

Nicht autoimmun, nicht allergisch

Herausforderung Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NCGS)



Foto: z/g

Steffen Theobald

Steffen Theobald

Der Umsatz an glutenfreien Lebensmitteln hat sich in den letzten 15 Jahren mehr als verzwanzigfacht. Zwar hat die Prävalenz der Zöliakiebetreffenden vor allem aufgrund von besserer Diagnostik ebenfalls um ein Mehrfaches zugenommen, daneben scheint es jedoch eine unbekannte Anzahl an Personen zu geben, die über Beschwerden gegenüber glutenthaltigen Lebensmitteln klagen, die vergleichbar mit denjenigen bei einer Zöliakie sind. Dieser Beitrag skizziert den Stand des Wissens, eine mögliche Einordnung in das Schema von glutenassoziierten Erkrankungen sowie diätetische Therapieoptionen bei einer sogenannten Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NCGS).

Steigendes Forschungsinteresse

Bereits 1980 berichteten Cooper et al. von 8 Patientinnen mit chronischen Durchfällen und Bauchschmerzen ohne zöliakietytische Mukosaveränderungen. Unter einer glutenfreien Ernährung verbesserten sich ihre Beschwerden dramatisch. Eine Reprovokation führte wieder zu einer signifikanten Verschlechterung der Symptomatik (1). Seitdem ist das Forschungsinteresse an dieser neuen Erkrankung stark gewachsen. Waren es im 20-Jahres-Zeitraum von 1971 bis 1990 noch 118 (2), so findet man in der

Datenbank Medline mit den Schlüsselwörtern «Non-(o)eliac gluten sensitivity» bzw. der Abkürzung NCGS allein in der letzten Dekade 478 Publikationen (Stand: 7. Mai 2022).

Abgrenzung von anderen durch Gluten ausgelösten Krankheiten

Um dieses Syndrom in das Spektrum bereits bekannter glutenassoziierten Erkrankungen einordnen zu können, schlugen Sapone et al. einen 2012 publizierten Algorithmus vor, der in *Abbildung 1* dargestellt ist (3). Danach lässt sich die NCGS einerseits von den *autoimmun* bedingten Krankheitsbildern der Zöliakie, von der Dermatitis herpetiformis Duhring und der Glutenataxie abgrenzen. Andererseits finden sich verschiedene immunologische Reaktionen auf Weizen, die eine Nahrungsmittelallergie, Kontakturtikaria, respiratorische Allergie («Bäckerasthma») oder die weizenabhängige, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA) auslösen können (3). Die NCGS wäre demnach eine nicht autoimmun und nicht IgE-vermittelte neue Erkrankung, deren Name auf einer Konsensuskonferenz in Oslo 2013 festgelegt wurde (4). Das ist auch bis heute der am häufigsten verwendete Begriff in der Literatur. Bemerkenswerterweise legte sich die deutschsprachige S2k-Leitlinie bereits 2014 auf Weizen als alleinigen Verursacher der Symptome fest (5) und behielt den dort genannten Begriff «Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität» anstelle von Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität auch in der aktualisierten Fassung von 2021 bei (6). Mit dieser Bezeichnung würden andere glutenhaltige Getreide wie Roggen (z.B. im Brot)

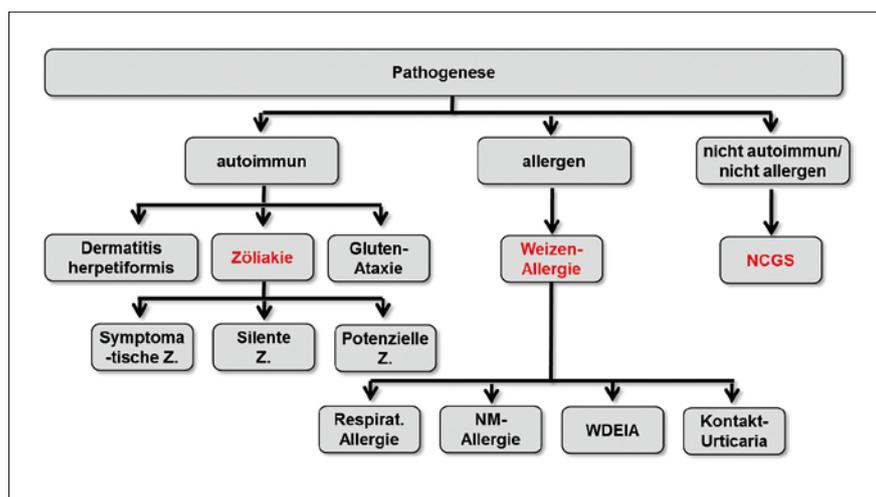


Abbildung 1: Vorgeschlagene Nomenklatur für Gluten assoziierte Erkrankungen. Modifiziert nach (3). Abkürzungen: Z= Zöliakie; NM= Nahrungsmittel; WDEIA= Wheat dependent exercise induced anaphylaxis

