

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkungen einer glutenfreien Ernährung auf Metabolismus und Lebensqualität in
gesunden Probanden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dung Bao Ngoc Lisa Ngo
aus Essen

Mainz, 2026

Namensnennung (CC-BY-4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Steven

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Adrian Gericke

Tag der Promotion: 19. Mai 2026

Meiner Familie in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	X
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	4
2.1 Das Getreideprotein Gluten	4
2.1.1 Glutenfreie Diät	5
2.1.2 Risiken der glutenfreien Diät	6
2.2 Ernährung, Lebensqualität und psychische Gesundheit	7
2.3 Gluten assoziierte Erkrankungen	10
2.3.1 Zöliakie	10
2.3.2 Dermatitis herpetiformis Duhring	21
2.3.3 Weizenallergie	22
2.3.4 Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität	23
2.3.5 Assoziierte Krankheitsbilder	24
3. Methodik	28
3.1 Studiendesign	28
3.1.1 Studienablauf	29
3.1.2 Patientenedukation	30
3.1.3 Compliance	32
3.1.4 Laborparameter	32
3.1.5 Blutuntersuchung	32
3.1.6 Fragebögen	33
3.1.7 Aufwandsentschädigung	34
3.1.8 Angaben zur Statistik	34
3.2 Probanden	35
3.2.1 Probandenkollektiv	35
3.2.2 Rekrutierung	35
3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	36
4. Ergebnisse	37
4.1 Studienpopulation	37
4.2 Metabolismus	39
4.2.1 Glukosestoffwechsel	39
4.2.2 Lipidstoffwechsel	40
4.2.3 Vitamine und Spurenelemente	42
4.2.4 Leberwerte	43
4.2.5 Blutbild	44
4.2.6 Schilddrüsenfunktion	46
4.2.7 Homocystein als Marker von Endothelschäden	47
4.3 Lebensqualität	49
5. Diskussion	52
5.1 Einordnung in den Forschungsstand	52
5.2 Limitationen der Studie	55
5.2.1 Studiendesign	55
5.2.2 Probandenkollektiv	56

5.2.3 Compliance.....	56
6. Zusammenfassung	58
7. Literaturverzeichnis	60
8. Anhang	70
9. Danksagung	94
10. Lebenslauf.....	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Autismus-Spektrum-Störungen
ATI	Amylase-Trypsin-Inhibitoren
BMI	Body-Mass-Index
CEC	Zöliakie-Epilepsie-zerebrale
	Verkalkungen-Syndrom
DH	Dermatitis herpetiformis
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EMA	Endomysium
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ETDA	Ethylendiamintetraessigsäure
FMD	flow-mediated dilation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFD	Glutenfreie Diät
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein
HLA-DQ	Human Leukocyte Antigen-DQ -Isotyp
HRQOL	Health-Related Quality of Life
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IFN-gamma	Interferon-gamma
IgA	Immunglobulin-A
IL	Interleukin
IRR	Incidence Rate Ratio
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein
MCH	Mittlerer korpuskularer Hämoglobingehalt
MCHC	Mittlere korpuskulare Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres Korpuskulares Volumen
MIC-A	MHC class I polypeptide-related sequence

A

MHC	Major Histocompatibility Complex
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NZNWWS	Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie- Weizensensitivität
OR	Odds ratio
QOL	Quality of life
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
tT-IgG	Transglutaminase IgG- Antikörper
tTG2-IgA	Transglutaminase 2 IgA-Antikörper
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relatives Suchvolumen der Thematik

Abbildung 2: Globale Seroprävalenz der Zöliakie

Abbildung 3: Globale Zöliakie Prävalenz, Diagnosesicherung durch Biopsie

Abbildung 4: Mechanismen der Zöliakie Pathogenese

Abbildung 5: Algorithmus der Diagnosestellung der Zöliakie

Abbildung 6: Histologischer Befund Typ 1 / 2 nach Marsh-Oberhuber

Abbildung 7: Histologischer Befund Typ 3a / 3b nach Marsh-Oberhuber

Abbildung 8: Histologischer Befund Typ 3c nach Marsh-Oberhuber

Abbildung 9: Normalbefund einer Duodenalbiopsie

Abbildung 10: Zusammenfassung des Studienablaufs

Abbildung 11: Boxplots zur Verteilung der demographischen Daten

Abbildung 12: Altersverteilung der Probanden

Abbildung 13: Boxplots zur Glucosekonzentration und HBA1c vor und nach GFD

Abbildung 14: Boxplot zu den Parametern des Lipidstoffwechsels vor und nach GFD

Abbildung 15: Boxplot zu Vitamin B12 und Folsäurespiegel, vor und nach GFD

Abbildung 16: Boxplots der Enzymaktivitäten der GPT und GOT und des Albumins, vor und nach GFD

Abbildung 17: Boxplots zur Vorstellung verschiedener Parameter des Blutbildes, vor und nach GFD

Abbildung 18: Boxplot zur TSH vor und nach GFD

Abbildung 19: Boxplot zur Skizzierung von Homocystein vor und nach GFD

Abbildung 20: Boxplots zur Darstellung der Transglutaminase IgA Antikörper vor und nach GFD

Abbildung 21: Boxplots zur Illustration der Domain Scores der Bereiche Umwelt, Psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und physische Gesundheit

Abbildung 22: Boxplot zur subjektiven Wahrnehmung der Schlafqualität, der Leistungsfähigkeit und des Wohlbefindens

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Marsh Oberhuber-Klassifikation.

Tabelle 2: Zusammenfassung Gluten-assoziiierter Erkrankungen.

Tabelle 3: Patientenedukation zur glutenfreien Diät

Tabelle 4: Glukosestoffwechsel

Tabelle 5: Lipidstoffwechsel

Tabelle 6: Vitamine und Spurenelemente

Tabelle 7: Leberwerte

Tabelle 8: Blutbild

Tabelle 9: Schilddrüsenfunktion TSH

Tabelle 10: Homocystein als Marker von Endothelschäden

Tabelle 11: Transglutaminase

Tabelle 12: Quality of Life Domain Scores

1. Einleitung

Mit einer Prävalenz von 1% weltweit handelt es sich bei der Zöliakie um eine der häufigsten autoimmunvermittelten entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms. Ein wesentlicher Trigger der Zöliakie, ist der Verzehr von glutenhaltigem Getreide, weshalb die Therapie in einer lebenslangen glutenfreien Diät resultiert (1). Die Variabilität der Manifestationen reicht von gastrointestinalen Beschwerden und Malabsorption, über Anämie, Osteoporose und Leberwerterhöhungen bis hin zur Depression und einem insgesamt erhöhten Risiko für Autoimmunität und Mortalität (2). Zöliakiepatienten haben im Vergleich zur gesunden Population ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben (2). In einer schwedischen Kohortenstudien konnte bereits eine starke Assoziation zwischen dem Tod durch ischämische Herzerkrankungen wie dem Myokardinfarkt oder der Angina pectoris und der Zöliakie nachgewiesen werden (2, 3). Zudem steht die Zöliakie in Verbindung mit weiteren autoimmunvermittelten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Addison, Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow. Bei ausbleibender adäquater Therapie oder später Diagnosestellung steigt das Risiko für Adenokarzinome im Gastrointestinaltrakt und T-Zell oder Non-Hodgkin-Lymphome (1, 4, 5).

Obwohl die glutenfreie Diät ursprünglich der Behandlung von Zöliakie und weiteren Gluten bedingten Krankheitsbildern diene, entscheiden sich immer mehr gesunde Menschen weltweit für eine glutenfreie Ernährung im Sinne einer Lifestyle-Modifikation. Die Beweggründe hierzu liegen in einer subjektiven Verbesserung der Gesundheit, Gewichtsreduktion und Reduktion von gastrointestinalen Beschwerden im Rahmen eines Reizdarmsyndroms oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (4, 6). Unter Ausdauersportlern ist die glutenfreie Diät eine anerkannte Ernährungsform, die unter der Annahme, dass es zu einer Verbesserung des Metabolismus und Erhöhung der körperlichen Leistung kommt, eingehalten wird (7).

Das Konzept der glutenfreien Ernährung scheint sich durch das „social Proof“ Phänomen mithilfe sozialer Netzwerke zu einem weltweiten Trend etabliert zu haben (8). Im Jahr 2020 war die glutenfreie Diät die am dritthäufigsten recherchierte Diät auf Google und im Jahr 2015 die am häufigsten recherchierte Diät den USA (8, 9).

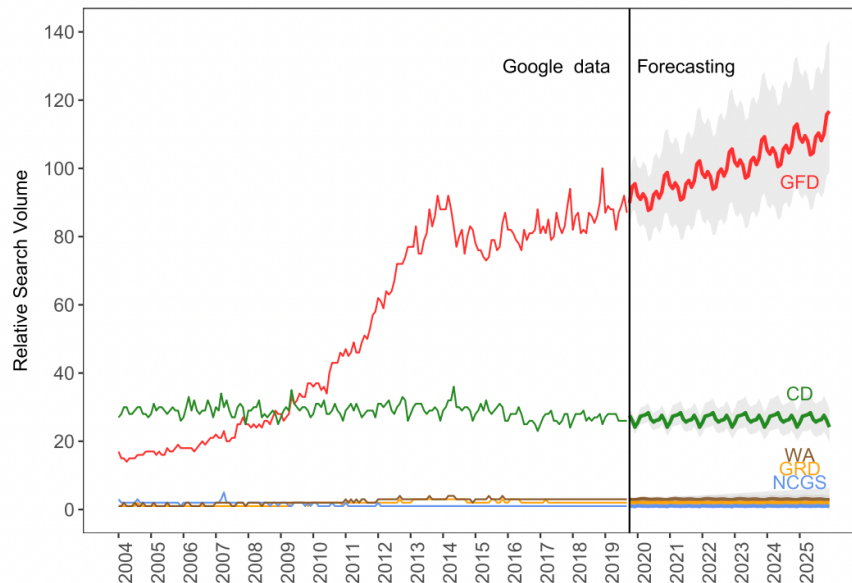


Abbildung 1 - Relatives Suchvolumen der Thematik

Zu erkennen ist eine starke Zunahme der Suchzahl von GFD glutenfree Diet auf Google über die Jahre, übereinstimmend mit dem Trend der GFD.x-Achse: Zeit in Jahren, y-Achse: Relative Search Volume der Begriffe CD- Coeliac Disease; GFD- Gluten-Free Diet; GRD- Gluten-Related- Disorders; NCGS Coeliac- Gluten- Sensitivity; WA Wheat Allergy
Entnommen aus (8).

Dieser Trend spiegelt sich in den steigenden Umsatzzahlen glutenfreier Produkte wider. Bei der Mehrheit der Konsumenten handelt es sich um gesunde Individuen, die sich unabhängig von einer Zöliakie-Erkrankung für die alternativen Produkte entscheiden (10).

Gleichzeitig ist eine Zunahme der Prävalenzen der Zöliakie und Gluten assoziierten Krankheiten zu erkennen (6).

Da wissenschaftliche Untersuchungen zu den negativen Auswirkungen von Gluten bisher vorwiegend in experimentellen Studien durchgeführt worden sind, ist es das Ziel der hier durchgeführten Studie (CELIAC-ED Studie) die Einflüsse einer glutenfreien Diät auf den Metabolismus, Inflammation, Endothelfunktion und Lebensqualität zu eruieren. Im Rahmen dieser klinisch prospektiven Längsschnittstudie wurden gesunde Probanden vor und nach einem Zeitintervall von vier Wochen glutenfreier Ernährung hinsichtlich verschiedener Fragestellungen untersucht. Als primärer Endpunkt waren Veränderungen in der Endothelfunktion definiert, die mittels einer flussvermittelten Vasodilatation (FMD) quantifiziert wurden. Die Messung der FMD zur Beurteilung von Endotheldysfunktionen und Prognose von kardiovaskulären Ereignissen hat sich bereits in Studien bewährt (11). Weitere

Untersuchungsschwerpunkte stellen hämodynamische Herzkreislaufparameter und die systemische Inflammation dar.

Diese medizinische Doktorarbeit hat zum Ziel, mithilfe von Blutuntersuchungen und standardisierten Fragebögen die Hypothese zu überprüfen, ob eine glutenfreie Ernährung positive Effekte auf die Lebensqualität und Metabolismus von gesunden Probanden hat. Sie dient folglich auch der Beantwortung der Frage, ob die glutenfreie Diät ihrem Trend gerecht wird und eine generelle Empfehlung zu dieser Ernährungsform gegeben werden kann.

2. Literaturdiskussion

2.1 Das Getreideprotein Gluten

Getreide wird weltweit in hoher Quantität kultiviert und dient als Grundnahrungsmittel. Der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zufolge stellt Getreide die Grundlage einer ausgewogenen Ernährung dar. Insbesondere dem Weizen wird eine besondere Bedeutung zugesprochen. Weizen besteht zu 85-90% aus Gluten, einem Komplex aus hunderten von unterschiedlichen Proteinen, die über kovalente und nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten werden. Hauptbestandteile sind Gliadin und Glutenin (12-14). Die Eigenschaften des Glutens sind auf diese chemische Bindung und Struktur zurückzuführen und abhängig von dem Verhältnis von Glutenin zu Gliadin. Die Zusammensetzung des Glutens variiert in Abhängigkeit der Getreideart, des Anbaus und der Verarbeitung. Gluten ist hitzestabil und wird aufgrund der Bindungsfähigkeit in der Lebensmittelverarbeitung eingesetzt. Glutenin bedingt in Getreideerzeugnissen die Elastizität und Gliadin die Viskosität. Daher stammt die Bezeichnung des Glutens als Klebereiweiß.

Der Definition des Codex Alimentarius nach werden diejenigen Proteinfractionen dem Gluten zugeordnet, die sich weder in Wasser noch in 0,5 mol/l Natriumchloridlösung auflösen lassen (12, 15). Gliadin und Glutenin gehören den Osborne-Fractionen Prolamin und Glutelin an und zeichnen sich dadurch aus, dass deren Extraktion nur mit Ethanol und alkalischer Lösung gelingt. Insbesondere Gliadin enthält einen hohen Anteil an Glutamin und Prolin, die bedingt durch den Imidazolring des Prolins eine kompakte und für jegliche Verdauungsenzyme des Gastrointestinaltraktes unzugängliche Tertiärstruktur erzeugen. (12, 16, 17).

Der durchschnittliche Glutenkonsum wird in der westlichen Ernährung auf 5-20 g pro Person täglich geschätzt. Hauptquellen sind neben Weizen die Getreidesorten Dinkel, Emmer, Gerste, Roggen, Kamut, Grünkern, Triticale und Einkorn (12). Amylase-Trypsin-Inhibitoren gehören aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit der Albuminfraktion an und sind zu 2-4% in Weizen enthalten. ATIs sind Teil des pflanzlichen Abwehrsystems und ähnlich dem Gliadin resistent gegenüber Enzymen des Gastrointestinaltraktes. Auf immunologischer Ebene können ATIs zur Ausschüttung proinflammatorischer Cytokine führen und stehen daher mit der Glutensensitivität in Verbindung (12, 15, 18).

2.1.1 Glutenfreie Diät

Eine glutenfreie Diät geht mit einem Verzicht auf alle glutenhaltigen Getreidesorten wie Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Kamut, Emmer, Einkorn und ihre Erzeugnisse einher. Zahlreiche Lebensmittel können Spuren von Gluten enthalten. Dem Codex alimentarius nach dürfen Nahrungsmittel, in denen weniger als 20 ppm (parts per million) Gluten nachweisbar sind, mit dem Label „glutenfrei“ gekennzeichnet werden (19, 20). Bei diagnostizierter Zöliakie ist seit den 1950er Jahren eine lebenslange glutenfreie Diät die Therapie der Wahl (21). Unter glutenfreier Diät kommt es in zwei Drittel der Fälle zur Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb von 14 Tagen. Serologisch sind Antikörper bis zu 12 Monate nach Beginn der Diät nachweisbar, zu einer Remission der intestinalen Inflammation kommt es erst nach Jahren. Medizinische Indikationen für eine glutenfreie Diät sind neben der Zöliakie, die Weizenallergie, Weizensensitivität und die Dermatitis herpetiformis, bei der es bei strikter Adhärenz zur Ausheilung kommt (1, 21). Alternativ zu glutenhaltigen Getreide können Pseudogetreide wie Braunhirse, Amaranth, Quinoa und Buchweizen oder nicht glutenhaltige Getreidearten wie Mais, Reis, Hirse und Sago konsumiert werden. Um eine Kreuzkontamination glutenfreier Nahrungsmittel mit Gluten zu vermeiden, sollten diese getrennt gelagert und mit separaten Küchengeräten und Utensilien zubereitet werden (19, 22, 23). In zahlreichen verarbeiteten Lebensmitteln findet sich Gluten als Zutat unter unterschiedlichen Bezeichnungen wieder (24). Neben industriell hergestellten Ersatzprodukten gehören frische, von Natur aus glutenfreie Nahrungsmittel wie Obst, Gemüse, Milchprodukte und unverarbeitetes Fleisch und Fisch zu einer ausgewogenen Diät dazu (19).

Obwohl definitive Grenzwerte für die täglich tolerierte Gluten Aufnahme nicht festgelegt sind, scheint ein Verzehr von unter 10mg pro Tag gesundheitlich unbedenklich zu sein für Patienten mit Zöliakie. Eine präventive Wirkung auf die Entstehung weiterer autoimmunologischer Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 1, autoimmune Thyreoiditis und rheumatoide Arthritis, die mit der Zöliakie vergesellschaftet sind, ist nicht anzunehmen, jedoch auf Komplikationen der Zöliakie wie Osteoporose und Infertilität (1, 25). Fragebögen zur Selbsteinschätzung können ergänzend zur serologischen Bestimmung Zöliakie-spezifischer Antikörper von Transglutaminase-, Endomysium Antikörper und deamidierten Gliadinpeptiden Rückschlüsse auf die Adhärenz und Hinweise auf Kreuzkontamination geben. Immunogene Glutenpeptide können bereits Stunden nach dem Verzehr von Gluten für 1-2 Tage im Stuhl oder Urin nachgewiesen werden (25-27).

2.1.2 Risiken der glutenfreien Diät

Die glutenfreie Diät ist eine sichere Intervention, unter der es zur Remission der Zöliakie kommt. Unter Einhaltung einer ausgewogenen Ernährung besteht kein gesundheitliches Risiko (28). Untersuchungen von Melini et al. nach kann es dennoch langfristig zu einem Nährstoffmangel insbesondere von Calcium, Folsäure, Eisen, Vitaminen, Ballaststoffen, Kalium und Zink unter glutenfreier Diät kommen. Industriell hergestellte glutenfreie Ersatzprodukte verfügen über geringere Nährstoffwerte und einen höheren Anteil an einfach verdaulicher Kohlenhydrate und gesättigten Fettsäuren durch den Ersatz von Gluten durch Mais und Reis. Dies hat zur Folge, dass der glykämische Index und der Kaloriengehalt glutenfreier Alternativen deutlich höher sind als das der glutenhaltigen Varianten (28-30). Dennoch wurde in der Nurses' Health Study und Health Professionals Follow-up Studie eine negative Korrelation zwischen Gluten Konsum und der Manifestation von Diabetes Typ 2 festgestellt, sodass nicht von negativen Effekten auf den Metabolismus ausgegangen werden kann (31). Gleichzeitig ergaben Blut- und Urinuntersuchungen, dass erhöhte Spiegel an Arsen, Quecksilber, Blei und Kadmium bei Personen nachweisbar sind, die sich glutenfrei ernähren. Die Ergebnisse sind auf den vermehrten Konsum von Lebensmitteln wie Fisch und Reis zurückzuführen, die stärker mit Schwermetallen belastet sind (31).

Im Gastrointestinaltrakt kann die Diät in gesunden Patienten proinflammatorische Wirkungen hervorrufen. Veränderungen der kommensalen Bakterienstämme des Mikrobioms beeinträchtigen die Fähigkeit zur Immunmodulation und Inhibition proinflammatorischer Zytokine. Trimethylamin N-oxid entsteht vermehrt als Metabolit der kommensalen Bakterien und gilt als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen, da es die Entwicklung von Thromben und atherosklerotische Plaques fördert (29).

Grundsätzlich lässt sich zusammenfassen, dass eine glutenfreie Ernährung keine wesentlichen gesundheitlichen Risiken darstellt, sofern auf eine nährstoffreiche und ausgewogene Ernährung geachtet wird. Dies liegt insbesondere daran, dass zuvor genannte potenzielle Risiken wie Nährstoffmängel, hohe Kaloriendichte und Schwermetallbelastungen bei jeglicher Ernährungsform bestehen können und nicht spezifisch für die glutenfreie Diät gelten.

Das Risiko von Kreuzkontaminationen und starken Lebensmitteleinschränkungen kann sich negativ auf die wahrgenommene Lebensqualität, soziales Leben und die mentale Gesundheit auswirken und dauerhafte Angstzustände verursachen. Der restriktive Charakter der glutenfreien Diät kann ein Trigger sein für Ess- und Verhaltensstörungen (31). Zudem kann eine

glutenfreie Ernährung eine finanzielle Belastung darstellen, da glutenfreie Lebensmittel ein Vielfaches teurer sind als herkömmliche Produkte (32).

Letztlich kann die glutenfreie Ernährung sich negativ auf diverse Lebensbereiche auswirken und eine Herausforderung darstellen, angesichts des Therapieerfolges der Zöliakie jedoch eine notwendige Maßnahme.

2.2 Ernährung, Lebensqualität und psychische Gesundheit

Lebensqualität gemessen als "*Quality of Life*" (QOL) ist ein international etabliertes multimodales Konzept und wird regelmäßig in der Medizin im Rahmen von klinischen Studien oder im Behandlungsverlauf erhoben. Aufgrund der Komplexität des Konzepts sind unterschiedliche Definitionen in der Literatur vorzufinden. Die WHO bemisst folgender Definition eine besondere Relevanz zu: „die Wahrnehmung einer Person über ihre Position im Leben, im Kontext der Kultur in der sie lebt und ihrer persönlichen Ziele, Erwartungen, Standards und Sorgen“ (33). Die health-related quality of life HRQOL hingegen behandelt jene Bereiche der QOL, die durch die Gesundheit bedingt sind, und bildet die Auswirkungen der wahrgenommenen Gesundheit auf die Lebensqualität ab. HRQOL fungiert als Indikator für das Wohlbefinden und die Zufriedenheit (34).

