarmsyndrom diagnostiziert wurden. Zu diesem Ergebnis kam eine vor wenigen Jahren publizierte Studie (Fritscher-Ravens et al., 2014).

## **2 Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis**

Bénédict Augustin Morel, ein französischer Psychiater, wandte die Bezeichnung *Dementia praecox* erstmals im Jahr 1860 für einen Patienten an, der sich zunehmend zurückzog und in einen demenziellen Zustand verfiel. Kraepelin befand die *Dementia praecox* als Sammelbegriff für Geisteskrankheiten, insbesondere der Schizophrenie passend. Er erkannte, dass die schon in jungen Lebensjahren betroffenen PatientInnen eingangs gesund waren, plötzlich zunehmend psychisch „zerfielen“ und sich zurückzogen. Der nicht ganz treffende Begriff wurde erst im Jahr 1911 durch Eugen Bleuler mit der Schizophrenie ersetzt (Bleuler et al., 2012, p. Kap.1; Roessler, 2011).

## **2.1 Prävalenz & Ätiologie von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis**

In einem von der Europäischen Union geförderten Projekt, dem EU-GEI (European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions) wurde in einer multizentrischen Studie unter anderem die Prävalenz von Schizophrenie in mehreren Ländern erhoben ("EU-GEI," 2010). Intention des Projekts war es, den Zusammenhang zwischen erhöhtem Schizophrenierisiko und genetischen- sowie Umwelt-Faktoren (u.a. Migration, Traumata, Herkunft *Land/Großstadt*, Drogenkonsum) zu untersuchen. Das Projekt wurde mit mehr als 11 Millionen Euro gefördert. Es fand weltweite Unterstützung (England, Niederlande, Frankreich, Spanien, Türkei, Deutschland, Österreich, Belgien, Irland, Italien, die Schweiz, Hong Kong, Brasilien und Australien). Ziel war es, die Forschung im Bereich der Schizophrenie und ähnlichen psychotischen Erkrankungen voranzutreiben und Faktoren der Entstehung (genetische Disposition, Umwelt) besser verstehen zu können. Neben EpidemiologInnen, PsychologInnen und PsychiaterInnen unterstützten auch StatistikerInnen, GenetikerInnen und NeurowissenschaftlerInnen das Projekt ("CORDIS | European Commission," 2010). Zur Untersuchung der Prävalenz von psychotischen Erkrankungen wurden die Daten von insgesamt 2774 PatientInnen aus England, Frankreich, Niederlande, Italien, Spanien und Brasilien erhoben und ausgewertet ("CORDIS | European Commission," 2010). Die höchste Prävalenz von Psychosen fand sich mit 46.1 (95%CI, 37.3-55.0) auf 100 000 Personenjahren in Paris, Frankreich. Im Gegenteil dazu traten nur 6.0 (95%CI, 3.5-8.6) per 100 000 Personenjahren in Santiago, Spanien auf (Jongsma et al., 2018). Es scheint somit einen direkten Zusammenhang zwischen kulturellen Gegebenheiten, Herkunft und genetischer Disposition zu geben. Menschen die in Städten leben sind z.B. eher betroffen als jene die auf dem Land leben. Schizophrenie betrifft Frauen und Männer gleichermaßen, Männer sind nur unwesentlich häufiger betroffen. Bei ihnen wird die Diagnose im Schnitt jedoch früher als bei Frauen gestellt (Jongsma et al., 2018).

## **2.2 Pathogenese**

Im ICD-Katalog wird die Schizophrenie in verschiedenen Untergruppen klassifiziert. Die Gruppen sind nicht klar voneinander trennbar und die Übergänge fließend ("ICD-10-GM-2018 Code Suche," 2018). Das Krankheitsbild zeigt sich im

Allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen im Denken und Wahrnehmen. Die Betroffenen nehmen unter anderem Stimmen wahr, leiden unter Kontrollwahn, Denkstörungen, Gedankenlautwerden und Beeinflussungswahn (Positiv-Symptomatik) (Möller et al., 2007, p. 313). Man kann sagen die Gedanken, Realität und Wahrnehmung der Betroffenen zerfallen. Tritt die Negativ-Symptomatik in den Vordergrund zeigen sich die PatientInnen eher zurückgezogen, sind gefühlsarm und depressiv (Bäumel, 2008, p. 17). Psychosen treten episodisch und/oder kontinuierlich auf, die Episoden sind hierbei immer variabel und die Dauer oder Intensität nicht abschätzbar (Ratzka, 2007). Einige PatientInnen können eine vollständige Remission erreichen, andere erleiden wiederkehrend akute kürzere oder längere Schübe (Bäumel, 2008, pp. 8–9, 14–16). Die schizophrene Psychose ist ein sehr schweres Krankheitsbild an dem die Betroffenen viele Jahre leiden. Es treten dabei vielfältigen Symptome (Positiv- & Negativ-Symptomatik) und somatischen Komorbiditäten auf (Rothenhäusler and Täschner, 2012, p. 283). In manchen Fällen aber bleibt eine Schizophrenie bei einer einmaligen Episode mit vollständiger Erholung (15-20%) (Rothenhäusler and Täschner, 2012, p. 283). Eine Episode kann wenige Wochen bis zu mehreren Monaten anhalten und mit längeren stationären Aufenthalten in psychiatrischen Einrichtungen einhergehen. Manche Menschen erleiden bereits nach einer Krankheitsperiode deutliche kognitive Defizite, die sich mit folgenden Episoden bis hin zum Residuum, verschlechtern. Aus diesen Gründen ist es noch immer schwer adäquate Studien, mit möglichst wenig Bias, durchzuführen. Umso früher die Erkrankung diagnostiziert wird umso besser ist sie behandelbar. Studien über die Krankheitsdauer und den Verlauf der Schizophrenie gibt es bis heute kaum. Der Verlauf einer Schizophrenie kann nicht zuverlässig prognostiziert werden. Bis zu 50% der Betroffenen erleiden wiederkehrende Episoden mit zwischenzeitlicher Remission (Ratzka, 2007; Rothenhäusler and Täschner, 2012, p. 283). Obwohl PatientInnen oft jahrelang unter schweren Schüben leiden, kann unerwartet ein positiver Verlauf der Krankheit eintreten. Selbst bei ungünstig verlaufender Erkrankung tritt nach spätestens 20 Jahren eine deutliche Abschwächung der Symptomatik ein (Bäumel, 2008, pp. 8–9). Die mitunter wiederkehrende Symptomatik veranlasste Dohan wohl dazu, auch Gründe für das „nicht-ansprechen“ auf die Therapie zu erforschen und im Bereich der Nahrungsmittel nach Verursachern zu suchen (Lachance and McKenzie, 2014; Severance et al., 2010).

## 2.3 Komorbiditäten

Exzessiver Substanzmissbrauch, insbesondere Nikotinabusus, Adipositas und erhöhte Blutzuckerwerte (mitunter auch Diabetes) sind häufig gesehene Begleiter der Schizophrenie (Aigner, 2017) und begünstigen zusätzlich die Entstehung eines metabolischen Syndroms. PatientInnen mit einer endogenen Psychose zeigen krankheitsbedingt eine vielfach höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu gesunden Menschen (McGrath et al., 2008; Suttajit and Pilakanta, 2013). In einer Meta-Analyse von Mitchell et al wurden Daten von 25 692 ProbandInnen analysiert und ausgewertet. Die Gesamtrate von PatientInnen, die unter dem metabolischen Syndrom leiden, lag bei 32,5% (95% CI = 30.1%–35.0%). Am stärksten betroffen sind jene PatientInnen unter medikamentöser Therapie (Mitchell et al., 2013). Auswertungen der RAISE-ETP<sup>2</sup> Studie zeigten, dass 48,3% der StudienteilnehmerInnen übergewichtig oder adipös sind, 50,8% Raucher und über 56,5% eine Dyslipidämie vorwiesen (Correll et al., 2014).

Ein weiterer Aspekt ist das signifikant hohe Vorkommen von Reizdarm-Beschwerden unter PatientInnen mit der Diagnose Schizophrenie. Gupta berichtete 1997 in einer kleinen Studie von einem Anteil über 19,5% versus 2,5% bei den gesunden KontrollprobandInnen. Die Betroffenen neigen dazu ihre Beschwerden nicht zu äußern, Gupta vermutete, dass dies unter Umständen auch der Negativ-Symptomatik<sup>3</sup> geschuldet sei (Bäumel, 2008, pp. 16–17; Gupta et al., 1997). Nie zuvor wurden Studien durchgeführt, die das Vorkommen von Reizdarmsyndrom bei Schizophrenie untersuchten. Einer der ersten der sich neben Bender, mit Schizophrenie und gastrointestinalen Beschwerden auseinandersetzte war Buscaino im Jahr 1953. Er untersuchte post-mortem schizophrene Menschen auf entzündliche Prozesse im Magen-Darm Trakt. Die Ergebnisse zeigten, dass beim Großteil der Verstorbenen gastro-intestinale Entzündungen (50% Gastritis, 88% Enteritis & 92% Colitis) nachzuweisen waren (Bressan and Kramer, 2016). Die Erkenntnisse legen nahe, dass ein Großteil der PatientInnen (mit Diagnose Schizophrenie) gastrointestinale Probleme haben und daraus inflammatorische

---

<sup>2</sup> Early Treatment Project; Research to identify, optimize, and personalize early treatment for people affected by schizophrenia

<sup>3</sup> Gegenteil der Positiv Symptomatik: Verarmung des Gefühlslebens, innere Leere, Antriebslosigkeit

Prozesse entstehen können (Dickerson et al., 2017; Severance et al., 2012). In Anbetracht der zukünftigen zeitgenössischen und multiprofessionellen Behandlung von psychischen Erkrankungen muss künftig umgedacht werden. Insbesondere bei dem Krankheitsbild der Schizophrenie sollte die begleitende Ernährungstherapie somit nicht länger außer Acht gelassen werden.

### **3 Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität**

Nahrungsmittelallergien oder –unverträglichkeiten gewannen in den letzten Jahren sowohl bei Laien als auch in Fachkreisen an Bedeutung (Andresen et al., 2018). Verschiedenste Lebensmittelbestandteile stehen in Verdacht gastrointestinale oder extraintestinale Beschwerden bei den Konsumenten zu verursachen. Insbesondere Gluten ist mittlerweile zu einem populären Thema geworden. Die NZNWWS unterscheidet sich von der Zöliakie oder Weizenallergie darin, dass sie (bisher) nicht immunologisch nachweisbar ist aber unter Einhaltung von glutenfreier Nahrung eine Verbesserung der Symptomatik stattfindet. Es gibt zudem auch noch keine eindeutige bzw. einheitliche Definition für die NZNWWS (Andresen et al., 2018).

#### **3.1 Symptomatik**

Die NZNWWS zeigt sich sowohl mit intestinaler als auch extraintestinaler breit gestreuter Symptomatik.

**Gastrointestinal:** Blähungen, abdominelle Schmerzen, Flatulenzen, Schmerzen, Diarrhoe/ Obstipation, erhöhte Darmpermeabilität<sup>4</sup>

**Extraintestinal:** Kopfschmerzen, Migräne, Lethargie, Müdigkeit, Cephalgie, Depression, Ekzemen, „vernebelter Geist“, Aufmerksamkeitsdefizitstörungen, Hyperaktivität, Gelenk- und Muskelschmerzen, erhöhte Anti-Gliadin Antikörper

Somit zeigt sich mit der Vielfalt an Symptomen ein weit gefasstes klinisches Bild (Caio et al., 2014; Ford, 2009; Guandalini and Polanco, 2015; Lundin, 2014; Vazquez-Roque et al., 2013; Volta and De Giorgio, 2012). Die Dünndarmschleimhaut ist in den meisten Fällen unauffällig oder nur minimal (bis

---

<sup>4</sup> Bei entsprechender gen. Disposition

MARSH I<sup>5</sup>) verändert (Fischbach et al., 2007, p. 643; Uhde et al., 2016; Volta et al., 2012). Aufgrund der undifferenzierten und sich durchaus ähnlichen Symptomatik fiel es zuletzt schwer, die NZNWWS nicht mit einem Reizdarmsyndrom gleich zu stellen (Felber et al., 2014).

### **3.2 Prävalenz NZNWWS**

Die Prävalenz für die NZNWWS schwankt je nach Literaturangaben stark und wird auf 0,5 - 13% geschätzt (Andresen et al., 2018). Genaue Daten liegen hierfür noch nicht vor, da die Sensitivität erst seit weniger als zehn Jahren als Unverträglichkeit diskutiert (und anerkannt) wird. Ein wichtiger Aspekt ist das derzeitige Fehlen eines diagnostischen Markers und die hohe Zahl an selbst diagnostizierter NZNWWS bei Betroffenen (Andresen et al., 2018). Zuvor bezeichnete man die, nicht erklärbaren Darmbeschwerden, als Idiopathisch und begründete die Symptomatik als funktionelles Problem. Es war viel mehr eine Verlegenheitsdiagnose da MedizinerInnen keine Ursache erkennen konnten (Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 105). Manchen PatientInnen wurde geraten weiterhin Getreide zu konsumieren wenn kein Nachweis einer Unverträglichkeit erbracht werden konnte (Verdu et al., 2009). Nach Ausschluss einer Zöliakie, Weizenallergie oder anderen Unverträglichkeiten, folgte die Diagnose Reizdarmsyndrom (irritablen Kolon). Entgegen dem nun seit Jahren definierten Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms fehlt der NZNWWS aber weiterhin ein umsetzbares diagnostisches Verfahren. Es ist davon auszugehen, dass die Dunkelziffer der NZNWWS weitaus höher liegt als bisher angenommen. Ende der 1970er Jahre begannen WissenschaftlerInnen erstmals nach anderen Ursachen der Getreideunverträglichkeit zu forschen. Sie beschäftigten sich mit PatientInnen bei denen zwar keine Zöliakie nachgewiesen werden konnte, die aber unter Durchfällen und den typischen Beschwerden der NZNWWS litten (Cooper et al., 1980; Ellis and Linaker, 1978). Die Studie von Cooper war eine der ersten Untersuchungen im Bereich getreidebedingter Unverträglichkeiten. Nach mehr als 20 Jahren stillschweigen (bzw. nicht-Beachtung) um die rätselhafte Unverträglichkeit, nahm man im Jahr 2000 erneut die Forschung in dem Bereich auf (K. Kaukinen, K. Turjanmaa, M. Mäki, 2000). Seither stieg das Interesse linear (siehe Abbildung 1).

---

<sup>5</sup> Schweregrad der Zöliakie

Eine Suche in „Google Trends“ zeigt das wachsende Interesse an glutenfreier Ernährung im Vergleich zu laktosefreier Ernährung.

Blau zeigt das Interesse am Begriff „gluten free + glutenfrei“.

Rot zeigt das Interesse am Begriff „lactosefree + laktosefrei“ im Vergleich.



**Abbildung 1: "Google Trends"**

*„Interesse im zeitlichen Verlauf: Die Werte geben das Suchinteresse relativ zum höchsten Punkt im Diagramm für die ausgewählte Region im festgelegten Zeitraum an. Der Wert 100 steht für die höchste Beliebtheit dieses Suchbegriffs. Der Wert 50 bedeutet, dass der Begriff halb so beliebt ist und der Wert 0 bedeutet, dass für diesen Begriff nicht genügend Daten vorlagen.“ – (Google, 2018)*

Die Bezeichnung der NZNWWS schwankt je nach Literatur zwischen Synonymen wie „Weizensensitivität“, „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“, „Glutensensitivität“, und „Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität“ und seit neuestem „ATI-Sensitivität“. Im englischsprachigen Raum ist die Bezeichnung „non-celiac gluten sensitivity“ (NCGS) am geläufigsten. Die in den letzten Jahren am häufigsten diskutierten Verursacher der Unverträglichkeit sind oder waren Gluten (Zöliakie unabhängig), FODMAPS, Exorphine, Weizenkeim-Agglutinin und Amylase-Trypsin-Inhibitoren (Biesiekierski et al., 2013; de Punder and Pruimboom, 2013; Leccioli et al., 2017; Pellegrina et al., 2009; Pruimboom and de Punder, 2015; Trivedi et al., 2014).

Bei der Auflistung von möglichen Verursachern wird auch deutlich warum es so viele Synonyme für das Krankheitsbild gibt. Der oder die Verursacher sind nicht eindeutig

zu benennen und unter Umständen spielen mehrere bidirektionale Faktoren gleichzeitig eine Rolle (Schmollich, 2018).

### **3.3 Vermarktung glutenfreier Produkte**

Dass Weizen, beziehungsweise allgemein Getreide, bei einigen Menschen Probleme verursacht ist schon seit einigen Jahren eine gute Einnahmequelle für viele „Experten“ und Lebensmittelkonzerne. Sie veröffentlichen Bücher mit reißerischen Titeln wie zum Beispiel „Weizenwampe“ oder „Dumm wie Brot“. Der Allgemeinheit wird dadurch suggeriert, dass Getreide an sich nicht gesund und eine glutenfreie Ernährung grundsätzlich besser für das Wohlbefinden sei. Fachfremde Laien werden durch Medienbeiträge (Blog, Webseiten, Fernsehberichte, Bücher) selbsternannter Ernährungsexperten oder Berühmtheiten wie Gwyneth Paltrow verunsichert, sie können nur schwer zwischen seriösen oder unseriösem Medieninhalten differenzieren. Allein das bekannte Unternehmen von Dr. Schär hat sein Umsatz in den Jahren von 2010 bis 2014 fast verdoppelt, was nicht ausschließlich an reell diagnostizierten Zöliakien liegt (Burgstall and Schär, 2014). Noch vor wenigen Jahren fanden KonsumentInnen beim Einkaufen lediglich glutenfreies Brot oder Mehl in den Regalen. Mittlerweile finden sich meterlange Regale voll mit glutenfreien Produkten aller Art. Die immer bekannter werdende NZNWWS spielt den Lebensmittelunternehmen dabei finanziell in die Hände (Burgstall and Schär, 2014; Kasper, 2014).

### **3.4 Verursacher der NZNWWS**

Vor allem in den letzten Jahren wuchs das Forschungsinteresse an der, häufig von Betroffenen selbst diagnostizierten, Sensitivität immens. Als Ursachen werden, nach aktuellem Kenntnisstand, Alterationen der Darmpermeabilität und Abwehrreaktionen des Immunsystems diskutiert (Heyden, 2016; Kasper, 2014, p. 195). Neben noch vielen unentdeckten Mechanismen schließt man unter anderem auf eine Dysbiose im Darm (Butyrat-Mangel<sup>6</sup>) die durch eine Kettenreaktion und multifaktoriellen Umständen zu intra- und extraintestinalen Beschwerden bei den Betroffenen führt (Vital et al., 2017). Die hierbei vermuteten beteiligten Protagonisten der erhöhten Darmpermeabilität sind Lipopolysaccharide (LPS)

---

<sup>6</sup> Butyrat (kurzkettige Fettsäure) ist Teil des Immunsystems, ein chron. Mangel steht in Verbindung mit der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, dem IBS Syndrom und Herz-Kreislaufkrankungen.