Hinweis: Die in dieser Abbildung vorgenommene Einteilung der Zöliakie in die symptomatische, silente und potenzielle Form ist seit einer Konsensus-Konferenz in Oslo 2013 nicht mehr gültig. Neu werden die klassische, symptomatische, subklinische und potenzielle sowie, nur bei Erwachsenen, die refraktäre Form unterschieden (4).

oder Gerste (z. B. im Bier) als mögliche Auslöser von Symptomen de facto ausgeschlossen, was bis anhin jedoch weder belegt noch widerlegt ist.

Symptome

Bei der NCGS handelt es sich um einen Symptomkomplex, bei dem es, ausgelöst durch den Verzehr von glutenhaltigen Lebensmitteln, zu Beschwerden kommen kann, die mit denjenigen bei einer Zöliakie vergleichbar sind. Sie beschränken sich nicht nur auf den Verdauungstrakt, sondern können sich wie bei der Zöliakie auch extraintestinal manifestieren (siehe *Abbildung 2*). So klagten gemäss einer Befragung von 5896 Personen rund zwei Drittel über Bauchschmerzen, etwa ein Drittel hatte Diarrhöen (3). Darüber hinaus gab jeweils ein Drittel Symptome wie Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen und Fatigue an. Jeder Fünfte hatte eine Depression, eine Anämie oder ein Taubheitsgefühl in den oberen Extremitäten (3). Eine weitere Untersuchung von 1002 Personen kam zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Beschwerdespektrums. Angststörungen liessen sich gegenüber der Normalbevölkerung fast 4-mal, eine chronische Fatigue 3½-mal und ein Reizdarmsyndrom nach ROM-III-Kriterien mehr als 6-mal so häufig beobachten (7).

Prävalenz

Während die mit einer Biopsie gesicherte weltweite Prävalenz der Zöliakie in einer gepoolten Analyse mit 0,6% angegeben wird (8), kamen die beiden bereits zitierten NCGS-Surveys auf eine Häufigkeit von 13 bzw. 6% (3, 7). Zu bedenken ist jedoch, dass diese Befragungen auf subjektiven Angaben beruhen, die nicht durch eine Ausschlussdiagnostik anderer Ursachen verifiziert wurden. Auf eine eingeschränkte Verlässlichkeit dieser Daten deutet auch der grosse Prävalenzunterschied zwischen den beiden untersuchten Kollektiven hin.

Diagnostik der NCGS

Eine Zöliakie lässt sich mithilfe von Gewebstransglutaminase-IgA-Antikörpern (tTGA-IgA) bzw. Endomysium-IgA-Antikörpern (EMA-IgA) mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils mehr 95% nachweisen (9). Bezüglich der NCGS sind sie jedoch völlig unspezifisch. Lediglich die Antigliadin-IgG-Antikörper (AGA) können eine NCGS mit einer Spezifität von 56% anzeigen, was jedoch zur Diagnose-sicherung nicht ausreicht (10). Histologisch findet sich bei NCGS-Betroffenen meist keine Atrophie der Mukosa. Lediglich die intraepithelialen Lymphozyten sind leicht erhöht, was gemäss der Marsh-Klassifikation einem Grad 0 bis 1 entspricht und ebenfalls nicht spezifisch für eine NCGS ist.

Deshalb versucht man, die NCGS mittels Ausschlussdiagnostik einzugrenzen. Eine mögliche Vorgehensweise ist in *Abbildung 3* dargestellt. Mithilfe der körperlichen Untersuchung und der allgemeinen

