



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**

**Fakultät Life Sciences**

**Studiengang Ökotrophologie**

## **Histaminintoleranz - Was ist die Evidenz?**

---

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe:** Hamburg, den 26.08.2013

**vorgelegt von:** Katharina Wenzel, geb. Lipinski, Matrikelnummer: 2012969

**Gutachterin:** Prof. Dr. Silya Ottens (HAW Hamburg)

**Gutachterin:** Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer (HAW Hamburg)

## **Abstract**

### **Hintergrund**

Die Zusammenhänge zwischen der oralen Aufnahme von Histamin und damit verbundenen Intoleranzreaktionen sind sowohl in Hinblick auf die pathophysiologischen Ursachen als auch den diagnostischen Möglichkeiten und somit auch den daraus resultierenden Therapiemöglichkeiten zum heutigen Zeitpunkt noch umstritten. In dieser Arbeit soll die aktuelle Evidenzlage zum Erkrankungsbild der Histaminintoleranz erforscht und analysiert werden.

### **Methoden**

Für die Auswertung der Evidenz wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank pubmed sowie in der wissenschaftlichen Suchmaschine Google Scholar durchgeführt. Mit dem Suchbegriff „histamine intolerance“ wurde nach Studien im RCT-Design sowie nach Meta-Analysen und systematischen Reviews gesucht. Auch die Literaturlisten der gefundenen Artikel wurden gesichtet und bei Relevanz miteinbezogen. Sechs Artikel, bestehend aus zwei Übersichtsarbeiten, drei RCT-Studien sowie einer nicht-experimentellen, jedoch sehr häufig in der relevanten Literatur zu findende Studie, werden dargestellt und analysiert.

### **Ergebnisse**

Alle ausgewerteten RCT Studien, bei denen der Goldstandard zur Diagnose einer Histaminintoleranz angewendet wurde, konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der oralen Aufnahme von Histamin und der damit verbundenen Intoleranzreaktion finden. Auch die Autoren beider Übersichtsarbeiten kommen zu dem Fazit, dass keine beweiskräftigen Studien vorliegen, die einen positiven Zusammenhang beweisen können. Eine Überarbeitung der diagnostischen Methoden erscheint notwendig, da teils kontroverse Ergebnisse zu den aktuell verwendeten Parametern wie dem Plasmahistaminspiegel vorliegen und der Einsatz von standardmäßig 75mg Histamin bei der oralen Provokation histamin-assoziierte Beschwerden bei fünf von zehn *gesunden* Frauen auslöste. Eine weitere Erforschung der Histaminintoleranz mit Hilfe von hochwertigen, methodisch optimierten Studien erscheint notwendig.

## **Abstract**

### **Background**

The relationship between the oral intake of histamine and the resulting intolerance reactions are still controversial in terms of pathophysiology and diagnostic possibilities and therefore so are the treatment options. In this bachelor thesis, the current evidence regarding the clinical picture of histamine intolerance is to be investigated and analyzed.

### **Methods**

For the evaluation of the evidence, a literature search of the PubMed database and the academic search engine Google Scholar was performed. The search term "histamine intolerance" was used. Sought were RCT designs as well as meta-analyzes and systematic reviews. The reference lists of found articles were also examined and included if relevant. Six articles consisting of two review articles, three RCTs and one non-experimental trial that could be found in many of the relevant articles are described and analyzed.

### **Results**

No significant relationship between the oral intake of histamine and resulting intolerance reaction could be found in all evaluated RCTs in which the gold standard for diagnosis of histamine intolerance was used. The authors of both of the systematic reviews sum up that no conclusive studies exist that prove a positive relationship. A revision of the diagnostic methods appears necessary since controversial results about currently used parameters such as plasma histamine levels appeared. Furthermore the standardly used dose of 75mg histamine for oral provocation tests triggered histamine-associated symptoms in five out of ten healthy women. As a consequence, further trials, methodologically optimized with high quality trial designs appear necessary.

## **Inhalt**

|   |    |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis.....                          | 5  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                         | 5  |
| 1. Einleitung.....                                  | 6  |
| 2. Grundlagen zur Histaminintoleranz.....           | 8  |
| 2.1. Definition Histamin .....                      | 8  |
| 2.2. Definition Histaminintoleranz.....             | 9  |
| 2.3. Epidemiologie.....                             | 11 |
| 2.4. Pathogenese .....                              | 11 |
| 2.5. Klinik.....                                    | 14 |
| 2.6. Diagnostik .....                               | 15 |
| 2.7. Therapieansätze .....                          | 17 |
| 2.8. Bedeutung von Histamin in der Ernährung.....   | 18 |
| 3. Material und Methodik.....                       | 20 |
| 3.1. Vorgehensweise bei der Literaturrecherche..... | 20 |
| 3.2. Bewertungskriterien.....                       | 21 |
| 4. Ergebnisse.....                                  | 23 |
| 4.1. Gesamtüberblick Studienlage .....              | 23 |
| 4.2. Vorstellung von Einzelstudien .....            | 27 |
| 4.2.1. Jansen et al. (2003):.....                   | 27 |
| 4.2.2. Komericki et al. (2010):.....                | 30 |
| 4.2.3. Wöhrl et al.(2004) .....                     | 33 |
| 4.2.4. Giera et al. (2008).....                     | 34 |
| 4.2.5. Maintz, Novak (2006).....                    | 36 |
| 4.2.6. Wantke et al. (1993) .....                   | 39 |
| 5. Diskussion .....                                 | 41 |
| 6. Fazit .....                                      | 48 |
| 7. Literaturverzeichnis.....                        | 50 |
| Eidesstattliche Erklärung.....                      | 54 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Abbauwege des Histamin.....                      | 9  |
| Abbildung 2: Einteilung Lebensmittelunverträglichkeiten ..... | 10 |
| Abbildung 3: Symptome der Histaminintoleranz.....             | 14 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Histamingehalt ausgewählter Lebensmittel..... | 19 |
| Tabelle 2: Evidenzklassen .....                          | 21 |
| Tabelle 3: Übersicht ausgewählter Studien .....          | 24 |
| Tabelle 4: Ergebnisse ausgewerteter Studien .....        | 29 |
| Tabelle 5: Übersicht positiver Reaktionen .....          | 32 |
| Tabelle 6: Ergebnisse histaminfreie Diät.....            | 40 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |  |
|--------|--|
| DAO    | Diaminoxidase                                  |
| DBPCFC | Double blind placebo controlled food challenge |
| EbM    | Evidenzbasierte Medizin                        |
| HNMT   | Histamin-N-methyltransferase                   |
| HI     | Histaminintoleranz                             |
| IgE    | Immunglobulin-E                                |
| RCT    | randomized controlled trial                    |

## 1. Einleitung

Die Histaminintoleranz gehört der Gruppe der nicht-allergischen Hypersensitivitäten, auch Lebensmittelintoleranzen genannt, an. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik zu allergischen Reaktionen wird sie auch als Pseudoallergie bezeichnet (Reese, 2008, S. 16ff). Die Bedeutung von Lebensmittelintoleranzen ist in den vergangenen Jahrzehnten gestiegen (Amon et al., 1999, S.291ff).

*„Ein Drittel der deutschen Bevölkerung glaubt, an Nahrungsmittelallergien zu leiden. Faktisch sind allergische Reaktionen aber nur bei etwa 10% dieser Personen nachzuweisen. Daraus ist jedoch nicht zu schließen, dass die übrigen 90% keine Nahrungsmittelunverträglichkeiten aufweisen“ (Reese, 2008, S.16ff.)*

Während IgE-vermittelte Reaktionen gegenüber Nahrungsmitteln relativ klar definiert sind und aussagekräftige Testparameter zur Verfügung stehen, sind die Ige-unabhängigen Reaktionen, zu denen die Histaminintoleranz zählt, bislang nicht vollständig geklärt. Die Diagnostik gestaltet sich sehr schwierig, da objektive Testparameter nicht vorhanden oder für die alltägliche Routine zu aufwendig sind (Amon et al., 1999, S.291ff; Reese, 2008, S. 16ff).