(binden wie die ATI an den Toll-like-4 Rezeptor) und Weizen-Amylase-Trypsin-Inhibitoren (Leccioli et al., 2017). Als Verursacher der Sensitivität werden, neben den derzeit am häufigsten diskutierten **Amylase-Trypsin-Inhibitoren**, auch **FODMAPs** (Biesiekierski et al., 2013), **Weizenkeim-Agglutinin** (de Punder and Pruimboom, 2013; Pellegrina et al., 2009) und **Exorphine** untersucht (Pruimboom and de Punder, 2015).

**Tabelle 1: Diskutierte Verursacher**

<b>Diskutierte Verursacher</b>	
Amylase-Trypsin-Inhibitoren	Aktivierung Immunsystem
FODMAPs	Verstärken ggf. die Symptomatik
Weizenkeim-Agglutinin	Evidenz und Wirkweise unzureichend belegt, ggf. Aktivierung Immunsystem
Exorphine	Bindung an Opioid Rezeptor

### **3.4.1 Amylase-Trypsin-Inhibitoren**

Im Jahr 2012 konnten Forscher die Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) mit der NZNWWS in Verbindung bringen (Junker et al., 2012). ATI dienen dem Getreide zunächst hauptsächlich als Fressschutz vor Insekten. Sie sind in der Lage enzymatische Vorgänge im Darm zu beeinträchtigen und beeinflussen zudem die Mikrobiota (Schmidt and Schnitzer, 2017, pp. 148–149). Einige Menschen reagieren bei Aufnahme mit einer übermäßigen Immunreaktion, die im Blut bisher nicht nachweisbar ist. Schuppan konnte in Studien zeigen, dass jene Proteine im Weizen das Immunsystem des Darms stimulieren und entzündliche Reaktionen im Körper begünstigen oder verstärken. Es wird davon ausgegangen, dass die Immunreaktion verstärkt in den Lymphknoten, die den Darm umgeben, stattfinden als im Darm selbst und das aufgrund dessen keine entzündlichen Aktivitäten im Blut nachgewiesen werden konnten (Andresen et al., 2018; Junker et al., 2012; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, pp. 64–65). Dies zeigte sich sowohl in Tierversuchen als auch am Menschen (Junker et al., 2012; Zevallos et al., 2017).

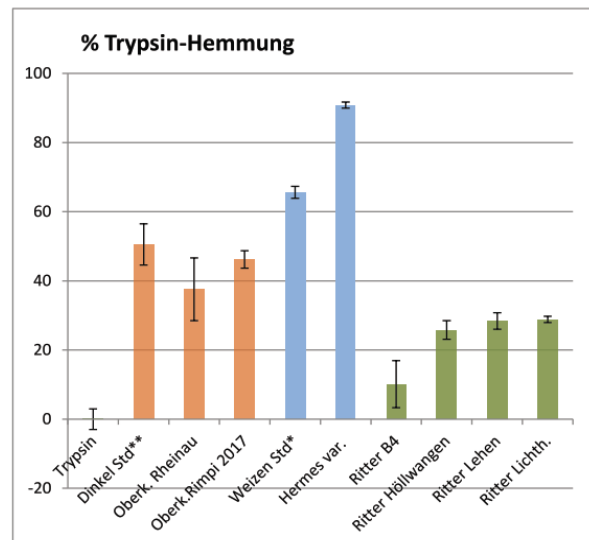
Die Wissenschaftler Prof. Dr. Dr. Schuppan, Dr. Longin und Prof. Dr. Tenzer vermuten hinter der NZNWWS die Wirkung der ATI. Schuppan befürwortet aufgrund der derzeitigen Studienlage in seinem kürzlich erschienenen Buch gar eine Umbenennung der Weizensensitivität in „ATI-Sensitivität“ (Schuppan and Gisbert-

Schuppan, 2018, p. 63). Gemeinsam leiten er und seine beiden Kollegen seit dem Jahr 2016 ein von der DFG gefördertes Projekt zum Thema *“Weizensensitivität: Einfluß von Weizensorten und Anbaubedingungen auf die angeborene Immunität“*. Durch dieses Kooperationsprojekt der Universität Hohenheim und der Johannes Gutenberg Universität Mainz (DFG- Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016) und den Ergebnissen von Junker aus dem Jahr 2012 kamen sie zu der Erkenntnis, dass die ATI am ehesten die Ursache für die Unverträglichkeit sein müssen (Junker et al., 2012). Zusammen mit dem Agrarwissenschaftler Dr. Longin haben die Mediziner und Biochemiker verschiedenste Getreidesorten angebaut und untersucht. Zu Beginn vermuteten WissenschaftlerInnen hinter der Sensitivität könnte der moderne Hochleistungsweizen liegen. Erste Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass auch Urkorn hohe ATI-Gehalte aufweisen kann. Seit wenigen Jahren bekannt, gibt es nur wenig Daten darüber wie viele Proteinformen der ATI es gibt, inwiefern der Gehalt und die Zusammensetzung schwankt und wie sie von Umweltfaktoren beeinflusst werden. Die ersten Untersuchungen zu ATI-Gehalten fanden ausschließlich in den USA statt, weswegen nun durch dieses Projekt 160 Weizen und Dinkelsorten in Hohenheim und anderen Standorten Deutschlands angebaut und untersucht werden sollen (DFG- Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016). Im Frühjahr 2018 erschienen dann erste Ergebnisse über speziell angebautes Getreide und hierzu untersuchte ATI Gehalte in Deutschland (Heyden, 2018a, 2018b, 2016). Weitere Saatgutzüchter zogen nach und präsentierten im März 2018 ihre Ergebnisse bezüglich ATI Gehalte im Getreide (Heyden, 2018b, 2018a)

ATI sind eine Klasse von (Pflanzen-) Proteinen die die Aufgabe haben, das Getreide vor Fraß-Schädlingen zu schützen. Durch Aufnahme der ATI werden Verdauungsenzyme von Schädlingen blockiert und infolge dessen kommt es bei den Schädlingen zu Mangelerscheinungen bis hin zum Tod. Auch menschliche Verdauungsenzyme werden durch die Enzym-Inhibitoren gehemmt. Die Folge sind unverdaute Nahrungseiweiße aus dem Getreide, die das Immunsystem im Darm aktivieren (Heyden, 2016; Schmid and Töpfer, 2016; Schmidt and Schnitzer, 2017, pp. 148–149; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, pp. 63–65).

**Abbildung 2** zeigt die ATI Gehalte von verschiedenen Weizen- und Dinkelzüchtungen.

Trypsin Test: Mittels Zellkulturen aus Immunzellen kann die (Immun)-Reaktion auf ATI gemessen werden. In diesem Test ergaben sich sieben Mehlsorten, die höchstwahrscheinlich nur geringe Immunreaktionen auslösen (Heyden, 2018a).



**Abbildung 2: ATI Gehalte versch. Getreidesorten; (B. Heyden 2018)**

Man weiß mittlerweile, nicht allein Gluten ist für die klassischen Symptome verantwortlich, sondern Funktionseiwieße wie die ATI, eine womöglich zusätzliche Sensitivität gegenüber Kohlenhydraten (FODMAP's) sowie andere noch in Frage stehenden Auslöser, wie zum Beispiel Exorphine (Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 138). Unter Berücksichtigung der verschiedenen Möglichkeiten einer Unverträglichkeit, sei es gegenüber Kohlenhydraten oder Getreideeiweißen, muss von den ÄrztInnen und TherapeutInnen klar hinterfragt und differenziert werden welche Optionen einer Unverträglichkeit in Betracht gezogen werden können. Die Sensitivität ist keine Einbildung sondern definitiv vorhanden (Stiefelhagen, 2017).

### 3.4.1.1 Toll-like-Rezeptor-4

Der Toll-like-Rezeptor-4 (TLR4) befindet sich hauptsächlich an den angeborenen Immunzellen im menschlichen Körper und ist gleichermaßen der bedeutendste Rezeptor. Er ist prädisponiert um Viren und Bakterien voneinander unterscheiden zu können und ist Teil der angeborenen Immunität. Die Hauptaufgabe des TLR4 ist somit die Erkennung von gefährlichen, bakteriellen Stoffwechselprodukten, wie dem Lipo-Polysaccharid (LPS), bakterielle Lipoproteine und virale Proteine (Siegmund-Schultze, 2007). ATI sind ebenfalls in der Lage den TLR4 zu stimulieren und so das Immunsystem zu aktivieren. Sie binden an TLR4 und aktivieren somit die Bildung von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen (Cuccioloni et al., 2017; Mainz, 2016; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 65). In den Lymphknoten

treffen adaptives und angeborenes Immunsystem aufeinander und somit auch T-Zellen auf die, zuvor von ATI, aktivierten Immunzellen. Infolge der Stimulation des Immunsystems werden proinflammatorische Zytokine (u.a. IL-8 & IL-15)<sup>7</sup> freigesetzt und es kommt zur T-Zellaktivierung (Junker et al., 2012; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 65; Stiefelhagen, 2017). T-Zellen dienen der Immunabwehr und verstärken beziehungsweise optimieren die Immunantwort auf chronische Erkrankungen wie zum Beispiel Rheuma, multipler Sklerose oder Darmerkrankungen (Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 149). Sie sind darauf ausgerichtet die infizierten Zellen abzutöten (Schütt and Broecker, 2009, pp. 3–4). Die Wirkweise von ATI erklärt warum sich die Beschwerden einiger PatientInnen unter der Einnahme von, zum Beispiel Roggenbrot, bessern. Roggenbrot enthält ebenfalls Gluten aber geringere Anteile von ATI. Vermutlich ist Roggenbrot aufgrund dessen auch besser verträglich bei Betroffenen der NZNWWS (Heyden, 2018b)

Die Entdeckung und Erkenntnis über die Wirkweise von ATI führte zu einem besseren Verständnis der NZNWWS (Junker et al., 2012; Schuppan et al., 2015; Zevallos et al., 2017). Gluten wird nun nicht mehr als der alleinige Hauptverursacher der Symptomatik betrachtet, wenn auch einige Studien positive Ergebnisse mit glutenfreien Diäten erzielen konnten (Stiefelhagen, 2017). Weil der Glutengehalt mit dem ATI Gehalt korreliert wird davon ausgegangen, dass die Effekte einer glutenfreien Diät nicht ausschließlich auf das fehlende Gluten zurückzuführen sind (Schmidt and Schnitzer, 2017, pp. 148–149). Aufgrund der neu gewonnenen Erkenntnisse muss künftig berücksichtigt werden, dass die Wirkweise und Bestandteile von Getreide noch nicht gänzlich erforscht sind und es weiterer spezifischer Studien zur Abklärung bedarf (Biesiekierski et al., 2013; Catassi et al., 2013; Felber et al., 2014; Junker et al., 2012; Zevallos et al., 2017). Neue Studien weisen zudem darauf hin, dass ATI aufgrund ihrer Proteasestabilität starke Allergene sind, die das menschliche Immunsystem sensibilisieren und allergische Reaktion begünstigen (Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 149).

---

<sup>7</sup> Interleukine sind Botenstoffe und gehören zur Gruppe der Zytokine, sie aktivieren und rekrutieren Monozyten, infolge dessen kommt es zur T-Zellaktivierung

### 3.4.2 FODMAPs

Die sogenannten FODMAPs (fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole) führen, durch die klassischen Abbauprozesse der Kohlenhydrate, zur Bildung von Gas und somit zu Flatulenzen und Völlegefühl bei Aufnahme von größeren Mengen. Die Bestandteile lassen sich in folgende Gruppen aufteilen:

- Fruktane (Weizen & Roggenprodukte, u.a. Zwiebeln, Lauch, Zucchini)
- Galaktane (Hülsenfrüchte & Kohlgemüse)
- Laktose (Milch & Milchprodukte)
- Fruktose (Kernobst, Melone, Pfirsich, Fruchtsäfte & Süßungsmittel)
- Polyole (Kern & Steinobst, Süßungsmittel)

Bei einigen Menschen können nach dem Verzehr von FODMAP-reichen Nahrungsmitteln starke abdominale Schmerzen auftreten. Eine pathologische Veränderung, zum Beispiel in Form von Entzündungen im Darm, entsteht durch die Abbauprodukte jedoch nicht (Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 61). Wie auch bei den ATI-Gehalten in Getreide variieren die FODMAP Gehalte in Nahrungsmitteln teilweise sehr stark.

Die Symptomatik begründet sich einerseits aufgrund der Fermentationsprozesse und zum anderen durch die Osmose.

**Fermentation:** Der Dünndarm hat lediglich begrenzte Enzymkapazitäten was die Aufnahme und Verdauung von großen Mengen Kohlenhydraten erschwert. Je kürzer die Kohlenhydratmoleküle/ketten desto rascher erfolgt die bakterielle Zersetzung und somit die Entstehung von Gasen

**Osmose:** Kohlenhydratmoleküle bewirken die Bindung von Wasser und führen zum Wassereinstrom in den Darm und somit zu Diarrhoe (Barrett and Gibson, 2007).

Aufgrund der, sich teilweise ähnelnden Symptomatik, werden sie ebenfalls als Verursacher der NZNWS diskutiert. Eine sogenannte FODMAP-Diät wird gegebenenfalls bei ReizdarmpatientInnen empfohlen, da sie einen positiven Effekt bei den Betroffenen bewirken kann (Harvie et al., 2017; Marsh et al., 2016; Staudacher

et al., 2017). Bei der NZNWWS erzielte sie jedoch keine nennenswerten Studienerfolge. Die Durchführung einer glutenfreien Diät bei NZNWWS zeigte einen Rückgang der Symptome, obwohl weiterhin FODMAPS konsumiert wurden. Dies lässt darauf schließen, dass eine alleinige FODMAP Diät bei NZNWWS nicht ausreichend wäre (Biesiekierski et al., 2013; Catassi et al., 2013). Es ist somit unabdingbar abzuklären welche Unverträglichkeit oder Sensitivität vorliegt und ob es möglicherweise zusätzlich in Verbindung mit einem Reizdarmsyndrom steht.

### **3.4.3 Weizenkeim-Agglutinin/ Lektin**

Das (Weizenkeim-) Lektin ist ähnlich wie die ATI, ein Schutz der Pflanzen vor Schädlingen. Während Gemüse- oder Obstlektine durch Hitze- oder Säuerungsprozesse unschädlich werden, bleiben Roggen- oder Weizenlektine stabil. Die Theorie, dass Lektine entzündliche Prozesse im Darm auslösen und somit ein „Leaky gut“ Syndrom (siehe Kapitel 3.4.3.1.) begünstigen, ist ebenso Bestandteil einiger Untersuchungen (Schmidt and Schnitzer, 2017, pp. 149–150). In diversen Tierversuchen zeigte sich unter der Gabe von hohen Dosen Lektin, dass die Darmwände geschädigt werden können. Die unnatürlich hohen Mengen können jedoch nicht mit der Ernährung des Menschen verglichen werden (de Punder and Pruimboom, 2013; van Buul and Brouns, 2014). Eine schädigende Wirkung des Darms bei gesunden Menschen konnte bisher nicht belegt werden. Es wird jedoch vermutet, dass bei bereits geschädigten Zellmembranen wie zum Beispiel Morbus Crohn, Zöliakie oder Arthritis das Krankheitsgeschehen verstärkt wird (Drago et al., 2006; Schmidt and Schnitzer, 2017, pp. 149–150). Weil die Studienlage unübersichtlich ist und die Datenlage zu einem Großteil aus Tierversuchen und Vermutungen resultiert, sind weitere Untersuchungen über die Auswirkungen von Lektinen notwendig.

#### **3.4.3.1 „Leaky Gut“ Syndrom**

Mit dem Begriff „Leaky Gut“ finden sich über Google bereits zahlreiche Bücher die sich mit der Thematik des (krankhaft) durchlässigen Darm beschäftigen. Eine durchlässige Darmbarriere ist aber nötig damit die zuvor verarbeiteten Nährstoffe, aus dem Nahrungsbrei ins Blut transportiert werden können. Bei Entzündungen im Darm (Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa & geringgradig beim Reizdarmsyndrom sowie der NZNWWS) (Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018; Vazquez-Roque et al., 2013) erhöht sich die Permeabilität zwischen den

Epithelzellen pathologisch und es gelangen mehr Substanzen (wie z.B. Proteinbruchstücke) in den Kreislauf als üblich. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass psychische Störungen ebenfalls Einfluss auf die Permeabilität des Darms haben können (Rudzki and Szulc, 2018). Sobald eine vorhandene Entzündung im Darm abflaut oder die Ursache beseitigt wird, erholt sich die Darmbarriere und die Permeabilität wird wieder hergestellt (Uhde et al., 2016). Belege über eine generelle Veranlagung für eine erhöhte Permeabilität, also eines „Leaky Gut“ Syndroms, konnten bisher nicht gefunden werden. „Leaky Gut“ ist eher als Symptom von Erkrankungen zu beschreiben (Bressan and Kramer, 2016; Leccioli et al., 2017; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 26).

#### **3.4.4 Exorphine**

Über die Sucht nach Getreide oder Milchprodukten wird schon seit einigen Jahrzehnten spekuliert. Insbesondere im Bereich der Paleo-Diät Befürworter berichten „ErnährungsexpertInnen“ von den süchtig und krank-machenden Bestandteilen aus Getreide und Milch. Bis heute sind pflanzliche (Gliadorphin aus Gliadin) und tierische Opioide (Casomorphin aus Casein) tatsächlich immer wieder Bestandteil von Untersuchungen. Dabei wird in Frage gestellt ob sie die Fähigkeit besitzen die Darmbarriere zu durchdringen. ForscherInnen sind hier aktuell geteilter Meinung. Exorphine können grundsätzlich nicht durch die Blut-Hirn Schranke kommen wenn die Darmbarriere intakt ist (Bressan and Kramer, 2016; Miner-Williams et al., 2014). Man weiß aber, dass zum Beispiel durch Stress, einem Reizdarmsyndrom, psychischen Erkrankungen oder entzündlichen Darmerkrankungen die Darmbarriere kurz- oder längerfristig durchlässiger werden kann (siehe Kapitel 3.4.3.1.). In Folge dessen können (ungewollt) Peptidbruchstücke wie Casein und Gliadin in den Kreislauf gelangen und pathologische Wirkungen entfalten (Rudzki and Szulc, 2018). Teile dieser Erkenntnisse basieren jedoch ausschließlich auf Tierversuchen oder Studien an Menschen mit kleiner Probandenzahl (Quigley, 2016; Söderholm and Perdue, 2001). Dohan, war seiner Zeit sehr aktiv in der Erforschung von ernährungsbedingten Faktoren der schizophrenen Symptomatik. Er vermutete, dass aufgrund einer erhöhten Darmdurchlässigkeit, Opioidpeptide aus Getreide und Milchprodukten an Opioidrezeptoren im Darm binden, ins Hirn gelangen und dort eine Verstärkung der psychotischen Symptome bewirken (Trivedi et al., 2014).

Daten über (erhöhte) Exorphin-Nachweise im Blut oder Urin von PatientInnen mit Schizophrenie wurden bereits seit den späten siebziger Jahren untersucht und erhoben. Aktuelle wissenschaftlich hochwertige Literatur ist bisher aber nur geringfügig vorhanden (Bressan and Kramer, 2016; Drysdale et al., 1982; Hole et al., 1979; Tveiten and Reichelt, 2012).