Es ist bekannt, dass Ernährung sich auf psychische und physische Funktionalität und Immunität auswirkt. Bisherige Studien belegen, dass die mediterrane Ernährung mit einer signifikanten Verbesserung der HRQOL in den Bereichen mentale und körperliche Gesundheit vergesellschaftet ist. Bei bestehender koronarer Herzkrankheit wird das Überleben erhöht und das kardiovaskuläre Risiko sowie Risiko, an Diabetes Typ 2 zu erkranken, werden gesenkt (34). Godos et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine mediterrane Ernährung mit geringeren kognitiven Defiziten (OR=0,19), besserer Schlafqualität (1,65), QOL (OR=14,04) und geringeren depressiven Beschwerden (OR=0,19) verbunden ist. Die Daten sind in sich schlüssig, weisen jedoch keine lineare Korrelation auf (35). Ein weiterer positiver Effekt der mediterranen Diät ist die Assoziation mit einer höheren kognitiven Leistung und Anti-Inflammation (36). In einer Kohortenstudie von Ruano et al. konnte festgestellt werden, dass die westliche Ernährung mit allen Domänen der HRQOL invers assoziiert ist, während die mediterrane Ernährung mit höheren Scores der HRQOL in Verbindung steht. Gleichzeitig tritt ein vermehrter Konsum industriell verarbeiteter Lebensmittel mit einem erhöhten Risiko von Depressionen und Angststörungen in Erscheinung. Ein entgegengesetzter

Kausalzusammenhang scheint nach den Ergebnissen durchgeführter Längsschnittstudien unwahrscheinlich. (34, 37, 38). Der systematischen Übersichtsarbeit von Vadje et al. aus dem Jahr 2020 nach kann die mediterrane Ernährung protektiv wirken gegen chronische Erkrankungen und die Wahrscheinlichkeit, an Demenz und Depressionen zu erkranken senken. Obwohl in 25% der Studien keine Korrelation zwischen mediterraner Diät und HRQOL nachgewiesen werden konnte, belegt die Mehrheit der Studien eine verbesserte QOL (34).

In einer weiteren Querschnittsstudie mit 1139 Jugendlichen aus Schweden kommen Regan et al. zu dem Ergebnis, dass eine vielfältige Ernährung signifikant positiv mit HRQOL ($p=0,001$) und der Verzehr von Obst und Gemüse signifikant positiv mit HRQOL ($p=0,002$) assoziiert sind (39, 40). Glabska et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüsekonsum und mentaler Gesundheit in Jugendlichen und beschrieb eine positive Assoziation zwischen beiden Variablen. Den Ergebnissen der Untersuchungen nach fördert der Verzehr von grünem und gelbem Gemüse die mentale Gesundheit. Fraglich ist jedoch, ob die Schlussfolgerungen einem systematischen Fehler unterlagen, da das Körpergewicht der Probanden als möglicher Mediator nicht ausgeschlossen werden konnte (41).

Bisherige Forschungen, die den Zusammenhang zwischen Ernährung und Verhalten bei Kindern und Jugendlichen untersucht haben, erbrachten den Nachweis, dass eine geringe Nährstoffqualität mit Symptomen der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung in Verbindung steht (37). In einer weiteren Übersichtsarbeit von O'Neil et al. konnte in der Mehrheit der Studien eine signifikante Beziehung zwischen ungesunden Ernährungsgewohnheiten und schlechter mentaler Gesundheit festgestellt werden. Jacka et al. zeigten in einer prospektiven Beobachtungsstudie, dass eine Verbesserung der Qualität der Ernährung eine Verbesserung der mentalen Gesundheit bei Jugendlichen zur Folge hatte und eine verringerte Ernährungsqualität von geringerer psychologischer Leistungsfähigkeit begleitet war (42). Der Zusammenhang zwischen mentaler Gesundheit und Ernährung wird anhand der Depression deutlich. Depressionen treten häufig mit erhöhten systemischen Entzündungsparametern auf, zugleich besteht eine positive Korrelation zwischen inflammatorischen Parametern und schlechter Ernährung (37). Zudem wurde in einer Metaanalyse nachgewiesen, dass Ernährungsangewohnheiten, die eine Inflammation fördern, die Wahrscheinlichkeit einer Depression anheben (36). Es ist anzunehmen, dass Proteine durch eine fett- und kohlenhydratreiche Ernährung negativ beeinflusst werden, wie beispielsweise der brain-derived neurotrophic Faktor, der im Falle der Depression in geringerer Quantität exprimiert wird (37, 42). Anhand der Studienlage konnte jedoch keine Schlussfolgerung

bezüglich der Kausalität gezogen werden, da mitunter auch eine hochwertige Ernährung mit Depressionen in Beziehung stehen (37).

Hinsichtlich der Zöliakie stellten Roncoroni et al. fest, dass eine low FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) Diät im Vergleich zu einer regulären glutenfreien Diät sich positiver auf das Wohlbefinden ($p=0,03$) und psychologische Gesundheit ($p=0,0003$) auswirken (43). Auf eine signifikante Verbesserung der HRQOL in der Domäne psychologisches Wohlbefinden in Zöliakie Patienten durch eine glutenfreie Diät wurde von Burger et al. hingewiesen. Patienten, die eine strikte Diät befolgten, erreichten höhere HRQOL-Scores als jene, die dies nicht taten (mental component score $p<0.00001$; physical component score $p=0,0009$) (44). Wagner et al. kamen zu dem ähnlichen Ergebnis, dass die Adhärenz an eine glutenfreie Diät zu einer verbesserten QOL führt, die jedoch geringer ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (45).

Starke Vigilanz oder Hypervigilanz bei der Befolgung der Diät könnten jedoch die QOL beeinträchtigen (46). In einer Querschnittstudie fanden Al-sunaid et al. heraus, dass eine Assoziation zwischen Ernährungsunsicherheit und der Adhärenz an die Diät besteht ($p=0,02$). Patienten, die aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit glutenfreier Lebensmittel mit Ernährungsunsicherheiten und deren Herausforderungen konfrontiert waren, präsentierten geringere HRQOL (47).

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass sich die Ernährung nicht nur auf die körperliche und mentale Gesundheit und somit auf die Entstehung von chronischen Krankheiten und affektiven Störungen auswirkt, sondern auch auf die wahrgenommene Lebensqualität. Bei Zöliakiepatienten kann insbesondere die Adhärenz an eine glutenfreie Diät positive Effekte auf die Lebensqualität haben.

2.3 Gluten assoziierte Erkrankungen

2.3.1 Zöliakie

2.3.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Zöliakie ist ein seit der Antike bekanntes Krankheitsbild, das erstmals im ersten und zweiten Jahrhundert von dem griechischen Arzt Aretaeus von Cappadocia beschrieben und 1856 von Francis Adams übersetzt wurde. Basierend auf den Beobachtungen von Aretaeus publizierte der Arzt Dr. Samuel Gee 1888 den ersten Bericht zur Zöliakie „the coeliac affection“ in Saint Bartholomews Hospital Reports. Ferner erkannte Gee, dass sich das Krankheitsbild vor allem im Kindesalter manifestierte und durch eine Diät behandelt werden konnte. Vermutungen darüber, dass Kohlenhydrate im Getreide ursächlich seien, führten dazu, dass Anfang der 1920er Jahre unterschiedliche Diäten wie die Bananen oder Fanconi Diät mit Erfolg empfohlen wurden. 1950 erbrachte Wilhelm Dicke in seiner Doktorarbeit an der Universität Utrecht den entscheidenden Beweis, dass es sich bei der toxischen Komponente um das Gliadin im Weizen handelt und ein Verzicht auf Weizen eine Verbesserung der klinischen Manifestation bewirkt. Ein Rückgang der Krankheitslast, während der niederländischen Hungersnot mit einer Knappheit an Getreide 1944/1945 bestärkte die These. Weitere fundamentale Schritte waren die histologische Detektion von Mukosa Veränderungen im Jahr 1954 durch Paulley und die Einführung der Biopsie Gewinnung durch Royer im Jahre 1955 und Shiner in Jahr 1956. Ein Zusammenhang zur Dermatitis herpetiformis wurde 1955 von Samman hergestellt und 1965 durch Shuster und Marks belegt (48-51).

2.3.1.2 Epidemiologie

Die Zöliakie ist eine der am häufigsten vorkommenden Autoimmunerkrankungen weltweit. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (0,6% versus 0,4%) und Kinder zu höheren Anteilen als Erwachsene (0,9% versus 0,5%). Die Prävalenz der Zöliakie variiert nach Art der Diagnosesicherung und Region. Sie steht im direkten Zusammenhang mit den Genotypen HLA-DQ2 und HLA-DQ8, die genetisch prädisponierend sind für die Zöliakie. Obwohl 25% der Bevölkerung Genträger sind, erkranken nur 2- 5%. Zu 95% ist die Zöliakie mit dem

Oberflächenmolekül DQ2 und zu 5 % mit DQ8 assoziiert (52). Der stetige Anstieg der Prävalenz ist auf die Verfügbarkeit serologischer Antikörpertests mit hoher Sensitivität und eine generelle Zunahme autoimmuner Erkrankungen zurückzuführen (53).

Die gepoolte Seroprävalenz mit positiver Testung für IgA anti-Transglutaminase Antikörper und/ oder anti-Endomysium Antikörper liegt weltweit bei ca. 1,4%. Bei bioptischer Diagnosestellung liegt die gepoolte globale Prävalenz bei 0,7% (0,4% in Südamerika, 0,5% in Afrika und Nordamerika und 0,6% in Asien). Eine sonderlich hohe Prävalenz von 5,6% ist in einer arabischen Population im Westen der Sahara vorzufinden (52, 54, 55). Im Nahen Osten, Nordafrika, der Türkei und nordwestlichen Teilen Indiens und Chinas sind die Prävalenzen ähnlich der des Westens, während sie in anderen Teilen Asiens wie in Vietnam und Japan geringer ist. Verglichen mit dem globalen Durchschnitt weisen Italien, Schweden und Finnland deutlich höhere Prävalenzen zwischen 1,6% und 2,9% vor. Insbesondere das Gesundheitssystem in Finnland zeichnet sich durch ein hohes Krankheitsbewusstsein aus (56). Während sich die Inzidenz in den letzten Vierjahrzehnten verzehnfacht hat, nimmt verhältnismäßig der Anteil der Patienten mit klassischer Manifestation ab (52). Die durchschnittliche jährliche Inzidenz steigt einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2020 nach, seit Jahrzehnten um 7,5% pro Jahr.

In der Mehrzahl der Fälle verbleibt die Zöliakie undiagnostiziert (1:3- 1:5) oder wird im Schnitt erst drei bis dreizehn Jahre nach Symptombeginn diagnostiziert (54). Da die Erkrankung als unwahrscheinlich angenommen oder aufgrund der Variabilität klinischer Manifestation nicht erkannt wird. Fehldiagnosen stellen eine weitere Komplikation dar in der Erfassung der Prävalenz. In einer Studie der European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition wurde festgestellt, dass diagnostische Leitlinien nur in 11% aller serologischen Testungen beachtet wurden. Fehlinterpretation von Leitlinien und Vernachlässigung histologischer Diagnosekriterien haben nicht selten eine Fehldiagnose zur Folge (52).

Zu den Risikofaktoren, die diskutiert werden, zählen ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, bakterielle und virale Infektionen. Infektionen mit Entero- und Rotaviren, RSV und Campylobacter Spezies sowie virale Bronchiolitiden stehen mutmaßlich mit der Entwicklung der Zöliakie im Zusammenhang. Eine Rotaviren Impfung könnte folglich protektive Effekte erzielen. Zudem präsentiert die Prävalenz eine positive Korrelation mit dem Konsum von Gluten. Neue Weizensorten, die aufgrund ihrer vermehrten Anzahl genetischer Epitope immunreaktive Prozesse im Organismus hervorrufen könnten werden als umweltbedingte Trigger vermutet (52, 53).

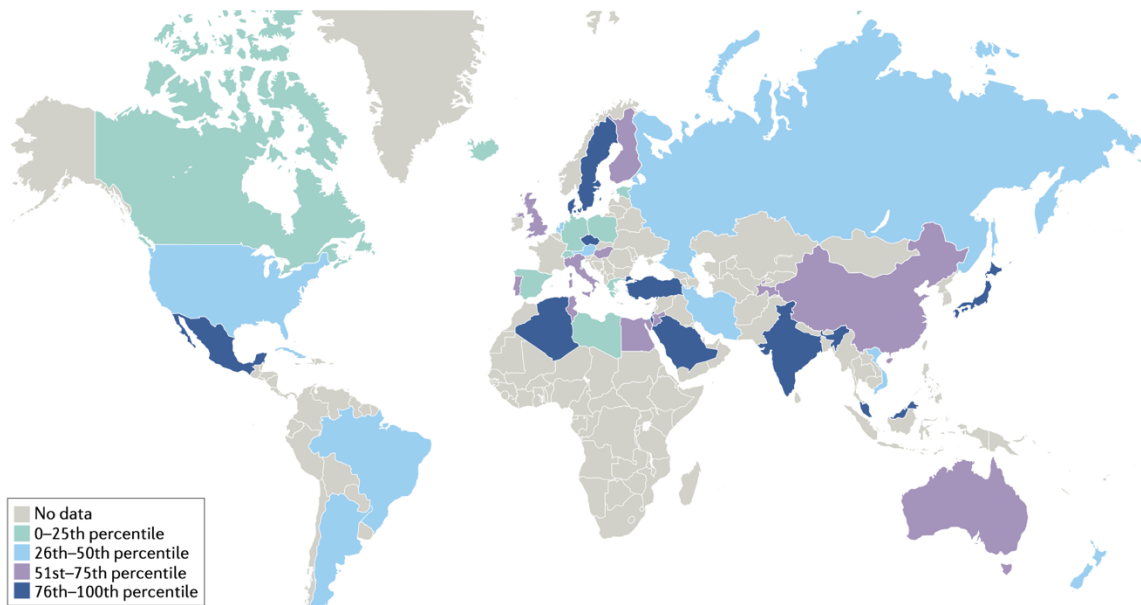


Abbildung 2 - Globale Seroprävalenz der Zöliakie

Dargestellt ist die weltweite Prävalenz der Zöliakie diagnostiziert nach positiver Serologie mit den Prävalenzwerten 0,8% für die 25. Perzentile, 1,1% für die 50. Perzentile und 2,0% für die 75. Perzentile und 8,5% für die 100. Perzentile. Entnommen aus (52).

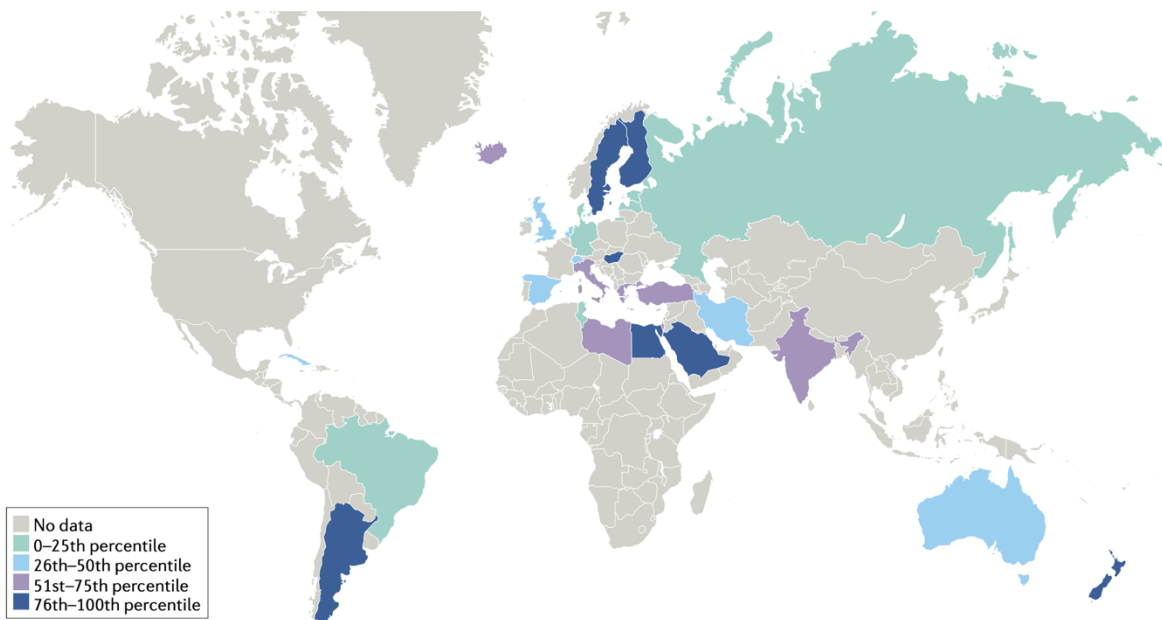


Abbildung 3 - Globale Zöliakie Prävalenz, Diagnosesicherung durch Biopsie

Darstellung der weltweiten Prävalenz der Zöliakie nach biotischer Sicherung mit den Prävalenzwerten 0,36% für die 25. Perzentile, 0,6% für die 50. Perzentile, 1,1% für die 75. Perzentile und 3% für die 100. Perzentile. Entnommen aus (52).

2.3.1.3 Pathogenese

Grundlage der Pathophysiologie sind das Getreideprotein Gluten als wesentlicher Trigger des Immunsystems und die genetische Prädisposition. Gluten ist aufgrund der kompakten Struktur für Endopeptidasen des menschlichen Organismus unzugänglich und folglich unverdaulich. Glutenpeptide aktivieren das native Immunsystem und steigern die Permeabilität der Dünndarm Mukosa. Über Interferon- γ -abhängige Transzytose oder parazelluläre Mechanismen gelangen die Peptide in die Lamina propria. Dort erfolgt eine Deamidierung von Glutamin zu Glutaminsäure durch die Transglutaminase Typ 2. Die entstandenen negativen Ladungen dieser enzymatischen Reaktion vermitteln eine hohe Bindungsaffinität zu HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 Molekülen der MHC II-Proteinkomplexe antigenpräsentierender Zellen. CD4 positive T-Helferzellen werden durch die Bindung an DQ2/DQ8 präsentierte Antigene aktiviert. Diese T-Zellaktivierung hat eine Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine von IL-2, IL-4, IL-6, IL-5, Interferon- γ und Matrix-Metalloproteasen zur Folge. Matrix-Metalloproteasen und IL-15 bedingen über eine Hochregulation von MIC-A Stressmolekülen auf Enterozyten und Exozytose von Perforin und Granzymen intraepithelialer Lymphozyten die Apoptose intestinaler Enterozyten. Ferner stimuliert das Glutenpeptid (p31- 43) aus alpha-Gliadin die Ausschüttung von IL-15 mit anti-apoptotischer Wirkung auf intraepitheliale Lymphozyten. Migration von Entzündungszellen in die Lamina propria und zytotoxische Reaktionen verursachen eine Schädigung der Mukosa. IL-4 und IL-5 induzieren über eine Plasmazellreifung die Antikörperbildung gegen Transglutaminase und Glutenpeptide. Im Serum sind erhöhte Spiegel IgA und IgG Antikörper nachweisbar, während in der Mukosa die Klassen IgA und IgM vermehrt sezerniert werden. In 2% der Fälle ist ein IgA-Mangel vorzufinden, der durch eine vermehrte Antikörperproduktion der anderen Klassen ausgeglichen wird.

Diese Mechanismen führen zu einer histologisch nachweisbaren Kryptenhyperplasie, Zottenatrophie und intraepithelialer Lymphozytose, die kennzeichnend sind für die Zöliakie (57-61) .

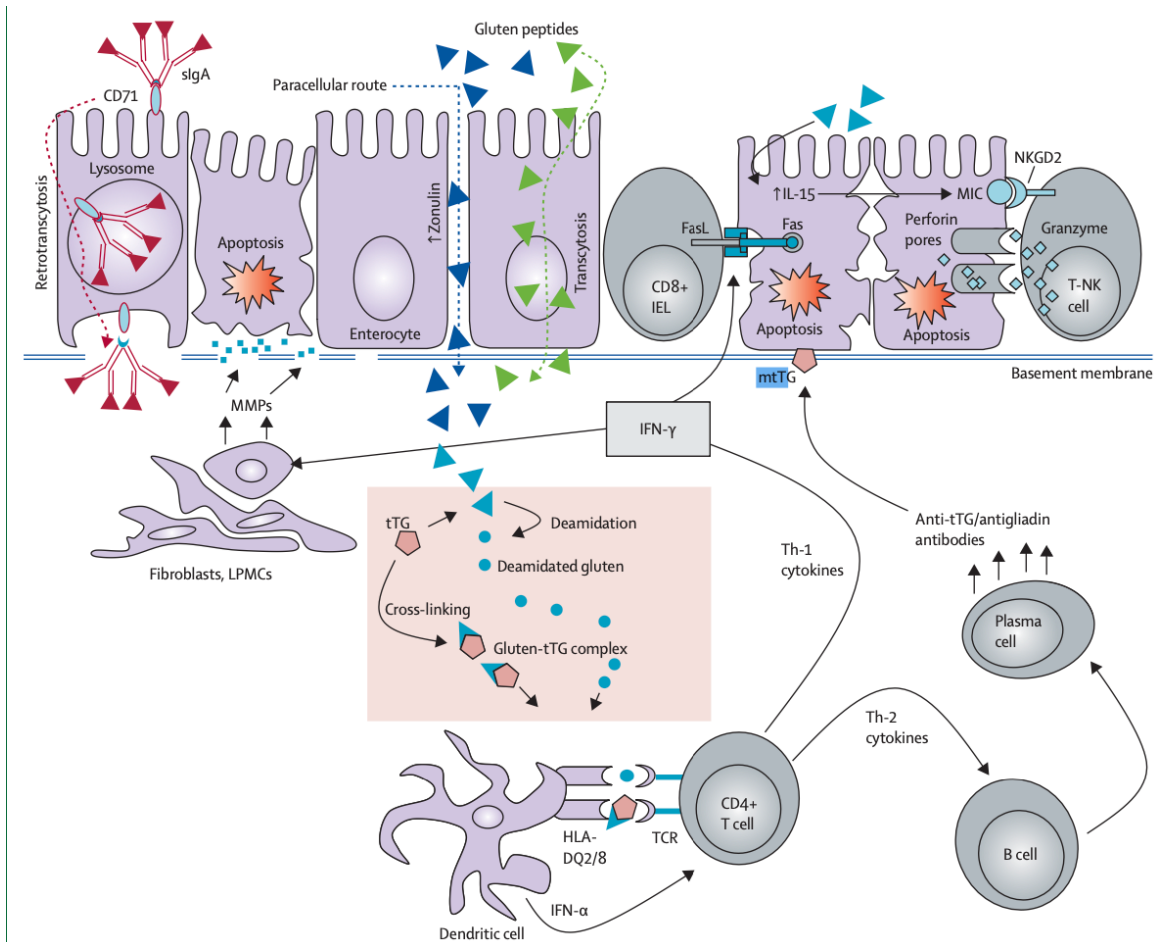


Abbildung 4 - Mechanismen der Zöliakie Pathogenese.

Über Transzytose, Retrotranszytose und parazelluläre Transportprozesse gelangen Gluten Peptide in die Lamina propria und werden dort durch die Transglutaminase deamidiert, wodurch die Bindung an MCH II Moleküle antigenpräsentierender dendritischer Zellen verstärkt wird. Es folgt die CD4 T-Zellaktivierung, die die Ausschüttung von proinflammatorischen Th 1- Zytokinen zufolge hat. Daraufhin werden INF- γ vermittelt Matrix-Metalloproteasen von Fibroblasten freigesetzt, die über FAS Liganden, Perforin und Granzymen zur Apoptose der Enterozyten führt. Th2-Zytokine bewirken zusätzlich eine Proliferation und Differenzierung der B-Zellen zu Plasmazellen, die die pathognomonischen Anti-Gliadin- und Anti-tTG Antikörper produzieren und zu Epithelschädigungen führen können. Modifiziert aus (59).