Bislang geht man davon aus, dass ca. 1-3% der Bevölkerung von einer Histaminintoleranz betroffen sind, wobei der Großteil der Betroffenen Frauen im mittleren Alter sind (Töndury et al., 2008, S. 350ff; Jarisch et al., 2013, S. 9). Nehmen Menschen Histamin in hohen Mengen auf, wirken diese generell toxisch. Von einer Histaminintoleranz spricht man, wenn der Mensch schon bei geringen Dosen mit Symptomen reagiert (Behr-Völtzer et al., 2008, S.110). Die Symptome, die hierbei auf oral aufgenommenes Histamin verzeichnet werden, reichen von gastrointestinalen Beschwerden über Kopfschmerzen, Asthma, Rhinitis, Hypotonie und Symptomen an der Haut (Reese et al., 2011, S. 22ff; Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

Die Ursachen für die Histaminintoleranz sind bislang noch ungeklärt, unterschiedliche Mechanismen werden diskutiert (Maintz / Novak, 2006, S. 3477ff).

Die Bedeutung von biogenen Aminen, wie dem Histamin, für die Entstehung von Unverträglichkeitsreaktionen wird sehr unterschiedlich diskutiert (Behr-Völtzer et

al., 2008, S. 110) und soll in dieser Arbeit anhand der Analyse von Forschungsergebnissen in Hinblick auf die Evidenzlage in den Prüfstand genommen werden.

Evidenz bedeutet umgangssprachlich Offenkundigkeit, völlige Klarheit. Im Bereich der evidenzbasierten Medizin bezieht sich der Begriff jedoch auf die Informationen, die aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen gezogen werden können und einen untersuchten Sachverhalt erhärten oder widerlegen (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007).

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank pubmed und in google Scholar vorgenommen. Geeignete Artikel wurden ausgewählt, beschrieben und analysiert.

In Bezug auf das Krankheitsbild Histaminintoleranz gibt es viele Unklarheiten. Diese umfassen sowohl die Bereiche Diagnostik, Pathogenese, als auch die Therapiemöglichkeiten. Um einen guten Gesamtüberblick zu geben, wurden bei der Auswahl der in Kapitel 4 vorgestellten Studien Arbeiten aus unterschiedlichen Bereichen ausgewählt. Als Goldstandard für den Nachweis von Nahrungsmittelunverträglichkeiten wird der doppelblinde placebo-kontrollierte Provokationstest angesehen, da dieser bei einer Histaminintoleranz als einzig verfügbarer Bestätigungstest gilt (Behr-Völtzer et al., 2008, S.17/22). Aufgrund dessen und der Tatsache, dass Studien im RCT Design eine hohe Evidenzklasse und somit eine hohe wissenschaftliche Aussagekraft haben, wurden bei der Auswahl der Studien RCT Designs bevorzugt. Generell lagen zum Thema Histaminintoleranz wenig hochwertige Studien im bevorzugten Studiendesign vor.

In dieser Arbeit wird zunächst auf die Grundlagen der Histaminintoleranz eingegangen. Eine Definition der Histaminintoleranz und aktuelle Informationen zu den Bereichen Pathogenese, Diagnostik und möglichen Therapieansätzen werden in diesem Kapitel ebenfalls behandelt und sollen einen Überblick über das Krankheitsbild verschaffen. Im darauf folgenden Kapitel wird auf die Vorgehensweise bei der systematischen Literaturrecherche eingegangen. Verwendete Kriterien für die Auswahl und Bewertung einbezogener Artikel werden hier vorgestellt. In Kapitel 4 folgt die Darstellung der Ergebnisse der verwendeten Arbeiten, um diese im da-

rauffolgenden Kapitel zu diskutieren. Abschließend wird ein Resümee im Hinblick auf die Fragestellung dieser Bachelorarbeit gezogen.

## **2. Grundlagen zur Histaminintoleranz**

In diesem Kapitel werden relevante Grundlagen zur Histaminintoleranz (HI) aufgezeigt. Dies beinhaltet grundlegende Informationen zum Stoff *Histamin*, die Definition der HI sowie die Erläuterung zur Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Möglichkeiten der Therapie. Abschließend wird die Bedeutung in der Ernährung dargestellt.

### **2.1. Definition Histamin**

Histamin ist ein biogenes Amin, mit dem chemischen Namen 2-4[4-imidazolyl]ethylamin. Es wurde vor knapp einhundert Jahren entdeckt und im Jahr 1932 als Mediator der anaphylaktischen Reaktion identifiziert (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

Histamin zählt zu den wichtigsten Mediatoren Immunglobulin-E (IgE)-abhängiger als auch IgE-unabhängiger klinischer Reaktionen (Reese et al., 2011, S. 22ff).

Es wird sowohl vom Körper selbst gebildet als auch exogen, z.B. durch Nahrungsmittel und Getränke, zugeführt (Spiesz, 2011, S. 20ff).

Durch das Enzym L-Histidin-Decarboxylase wird aus der Aminosäure L-Histidin mittels Decarboxylierung in einer Vielzahl von Zellen Histamin gebildet. Zu diesen Zellen gehören bspw. basophile Granulozyten, Thrombozyten, enterochromaffine Zellen und Mastzellen, in denen das Histamin in Vesikeln gespeichert wird. Wird eine dieser Zellen einem bestimmten Stimulus ausgesetzt, reagiert sie mit Freisetzung. Die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen kann aufgrund der Bindung von Allergenen an IgE-Antikörper oder auch durch nicht-immunologische Stimuli, wie bspw. Zytokine, Lipoproteine, aber auch einige Lebensmittel und Alkohol stattfinden. Die Effekte des Histamins, zu denen u.a. die Kontraktion der glatten Mus-

kelzellen, Vasodilatation, Hypotonie und die erhöhte Sekretion von Magensäure gehören, werden über vier Histaminrezeptoren (H<sub>1</sub>R, H<sub>2</sub>R, H<sub>3</sub>R, H<sub>4</sub>R) vermittelt. Deaktiviert werden kann Histamin mit Hilfe zweier Enzyme (siehe Abb.1): Dies ist einerseits das kupferhaltige, homodimere Glykoprotein Diaminoxidase (DAO), welches das Histamin als sekretorisches Protein extrazellulär durch oxidative Deaminierung metabolisiert. Andererseits ist es die Histamin-N-methyltransferase (HNMT), welche als zytosolisches Enzym für die intrazelluläre Umsetzung von Histamin zuständig ist. Hierbei findet die Methylierung statt (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff). Für die Verstoffwechslung von exogen aufgenommenem Histamin (bspw. durch die Nahrung) ist hauptsächlich die DAO zuständig (Maintz/ Novak, 2007, S. 1185ff).