Die Theorie der „Sucht nach Getreide/ Milchprodukten“ beruht auf der Erkenntnis, dass einige Exorphine in der Lage sind an menschliche Opioid Rezeptoren (im Gastrointestinaltrakt und ZNS<sup>8</sup>) zu binden (Teschemacher, 2003). Sie sollen zudem T-Zellen aktivieren können und somit inflammatorische Prozesse in Gang setzen (Rudzki and Szulc, 2018; Vojdani et al., 2003). Severance et al vermuten ebenfalls eine Immunaktivierung durch Peptidbruchstücke. Es zeigen sich somit Parallelen zu der Wirkweise von ATI (Emily G Severance et al., 2015; Severance et al., 2016).

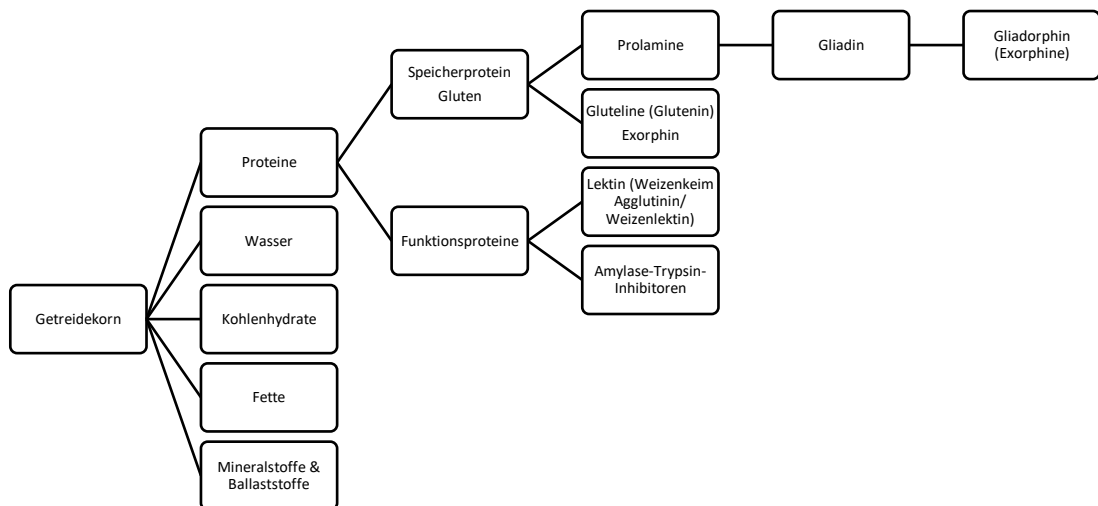
Fakt ist, dass sämtliche toxische oder bioaktive Produkte aus der Nahrung nur ins Gehirn gelangen können, wenn sie die Fähigkeit besitzen Epithel- und Endothelbarrieren sowie die Blut-Hirn Schranke, zu überwinden (Severance et al., 2016). Schizophrenie Erkrankte können eine gestörte Blut-Hirn Schranke und/ oder CSF<sup>9</sup>-Schranke haben. Dies zeigt warum bei PatientInnen mit der Diagnose Schizophrenie sowohl im Serum als auch in der Cerebrospinalflüssigkeit<sup>10</sup> IgG gegenüber Gliadin und Casein nachgewiesen werden konnten. Laut Severance et al könnte dies der Weg von Gliadin und Casein sein, eine pathologische Wirkung im Hirn zu bewirken (Emily G Severance et al., 2015). Als Auslöser für die Empfindlichkeit auf Opioide vermutet man prä- und postnatale Faktoren, eine genetische Disposition und oxidativen Stress. Ein Marker für oxidativen Stress ist zum Beispiel Glutathion (GSH) welcher in akuten psychotischen Phasen signifikant erniedrigt ist. GSH ist von großer Bedeutung bei der Reduzierung von oxidativen Stress (Javitt et al., 2009, p. 286; Pruijboom and de Punder, 2015; Trivedi et al., 2014; Yao et al., 2006). Es bedarf somit weiterer Forschung im Bereich der Proteinverdauung um die Zusammenhänge besser verstehen zu können.

---

<sup>8</sup> Zentralnervensystem

<sup>9</sup> Blut-Liquor Schranke

<sup>10</sup> Liquor cerebrospinalis, Cerebrospinalflüssigkeit, Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit



**Abbildung 3: Bestandteile Getreidekorn**

## 4 Immunologie

Aufgrund der enormen Vielfalt an allergischen oder chronisch entzündlichen Reaktionen ist es sowohl für ÄrztInnen als auch für PatientInnen häufig eine große Herausforderung die Ursache bestehender Probleme zu finden. Bei Schnupfen, Atembeschwerden oder Hautausschlägen ist die Ursachenforschung meist schneller und unkomplizierter als z.B. unspezifische Magen-Darm-Beschwerden, Reizbarkeit oder Kopfschmerzen. Wenn dann, nach einem diagnostischen Marathon der Betroffenen, die allergischen Test ebenso unauffällig sind, ist das vor allem für die Betroffenen ein herber Rückschlag (Schmidt and Schnitzer, 2018, p. 20). Im Folgenden ein paar grundlegende Informationen zum Immunsystem um die Verbindung zwischen Nahrungsbestandteilen und immunologischen Reaktionen zu knüpfen.

### 4.1 Immunsystem im Darm

Der Darm als Kommunikationsorgan zwischen Umwelt und Immunsystem spielt eine große Rolle, circa 80% der Abwehrzellen befinden sich in der Darmschleimhaut, somit ist er das größte Immunsystem in unserem Körper (Bischoff et al., 2009, p. 45; Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 168). Die immunologischen Prozesse die im Darm ablaufen sind weitreichend und noch immer nicht abschließend erforscht. Immunzellen und Botenstoffe (Zytokine) bleiben normalerweise immer im Gleichgewicht, wobei pro- und anti-inflammatorische Einflüsse ausgewogen sind und je nach Reiz reagieren (Schmidt

and Schnitzer, 2018, pp. 46–47). Die Schleimhaut des Darms ist durchlässig für lebensnotwendige Stoffe der Außenwelt, hat aber gleichermaßen die Aufgabe den Körper vor schädlichen Einflüssen zu schützen (Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, pp. 14–16).

## 4.2 Antigen-Antikörper-Komplex

Das Immunsystem wird nur dann aktiv, wenn es durch sogenannte Antigene stimuliert wird. Aufgenommene Antigene reizen das Immunsystem und können dadurch eine Immunantwort auslösen. Das Immunsystem reagiert darauf in zwei Phasen, **der Induktionsphase** und der **Abwehr- oder Effektorphase**. In der Induktionsphase werden Antikörper (Immunglobuline) und/ oder T-Lymphozyten gegen die jeweiligen Antigene gebildet, während in der Effektorphase die Antikörper versuchen, die schädliche Wirkung von Antigenen zu verhindern und diese zu eliminieren. Antigene sind aus verschiedenen Makromolekülen aufgebaut, den Epitopen. An ihnen befinden sich Strukturen die es ermöglichen, dass Antikörper oder T-Lymphozyten und Antigene einen Komplex bilden können: den Antigen-Antikörper-Komplex (Kaufmann, 2014).

## 4.3 Antikörper (Immunglobuline)

Antikörper sind Proteine (immunologisch aktive  $\gamma$ -Globuline) die auf bestimmte Stoffe im Körper Antigene bilden. Die Reaktion der Proteine wird durch B-Lymphozyten (Gedächtniszellen) ausgelöst. Diese produzieren selbst keine Antikörper vermehren sich aber nach erneutem Kontakt mit dem Erregerantigen und reifen anschließend zu Plasmazellen aus. Die Immunantwort wird dann durch antikörperproduzierende Plasmazellen bei dem zweiten Kontakt verstärkt (Kaufmann, 2014). Bis zum heutigen Zeitpunkt sind fünf humane Antikörperklassen bekannt: Immunglobuline E, D, A, G und M. Sie binden an die zugehörigen Pathogene und markieren sie. Das angeborene Immunsystem (z.B. Monozyten & Makrophagen) erkennt diese Pathogene und zerstört sie (Schmidt and Schnitzer, 2018, p. 51).

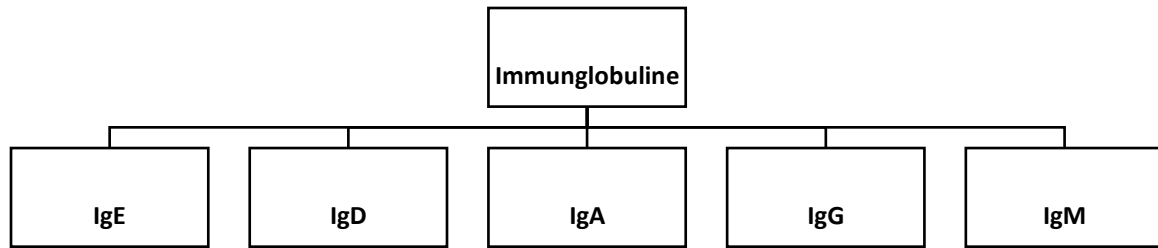


Abbildung 4: Gruppen der Immunglobuline

#### 4.4 Mikrobiom

Die Begriffe Mikrobiom oder Mikrobiota sind in den letzten Jahren zunehmend populärer geworden. Umgangssprachlich häufig auch Darmflora genannt, umfasst die Bezeichnung Mikrobiom die genetische Vielfalt aller Mikroorganismen die den Darm des Menschen und von Tieren besiedeln. Als Mikrobiota wird die Vielfalt der Mikroorganismen selbst bezeichnet. Zu dem gastrointestinalen Mikrobiom beziehungsweise Mikrobiota gehören Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten, wobei die Zusammensetzung je nach Darmabschnitt variiert (Stallmach et al., 2016, p. 2,66-67). Das menschliche Mikrobiom ist enorm komplex, vielschichtig und bisher nicht gänzlich erforscht. Neben der immunologischen Bedeutung ist das Mikrobiom unter anderem bei der Verdauung von Nährstoffen beteiligt und beeinflusst auch metabolische Funktionen, die über den Darm hinausgehen. Das Mikrobiom bezieht den Großteil seiner Energie aus Kohlenhydratquellen und lässt sich somit durch eine diätetische Intervention beeinflussen (Stallmach et al., 2016, p. 1–3,72). Eine Veränderung des Mikrobioms bei Kindern und Erwachsenen hat neben einer Veränderung des Immunsystems ebenso Auswirkungen auf die psychische Gesundheit (Berk et al., 2013; Molendijk et al., 2011) und das Körpergewicht des Menschen (Schlehe and Ussar, 2016). Die Zusammensetzung des Mikrobioms variiert stark und ist abhängig von Alter, Geschlecht und Ethnizität (Mörkl et al., 2017; Schlehe and Ussar, 2016).

Mikrobiologie und Neurowissenschaften sind zwei Felder die bisher wenig miteinander agiert haben. Schon im 19. Jahrhundert ging man davon aus, dass es bestimmte Toxine im Darm geben muss, die in die menschliche Psyche eingreifen können. Nach zahlreichen Fehlschlägen in Studien kam der Thematik aber bis zu Beginn des 21. Jahrhunderts keine größere Beachtung mehr zuteil (Stallmach et al., 2016, p. 246). Neuen Ruhm erlangte das Mikrobiom schließlich durch positive

Studienergebnisse mit Probiotika-Einnahme und einer Verhaltensänderung am Menschen. In einer Studie, die im Jahr 2016 publiziert wurde, zeigte sich eine deutlich verringertes Stress- und Angstempfinden sowie geringere Cortisolspiegel bei der Einnahme von Bifido<sup>11</sup> Mikroben. Zudem verbesserte sich die kognitive Leistung der ProbandInnen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Allen et al., 2016). Mittlerweile häufen sich derartige positive Studienergebnisse (Allen et al., 2016; Messaoudi et al., 2011; Mörkl et al., 2018). Die (Mikrobiom-) Darm-Hirn-Achse spielt bei der Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen eine entscheidende Rolle (Stallmach et al., 2016, pp. 252–254). Untersuchungen der letzten zehn Jahre zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Schizophrenie und der (Mikrobiom-) Darm-Hirn-Achse (Lv et al., 2017). Das Mikrobiom wird durch die tagtägliche Ernährung moduliert und ist ebenfalls in der Lage in den Neurotransmitterstoffwechsel einzugreifen (Mörkl et al., 2018). Eine verstärkte Expression am TLR kann Veränderungen des Mikrobioms begünstigen und zu einem Integritätsverlust führen. Die Folge wäre eine erniedrigte Darmbarriere, infolge der Permeabilitätsstörung und immunologische Reaktionen auf eindringende Fremdstoffen (Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 75; Stallmach et al., 2016, p. 140). Aufgrund der enormen Vielfalt des Mikrobioms und widersprüchlichen Studienergebnissen benötigt es künftig mehr doppelblinde, placebo-kontrollierte Interventionsstudien mit höherer Probandenzahl um die Effekte von z.B. Pro-, Prä-, und Postbiotika zu überprüfen. Insbesondere bei der Wirkung auf psychische Erkrankungen. Eine im Jahr 2015 publizierte Studie konnte nachweisen, dass das Mikrobiom im Rachen von Menschen die unter Schizophrenie leiden, im Vergleich zu gesunden Menschen, deutlich verändert ist und eine geringere Anzahl verschiedener Bakterienstämme enthält (Castro-Nallar et al., 2015). Alle bisher durchgeführten Versuche wurden entweder an Tieren oder kleineren Personengruppen getestet. Es sind somit künftig größere Fallzahl-Studien an Menschen notwendig, um die Effekte von Prä- und Probiotika-Gaben, vor allem langfristig, besser einschätzen zu können. Laut Wolf wäre es bald denkbar, ergänzend zu Sport und Medikamenten entsprechende probiotische Präparate bei der Therapie von Schizophrenie oder Depressionen einzusetzen (Wolf, 2016). Aus den Ergebnissen der letzten Jahre entstand der Begriff „Psychobiotika“ der

---

<sup>11</sup> Bifidobacterium longum 1714

zwischenzeitlich immer häufiger verwendet wird. Er setzt sich aus einem positiven Effekt für die Psyche und Probiotika zusammen (André Said, 2013; Hohmann-Jeddi, 2015).

## 5 Tests auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Um Unverträglichkeiten oder Allergien nachzuweisen wurden verschiedene Verfahren entwickelt auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Bei den (Nahrungsmittel-) Unverträglichkeiten wird zwischen immunologischen und nichtimmunologischen Unverträglichkeiten unterschieden. Toxische oder pharmakologische Reaktionen sind davon aber abzugrenzen (Biesalski and Adam, 2004). Allergien (Typ-I) auf diverse Nahrungsmittel werden durch erhöhte Immunglobulin E-Titer ermittelt und zählen zu den Sofortreaktionen, während Typ-III Nahrungsmittel-Allergien verzögert auftreten. Bei Typ-III Allergien bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex mit Immunglobulinen der Klasse G. Typ-II & IV Allergien haben in der Ernährung keine Bedeutung (Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 20). Nicht immunologisch nachweisbare Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind bis heute lediglich auf Basis von Ausschlussdiäten, Ernährungstagebüchern oder Provokationstest möglich. Ein spezielles Koloskopie Verfahren könnte zwar Reaktionen in den Darmepithelen zeigen, diese Methodik wäre aber für die Diagnostik zu aufwendig und kostspielig. Siehe Kapitel 6.2. (Fritscher-Ravens et al., 2014).

### 5.1 IgG-Test

Immunglobulin G nimmt mengenmäßig den Hauptanteil der Immunglobulin-Klassen im menschlichen Körper ein. Bei Allergien des *Typ IgG<sub>1-3</sub>* richten sich die Antikörper gegen lösliche Antigene. IgG<sub>1-3</sub> sind multivalent und ihre Antikörper sowie Antigene können an verschiedene Stellen binden. Eine Reaktion auf Lebensmittel ist ebenfalls möglich, dies ist aber nur unter der Voraussetzung des Integritätsverlusts möglich. Von einem Integritätsverlust wird gesprochen, wenn kurzfristig (z.B. Magen-Darm-Infekt) oder längerfristig eine Entzündungssituation vorliegt, die auch chronisch werden kann. Wie auch bei den Diskussionen bezüglich der Sinnhaftigkeit von IgG<sub>4</sub> Testverfahren wird ebenso bei den IgG<sub>1-3</sub> um die Relevanz von erhöhten Titer-Werten im Serum diskutiert. Während Befürworter die Sensibilisierung als

Nachweis eines Integritätsverlust betrachten, sehen Gegner hingegen eine normale Toleranzreaktion gegenüber dem Nahrungsmittelallergen (Schmidt and Schnitzer, 2017, p. 52–53;167).

Die IgG<sub>4</sub> „Allergie“-Tests erreichten innerhalb kürzester Zeit zweifelhaften Ruhm in den Medien. Der IgG<sub>4</sub> Test als Nachweis einer „Allergie“ gegen bestimmte Lebensmittel wurde in den letzten Jahren zunehmend populärer. ÄrztInnen, HeilpraktikerInnen sowie Labore bewerben sogenannte IgG<sub>4</sub>-Antikörpertests auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Die Kosten für so einen Test betragen circa 100 Euro für einen Selbsttest aus dem Internet, bis zu über 400 Euro, wenn sie in Arztpraxen durchgeführt werden. Der Verband der Allergologen betrachtet diese Verfahren jedoch kritisch. Labore und Fachgesellschaften diskutieren nach wie vor über Sinn und Unsinn dieser diagnostischen Methode. Die European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) kritisiert die serologischen Tests da sie keine Evidenz besitzen, kontrollierte Studien fehlen und die Ergebnisse die PatientInnen verunsichern (Kleine-Tebbe et al., 2009; Stapel et al., 2008). Die Allergiegesellschaften von Deutschland, der Schweiz und Österreich schließen sich der Meinung der EAACI an und kritisieren die Tests aufgrund folgenden Status Quo der Wissenschaft. Eine immunologische Reaktion auf Lebensmittel findet immer statt. Sie entspricht einer intakten Immunantwort auf aufgenommene Nahrungsallergene. Die nach Verzehr folgende Immunantwort befähigt jedoch nicht dazu, eine Aussage darüber zu machen, ob die getesteten Personen eine Unverträglichkeit gegen ein bestimmtes Lebensmittel haben oder nicht. Diättherapien ausschließlich aufgrund eines durchgeführten IgG-Antikörpertests in Erwähnung zu ziehen, ist grundsätzlich abzulehnen. Sie führen verunsicherte Verbraucher rasch zu einer extrem eingeschränkten beziehungsweise einseitigen Diät, wenn sie nicht über die eigentliche Aussagekraft eines solchen Test aufgeklärt werden. Folglich kann es zu Essstörungen und Mangelernährung bei den getesteten Personen kommen, abgesehen von den überflüssigen Kosten die dieser Test mit sich bringt (Kleine-Tebbe et al., 2005). Trotz der berechtigten Kritik ist der Einsatz dieses Testverfahrens nicht gänzlich kontraindiziert. Bei der Diagnostik von Zöliakie besitzt der Nachweis von IgG<sub>4</sub> eine gewisse klinische Spezifität und Sensitivität. Insbesondere im Fall eines IgA-Defizienz, die bei circa 6% der

Menschen vorliegt, ist es nötig die IgG<sub>4</sub> Antikörper mit zu bestimmen um eine Diagnose stellen zu können (Schmidt and Schnitzer, 2017; Stapel et al., 2008).