2.3.1.4 Diagnostik der Zöliakie

Die Stufendiagnostik der Zöliakie folgt einem multimodalen Konzept. Unter glutenhaltiger Ernährung von 10g Gluten pro Tag über 3 Monate erfolgt bei klinischem Verdacht primär die serologische Diagnostik von IgA-Antikörpern gegen Transglutaminase 2 (tTG2-IgA) und Gesamt-IgA zum Ausschluss einer IgA-Defizienz. Die Bestimmung von Antikörpern gegen Transglutaminase IgG (tT-IgG), desaminierte Gliadinpeptide und Endomysium (EMA-IgA und IgG) gehören aufgrund geringerer Spezifität nicht zur Routinediagnostik und werden nur bei nachgewiesenem IgA Mangel in ca. 2% der Fälle untersucht. Bei positiver Serologie wird eine Ösophagoduodenoskopie durchgeführt. Die Duodenalbiopsie umfasst mindestens sechs Proben aus dem Bulbus duodeni und der Pars descendens. Histologisch werden die Befunde nach der Marsh-Oberhuber-Klassifikation eingeteilt.

Tabelle 1: Histologische Marsh Oberhuber-Klassifikation.

Entnommen aus (57).

	Typ 0	Typ 1	Typ 2	Typ 3a	Typ 3b	Typ 3c
Zottenatrophie.	-	-	-	partiell	subtotal	komplett
Kryptenhyperplasie	-	-	+	+		
Anzahl IEL /100 Enterozyten	≤25	>25	>25	>25		

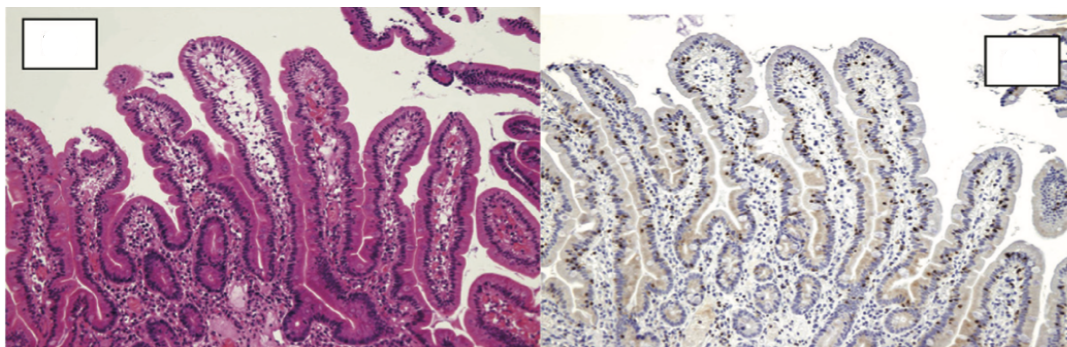


Abbildung 5 - Normalbefund einer Duodenalbiopsie

Der Normalbefund einer Doudenalbiosie zeichnet sich aus durch eine immunhistochemische Zählung von weniger als 20 IEL pro 100 Enterozyten und einem Verhältnis von Villi zu Krypten von 3:1. Modifiziert nach (62)

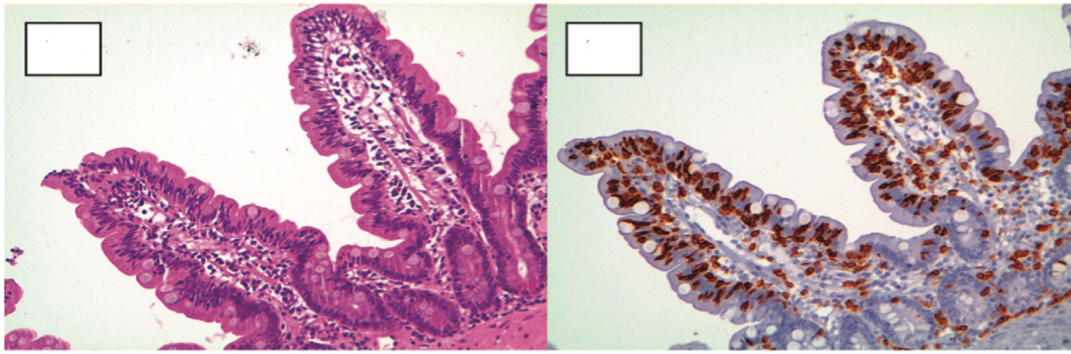


Abbildung 6 - Histologischer Befund Typ 1 / 2 nach Marsh-Oberhuber.

Anhand der Abbildung wird der histologische Befund Typ 1/2 nach Marsh-Oberhuber veranschaulicht. Das Verhältnis von Villi zu Krypten von 3:1 entspricht dem Normalbefund. Entscheidend ist eine erhöhte Zahl von > 25 IEL pro 100 Enterozyten. Modifiziert nach (62, 63).

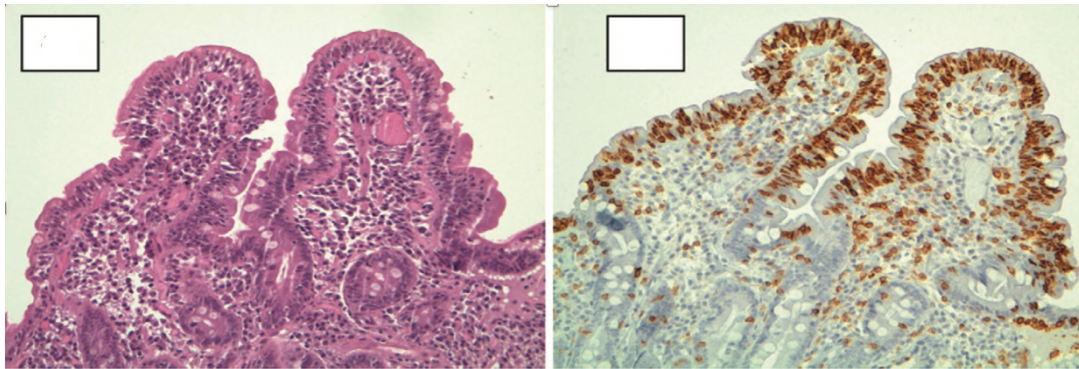


Abbildung 7: Histologischer Befund Typ 3a / 3b nach Marsh-Oberhuber.

Zu sehen sind bei diesem Typ nach Marsh-Oberhuber eine erhöhte Zahl IEL pro 100 Enterozyten und eine Kryptenhyperplasie. In Abgrenzung vom Typ 2 und 3c lässt sich eine partielle bis subtotale Villusatrophie darstellen. Modifiziert nach (62)

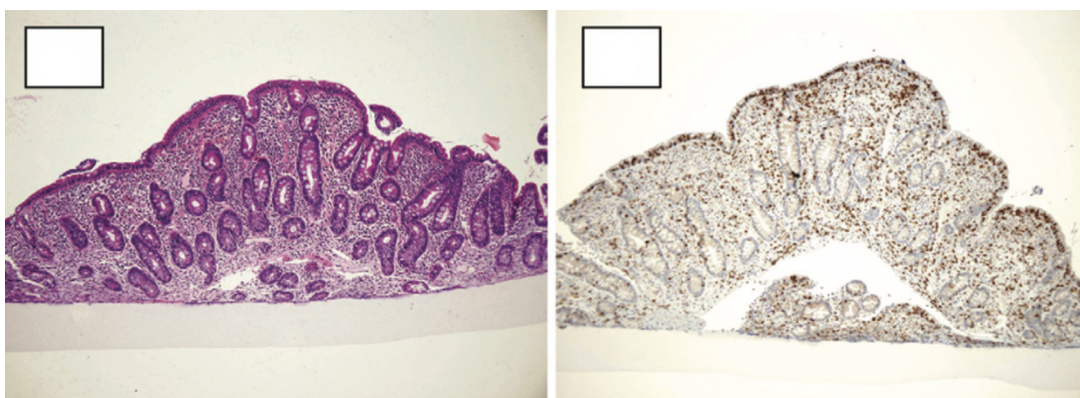


Abbildung 8: Histologischer Befund Typ 3c nach Marsh-Oberhuber.

Die Abbildung zeigt den histologischen Befund einer Typ 3c Läsion nach Marsh-Oberhuber. Neben einer erhöhten Anzahl von > 25 IEL pro 100 Enterozyten und der Kryptenhyperplasie, die auch bei den Typen 2 und 3a und b zuerkennen sind, ist hier die vollständige Villusatrophie charakteristisch für diesen Befund. Modifiziert nach (62).

Die Diagnose gilt bei Nachweis von tTG2-IgA-Antikörpern und Marsh 2 / 3 als gesichert (Abbildung 6; Blauer Pfad).

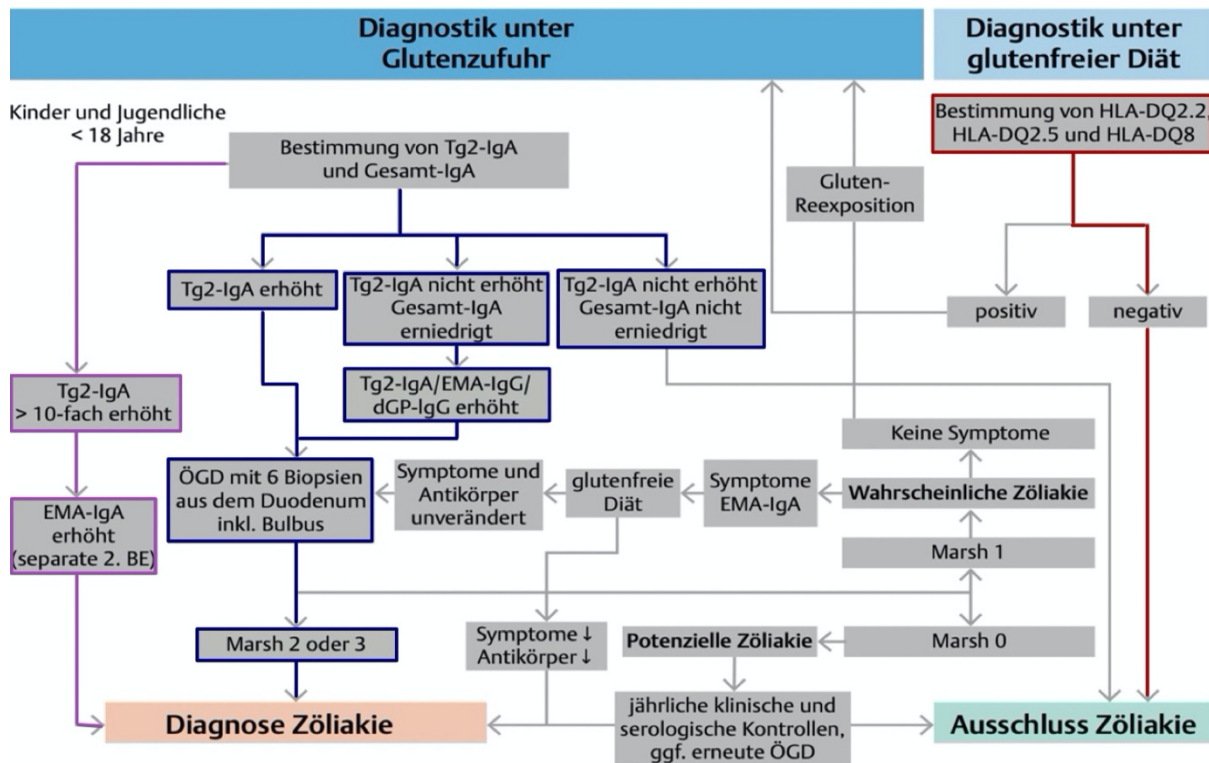


Abbildung 9 - Algorithmus der Diagnosestellung der Zöliakie

Dem vorgeschlagenem Algorithmus nach erfolgt unter Glutenzufuhr die serologische Testung von tTG2-IgA. Ist dieser Parameter erhöht folgt eine Ösophagoduodenoskopie zur Biopsie Gewinnung. Bei einer histologischen Befundung von Marsh 2 und 3 gilt die Diagnose als gesichert. Fällt hingegen tTG2-IgA normwertig aus bei erniedrigtem Gesamt IgA wird EMA-IgG untersucht und es schließt sich bei erhöhten Werten die invasive Diagnostik an. Bei Kindern unter 18 Jahren erfolgt die Diagnosesicherung serologisch, sodass auf eine Biopsie verzichtet wird. In dem Fall, dass bereits eine glutenfreie Diät gehalten wird, kann durch die Bestimmung von HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Genotypen die Zöliakie ausgeschlossen werden. Modifiziert aus (57).

Bei Kindern kann die Diagnose ohne Biopsie basierend auf der Klinik und serologischen Untersuchungen gestellt werden (Abbildung 6; Lila Pfad).

Die genetische Testung auf HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Genotypen bietet einen geringen prädiktiven Wert und ist nicht zur Diagnosestellung geeignet, kann aber zum Ausschluss einer Zöliakie herangezogen werden (Abbildung 6; Roter Pfad). Liegt Zöliakie in der Familie vor, wird bei Verwandtschaft ersten Grades eine Testung auf die Erkrankung empfohlen (57, 64, 65).

2.3.1.5 Klinik der Zöliakie

Die klinische Manifestation und Ausprägung sind bei der Zöliakie sehr unterschiedlich. Es wird zwischen gastrointestinalen und extraintestinalen Symptomen unterschieden. Zu den klassischen gastrointestinalen Symptomen zählen chronische Obstipation oder Diarrhö, postprandiales Völlegefühl, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux und Flatulenz. Extraintestinale Manifestationen sind Osteoporose, Zahnschmelzdefekte, Anämie aufgrund von Malabsorption, Arthralgie, Myalgie, chronische Erschöpfung, Parästhesien infolge sensibler Neuropathie, Ataxie, Pubertas tarda, Kleinwuchs, Infertilität oder Aborte und Ekzeme. Darüber hinaus steht die Zöliakie mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie der primären biliären Cholangitis, primären sklerosierenden Cholangitis, Steatosis hepatis, Autoimmunhepatitis, Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoider Arthritis, dem Diabetes Mellitus Typ 1, Morbus Basedow und Kollagenosen in Assoziation (57, 66, 67).

Entsprechend der Oslo-Klassifikation wird die Erkrankung in fünf Verlaufsformen unterteilt. Bei der klassischen, symptomatischen und subklinischen Form sind zöliakiespezifische Antikörper nachweisbar und die Mukosa Veränderungen erfüllen die histologischen Kriterien nach Marsh 2 oder 3. Die klassische Form zeichnet sich durch die Erstmanifestation im Kleinkindesalter zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr aus. Die Klinik setzt sich aus den Folgen der gastrointestinalen Malabsorption zusammen und die betroffenen Kinder fallen durch eine Gedeihstörung, Wachstumsretardierung und muskuläre Hypotrophie auf (65, 68). Im Rahmen der symptomatischen Zöliakie treten zum Teil sehr geringe gastrointestinale und extraintestinale Beschwerden auf. Der Verlauf ist oligosymptomatisch. Die subklinische Form verläuft asymptomatisch, jedoch können radiologische Untersuchungen und Laborwerte auffällig sein.

Trotz positiver Serologie sind bei der potenziellen Zöliakie keine histologischen Veränderungen vorzufinden. In der Regel liegen keine Symptome vor. In 0,05% bis 1,5% der Fälle kommt es zur refraktären Form, einer Komplikation der Zöliakie. Bei der es unter strikter glutenfreier Ernährung von mindestens 1 Jahr nicht zur Regression der Zottenatrophie nach Marsh 3 und intestinalen Symptomen kommt. Bei refraktärer Zöliakie vom Typ II besteht eine Entartungsgefahr zum Enteropathie-assoziierten T-Zelllymphom (57, 65).

2.3.1.6 Therapieansätze der Zöliakie

Die Therapie der Zöliakie besteht in einer lebenslangen strikten glutenfreien Diät. Restriktionen in der Ernährung, fehlende Flexibilität im Alltag und Hypervigilanz bei der Vermeidung von Gluten können die Lebensqualität beeinträchtigen. Daher ist die Nachfrage nach einer Pharmakotherapie groß aufseiten der Patienten (69). Unterschiedliche Angriffspunkte und Konzepte zukünftiger Therapieoptionen befinden sich in der Entwicklung.

Zur Induktion der Immuntoleranz gegenüber Gluten erfolgte in einer Studie intravenös die Applikation von Glutenpeptid Partikeln (TAK-101). Subtile Regressionen von Mukosa Veränderungen sowie eine reduzierte Zahl reaktiver T-Zellen konnten in dieser Intervention verzeichnet werden. Nach gleichem Wirkprinzip wurde der Impfstoff Nexvax2 aus löslichen Gluten Peptiden in einer Placebo-kontrollierten Studie ohne Erfolg getestet (70, 71).

Ein weiterer Therapieansatz ist die Substitution von Endopeptidasen zur Spaltung immunogener Gliadinpeptide. Die Glutenase TAK-062 erwies in einer Phase-I-Studie eine Effizienz von 98%. In weiteren Phase-II-Studien konnte eine statistisch und klinisch signifikante Reduktion gastrointestinaler Beschwerden nachgewiesen werden. Phase-II-Studien zur Latiglutenase (ALV003) erzielten präventive Effekte auf die Mukosaschädigung. Die Ergebnisse erwiesen sich jedoch als inkonsistent und Gluten wurde mit einer Effektivität von nur 88% hydrolysiert. Obwohl die klinische Evidenz noch ausbleibt, werden Enzympräparate bereits vermarktet (69-71).

Transglutaminase Inhibitoren stellen einen weiteren Ansatz dar. Unter deren Einsatz soll die Deamidierung von Gluten und somit die Antigenpräsentation immunogener Gliadinpeptide unterbunden werden. In einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie konnte mit ZED1227 einem oralen selektiven Transglutaminase Inhibitor unter einer täglichen Gluten Exposition von 3g pro Tag konnte eine signifikante Linderung der Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie in Zöliakiepatienten erzielt werden, sodass Folgestudien in Planung stehen (72).

Die Testung von Antikörpern gegen IL-15 erfolgt in einer placebo-kontrollierten multizentrischen Phase I Studie (71). Larazotid als Zonulinrezeptor Blocker setzt an den Tight Junctions an und soll die Darmpermeabilität gegenüber immunogenen Peptiden verringern.

Phase-3-Studien zu dem Wirkstoff wurden wegen ausbleibender Wirkung eingestellt (73).

Zwei weitere gegensätzliche Therapieansätze sind die Desensibilisierung gegen Gluten durch eine Toleranzentwicklung des Immunsystems und die Immunsuppression durch Monoklonale Antikörper wie Tofacitinib, die als Januskinase-Hemmern an den Interleukin 25 vermittelten Signalwegen ansetzen, wobei letzteres Gegenstand präklinischer Forschung ist (73).

2.3.1.7 Kardiovaskuläres Risiko und Endotheldysfunktion

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den führenden Todesursachen weltweit (74). Neben den klassischen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Dyslipidämie und Tabakrauchen, gelten nach Stand der Forschung auch soziale Isolation, Lärm und Luftverschmutzung zu den neuen Risikofaktoren (75, 76). Da nahezu alle zuvor genannten Risikofaktoren mit einer endothelialen Dysfunktion und daher einer beeinträchtigten FMD vergesellschaftet sind, können diese als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse angesehen werden (75, 77).

Die Endotheliale Dysfunktion sowie die Arteriosklerose stehen im direkten Zusammenhang mit einer systemischen Inflammation ausgelöst durch eine Zunahme des oxidativen Stresses, die eine Entkopplung der endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase eNOS zur Folge hat (78, 79). Im Rahmen der Entkopplung findet die Übertragung von Elektronen von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat NADPH auf O_2 statt, sodass O_2^- als reaktive Sauerstoff Spezies anstelle von Stickstoffmonoxid NO regeneriert wird (76, 79). Durch die Bildung von Peroxynitrit, das aus einer weiteren Reaktion von O_2^- mit NO hervorgeht, entsteht eine Dysbalance zwischen dem antioxidativ wirkenden Enzym eNOS und der Bildung reaktiver Sauerstoff Spezies, die eine Inflammation in den Gefäßen begünstigt. (80, 81). Gleichzeitig wird Tetrahydropterin BH₄ als Cofaktor der eNOS in Anwesenheit von Peroxynitrit oxidiert und somit verbraucht, sodass die NO-Synthase in ihrer Wirkung eingeschränkt wird. Das über die Oxidation regenerierte Radikal BH₃ geht bei einem hohen Level an oxidativen Stress in BH₂ über, dass die eNOS zusätzlich in der Wirkung kompetitiv inhibiert (82). Neben den genannten Vorgängen verstärkt eine Endotheldysfunktion die Entkopplung der eNOS (83).

In Fall-Kontrollstudien konnte bei der Untersuchung subklinischer Atherosklerose in Zöliakiepatienten eine eingeschränkte FMD nachgewiesen werden, die sich nach eingehaltener GFD normalisierte. Normwertige CRP-Spiegel nach Einhaltung einer GFD geben Hinweise auf eine Rückbildung der systemischen Inflammation in diesen Patienten (84, 85). Nicht wunderlich ist daher die Erkenntnis aus Kohortenstudien, dass Zöliakiepatienten an einem 1,08-fach erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Tode (HR, 1,08; [95% CI, 1,02-1,13]) und einem 1,22fach erhöhtem Risiko für Tod durch ischämische Herzerkrankungen (HR 1,22[95% CI 1,06-1,40]) leiden im Vergleich zur gesunden Population (2, 3).

2.3.2 Dermatitis herpetiformis Duhring

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine entzündliche Hauterkrankung und kutane Manifestation der Zöliakie, die erstmals 1884 von Louis Duhring beschrieben wurde (86). Sie tritt mit einer Prävalenz zwischen 11.2 und 75.3 pro 100000 in Europa und den USA auf. Männer sind mit einem Verhältnis von 1,5:1 bis 2:1 häufiger betroffen als Frauen (87). Im Gegensatz zur Zöliakie sind die Inzidenzen rückläufig. Grund hierfür ist die frühzeitige Diagnose der Zöliakie, sodass es durch die therapeutische Intervention nicht zur Ausbildung der Hautläsionen kommt (88).