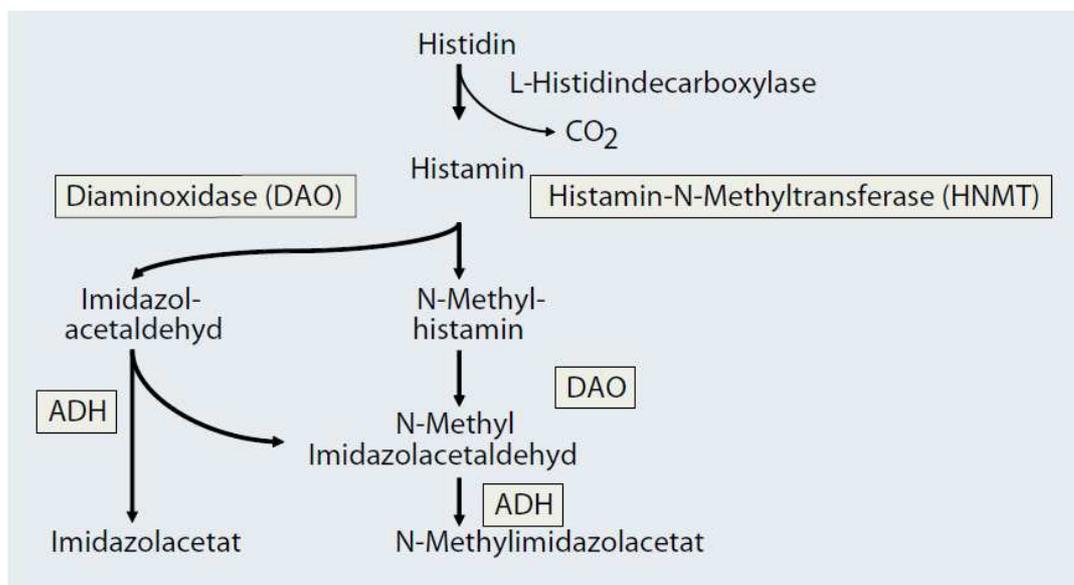


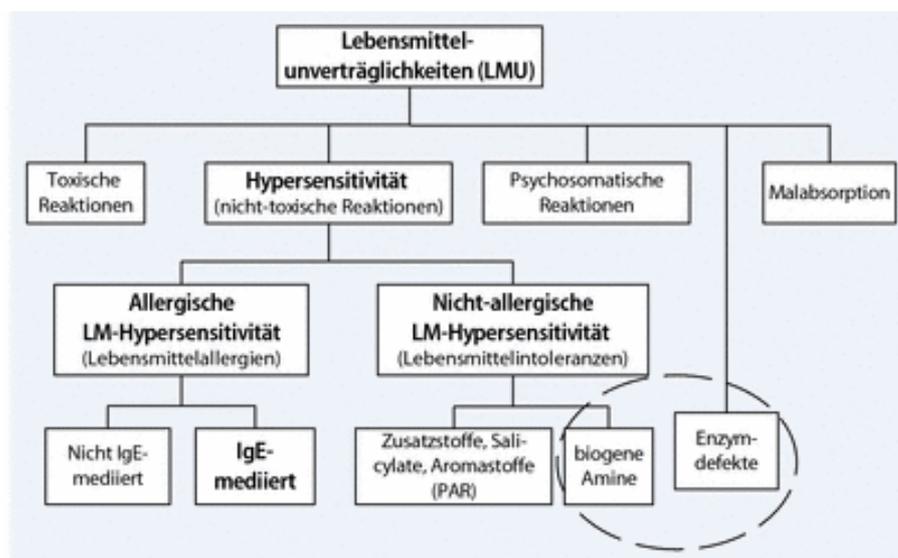
Abbildung 1: Abbauwege des Histamin

Quelle: Reese et al., 2011, S. 23

## 2.2. Definition Histaminintoleranz

Die HI gehört zur Gruppe der Nahrungsmittelunverträglichkeiten, welchen gemein ist, dass sie eine reproduzierbare Gesundheitsstörung nach Verzehr eines oder mehrerer Lebensmittel auslöst. Die Europäische Akademie für Allergologie und

klinische Immunologie unterscheidet hierbei zwischen toxischen Reaktionen, psychosomatischen Reaktionen, den Malabsorptionen, Enzymdefekten und den Hypersensibilitäten (siehe Abb.2). Letztere werden weiter unterteilt in allergische und nicht-allergische. Die allergische Hypersensitivität, die sogenannte Lebensmittelallergie, unterscheidet sich von der Lebensmittelintoleranz - also der nicht allergischen Hypersensitivität - dadurch, dass ihr eine immunologische Reaktion zugrunde liegt. Die Lebensmittelintoleranz beschreibt allergieähnliche Reaktionen, die bspw. durch Zusatzstoffe oder auch durch biogene Amine, wie dem Histamin, ausgelöst werden können. Die HI wird den Lebensmittelintoleranzen zugeordnet und auch als Pseudoallergie betitelt (Reese, 2008, S. 16ff).



**Abbildung 2: Einteilung Lebensmittelunverträglichkeiten**

Quelle: (Reese, 2008, S. 16)

Genauer definiert wird die HI als eine Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin, vermutlich beruhend auf einem enzymatischen Mangel der Diaminoxidase oder einem Missverhältnis zwischen Histamin und dieser (Jarisch et al., 2013, S. 6/9).

Die Betitelung als „Histaminintoleranz“ ist in Anlehnung an den Begriff Laktoseintoleranz entstanden, welche durch einen Enzymmangel geprägt ist. Bislang fehlt wissenschaftlich jedoch der endgültige Beweis, dass die Ursache der HI ein Enzym-bzw. Enzymaktivitätsmangel ist, da eine Reproduzierbarkeit der Symptome oftmals nicht gegeben ist (Reese et al., 2011, S. 22 ff; Reese, 2012, S. 231 ff).

In höherer Dosis wirken Histamin und andere biogene Amine auf alle Menschen toxisch (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 110).

Dies kann bspw. bei verdorbenem Fisch der Fall sein. Bei einer Menge von weniger als 100mg Histamin können leichte, bei mehr als 1000mg schwere Intoxikationen verzeichnet werden. Seit Mitte der Achtziger Jahre wird jedoch vermutet, dass Histamin sowie auch andere biogene Amine, bei einigen Personen Unverträglichkeitsreaktionen unterhalb dieser Vergiftungsdosis auslösen können (Reese et al., 2011, S. 22ff).

Die Bedeutung der biogenen Amine für die Entstehung solcher Unverträglichkeitsreaktionen wird allerdings sehr unterschiedlich eingeschätzt. Die Diskussion fokussiert sich hierbei vor allem auf Reaktionen auf histaminhaltige Lebensmittel, obwohl andere biogene Amine, wie z.B. Cadaverin, Tryptamin, Tyramin, Serotonin und Putrescin, ebenfalls Symptome auslösen können (Reese et al., 2011, S. 22ff; Behr-Völtzer et al., 2008, S. 110).

### **2.3. Epidemiologie**

Unterschiedlichen Studien zufolge sind ca. 1-3% der Bevölkerung von einer HI betroffen (Töndury et al., 2008, S. 350ff).

Hierbei sind 80% der erkrankten Personen weiblichen Geschlechts im mittleren Alter (Jarisch et al., 2013, S. 9).

### **2.4. Pathogenese**

Die Pathomechanismen der HI sind bislang noch nicht ausreichend geklärt (Amon et al., 1999, S. 291ff).

Als Ursache für die Histaminintoleranz wird das Bestehen eines Ungleichgewichts zwischen dem anfallenden Histamin und der Kapazität, dieses abzubauen, ange-

nommen. Ein Ungleichgewicht kann einerseits durch vermehrt anfallendes Histamin, z.B. durch endogene Überproduktion (aufgrund von Allergien, Bakterien oder gastrointestinalen Blutungen) oder durch vermehrte exogene Zufuhr von Histamin, Histidin oder anderen biogenen Aminen (bspw. in Form von Lebensmitteln oder Alkohol), entstehen (Maintz/ Novak, 2007, S. 1185ff).

Als zweite Möglichkeit für die Entstehung eines Ungleichgewichts wird ein gestörter Histaminabbau durch das Enzym DAO vermutet. Einerseits könne es möglich sein, dass die Betroffenen einen geringeren DAO Gehalt aufweisen, andererseits, dass die DAO in einer inaktiven Form vorliegt und so nicht ihrer Abbaufunktion nachkommen kann (Jarisch et al., 2013, S. 6).