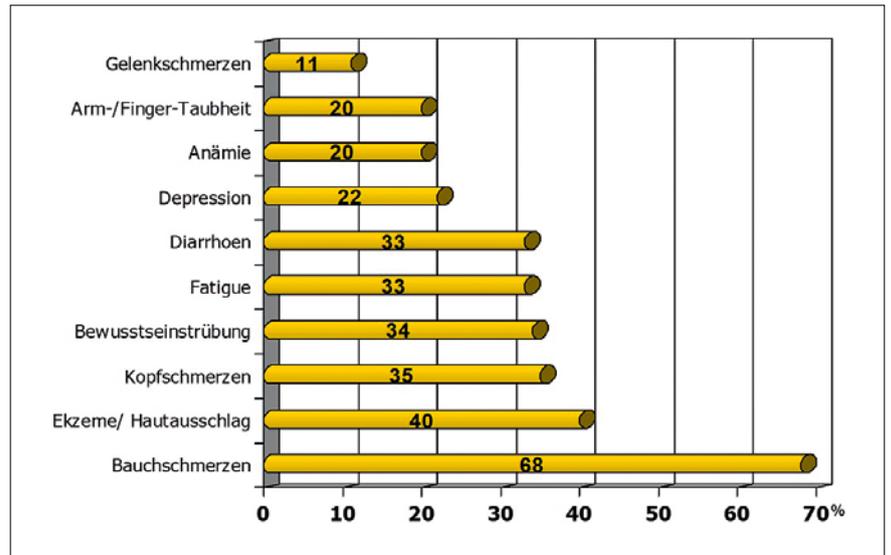


Abbildung 2: Prävalenz von intra- und extraintestinalen Symptomen bei einer NCGS, modifiziert nach (3).

Anamnese wird zunächst nach Symptomen gesucht, die zum Krankheitsbild einer NCGS passen könnten. Prick-Tests und spezifische Serum-IgE-Antikörper können Sensibilisierungen gegen Weizen anzeigen und damit Hinweise auf eine Weizenallergie liefern. Eine Zöliakie liess sich mit den oben beschriebenen hochspezifischen Antikörpern abgrenzen und bei erhöhten Titern mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsien sichern. Nach Ausschluss einer Weizenallergie und Zöliakie erschien eine NCGS als wahrscheinlich, müsste jedoch mit einer Glutenprovokation, die idealerweise doppelblind und plazebokontrolliert (DBPCFC) durchgeführt wird, gesichert werden. Hierzu wird von Catassi et al. ein standardisiertes Verfahren empfohlen, das einen verblindeten Wechsel von glutenhaltigen und glutenfreien Diätphasen über mehrere Wochen vorsieht (11). In der Praxis werden DBPCFC wegen des hohen Zeit- und Kostenaufwands jedoch nur in Allergiestationen von grösseren Kliniken durchgeführt. Während sich in der Allergologie Nahrungsmittel meist noch gut verblinden lassen, ist das bei Gluten

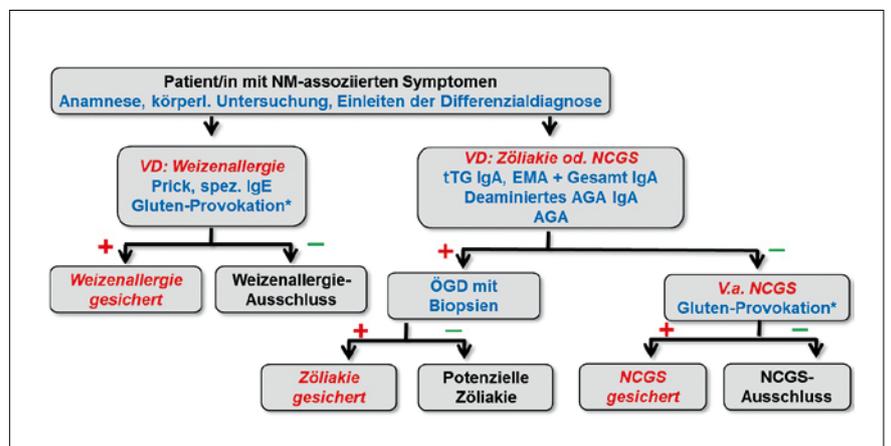


Abbildung 3: Vorgeschlagener diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NCGS), modifiziert nach (3).

Abkürzungen: Prick = Prick-Test; VD = Verdachtsdiagnose; AK = Antikörper; tTG = Gewebstransglutaminase; EMA = Endomysium-AK; AGA = Antigliadin-AK, ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie; IgE/IgA = Immunglobulin E/A

wesentlich schwieriger, zumal Reaktionen bei einer NCGS möglicherweise erst bei wesentlich höheren Dosen als bei Weizenallergien zu erwarten sind.

Ist Gluten wirklich der Auslöser der NCGS?