Die Pathogenese ist ähnlich zu der Zöliakie und ist ebenfalls auf eine genetische Prädisposition mit den HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Haplotypen zurückzuführen. Voraussetzung für die Krankheitsentstehung ist analog zur Zöliakie die intestinale Immunreaktion auf Glutenpeptide. Immunogene Epitope zirkulieren in der Blutbahn und führen zur pathognomonischen Autoantikörperbildung gegen die epidermale Transglutaminase Typ 3 der Keratinozyten. An der dermoepidermalen Junktionszone kommt es nur bei der Dermatitis herpetiformis zur Hochaffinitätsbindung der Autoantikörper mit der TG3, welche die lokale Inflammation bedingt. Zum klinischen Bild gehören erythematöse Papeln, Vesikeln und urtikarielle Plaques, bevorzugt an den Prädispositionsstellen der Streckseiten der Extremitäten, Gluteal- oder Sakralregion, Kopfhaut, Nacken und Schultern. Ein Befall von Gesicht und Leistenregion sind seltener zu beobachten. Da das Leitsymptom der Dermatitis herpetiformis der Pruritus ist, entstehen sekundär häufig Exkorationen und Erosionen an betroffenen Stellen, die narbenlos oder mit postinflammatorischer Pigmentstörung abheilen. Atypische dermale Manifestationen sind Petechien, Purpura, palmoplantare Keratosen und chronische Urtikaria. Wie bei der Zöliakie besteht neben der Assoziation zu den bekannten Autoimmunerkrankungen zusätzlich eine Assoziation zum bullösen Pemphigoid. Gastrointestinale Mukosaläsionen äußern sich milder als bei der Zöliakie. Von einer erhöhten Mortalität ist im Gegensatz zur Zöliakie nicht auszugehen. Zudem normalisiert sich das zu Anfang erhöhte Risiko für maligne Erkrankungen 5 Jahre nach Diagnosestellung. Goldstandard für die Diagnosesicherung ist die direkte Immunfluoreszenztestung. Anhand periläsionaler Biopsien werden granuläre IgA Ansammlungen an dermalen Papillen oder an der dermoepithelialen Junktionszone detektiert. Serologisch werden neben zöliakiespezifischen Antikörper, TG3 Antikörper mit höherer Spezifität für DH bestimmt.

Die Grundlage der Therapie ist eine lebenslange, glutenfreie Diät. Ergänzend zur GFD können Steroide wie Clobetasol und Betamethason oder Dapson als Sulfonamid zur akuten Symptomkontrolle lokal appliziert werden (86-90).

2.3.3 Weizenallergie

Eine weitere Gluten-assoziierte Erkrankung stellt die Weizenallergie dar. Die Prävalenz liegt zwischen 0,5 -9%. Kinder sind überwiegend betroffen, wobei die Allergie im Erwachsenenalter häufig von allein abheilt (91, 92). Bei der Weizenallergie kommt es durch das Weizenprotein Gliadin, Amylase-Trypsin-Inhibitoren und Lipid-Transferproteine zur IgE- oder T-Zell-vermittelten Reaktion. Bei der Hypersensitivitätsreaktion Typ 1 werden die allergenen Proteine durch IgE-Moleküle Basophiler Granulozyten und Mastzellen gebunden. Es folgt eine Mastzelldegranulation, wobei Mediatoren wie Histamin, Leukotriene und Blutplättchen aktivierende Faktoren ausgeschüttet werden. Innerhalb von wenigen Minuten kommt es nach digestiver oder inhalativer Antigen Exposition zur allergischen Reaktion (93). Die klassische Symptomatik reicht von Schwellung, Juckreiz, Atemnot und Asthma über gastrointestinale Krämpfe, Erbrechen, Übelkeit und Diarrhö bis hin zum anaphylaktischen Schock. Bei allergischen Reaktionen vom Spättyp kann sich ein atopisches Ekzem oder eine chronische Urtikaria ausbilden. Ferner ist die eosinophile Ösophagitis als eine Manifestation der Weizenallergie zu nennen. Das Bäckerasthma ist eine durch Amylase-Trypsin-Inhibitoren hervorgerufene Berufskrankheit, das mit allergischen Symptomen der Atemwege einher geht. Außerdem kann ein der Verzehr von Gluten in Kombination mit vermehrter körperlicher Belastung zur wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis führen (91, 94, 95).

Zur Diagnose können Prick-Testungen und die serologische Detektion IgE-spezifischer Antikörper gegen Weizen herangezogen werden. Positive prädiktive Werte dieser Tests belaufen sich auf unter 75%.

Die Therapie zielt darauf ab, Weizen zu meiden. Die Indikation zur Einhaltung einer glutenfreien Diät besteht nicht (92).

2.3.4 Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität

Die Nicht-Zöliakie-Nicht-Allergie-Weizensensitivität entspricht der dritten und neusten Entität der Gluten-assoziierten Erkrankungen. Es wird eine Prävalenz von 0,5 - 6% vermutet, wobei junge Frauen häufiger betroffen sind.

Nach dem Verzehr von Gluten kommt es zu unspezifischen gastrointestinalen und extraintestinalen Symptomen, die denen der Zöliakie entsprechen und klinisch nicht abzugrenzen sind. Neben Diarrhö, abdominellen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen repräsentieren Kopfschmerzen, Anämie, Depression, Fatigue, Parästhesien und chronische Gelenk- und Muskelschmerzen das klinische Bild der NZNWWS (92, 96). Als Trigger wurden Amylase-Trypsin-Inhibitoren identifiziert. ATIs induzieren die Aktivierung des angeborenen Immunsystems über Toll-like-4-Rezeptoren und eine Hochregulation von Toll-like-2 Rezeptoren antigenpräsentierender Zellen, wodurch proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet werden. Darüber hinaus scheinen eine Epithelschädigung, erhöhte Permeabilität und ein verändertes Mikrobiom eine Rolle in der Pathogenese zu spielen (97, 98). Es ist nicht ausgeschlossen, dass ATIs eine Exazerbation chronischer oder autoimmuner Vorerkrankungen verursachen können (97). Da keine serologischen Marker definiert sind und histologische Untersuchungen meist normal ausfallen oder nur diskrete IEL aufweisen, handelt es sich bei der NZNWWS um eine Ausschlussdiagnose. In einem internationalen Kongress in Salerno wurden Diagnosekriterien etabliert. Nach dem initialen Ausschluss einer Zöliakie und Weizenallergie erfolgt eine sechswöchige GFD. Weist die visuelle Analogskala ein klinisches Ansprechen vor, findet im nächsten Schritt eine einwöchige doppelverblindete placebokontrollierte Glutenexposition mit einer einwöchigen Wash-out-Phase statt. Eine Symptommfreiheit im glutenfreien Intervall, spricht für das Vorliegen einer NZNWWS (96, 99, 100). Zudem könnten charakteristische Hautmanifestationen als weiterer diagnostischer Ansatz herangezogen werden. In unterschiedlichen Studien wurden Erytheme, Papeln und Schuppungen erythematöser Läsionen mit starkem Pruritus als häufige Befunde bei Patienten mit NZNWWS identifiziert. Die Untersuchung mit direkter Immunfluoreszenz könnte in 80% diesen Läsionen granuläre C3 Ansammlungen nachweisen, allerdings keine für die DH pathognomonische IgA-Ansammlungen (88).

Die Therapie der Weizensensitivität stellt eine glutenfreie und somit ATI-freie Diät dar. Bei der Einhaltung der GFD sind Kontaminationen mit Gluten weniger kritisch zu betrachten als bei der Zöliakie, da bisher keine Langzeitkomplikationen bekannt sind. Dosis-abhängige-Effekte können mit einer ATI-Reduktion von 90% erzielt werden (97).

Tabelle 2: Zusammenfassung Gluten-assoziiierter Erkrankungen.

Entnommen aus (1).

Merkmale	Zöliakie	Weizenallergie	Weizensensitivität
Latenzzeit	Tage bis Wochen	Minuten bis Stunden	Stunden bis Tage
Pathogenese	T-Zell-Immunität	B-/T-Zell-Immunität	Angeborene Immunität
HLA	HLA DQ2/8	unbekannt	unbekannt
Autoantikörper TG2	vorhanden	keine	keine
Enteropathie	Vorhanden, ausgeprägt	Gering ggf. Eosinophilie der Lamina propria	Gering ggf. IEL
Symptome	Intestinal, extraintestinal	Intestinal, extraintestinal	Intestinal, extraintestinal
Komplikation	Komorbiditäten, Langzeitkomplikationen	Keine Komorbiditäten, Kurzzeitkomplikation (Anaphylaxie)	Komorbiditäten, Langzeitkomplikationen?

2.3.5 Assoziierte Krankheitsbilder

2.3.5.1 Psychiatrische Krankheitsbilder

Grundlage für die Hypothese, dass Gluten bei der Entstehung und im Verlauf von psychiatrischen Krankheiten eine Rolle spielt, ist der bereits bekannte Zusammenhang zwischen Ernährung und psychischer Gesundheit.

Gluten-assoziierte Erkrankungen scheinen mit psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern in Verbindung zu stehen. Auf eine mögliche Assoziation der Schizophrenie und affektiven Störungen mit der Zöliakie wird in einigen Studien hingewiesen. Gleichzeitig besteht bei autoimmuner Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychischer Störungen. Die Assoziation der Schizophrenie mit der Zöliakie geht auf eine historische Beobachtung aus dem Zweiten Weltkrieg zurück. Die Getreideknappheit bedingte einen reduzierten Konsum von Gluten, der mit einem Rückgang stationär behandelter Psychosen zu korrelieren schien. Populationsuntersuchungen in Schweden ergaben ein erhöhtes Risiko für

nicht-affektive psychotische Störungen (HR=1,55 95% CI) bei bestehender Zöliakie. Ferner fanden Eaton et al. in einer epidemiologischen Studie in Dänemark heraus, dass das relative Risiko für die Schizophrenie bei bestehender Zöliakie bei 3,2 liegt und das Vorliegen von Autoantikörpern ein Risikofaktor für psychische Störungen darstellt. Übereinstimmend mit dem Ergebnis wurde in der systematischen Übersichtsarbeit von Lachance und McKenzie festgestellt, dass Patienten mit schizophrenen Spektrumsstörungen signifikant erhöhte Antikörper vorwiesen, mit einer OR= 5,86 [2,88; 11,95] für tTG2, OR= 2,3 [1,16; 4,58] für Anti-Gliadin IgG, OR= 2,57 [1,13; 5,82] für Anti-Gliadin IgA und einer OR= 2,74 [1,06; 7,08] für Weizenantikörper. Zur Untersuchung pathophysiologischer Zusammenhänge zwischen Zöliakie und Schizophrenie bestimmten Cascella et al. die anti-tTG6-Antikörper in schizophrenen Patienten und erkannten signifikant erhöhte anti-tTG6 Spiegel in diesen Patienten. Da anti-tTG6-Antikörper eine relative Spezifität für das Hirngewebe vorweisen, deuteten die Ergebnisse auf eine glutenpeptid-induzierte Immunreaktion infolge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke hin. Weitere Schnittstelle ist die Freisetzung von Zonulin Proteinen bei der Zöliakie, die zugleich eine Vorstufe von Haptoglobin 2 und vermehrt in schizophrenen Patienten vorzufinden sind. Die fehlende Assoziation zu HLA-DQ2/8 Genotypen und weiteren zöliakiespezifischen Autoantikörpern, lassen eine von der Zöliakie abweichende Antigenreaktivität vermuten. Neben der Schizophrenie scheinen affektive Störungen wie die Depression oder bipolare Störung mit der Entwicklung der Zöliakie in Verbindung zu stehen (101). Patienten mit Zöliakie sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger und schwerer von Depressionen betroffen (102, 103). Dieser Assoziation liegt mutmaßlich ein Serotoninmangel infolge einer zöliakie-bedingten Malabsorption oder eines vermehrten Abbaus zugrunde. Sowohl die T-Zell-vermittelte Freisetzung von IFN-gamma, die im Rahmen der Zöliakie stattfindet, als auch erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Cytokine TNF-alpha in Patienten mit Depression führen zu einer Stimulation der Indolamin-2,3-Dioxygenase. Ein Enzym, das für den Abbau von Serotoninvorstufen verantwortlich ist. Des weiteren sind signifikante anti-Gliadin IgG Erhöhungen im Rahmen von akuten Manien nachweisbar. Schließlich besteht bei Zöliakie vermutlich ein leicht erhöhtes Risiko für Schizophrenie, Depression und bipolare Störung (101, 104). Gleichzeitig scheinen Patienten mit Schizophrenie doppelt so häufig von einer Zöliakiediagnose betroffen zu sein (102). Signifikante Verbesserungen depressiver Symptome können durch eine GFD bei vorliegender NZNWWS und Zöliakie erreicht werden. Eine Normalisierung der anti-Gliadin-Antikörper bei Patienten mit NZNWWS konnte auch in präklinischen Studien bestätigt werden. Patienten mit Schizophrenie ohne Zöliakie werden aufgrund fehlender Evidenz keine GFD empfohlen (104).

2.3.5.2 Neurologische Krankheitsbilder

Gluten-assoziierte Erkrankungen gehen mit einer Reihe von neurologischen Manifestationen einher. Schätzungen nach leiden ca. ein Fünftel aller Zöliakie Patienten im Verlauf an psychiatrischen oder neurologischen Symptomen (105). In vielen Fällen liegen diese noch vor der Diagnosestellung der Zöliakie vor oder treten als Erstsymptom ohne gastrointestinale Läsionen auf (103, 105).

Die Gluten Ataxie gilt als eine neurologische Komplikation und äußert sich mit Koordinationsstörungen der oberen und unteren Extremitäten, Gangunsicherheit und Dysarthrie. Kennzeichnend für diese Form der Ataxie sind neben dem Nachweis von Anti-Gliadin-Antikörpern im Serum und oligoklonalen Banden im Liquor, eine Atrophie des Cerebellums, Pons, Thalamus und Nukleus dentatus. Ferner kann ein Verlust von Purkinje-Zellen und perivaskuläre T-Lymphozyten Ansammlungen in der Histologie beobachtet werden. Es wird postuliert, dass eine Funktionsstörung der Blut-Hirnschranke zusammen mit einer Kreuzreaktivität zwischen anti-Gliadin-Antikörpern und Molekülen der Purkinje-Zellen ursächlich ist. Die Ergebnisse präklinischer Studien bestätigen diese Hypothese. Des Weiteren wurden anti-Purkinje-Zell-Antikörper identifiziert, die durch eine intravenöse Applikation von Immunglobulinen behandelt werden können. Antikörper gegen TG6 wurden in Patienten mit Gluten Ataxie gefunden und können einen Hinweis auf einen Zusammenhang mit Gluten-assoziierten Erkrankungen geben. Unter GFD kommt es in der Regel zu einer Symptomlinderung (105, 106).

Eine weitere Komorbidität Gluten-assoziiierter Erkrankungen ist die Epilepsie. Die Prävalenz der Epilepsie unter Zöliakie Patienten ist etwa doppelt so hoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (107). Eine Sonderform ist das Zöliakie-Epilepsie-zerebrale Verkalkungen-Syndrom (CEC), bei den okzipitalen Verkalkungen detektiert werden können. Charakteristisch bei dieser Form ist das Auftreten von fokalen Anfällen in der Kindheit und ein fehlendes Ansprechen auf Antiepileptika (108). Epilepsien, die im Rahmen einer Glutensensitivität entstehen, können sich zudem im Okzipital- oder Temporallappen, mit oder ohne pathologische Veränderungen im zentralen Nervensystem präsentieren. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist eine Frequenzreduktion der Anfälle unter GFD zu beobachten. In einigen Fällen kann eine Remission erreicht werden, sodass Antiepileptika abgesetzt werden können (107).

Es wird angenommen, dass die Bildung von Autoantikörpern in der Ätiologie von neurologischen Störungen einschließlich der Epilepsie und Gluten Ataxie im Kontext von Gluten-assoziierten Erkrankungen eine Rolle spielen. Anti-Gliadin-Antikörper können an das

neuronale Protein Synapsin 1 binden und somit die Stabilisierung von synaptischen Vesikeln negativ beeinflussen. Darüber hinaus können anti-Glutamatdecarboxylase Antikörper die Generation des inhibitorischen Neurotransmitters GABA unterbinden, sodass es zu einer Dysbalance kommt (105).

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die prospektive Längsschnittstudie CELIAC-ED wurde im Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt und lief über den Zeitraum von Juli 2022 bis Oktober 2023 unter einem Ethikvotum der Ethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz [Mainz, Deutschland; Zulassungsnummer: 2022-16369-1], gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Ergebnisse dieser Studie zu den Auswirkungen einer glutenfreien Ernährung auf Metabolismus und Lebensqualität werden in der vorliegenden Dissertation analysiert.

In einem Kollektiv an gesunden Probanden wurden die Effekte von Gluten auf das Herz-/Kreislaufsystem untersucht. Zu diesem Forschungszweck wurden 27 Probanden nach schriftlicher Einwilligung jeweils vor Beginn der glutenfreien Diät und nach Abschluss der vierwöchigen Diät untersucht. Diese Untersuchung beinhaltete jeweils eine venöse Blutentnahme und eine nichtinvasive Endothelfunktionsmessung an der Arteria brachialis mittels der flussabhängigen Vasodilatation (FMD%). Zudem wurden Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und das Körpergewicht vermessen und die Lebensqualität mittels standardisierter Fragebögen bemessen.

Als primärer Endpunkt der CELIAC-ED-Studie ist die Änderung der Endothelfunktion definiert. Anhand der Längsschnittstudie sollte herausgefunden werden, ob eine kurzzeitige GFD die Endothelfunktion, systemische Inflammation und Lebensqualität positiv beeinflusst. Darüber hinaus galt es zu prüfen, ob die Intervention zu Änderungen der Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz, der Hormone und des Immunsystems führt. Zudem sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen glutenfreier Diät, Metabolismus und oxidativem Stress durch die Studie entdeckt werden. Neben der Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse vor und nach der Intervention soll der individuelle intrakollektive Vergleich eruiert werden.

3.1.1 Studienablauf

Vor Beginn der Teilnahme an der CELIAC-ED Studie wurden die potenziellen Probanden telefonisch kontaktiert und es erfolgte eine Aufklärung über die Ziele der Studie, den Ablauf, die Untersuchungsmethoden, die Art der Intervention, mögliche Vorteile an der Teilnahme der Studie, Risiken, Versicherungsschutz, Datenschutz und Vergütung. Zudem wurde die Eignung der Probanden nach Ein- und Ausschlusskriterien durch den Studienarzt geprüft. Nachdem die Einverständniserklärung vor Ort unterschrieben wurde und die Kontaktdaten der Probanden aufgenommen, schloss sich die am Untersuchungstag die Erfassung des Wohlbefindens, der Lebensbedingungen und Ernährungsgewohnheiten in einem standardisierten und anonymisierten WHO-Quality of life Fragebogen an. Die Teilnehmer erhielten die Einverständniserklärung zur Teilnahme und die Studieninformation im Voraus elektronisch zugesendet, um sich mit den Unterlagen vertraut machen zu können und eine Bedenkzeit von mindestens 24h einzuhalten. Nach Einschluss in die Studie und erfolgter Terminvereinbarung erschienen die Probanden morgens zwischen 8 und 10 Uhr nüchtern zum ersten Untersuchungstag im Endothellabor. Kam es vor, dass Probanden nicht nüchtern waren, musste ein neuer Termin vereinbart werden. Die Teilnehmer wurden zuvor darauf hingewiesen, auf körperliche Anstrengung und koffeinhaltige Getränke am Tag der Untersuchung zu verzichten. Zu vermeiden waren zudem Vitaminpräparate, fettreiche Mahlzeiten für mindestens 12h und Alkohol für mindestens 8h vor den Untersuchungen. Diese Bedingungen waren notwendig, um Verfälschungen der Blutanalyse und Endothelfunktionsmessung zu vermeiden. Die nichtinvasive Messung der FMD an der rechten Arteria brachialis erfolgte mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät durch erfahrenes Fachpersonal (109). Der Durchmesser der Arterie wurde zu Beginn der Untersuchung und nach induziertem Stress durch reaktive Hyperämie gemessen. Hierzu wurde eine Blutdruckmanschette proximal der Arteria brachialis auf 200mmHg für 5 Minuten aufgepumpt, sodass es beim Lösen der Manschette zur flussvermittelten Vasodilatation kam. Anhand des Ausmaßes der Vasodilatation konnte auf die Endothelfunktion und Bioverfügbarkeit von NO geschlossen werden (110, 111). Dem schloss sich die Messung stetiger Vitalparameter von Blutdruck, Puls und Gewicht an, gefolgt von einer peripheren venösen Blutentnahme.

Nach eingehaltener glutenfreier Ernährung fand am zweiten Untersuchungstag der geschilderte Ablauf einschließlich Ausfüllen von Fragebögen, Endothelfunktionsmessung und

Blutuntersuchung erneut statt. Die Teilnahme an der CELIAC-ED-Studie galt dann als abgeschlossen.

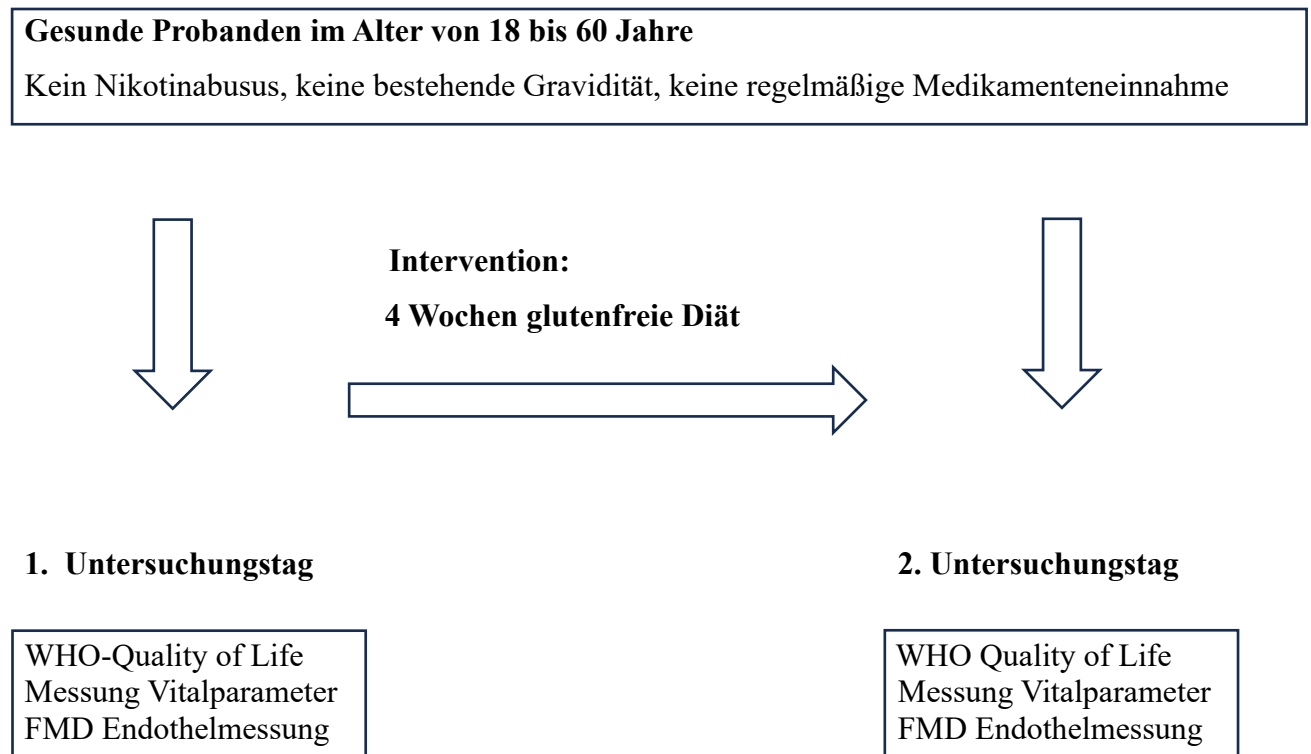


Abbildung 10: Zusammenfassung des Studienablaufs

3.1.2 Patientenedukation

Anhand einer Präsentation und eines im Ernährungstagebuch befindlichen Anhangs wurden die Probanden auf die glutenfreie Ernährung vorbereitet. In Form von Listen wurden Lebensmittel in glutenhaltig, möglicher Gluten Zusatz und glutenfrei unterteilt. Zudem wurden den Teilnehmer ein einwöchiger Beispiel-Speiseplan zur Verfügung gestellt. Die Wissensvermittlung zur Zöliakie und glutenfreien Ernährung geschah adaptiert an Informationsmaterialien der Deutschen Gesellschaft für Zöliakie. Um Kontaminationen mit

Gluten zu vermeiden, wurde darauf hingewiesen, glutenfreie Lebensmittel getrennt zu lagern und zuzubereiten, bei gleichzeitiger Zubereitung von glutenfreien und glutenhaltigen Lebensmitteln, zuerst die glutenfreien Zutaten zu verarbeiten und Arbeits- und Küchengeräte vor und nach Benutzung zu reinigen bzw. bei hoher Kontaminationsgefahr die Geräte ausschließlich für glutenfreie Produkte zu verwenden. Den Teilnehmern wurde geraten, die Einkäufe und Mahlzeiten vorausschauend zu planen, vor Restaurantbesuchen nach glutenfreier Speisekarte zu fragen und auf eine ausgewogene Ernährung zu achten.