Das zweite histaminabbauende Enzym, die HNMT, spiele laut Jarisch eine weniger bedeutsame Rolle für das Krankheitsbild, sei aber von einer funktionierenden DAO abhängig. Als Pathomechanismus diskutiert werden auch Empfindlichkeitsveränderungen der Histaminrezeptoren, die einerseits genetisch bedingt, aber auch erworben sein könnten (Jarisch et al., 2013, S. 11/82).

Da sich ein Großteil der Studien mit einer verminderten DAO als Ursache der Histaminintoleranz beschäftigt, soll an diesem Punkt genauer auf diese eingegangen werden.

Wie bereits erwähnt, hat die DAO die Aufgabe, exogen zugeführtes Histamin abzubauen. Da es sich beim Histamin um eine biologisch hochpotente Substanz handelt, befindet sich bereits im Darm die erste Barriere zum Schutz des Körpers. Hier wird die DAO durch die Enterozyten produziert und ins Darmlumen abgegeben, um Histamin, welches bspw. mit der Nahrung aufgenommen wird oder physiologischerweise von Darmbakterien produziert wird, abzubauen. Den größten Anteil der DAO findet man im Dünndarm, der Leber, den Nieren und den weißen Blutzellen. Die DAO ist ein empfindliches Enzym und kann durch Alkohol, dessen Abbauprodukt Acetaldehyd, verschiedene Medikamente und andere biogene Amine gehemmt werden (Jarisch et al., 2013, S. 6).

Hinzu kommt, dass es Lebensmittel gibt, die neben Histamin auch andere biogene Amine enthalten, die ebenfalls von der DAO abgebaut werden und dem Histamin beim Abbau vorgezogen werden (Wüthrich, 2009, S. 375ff).

Gelangt unabgebautes Histamin über die Darmzellen in die Blutbahn und wird weder durch die DAO, noch durch die HNMT inaktiviert, kann dies die im nächsten Kapitel beschriebene Symptomatik auslösen (Schwelberger, 2009, S. 219ff).

Hinzu kommt, dass, sofern Histamin unzureichend durch die DAO abgebaut wird, die HNMT durch die entstehenden Metabolite gehemmt wird und es somit zu einer Entgleisung der Histaminverstoffwechslung kommen kann (Jarisch et al., 2013, S. 7).

Geht man bei der Histaminintoleranz von einer Minderung der DAO aus, so lassen sich drei Formen unterscheiden:

1. Es handelt sich um einen angeborenen DAO-Mangel. Dieser kommt allerdings selten vor.
2. Es handelt sich um einen erworbenen DAO-Mangel, bei dem im Rahmen eines Infekts der Darmschleimhaut nicht genügend DAO gebildet werden kann. Hierbei handelt es sich um eine reversible Form, die nach Abklingen des Infekts vergeht.
3. Es handelt sich um einen exogenen Mangel, der durch die Gabe diaminoxidasehemmender Substanzen, wie z.B. Medikamente, Alkohol oder andere biogene Amine entsteht.

Weiterhin gibt es verschiedene Erkrankungen, die ein Potential zur Entwicklung einer Histaminintoleranz mit sich bringen. Zu diesen zählen beispielsweise die atopische Dermatitis, Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Nahrungsmittelallergien, Urtikaria, Mastozytose und diverse gastrointestinale Erkrankungen wie Zöliaki, Kohlenhydratunverträglichkeiten und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Jarisch et al., 2013, S. 6/7/83/84).

Andersherum wird die Rolle verschiedener Polymorphismen der DAO, die bei bestimmten Erkrankungen wie Nahrungsmittelallergien, Sprue, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Kolonadenomen zu finden sind, als genetische Prädisposition dieser Erkrankungen diskutiert (Maintz/ Novak, 2006, S. 3477ff).

## 2.5. Klinik

In der Symptomatik ähneln pseudoallergische den allergischen Reaktionen, daher auch die Bezeichnung „Pseudoallergie“. Da keine IgE-abhängige Reaktion stattfindet, können Symptome schon bei Erstkontakt auftreten (Reese, 2008, S. 16ff). Die Symptome sind stark dosisabhängig, wobei Betroffene einen individuellen Schwellenwert aufweisen (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

Je nach angesprochenem Histamin-Rezeptor können unterschiedliche Organsysteme wie das Gastrointestinalum, die Lunge, die Haut, das Gehirn oder das Kardiovaskuläre-System, betroffen sein und Symptome hervorbringen (siehe Abb.3) (Maintz/ Novak, 2007, S. 1185ff).

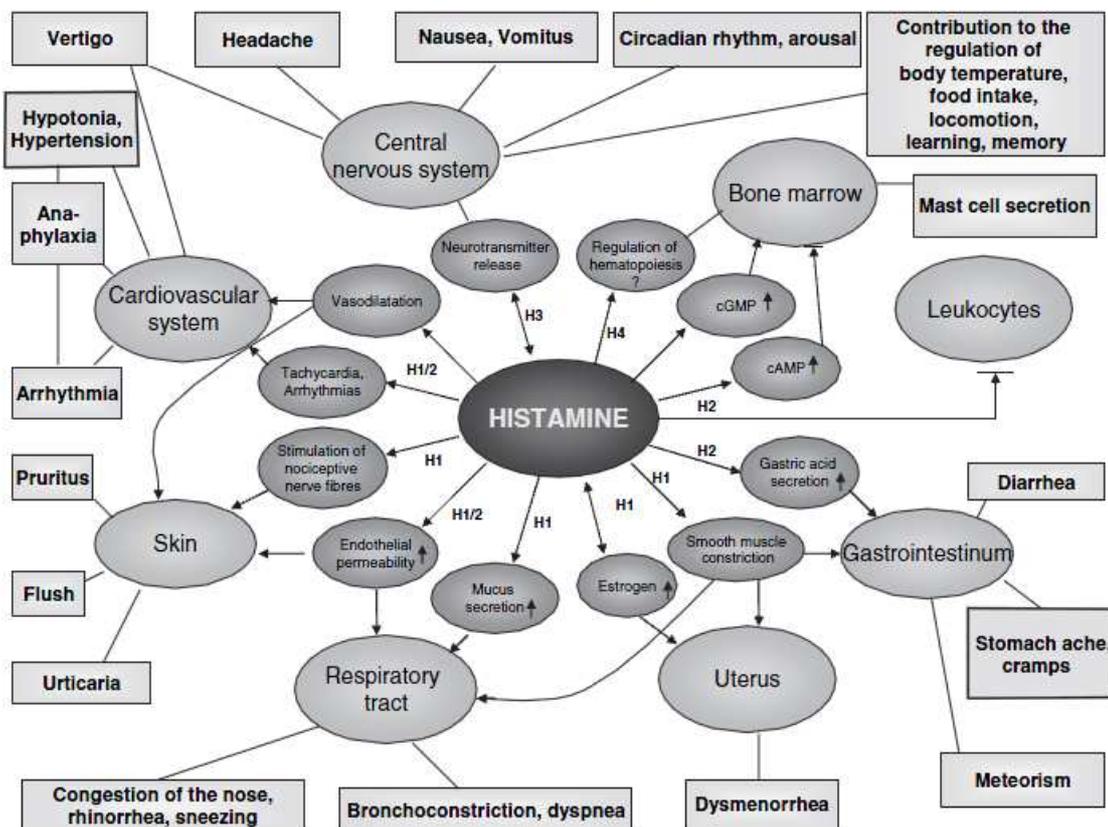


Abbildung 3: Symptome der Histaminintoleranz

Quelle: (Maintz/ Novak, 2007, S. 1186)

Die Symptome umfassen ein breites Spektrum: Klassischerweise treten plötzliche Hautrötungen (Flush), Juckreiz, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und/oder Erbrechen, Diarrhoe oder Bauchschmerzen auf (Reese et al., 2011, S.