Da die Symptome einer NCGS oft deckungsgleich mit denjenigen bei einer Zöliakie sind, hatten Forschende sich zunächst auf Gluten als bei Beschwerden auslösende Substanz festgelegt. Insbesondere Weizen enthält jedoch neben Gluten fermentierbare Oligosaccharide (v. a. Fruktane, aber auch Galaktane), die sie ebenfalls triggern könnten (12).

Seit mehr als einem Jahrzehnt versuchen deshalb verschiedene Forschergruppen in randomisierten, plazebokontrollierten Studien, einen Beleg für «ihr» Agens als Auslöser zu finden. So schlossen z. B. Elli et al. 134 Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden und ausgeschlossener Weizenallergie und Zöliakie in eine randomisierte Cross-over-Studie ein. Nach einer 3-wöchigen glutenfreien Diätphase zeigten 101 Patienten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik. 98 der 101 Teilnehmenden nahmen an der zweiten Phase der Studie teil, in der sie eine Woche lang entweder magenlösliche Kapseln mit täglich 5,6 g Gluten oder Reisstärke (Plazebo) bekamen. Während 70 Patientinnen und Patienten keine Veränderung wahrnahmen, hatten 14 in der Gluten-Gruppe, aber auch 14 in der Plazebo-Gruppe eine signifikante Zunahme der Beschwerden erfahren. Das Autorenteam schloss daraus, dass 14 (= 14%) glutensensitiv seien (13). Diese Ergebnisse liessen sich in einer weiteren Studie mit ähnlichem Design reproduzieren (14).

Um als Ursache für Beschwerden Gluten *oder* Fruktane identifizieren zu können, verabreichten Skodje et al. in einer randomisierten Cross-over-Studie 59 Reizdarmpatientinnen und -patienten ohne Zöliakie zunächst eine glutenfreie Diät und anschliessend eine Woche lang täglich entweder 5,7 g Gluten, 21 g Fruktane oder Plazebo, verpackt in Müeslriegeln (15). Gastrointestinale Beschwerden wurden mit einem validierten Instrument (gastrointestinal symptom rating scale for irritable bowel syndrome, GSR-IBS) gemessen. Dabei erreichte die Fruktangruppe im Durchschnitt einen signifikant höheren globalen Symptomscore als die Gluten- und die Plazebo-Gruppe. Den höchsten Score erreichten 13 Teilnehmende in der Gluten-Gruppe, 24 in der Fruktangruppe und 22 in der Plazebo-Gruppe (15). Auffällig in diesen und weiteren Studien (16–19) ist der trotz Verblindung hohe Anteil an symptomatischen Patientinnen und Patienten in der Plazebo-Gruppe, und zwar unabhängig davon, ob das Plazebo gegen Gluten oder Fruktane getestet wurde. Ausser Schwächen in der Methodik könnte ein psychogen verursachter Noceboeffekt (je nach Studie bis zu 40% in der Plazebo-Gruppe) diese kontroversen Ergebnisse erklären.

Neben Gluten und Fruktanen werden Weizenkeimagglutinine und sogenannte Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) als Auslöser von Beschwerden bei der NCGS diskutiert (20, 21). Weizenkeimagglutinine

sind eine Gruppe von Lektinen, die den Samen von Pflanzen (hier Getreidekörnern) als natürlicher Frassschutz dienen (22). ATI sind eine Gruppe von Proteinen, die etwa 4% des Gesamtproteins in Weizen ausmachen und resistent gegenüber Magensäure und der intestinalen Verdauung sind (23). Im Mausmodell können sie zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems über Toll-like-4-Rezeptoren und in der Folge zu intestinalen Entzündungsreaktionen führen. Sie könnten auch die von einigen Betroffenen beschriebenen neurologischen Beschwerden (Taubheitsgefühl in den Extremitäten, «foggy mind») erklären (20, 24). Bis heute fehlen jedoch randomisierte Studien, die diese Symptome beim Menschen nach dem Verzehr von ATI belegen könnten.