Glutenhaltig	Glutenzusatz möglich	Glutenfrei
▪ Weizen, Roggen, Dinkel, Gerste, Hafer, Grünkern, Einkorn, Emmer Urkorn, Kamut, Triticale, sonstige Weizenderivate ▪ Weizenprodukte wie Mehl, Grieß, Graupen ▪ Flocken, Brot, Brötchen, Pizza, Knödel, Gnocchi, Couscous, Bulgur	▪ Cornflakes, Hirsebrot, Buchweizenbrot, Sojanudeln, glutenfreies Brot vom handelsüblichen Bäcker ▪ Pommes Frites, Kroketten, Kartoffelpüree, Kartoffelpuffer, Chips ▪ Pudding, Desserts	▪ Amaranth, Canihua, Hirse, Mais, Quinoa, Reis, Soja,
▪ Paniertes Gemüse	▪ Gewürzzubereitung, Suppenwürze, Würzsoßen, Currypulver, Öle	▪ Frisches Obst und Gemüse ▪ Reine Gewürze (Salz, Pfeffer, Paprika, Muskat, Kümmel etc.), frische Kräuter, Senf
▪ Panierte Fleisch- und Fischerzeugnisse, Surimi, Brathering,	▪ Wurstwaren, eingelegte/gewürzte Fisch- und Fleischware	▪ Frische, unverarbeitete Fleischstücke, Eier, Naturtofu
▪ Milchprodukte mit Getreidezusätzen	▪ Lightprodukte, Frischkäse, Kochkäse	▪ Käse (Emmentaler, Schafs- und Ziegenkäse, Gouda, Mozzarella, Parmesan), Milch und Milchprodukte
▪ Weizenbier	▪ Aromatisierte Tees, Getränkepulver, isotonische Getränke, Liköre, Whiskey	▪ Kaffee, Frucht und Gemüsesäfte ohne Zusätze ▪ Zucker, Marmelade, Konfitüren Honig, Ahornsirup

Tabelle 3: Patientenedukation zur glutenfreien Diät.
Entnommen aus dem Ernährungstagebuch der CELIAC-ED.

3.1.3 Compliance

Zur Evaluation der Compliance an der glutenfreien Diät erhielten die Probanden ein Ernährungstagebuch, in dem über den Zeitraum der vier Wochen die Ernährung dokumentiert wurde. Um präzise Angaben zu gewährleisten, wurden die Probanden dazu angeleitet stets nach den Mahlzeiten das Tagebuch auszufüllen. In einer Tabelle legten die Studienteilnehmer täglich die Uhrzeit und Menge ihrer Mahlzeiten in Gramm, die Nahrungsmittel und Getränke dar. Anhand einer Ordinalskala wurde zudem das Wohlbefinden, die Schlafqualität und Leistungsfähigkeit erhoben. Die Probanden konnten zwischen den Antwortmöglichkeiten „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“ und „sehr schlecht“ wählen. In Form von wöchentlichen Telefonaten wurden Hilfestellung und Anregung zur Adhärenz an die Ernährungsumstellung geboten und aufkommende Fragen, die sich im Verlauf ergaben, den Probanden beantwortet.

3.1.4 Laborparameter

Zur Evaluation des Einflusses einer glutenfreien Ernährung auf den Metabolismus erfolgten im Rahmen der CELIAC-ED Studie jeweils eine Blutentnahme vor Beginn der Intervention und nach Beendigung der vierwöchigen glutenfreien Diät, im nüchternen Zustand im Studienzentrum der Universitätsmedizin Mainz. Die direkte Untersuchung der Blutproben wurde im Zentrallabor der Universitätsmedizin durch Mitarbeiter des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriums Medizin durchgeführt. Die gemessenen Laborwerte werden in der vorliegenden Arbeit in Glukosestoffwechsel, Lipidstoffwechsel, Vitamine und Spurenelemente, Blutbild, Schilddrüsen- und Leberfunktion eingeteilt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse von Homocystein als Marker von Endothelschäden und Transglutaminase IgA näher betrachtet.

3.1.5 Blutuntersuchung

In der Studie wurden bei jedem Probanden zwei peripher venöse Blutentnahmen durchgeführt, die jeweils am Untersuchungstag 1 und 2 stattfanden. Anschließend wurden die Blutproben von insgesamt ca. 60 ml im Zentrallabor der Universitätsmedizin durch Mitarbeiter des Instituts für

klinische Chemie und Laboratoriums Medizin untersucht. Ein Teil der Proben jeweils eine Serum- und eine EDTA Monovette von ca. 10 ml Volumen, wurde bei 4500 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten zentrifugiert und in Eppendorf Gefäße abpipettiert. Daraufhin wurden die Proben der entsprechenden Probanden ID zugeordnet und bei -80°C im Labor der molekularen Kardiologie konserviert. Aus dem EDTA-Plasma wurden mittels TriCat ELISA Assay (IBL International Corp., Toronto, ON, Canada) die Parameter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin bestimmt. Die Bestimmung von Interleukin 6 erfolgte durch Elektrochemilumineszenz-Immunoassay aus dem Serum und der CRP-Werte durch Immunoturbidimetrie. Mittels automatischer Zellzählung wurde die Leukozytenzahl ermittelt. HBA1c-Wert und ein kleines Blutbild wurden aus einer kleinen EDTA Monovette und TSH-Wert, Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Folsäure, Vitamin B12 und Transglutaminase aus einer Serum Monovette ermittelt. Weitere Parameter wie Kreatinin, Troponin, Albumin, GOT, GPT und C-reaktives Protein wurden aus der Lithium-Heparin-Monovette untersucht. Zur Analyse des Homocystein Wertes wurde eine eigene Serum Monovette befüllt. Schließlich wurde das Plasma Proteom von jeweils fünf männlichen und weiblichen zufällig ausgewählten Probanden mit Olink Target 96 Inflammation (95302) and Olink Target 96 Cardiovascular I 95500 Panels untersucht. Die experimentelle Umsetzung erfolgte im Institut für Präventive Kardiologie und medizinische Prävention an der Universitätsmedizin Mainz und erbrachte normwertige Proteinexpression auf einer log2 Skala.

Die Evaluation der Ergebnisse folgender Laborparameter MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Glukose, HBA1c, Folsäure, GPT, GOT, TSH, Albumin, Transglutaminase, Vitamin B12 und Homocystein, werden in dieser Dissertation behandelt.

3.1.6 Fragebögen

3.1.6.1 Lebensqualität (Quality of life, QoL)

Der standardisierte und wissenschaftlich anerkannte Quality of Life Fragebogen der WHO wurde in der Studie zur Quantifizierung von individueller Gesundheit, Wohlbefinden und subjektiver Zufriedenheit zu den Lebensumständen verwendet. Die Fragebögen wurden

mithilfe von IDs anonymisiert. Zu Beginn wurden demographische Daten, wie das Geschlecht, Geburtstag, Familienstand, Schulabschluss und Erkrankungen erfragt. Die 26 Items bezogen sich auf das Befinden der vergangenen zwei Wochen der Probanden. Weitere Aspekte, die durch den Fragebogen erfasst wurden, waren finanzielle Sicherheit, Schlafqualität, kognitive Leistung, Vitalität und Beziehungen. Insgesamt konnten die abgefragten Lebensbereiche in die Domänen Umwelt, physische Gesundheit, psychische Gesundheit und soziale Beziehungen unterteilt werden. Aus den gegebenen Antworten wurden Domain-Scores errechnet, die Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand der Probanden lieferten. Hierbei deutete ein Score von null auf einen besonders schlechten Gesundheitszustand hin, wohingegen ein Maximalscore von 100 einen ausgezeichneten Zustand repräsentierte. Vorausgesetzt war eine separate Interpretation für jede der vier Domänen Umwelt, physische Gesundheit, psychische Gesundheit und soziale Beziehungen.

3.1.7 Aufwandsentschädigung

Nach Abschluss der Studienteilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100€. Im Falle eines vorzeitigen Ausschlusses aus der CELIAC-ED Studie erfolgte die Vergütung nachfolgendem Schema: 30€ für Untersuchungstag 1, 70€ für Untersuchungstag 2.

3.1.8 Angaben zur Statistik

Die in der CELIAC-ED Studie erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst und auf gesicherten Rechnern im Studienzentrum der Kardiologie I abgespeichert. Regelmäßige Sicherungskopien wurden angefertigt und werden für 10 Jahre archiviert. Die statistische Auswertung der Studienergebnisse erfolgte durch Mitarbeiter des Labors für Molekulare Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz. Die Normalverteilung und Signifikanztestungen wurden mit Graphpad Prism v10.1.0 (Boston, MA, USA) durchgeführt. Die Testung der Gaußschen Normalverteilung geschah mit dem Anderson-Darling- Test, dem

Shapiro-Wilk- Test und Kolmogorov- Smirnov Test. Bei Anwendung der Bonferroni Korrektur zur Vermeidung des Typ 1 Fehlers, wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.0166$ festgelegt.

Der primäre Endpunkt war definiert durch eine absolute Differenz Endothelfunktion der rechten A. brachialis vor Beginn und nach Abschluss einer glutenfreien Ernährung. Zu den sekundären Punkten zählten Änderungen der Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz, Hormone, systemische Inflammation, Lebensqualität und des Immunsystems. Zur Bemessung dieser Parameter wurde ein Zweistichproben-t-Test mit einem Konfidenzintervall von 95% durchgeführt. Statistische Signifikanz lag bei $p < 0.05$ vor bei einer festgelegten Power von 80%. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der kontinuierlichen und kategorialen Variablen werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in Form von Tabellen dokumentiert und Boxplotdiagrammen abgebildet.

3.2 Probanden

3.2.1 Probandenkollektiv

Die Teilnahme an der CELIAC-ED geschah aus freiem Entschluss und konnte jederzeit ohne Begründung revidiert werden. Sowohl männliche als auch weibliche Probanden wurden eingeschlossen. Bei der Zusammenstellung des Kollektivs war es nicht beabsichtigt, eine repräsentative Stichprobe der allgemeinen Bevölkerung zu erstellen, ein hoher Anteil weiblicher Probanden wurde angestrebt. Bei prämenopausalen Probandinnen wurde ein abweichender Studienablauf angewendet. Insgesamt wurden 27 Probanden (22 Frauen und 5 Männer) in die Studie eingeschlossen. Für das Kollektiv ergab sich ein durchschnittliches Alter von 26.9 ± 4.9 Jahren und ein BMI von $22.6 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$.

3.2.2 Rekrutierung

Die Überprüfung der Probanden auf die im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschluss Kriterien erfolgte vor dem ersten Untersuchungstermin im Endothellabor. Die Probanden wurden in dem Zeitraum zwischen Juli 2022 bis Januar 2023 durch Poster und Aushänge in

den Gebäuden der Universitätsmedizin Mainz, in Bibliotheken der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und an öffentlichen Orten, sowie über soziale Netzwerke erworben.

3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden befanden sich im Alter von 18-60 Jahren. Zudem mussten ein Nikotinabusus, eine Schwangerschaft, die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, mit Ausnahme oraler Kontrazeptiva sowie kardiovaskuläre und Autoimmunerkrankungen, einschließlich der Zöliakie ausgeschlossen werden können. Die fehlende Adhärenz an die Intervention der glutenfreien Ernährung führte zum Studienabbruch für die Probanden. Lag im Verlauf der Teilnahme eine der zuvor genannten Ausschlusskriterien vor, hatte dies ebenfalls ein Studienausschluss zur Folge.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In die prospektive Kohortenstudie CELIAC-ED wurden 31 Probanden in das Kollektiv der gesunden Probanden eingeschlossen. Zwei Probanden brachen die Teilnahme an der Studie vorzeitig ab, bei zwei weiteren Probanden waren die FMD-Messungen aufgrund fehlender Compliance nicht möglich gewesen, sodass diese nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Bei einem Probanden war die Blutentnahme nach glutenfreier Diät am zweiten Untersuchungstag aus technischen Gründen nicht möglich gewesen.

Insgesamt schlossen 27 Probanden die Teilnahme erfolgreich ab und es ergab sich eine Geschlechtsverteilung von 22 weiblichen und 5 männlichen Probanden. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 26,97 Jahren, mit einer Standardabweichung von 4,97 Jahren. Der jüngste Proband war 19 Jahre alt, der älteste Proband 60 Jahre. Für das Gewicht und die Körpergröße der Studienpopulation ergab sich ein Mittelwert von 64,43 kg mit einer Standardabweichung von 8,65 kg und einer Durchschnittsgröße von 170,17 cm und einer Standardabweichung von 7,31 cm. Der mittlere Body-Mass-Index befand sich im Normbereich mit Werten von 22,36 kg/m² und einer Standardabweichung von 2,6 kg/m² (Tabelle 4, Abbildung 11)

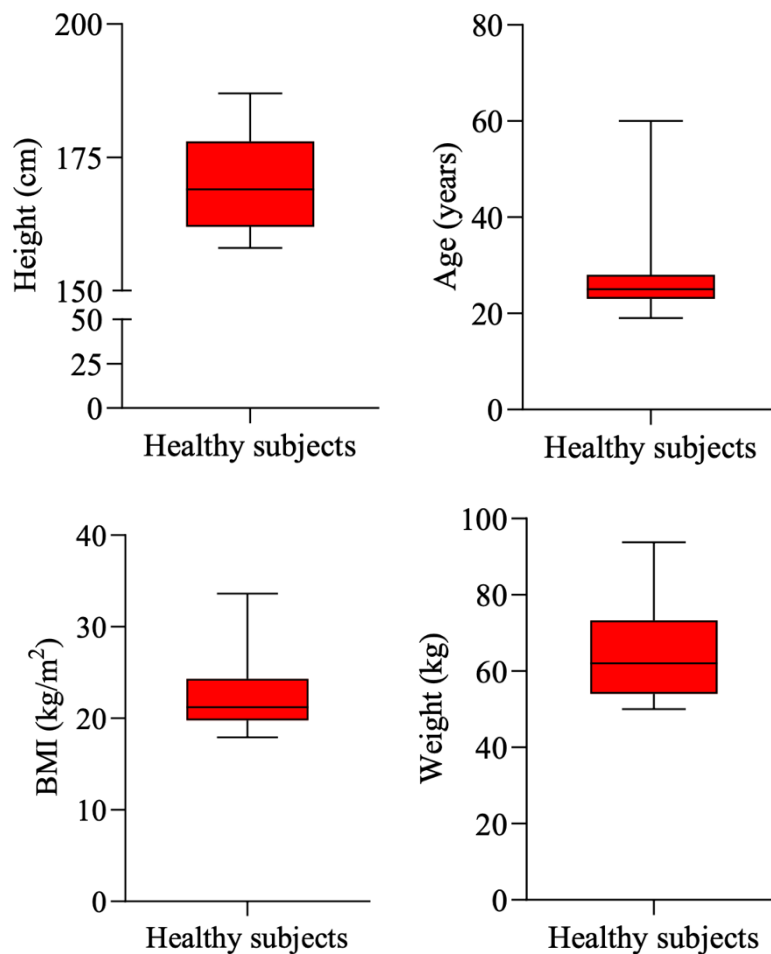


Abbildung 11: Boxplots zur Verteilung der demographischen Daten
Darstellung von Maximum, Minimum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 4: Demographischen Daten der Studienpopulation

	Mittelwert $\pm$ SD	Min. – Max.	n
Alter (Jahre)	26,97 $\pm$ 4,97	19 – 60	27
Gewicht (kg)	64, 43 $\pm$ 8,65	50 – 93,8	27
Größe (cm)	170,17 $\pm$ 7,31	158 – 187	27
BMI (kg/m²)	22,36 $\pm$ 2,6	17,92 $\pm$ 33,63	27

Dargelegt sind die ermittelten demographischen Daten der Studienpopulation
In Form von Mittelwerten und dazugehörigen Standardabweichungen, Minimum, Maximum und n=
Anzahl der Probanden in den jeweiligen Maßeinheiten.

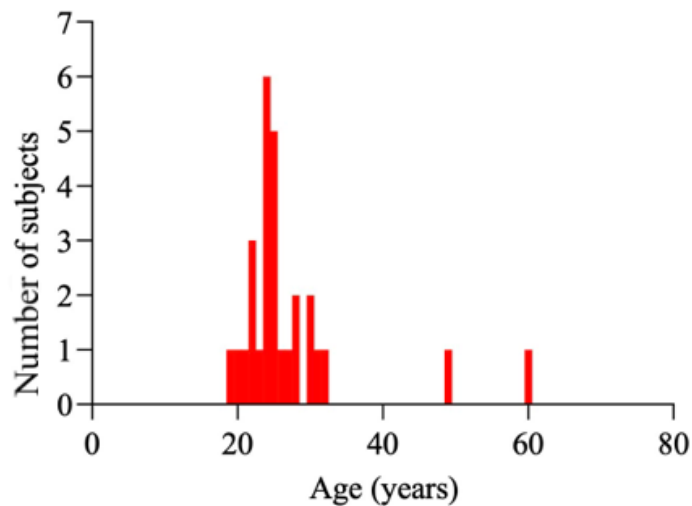


Abbildung 12: Altersverteilung der Probanden

X-Achse: Alter der Probanden in Jahren, Y-Achse: Häufigkeit

4.2 Metabolismus

4.2.1 Glukosestoffwechsel

Die Glukosekonzentration und der HBA1c Wert wurden zur Beurteilung eines möglichen Effekts der glutenfreien Diät auf den Glukosestoffwechsel herangezogen. Vor der Intervention lagen die mittleren Werte für die Glukosekonzentration bei 83,62 mg/dl mit einer Standardabweichung von 5,61 mg/dl und für und den HBA1c Wert bei 5,14 % mit einer Standardabweichung von 0,17. Nach vierwöchiger glutenfreier Diät ließ sich eine mittlere Glukosekonzentration von 85,35 mg/dl mit einer Standardabweichung von 5,42 mg/dl und ein mittlerer HBA1c Wert 5,08 % mit einer Standardabweichung von 0,19% ermitteln. Mit p-Werten für die Glukosekonzentration von 0,489 und 0,297 für den HBA1c- Wert konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 4, Abbildung 141).

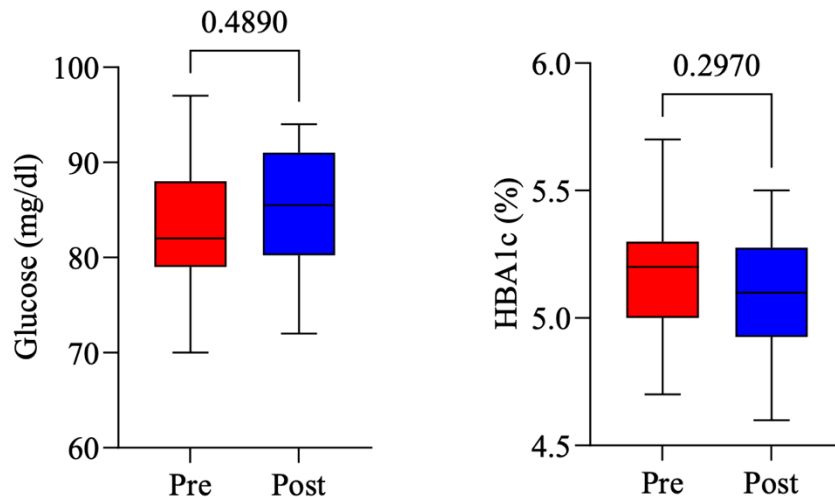


Abbildung 13: Boxplots zur Glucosekonzentration und HBA1c vor und nach GFD
Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil.

Tabelle 4: Glukosestoffwechsel

	Pre	Post	p	n
Glukose (mg/dl)	83,62 ± 5,61	85,35 ± 5,42	0,489	26
HBA1c (%)	5,14 ± 0,17	5,08 ± 0,19	0,297	26

Abgebildet sind die Parameter zur Glukose und HBA1c zur Beurteilung des Glukosestoffwechsels vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und den zugehörigen p-Werten und n=Anzahl der Proben

4.2.2 Lipidstoffwechsel

Die erhobenen Laborparameter zur Betrachtung des Lipidstoffwechsels umfassten Triglyceride (mg/dl), Cholesterol (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) und LDL/HDL Ratio.