22ff). Weiterhin bekannt sind Symptome wie quincke-artige Ödeme, Rhinitis, Asthma bronchiale, Kopfschmerzen, Migräne, Hypotonie, Menstruationsbeschwerden und rezidivierende Urtikaria (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff). Die Symptome halten in den meisten Fällen nur wenige Stunden an. Die Mortalität ist gering und tritt am ehesten bei vorhandenen Komorbiditäten, wie koronaren Herzkrankungen, auf (Ortolani/ Pastorello, 2006, S. 467ff). Im Schwerstfall kann das Histaminintoleranzsyndrom auch zum anaphylaktischen Schock führen und somit lebensbedrohlich werden (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

## **2.6. Diagnostik**

Laut Wüthrich ist für die Diagnose der Histaminintoleranz bislang keine Testmethode etabliert (Wüthrich, 2009, S. 375ff). Ein Problem für die Diagnosestellung stelle hierbei die große Vielzahl angewandter Tests dar (Schwelberger, 2009, S. 219ff). Derzeit basiert die Diagnostik vor allem auf klinischen Kriterien, die aufgrund des breiten Symptomspektrums eine detaillierte Anamnese nötig macht. Hierzu gehört eine ausführliche Befragung des Patienten zur Aufnahme histaminreicher Nahrung und der Einnahme von Medikamenten, um eine eindeutige Verbindung zwischen der Aufnahme histaminhaltiger Nahrungsmittel und den Symptomen herstellen zu können (Reese, 2012, S. 231ff; Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

Hilfreich kann hierbei ein Symptom-Nahrungsmitteltagebuch sein, bei welchem auch Cofaktoren wie körperliche Anstrengung, Kälte, Hitze, Infekte, Medikamente oder Alkohol berücksichtigt werden sollten, da diese einen Einfluss auf das Auftreten von Symptomen haben können (Spiesz, 2011, S. 20ff).

Weiterhin wichtig ist das Stellen von Differenzialdiagnosen, um andere Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen, Zöliakie, allergische Erkrankungen oder Hauterkrankungen, wie Urtikaria, auszuschließen (Reese et al., 2011, S. 22ff).

In der Regel wird die Diagnose Histaminintoleranz beim Vorliegen von mindestens zwei typischen Symptomen sowie einer Beschwerdebesserung nach

histaminfreier Diät und Antihistaminika als auch einer erniedrigten DAO-Aktivität und/oder erhöhten Histaminspiegeln gestellt (Maintz / Novak, 2006, S. 3477ff).

Laut Jarisch liege eine Histaminintoleranz vor, wenn vor 14 tägiger histaminfreier Diät gleichzeitig ein erhöhter Histaminspiegel und eine erniedrigte DAO-Aktivität und nach der Diät eine 50%ige Reduktion des Histaminspiegels und eine gesteigerte DAO Aktivität nachzuweisen sind (Jarisch et al., 2013, S. 14).

Demgegenüber weisen die Autoren in der aktuellen Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ darauf hin, dass die Messung der DAO-Aktivität im Blut keinen Rückschluss auf die Enzymaktivität im Dünndarm zulasse. Gestützt wird sich hierbei auf aktuelle Studien der Autoren Kofler et al. und Töndury et al., welche jeweils an einem Probandenkollektiv von 207 (Kofler et al.), bzw. 81 (Töndury et al.) Personen mit klinisch darauf hindeutender Histaminintoleranz und jeweils einer Kontrollgruppe untersuchten, ob es zwischen den Gruppen einen Unterschied in der DAO-Konzentration im Blut gibt. Beide Studien konnten keine signifikanten Unterschiede der DAO-Konzentrationen zwischen den Gruppen feststellen. Demzufolge empfehlen die Autoren die DAO-Bestimmung im Blut nicht als diagnostische Methode zur Feststellung einer Histaminintoleranz (Kofler et al., 2009, S. 105ff; Töndury et al., 2008, S. 350ff).

Kritisch diskutiert wird auch die Aussagekraft der Messung der Enzymaktivität der DAO und ggf. HNMT in der Darmschleimhaut, da diese als wichtigstes Organ exogen zugeführtes Histamin verstoffwechselt (Reese et al., 2011, S. 22ff).

Hierfür sei aber eine diagnostisch sehr aufwendige Biopsie notwendig (Reese, 2012, S. 231ff).

Auch die Bestimmung des Histamingehalts im Plasma sei wissenschaftlich umstritten, ebenso die Methylhistaminbestimmung im Urin, da der Wert nicht nur vom Histamin-, sondern auch vom Proteingehalt der Nahrung abhängt. Zusammenfassend folgern die Autoren der Leitlinie, dass es zum aktuellen Zeitpunkt keine objektiven Parameter für das Vorhandensein einer Unverträglichkeit durch exogen zugeführtes Histamin gibt. Die am besten geeignete Methode sei eine doppelblinde, placebo-kontrollierte titrierte orale Provokation, die auf klinische Parameter untersucht würde. Ein solches Verfahren wird in der Praxis noch nicht routinemä-

ßig angewandt. Die Anforderung hierbei ist eine sinnvolle Provokationsdosis, die bei einer ausreichenden Anzahl Gesunder keine Reaktionen und bei den Betroffenen die beschriebenen Symptome auslöse. In den meisten Untersuchungen wurde eine Dosis von 75mg Histamin eingesetzt, was bei einer Vielzahl gesunder Personen allerdings auch Symptome auslöste, wie eine im weiteren Verlauf vorgestellte Studie belegt. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt als praktikables Vorgehen zunächst die dreistufige Ernährungsumstellung, wie sie im nächsten Abschnitt genauer beschrieben wird. Tritt nach dieser eine Besserung auf, kann ggf. eine titrierte Provokation mit Histamindihydrochlorid zur Ermittlung der individuellen Toleranzschwelle ermittelt werden. Kann durch die Ernährungsumstellung keine Beschwerdebesserung erzielt werden, werden weitere diagnostische Abklärungen anderer Erkrankungen empfohlen (Reese et al., 2011, S. 22ff).

## **2.7. Therapieansätze**

Entsteht der begründete Verdacht, es könne eine Histaminintoleranz vorliegen, so hat sich laut Spiesz eine stufenweise Kostumstellung in der Praxis bewährt. Diese unterteilt sich in drei Phasen: In der ersten, der Karenzphase, werden 14 Tage histaminreiche Lebensmittel und solche, die andere biogene Amine enthalten, vom Speiseplan eliminiert. Anschließend folgt die Testphase, in der histaminhaltige Lebensmittel schrittweise und in kleinen Mengen wieder in den Speiseplan aufgenommen und auf Verträglichkeit geprüft werden. Diese Testphase verläuft über mehrere Wochen und geht anschließend in die letzte Phase, die Langzeiternährung über (Spiesz, 2011, S. 20ff).

Desweiteren kann, wie es in der aktuellen Leitlinie zur Histaminunverträglichkeit vorgeschlagen wird, nach der Ernährungsumstellung eine titrierte Provokation mit Histamindihydrochlorid zur individuellen Toleranzermittlung eingesetzt werden. Hierbei werden in zwei Stunden Abständen unter ärztlicher Aufsicht aufsteigende Dosierungen von 0,5mg/kg Körpergewicht bis 1,0mg/kg Körpergewicht Histamindihydrochlorid verabreicht (Reese et al., 2011, S. 22ff).

Eine medikamentöse Therapie zur Steigerung der DAO-Aktivität ist laut Jarisch et al. zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt (Jarisch et al., 2013, S. 7).