## 5.2 IgE-Test

Der Immunglobulin E (IgE) -Test ist validiert und wird seit Jahren bei der Diagnostik von Allergien angewendet. Er zeigt die Sensibilisierung gegenüber dem jeweiligen Allergen an. Von einer klinisch relevanten Allergie spricht man, wenn die allergischen Symptome mit IgE korrelieren. IgE funktioniert wie ein Antigenrezeptor und bewirkt die Ausschüttung von Mediatoren der anaphylaktischen Reaktion (Kleine-Tebbe and Jakob, 2015). Aufgrund dessen zählt das IgE auch als Träger der Sofortallergie (Kaufmann, 2014). Zur Abklärung der anstrengungsabhängigen (Weizen)-Anaphylaxie, nutzt man die dazugehörigen Proteinkomponenten (rTri a 19 und alpha-, beta-, gamma-) Gliadin für die Allergencharakterisierung von Weizenallergen Omega-5-Gliadin (Darsow and Biedermann, 2016). Immunglobulin E vermittelte Nahrungsmittelallergien werden in primäre und sekundäre Allergien eingeteilt. Sie können unterschiedlich schwer verlaufen. Primäre Nahrungsmittelallergien entstehen durch gastrointestinale Sensibilisierungen (überwiegend stabile Allergene) während sekundäre Nahrungsmittelallergien durch, zum Beispiel Pollenallergene, sensibilisiert werden. PatientInnen reagieren dann auch mit Kreuzallergien gegenüber strukturverwandten Allergene in diversen Lebensmitteln (Worm and Reese, 2015). Neben dem IgG und IgE-Test werden noch weitere Methoden zum Nachweis über Allergien oder Unverträglichkeiten angewandt.

Hierzu zählen:

- Pricktest
- Wasserstoffatemtest (zum Beispiel Lactose, Sorbit & Fructosemalabsorption)
- Provokationstest
- Auslassdiät
- Bluttest auf Antikörper gegen Gluten (in Kombination mit Gewebeproben)

## 6 Diagnostische Ansätze bei NZNWWS

Weder die Diagnose einer NZNWWS noch die Schizophrenie können bisher sicher durch einen Labortest bestimmt werden. Aufgrund derzeit mangelnder diagnostischer Möglichkeiten ist die Diagnose der NZNWWS bisher ausschließlich über eine Auslassdiät und Ausschlussverfahren, von anderen Unverträglichkeiten oder Allergien, möglich. Wie bei der NZNWWS wird auch die Diagnose der Schizophrenie durch eine ausführliche Anamnese und zusätzlich unter Ausschluss anderer Erkrankungen, gestellt. Im Gegensatz zur NZNWWS sind bei der Schizophrenie jedoch Diagnosekriterien nach ICD 10 vorhanden.

Die Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) empfiehlt eine sorgfältige Differenzialdiagnostik, bestehend aus Anamnese, Ernährungstagebuch, Symptomtagebuch, allergische Diagnostik und Ausschluss von anderen Erkrankungen (Reese, 2018). Für die Diagnose der NZNWWS gilt es außerdem zu berücksichtigen, dass nicht speziell Gluten der Auslöser ist. Es muss von multi-faktoriellen Ursachen ausgegangen werden die dementsprechend abgeklärt werden müssen (Biesiekierski et al., 2013; Elli et al., 2016; Junker et al., 2012). Insbesondere das Dr. Schär Unternehmen zeigt sich sehr ehrgeizig, investiert und sponsert viele Studien im Bereich NZNWWS. Die Problematik bisher durchgeführter Studien war insbesondere der hohe Anteil von möglichen Verzerrungen durch die sichtbar veränderte Kost, unterschiedlich hohen Gluten-Dosierung und unterschiedlicher Diät-Dauer (Reese, 2018). Im Herbst 2014 setzte sich ein Gremium aus internationalen ExpertInnen zusammen um etwas mehr Klarheit in die noch recht unerforschte Sensitivität zu bringen. Sie entwickelten ein Frage- und Testmodell (siehe Abbildung 5 & 6) für PatientInnen mit Verdacht auf eine NZNWWS. Daraus entstand der Begriff „Salerno-Kriterien“ welche künftig helfen sollen, Studien und Tests strukturierter durchzuführen (Catassi et al., 2015; Catassi and Ullrich, 2016). Die entwickelten Salerno-Kriterien sind ein Diagnose-Protokoll und setzen sich aus einem Symptomfragebogen, einer glutenfreien + glutenhaltigen Diät und einer Überwachung der Laborparameter zusammen.

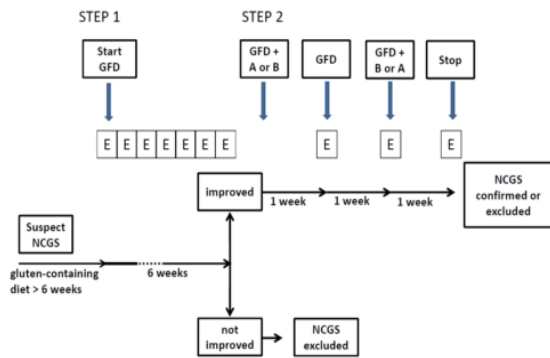


Figure 2. The flow diagram of the NCGS diagnostic process. GFD = gluten-free diet; A = product A (gluten or placebo); B = product B (placebo or gluten); E = evaluation (questionnaire). The evaluation is performed weekly during Step 1 and daily during Step 2.

Table 2. Questionnaire used for Step 1 evaluation (the same items are evaluated during Step 2).

Intestinal Symptoms	Baseline	1 Week	2 Week	3 Week	4 Week	5 Week	6 Week
Abdominal pain or discomfort							
Bloating							
Heartburn							
Acid regurgitation							
Bloating							
Nausea and vomiting							
Borborygmus							
Abdominal distension							
Eructation							
Increased flatus							
Decreased passage of stools							
Increased passage of stools							
Loose stools							
Hard stools							
Urgent need for defecation							
Feeling of incomplete evacuation							
Extra-intestinal symptoms							
Dermatitis							
Headache							
Foggy mind							
Fatigue							
Numbness of the limbs							
Joint/muscle pains							
Fainting							
Oral/tongue lesions							
Other (specify)							

Abbildung 5: zeigt die empfohlene Vorgehensweise bei der Studie; (Catassi et al., 2015)

Abbildung 6: zeigt den Symptomfragebogen für StudienteilnehmerInnen; (Catassi et al., 2015)

## 6.1 Glutenfreie Ernährung

Der noch immer grundlegendste Teil einer NZNWWs Therapie ist die Durchführung einer glutenfreien (und somit ATI-armen) Diät. Um den Effekt der glutenfreien Diät zu überprüfen wurden PatientInnen mit NZNWWs in doppelblinden Studien bereits mehrfach untersucht (Biesiekierski et al., 2011; Carroccio et al., 2012). In den Studien kam man jeweils zu ähnlichen Ergebnissen. Eine glutenfreie Diät reduzierte die Symptomatik bei 68% der TeilnehmerInnen. Im Gegenzug zeigten die TeilnehmerInnen der Placebo-kontrollierten Gruppe aber ebenso eine Reduktion der Symptome von 40%. Nach Wiederaufnahme einer glutenhaltigen Ernährung verschlechterten sich die intestinalen und extraintestinalen Symptome wieder bei den TeilnehmerInnen (Volta et al., 2013). Die Durchführung der Studien wurde aber aufgrund verschiedener, uneinheitlicher Studiendesigns und dem Verdacht auf einen hohen Anteil von Placebo-Effekten kritisiert (Reese, 2018). Die von Elli durchgeführte Studie (ähnlich der empfohlenen Salerno-Kriterien) verwendete gefüllte Kapseln die äußerlich weder von ProbandInnen noch von den behandelnden MedizinerInnen zu unterscheiden waren um diese Problematik zu umgehen. Bei Wiederaufnahme von glutenhaltiger Nahrung, der eine glutenfreie Karenz vorausgegangen war, reagierten 14% der TeilnehmerInnen mit einer symptomatischen Verschlechterung. Einige ProbandInnen (14) reagierten mit Symptomen auf die glutenfreie Kost, während 28 auf die glutenhaltige Kost ansprachen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass jene 14 PatientInnen auf

andere Stoffe wie FODMAPS oder ATI reagierten (Elli et al., 2016). Zusammengefasst in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptome unter Einhaltung einer glutenfreier Ernährung bei NZNWWS (Lionetti et al., 2017). Zukünftige Studien sollten dementsprechend unter Berücksichtigung der Salerno-Kriterien durchgeführt werden.

## **6.2 Konfokale Laser-Endomikroskopie**

In einem aufwendigen Endoskopie Verfahren (konfokale Laser-Endomikroskopie) gelang es der Gastroenterologin Annette Fritscher-Ravens im Jahr 2014 minimale Reaktionen der Darmschleimhaut durch klassische Nahrungsmittelallergene nachzuweisen. Bei genauerer Betrachtung von PatientInnen mit bereits diagnostiziertem Reizdarmsyndrom und einer zusätzlich vermuteten Nahrungsmittelunverträglichkeit, zeigte sich bei 22 von 36 ProbandInnen eine Reaktion auf diverse Nahrungsmittelallergene auf der Darmschleimhaut. Bei der NZNWWS können die Reaktionen auf Nahrungsmittel innerhalb von Stunden bis Tagen auftreten. Mit zu Hilfenahme dieses Verfahrens erkennt man Reaktionen auf beispielsweise Weizen sofort. Die Darmzotten sind unter der speziellen Endoskopie klar erkennbar. Durch die Zugabe von Kontrastmittel waren die Reaktionen auf diverse Allergene deutlich sichtbar, obwohl im Blut selbst keine Reaktion nachweisbar war. Das Verfahren ist jedoch sehr aufwendig und die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten hierfür derzeit nicht, Schuppan versucht darum aktuell einen Serummarker ausfindig zu machen (Fritscher-Ravens et al., 2014; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 106)

## **6.3 Zonulin**

Zonulin wurde erstmals im Jahr 2000 von Fasano beschrieben (Fasano et al., 2000). Das Protein wird vom Darmepithel ausgeschüttet und reguliert im Prinzip die „Tight junctions“. Bei Schädigung von Epithelzellen im Darm wird Zonulin frei, bindet an spezifische Rezeptoren und ist dann in Folge biochemischer Prozesse auch im Blut messbar. Bei einigen Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Typ 1 Diabetes, multipler Sklerose & Diabetes wurden bereits nachweisbar hohe Zonulinlevel beschrieben (Fasano, 2010; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018). Zu einem Anstieg von Zonulin kommt es, nach Aussage von ForscherInnen, unter anderem durch die Aufnahme von Gliadin. Gliadin reagiert an den Epithelzellen und regt

somit die Öffnung der Tight junctions an. In Folge dessen kann, laut den Autoren, zu längerfristigen intestinalen Barriere-Störungen kommen (Schmidt and Schnitzer, 2018, pp. 143–144). Diverse Labore bieten als „Nachweis“ des „leaky gut“ Syndroms, Zonulin Tests als Serummarker für alle an. Die Hypothese einiger ForscherInnen ist, dass der therapeutische Verlauf von Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Resorptionsstörungen mithilfe des Zonulinspiegel bestimmt werden können. Zonulin als generellen Marker für die Bestimmung der Darmdurchlässigkeit einzusetzen ist bisher umstritten und basiert weitestgehend auf Spekulationen. Es gibt aktuell nur wenig Daten und auch die GKV (Interessenvertretung der gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen in Deutschland) übernimmt die Kosten für die Serumspiegel Messung nicht (Kerschner and Christof, 2017; Quigley, 2016).

#### **6.4 Claudin-4**

Tight junctions (Zonula occludens) bilden die Barriere zwischen Epithelzellen, sind aber auch für parazelluläre Permeabilität zuständig. Sie bestehen aus vier verschiedenen Proteinfamilien, dazu zählen auch die Claudine (Schmidt et al., 2010, pp. 39–40). Claudine sind Proteine sowie Bestandteile der „Tight junctions“ und haben zum Teil gegensätzliche Funktionen. Zum einen verschließen sie die Epithelien und Zellzwischenräume, zum anderen regulieren sie den Durchfluss von Stoffen (Schmidt et al., 2010, pp. 39–40). In einer Studie an NZNWWS PatientInnen zeigte sich eine stärkere Expression von Claudin-4 als zum Beispiel bei der Zöliakie. Je stärker die Expression von Claudin-4 ist, umso geringer die Permeabilität und höher die Barrierefunktion (Sapone et al., 2011). Sapones Theorie konnte jedoch in darauffolgenden Studien nicht bestätigt werden. Biesiekierski und andere ForscherInnen fanden keinen Unterschied in der intestinalen Permeabilität in Verbindung mit NZNWWS und einer glutenhaltigen- oder freien Diät (Biesiekierski et al., 2011).

#### **6.5 Träger der HLA-DQ2/ HLA-DQ8 Genvariante**

Bei ZöliakiepatientInnen liegt zu 99% ein Defekt an mindestens einem oder beiden Genen vor. Haben die Betroffenen keinen Gendefekt kann eine Zöliakie ausgeschlossen werden. Den Defekt zu besitzen bedeutet aber noch kein Nachweis der Zöliakie (Volta et al., 2013). Die HLA-Bestimmung wird dementsprechend nur bei unklarem Schleimhautbefund und Verdacht auf Zöliakie vorgenommen

(Riemann, 2007, p. 665). Die für die Diagnostik einer Zöliakie notwendigen Gendefekte an HLA-DQ2 & DQ8 spielen als Nachweis der NZNWWS bisher keine Rolle, sie kommen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (NZNWWS 46% versus gesunde Population 30%) ähnlich häufig vor (Vazquez-Roque et al., 2013). Die Genvariante in sich zu tragen hat neueren Erkenntnissen zufolge aber Auswirkungen auf die Darmpermeabilität bei den Betroffenen. Verglichen mit der gesunden Bevölkerung fanden Vazquez-Roque et al heraus, dass NZNWWS PatientInnen mit Träger von HLA DQ2 & DQ8 durchaus eine erhöhte Permeabilität vorweisen können (Vazquez-Roque et al., 2013). Der Unterschied ist zwar nur gering, kann aber künftigen Studien als wichtige Komponente berücksichtigt werden. Zudem zeigte sich bei NZNWWS PatientInnen mit Träger der HLA-Variante ein besseres Ansprechen auf eine glutenfreie Diät (Makharia et al., 2015). Reizdarm PatientInnen mit Typ D<sup>12</sup> und Träger der HLA-DQ2 und/ oder -DQ8 Genvarianten zeigten in Studien ebenfalls eine verstärkte Sensitivität gegenüber Getreide (Makharia et al., 2015; Vazquez-Roque et al., 2013). Welche Gen-Komponenten letzten Endes für die Permeabilität des Darms ausschlaggebend sind muss in künftigen Studien untersucht werden (Biesiekierski et al., 2011; Vazquez-Roque et al., 2013).

In einer doppelblinden randomisierten placebo-kontrollierten Studie (GLUTOX) mit ProbandInnen der Diagnose Reizdarm zeigten sich unter einer glutenfreien Ernährung deutliche Verbesserung der Symptome und eine sofortige Verschlechterung bei Wiederaufnahme einer glutenhaltigen Ernährung. Dies zeigt, dass sich auch unter den Reizdarm PatientInnen ein gewisser Anteil von PatientInnen mit einer eigentlichen NZNWWS (und anderen Unverträglichkeiten gegenüber ATI oder FODMAPS) befindet, wie sich auch bei der Studie von Fritscher-Ravens zeigte (Elli et al., 2016; Fritscher-Ravens et al., 2014). In einer Studie soll derzeit überprüft werden, wie hoch der Anteil von NZNWWS-Betroffenen unter bereits diagnostiziertem Reizdarmsyndrom ist ("DRKS -Deutsches Register Klinischer Studien," 2016, "ICTRP Search Portal," 2016).

---

<sup>12</sup> Reizdarm Typ mit überwiegend Diarrhoe

## 6.6 FABP2 & sCD14 Marker

Neben Zonulin, und Claudin-4 wurden im Jahr 2016 weitere mögliche Marker für eine Zellschädigung und Aktivierung des Immunsystems bei der NZNWWS entdeckt (Uhde et al., 2016). Die Studie von Uhde et al beschäftigte sich mit den pathogenen Mechanismen der NZNWWS und Zöliakie. Sie verglich die Seren von ProbandInnen die unter einer Zöliakie oder NZNWWS litten, mit denen von gesunden ProbandInnen. Die Auswahl der NZNWWS ProbandInnen erfolgte hierbei unter Berücksichtigung der Salerno Kriterien (Catassi et al., 2015).

**Tabelle 2: Marker für Zellschädigung**

FABP2	Marker für Schäden an Epithelzellen
LBS	Bindungsprotein von LPS, Antagonist von TLR4
sCD14	Aktivator für LPS
Flagellin (H-Antigen)	Bakterielles Protein, stimuliert TLR & löst Immunreaktion aus

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Erhöhung der FABP2 (fatty acid-binding protein-2) Marker ( $p < 0.0001$ ), dem LBS (LPS-binding Protein) sowie dem Glykoprotein sCD14 bei ProbandInnen der NZNWWS Gruppe. FABP2 zeigt Schädigungen der Epithelzellen im Darm an und verstärkte die Hinweise darauf, dass die Permeabilität im Darm auch bei NZNWWS erhöht ist (Leccioli et al., 2017; Uhde et al., 2016). Außerdem zeigten sich erhöhte Werte von Flagellin. Flagellin (auch H-Antigen) ist ein bakterielles Protein, wird es von Toll-like-Rezeptoren (TLR5) erkannt kommt es zu einer unspezifischen Immunreaktion (Behrends, 2010, p. 193). Interessanterweise zeigten sich bei der Zöliakie weder erhöhte sCD14 noch LBS Werte.

Uhde konnte mit diesen Ergebnissen beweisen, dass die NZNWWS durchaus mit einer durchlässigen Epithelbarriere einhergehen kann und in Folge dessen eine systemische Immunantwort und inflammatorische Prozesse initiiert werden. Um die Ergebnisse der Studie zu bestätigen wurden 20 der NZNWWS ProbandInnen auf eine Auslassdiät gesetzt. Nach sechsmonatiger Diät reduzierten sich sämtliche, zuvor noch erhöhte Werte, bei den ProbandInnen. Die Ergebnisse von Uhde werden

als wichtiger Schritt in Richtung Entwicklung von Diagnosemarkern gesehen. Hollon und Barbaro zeigten bereits, dass die intestinale Permeabilität bei Menschen mit NZNWWS (zeitlich begrenzt) gesteigert ist, Uhdes Ergebnisse bestätigten dies nun (Hollon et al., 2015; Leccioli et al., 2017; Uhde et al., 2016). Aufgrund der bisher widersprüchlichen Ergebnisse von Untersuchungen zur Darmpermeabilität bei NZNWWS muss von bidirektionalen und multifaktoriellen Zusammenhängen ausgegangen werden. In künftigen Studien sollte zudem auch die Möglichkeit der Beteiligung von Genvarianten in Bezug zur Permeabilität (siehe Kapitel 6.4.) einbezogen werden (Vazquez-Roque et al., 2013)

## **6.7 Anti-Gliadin-Antikörper**

Verschiedene Studien, vor allem der letzten vier Jahre zeigten deutlich, dass gewisse Antikörper im Blut von NZNWWS PatientInnen nach der Aufnahme von Getreide signifikant erhöht sind. Native Gliadin-Antikörper können immerhin bei der Hälfte der PatientInnen nachgewiesen werden (Caio et al., 2014; Volta et al., 2012). Obwohl eine Erhöhung von IgG-AGA bereits mehrfach nachgewiesen werden konnte, ist aufgrund der geringen Spezifität & Sensitivität des IgG-Test die Aussagekraft zu gering (siehe Kapitel 5.1.) um ihn als serologischen Marker verwenden zu können (Catassi, 2015; Volta et al., 2012). Erhöhte AGA-Werte finden sich ebenfalls bei Autoimmunlebererkrankungen, Reizdarmsyndrom und Bindegewebserkrankungen auf (Volta et al., 2010).