Der Tabelle 5 und der Abbildung 15 können die Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach glutenfreier Diät entnommen werden. Mit p-Werten > 0,05 konnte somit kein Zusammenhang und somit keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden

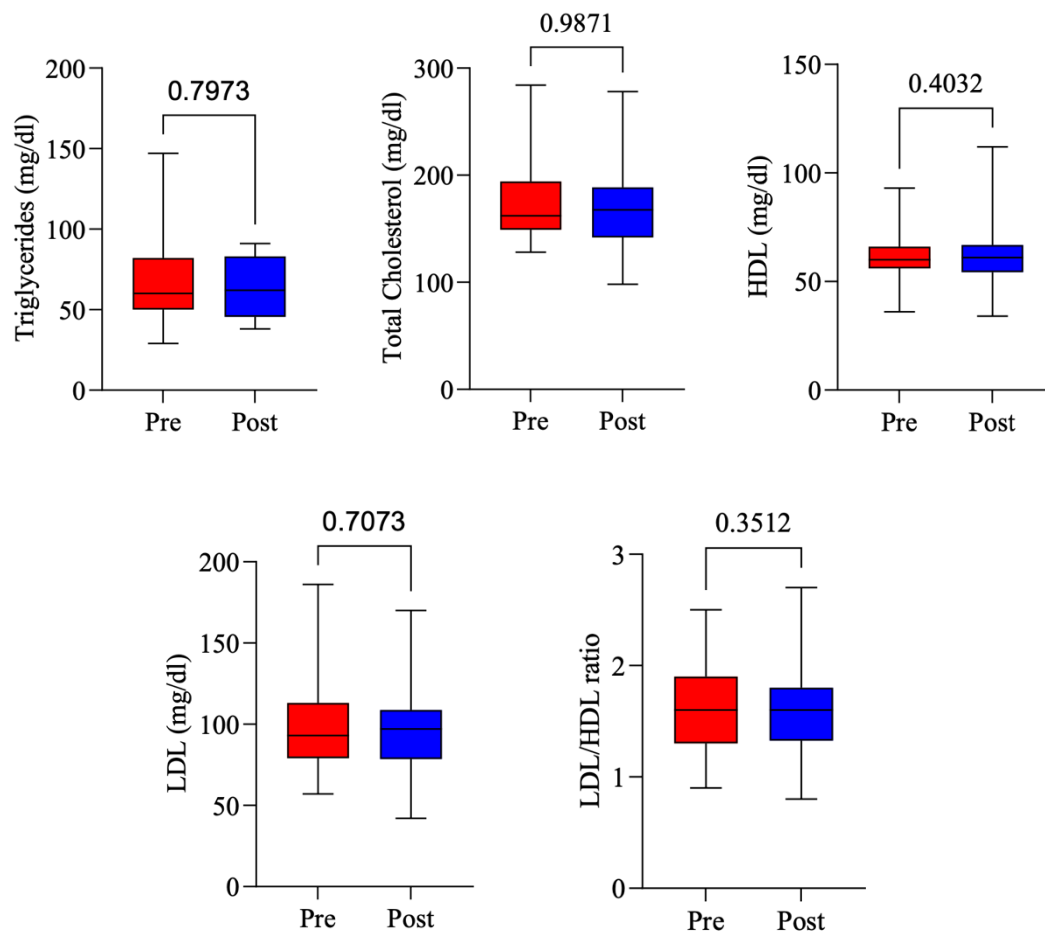


Abbildung 14: Boxplot zu den Parametern des Lipidstoffwechsels vor und nach GFD
 Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil.

Tabelle 5: Lipidstoffwechsel

	Pre	Post	p	n
Triglyceride (mg/dl)	70,03 ± 22,18	62,42 ± 15,81	0,7973	26
Cholesterol (mg/dl)	172,62 ± 29,39	168,12 ± 28,75	0,9871	26
HDL (mg/dl)	62,52 ± 8,88	62,62 ± 9,83	0,4032	26
LDL (mg/dl)	96 ± 21,59	92,96 ± 21,35	0,7073	26
LDL/HDL Ratio	1,56 ± 0,33	1,52 ± 0,36	0,3512	26

Gezeigt sind die Parameter des Lipidstoffwechsels vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und den zugehörigen p-Werten und n=Anzahl der Proben

4.2.3 Vitamine und Spurenelemente

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob sich eine glutenfreie Diät positiv auf die Resorption und den Spiegel von Vitaminen und Spurenelementen auswirkt, wurden im Rahmen der CELIAC-ED Studie der Vitamin B12- und Folsäurespiegel gemessen.

Vor glutenfreier Ernährung zeigten sich Mittelwerte von 361,28 ng/l für Vitamin B12 mit einer Standardabweichung von 103,93 ng/l und 6,40 ng/ml für Folsäure mit einer Standardabweichung von 2,36 ng/ml. Nach glutenfreier Diät wurden Mittelwerte von 382,8 ng/l für Vitamin B12 mit einer Standardabweichung von 99,04 ng/l und 7,06 für Folsäure mit einer Standardabweichung von 2,01 ng/ml gemessen (Tabelle 6). Mit p-werten von 0,64 und 0,2449 konnte keine signifikante Erhöhung der Spiegel bewiesen werden (Abbildung 15).

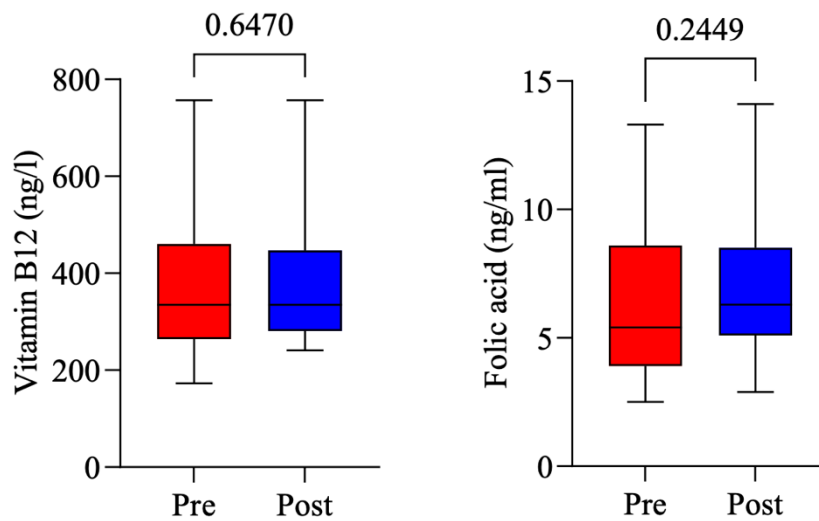


Abbildung 15: Boxplot zu Vitamin B12 und Folsäurespiegel, vor und nach GFD
Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 6: Vitamine und Spurenelemente

	Pre	Post	p	n
Vitamin B12 (ng/l)	361,28 ± 103,93	382,8 ± 99,04	0.6470	26
Folsäure (ng/ml)	6,40 ± 2,36	7,06 ± 2,01	0.2449	26

Zur Darstellung von Vitamin B12 und Folsäurespiegel vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und den zugehörigen p-Werten und n=Anzahl der Proben

4.2.4 Leberwerte

Mittels der Untersuchung der in der Leber exprimierten Enzyme GPT und GOT und des in der Leber synthetisierten Proteins Albumin, wurde die Evaluation der Leberfunktion vorgenommen (Tabelle 7). Eine Veränderung der hepatischen Marker durch eine glutenfreie Diät konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigten sich weder signifikanten Unterschiede in den Enzymaktivitäten noch in der Qualifizierung des Albumins mit p-Werten 0,4663 für GPT, 0,5871 für GOT und 0,2947 Albumin (Abbildung 16).

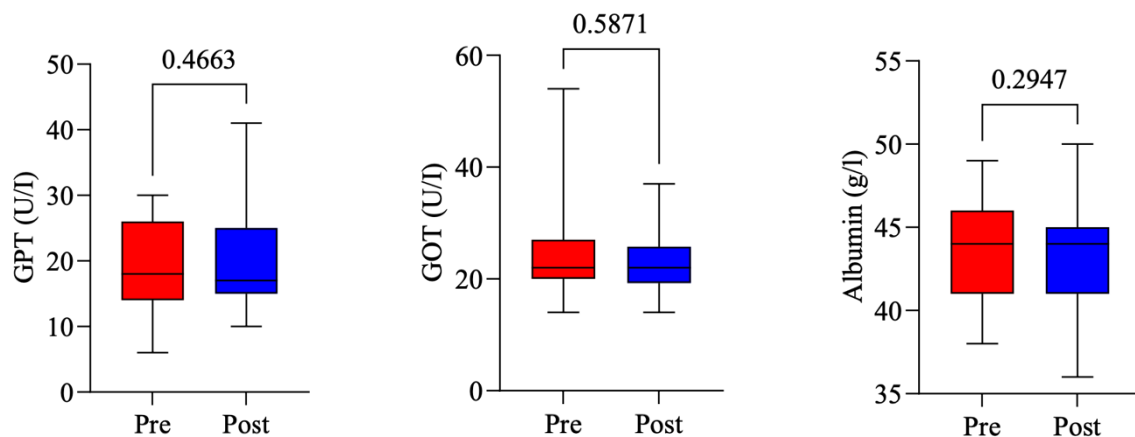


Abbildung 16: Boxplots der Enzymaktivitäten der GPT und GOT und des Albumins, vor und nach vier Wochen GFD

Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 7: Leberwerte

	Pre	Post	p	n
GPT (U/l)	19,31 ± 5,38	22,12 ± 7,91	0,4663	26
GOT (U/l)	23,83 ± 5,1	23,31 ± 4,22	0,5781	26
Albumin (g/l)	43,44 ± 2,43	42,88 ± 2,59	0,2947	26

Quantifiziert sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Enzyme GPT und GOT und das Albumin vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und den zugehörigen p-Werten und n=Anzahl der Proben

4.2.5 Blutbild

Zur Beurteilung potenzieller Auswirkungen auf das Blutbild fungierte die Bestimmung folgender Werte: Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, MCV, MCH MCHC, Thrombozyten (siehe Tabelle 8). Eine statistisch signifikante Veränderung des Blutbildes war auszuschließen.

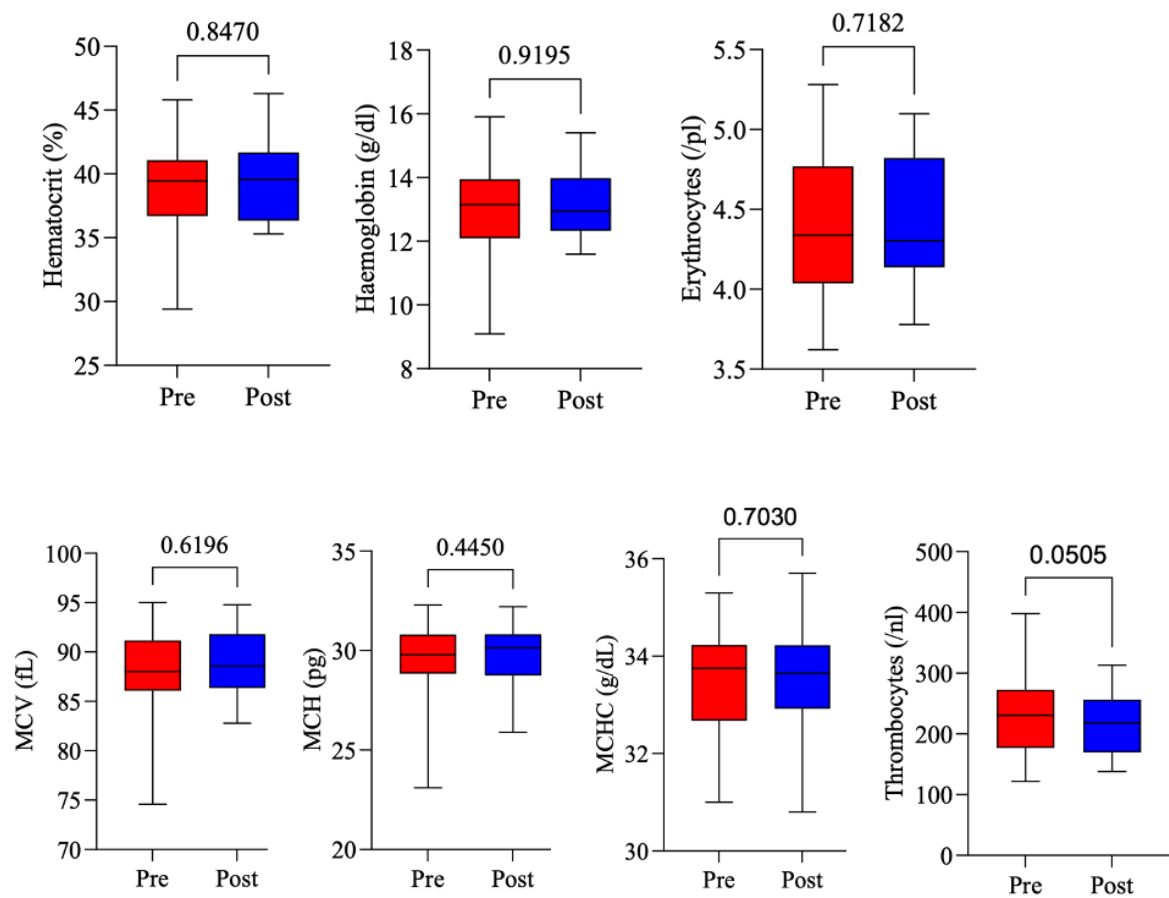


Abbildung 17: Boxplots zur Vorstellung verschiedener Parameter des Blutbildes, vor und nach GFD

Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 8: Blutbild

	Pre	Post	p	n
Hämatokrit (%)	39,08 ± 2,81	39,25 ± 2,37	0,847	26
Hämoglobin (g/dl)	13,125 ± 1,01	13,21 ± 0,85	0,9195	26
Erythrozyten (/pl)	4,45 ± 0,38	4,445 ± 0,345	0,7182	26
MCV (fl)	87,95 ± 3,27	88,51 ± 3,12	0,6196	26
MCH (pg)	29,55 ± 1,33	29,78 ± 1,20	0,445	26
MCHC (g/dl)	33,58 ± 0,84	33,66 ± 0,83	0,703	26
Thrombozyten (/nl)	224,89 ± 50,33	210,65 ± 41,22	0,0505	26

Aufgeführt sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter des Blutbildes vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und die zugehörigen p-Werte und n=Anzahl der Proben.

4.2.6 Schilddrüsenfunktion

Zur Quantifizierung der Schilddrüsenfunktion erfolgte die Erfassung des TSH-Wertes in den Blutanalysen. Ein möglicher Effekt auf die Funktion konnte bei nicht signifikanten Ergebnissen mit Pre-Werten von $1,46 \pm 0,55$ (mU/l) und Post-Werten von $1,42 \pm 0,65$ (mU/l) bei einem p-Wert von 0.9358 widerlegt werden (Tabelle 9).

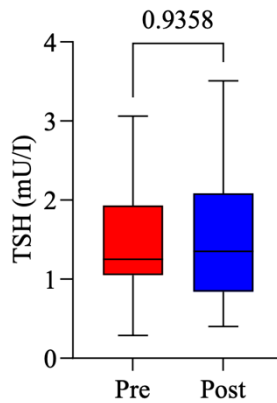


Abbildung 18: Boxplot zur TSH vor und nach vier Wochen glutenfreier Diät.

Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 9: Schilddrüsenfunktion TSH

	Pre	Post	p	n
TSH (mU/l)	1,46 ± 0,55	1,42 ± 0,65	0.9358	26

Mittelwert und Standardabweichung des TSH-Wertes sind ausgewiesen, vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und die zugehörigen p-Werte und n=Anzahl der Proben.

4.2.7 Homocystein als Marker von Endothelschäden

Bei der Erhebung des Laborparameters Homocystein als Marker von Endothelschäden, konnten keine Rückschlüsse auf mögliche Effekte auf das Endothel oder die Endothelfunktion gezogen werden. Der ermittelte p-Wert lag bei 0,9368 (Abbildung 19).

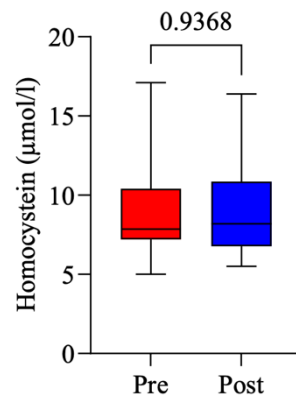


Abbildung 19: Boxplot zur Skizzierung von Homocystein vor und nach vier Wochen GFD
Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 10: Homocystein als Marker von Endothelschäden

	Pre	Post	p	n
Homocystein (umol/l)	8,72 ± 2,17	8,99 ± 2,12	0.9368	26

Dokumentiert sind Mittelwert und Standardabweichung des Homocystein Wertes vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und die zugehörigen p-Werte und n=Anzahl der Proben.

Transglutaminase IgA

Bei dem Vergleich des Transglutaminase IgA Antikörper Titers zwischen beiden Blutuntersuchungen konnten bei einem p-Wert von 0,9468 keine signifikanten Differenzen erkannt werden (Abbildung 20).

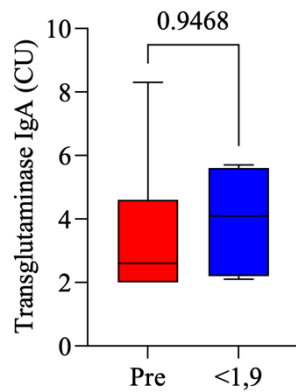


Abbildung 20: Boxplots zur Darstellung der Transglutaminase IgA Antikörper vor und nach vier Wochen GFD

Zur Visualisierung von Minimum, Maximum, 25% Interquartil, Median und 75% Interquartil

Tabelle 11: Transglutaminase

	Pre	Post	p	n
Transglutaminase IgA (CU)	3,4 ± 1,53	3,7 ± 1,4	0.9468	26

Demonstriert sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Transglutaminase IgA Antikörper vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und die zugehörigen p-Werte und n=Anzahl der Proben.

4.3 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität der Probanden wurde ein standardisierter Quality of Life Fragebogen der WHO eingesetzt. Anhand von 26 Items wurde der Gesundheitszustand in den Bereichen Umwelt, Psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und physische Gesundheit in Form von Domain Scores quantifiziert und es folgte ein Vergleich vor und nach Studienintervention (Tabelle 12) Die statistische Auswertung erbrachte keine Hinweise auf eine signifikante Besserung der Lebensqualität nach vierwöchiger glutenfreier Ernährung. Darüber hinaus zeigt Abbildung 22, dass die Schlafqualität, die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden durch die glutenfreie Diät unbeeinflusst blieb.

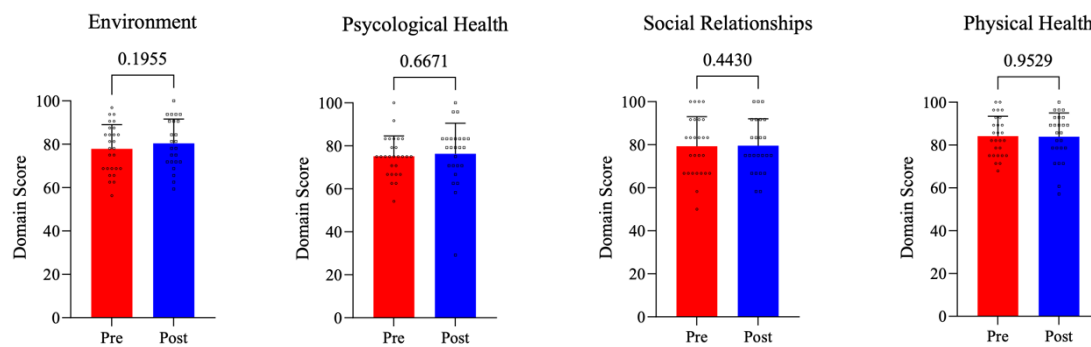


Abbildung 21: Boxplots zur Illustration der Domain Scores der Bereiche Umwelt, Psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und physische Gesundheit. Mit Minimum, Maximum, 25% Interquartile, Median und 75% Interquartile

Tabelle 12: Quality of Life Domain Scores

	Pre	Post	p	n
Environment	77,69 ± 9,1	81,25 ± 9,62	0,1955	27
Psychological Health	74,86 ± 6,8	75,85 ± 9,71	0,6671	27
Social Relationships	79,6 ± 11,34	78,85 ± 10,55	0,443	27
Physical Health	84,11 ± 7,7	84,66 ± 8,93	0,9529	27

Mittelwert und Standardabweichung der Domain Scores der Bereiche Umwelt, Psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und physische Gesundheit vor und nach glutenfreier Diät, in den in Klammern angegebenen Einheiten und die zugehörigen p-Werte und n=Anzahl der Proben

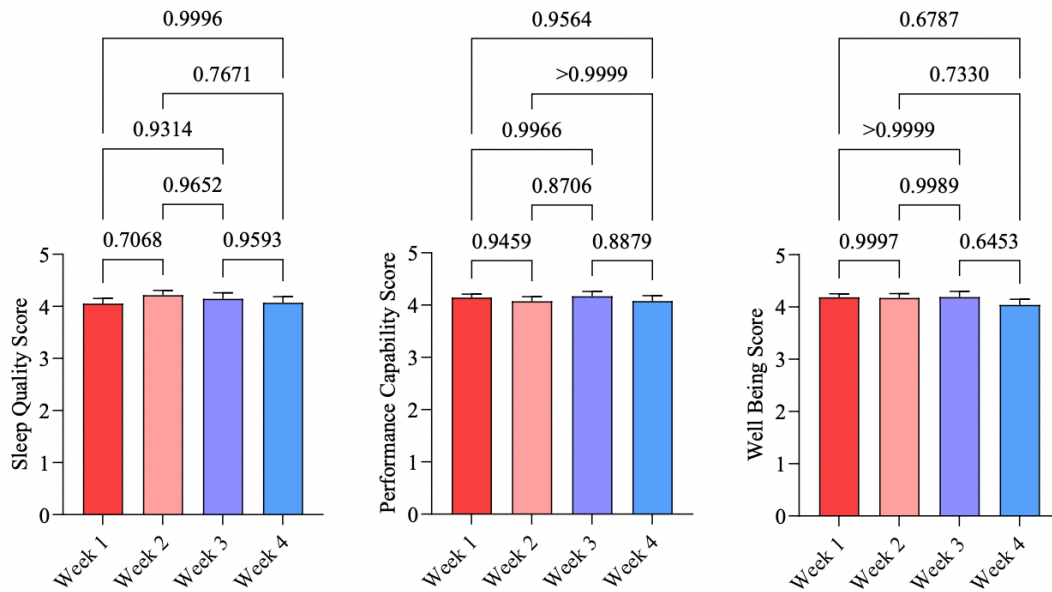


Abbildung 22: Boxplot zur subjektiven Wahrnehmung der Schlafqualität, der Leistungsfähigkeit und des Wohlbefindens

Entnommen aus dem Ernährungstagebuch anhand von Punkten von 1 (sehr schlecht) bis 5 (sehr gut) erfragt wurden. Der wöchentliche Vergleich zeigte keine signifikanten Veränderungen in diesen Bereichen.