Laut Reese et al. könne der Einsatz von Antihistaminika jedoch geeignet sein, um einzelne Symptome zu behandeln. Die generelle Wirksamkeit bei einer Histaminintoleranz sei allerdings wissenschaftlich nicht bestätigt. Eine zeitweise medikamentöse Behandlung mit H1/H2-Rezeptorblockern könne eingesetzt werden, um zu überprüfen, ob die Symptomatik hierdurch verändert würde (Reese et al., 2011, S. 22ff).

## **2.8. Bedeutung von Histamin in der Ernährung**

Wie zu Beginn dieses Kapitels schon angedeutet, wurde Histamin im Jahr 1911 durch Zufall im Mutterkorn entdeckt. Erst Jahre später stellte sich heraus, dass das Mutterkorn natürlicherweise kein Histamin enthält, sondern dieses nur durch eine Bakterienkontamination vorzufinden war. Diese Erkenntnis, dass es einen Zusammenhang zwischen Bakterien und Histamin gibt, hat auch entscheidende Bedeutung für das Histamin in der Ernährung, wie im Folgenden genauer erläutert wird (Jarisch et al., 2013, S. 3).

Biogene Amine wie das Histamin entstehen in tierischen und pflanzlichen Geweben als enzymatisches Abbauprodukt von Aminosäuren und können somit auch in fast allen Lebensmitteln vorgefunden werden, wenn auch in sehr unterschiedlichen Konzentrationen (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 110).

Hierbei spielen vor allem Reifungs- bzw. Gärungsprozesse eine Rolle, da die hier wirkenden Bakterien bzw. Hefen zu einer gesteigerten Aktivität des Enzyms L-Histidin-Decarboxylase und somit zu einer verstärkten Umsetzung von Histidin zu Histamin führen (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

Daher lassen sich auch besonders hohe Histamingehalte bei Lebensmitteln finden, die mikrobiell verdorben oder hergestellt wurden, bzw. denen Enzympräparate zugesetzt wurden (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 110).

Auch die Lagerdauer und Reifezeit der Lebensmittel haben einen Einfluss auf den Histamingehalt, sodass dieser auch bei gleicher Sorte erheblich schwanken kann (siehe bspw. Emmentaler in Tabelle 1) (Jarisch et al., 2013, S. 19/20).

Besonders hohe Histamingehalte kann man z.B. bei geräuchertem oder gepökeltem Fisch, bei Gemüse wie Sauerkraut oder Spinat, oder auch bei haltbar gemachter Wurst sowie alkoholischen Getränken, wie Rotwein oder Bier, finden (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff).

Einen Überblick über unterschiedliche Histaminkonzentrationen in Lebensmitteln liefert die folgende Tabelle 1.

**Tabelle 1: Histamingehalt ausgewählter Lebensmittel**

| <b>Lebensmittel</b>   | <b>Histamingehalt mg/100g</b> |
|-----------------------|-------------------------------|
| Vollmilch             | 0,06-0,31                     |
| Joghurt               | 0,21                          |
| Cottage               | 0,11-2,8                      |
| Brie                  | 3,5                           |
| Stilton               | 15,8                          |
| Emmentaler            | 0,01-250                      |
| Rindfleisch           | 0,01-0,9                      |
| Schweinsleber         | 22,5                          |
| Landjäger             | 0,01                          |
| Salami                | 0,1-45                        |
| Mehl                  | 0,35                          |
| Thunfisch tiefgekühlt | 0-6                           |
| Thunfisch Dose        | 2-64                          |
| Traubensaft           | 0,03                          |
| Sauerkraut            | 0,6-20                        |
| Rotwein               | 0,2-8,1                       |
| Champagner            | 10,78                         |

Quelle: modifiziert nach (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 777-781)

Weiterhin gibt es Lebensmittel wie z.B. Rotwein, die in Verdacht stehen, das Enzym DAO zu blockieren (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff). Ebenfalls wird von einigen Lebensmitteln wie bspw. Schokolade, Alkohol, Zitrusfrüchten und Gewürzen,

angenommen, dass sie Histamin im Körper freisetzen können (Böttcher/ Klimek, 2008, S. 776ff). Eine Evidenz, dass histaminliberierende Lebensmittel Symptome bei Menschen auslösen, sei aber nicht gegeben (Ortolani/ Pastorello, 2006, S.467ff).

### **3. Material und Methodik**

Für die vorliegende Bachelorarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche vorgenommen. Relevante Studien werden in den folgenden Kapiteln beschrieben und im Anschluss

bewertet. In diesem Kapitel wird zunächst die Suchstrategie dargelegt, um anschließend die für die Bewertung der Ergebnisse verwendeten Kriterien zu erläutern.

#### **3.1. Vorgehensweise bei der Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche dieser Bachelorarbeit fand in der Datenbank PubMed und in Google Scholar (Suchmaschine für wissenschaftliche Dokumente) statt.

Der Suchbegriff „histamine intolerance“ wurde verwendet.

Für die Suche in der Datenbank PubMed wurden als weitere Kriterien zur Selektion Artikel in englischer Sprache sowie solche mit vorhandenem Abstract eingegrenzt. Als Studiendesign wurden Meta-Analysen, systematische Reviews und randomisiert kontrollierte Studien (RCT) ausgewählt und lieferten als Endergebnis zwölf Artikel.

Die resultierenden zwölf Ergebnisse wurden anhand der Studientitel und Abstracts auf Relevanz für das Thema Histaminintoleranz geprüft. Auch die Literaturlisten der untersuchten Artikel wurden gesichtet und bei Relevanz mit einbezogen.

Für die Suche in Google Scholar wurde ein Filter zur Selektion englischsprachiger Veröffentlichungen aktiviert. Weiterhin wurde die Sortierung nach Relevanz akti-

viert und brachte ein Ergebnis von 323 Artikeln. Aufgrund der begrenzten Zeit konnten nicht alle Artikel gesichtet werden, sodass die Autorin eine Auswahl anhand der Titel durchführte.

Sechs der für das Thema relevanten Artikel wurden ausgewählt und werden in dieser Arbeit intensiv behandelt.

### 3.2. Bewertungskriterien

Für die Bewertung der Artikel wurden unterschiedliche Kriterien berücksichtigt. Unter anderem wurden die verwendeten Artikel in Evidenzklassen eingeteilt. Diese sind Instrument der evidenzbasierten Medizin (EbM).

Evidenzbasierte Medizin wird laut dem deutschen Cochrane Zentrum definiert als der „ (...) gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung *individueller* Patienten.“ (cochrane collaboration, 2013).

Der Begriff Evidenz bezieht sich hierbei auf die Informationen, die aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen gezogen werden können und einen untersuchten Sachverhalt erhärten oder widerlegen (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007).

Für die Beurteilung der Evidenz liegen unterschiedliche Evidenzklassifikationen vor. So lassen sich je nach formulierter Fragestellung Studiendesigns festmachen, die gute Voraussetzungen mit sich bringen, um systematische Fehler und verzerrte Ergebnisse zu vermeiden (cochrane collaboration, 2013).

Bei vorliegender Arbeit wird mit der folgenden Einteilung nach Evidenzklassen gearbeitet:

Tabelle 2: Evidenzklassen

| Evidenzklasse | Anforderungen an die Studien  |
|---------------|---|
| Ia            | Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse) |
| Ib            | Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie                           |

|     |   |
|-----|---|
| IIa | Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung   |
| IIb | Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie   |
| III | Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien   |
| IV  | Evidenz aufgrund von Berichten/ Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten |

Quelle: modifiziert nach (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007)

Für die Beurteilung der Aussagekraft von Studien reicht die Einteilung in die Evidenzklassen jedoch nicht aus. Jede Studie für sich sollte kritisch betrachtet werden, um eventuelle Verzerrungen aufzudecken. Die cochrane collaboration empfiehlt für die Beurteilung der Qualität von RCT Studien bspw.