Caio konnte nachweisen, dass die Mehrheit der NZNWWS PatientInnen (93,2%) nach sechs Monaten glutenfreier Diät keine Anti-Gliadin-Antikörper der Klasse IgG mehr im Blut haben. Im Gegensatz dazu zeigten 40% der ZöliakiepatientInnen weiterhin die Persistenz dieser Antikörper, auch nach einer glutenfreien Diät. Das legt den Verdacht nahe, dass NZNWWS-PatientInnen im Gegensatz zu Zöliakie-PatientInnen kein „immunologisches Gedächtnis“ haben (Caio et al., 2014; Volta et al., 2013). Obwohl der AGA-Nachweis als nicht valide gilt, kann er jedoch als Hinweis auf eine Sensitivität berücksichtigt werden und die Compliance einer glutenfreien Diät überprüfen (Caio et al., 2014).

## **7 Schwerpunkte bei Studien an psychisch kranken PatientInnen**

### **7.1 Historische Entwicklung in der medizinischen Forschung**

Obwohl bereits seit den 1950er Jahren ein reges Interesse herrscht Zusammenhänge zu erforschen ist es bis heute noch nicht gelungen eindeutige Schlüsse zu ziehen. Erst aufgrund des aktuell starken Interesses am Darmmikrobiom und den damit assoziierten neu entdeckten Biomarkern reifte die Erkenntnis, dass das Immunsystem, der Darm und das Hirn eng miteinander verbunden sind. Es konnten vermehrt Hypothesen auf Zusammenhänge zwischen der Ernährung und dem Auftreten von Psychosen, die schon Dohan aufstellte (Lachance and McKenzie, 2014), besser begründet werden (Emily G. Severance et al., 2015).

### **7.2 Schwerpunkt Studienpopulation**

Bisher durchgeführte Studien unterlagen immer einigen Limitationen aufgrund der Patientenpopulation. Im Folgenden ein paar Beispiele der Schwierigkeiten bei der Durchführung von Studien an Schizophrenie-kranken ProbandInnen:

- Krankheitsverlauf Schizophrenie (Akutphase & Remissionsphase)
- Aufenthaltsort (Stationär/ Ambulant)
- Krankheitsdauer (kürzlich erkrankt/ mehrere Jahre)
- Medikation (cholinerge Nebenwirkungen)
- Symptomatik (Ein/ Ausschlusskriterien)
- Ursache (Exogen/ Endogen)
- Diagnostik & Screeningverfahren (Entwicklung der letzten 100 Jahre)
- gastrointestinale Probleme (Nebenwirkung oder Sensitivität)
- Biomarker (Bekannt/ Unbekannt)
- Methodik

Unterschiedlich andauernde und verlaufende Krankheitsdauer, die Gabe antipsychotischer Medikamente, unterschiedliche Screeningverfahren, gastrointestinale Symptome oder Diäten der ProbandInnen bringen gewisse

Verzerrungen. Außerdem veränderten sich die diagnostischen Kriterien für Schizophrenie in den letzten Jahrzehnten. Während einige Studien ausschließlich mit stationären ProbandInnen durchgeführt wurden, werden mittlerweile stationär und ambulant behandelte ProbandInnen in Studien einbezogen. Ein weiterer Aspekt der berücksichtigt werden muss ist, dass sich die Labormethoden und relevante Biomarker in den letzten 100 Jahren stetig veränderten und erweitert werden konnten. Seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurden zwar immer wieder Zusammenhänge zwischen der Zöliakie oder Getreideunverträglichkeit und Schizophrenie untersucht, aber nicht alle Studien konnten die gleichen Labormarker anwenden (Cooper et al., 1980; Simell, 2010).

Willem Dicke (niederländischer Kinderarzt) war der erste Mediziner, der den Auslöser der Zöliakie im Jahr 1950 erkannte und mit Getreide in Verbindung bringen konnte. Zuvor wusste man zwar, dass ein Bestandteil der Nahrung Auslöser sein musste, konnte aber nicht erkennen was es war (Simell, 2010). Den ersten serologischen Marker für den Nachweis der Zöliakie entdeckte Berger im Jahr 1958, es war AGA. Es vergingen jedoch noch einige Jahre und Studien bis der AGA-Nachweis in der gängigen diagnostischen Praxis eingesetzt wurde (Simell, 2010). Die NZNWWS war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt. Erst gegen Ende der 1970er Jahre stellten Forscher und Forscherinnen Versuche an zu klären warum PatientInnen ohne diagnostizierbare Zöliakie weiterhin unter den teils typischen Beschwerden einer Zöliakie litten (Cooper et al., 1980). PatientInnen mit eventuell vorliegender NZNWWS wurden somit in Studien, die Zusammenhänge zwischen Getreideunverträglichkeiten und Schizophrenie suchten, gar nicht mit einbezogen. Diese beteiligten Faktoren erklären die, zum Teil widersprüchlichen, Ergebnisse bisheriger Studien.

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die verschiedenen Studiendesigns. In Studien werden zum Beispiel häufiger PatientInnen mit intestinalen Faktoren aufgenommen, seltener mit extraintestinalen Faktoren. Zudem unterscheiden sich viele Studien in ihren jeweiligen Diäten bei der Glutenbelastung (zwischen 4g und 52g) und mit variierenden Studiendauer. Die Ergebnisse der Meta-Analyse legen dar, dass Studien die ProbandInnen nach Salerno Kriterien einschlossen, repräsentativere Ergebnisse brachten. Die signifikanten Ergebnisse zeigen, dass solange keine

diagnostischen Biomarker verfügbar sind, die Diagnostik von NZNWS nur mithilfe der Salerno-Kriterien gute Ergebnisse erzielen. Lionetti wies ebenfalls darauf hin, dass noch nie zuvor die ATI-Aktivität in Getreide bei Glutenbelastungs-Studien untersucht bzw. berücksichtigt wurde und empfahl dies in künftigen Studien zu berücksichtigen (Lionetti et al., 2017).

### **7.3 Psychopharmaka**

Es ist grundsätzlich schwierig zu unterscheiden ob die gastrointestinalen Symptome daher stammen, dass diese generell eine häufige Begleiterscheinung der Schizophrenie sind oder ob sie durch eine einseitige beziehungsweise ungesunde Ernährung oder Medikamenteneinnahme hervorgerufen werden (Severance et al., 2016). Ein weiterer Aspekt der berücksichtigt werden muss ist, dass die Einnahme von Psychopharmaka, insbesondere im Frühstadium der Erkrankung, vermutlich einen positiven Einfluss auf die Immunreaktion nimmt und inflammatorische Prozesse im Körper verringert. Laut Keri (Kéri et al., 2017) zeigte sich bei ProbandInnen mit einer akuten Psychose ohne vorherige medikamentöse Behandlung deutlich höhere TLR-Expressionen im Vergleich zu ProbandInnen die bereits Psychopharmaka (z.B. Olanzapin) erhielten. Zudem zeigten sich bei PatientInnen ohne Medikamenteneinnahme mehr kognitive Defizite. Eine TLR-4 Expression spiegelt unter anderem auch Stressreaktionen im Körper wieder, die zum Beispiel mithilfe kognitiver Verhaltenstherapie gesenkt werden können (Kéri et al., 2017).

Schon in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass bei PatientInnen in akuten Psychosen, Darm-Entzündungen nachgewiesen wurden noch bevor jene medikamentös eingestellt werden konnten. Die entzündlichen Prozesse wurden mit Hilfe eines Markers (ASCA) erfasst, der eigentlich für die Diagnostik von CED (chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) eingesetzt wird (Burg, 2002; Vilsmaier, 2006). Die Bestimmung von ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) Antikörpern bei Schizophreniekranken zeigte, dass die Werte im Frühstadium der Erkrankung besonders hoch waren. Psychopharmaka beeinflussen somit zwar den weiteren Verlauf aufgrund ihrer Nebenwirkungen, haben aber keinen ursächlichen Einfluss auf die hohen Entzündungsreaktionen im Körper, da diese vermutlich schon vor der Einnahme von Medikamenten vorhanden

sind (Severance et al., 2016, 2012). Gewisse Psychopharmaka scheinen im Gegenteil sogar eine Reduzierung der Inflammation zu initiieren.

Durch die Gabe von Antipsychotika, wie zum Beispiel Clozapin, können beispielsweise anticholinerge Nebenwirkungen jedoch gastrointestinale Probleme bei den PatientInnen begünstigen. Der Darm hat zahlreiche Neurotransmitter-Rezeptoren. Darunter zum Beispiel Dopamin-, Serotonin- und noradrenerge Rezeptoren. Durch Blockierung von Serotoninrezeptoren wird unter anderem die Darmmotilität der Patientin bzw. des Patienten empfindlich gestört (Emily G. Severance et al., 2015). Befragte man PatientInnen die unter Schizophrenie leiden, speziell nach ihren spezifischen Beschwerden kam man zu dem Ergebnis, dass ungefähr 17-19% unter Reizdarm-typischen Symptomen litten, diese aber vor der gezielten Befragung nicht äußerten (Fadgyas-Stanculete et al., 2014; Garakani et al., 2003; Gupta et al., 1997). Das Komorbiditäten zwischen gastrointestinalen Beschwerden und psychischen Problemen bestehen, zeigte sich bereits beim Reizdarm. Psychische Erkrankungen wie zum Beispiel Angststörungen und Depressionen sind ein häufiger Begleiter des Reizdarmsyndroms (Fadgyas-Stanculete et al., 2014; Emily G. Severance et al., 2015; Vu et al., 2014). Auch bei der Schizophrenie zeigen sich Parallelen. Studien der Vergangenheit zeigten, dass vor allem im frühen Stadium der Schizophrenie, gastrointestinale Störungen ebenfalls häufig sind. Aus diesen Gründen empfiehlt sich eine begleitende Darmunterstützende Therapie. Während die Gabe von Medikamenten zur Behandlung psychiatrischer Symptome gut überwacht wird, werden die Nebenwirkungen der Medikamente häufig unzureichend diskutiert und behandelt, was auch die Compliance der PatientInnen beeinflusst (Dickerson et al., 2014; Emily G. Severance et al., 2015).

## **8 Bisher untersuchte Zusammenhänge zwischen Getreidekonsum & Psychosen**

Eine dänische Studie die Zusammenhänge zwischen Zöliakie und dem Vorkommen von Schizophrenie untersuchte, zeigte ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko an Schizophrenie zu erkranken (Campbell, 2004). Die Ergebnisse wurden aber aufgrund ihrer Auswertungsmethode kritisiert (an Schizophrenie erkrankte Eltern wurden miteingeschlossen) und konnten in nachfolgenden Studien nicht bestätigt

werden. Nach Ausschluss von Elternteilen mit der Diagnose Schizophrenie, war das Risiko mit einer Zöliakie an Schizophrenie zu erkranken ähnlich dem von gesunden Menschen ohne Zöliakie (Campbell, 2004; Liester and Liester, 2017). Inwiefern nun tatsächlich eine Zöliakie oder Bestandteile von Getreide psychotische Symptome verstärken oder beeinflussen können, muss weiter untersucht werden.

Seit längerem ist zudem bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen psychischen Belastungen und Immunreaktionen geben muss. Starke Belastungen, wie andauernder Stress, führen zu Veränderungen des Immunsystems und schwächen die Abwehrkräfte. Man geht aber davon aus, dass exogene Faktoren durch eine genetische Prädisposition, den körpereigenen Schutz außer Kraft setzen können und somit T-Zellen aktiviert werden (Klein, 2015).

## **8.1 Erhöhte Antikörper bei PatientInnen mit der Diagnose Schizophrenie**

Bei PatientInnen mit der Diagnose Schizophrenie zeigen sich erhöhte **Gliadin-, tTG** (Gewebs-Transglutaminase), **AGA IgG & IgA-Antikörper** (Caio et al., 2014; Cascella et al., 2011; Dickerson et al., 2017; Eaton et al., 2006; Jackson et al., 2014; Lachance and McKenzie, 2014). Bei der Auswertung von Blutproben aus der CATIE Studie zeigten sich ebenfalls vermehrt Konzentrationen von **anti-tTG-Antikörpern** und **IgG AGA**, diese waren aber Endomysium-negativ (IgG & IgG) (Cascella et al., 2011; Catassi et al., 2012). Die Werte deuten darauf hin, dass diese PatientInnen Antikörper aufgrund einer Neuroinflammation zeigen. Die mit Schizophrenie assoziierten hohen Werte von AGA sowie tTG-Antikörpern konnten auch schon mehrfach in anderen Studien nachgewiesen werden (Dickerson et al., 2010).

Cascella et al. untersuchte die Seren von 1401 TeilnehmerInnen der CATIE Studie<sup>13</sup> und verglich diese mit den Laborwerten einer Kontrollgruppe. Die **IgA-AGA** (Anti-Gliadin Antikörper) waren bei den PatientInnen mit 23,1% signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 3,1%. Die **tTG** (Transglutaminase Antikörper) waren ebenfalls mit 5,4% signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit 0,80%. (Cascella et al., 2011).

---

<sup>13</sup> CATIE Studie: Neuroleptikavergleich in einer großen randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie an 1432 ProbandInnen mit der Diagnose Schizophrenie

**Table 1.** Assays on Subjects From CATIE Trials and Comparison Samples

	tTG Antibodies		IgA-Antigliadin Antibodies	
	CATIE (N = 1401)	Comparison, (N = 900)	CATIE, (N = 1401)	Comparison, (N = 900)
Total positive <sup>a</sup> (medium plus high)	76 (5.4%)	7 (0.80%)	323 (23.1%)	28 (3.1%)
Low	1325 (94.6%)	893 (99.2%)	1078 (76.9%)	872 (96.9%)
Medium	55 (3.9%) <sup>b</sup>	7 (0.80%) <sup>b</sup>	155 (11.1%) <sup>c</sup>	16 (1.8%) <sup>c</sup>
High	21 (1.5%) <sup>b</sup>	0 <sup>d</sup>	168 (12.0%) <sup>c</sup>	12 (1.3%) <sup>c</sup>
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

**Abbildung 7:** (Cascella et al., 2011)

In der Meta-Analyse von Lachane und McKenzie wurden sämtliche Studien von 1946 bis 2013 erhoben und ebenfalls Zusammenhänge zwischen Antikörpern und Schizophrenie untersucht. In der Analyse konnten fünf nahrungsspezifische Antikörper mit Schizophrenie in Verbindung gebracht werden: **Anti IgG, AGA (Gliadin unspecified Isotype), Anti IgA, Anti TTG2 IgA, und Anti Wheat**. Keine Verbindung konnte hingegen bei EMA IgA, TTG2 IgG, DGP IgG und Anti Gluten nachgewiesen werden (Lachance and McKenzie, 2014).

Tabelle 3: erhobene Antikörper in der Lachance et. al Studie

Antikörper		Bedeutung/ Funktion
Anti-IgG	Immunglobulin G	Immunantwort, Bildung Antikörper gegen Viren, Bakterien
Anti-Gliadin	Anti-Gliadin Antikörper (AGA) Immunglobulin A & G	Diagnostik & Überwachung Diät (IgA fällt nach mehrmonatiger Diät ab, IgG persistiert länger)
Anti-IgA	Immunglobulin A	Hauptsächlich in externen Körperflüssigkeiten, Abwehr Krankheitserreger, Schutz Mukosa
Anti-tTG2 IgA	Anti-Tissue-Transglutaminase (Endomysium-Antikörper) Immunglobulin A	Diagnostik von Zöliakie
Anti-Weizen IgE	Immunglobulin E	Diagnostik Weizenallergie (Soforttyp)
<b>Kein Nachweis</b>		
Anti-EMA-IgA	Anti Endomysium-Antikörper Immunglobulin A	Antikörper gegen EMA sind gegen Gewebetransglutaminase gerichtet, Bildung erfolgt durch Aufnahme von Gluten bei gen. Disposition, Diagnostik Zöliakie, Überwachung Diät
Anti-tTG2-IgG	Anti-Tissue-Transglutaminase (Endomysium-Antikörper) Immunglobulin G	Diagnostik Zöliakie u.a. bei IgA-Defizienz
Anti-DGP IgG	Antikörper deamidierte Gliadin-Peptide Immunglobulin G	Diagnostik Zöliakie (geringer Nutzen)
Anti-Gluten IgE	Immunglobulin E	Diagnostik Weizenallergie (Soforttyp)
		(Baas, 2014; Caspary and Holtmeier, 1999; Charité & Vivantes, n.d.; Deutsche-Zöliakie-Gesellschaft e.V., n.d.; Felber et al., 2014; Institut für Mikrobiologie, n.d.; Kaufmann, 2014; Schmidt and Schnitzer, 2018; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018)

Die immer wieder nachgewiesenen erhöhten Gliadin-Antikörper weisen darauf hin, dass es Parallelen zwischen einer abnormen Reaktion auf Getreide und Schizophrenie gibt welche aber noch immer nicht eindeutig zugeordnet werden können. Im Vergleich zu Kontrollgruppen sind die Laborparameter (IgG, IgA-AGA) bei akuten Psychosen auch deutlich höher, (siehe Ergebnisse der CATIE-Studie, Abbildung 7) weswegen nicht mehr von einer natürlichen Reaktion auf Nahrungsmittelallergene gesprochen werden kann (Cascella et al., 2011). Dickerson und seine KollegInnen gehen davon aus, dass Individuen im Rahmen der Schizophrenie gewisse pathobiologische Merkmale der Zöliakie teilen (Dickerson et al., 2010).

## 8.2 Antikörper-Parallelen Schizophrenie & NZNWWS

Die stärkste Gemeinsamkeit von Psychosen und NZNWWS bleibt bei allen Untersuchungen AGA welches sich nach Abklingen der Psychose oder dem Weglassen von glutenhaltigem Getreide bei NZNWWS normalisiert. Betroffene zeigen außerdem Antikörperreaktion auf sCD14 und Immunglobulin M. Antikörpernachweise fielen bei PatientInnen unter medikamentöser Therapie signifikant niedriger aus als bei jenen die ohne Medikamente behandelt wurden. Insbesondere bei einer erstmalig aufgetreten Psychose waren die Antikörper deutlich höher als bei jenen PatientInnen die schon mehrere Episoden erlitten hatten. Diese Erkenntnisse sind sehr jung und wurden somit in früheren Studien nicht berücksichtigt. Die Krankheitsdauer selbst hatte keinen signifikanten Einfluss (Dickerson et al., 2017; Kéri et al., 2017).