5. Diskussion

5.1 Einordnung in den Forschungsstand

Die Glutenfreie Diät hat als alternative Ernährungsform in den letzten Jahren stark an Popularität gewonnen (8). Die lebenslange GFD stellt die Therapie der Wahl für Zöliakiepatienten dar, kann aber auch bei der Dermatitis herpetiformis Duhring, der rheumatoiden Arthritis und dem Diabetes Typ 1 vorteilhaft sein (112-114). Es entscheiden sich immer mehr gesunde Menschen für die GFD als Lifestyle-Modifikation (1, 4, 6). Athleten und Ausdauersportler folgen dieser Trendscheinung und berichten von erhöhter körperlicher Leistung, Gewichtsreduktion, verbesserter Gesundheit und verminderten gastrointestinales Beschwerden (7). Gluten zeigt probiotische Wirkungen im Darm und dient als Nährstoffquelle für Gesundheit fördernde Bakterienstämme im Körper. Arabinoxylan entstammt aus der Weizenkleie und fördert die Aktivität von Bifidobakterien im Darm, die Bestandteil einer gesunden Darmflora sind. Eine Dysbalance dieser Bakterienstämme ist mit dem Reizdarm, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und dem kolorektalen Karzinom vergesellschaftet (115, 116). Melini et al. fanden hingegen heraus, dass es unter GFD langfristig zu Defiziten von Calcium, Folsäure, Eisen, Vitaminen, Ballaststoffen, Kalium und Zink kommen kann (30). Im Unterschied dazu zeigten die Untersuchungen der Vitamin B12 und Folsäurespiegel in dieser Studie nach GFD keine Defizite. Veränderungen der Vitamin B12 ($361,28 \pm 103,93$; $382,8 \pm 99,04$) und Folsäure Spiegel ($6,40 \pm 2,36$; $7,06 \pm 2,01$) waren nicht zu beobachten. Anders als bei Zöliakiepatienten, wo sich die GFD positiv auf die Nährstoffresorption im Darm auswirkt (117). Bei der Beurteilung der Effekte einer GFD auf das Blutbild konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden, sodass auch ein Eisenmangel als Folge einer GFD in dieser Studie auszuschließen war.

In der NutriNet-Santé Kohortenstudie mit 20 456 gesunden Probanden konnte eine Assoziation zwischen GFD und einer gesünderen Nahrungsmittelauswahl, einem höheren Gemüse und Obstkonsum und geringerer Aufnahmen von fett- und kalorienreichen Lebensmitteln und Alkohol nachgewiesen werden (118). Im Gegensatz zu den mutmaßlichen Vorteilen der GFD wurde in einer Studie eine inverse Korrelation zwischen Getreidekonsum und Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt, die möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass glutenfreie Ersatzprodukte über einen höheren glykämischen Index verfügen und kalorienreicher sind als herkömmliche Produkte (28-31). Als einer der metabolischen Parameter wurde im Rahmen der CELIAC-ED Studie die Glukosekonzentration und der HbA1c Wert der gesunden Probanden untersucht. Mit

einer mittleren Glukosekonzentration von $83,62 \pm 5,61$ und $85,35 \pm 5,42$ und einem mittleren HBA1c Wert von $5,14 \pm 0,17$ vor und $5,08 \pm 0,19$ nach der GFD ergab sich kein signifikanter Effekt auf den Glukosewechsel. Die Ergebnisse dieser Studie erhärten nicht die zuvor erwähnte inverse Korrelation zwischen Gutenkonsum und Diabetes mellitus Typ 2, sodass bei einem Verzicht von Gluten nach der Datenlage dieser Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, auszugehen ist. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die GFD auf einen Zeitraum von vier Wochen beschränkt war und somit keine langfristigen Effekte dargestellt werden können. Für den Lipidstoffwechsel waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen für die Parameter Triglyceride ($70,03 \pm 22,18$; $62,42 \pm 15,81$), Cholesterol ($172,62 \pm 29,39$; $168,12 \pm 28,75$), HDL ($62,52 \pm 8,88$; $62,62 \pm 9,83$), LDL ($96 \pm 21,59$; $92,96 \pm 21,35$) und LDL/HDL Ratio ($1,56 \pm 0,33$; $1,52 \pm 0,36$). Darüberhinaus kam es zu keiner signifikanten Reduktion von Homocystein als Marker endothelialer Schäden infolge der Intervention ($8,72 \pm 2,17$; $8,99 \pm 2,12$). Den Ergebnissen dieser Studie nach, werden Parameter, die mit kardiovaskulären Ereignissen und der Endothelfunktion zusammenhängen wie das Lipidprofil, Blutglukose und Homocystein Spiegel nicht durch eine GFD positiv beeinflusst. Lebowohl et al. kamen in einer Studie mit 100 000 gesunden Teilnehmern zu dem ähnlichen Ergebnis, dass der Konsum von Gluten nicht mit einem erhöhten Risiko für Koronare Herzkrankheit in Verbindung steht (119). Positive Effekte auf das kardiovaskuläre System durch GFD sind bisher nicht nachgewiesen worden. Denkbarer Grund hierfür könnte eine durch die Ernährungsumstellung bedingte erhöhte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren, Salz und Zucker sein. Übereinstimmend mit dieser Hypothese konnte in klinischen Studien herausgefunden werden, dass eine GFD bei Zöliakiepatienten und gesunden Probanden zu einer unausgeglichene Nährstoffaufnahme führt mit einer erhöhten Aufnahme von Fetten, Salz und Zucker (120-123). Letzteres könnte die Effekte der GFD unterminieren, sodass keine Veränderungen vaskulärer Parameter messbar waren. Gleichzeitig deuten Hinweise allerdings darauf, dass der Verzicht auf Vollkornprodukte durch GFD das Risiko für Herzkrankheiten erhöhen kann. Personengruppen, die in Studien mehr Vollkorn konsumierten, erkrankten signifikant seltener an Herzkrankheiten, Diabetes mellitus Typ 2 und wiesen eine geringere Mortalität auf (124, 125).

Die mittleren TSH-Werte von $1,46 \pm 0,55$ und $1,42 \pm 0,65$ weisen darauf hin, dass die GFD keinen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion haben und somit keine Effekte auf den Metabolismus. Ebenfalls konnte eine Veränderung der Leberwerte ausgeschlossen werden. Mit mittleren Werten von $19,31 \pm 5,38$; $22,12 \pm 7,91$ für die GPT, $23,83 \pm 5,1$; $23,31 \pm 4,22$ für die GOT und $43,44 \pm 2,43$; $42,88 \pm 2,59$ für das Albumin, die keine signifikante Änderungen

aufwiesen, sodass insgesamt keine Effekte quantifiziert werden konnten, die für eine verbesserte metabolische Leistung oder erhöhte Organfunktion sprechen.

Es ist bekannt, dass restriktive Ernährungsumstellungen wie die GFD zu Ess- und Verhaltensstörungen führen können und sich folglich negativ auf die mentale Gesundheit und Lebensqualität auswirken können (31, 46). Für andere Diäten wie zum Beispiel die mediterrane Ernährung liegen nachgewiesene positive Effekte vor. Bessere kognitive Leistung, Schlafqualität und geringere depressive Verstimmung stehen in Assoziation mit dieser Ernährungsform (35). Zudem konnte in einer erheblichen Anzahl an Studien eine verbesserte QOL festgestellt werden. (34). Eine glutenfreie Diät geht mit einer reduzierten Aufnahme von ATIs und FODMAPs einher. ATIs haben proinflammatorische Eigenschaften und bewirken über Toll-like-Rezeptor vermittelte Signalwege eine endotoxin-gekoppelte Immunantwort (126). In humanisierten Mausmodellen und Zellkulturen induzierte eine ATI-Exposition eine erhöhte Ausschüttung von inflammatorischen Markern wie Interleukin 6, Interleukin 8 und TNF-alpha, sowie eine Makrophagen Aktivierung und Gewebsinfiltration von Leukozyten, sodass es zur Exazerbation von autoimmunen Erkrankungen kommen kann (127-130). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Vermeidung oder Reduktion der FODMAP Aufnahme zu einer Linderung von Symptomen bei Reizdarm, einem ausgewogenen Mikrobiom und einer verbesserten Lebensqualität führen. Es ist daher von besonderem Interesse zu eruieren, ob ähnliche Effekte mit einer GFD erzielt und ob die Indikationen für eine GFD neben den Gluten-assoziierten-Erkrankungen erweitert werden können. Bei Zöliakiepatienten führt die Adhärenz an eine GFD zur verbesserten QoL und zu einem höheren psychologischen Wohlbefinden bemessen an der HRQOL (44, 45). Die Auswertung der Lebensqualität gesunder Probanden in Rahmen dieser Studie zeigte weder eine erniedrigte Lebensqualität infolge der restriktiven Diät noch eine verbesserte Lebensqualität, wie sie bei Zöliakiepatienten zu beobachten ist. Es lässt sich mutmaßen, dass sich die Probanden der zeitlichen Limitation der GFD bewusst waren und unter geringerem Druck von Ernährungsfehlern litten als Zöliakiepatienten, bei denen gesundheitliche Konsequenzen eine Hypervigilanz zur Folge haben und die QOL negativ beeinflussen können (46). Die ausbleibende Symptomreduktion bei gesunden Probanden bedingt mutmaßlich die unveränderte Lebensqualität dieses Kollektivs im Gegensatz zu Zöliakiepatienten.

Die mittleren Domain Scores für Umwelt, psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und für physische Gesundheit weisen keine Signifikanz vor.

5.2 Limitationen der Studie

5.2.1 Studiendesign

Über einen Zeitraum von vier Wochen führten die Probanden eine glutenfreie Diät durch, unter der keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Metabolismus und die Lebensqualität festgestellt werden konnten. Die Diagnosestellung der Weizensensitivität erfordert nach den Salerno Kriterien eine GFD von sechs Wochen, bis ein klinisches Ansprechen wahrnehmbar ist (96). Demnach könnten die Ergebnisse der Studie auf die limitierte Interventionsdauer von 4 Wochen zurückzuführen sein, sodass ein längerer Zeitraum notwendig wäre, um Effekte einer glutenfreien Diät aufzudecken. Obwohl in dieser Studie keine Nebenwirkungen einer GFD festgestellt wurden, könnte in zukünftigen Studien die Einführung einer Kontrollgruppe, mögliche negative Effekte der Intervention genauer untersuchen. In den Ernährungstagebüchern wurden die Mahlzeiten und konsumierten Lebensmittel der Probanden auf Gluten kontrolliert, um die Adhärenz an die Diät sicherzustellen. Die Ernährungsgewohnheiten der Probanden, die Nahrungszusammensetzung und der Nährstoffgehalt wurden dabei nicht betrachtet. Die künftige Erfassung von diesen Faktoren bereits längere Zeit vor der Intervention kann Aufschlüsse über veränderte Verhaltensweisen und Lebensmittelauswahl infolge der GFD geben.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Messung anthropometrische Daten und die Durchführung der FMD, die ohne Verblindung des Untersuchers erfolgte. Es war nicht auszuschließen, dass die Untersucher wussten, ob sich die Probanden zur Untersuchung vor oder nach der GFD im Studienzentrum vorstellten. Aufgrund der Art der Intervention und sozioökonomischen Faktoren waren ebenfalls keine Verblindung der Probanden und Randomisierung möglich gewesen.

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte durch die rein subjektive Selbsteinschätzung der Probanden anhand von WHO-Fragebögen, die systematischen Fehleinschätzungen wie dem Phänomen der sozialen Erwünschtheit oder der zentralen Tendenz unterliegen könnten. Durch die Ergänzung von objektiven Indikatoren könnte die Beurteilung der Lebensqualität umfassender gestaltet werden.

5.2.2 Probandenkollektiv

Bei den Probanden der CELIAC-ED Studie handelt es sich im Vergleich zur Bevölkerung um ein überdurchschnittlich junges und gesundes Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von $26,97 \pm 4,97$ Jahren und einem durchschnittlichen BMI von $22,36 \pm 2,6 \text{ kg/ m}^2$. Die Ausschlusskriterien, die neben einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme, der Nikotinabusus waren, trugen neben der Vorgehensweise bei der Rekrutierung dazu bei, dass der Gesundheitszustand des Kollektivs über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung liegt. Da Flyer und Poster in der Universitätsmedizin aufgehängt und auf sozialen Netzwerken veröffentlicht wurden, waren ein Großteil der Probanden Mitarbeiter der Universitätsmedizin oder Medizinstudenten. Es ist aufgrund dessen anzunehmen, dass das hohe Gesundheitsbewusstsein in diesem Kollektiv mit einer gesünderen Lebensweise einhergeht und möglicherweise ein Selektionsbias der Studie darstellt. In einem Kollektiv überdurchschnittlich gesunder und junger Probanden, kann es zudem herausfordernder sein, metabolische Effekte nachzuweisen als in der Allgemeinbevölkerung.

Darüber hinaus wurden 22 weibliche und 5 männliche Probanden eingeschlossen, sodass sich eine ungleiche Geschlechtsverteilung ergibt und das Probandenkollektiv nicht repräsentativ ist für die Allgemeinbevölkerung und Ergebnisse dieser Studie somit nur begrenzt übertragbar sind. Zur Abbildung der Bevölkerung wäre ein höherer Anteil männlicher Probanden, Probanden höheren Alters und unterschiedlicher Berufsgruppen erforderlich, sodass eine externe Validität gewährleistet werden kann. Die fehlende statistische Signifikanz der Ergebnisse könnte durch die geringe Fallzahl von 27 bedingt sein, sodass für künftige Forschungsvorhaben Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden, um signifikante Effekte zu erheben.

5.2.3 Compliance

Zur Gewährleistung einer hohen Compliance erhielten der Probanden neben einer ausführlichen Patientenschulung, ein Ernährungstagebuch, indem die konsumierten Nahrungsmittel und die Menge über die vier Wochen dokumentiert wurden. Zudem wurden die Probanden wöchentlich telefonisch kontaktiert, um die Compliance sicherzustellen, Ernährungsfehler zu identifizieren und bei Fragen Hilfestellung zu leisten. Zur weiteren

Verbesserung der Compliance wurden über Weihnachten und Silvester keine neuen Probanden in die Studie eingeschlossen. Bei der Patientenedukation zur GFD wurde den Probanden geraten überwiegend Lebensmittel zu konsumieren, die von Natur aus glutenfrei sind, jedoch erfolgte auch der Hinweis auf die Verfügbarkeit glutenfreier Ersatzprodukte, auf die zurückgegriffen werden können. Zur Standardisierung der Intervention könnten glutenfreie Ersatzprodukte den Probanden bereitgestellt werden. Durch einen vorbestimmten Ernährungsplan mit festgelegten Mahlzeiten und Makro- und Mikronährstoffen könnten Ungenauigkeiten bei der Erfassung der konsumierten Lebensmittel vermeiden werden. Ein Probandenhonorar von 100 Euro diene zum Ausgleich möglicher Mehrkosten der GFD und Reiz zur Adhärenz an die GFD. Letzteres könnte zugleich ein Schwachpunkt der Studie darstellen, da unpräzise oder inadäquate Angaben bei Ernährungsfehlern den Ausschluss aus der Studie hätten vermeiden können. Daher muss in Betracht gezogen werden, dass die Angaben dem Bias der sozialen Erwünschtheit unterliegen könnten. Die Evaluation der Compliance könnte an dieser Stelle durch weitere objektivierbare Maßnahmen wie die qualitative Testung von Glutenpeptid im Urin ergänzt werden können.

6. Zusammenfassung

Obwohl eine glutenfreie Diät zur Therapie der Zöliakie und anderen Gluten-assoziierten Erkrankungen dient, entscheiden sich viele Menschen heutzutage für eine GFD als alternative Ernährungsform, sodass diese sich zu eine der verbreitetsten Diätformen weltweit entwickelt hat. Während die Wirksamkeit der GFD bei diagnostizierter Zöliakie seit den 1950er Jahren nachgewiesen ist, gibt es bisher keine wissenschaftlichen Evidenzen für positive Effekte bei gesunden Menschen.

In der vorliegenden prospektive Längsschnittstudie wurde aus diesem Anlass der Einfluss einer glutenfreien Diät auf dem Metabolismus und die Lebensqualität in gesunden Probanden untersucht. In Rahmen dieser Studie hielten 27 gesunde Probanden über einen Zeitraum von vier Wochen eine GFD ein. Die Effekte wurden durch anthropometrische Daten und Laborparameter erhoben, während die Lebensqualität in Form von standardisierten WHO-Fragebögen quantifiziert wurde.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine GFD über vier Wochen keine statistisch signifikanten Effekte auf die o.g. Parameter haben. Es waren keine Veränderungen der Laborparameter des Glukose- und Lipidstoffwechsels nachzuweisen. Zudem waren bei den Untersuchungen des Blutbildes, der Leberwerte und der Parameter der Schilddrüsenfunktion keine Effekte zu verzeichnen. Entgegen der in der Literatur beschriebenen Befunde, dass es unter einer GFD zu Nährstoffmangel kommt, wurden in dieser Studie keine Defizienzen an Vitamin B12 und Folsäure festgestellt.

Darüber hinaus konnten auch in Bezug auf die Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede nach GFD erfasst werden. Ein Verzicht auf Gluten schien sich weder negativ noch positiv auf die QoL in gesunden Probanden auszuwirken, anders als in zuvor durchgeführten Studien mit Zöliakiepatienten, in denen eine erhöhte Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Die angenommenen vorteilhaften Auswirkungen einer GFD auf das Wohlbefinden und die empfundene Gesundheit konnten nicht durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt werden. Nach den Erkenntnissen dieser Studie besteht daher kein Anlass zu einer allgemeinen Empfehlung einer GFD, sofern keine medizinische Indikation wie im Falle der Zöliakie vorliegt. Dennoch kann anhand dieser Studie nicht endgültig ausgeschlossen, dass eine GFD positive Gesundheitsaspekte auf das kardiovaskuläre System haben könnte, da diese Studie

einer Reihe von Limitationen unterliegt (u.a. die Dauer der Diät). Künftige Forschungsvorhaben könnten größere Fallzahlen, ein diverseres Kollektiv und längere Interventionsperioden umsetzen, um potenzielle Effekte zu evaluieren. Da in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, dass ATIs als Bestandteil von Gluten proinflammatorische Eigenschaften haben können, sind weitere präklinische Modelle notwendig, um zu verstehen welche Komponenten für die inflammatorische Wirkung verantwortlich sind.

7. Literaturverzeichnis

1. Schuppan D. [Celiac disease : Pathogenesis, clinics, epidemiology, diagnostics, therapy]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016;59(7):827-35.
2. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Association Between Celiac Disease and Mortality Risk in a Swedish Population. *Jama*. 2020;323(13):1277-85.
3. Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation*. 2011;123(5):483-90.
4. Gaillard LA. Navigating Gluten-Related Health Disorders and Nutritional Considerations of Gluten-Free Diets. *N C Med J*. 2016;77(3):180-2.
5. Cosnes J, Nion-Larmurier I. [Complications of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(2):e21-6.
6. Aziz I, Branchi F, Sanders DS. The rise and fall of gluten! *Proc Nutr Soc*. 2015;74(3):221-6.
7. Devrim-Lanpir A, Hill L, Knechtle B. Efficacy of Popular Diets Applied by Endurance Athletes on Sports Performance: Beneficial or Detrimental? A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2).
8. Kaminski M, Nowak JK, Skonieczna-Zydecka K, Stachowska E. Gluten-free diet yesterday, today and tomorrow: Forecasting using Google Trends data. *Arab J Gastroenterol*. 2020;21(2):67-8.
9. Kaminski M, Skonieczna-Zydecka K, Nowak JK, Stachowska E. Global and local diet popularity rankings, their secular trends, and seasonal variation in Google Trends data. *Nutrition*. 2020;79-80:110759.
10. Dieterich W, Zopf Y. Gluten and FODMAPS-Sense of a Restriction/When Is Restriction Necessary? *Nutrients*. 2019;11(8).
11. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):344-51.
12. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32 Suppl 1:78-81.
13. de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(5):577-81.

14. Caspary WF. Gluten–Vorkommen und Toxizität bei Zöliakie. *Ernährung & Medizin*. 2009;24(02):56-62.
15. Harter C, Harter C. *Gluten und Weizen*. Springer; 2019. p. 3-17.
16. Gey MH. *Lebensmittelunverträglichkeiten. Toxikologie-querbeet*: Springer; 2023. p. 319-42.
17. Leiß O. [Gluten-free diet - Update 2017]. *Z Gastroenterol*. 2017;55(12):1323-43.
18. Schuppan D, Gisbert-Schuppan K. *Tägliches Brot: Krank durch Weizen, Gluten und ATI*: Springer; 2018.
19. Welstead L. The gluten-free diet in the 3rd millennium: rules, risks and opportunities. *Diseases*. 2015;3(3):136-49.
20. Rostami K, Bold J, Parr A, Johnson MW. Gluten-Free Diet Indications, Safety, Quality, Labels, and Challenges. *Nutrients*. 2017;9(8).
21. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):121-35.
22. Bascuñán KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *European journal of nutrition*. 2017;56:449-59.
23. Jones AL. The gluten-free diet: fad or necessity? *Diabetes Spectrum*. 2017;30(2):118-23.
24. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):580-91.
25. Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-Free Diet in Celiac Disease-Forever and for All? *Nutrients*. 2018;10(11).
26. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
27. Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(37):6306-21.
28. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399(10344):2413-26.
29. Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. *Front Pediatr*. 2019;7:414.

30. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019;11(1).
31. Lerner BA, Green PHR, Lebowitz B. Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease-Worthwhile or Not? *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1740-7.
32. Newberry C, McKnight L, Sarav M, Pickett-Blakely O. Going Gluten Free: the History and Nutritional Implications of Today's Most Popular Diet. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(11):54.
33. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019;28(10):2641-50.
34. Vajdi M, Farhangi MA. A systematic review of the association between dietary patterns and health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):337.
35. Godos J, Grosso G, Ferri R, Caraci F, Lanza G, Al-Qahtani WH, et al. Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults. *Exp Gerontol*. 2023;175:112143.
36. Zielińska M, Łuszczki E, Michońska I, Dereń K. The Mediterranean Diet and the Western Diet in Adolescent Depression-Current Reports. *Nutrients*. 2022;14(20).
37. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014;104(10):e31-42.
38. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, Hebebrand J, Higgs S, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(12):1321-32.
39. Regan C, Walltott H, Kjellenberg K, Nyberg G, Helgadóttir B. Investigation of the Associations between Diet Quality and Health-Related Quality of Life in a Sample of Swedish Adolescents. *Nutrients*. 2022;14(12).
40. Davison J, Stewart-Knox B, Connolly P, Lloyd K, Dunne L, Bunting B. Exploring the association between mental wellbeing, health-related quality of life, family affluence and food choice in adolescents. *Appetite*. 2021;158:105020.
41. Głąbska D, Guzek D, Groele B, Gutkowska K. Fruit and Vegetable Intake and Mental Health in Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(1).
42. Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, de Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, et al. A prospective study of diet quality and mental health in adolescents. *PLoS One*. 2011;6(9):e24805.

43. Roncoroni L, Bascuñán KA, Doneda L, Scricciolo A, Lombardo V, Branchi F, et al. A Low FODMAP Gluten-Free Diet Improves Functional Gastrointestinal Disorders and Overall Mental Health of Celiac Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(8).
44. Burger JPW, de Brouwer B, Int'Hout J, Wahab PJ, Tummers M, Drenth JPH. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):399-406.
45. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, et al. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(5):555-61.
46. Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, Zybert P, Reilly NR, Cadenhead J, et al. Hypervigilance to a Gluten-Free Diet and Decreased Quality of Life in Teenagers and Adults with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1438-48.
47. Al-Sunaid FF, Al-Homidi MM, Al-Qahtani RM, Al-Ashwal RA, Mudhish GA, Hanbazaza MA, et al. The influence of a gluten-free diet on health-related quality of life in individuals with celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):330.
48. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-20.
49. Turner GD, Dunne MR, Ryan AW. Celiac Disease: Background and Historical Context. *Methods Mol Biol*. 2015;1326:3-14.
50. Auricchio S, Troncone R. History of coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 1996;155(6):427-8.
51. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *Bmj*. 1988;297(6664):1646-9.
52. Makharia GK, Singh P, Catassi C, Sanders DS, Leffler D, Ali RAR, et al. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(5):313-27.
53. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
54. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59 Suppl 1:S7-9.
55. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):226-45.
56. Anderson RP. Coeliac disease is on the rise. *Med J Aust*. 2011;194(6):278-9.
57. Poralla L, Schumann M. Neues zur Zöliakie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2022;147(08):460-9.
58. Dieterich W, Schuppan D. Zöliakie. *Gastroenterologie up2date*. 2010;6(02):97-112.

59. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480-93.
60. von Arnim U, Canbay A. Celiac disease: Pathogenesis, epidemiology, diagnosis, and therapy. *Der Gastroenterologe*. 2018;13:143-53.
61. Paolella G, Sposito S, Romanelli AM, Caputo I. Type 2 Transglutaminase in Coeliac Disease: A Key Player in Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14).
62. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 4:S385-95.
63. Martinez-Villaluenga C, Penas E, Hernandez-Ledesma B. Pseudocereal grains: Nutritional value, health benefits and current applications for the development of gluten-free foods. *Food Chem Toxicol*. 2020;137:111178.
64. Bojunga J, Jacobs K, Pauli D. Diabetes mellitus, Zöliakie und weizenassoziierte Erkrankungen. *Die Diabetologie*. 2023:1-9.
65. Felber J, Bläker H, Fischbach W, Koletzko S, Laaß M, Lachmann N, et al. Aktualisierte S2k-leitlinie zöliakie der deutschen gesellschaft für gastroenterologie, verdauungs-und stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022;60(05):790-856.
66. Calado J, Verdelho Machado M. Celiac Disease Revisited. *GE Port J Gastroenterol*. 2022;29(2):111-24.
67. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-71.
68. Zimmer K-P. Celiac disease. *Der Gastroenterologe*. 2011;6:471-6.
69. Stein J, Schulzke JD, Schuppan D. [Drug therapy in coeliac disease - "from bench to bedside"]. *Z Gastroenterol*. 2018;56(2):151-64.
70. Dieckman T, Koning F, Bouma G. Celiac disease: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;66:102268.
71. Studerus D, Schumann M. Was ist gesichert in der Therapie der Zöliakie? *Die Innere Medizin*. 2023:1-8.
72. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(1):35-45.
73. Machado MV. New Developments in Celiac Disease Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2).
74. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Jama*. 2013;310(6):591-608.

75. Gryglewski RJ, Szczeklik A, Wandzilak M. The effect of six prostaglandins, prostacyclin and iloprost on generation of superoxide anions by human polymorphonuclear leukocytes stimulated by zymosan or formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *Biochem Pharmacol.* 1987;36(24):4209-13.
76. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1591-619.
77. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(22):2673-8.
78. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension.* 2011;57(2):132-40.
79. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-37, 37a-37d.
80. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126-67.
81. Griending KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation.* 2003;108(17):2034-40.
82. Rochette L, Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Lorgis L, Cottin Y, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? *Pharmacol Ther.* 2013;140(3):239-57.
83. Siragusa M, Fleming I. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction. *Pflugers Arch.* 2016;468(7):1125-37.
84. De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):162-9.
85. Sari C, Bayram NA, Doğan FE, Baştuğ S, Bolat AD, Sarı S, et al. The evaluation of endothelial functions in patients with celiac disease. *Echocardiography.* 2012;29(4):471-7.
86. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(3):329-38.
87. Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8).
88. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Front Immunol.* 2019;10:1290.
89. Salmi T, Hervonen K. Current Concepts of Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(5):adv00056.

90. Mirza HA, Gharbi A, Bhutta BS. Dermatitis Herpetiformis. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Amani Gharbi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Beenish Bhutta declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
91. Leiß O. Reizdarm, Zöliakie, Weizenallergie, Weizensensitivität—die Schwierigkeit, die Spreu vom Weizen zu trennen. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2017;42(04):287-303.
92. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero AY. [Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food]. Rev Chil Pediatr. 2017;88(3):417-23.
93. Patel N, Samant H. Wheat Allergy. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Hrishikesh Samant declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
94. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Bläker H, Daum S, et al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2014;52(07):711-43.
95. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. J Asthma Allergy. 2016;9:13-25.
96. Zopf Y, Schink M, Dieterich W. Zöliakie, Getreideallergie, Weizensensitivität: Glutenfreie Ernährungstherapie. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2017;42(06):474-90.
97. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29(3):469-76.
98. Potter M, Walker MM, Talley NJ. Non-coeliac gluten or wheat sensitivity: emerging disease or misdiagnosis? Med J Aust. 2017;207(5):211-5.
99. Hübener S, Manthey CF. Zöliakie und Weizensensitivität im Wandel—ein Update. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020;45(02):114-32.
100. Bischoff SC, Zimmermann J. Weizenunverträglichkeiten—Hype oder Herausforderung? Aktuelle Ernährungsmedizin. 2018;43(06):459-66.
101. Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. Neurosci Biobehav Rev. 2018;84:368-75.
102. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Psychiatric Comorbidity in Children and Adults with Gluten-Related Disorders: A Narrative Review. Nutrients. 2018;10(7).

103. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):25-35.
104. Busby E, Bold J, Fellows L, Rostami K. Mood Disorders and Gluten: It's Not All in Your Mind! A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(11).
105. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83(1):91-102.
106. Rouvroye MD, Zis P, Van Dam A-M, Rozemuller AJ, Bouma G, Hadjivassiliou M. The neuropathology of gluten-related neurological disorders: A systematic review. *Nutrients.* 2020;12(3):822.
107. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol.* 2019;266(7):1557-65.
108. Ferlazzo E, Polidoro S, Gobbi G, Gasparini S, Sueri C, Cianci V, et al. Epilepsy, cerebral calcifications, and gluten-related disorders: Are anti-transglutaminase 6 antibodies the missing link? *Seizure.* 2019;73:17-20.
109. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
110. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40(3):180-96.
111. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):227-32.
112. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 1996;135(3):363-7.
113. Elkan AC, Sjöberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafström I, Frostegård J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R34.
114. Bosi E, Pastore MR, Molteni L, Bazzigaluppi E, Bonifacio E, Piemonti L. Gluten-free diet in subjects at risk for type 1 diabetes: a tool for delaying progression to clinical disease? *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:157-8.

115. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163-76.
116. Neyrinck AM, Van Hée VF, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani PD, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes*. 2012;2(1):e28.
117. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-74.
118. Perrin L, Allès B, Buscail C, Ravel C, Hercberg S, Julia C, et al. Gluten-free diet in French adults without coeliac disease: sociodemographic characteristics, motives and dietary profile. *Br J Nutr*. 2019;122(2):231-9.
119. Niland B, Cash BD. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(2):82-91.
120. Martin J, Geisel T, Maresch C, Krieger K, Stein J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion*. 2013;87(4):240-6.
121. Babio N, Alcázar M, Castillejo G, Recasens M, Martínez-Cerezo F, Gutiérrez-Pensado V, et al. Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):63-9.
122. Larretxi I, Simon E, Benjumea L, Miranda J, Bustamante MA, Lasa A, et al. Gluten-free-rendered products contribute to imbalanced diets in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Nutr*. 2019;58(2):775-83.
123. Hopman EG, le Cessie S, von Blomberg BM, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(1):102-8.
124. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(4):283-90.
125. de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med*. 2007;4(8):e261.
126. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(13):2395-408.
127. Ashfaq-Khan M, Aslam M, Qureshi MA, Senkowski MS, Yen-Weng S, Strand S, et al. Dietary wheat amylase trypsin inhibitors promote features of murine non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):17463.

128. Pickert G, Wirtz S, Matzner J, Ashfaq-Khan M, Heck R, Rosigkeit S, et al. Wheat Consumption Aggravates Colitis in Mice via Amylase Trypsin Inhibitor-mediated Dysbiosis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):257-72.e17.
129. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1100-13.e12.
130. Zevallos VF, Yogev N, Hauptmann J, Nikolaev A, Pickert G, Heib V, et al. Dietary wheat amylase trypsin inhibitors exacerbate CNS inflammation in experimental multiple sclerosis. *Gut*. 2023;73(1):92-104.

8. Anhang

WHO Quality of Life Fragebogen

ÜBER SIE

Bevor Sie beginnen möchten wir Sie bitten, einige allgemeine Fragen über Sie selbst zu beantworten:
Bitte kreuzen Sie die richtige Antwort an oder füllen Sie das vorgesehene Feld aus.

Was ist Ihr Geschlecht? Männlich Weiblich

Wann sind Sie geboren?

Tag Monat Jahr

Was ist Ihr höchster Schulabschluß?

Kein Abschluss	Hauptschule	Mittlere Reife	Fachhochschulreife	Abitur	Fachhochschule
Universität	Postgraduiert (Dr.)				

Wie ist Ihr Familienstand?

Allein lebend	Getrennt lebend	Verheiratet	Geschieden	Mit Partner lebend	Verwitwet
---------------	-----------------	-------------	------------	--------------------	-----------

Sind Sie gegenwärtig krank? Ja Nein

Wenn etwas mit Ihrer Gesundheit nicht in Ordnung ist, was glauben Sie was es ist?

Instruktionen

In diesem Fragebogen werden Sie danach gefragt, wie Sie Ihre Lebensqualität, Ihre Gesundheit und andere

Bereiche Ihres Lebens beurteilen. **Bitte beantworten Sie alle Fragen.** Wenn Sie sich bei der Beantwortung einer Frage nicht sicher sind, wählen Sie bitte die Antwortkategorie, die Ihrer Meinung nach am ehesten zutrifft. Oft ist dies die Kategorie, die Ihnen als erstes in den Sinn kommt.

Bitte beantworten Sie alle Fragen auf der Grundlage Ihrer eigenen Beurteilungskriterien, Hoffnungen, Vorlieben und Interessen. Bitte denken Sie bei der Beantwortung der Fragen an Ihr Leben **während der vergangenen vier Wochen**. So könnte eine Frage zum Beispiel lauten:

	Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
Bekommen Sie von anderen Menschen die Unterstützung die Sie brauchen?	1	2	3	4	5

Bei dieser Frage sollen Sie das Feld ankreuzen, das am besten ausdrückt, in welchem Umfang Sie während der vergangenen zwei Wochen von anderen Menschen die Unterstützung erhalten haben die Sie brauchen. Wenn Sie während der vergangenen vier Wochen von anderen Menschen überwiegend die Unterstützung erhalten haben die sie brauchen, kreuzen Sie das Feld mit der Zahl 4 an.

	Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
--	-----------------	------------	----------	-------------	--------

Bekommen Sie von anderen Menschen die Unterstützung die Sie brauchen?	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

Wenn Sie während der letzten vier Wochen von anderen Menschen die Unterstützung die Sie brauchen überhaupt nicht erhalten haben, kreuzen Sie das Feld mit der Zahl 1 an.

Bitte lesen Sie jede Frage, überlegen Sie, wie Sie sich in den vergangenen vier Wochen gefühlt haben, und kreuzen Sie die Zahl auf der Skala an, die für Sie am ehesten zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittel-mäßig	Gut	Sehr gut
1(G1)	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2(G4)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, **wie stark** Sie während der vergangenen vier Wochen bestimmte Dinge erlebt haben.

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittel-mäßig	Ziemlich	Äußerst
3 (F1.4)	Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?	1	2	3	4	5
4 (F11.3)	Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?	1	2	3	4	5
5 (F4.1)	Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?	1	2	3	4	5
6 (F24.2)	Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll?	1	2	3	4	5

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittel- mäßig	Ziemlich	Äußerst
7 (F5.3)	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8 (F16.1)	Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9 (F22.1)	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, im welchem Umfang Sie während der vergangenen vier Wochen bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun:

		Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegen d	Völlig
10 (F2.1)	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11 (F7.1)	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12 (F18.1)	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13 (F20.1)	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14 (F21.1)	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittel- mäßig	Gut	Sehr gut
15 (F9.1)	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, wie zufrieden, glücklich oder gut Sie sich während der vergangenen vier Wochen hinsichtlich verschiedener Aspekte Ihres Lebens gefühlt haben.

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
16 (F3.3)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17 (F10.3)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18 (F12.4)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
19 (F6.3)	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5
20 (F13.3)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21 (F15.3)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5
22 (F14.4)	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5
23 (F17.3)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24 (F19.3)	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25 (F23.3)	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

In der folgenden Frage geht es darum, **wie oft** sich während der vergangenen vier Wochen bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst oder Traurigkeit.

		Niemals	Nicht oft	Zeitweilig	Oftmals	Immer
26 (F8.1)	Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression?	1	2	3	4	5

Hat Ihnen jemand beim Ausfüllen dieses Fragebogens geholfen?

Ja

Nein

Wie lange hat es gedauert, den Fragebogen auszufüllen?

Haben Sie irgend welche Anmerkungen zu diesem Fragebogen?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Probandeninformation und Ernährungstagebuch der Celiac_ED-Studie

Informationen zu Zöliakie und glutenfreier Ernährung (adaptiert nach entsprechenden Informationsmaterialien der DZG):

Nachfolgend finden Sie eine exemplarische Aufstellung verschiedener Lebensmittel, die Ihnen einen Überblick darüber verschaffen soll, welche Lebensmittel es in den nächsten 4 Wochen zu meiden gilt bzw. was Sie essen dürfen. **Bitte essen Sie in den nächsten 4 Wochen ausschließlich Glutenfrei.** Weitere Informationen finden Sie auch auf der Internetseite der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft. Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Enthält Gluten:

- Weizen, Roggen, Dinkel, Gerste, handelsüblicher Hafer, Grünkern, Einkorn, Emmer, Urkorn, Kamut (Khorasan-Weizen), Triticale und sonstige Weizenderivate und alle daraus hergestellten Produkte wie: Mehl, Grieß, Graupen, Flocken, Paniermehl, Teigwaren, Brot, Brötchen, Gnocchi, Pizza, Knödel, Couscous, Bulgur
- paniertes Gemüse
- panierte Fleisch- u. Fischerzeugnisse, Surimi, Brathering, Semmelwurst, Fleischzubereitungen mit pflanzlichem Eiweiß (Weizen)
- Milchprodukte mit Getreidezusätzen

Glutenzusatz möglich:

- Cornflakes, Hirsebrot, Buchweizenbrot, Sojanudeln, „glutenfreies“ Gebäck vom handelsüblichen Bäcker
- Fertiggerichte, gebundene Suppen und Saucen
- Wurstwaren, gewürzte und/oder eingelegte Fisch- und Fleischwaren
- Light-Produkte, Frischkäseerzeugnisse, Kochkäse, Käse mit Gewürz- und Kräuterzusätzen, Analogkäse
- Pudding, Desserts
- aromatisierte Tees, Getränkepulver, isotonische Getränke, Liköre, Whiskey
- Gewürzzubereitungen, Suppenwürze, Würzsoßen, Currypulver, Pommes-Gewürzsalz, Sojasauce, Ketchup, Malzessig
- Öle mit Gewürz- und Kräuterzusätzen
- Pommes Frites, Kartoffelpüree, Kroketten, Kartoffelpuffer, Kartoffelchips

Seite 2 von 36

Glutenfrei:

- Amaranth, Canihua, Hirse/Teff, Mais, Quinoa, Reis/Wildreis, Soja
Vorsicht: ganze Getreidekörner verlesen und aussortieren; verarbeitete Produkte (z.B. Mehle, Grieß, Flocken etc.) nur glutenfrei aus- gelobt kaufen
- alle unverarbeiteten Obst- und Gemüsesorten
- frische, unpanierte, ungewürzte Fisch- und/oder Fleischstücke (Schwein, Lamm, Geflügel...), Eier, Tofu (natur)
- Käse (Emmentaler, Schafs- und Ziegenkäse, Gouda, Mozzarella, Parmesan...), Milch, Milchprodukte (Joghurt, Sahne, Quark, Buttermilch...)
- Mineralwasser, Kaffee, Tee, Frucht- und Gemüsesäfte ohne Zusätze, Wein, Sekt
- reine Gewürze (Salz, Pfeffer, Paprika, Muskat, Kümmel ...) alle frischen und tiefgekühlten Kräuter, Senf, Essig ohne Zusätze
- Butter, Margarine, Pflanzenöle
- Kartoffeln „natur“
- Zucker, Marmelade, Konfitüre, Honig, Ahornsirup



Beispiele glutenfreier Lebensmittel

Seite 3 von 36

Was ist Zöliakie?

Zöliakie ist eine chronische Erkrankung des Dünndarms, die auf einer lebenslangen Unverträglichkeit gegenüber dem Klebereiweiß Gluten beruht. Gluten kommt vor allem in den Getreidearten Weizen, Dinkel, Roggen, Gerste und in handelsüblichem Hafer vor, ist aber auch in alten Weizensorten wie Emmer und Einkorn enthalten. Im Dünndarm wird die aufgenommene Nahrung in ihre Bestandteile zerlegt und gelangt über die Dünndarmschleimhaut in den Körper. Damit der Körper mit ausreichend Nährstoffen versorgt werden kann, ist der Dünndarm mit vielen fingerförmigen Erhebungen, den sogenannten Zotten, ausgekleidet. Bei Zöliakiebetroffenen führt die Zufuhr von Gluten zu einer Autoimmunreaktion der Dünndarmschleimhaut. Die Zotten bilden sich zurück. Dadurch wird die Oberfläche des Dünndarms immer kleiner und es können nicht mehr genügend Nährstoffe vom Körper aufgenommen werden. Als Folge können Mangelerscheinungen auftreten.

Welche Symptome treten auf?

- Durchfall
- Erbrechen
- Wachstumsstörungen
- Mangelnde Konzentration
- Appetitlosigkeit
- Mangelerscheinungen
- Missmutigkeit, Weinerlichkeit

Es gibt jedoch auch viele Betroffene, die wenig Bauchbeschwerden haben

Die Diagnose

Aufgrund der zahlreichen Veränderungen, die eine Zöliakie für das eigene Leben bedeuten kann, ist auf eine sichere Diagnose besonderen Wert zu legen. Ein Bluttest unter glutenhaltiger Kost auf Transglutaminase-Antikörper oder Endomysium-Antikörper gibt den ersten wichtigen Hinweis auf eine Zöliakie. Die endgültige Absicherung der Diagnose erfolgt durch eine Dünndarmbiopsie. Die heute übliche endoskopische Dünndarmbiopsie ist ungefährlich und dauert nicht länger als 10 –15 Minuten. Dabei wird eine Kamerasonde über den Mund, die Speiseröhre und den Magen in den Dünndarm geschoben. Mehrere Gewebeproben werden entnommen und anschließend histologisch untersucht. Der Antikörpertest alleine kann eine Dünndarmbiopsie nicht ersetzen. Auch Stuhltests, Schnelltests oder IgG4-Allergietests ermöglichen keine zuverlässige und sichere Diagnose einer Zöliakie.

Die Behandlung

Nur durch eine lebenslange, strikte glutenfreie Ernährung gewinnt die abgeflachte Dünndarmschleimhaut ihre normale Gestalt und Funktion zurück und behält sie bei. Bereits bei kleinsten Mengen von Gluten setzt die Schädigung erneut ein! Solange die glutenfreie Ernährung strikt eingehalten wird, leben Zöliakiebetroffene in der Regel beschwerdefrei. Da es keine andere Möglichkeit zur Behandlung der Zöliakie gibt, müssen Betroffene ihre Ernährung und eventuell auch ihre Lebensweise grundlegend umstellen. Meist tritt bereits wenige Tage nach der Ernährungsumstellung eine spürbare Verbesserung ein. Das Allgemeinbefinden steigt und die Symptome lassen nach. Die Zeit bis zur völligen Beschwerdefreiheit kann sehr unterschiedlich sein, das ist unter Anderem abhängig vom Schädigungsgrad des Dünndarms, dem Alter der Betroffenen und gegebenenfalls von anfänglichen (versteckten) Fehlern bei der Ernährung. Oft treten die merkbaren Beschwerden unter glutenhaltiger Kost sehr spät, manchmal erst nach Jahren, wieder auf. Spätfolgen nach Absetzen der Diät können zu schweren Erkrankungen führen, die dann einer Ausheilung wesentlich schlechter zugänglich sind.

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 1

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 6 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 2

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 7 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 3

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 8 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 4

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 9 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 5

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 10 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 6

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 11 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 7

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 12 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 8

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 13 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 9

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 14 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 10

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 15 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 11

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 16 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 12

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 17 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 13

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 18 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 14

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 19 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 15

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 20 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 16

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 21 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 17

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 22 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 18

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 23 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 19

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Seite 24 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 20

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Seite 25 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 21

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Seite 26 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 22

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut ☐ Gut ☐ Mäßig ☐ Schlecht ☐ Sehr schlecht

Seite 27 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 23

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 28 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 24

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 29 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 25

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 30 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 26

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 31 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 27

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 32 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 28

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 33 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 29

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 34 von 36

Ernährungstagebuch Celiac_ED Studie

Tag 30

Name:

Uhrzeit	Nahrungsmittel und Getränke (Beschreibung)	Menge (ca. Gramm und Anzahl Gläser bei Getränken)

Wohlbefinden

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Schlafqualität

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Leistungsfähigkeit

☐ Sehr gut☐ Gut☐ Mäßig☐ Schlecht☐ Sehr schlecht

Seite 35 von 36

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Dr. Omar Hahad für die Vermittlung des Themas sowie Herrn Dr. Sebastian Steven für die Vergabe und Betreuung dieser Dissertation und die Möglichkeit danken, Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit der CELIAC-ED Studie am Zentrum der Kardiologie der Universitätsmedizin in Mainz zu sein. Vielen Dank für Ihr Vertrauen, Ihre Geduld und Ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. Simeon Tsohataridis für die großartige Zusammenarbeit, die fachliche Begleitung und Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Ebenso danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Studienzentrums der Kardiologie für die Zusammenarbeit und insbesondere Simon Lange für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein herzlicher Dank gilt ebenfalls allen Probandinnen und Probanden, die an der CELIAC-ED Studie teilgenommen haben und damit einen entscheidenden Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Meinen Freunden spreche ich meinen besonderen Dank aus. Mit Zuspruch, Geduld und einer Selbstverständlichkeit standen sie mir zur Seite und haben sich bereit erklärt, aktiv an der Studie teilzunehmen.

Zuletzt möchte ich meinen größten Dank meiner Familie aussprechen: Meinem Vater Hoang Phong Ngo, meiner Mutter Thi Thuy Dung Ngo und meiner Oma Hue Nu Tran. Mit bedingungsloser Liebe, Fürsorge und unermüdlicher Unterstützung haben sie mich stets begleitet. Ihre Stärke sind meine größte Inspiration und Motivation und Ihr Glaube an mich die Grundlage für meinen bisherigen Weg. Für Ihre Unterstützung bin ich von Herzen dankbar.