- auf eine korrekte Randomisierung und Verblindung
- die Angabe von Studienausfällen
- ein breites Patientenspektrum
- die Nutzung eines geeigneten Goldstandards

zu achten.

Wichtige Kriterien für die Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten seien

- eine fokussierte Fragestellung
- definierte Einschlusskriterien
- eine umfassende Literaturrecherche
- eine Qualitätsbeurteilung der Studien
- ein vergleichbares Erkrankungsstadium

(cochrane collaboration, 2013)

Als wesentliche Kriterien empfindet die Autorin ebenfalls folgende Parameter:

- das Probandenkollektiv (Geschlechterverteilung, Größe)
- die Objektivierung von Outcome-Parametern durch einen Fachkundigen
- Eignung der Endpunkte

- die Provokationsdosis bei DBPCFC
- Beobachtungszeitraum, da auch verzögerte Reaktionen eintreten können
- Berücksichtigung von Medikamenten
- Diätetische Maßnahmen
- Berücksichtigung von Vorerkrankungen, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können
- Verwendung eines geeigneten Placebo

## **4. Ergebnisse**

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der ausgewählten Studien dargestellt. Zunächst wird ein Gesamtüberblick gegeben, um anschließend die Studien im Detail darzustellen.

### **4.1. Gesamtüberblick Studienlage**

Die wichtigsten Eckdaten der recherchierten Studien werden in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Übersicht ausgewählter Studien**

| <b>Autor/<br/>Jahr</b>  | <b>Studien-<br/>design</b> | <b>Thema</b>  | <b>Methodik</b>  | <b>Probanden-<br/>zahl</b>   | <b>Outcome</b>   | <b>Ergebnis</b>  | <b>Evidenzkl<br/>asse</b> |
|-------------------------|----------------------------|---|--|--|--|--|---------------------------|
| Jansen et al. (2003)    | Systematisches Review      | Zusammenhang von Intoleranzreaktionen auf biogene Amine   | Auswertung oraler Provokationsstudien zum Thema Intoleranzreaktionen auf biogene Amine   | 1)Kanny et al. =16 Probanden mit chronischer Urtikaria und Weinintoleranz<br><br>2)Dahl et al.= 18 Probanden mit Rotwein assoziiertem Asthma | 1) Plasmahistamin, Methylhistamin, subjektive Symptome<br><br>2) Lungenfunktion                | Kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Histamin und Intoleranzreaktionen  | la                        |
| Komericki et al. (2010) | RCT mit cross-over Design  | Objektivierung von histamine-assoziierten Beschwerden nach oraler Provokation, Beschwerdebesse- rung durch DAO Gabe untersuchen | Orale Provokation mit<br>a) Placebo und histaminhaltigem Tee (75mg)<br>b) DAO und histaminfreiem Tee<br>c) DAO und histaminhaltigem Tee (75mg) | 39 Probanden mit vermuteter Histaminintoleranz   | Einordnung von Symptomen in vorgegebene Symptomskala (nur teilweise unter ärztlicher Aufsicht) | Kontroverse Ergebnisse<br>Keine Reproduzierbarkeit von Symptomen<br>64,1%reagieren auf Placebo<br>Signifikanter Zusammenhang zwischen weniger Symptomen nach Placebo als nach Histaminprovokation<br>Signifikant weniger Symptome nach Aufnahme von histaminhaltigem Tee und DAO als mit Placebo | lb                        |
| Wöhrl et al. (2004)     | RCT mit cross-over Design  | Testung ob eine Provokationsdosis von 75mg Histamin an gesunden Personen Intoleranzreaktionen auslöst                           | Orale Provokation mit<br>a) 75 mg reinem Histamine<br>b) Placebo = Pfefferminztee  | 10 gesunde Frauen  | Vitalparameter<br>Klinische Symptome<br>Plasmahistaminspiegel und DAO Aktivität im Blut        | 50% reagieren mit Symptomen auf Histamin<br>Keine Reaktion auf Placebo<br>Keine Veränderungen im Plasmahistamin und der DAO Aktivität  | lb                        |

|                      |                             |   |   |  |   |   |     |
|----------------------|-----------------------------|---|---|--|---|---|-----|
| Giera et al. (2008)  | RCT                         | Veränderung des Plasmahistaminspiegels nach oraler Provokation  | Orale Provokation mit 75mg Histamin in Pfefferminztee und Salzlösung<br>Placebo=Pfefferminztee und Salzlösung | 14 Patienten mit vermuteter Histaminintoleranz, 4 gesunde Kontrollpersonen           | Plasmahistaminkonzentration im Blut<br>Auf tretende Symptome bewertet durch Proband und Arzt<br>Vitalparameterüberwachung | Kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Plasmahistaminspiegel und auftretenden Symptomen<br>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen  | Ib  |
| Maintz, Novak (2006) | Systematisches Review       | Beschreibung des aktuellen Wissensstands zur Histaminintoleranz   | Literaturoberwertung zu diversen Aspekten der Histaminintoleranz, Einbezug von 137 Artikeln                   | Unterschiedlich  | Unterschiedlich   | Wenig gesicherte Evidenz zum Zusammenhang zwischen Histamin und Intoleranzreaktionen aufgrund von RCT Studien, weitere hochwertige Studien im RCT sind nötig<br>Studien, die zu positiven Ergebnissen kommen erfüllen wissenschaftliche Kriterien meist nicht | Ia  |
| Wantke et al. (1993) | Nicht experimentelle Studie | Evaluation therapeutischen Nutzens einer histaminfreien Diät bei Nahrungsmittel- und/oder Weinintoleranz oder chronischen Kopfschmerzen | 4 wöchige histaminfreie Diät, Liste mit „verbotenen“ Lebensmitteln  | 45 Probanden, 17 mit vermuteter Histaminintoleranz, 28 mit chronischen Kopfschmerzen | Symptomfrequenz pro Woche<br>Medikamenteneinnahme pro Woche   | Signifikante Symptom- bzw. Medikamentenreduktion ( $p < 0,01$ ) bei 33 Probanden  | III |



## 4.2. Vorstellung von Einzelstudien

### 4.2.1. Jansen et al. (2003):

#### “Intolerance to dietary biogenic amines: a review”

Das Ziel dieser Arbeit war die Erforschung der wissenschaftlichen Evidenz zu Intoleranzreaktionen gegenüber mit der Nahrung aufgenommenen biogenen Aminen.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche mit der zeitlichen Eingrenzung Januar 1966 bis August 2001 in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Bei der Auswahl der Studien wurde eine Beschränkung auf orale Provokationen durchgeführt.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um ein systematisches Review. Aufgrund des Einbezugs von RCT Studien, kann die Arbeit der Evidenzklasse Ia zugeordnet werden.

#### Ergebnisse:

Insgesamt wurden dreizehn Studien gesichtet, die eine orale Provokation beinhalteten. Neun Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von Tyramin und Phenylethylamin und Migräne und werden in dieser Bachelorarbeit aufgrund der Aufgabenstellung nicht mit einbezogen. Vier Studien wurden zum Thema orale Histaminprovokation bei vermutlich histaminintoleranten Personen gefunden. Zwei dieser Studien stellten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt von Rotwein und einer Weinintoleranzreaktion her. Als Kriterium für die Beweiskraft eines positiven Ergebnisses legten die Autoren das RCT Design fest. Aufgrund der fehlenden Verblindung und dem Fehlen einer Placebokontrolle, bzw. der Durchführung von nur einer Provokation bei einer n=1 Studie, wurden beide Studien(1) Wantke, Götz, Jarisch (1994): The red wine provocation test: intolerance to histamine as model for food intolerance, 2) Wantke et al.(1996):Histamine in wine: bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test) von den Autoren als untauglich eingestuft und nicht mit in die Analyse einbezogen.