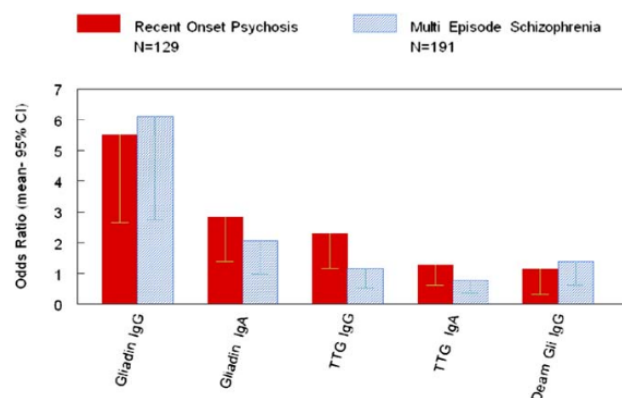


Abbildung 8: Antikörpererhöhungen (Dickerson et al., 2010)

AGA ist sowohl bei PatientInnen mit NZNWWS als auch bei PatientInnen mit Schizophrenie nachweislich erhöht (Volta et al., 2012; Volta and De Giorgio, 2012). Neuste Studien zeigen zudem, dass PatientInnen mit NZNWWS ebenfalls erhöhte Spiegel von **cd14**, **LBP** und **IgM** Antikörper Reaktionen zeigen (Uhde et al., 2016). Unter Schizophrenie zeigen sich gleichermaßen erhöhte Werte von **cd14** und **IgM Antikörpern** (Tanaka et al., 2017).

**Tabelle 4: erhöhte Antikörper bei Schizophrenie & NZNWWS**

Erhöhte Antikörper Schizophrenie	Erhöhte Antikörper NZNWWS
<b>AGA IgG</b>	<b>AGA IgG</b>
tTG	LBP
<b>Cd14</b>	<b>Monozyten Cd14 (corezeptor LPS, binden LPS)</b>
<b>IgM</b>	<b>IgM</b>
IgA	FABP2

## 9 Diskussion & Ausblick

Seit dem 20. Jahrhundert wird versucht einen kausalen Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelaufnahme und Auswirkungen auf die menschliche Psyche herzustellen. Insbesondere Getreide- und Milchprodukte sind hierbei immer wieder Bestandteil von Untersuchungen (Dickerson et al., 2010; Ergün et al., 2017; Lachance and McKenzie, 2014; Liester and Liester, 2017). Dohan, Hoffer und Bender führten über viele Jahre hinweg Studien zu dieser Thematik durch. Sie erkannten zunächst, dass zu Zeiten von Getreidemangel (wie im 2. Weltkrieg) die Erkrankungsrate von Schizophrenie sank, während anderenorts die Erkrankungsrate bei gleichbleibenden Getreidekonsum dennoch hoch blieb. Hoffer untersuchte über einen Zeitraum von 20 Jahren tausende von PatientInnen und nahm an, dass eine Nahrungsmittel-Allergie oder Sensitivität Psychosen auslösen oder verstärken kann (Hoffer, 1975; Liester and Liester, 2017). Durch diese Hinweise begann man Hintergründe zu den möglichen Zusammenhängen zu hinterfragen und versuchte sowohl gluten- als auch caseinfreie Diäten zur Linderung der Symptome einzusetzen. Mithilfe dieser diätetischen Intervention konnte gezeigt

werden, dass sich die Positiv-Symptomatik der Schizophrenie verbesserte und sich eine schnellere Genesung verzeichnete (Bressan and Kramer, 2016; Dohan, 1973; Leiß, 2017; Liester and Liester, 2017).

Zur damaligen Zeit gab es noch keinen AGA-Nachweis (Simell, 2010) oder genauere Kenntnisse über weitere Bestandteile von Getreide, die neben Gluten, ebenfalls immunologische Reaktionen im menschlichen Körper auslösen können. Erst Jahre später vermutete man, dass es neben der Zöliakie noch einen weiteren Grund geben muss, wieso einige Menschen trotz bereits ausgeschlossener Zöliakie weiterhin persistierende Beschwerden vorweisen (Cooper et al., 1980). Untersuchungen hierzu verliefen womöglich aufgrund der Selektionsbias unbefriedigend und die Ursachenforschung blieb bis zum 21. Jahrhundert weitestgehend unbeachtet. Erst im 21. Jahrhundert gelang es zunehmend Unverträglichkeiten voneinander zu differenzieren und diagnostizieren. Hierzu zählen zum Beispiel das Reizdarmsyndrom, die „FODMAP-Unverträglichkeit“ und die NZNWWs. Die Schwierigkeit besteht jedoch noch immer darin, dass das Vorliegen einer Unverträglichkeit das Vorhandensein einer weiteren nicht ausschließt. Die Symptomatik und Therapieoptionen der verschiedenen Unverträglichkeiten ähneln sich teilweise, zeigen jedoch nicht die gleichen „immunologischen“ Reaktionen oder Epithelschäden im Darm. In einer speziellen CLE-Untersuchung (konfokalen Laserendomikroskopie) zeigte sich eine hohe Anzahl zuvor unentdeckter Unverträglichkeiten bei ReizdarmpatientInnen. Das CLE-Verfahren ist jedoch aufwendig und kostspielig, weswegen es derzeit noch nicht zur Routinediagnostik geeignet ist. Langfristig gesehen würde es jedoch Kosten durch unnötige Biopsien, Arztbesuche und ständige Testverfahren sparen (Ärzte Zeitung, 2005). Die Charité in Berlin untersucht derzeit in einer prospektiven, doppelblinden Studie an ReizdarmpatientInnen ob die HLA-DQ2 Typisierung zur Diagnose der Glutensensitivität geeignet ist. Außerdem wird überprüft ob mittels des CLE-Verfahrens ein Reizdarmsyndrom mit Weizensensitivität von dem eines Reizdarmsyndrom ohne Weizensensitivität, unterschieden werden kann. Die Ergebnisse könnten in der künftigen Diagnostik eine große Erleichterung für PatientIn und behandelnde ÄrztIn bringen (Charité Berlin, 2018).

Kürzlich fanden ForscherInnen raus, dass Getreide neben dem Speicherprotein Gluten noch andere (Funktions-) Proteine wie zum Beispiel die Amylase-Tripsin-Hemmer enthält, die von entsprechend sensitiven Menschen nicht vertragen werden. ATI haben die Funktion das Getreide vor Fraß Schädlingen zu schützen, im menschlichen Körper sind sie jedoch ebenfalls in der Lage das Immunsystem durch Stimulation des TLR zu aktivieren. Durch die Stimulation des TLR wird anschließend eine inflammatorische Reaktion ausgelöst (Andresen et al., 2018; Junker et al., 2012; Leccioli et al., 2017; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018, p. 65). In derzeit laufenden Studien wird an verschiedenen Standorten Deutschlands Getreide angebaut und der hiesige ATI-Gehalt untersucht (DFG- Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016). Mit diesen Ergebnissen kann in zukünftigen Studien getestet werden ob die Symptome der Weizensensitivität bei dem Konsum ATI-freier beziehungsweise reduzierter Getreidesorten zurückgehen. ForscherInnen gehen davon aus, dass ATI als Verursacher der NZNWWS in Frage kommen (Junker et al., 2012). Weitere derzeit diskutierte Verursacher sind Exorphine und Lektine (de Punder and Pruimboom, 2013; Leccioli et al., 2017; Pruimboom and de Punder, 2015; Trivedi et al., 2014), deren Wirkweise aber noch nicht gänzlich geklärt ist. Neben jenen genannten potenziellen Verursachern der NZNWWS spielt auch die, bei jedem Menschen individuelle, Zusammensetzung des Mikrobioms eine große Rolle (Berk et al., 2013; Molendijk et al., 2011; Stallmach et al., 2016, p. 1–3,66–67,72).

Wichtig zu betonen ist, dass der Darm nicht grundsätzlich durchlässig ist und potenziell schädigende Stoffe gut abwehren kann. In Blogs und Büchern von selberrnannten ErnährungsexpertInnen werden immer wieder die Ergebnisse früheren Studien aus Tierversuchen als Beweis angeführt, dass Getreide insbesondere Vollkornprodukte den Darm „löchrig“ machen können. Bei gesunden Menschen fehlen derzeit aber gänzlich valide Nachweise für diese Theorie (de Punder and Pruimboom, 2013; Uhde et al., 2016; van Buul and Brouns, 2014).

Mittlerweile weiß man: Eine erhöhte Darmpermeabilität tritt nicht ausschließlich bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder Zöliakie auf. Stress und immunologische Reaktionen auf Nahrungsmittelbestandteile (z.B. ATI) können die Darmbarriere, wenn auch zeitlich begrenzt, ebenfalls beeinträchtigen und durchlässiger machen (Bressan and Kramer, 2016; Leccioli et al., 2017; Rudzki and

Szulc, 2018; Schuppan and Gisbert-Schuppan, 2018; Vazquez-Roque et al., 2013). Es zeigte sich zudem, dass Menschen mit einer genetischen Disposition (Träger der HLA DQ2/DQ8 Variante) ebenfalls eine erhöhte Darmpermeabilität vorweisen. PatientInnen mit NZNWWS sind im Vergleich zur gesunden Population ebenfalls häufiger Träger der HLA-Variante (Vazquez-Roque et al., 2013). Die intakte Darmbarriere schützt den Körper normalerweise vor ungewünschten Eindringlingen. Eine gestörte Darmbarriere könnte laut einigen ForscherInnen jedoch dazu führen, dass Bruchstücke aus der Nahrung wie zum Beispiel Exorphine ungehindert hindurchgelangen und an Opioid-Rezeptoren binden können. Die Nahrungsproteine können so über den Blutkreislauf ins Hirn gelangen und dort womöglich psychotische Symptome verstärken. Außerdem sind Exorphine, ähnlich wie ATI, in der Lage T-Zellen zu aktivieren und somit inflammatorische Prozesse in Gang zu setzen (Bressan and Kramer, 2016; Rudzki and Szulc, 2018; Severance et al., 2016; Teschemacher, 2003; Trivedi et al., 2014; Vojdani et al., 2003).

Auffällig ist, dass die Antikörperreaktion gegen Gliadin auch bei Menschen mit NZNWWS nachweisbar sind, jedoch bei Einhaltung einer glutenfreien Diät wieder abklingen. Ähnliches zeigte sich bei Menschen die unter einer akuten Psychose litten (Caio et al., 2014; Dickerson et al., 2017; Lachance and McKenzie, 2014; Niebuhr et al., 2011). Die erhöhten AGA zeichnen sich jedoch nicht nur bei Schizophrenie oder NZNWWS ab, sie zeigen sich ebenfalls bei Autoimmun-Lebererkrankungen, Reizdarmsyndrom oder Bindegewebserkrankungen (Volta et al., 2010). Die geringe qualitative Aussagekraft von IgG-Titern wird häufig von Kritikern angeführt beziehungsweise angezweifelt (Kleine-Tebbe et al., 2009; Stapel et al., 2008). Um die Beweiskraft zu erhöhen, ist es dringend notwendig, einen validen Marker der Sensitivität ausfindig zu machen.

Die immunologische Reaktion von Schizophrenie Erkrankten zeigt einige Parallelen der Biomarker gegenüber NZNWWS Betroffenen. Erst kürzlich erkannte man einige Parallelen bei den immunologischen Reaktionen zwischen Weizen-sensitiven und schizophrenen PatientInnen (Tanaka et al., 2017; Uhde et al., 2016; Volta et al., 2012). Es zeigte sich, dass PatientInnen die unter einer Schizophrenie oder NZNWWS leiden, gleichermaßen erhöhte IgG AGA, Cd14 & IgM Parameter vorwiesen (Tanaka et al., 2017; Uhde et al., 2016). Ob Nahrungsmittelbestandteile

das bereits aktive Immunsystem zusätzlich stimulieren und anfeuern oder ob Nahrungsmittelallergene eine inflammatorische Kettenreaktion in Gang setzen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig nachgewiesen. Es wird von multifaktoriellen Ursachen ausgegangen, die bei jedem Individuum unterschiedlichen Einfluss nehmen.

Die Schwachstellen vergangener Studien sind insbesondere fehlende valide Biomarker, zuvor noch unbekannte Getreideproteine, sowie unterschiedliche Studiendesigns. Hinzu kommt die Tatsache, dass man die NZNWWS (und ihren Auslöser) noch nicht kannte und lediglich nach Zusammenhängen zwischen Zöliakie und Schizophrenie suchte. Es ist empfehlenswert, künftig prospektive Studien zu planen, die den Krankheitsverlauf unter speziellen Diäten beobachten. Ergebnisse der Studien könnten zu geringeren Kosten durch Krankenhausaufenthalte, zu besserer Compliance und zu längeren Remissionsphasen bei den PatientInnen führen. Da sich zeigte, dass Schizophrenkranke von sich aus nicht über gastrointestinale Probleme klagen (Bäumel, 2008, pp. 16–17; Gupta et al., 1997) muss davon ausgegangen werden, dass die Dunkelziffer von PatientInnen mit Beschwerden tatsächlich höher ist als bisher angenommen (Bressan and Kramer, 2016; Dickerson et al., 2017; Emily G. Severance et al., 2015; Severance et al., 2012). Übergewicht, Dislipidämien und Rauchen sind häufige Begleiter der Schizophrenie (Correll et al., 2014). Unter Berücksichtigung der gastrointestinalen Beschwerden bei beiden Krankheitsbildern, sowie dem erhöhten Risiko von Schizophrenen PatientInnen ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (McGrath et al., 2008; Mitchell et al., 2013), sollte an die Einbeziehung von DiätassistentInnen gedacht werden. Es wäre vor allem wichtig, dass verstärkt fachübergreifend kommuniziert wird und zum Beispiel PsychiaterInnen und PsychologInnen sensibler für Lebensmittelunverträglichkeiten werden und aufmerksam gegenüber gastrointestinaler Symptomatik sind.

### **Ein relevantes Thema bei der Ernährungstherapie von Erwachsenen?**

Eine Zusammenarbeit zwischen MedizinerInnen und DiätassistentInnen im Bereich der psychiatrischen Betreuung wäre wünschenswert und spannend um verschiedene Ernährungsformen am Patienten zu testen. Zusammengefasst kann man sagen, dass die Erforschung einer NZNWWS induzierten Psychose die

Forschung noch eine Weile beschäftigen wird, da sehr viele Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Welche Mechanismen bei entzündlichen Prozessen im gastrointestinalen Bereich zur Verstärkung der psychotischen Symptome eine bedeutende Rolle spielen ist nicht gänzlich geklärt. Es deutet aber viel auf eine übermäßige Reaktion des Immunsystems auf Nahrungsbestandteile hin.

Bestandteil zukünftiger Studien sollte sein, herauszufinden welche Prozesse ausschlaggebend für diese immunpathologische Reaktion auf Gliadin & Casein sind. Bis heute ist es nicht möglich Aussagen darüber zu treffen inwiefern die Antikörperreaktion in Verbindung mit Entwicklung von Psychosen stehen. Dickerson empfahl jedoch schon im Jahr 2010 durch eine diätetische Intervention die Gliadinspiegel zu senken um zu sehen ob hierdurch eine Symptomminderung erreicht werden kann (Dickerson et al., 2010; Severance et al., 2010). Ähnliches gilt auch für erhöhte Caseinspiegel die ebenfalls bei PatientInnen mit akuten Psychosen und Langzeit Erkrankungen signifikant erhöht sind (Severance et al., 2010). Bei der Allergiediagnostik unauffällige Testergebnisse (Labor) können ein Trugschluss sein wie die Studie von Fritscher-Ravens zeigte. Viele ReizdarmpatientInnen zeigten bei spezifischen Untersuchungen deutliche Reaktion auf typische Nahrungsmittelallergene (z. B. Weizen) die sich im Blut nicht nachweisen ließen, im Darm unterm Mikroskop aber deutliche Reaktion zeigte. Die Dunkelziffer bisher unentdeckter Sensitivitäten könnte somit deutlich höher liegen (Fritscher-Ravens et al., 2014). Mit den Erkenntnissen der letzten Jahre wäre es empfehlenswert neue Studien zu planen die genauer zwischen ProbandInnen selektieren die gastrointestinale Symptome zeigen und nur schlecht auf die Medikation ansprechen. In Studien wurde bisher zum Beispiel außerdem nicht berücksichtigt, dass ATI Gehalte bei Getreide stark schwanken. Es ist somit nötig eine „ATI-arme Kost“ zu erstellen und anschließend in Studien zu implementieren (Lionetti et al., 2017).

## **9.1 Studienpopulation**

Trotz der seit über 70 Jahren bestehenden Vermutung, dass es Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Getreide und Psychosen geben muss, hat man bisher keine Möglichkeit gefunden diese nachzuweisen. Vermutlich ist das der Hauptgrund

wieso man im Bereich "Schizophrenie und Getreidesensitivitäten", bisher keine intensiveren Nachforschungen anstellen konnte.

Bei Menschen mit Schizophrenie haben wir eine schwierige Studienpopulation mit vielen verschiedenen Episoden und unterschiedlichem Medikamentenprofil. Für die Überprüfung eines etwaigen positiven Effekts wäre es nötig mindestens zwei Studienpopulationen zu erstellen. Die Studienpopulation müsste in mindestens zwei Gruppen eingeteilt werden. Eine Gruppe von PatientInnen in einem akuten psychotischen Schub mit Positivsymptomatik und einer Kontrollgruppe die ebenfalls einen psychotischen Schub hat, jedoch keine spezielle Diät erhält. Da die Einnahme von Psychopharmaka laut Kéri et al im Frühstadium der Erkrankung vermutlich einen positiven Einfluss auf die Immunreaktionen haben kann und inflammatorische Prozesse im Körper verringern, sollte dies bei der Studienpopulation ebenfalls berücksichtigt werden (Kéri et al., 2017). Im Optimalfall würden ebenfalls therapieresistente PatientInnen mit chronischer Schizophrenie in die Studie mit einbezogen.

Die ProbandInnen würden anhand der erhöhten (AGA/Casein) Laborparameter ausgewählt werden. Träger des HLA-DQ2 & DQ8 Variante könnten innerhalb der Population nochmal aufgeteilt werden. Nach einigen Wochen würde sich bestenfalls eine Minderung der Symptomatik unter einer speziellen Ernährung zeigen. Um die Einhaltung einer speziellen Ernährungsform zu gewährleisten wäre eine geschlossene Abteilung zu bevorzugen um mögliche Diätfehler auszuschließen. Eine regelmäßige Überprüfung der Laborparameter (Überwachung IgG-Antikörper) sowie internistische Abklärung (gastrointestinale entzündliche Prozesse) wären zudem interessant zu verfolgen. Um die möglichen Effekte zu messen könnte eine PANSS Skala eingesetzt werden.