Praktikable Diagnostik- und Therapiekonzepte bei NCGS

Wie gezeigt, sind im klinischen Alltag weder zöliakiespezifische Antikörpertests noch doppelt verblindete Provokationen realistische Optionen zur Diagnose und Ermittlung einer individuellen Schwellendosis bei Verdacht auf NCGS. Deshalb kommt der Ernährungsberatung eine bedeutende Rolle zu. Mit einer ausführlichen Anamnese und einem Ernährungs- und Symptomprotokoll über mindestens 7 Tage können eventuelle Zusammenhänge zwischen Exposition und intestinalen sowie extraintestinalen Beschwerden beim Verzehr von gluten- bzw. fruktanhaltigen Mahlzeiten aufgezeigt werden. Vorher sollten dabei andere funktionelle und strukturelle Störungen ausgeschlossen werden. Eine Auslassdiät von mindestens einer Woche sollte bezüglich gastrointestinaler Symptome zu einer deutlichen Symptomreduktion führen. Bei anschliessender Reprovokation sollten die Beschwerden wieder auftreten. Bei offener und selbst bei verblindeter Provokation besteht jedoch, wie gezeigt, ein hohes Risiko für Plazebo- bzw. Noceboeffekte, die bereits unter einer Auslassdiät vorkommen können. Deshalb kann es sinnvoll sein, bewusst mehrfach Plazebos zu verabreichen, um positive Erwartungshaltungen der Betroffenen zu minimieren (25). Alternativ kann die Auslassdiät mit anschliessender Reprovokation wiederholt werden. Bezüglich der Glutendosis, die unter einer therapeutischen Diät eingehalten werden muss, existieren nur wenig valide Angaben. Die Glutenzufuhr in der europäischen Normalbevölkerung wird gemäss verschiedenen Studien mit 10 bis 50 g pro Tag angegeben (26, 27). Vorgeschlagen wird deshalb eine maximale Aufnahme von 5 g Gluten pro Tag, analog den Dosen, die in randomisierten, kontrollierten Studien Symptome auslösen könnten. Ob dadurch eine Symptomfreiheit bzw. -reduktion erreicht werden kann, wurde bisher nicht systematisch untersucht.

Die Suche nach der tatsächlichen Ursache für Beschwerden (Gluten, Fruktane oder ATI) ist nicht nur von akademischem Interesse, sondern könnte helfen, durch die Züchtung von speziellen Sorten (fruktanarm, ATI-arm) und die Entwicklung von günstigen Verarbeitungsprozessen Getreide verträglicher für Betroffene zu machen.

Eine Option könnte z. B. der Verzehr von phylogenetisch alten Getreidespezies mit einem doppelten Chromosomensatz (diploid) wie Einkorn anstelle von modernen tetraploiden (Emmer, Hartweizen) oder hexaploiden (Weichweizen, Dinkel) sein. Letztere zeigen im Vergleich zu älteren Arten im Mausmodell ein signifikant höheres immunzellaktivierendes und damit inflammatorisches Potenzial (28), was am höheren ATI-Gehalt liegen könnte. Analysen in verschiedenen Getreidespezies konnten zeigen, dass Weizen und Dinkel etwa 20-mal mehr ATI enthalten als Einkorn (29). Auch bezüglich des Fruktangehalts gibt es grosse Unterschiede, mit den höchsten Konzentrationen in Dinkel (30).

Dass die züchterische Weiterentwicklung der Getreidespezies einen Einfluss auf Beschwerden haben kann, konnte inzwischen eine randomisierte Crossover-Studie mit 42 Patientinnen und Patienten mit ausgeschlossener Zöliakie zeigen, in der die gastrointestinale Verträglichkeit von Pasta aus Weich- versus Hartweizen verglichen wurde (31). Gemessen mit der validierten GSRS, kam es nach 2-wöchigem Konsum von 100 g pro Tag Hartweizenpasta zu einem im Mittel signifikant geringeren intestinalen Gesamtscore gegenüber dem bei Weichweizenpastakonsum (31).

Auch durch bestimmte Prozesse bei der Brotherstellung kann der Gehalt an ATI wie an Fruktanen substanzial vermindert werden. So führte eine längere Gärzeit von Weizenbrotteiglingen (mehr als 4 im Vergleich zu 1 Stunde) zu einer Reduktion des Fruktangehalts um 90% (30). Durch die Verwendung von

Sauerteig anstelle reiner Hefe werden aufgrund des niedrigeren pH-Werts (< 4) noch bessere Ergebnisse bezüglich des Abbaus von Fruktanen und von ATI (32) erreicht. Diese Massnahmen könnten deshalb zu einer besseren Verträglichkeit von Backwaren bei NCGS-Patientinnen und -patienten führen.