Eine mögliche Fragestellung zukünftiger Studien könnte sein:

„Verringert sich die (Positiv-) Symptomatik bei erwachsenen PatientInnen mit erhöhten IgG-Titern, unter Einhaltung einer speziellen casein- & glutenfreien Kostform?“

## **9.2 Rechtliches**

Eine Schwierigkeit bei Durchführung einer derartigen Studie wäre die Einwilligung der Patienten. PatientInnen mit akuten Psychosen sind nach § 4 Nr. 2 BGB (Bürgerliches Gesetzbuch) geschäftsunfähig, daraus ergibt sich die Frage wer überhaupt in Studien eingeschlossen werden kann. Ist es ausreichend die Einwilligungsfähigkeit beziehungsweise -kompetenz der PatientInnen zu überprüfen? Laut Studien verfügen Menschen mit derartigem Krankheitsbild nicht immer über ausreichende Einwilligungskompetenz, diese überprüft in geplanten Studien ein unabhängiger Psychiater (Bauer and Vollmann, 2002; Dreßing et al., 2014)

## **9.3 Praxisbezug**

Die Akzeptanz der medikamentösen Therapie würde sich unter Einbeziehung der PatientInnen womöglich verbessern und die Compliance steigern. Die Zusammenarbeit unter ÄrztInnen, Pflegepersonal und (Ernährungs-)Therapeuten müsste interdisziplinär und fachübergreifend gestaltet werden. Würde sich unter einer entsprechenden Diät eine deutliche Linderung der Symptomatik abzeichnen, könnte dies eine kürzere Aufenthaltsdauer der PatientInnen und somit geringere Kosten für das Gesundheitssystem bedeuten. Hiervon würden sowohl Klinik, Krankenkasse als auch die Betroffenen selbst profitieren denn die Kosten für die Behandlung von Schizophrenie sind enorm hoch und der Genesungsverlauf noch immer unbefriedigend. Die Schizophrenie ist eine der teuersten psychiatrischen Erkrankungen (Knapp et al., 2004; Ratzka, 2007; Roessler, 2011; Rothenhäusler and Täschner, 2012, p. 283)

## **9.4 Compliance**

Die Compliance hängt maßgeblich vom Patienten und seinen klinischen Symptomen ab. Entgegen einer FODMAP Diät ließe sich eine glutenfreie Diät für Laien deutlich einfacher umsetzen und auch die Lebensqualität würde wesentlich geringer beeinflusst. Im Bereich einer stationären Behandlung wäre es für PatientInnen gut möglich in Begleitung der medikamentösen Therapie eine spezielle (glutenfreie und/ oder caseinfreie) Diät umzusetzen. Aufgrund der mittlerweile beachtlichen Auswahl an allergenfreien Nahrungsmitteln würde dies keine größeren Einschnitte für die Betroffenen bedeuten und eine gute Compliance

hervorbringen. Ein weiterer Aspekt der für die Compliance sprechen könnte, wäre die Möglichkeit der PatientInnen sich selbst aktiv bei der Behandlung zu beteiligen.

### **Ein relevantes Thema bei der Ernährungstherapie von Erwachsenen?**

Eine Zusammenarbeit zwischen MedizinerInnen und DiätassistentInnen im Bereich der psychiatrischen Betreuung wäre wünschenswert und spannend um verschiedene Ernährungsformen am Patienten zu testen. Zusammengefasst kann man sagen, dass die Erforschung einer NZNWWS induzierten Psychose uns noch eine Weile beschäftigen wird, da sehr viele Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Welche Mechanismen bei entzündlichen Prozessen im gastrointestinalen Bereich zur Verstärkung der psychotischen Symptome eine bedeutende Rolle spielen ist nicht gänzlich geklärt. Es deutet aber viel auf eine übermäßige Reaktion des Immunsystems auf Nahrungsbestandteile hin.

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: "Google Trends" .....	18
Abbildung 2: ATI Gehalte versch. Getreidesorten; (B. Heyden 2018) .....	22
Abbildung 3: Bestandteile Getreidekorn .....	28
Abbildung 4: Gruppen der Immunglobuline .....	30
Abbildung 5: zeigt die empfohlene Vorgehensweise bei der Studie; (Catassi et al., 2015) .....	36
Abbildung 6: zeigt den Symptomfragebogen für StudienteilnehmerInnen; (Catassi et al., 2015) .....	36
Abbildung 7: (Cascella et al., 2011).....	47
Abbildung 8: Antikörpererhöhungen (Dickerson et al., 2010) .....	49

\*Abbildung 1: Google Trends Suche ([Google, 2018](#))

<https://trends.google.de/trends/explore?date=all&geo=DE&q=gluten%20free%20%2B%20glutenfrei,lactosefree%20%2B%20laktosefrei>

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diskutierte Verursacher .....	20
Tabelle 2: Marker für Zellschädigung .....	40
Tabelle 3: erhobene Antikörper in der Lachance et. al Studie .....	48
Tabelle 4: erhöhte Antikörper bei Schizophrenie & NZNWWS .....	50

## 12 Material und Methoden

### Literatursuche

- Händisch & MESH Terms auf Pubmed, Web, Literatur (Bücher)
- Researchgate
- Literatursprache Deutsch & Englisch
- (schizophrenia[Title/Abstract]) OR psychotic[Title/Abstract]) AND non celiac[Title/Abstract]) AND gluten sensitivity[Title/Abstract]) AND non-celiac[Title/Abstract]

Suche wurde erstmals im Januar 2018 durchgeführt, letztmalig Oktober 2018

Es wurden keine Jahresbegrenzung bei der Studiensuche gemacht.

## 13 Literaturverzeichnis

- Aigner, M., 2017. Schizophrenie und somatische Komorbiditäten. *psychopraxis. neuropraxis* 20, 75–78. <https://doi.org/10.1007/s00739-017-0375-9>
- Allen, A.P., Hutch, W., Borre, Y.E., Kennedy, P.J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G., 2016. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl. Psychiatry* 6. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- André Said, 2013. „Psychobiotika“ gegen Depression. *Dtsch. Apotheker Zeitung DAZ* 49/2013.
- Andresen, Menge, Layer, 2018. Die „ Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität “ ( NCGS ) 78–83.
- Ärzte Zeitung, 2005. Neue Endoskopie-Technik läßt tief blicken [WWW Document]. URL [https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/magen\\_darm/article/333193/neue-endoskopie-technik-laesst-tief-blicken.html](https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/magen_darm/article/333193/neue-endoskopie-technik-laesst-tief-blicken.html) (accessed 10.31.18).
- Baas, S., 2014. Leitlinie Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität.
- Barrett, J.S., Gibson, P.R., 2007. Clinical Ramifications of Malabsorption of Fructose and Other Short-chain Carbohydrates. *Pract. Gastroenterol.* 51–65.
- Bauer, A., Vollmann, J., 2002. Einwilligungsfähigkeit bei psychisch kranken. Eine übersicht empirischer untersuchungen. *Nervenarzt* 73, 1031–1038. <https://doi.org/10.1007/s00115-002-1297-0>
- Bäumli, J., 2008. *Psychosen:: aus dem schizophrenen Formenkreis*, 2. Aufl. ed. Springer Verlag, Heidelberg.
- Behrends, J.C., 2010. *Physiologie: 93 Tabellen, Duale Reihe*. Thieme.
- Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O’Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., Allen, N.B., Stuart, A.L., Hayley, A.C., Byrne, M.L., Maes, M., 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 11, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Biesalski, H.K., Adam, O., 2004. *Ernährungsmedizin: nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. Thieme.
- 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., 2011. Gluten Causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind

- randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 106, 508–514.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.487>
- Biesiekierski, J.R., Peters, S.L., Newnham, E.D., Rosella, O., Muir, J.G., Gibson, P.R., 2013. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 145, 320–328.e3.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.051>
- Bischoff, S.C., Autenrieth, I.B., Bergheim, I., Blank, R., Blaut, M., 2009. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Thieme.
- Bleuler, M., Flack, J.W., Miller, D.R., Wiener, M., 2012. What Is Schizophrenia? Springer New York.
- Bressan, P., Kramer, P., 2016. Bread and Other Edible Agents of Mental Disease. *Front. Hum. Neurosci.* 10, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00130>
- Burg, G., 2002. Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper. *Dtsch. Arztebl.* 99, Heft 27.
- Burgstall, I., Schär, A., 2014. Weltweiter Absatzmarkt für glutenfreie Lebensmittel steigt auf 19 % - Dr. Schär an Spitze der wichtigsten Verbraucherländer.
- Caio, G., Volta, U., Tovoli, F., De Giorgio, R., 2014. Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. *BMC Gastroenterol.* 14, 26. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-26>
- Campbell, E., 2004. Coeliac disease and schizophrenia. *BMJ* 328, 1016–1017.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.328.7446.1016-b>
- 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., 2012. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1898–1906. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.236>
- Cascella, N.G., Kryszak, D., Bhatti, B., Gregory, P., Kelly, D.L., Mc Evoy, J.P., Fasano, A., Eaton, W.W., 2011. Prevalence of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in the United States Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp055>
- Caspary, W.F., Holtmeier, W., 1999. Antikörperdiagnostik bei Sprue/Zöliakie 1999, 1997–1998.
- Castro-Nallar, E., Bendall, M.L., Pérez-Losada, M., Sabuncyan, S., Severance,

- E.G., Dickerson, F.B., Schroeder, J.R., Yolken, R.H., Crandall, K.A., 2015. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ* 3, e1140. <https://doi.org/10.7717/peerj.1140>
- Catassi, C., 2015. Gluten: Friend or Enemy? Gluten Sensitivity. *Nutr Metab* 67, 16–26. <https://doi.org/10.1159/000440990>
- Catassi, C., Bai, J., Bonaz, B., Bouma, G., Calabrò, A., Carroccio, A., Castillejo, G., Ciacci, C., Cristofori, F., Dolinsek, J., Francavilla, R., Elli, L., Green, P., Holtmeier, W., Koehler, P., Koletzko, S., Meinhold, C., Sanders, D., Schumann, M., Schuppan, D., Ullrich, R., Vécsei, A., Volta, U., Zevallos, V., Sapone, A., Fasano, A., 2013. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients* 5, 3839–3853. <https://doi.org/10.3390/nu5103839>
- Catassi, C., Bai, J.C., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Ciacci, C., Cristofori, F., Dolinsek, J., Francavilla, R., Green, P., Holtmeier, W., Koehler, P., Ko-, S., Meinhold, C., Sanders, D., Schumann, M., Schuppan, D., Ullrich, R., Vécsei, A., Volta, U., Zevallos, V., Sapone, A., Fasano, A., 2012. NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY: International Expert Meeting on Gluten Sensitivity 1–2.
- Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D.A., Lundin, K.E.A., Mazzarella, G., Mulder, C.J., Pellegrini, N., Rostami, K., Sanders, D., Skodje, G.I., Schuppan, D., Ullrich, R., Volta, U., Williams, M., Zevallos, V.F., Zopf, Y., Fasano, A., 2015. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 7, 4966–77. <https://doi.org/10.3390/nu7064966>
- Catassi, C., Ullrich, R., 2016. Diagnose Glutensensitivität: Zeit für etwas mehr Klarheit. Dr. Schär.
- Charité & Vivantes, n.d. Laborwerte [WWW Document]. URL <http://www.laborberlin.com/> (accessed 1.9.19).
- Charité Berlin, 2018. Über die Studie: Reizdarmstudie - Charité – Universitätsmedizin Berlin [WWW Document]. URL [https://reizdarmstudie.charite.de/ueber\\_die\\_studie/](https://reizdarmstudie.charite.de/ueber_die_studie/) (accessed 11.3.18).
- Cooper, B.T., Holmes, G.K., Ferguson, R., Thompson, R.A., Allan, R.N., Cooke,

- W.T., 1980. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 79, 801–6. <https://doi.org/10.5555/URI:PII:0016508580904321>
- CORDIS | European Commission [WWW Document], 2010. URL [https://cordis.europa.eu/news/rcn/32527\\_de.html](https://cordis.europa.eu/news/rcn/32527_de.html) (accessed 6.18.18).
- Correll, C.U., Robinson, D.G., Schooler, N.R., Brunette, M.F., Mueser, K.T., Rosenheck, R.A., Marcy, P., Addington, J., Estroff, S.E., Robinson, J., Penn, D.L., Azrin, S., Goldstein, A., Severe, J., Heinssen, R., Kane, J.M., 2014. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 71, 1350–1363. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1314>
- Cuccioloni, M., Mozzicafreddo, M., Bonfili, L., Cecarini, V., Giangrossi, M., Falconi, M., Saitoh, S.-I., Eleuteri, A.M., Angeletti, M., 2017. Interfering with the high-affinity interaction between wheat amylase trypsin inhibitor CM3 and toll-like receptor 4: in silico and biosensor-based studies. *Sci. Rep.* 7, 13169. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13709-1>
- Cullen, A.E., Holmes, S., Pollak, T.A., Blackman, G., Joyce, D.W., Kempton, M.J., Murray, R.M., McGuire, P., Mondelli, V., 2018. Associations Between Non-Neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-Analysis. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.016>
- Darsow, U., Biedermann, T., 2016. *Molekulare Allergiediagnostik* 20–23.
- de Punder, K., Pruimboom, L., 2013. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* 5, 771–87. <https://doi.org/10.3390/nu5030771>
- Deutsche-Zöliakie-Gesellschaft e.V., n.d. Antikörper [WWW Document]. URL <https://www.dzg-online.de/antikoerperdiagnostik.383.0.html> (accessed 1.9.19).
- DFG- Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016. DFG - GEPRIS - Weizensensitivität: Einfluß von Weizensorten und Anbaubedingungen auf die angeborene Immunität [WWW Document]. URL <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/286494360> (accessed 7.16.18).
- Dickerson, F., Severance, E., Yolken, R., 2017. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain. Behav. Immun.* 62, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.010>
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Leister, F.,

- Yang, S., Krivogorsky, B., Alaedini, A., Yolken, R., 2010. Markers of Gluten Sensitivity and Celiac Disease in Recent-Onset Psychosis and Multi-Episode Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 68, 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.021>
- Dickerson, F.B., Stallings, C., Origoni, A., Katsafanas, E., Savage, C.L.G., Schweinfurth, L.A.B., Goga, J., Khushalani, S., Yolken, R.H., 2014. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim. care companion CNS Disord.* 16. <https://doi.org/10.4088/PCC.13m01579>
- Dohan, F.C., 1973. coeliac disease and schizophrenia.
- Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., Grazia Clemente, M., Sapone, A.T.A., Thakar, M., Iacono, G., Carroccio, A., D'Agate, C., Not, T., Zampini, L., Catassi, C., Fasano, A., 2006. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* 41, 408–419. <https://doi.org/10.1080/00365520500235334>
- Dreßing, H., Foerster, K., Leygraf, J., Schneider, F., 2014. Begutachtung der Geschäfts- und Testierfähigkeit. *Nervenarzt* 85, 1441–1452. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4138-z>
- DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien [WWW Document], 2016. URL [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00010123](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00010123) (accessed 10.15.18).
- Drysdale, A., Deacon, R., Lewis, P., Olley, J., Electricwala, A., Sherwood, R., 1982. A peptide-containing fraction of plasma from schizophrenic patients which binds to opiate receptors and induces hyper-reactivity in rats. *Neuroscience* 7, 1567–73.
- Eaton, W.W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C.-Y., Agerbo, E., Mortensen, P.B., 2006. Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. *Am. J. Psychiatry* 163, 521–528. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.521>
- Elli, L., Tomba, C., Branchi, F., Roncoroni, L., Lombardo, V., Bardella, M.T., Ferretti, F., Conte, D., Valiante, F., Fini, L., Forti, E., Cannizzaro, R., Maiero, S., Londoni, C., Lauri, A., Fornaciari, G., Lenoci, N., Spagnuolo, R., Basilisco, G., Somalvico, F., Borgatta, B., Leandro, G., Segato, S., Barisani, D., Morreale, G., Buscarini, E., 2016. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity

- in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 8. <https://doi.org/10.3390/nu8020084>
- Ellis, A., Linaker, B.D., 1978. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* (London, England) 1, 1358–9.
- Ergün, C., Urhan, M., Ayer, A., 2017. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutr. Neurosci.* 8305, 0–0. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1313569>
- EU-GEI [WWW Document], 2010. URL <http://www.eu-gei.eu/> (accessed 6.18.18).
- Fadgyas-Stanculete, M., Buga, A.-M., Popa-Wagner, A., Dumitrascu, D.L., 2014. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *J. Mol. Psychiatry* 2, 4. <https://doi.org/10.1186/2049-9256-2-4>
- Fasano, A., 2010. Fatale Darmkrankheit Zöliakie. *Spektrum der Wiss.* 52–59.
- Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A., Goldblum, S.E., 2000. Zonulin , a newly discovered modulator of intestinal permeability , and its expression in coeliac disease Detection of human herpes virus 6 DNA in fetal hydrops 355, 1518–1519.
- Felber, J., Aust, D., Baas, S., Bischoff, S.C., Bläker, H., Daum, S., Fischbach, W., Koletzko, S., Laaß, Ma.W., Nothacker, M., Roeb, E., Schuppan, D., Stallmach, A., 2014. S2k-Leitlinie Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. AWMF-Register-Nr. 021/021 1–96. [https://doi.org/AWMF-Registernummer 021/021](https://doi.org/AWMF-Registernummer%20021/021)
- Fischbach, W., Galle, P.R., Mössner, J., Riemann, J.F., 2007. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis.* Thieme.
- Ford, R.P.K., 2009. The gluten syndrome: A neurological disease. *Med. Hypotheses* 73, 438–440. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.03.037>
- Fried, M., Manns, M.P., Gerhard, R., 2013. *Magen-Darm-Trakt.* Springer.
- Fritscher-Ravens, A., Schuppan, D., Ellrichmann, M., Schoch, S., Röcken, C., Brasch, J., Bethge, J., Böttner, M., Klose, J., Milla, P.J., 2014. Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 147, 1012–1020.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.046>
- Garakani, A., Win, T., Virk, S., Gupta, S., Kaplan, D., Masand, P.S., 2003. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am.*

- J. Ther. 10, 61–7.
- Google, 2018. Google Trends [WWW Document]. URL <https://trends.google.de/trends/explore?date=all&geo=DE&q=gluten free %2B glutenfrei,lactosefree %2B laktosefrei>
- Guandalini, S., Polanco, I., 2015. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *Acta Pediatr. Esp.* 73, e337. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.039>
- Gupta, S., Masand, P.S., Kaplan, D., Bhandary, A., Hendricks, S., 1997. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophr. Res.* 23, 265–268. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(96\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(96)00099-0)
- Harvie, R.M., Chisholm, A.W., Bisanz, J.E., Burton, J.P., Herbison, P., Schultz, K., Schultz, M., 2017. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J. Gastroenterol.* 23, 4632–4643. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4632>
- Heyden, B., 2018a. Weizen- oder Glutensensitivität – März 2018. *Saatgut* 71371.
- Heyden, B., 2018b. Berücksichtigung der Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) in der Weizenzüchtung. *Saatgut* 6.
- Heyden, B., 2016. Ist der Weizen noch zu retten? *Saatgut*.
- Hoffer, A., 1975. Nutrition and Schizophrenia 78–82.
- Hohmann-Jeddi, C., 2015. Der Darm fühlt mit. *Pharm. Ztg.* Ausgabe 17/2015.
- Hole, K., Bergslien, H., Jørgensen, H.A., Berge, O.G., Reichelt, K.L., Trygstad, O.E., 1979. A peptide-containing fraction in the urine of schizophrenic patients which stimulates opiate receptors and inhibits dopamine uptake. *Neuroscience* 4, 1883–93.
- Hollon, J., Puppa, E.L., Greenwald, B., Goldberg, E., Guerrerio, A., Fasano, A., 2015. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 7, 1565–76. <https://doi.org/10.3390/nu7031565>
- ICD-10-GM-2018 Code Suche [WWW Document], 2018. URL <http://www.icd-code.de/> (accessed 5.17.18).
- ICTRP Search Portal [WWW Document], 2016. URL <http://apps.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=drks00010123> (accessed 10.15.18).
- Institut für Mikroökologie, n.d. Zöliakie (erbliche Glutenunverträglichkeit) erkennen