Fazit

Bei der NCGS handelt es sich um ein komplexes Syndrom mit vielen offenen Fragen. Aufgrund der Tatsache, dass Getreide neben Gluten auch Fruktane und bei modernen Züchtungen eine hohe Konzentration an ATI enthalten können, ist es schwer zu beurteilen, wodurch im Einzelfall gastrointestinale Beschwerden verursacht werden. Durch Austesten der individuell tolerablen Menge bei vorgängigem Ausschluss anderer Ursachen bzw. Kofaktoren und unter Berücksichtigung von Placebo- und Noceboeffekten können bei Betroffenen eine bedarfsdeckende Ernährung sichergestellt und Beschwerden signifikant gelindert werden.

Autor:

Dr. oec. troph. Steffen Theobald
Dozent BSc und MSc Ernährung und Diätetik
Berner Fachhochschule, Departement Gesundheit
Murtenstrasse 10,
3008 Bern

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter
www.rosenfluh.ch/ernaehrungsmedizin-2022-02



Steffen Theobald (Hrsg.)
Ernährungstherapie
Ein evidenzbasiertes
Kompaktlehrbuch
2. Auflage
Erscheinungsdatum: 6.9.2021
Verlag Utb GmbH
ISBN 978-3-8252-5453-7

Referenzen:

1. Cooper BT et al.: Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79:801-6.
2. Catassi C et al.: Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839-53.
3. Sapone A et al.: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine* 2012;10:13.
4. Ludvigsson JF et al.: The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
5. Felber J 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;52:711-43.
6. Felber J et al.: Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS). Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), 2021.
7. Aziz I et al.: A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014;26:33-9.
8. Singh P et al.: Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2018;16:823-836.e2.
9. Al-Toma A et al.: European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal* 2019;7:583-613.
10. Volta U et al.: Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *Journal of clinical gastroenterology* 2012;46:680-5.
11. Catassi C et al.: Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
12. Muir JG, et al.: Gluten-free and low-FODMAP sourdoughs for patients with coeliac disease and irritable bowel syndrome: A clinical perspective. *International journal of food microbiology* 2019;290:237-246.
13. Elli L, Tomba C, Branchi F et al.: Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
14. Rosinach M et al.: Double-Blind Randomized Clinical Trial: Gluten versus Placebo Rechallenge in Patients with Lymphocytic Enteritis and Suspected Celiac Disease. *PloS one* 2016;11:e0157879.
15. Skodje GI et al.: Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2018;154:529-539.e2.
16. Dale HF et al.: The effect of a controlled gluten challenge in a group of patients with suspected non-coeliac gluten sensitivity: A randomized, double-blind placebo-controlled challenge. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2018.
17. Zanini B et al.: Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;42:968-76.
18. Biesiekierski JR et al.: No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.e1-3.
19. Di Sabatino A et al.: Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015;13:1604-1612.e3.
20. Junker Y et al.: Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of experimental medicine* 2012;209:2395-408.
21. Catassi C et al.: The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients* 2017;9.
22. de Punder K et al.: The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* 2013;5:771-87.
23. Schuppan D et al.: Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 2015;33:260-263.
24. Zevallos VF et al.: Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology* 2017;152:1100-1113.e12.
25. Reese I et al.: Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen-Sensitivität (NCGS) – ein bislang nicht definiertes Krankheitsbild mit fehlenden Diagnosekriterien und unbekannter Häufigkeit. Positionspapier der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). *Allergo journal international* 2018;27:147-151.
26. Gibert A et al.: Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 p.p.m.? *European journal of gastroenterology & hepatology* 2006;18:1187-95.
27. Catassi C et al.: A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American journal of clinical nutrition* 2007;85:160-6.
28. Rotondi A, Fasano A, Mazzarella G. Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease. *Molecular nutrition & food research* 2018;62:e1700854.
29. Geisslitz S et al.: Comparative quantitative LC-MS/MS analysis of 13 amylase/trypsin inhibitors in ancient and modern Triticum species. *Scientific reports* 2020;10:14570.
30. Ziegler JU. Wheat and the irritable bowel syndrome – FODMAP levels of modern and ancient species and their retention during bread making. *Journal of Functional Foods* 2016;25:257-266.
31. Ianiro G et al.: A Durum Wheat Variety-Based Product Is Effective in Reducing Symptoms in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Double-Blind Randomized Cross-Over Trial. *Nutrients* 2019;11.
32. Huang X et al.: Sourdough Fermentation Degrades Wheat Alpha-Amylase/Trypsin Inhibitor (ATI) and Reduces Pro-Inflammatory Activity. *Foods (Basel, Switzerland)* 2020;9.