- und nachweisen • mikrooek.de [WWW Document]. URL <https://www.mikrooek.de/labordiagnostik/fuer-aerzte-und-therapeuten/allergien-und-unvertraeglichkeiten/zoeliakie/> (accessed 1.9.19).
- Jackson, J., Eaton, W., Cascella, N., Fasano, A., Santora, D., Sullivan, K., Feldman, S., Raley, H., McMahon, R.P., Carpenter, W.T., Demyanovich, H., Kelly, D.L., 2014. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia HHS Public Access. *Schizophr Res* 159, 539–542. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.023>
- Jackson, J., Eaton, W., Cascella, N., Fasano, A., Warfel, D., Feldman, S., Richardson, C., Vyas, G., Linthicum, J., Santora, D., Warren, K.R., Carpenter, W.T., Kelly, D.L., 2012. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr. Res.* 140, 262–3. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.011>
- Javitt, D.C., Lajtha, A., Kantrowitz, J., 2009. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Schizophrenia, Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology. Springer.
- Jongsma, H.E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., Seltén, J.P., Turner, C., Arango, C., Tarricone, I., Berardi, D., Tortelli, A., Llorca, P.M., De Haan, L., Bobes, J., Bernardo, M., Sanjuán, J., Santos, J.L., Arrojo, M., Del-Ben, C.M., Menezes, P.R., Murray, R.M., Rutten, B.P., Jones, P.B., Van Os, J., Morgan, C., Kirkbride, J.B., Reininghaus, U., Di Forti, M., Hubbard, K., Beards, S., Stilo, S.A., Tripoli, G., Parellada, M., Cuadrado, P., Solano, J.J.R., Carracedo, A., Bernardo, E.G., Roldán, L., López, G., Cabrera, B., Lorente-Rovira, E., Garcia-Portilla, P., Costas, J., Jiménez-López, E., Matteis, M., Rapado, M., González, E., Martínez, C., Sánchez, E., Olmeda, M.S., Franke, N., Velthorst, E., Termorshuizen, F., Van Dam, D., Van Der Ven, E., Messchaert, E., Leboyer, M., Schürhoff, F., Jamain, S., Frijda, F., Baudin, G., Ferchiou, A., Pignon, B., Richard, J.R., Charpeaud, T., Tronche, A.M., La Barbera, D., La Cascia, C., MARRAZZO, G., Sideli, L., Sartorio, C., Ferraro, L., Seminerio, F., Loureiro, C.M., Shuhama, R., Ruggeri, M., Tosato, S., Bonetto, C., Cristofalo, D., 2018. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry* 75, 36–46. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3554>
- 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., 2012. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* 209, 2395–408. <https://doi.org/10.1084/jem.20102660>
- K. Kaukinen, K. Turjanmaa, M. Mäki, 2000. Intolerance to Cereals Is Not Specific for Coeliac Disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 35, 942–946. <https://doi.org/10.1080/003655200750022995>
- Kasper, H., 2014. Ernährungsmethodik und Diätetik. Elsevier GmbH, München.
- Kaufmann, S.H.E., 2014. Basiswissen Immunologie. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-40325-5>
- Kéri, S., Szabó, C., Kelemen, O., 2017. Antipsychotics influence Toll-like receptor (TLR) expression and its relationship with cognitive functions in schizophrenia. *Brain. Behav. Immun.* 62, 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.011>
- Kerschner, B., Christof, C., 2017. Leaky Gut Syndrom.
- Klein, R., 2015. Klinische und diagnostische Relevanz von Autoantikörpern. *Med. Klin.* 1–55.
- Kleine-Tebbe, J., Jakob, T., 2015. Molekulare Allergiediagnostik. Springer Berlin Heidelberg.
- Kleine-Tebbe, J., Lepp, U., Niggemann, B., Werfel, T., 2005. Nahrungsmittelallergie und -unverträglichkeit: Bewährte statt nicht evaluierte Diagnostik. *Dtsch. Arztebl.* 102, A1965-1969.
- Kleine-Tebbe, J., Reese, I., Ballmer-Weber, B.K., Beyer, K., Erdmann, S., Fuchs, T., Henzgen, M., Heratizadeh, A., Hutegger, I., Jäger, L., 2009. Keine Empfehlung für IgG- und IgG 4 - Bestimmungen gegen Nahrungsmittel. *Leitlin. Guidel. Allergo J* 18, 267–73.
- Knapp, M., Mangalore, R., Simon, J., 2004. The global costs of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 30, 279–293. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007078>
- Lachance, L.R., McKenzie, K., 2014. Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 152, 521–527. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2013.12.001>
- Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., 2011. S3-leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

- Z Gastroenterol 49, 237–293. <https://doi.org/10.1055/>
- Lebwohl, B., Leffler, D.A., 2015. Exploring the Strange New World of Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.03.012>
- Leccioli, V., Oliveri, M., Romeo, M., Berretta, M., Rossi, P., 2017. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients* 9. <https://doi.org/10.3390/nu9111203>
- Leiß, O., 2017. *Zöliakie und Andere Gluten-Assoziierte Erkrankungen*. Walter de Gruyter GmbH.
- Liester, M.B., Liester, M.G., 2017. A Review of Psychiatric Disorders Associated with Celiac Disease. *Dual Diagn Open Acc* 2, 1–12. <https://doi.org/10.4172/2472-5048.100035>
- Lionetti, E., Pulvirenti, A., Vallorani, M., Catassi, G., Verma, A.K., Gatti, S., Catassi, C., 2017. Re-challenge studies in non-celiac gluten sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Front. Physiol.* <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00621>
- Lundin, K.E.A., 2014. Non-celiac gluten sensitivity - why worry? *BMC Med.* 12, 86. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-86>
- Lv, F., Chen, S., Wang, L., Jiang, R., Tian, H., Li, J., Yao, Y., Zhuo, C., 2017. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget* 8, 100899–100907. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21284>
- Mainz, F., 2016. *Zöliakie, Weizensensibilität [WWW Document]*. URL <https://www.unimedizin-mainz.de/tim/forschung/forschungsschwerpunkte/zoeliakie-weizensensibilitaet.html>
- Makharia, A., Catassi, C., Makharia, G.K., 2015. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: A clinical dilemma. *Nutrients* 7, 10417–10426. <https://doi.org/10.3390/nu7125541>
- Marsh, A., Eslick, E.M., Eslick, G.D., 2016. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 55, 897–906. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0922-1>

- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J.M., 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br. J. Nutr.* 105, 755–764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Miner-Williams, W.M., Stevens, B.R., Moughan, P.J., 2014. Are intact peptides absorbed from the healthy gut in the adult human? *Nutr. Res. Rev.* 27, 308–29. <https://doi.org/10.1017/S0954422414000225>
- Mitchell, A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M., 2013. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 39, 306–18. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Molendijk, M.L., Bus, B.A.A., Spinhoven, P., Penninx, B.W.J.H., Kenis, G., Prickaerts, J., Voshaar, R.C.O., Elzinga, B.M., 2011. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: State-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol. Psychiatry* 16, 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.98>
- Möller, H.J., Laux, G., Kapfhammer, H.P., 2007. *Psychiatrie und Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie.* Springer Berlin Heidelberg.
- Mörkl, S., Lackner, S., Gregor, M., Kashofer, K., Oberascher, A., Painold, A., Doz, P., Holl, A., Doz, P., Holzer, P., Meinitzer, A., Mag, P., Mangge, H., 2017. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls 1421–1431. <https://doi.org/10.1002/eat.22801>
- Mörkl, S., Wagner-Skacel, J., Lahousen, T., Lackner, S., Reisenhofer, B., Holasek, S., 2018. „Nutritional Psychiatry“ 2018, 24–30.
- Moser, G., 2007. *Psychosomatik in der Gastroenterologie und Hepatologie.* Springer Vienna.
- Niebuhr, D.W., Li, Y., Cowan, D.N., Weber, N.S., Fisher, J.A., Ford, G.M., Yolken,

- R., 2011. Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr. Res.* 128, 51–5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.005>
- Pellegrina, C.D., Perbellini, O., Scupoli, M.T., Tomelleri, C., Zanetti, C., Zoccatelli, G., Fusi, M., Peruffo, A., Rizzi, C., Chignola, R., 2009. Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: Insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 237, 146–153. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2009.03.012>
- Pruimboom, L., de Punder, K., 2015. The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease. *J. Health. Popul. Nutr.* 33, 24. <https://doi.org/10.1186/s41043-015-0032-y>
- Quigley, E.M.M., 2016. Leaky gut-concept or clinical entity? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 32, 74–79. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000243>
- Ratzka, S., 2007. Die Dauer der unbehandelten Psychose bei erstbehandelten Patienten mit Schizophrenie Eine prospektive Kohortenstudie in Bielefeld Dissertation.
- Reese, I., 2018. Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen- Sensitivität (NCGS) – ein bislang nicht definiertes Krankheitsbild mit fehlenden Diagnosekriterien und unbekannter Häufigkeit. *Allergo J Int* 2018; 36–40.
- Riemann, J., 2007. *Gastroenterologie in Klinik & Praxis*. Thieme.
- Roessler, W., 2011. Epidemiologie der Schizophrenie, *Schweiz Med Forum*. <https://doi.org/10.5167/uzh-58497>
- Rothenhäusler, H.B., Täschner, K.L., 2012. *Kompendium Praktische Psychiatrie: und Psychotherapie*, SpringerLink : Bücher. Springer Vienna.
- Rudzki, L., Szulc, A., 2018. “Immune Gate” of psychopathology-The role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front. Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00205>
- Sapone, A., Lammers, K.M., Casolaro, V., Cammarota, M., Giuliano, M.T., De Rosa, M., Stefanile, R., Mazzeo, G., Tolone, C., Russo, M.I., Esposito, P., Ferraraccio, F., Cartenì, M., Riegler, G., de Magistris, L., Fasano, A., 2011. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 9, 23. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>
- Schlehe, J., Ussar, S., 2016. Das Mikrobiom Einfluss auf Adipositas und Diabetes.

- Dtsch Arztebl 113, 27–30.
- Schmid, C., Töpfer, 2016. Weizenunverträglichkeit: Forscher suchen Ursachen und Grundlage für verträglichere Sorten [WWW Document]. URL [https://www.uni-hohenheim.de/pressemitteilung?tx\\_ttnews%5Btt\\_news%5D=31125&cHash=1d45ce140cca5e993d4bb125b1c7ff24](https://www.uni-hohenheim.de/pressemitteilung?tx_ttnews%5Btt_news%5D=31125&cHash=1d45ce140cca5e993d4bb125b1c7ff24) (accessed 7.16.18).
- Schmidt, F., Lang, F., M., H., 2010. Physiologie des Menschen, 31. Aufl. ed. Springer Verlag, Heidelberg.
- Schmidt, R., Schnitzer, S., 2018. Allergie und Mikrobiota. Haug.
- Schmidt, R., Schnitzer, S., 2017. Allergie und Mikrobiota: Systemisches Krankheitsverständnis - Mikrobiologische Therapie. Haug Fachbuch.
- Schmollich, M., 2018. Amylase-Trypsin-Inhibitoren: Wo sind sie drin? - Ernährungsmedizin [WWW Document]. URL <http://www.ernaehrungsmedizin.blog/2018/02/04/amylase-trypsin-inhibitoren-wo-sind-sie-drin/> (accessed 6.26.18).
- Schuppan, D., Gisbert-Schuppan, K., 2018. Tägliches Brot: Krank durch Weizen, Gluten und ATI. Springer, Berlin.
- Schuppan, D., Pickert, G., Ashfaq-Khan, M., Zevallos, V., 2015. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 29, 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.002>
- Schütt, C., Broeker, B., 2009. Grundwissen Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag.
- Severance, E.G., Alaedini, A., Yang, S., Halling, M., Gressitt, K.L., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Vaughan, C., Khushalani, S., Leweke, F.M., Dickerson, F.B., Yolken, R.H., 2012. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 138, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.025>
- Severance, E.G., Dickerson, F.B., Halling, M., Krivogorsky, B., Haile, L., Yang, S., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Bossis, I., Xiao, J., Dupont, D., Haasnoot, W., Yolken, R.H., 2010. Subunit and whole molecule specificity of the anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 118, 240–247. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.030>
- Severance, E.G., Gressitt, K.L., Alaedini, A., Rohleder, C., Enning, F., Bumb, J.M., Müller, J.K., Schwarz, E., Yolken, R.H., Leweke, F.M., 2015. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-

- episode schizophrenia. *Brain. Behav. Immun.* 44, 148–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.009>
- Severance, E.G., Prandovszky, E., Castiglione, J., Yolken, R.H., 2015. Gastroenterology Issues in Schizophrenia: Why the Gut Matters. *Curr. Psychiatry Rep.* 17, 27. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0>
- Severance, E.G., Yolken, R.H., Eaton, W.W., 2016. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr. Res.* 176, 23–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.027>
- Siegmund-Schultze, N., 2007. Toll-like-Rezeptoren: Neue Zielstruktur für immunstimulierende Medikamente [WWW Document]. URL <https://www.aerzteblatt.de/archiv/55316/Toll-like-Rezeptoren-Neue-Zielstruktur-fuer-immunstimulierende-Medikamente> (accessed 9.10.18).
- Simell, S., 2010. Natural History of Celiac Disease-Associated To Overt Disease in Children.
- Söderholm, J.D., Perdue, M.H., 2001. II. Stress and intestinal barrier function. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 280, G7–G13.  
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.1.G7>
- Stallmach, A., Vehreschild, M.J.G.T., Farowski, F., Bachmann, O., Bruns, T., Goeser, F., Högenauer, C., Holler, E., Holtmeier, W., Keller, J., others, 2016. *Mikrobiom: Wissensstand und Perspektiven*. De Gruyter.
- Stapel, S.O., Asero, R., Ballmer-Weber, B.K., Knol, E.F., Strobel, S., Vieths, S., Kleine-Tebbe, J., 2008. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report\*. *Allergy* 63, 793–796.  
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01705.x>
- Staudacher, H.M., Lomer, M.C.E., Farquharson, F.M., Louis, P., Fava, F., Franciosi, E., Scholz, M., Tuohy, K.M., Lindsay, J.O., Irving, P.M., Whelan, K., 2017. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 153, 936–947.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.010>
- Stiefelhagen, P., 2017. Die Weizensensitivität gibt es wirklich. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2017.
- Suttajit, S., Pilakanta, S., 2013. Prevalence of metabolic syndrome and its

- association with depression in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 9, 941–946. <https://doi.org/10.2147/NDT.S47450>
- Tanaka, T., Matsuda, T., Hayes, L.N., Yang, S., Rodriguez, K., Severance, E.G., Yolken, R.H., Sawa, A., Eaton, W.W., 2017. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci. Res.* 115, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
- Teschemacher, H., 2003. Opioid receptor ligands derived from food proteins. *Curr Pharm Des* 9, 1331–1344. <https://doi.org/10.2174/1381612033454856>
- Trivedi, M.S., Shah, J.S., Al-Mughairy, S., Hodgson, N.W., Simms, B., Trooskens, G.A., Van Criekinge, W., Deth, R.C., 2014. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J. Nutr. Biochem.* 25, 1011–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.004>
- Tveiten, D., Reichelt, K.L., 2012. Exorphins in urine from schizoaffective psychotics. *Open J. Psychiatry* 2, 220–227. <https://doi.org/10.4236/ojpsych.2012.23029>
- Uhde, M., Ajamian, M., Caio, G., De Giorgio, R., Indart, A., Green, P.H., Verna, E.C., Volta, U., Alaedini, A., 2016. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 65, 1930–1937. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>
- van Buul, V.J., Brouns, F.J.P.H., 2014. Health effects of wheat lectins: A review. *J. Cereal Sci.* 59, 112–117. <https://doi.org/10.1016/J.JCS.2014.01.010>
- Vazquez-Roque, M.I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J.A., Marietta, E., O'Neill, J., Carlson, P., Lamsam, J., Janzow, D., Eckert, D., Burton, D., Zinsmeister, A.R., 2013. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 144, 903–911.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>
- Verdu, E.F., Armstrong, D., Murray, J.A., 2009. Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The “No Man’s Land” of Gluten Sensitivity. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 1587–1594. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.188>
- Vilsmaier, F., 2006. Prävalenz und Bedeutung von Antikörpern gegen *Saccharomyces cerevisiae* bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie erstgradigen Angehörigen von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.
- Vital, M., Karch, A., Pieper, D.H., 2017. Colonic Butyrate-Producing Communities in

- Humans: an Overview Using Omics Data. *mSystems* 2, e00130-17. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00130-17>
- Vojdani, A., Pangborn, J.B., Vojdani, E., Cooper, E.L., 2003. Infections, Toxic Chemicals and Dietary Peptides Binding to Lymphocyte Receptors and Tissue Enzymes are Major Instigators of Autoimmunity in Autism. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 16, 189–199. <https://doi.org/10.1177/039463200301600302>
- Volta, U., Caio, G., Tovoli, F., De Giorgio, R., 2013. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell. Mol. Immunol.* 10, 383–392. <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.28>
- Volta, U., De Giorgio, R., 2012. New understanding of gluten sensitivity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 295–299. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.15>
- Volta, U., Granito, A., Parisi, C., Fabbri, A., Fiorini, E., Piscaglia, M., Tovoli, F., Grasso, V., Muratori, P., Pappas, G., De Giorgio, R., 2010. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: A prospective analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 44, 186–190. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c378f6>
- Volta, U., Tovoli, F., Cicola, R., Parisi, C., Fabbri, A., Piscaglia, M., Fiorini, E., Caio, G., 2012. Serological Tests in Gluten Sensitivity (Nonceliac Gluten Intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 46, 680–685. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182372541>
- Vu, J., Kushnir, V., Cassell, B., Gyawali, C.P., Sayuk, G.S., 2014. The impact of psychiatric and extraintestinal comorbidity on quality of life and bowel symptom burden in functional GI disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* 26, 1323–1332. <https://doi.org/10.1111/nmo.12396>
- Wolf, S., 2016. Geschädigte Darmflora verringert Bildung von Nervenzellen im Gehirn [WWW Document]. Hrsg. von Berufsverbänden und Fachgesellschaften für Psychiatr. Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychother. Psychosom. Nervenheilkd. und Neurol. aus Deutschl. und der Schweiz. URL <https://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/news-archiv/meldungen/article/geschaedigte-darmflora-verringert-bildung-von-nervenzellen-im-gehirn/> (accessed 10.28.18).
- Worm, M., Reese, I., 2015. Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Eur. Respir. Rev.* 7, 227–229. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0070-4>

Yao, J.K., Leonard, S., Reddy, R., 2006. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis. Markers* 22, 83–93. <https://doi.org/10.1155/2006/248387>

Zevallos, V.F., Raker, V., Tenzer, S., Jimenez-Calvente, C., Ashfaq-Khan, M., Rüssel, N., Pickert, G., Schild, H., Steinbrink, K., Schuppan, D., 2017. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology* 152, 1100–1113.e12. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.12.006>