Die berücksichtigten Studien zum Thema Histamin stammten von Dahl et al. aus dem Jahr 1986 und Kanny et al. aus dem Jahr 2001 und bestanden beide aus einer oralen Provokation mit Rotwein (Jansen et al., 2003, S. 233ff).

Eine Rotweinunverträglichkeit wird oft als klinisches Leitsymptom bei der Diagnosestellung der Histaminintoleranz verwendet, da Rotwein als alkoholisches Getränk als häufigster Auslöser von Beschwerden genannt wird (Jarisch et al., 2013, S. 36-37).

Dahl et al. führten, in der unter dem Namen „Red wine asthma: A controlled challenge study“ erschienenen Studie, an 18 Personen, die unter Rotwein-assoziiertem Asthma litten, Rotwein-Provokationen mit unterschiedlichen Histamin- und Sulfitanteilen durch. Die Studie wurde in einem doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Design durchgeführt. Als Outcome wurde der Peak expiratory Flow zur Bestimmung der Lungenfunktion verwendet. Eine Abnahme von mehr als 15% wurde als positive Resonanz gewertet. Drei Weine wurden an drei aufeinander folgenden Freitagen verabreicht. Proben von 10mL, 25mL, 50mL, 100mL und 200mL wurden in 15 Minuten-Intervallen verabreicht, sofern keine Beschwerden auftraten. Die Auswertung der Tests zeigte, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt des Weins und einer asthmatischen Reaktion bestand (Dahl et al., 1986, S. 1126ff).

Die Studie „No correlation between wine intolerance and histamine content of wine“ kommt ebenfalls zum Ergebnis, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt und der Weinintoleranz nachzuweisen ist. 16 Personen mit chronischer Urtikaria und berichteter Weinintoleranz erhielten zwei verblindete Weinprovokationen; eine mit sehr geringem Histamingehalt (0,4mg/L), eine mit hohem (13,8mg/L). Als Outcome wurden der Plasmahistaminlevel und die Methylhistaminkonzentration sowie klinische Parameter bestimmt. Als Ergebnis der Provokationstest konnte festgestellt werden, dass 14 der 16 Probanden auf den histaminreichen Wein und 15 der 16 Probanden mit Symptomen auf den histaminarmen Wein reagierten. Die Methylhistaminkonzentration im Urin wiesen keine Veränderungen durch den Weinkonsum auf. Bezüglich des Plasmahistaminspiegels konnte festgestellt werden, dass zehn Minuten nach der

Provokation mit histaminarmem Wein ein signifikant höherer Anstieg ( $p < 0,05$ ) als bei histaminreichem Wein zu verzeichnen war (Kanny et al., 2001, S. 375ff).

Aufgrund der großen Resonanz auf den Placebo, wurde die Studie in der Auswertung des systematischen Reviews als nicht beweiskräftig eingestuft (Jansen et al., 2003, S. 233ff)

**Tabelle 4: Ergebnisse ausgewerteter Studien**

|                  | Conclusive studies |                  | Inconclusive studies |                  |
|------------------|--------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                  | Positive results   | Negative results | Positive results     | Negative results |
| Histamine        |                    |                  |                      |                  |
| Wine intolerance | 0                  | 1                | 0                    | 1                |
| Tyramine         |                    |                  |                      |                  |
| Migraine         | 0                  | 2                | 2                    | 4                |
| Phenylethylamine |                    |                  |                      |                  |
| Headache         | 0                  | 1                | 0                    | 0                |

Quelle: (Jansen et al., 2003, S. 239)

Letztendlich ergibt sich daraus, dass nur eine Studie als beweiskräftig eingestuft wurde, welche keinen positiven Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt in Rotwein und einer Weinintoleranz feststellen konnte (siehe Tab.4).

Jansen et al. schließen daraus, dass zum Zeitpunkt ihrer Recherchen keine Beziehung zwischen der oralen Aufnahme von biogenen Aminen und Nahrungsmittelintoleranzreaktionen nachgewiesen werden kann und somit auch keine wissenschaftliche Basis für diätetische Empfehlung besteht (Jansen et al., 2003, S. 233ff).

#### 4.2.2. Komericki et al. (2010):

**„Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study“**

##### Ziel der Studie:

Komericki et al. verfolgten in dieser Studie das Ziel, durch eine orale Provokation histamin-assoziierte Beschwerden zu objektivieren und zu quantifizieren. Weiterhin sollte überprüft werden, ob oral verabreichte Diaminoxidase die Beschwerden beeinflusst.

##### Studiendesign:

Es handelt sich bei dieser Studie um ein randomisiertes, doppelblindes, placebokontrolliertes cross-over Design. Entsprechend der verwendeten Evidenzklasseneinteilung wird diese Studie der Evidenzklasse Ib zugeordnet.

##### Probanden:

Die an der Studie teilnehmenden Probanden waren Patienten vier österreichischer ambulanter Allergiezentren. 56 Probanden wurden zunächst mit in die Studie einbezogen und im ersten Schritt einer Selektion unterzogen, sodass letztendlich 39 Probanden an der verblindeten Provokation teilnahmen. Hiervon waren 35 Probanden weiblichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren und vier männlichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren.

##### Studiendurchführung:

Zunächst wurde anhand eines standardisierten Fragebogens vorselektiert, welche Patienten einen Verdacht auf Histaminintoleranz durch wiederholt auftretende Beschwerden nach Aufnahme histaminreicher Nahrungsmittel äußerten. Ausschlusskriterien waren die regelmäßige Einnahme von H1-Blockern, eine vorliegende Schwangerschaft, koronare Herzerkrankungen sowie ein unstabiler Bluthochdruck. 56 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden in die Studie einbezogen. Im ersten Schritt erfolgte eine offene Provokation mit einer standardisierten Menge

von 75mg Histamin in 100mL Pfefferminztee, um eine Histaminsensitivität zu identifizieren und Beschwerden zu objektivieren und zu quantifizieren. Die Probanden ordneten als Outcome die entwickelten Beschwerden, eingeteilt in 1) Kopfschmerzen, 2) Symptome an der Haut, 3) Symptome an Schleimhäuten, 4) gastrointestinale Symptome, in einer 10 Punkte-Skala ein, wobei 10 Punkte das stärkste Beschwerdeausmaß widerspiegelte und die 1 für Symptommfreiheit stand. 90 Minuten und 24 Stunden nach der oralen Provokation wurden die Beschwerden durch den Probanden evaluiert. Die festgestellten Beschwerden wurden je nach Bewertung als Haupt- und Sekundärbeschwerden klassifiziert. 17 der Probanden entwickelten keine Symptome und wurden für den weiteren Verlauf ausgeschlossen.

Im nächsten Schritt erhielt jeder der 39 Probanden in randomisierter Reihenfolge folgende Konstellationen als orale Provokation:

- a. 2 Kapseln Placebo und histaminhaltigen Tee
- b. 2 Kapseln Diaminoxidase und histaminfreien Tee
- c. 2 Kapseln Diaminoxidase und histaminhaltigen Tee

Das Placebo bestand hierbei aus mikrokristalliner Cellulose und Gelatine, das Diaminoxidase-Präparat PelLind aus 0,25 mg Proteinextrakt mit natürlicher DAO aus der Schweineleber, Vitamin C, mikrokristalliner Cellulose und Gelatine.

Die Provokationen fanden nach 24stündiger histaminfreier Diät in einem Intervallabstand von mindestens 48 Stunden statt. 90 Minuten und 24 Stunden nach der Durchführung wurden die Beschwerden wieder nach der oben beschriebenen Kategorisierung bewertet. Die erste Bewertung erfolgte mit Hilfe eines Mediziners, die zweite durch den Probanden alleine. Jedes der möglichen Symptome (1-4) wurde für beide Zeitpunkte separat bewertet, die Punkte für die Statistik aufsummiert. Somit wurde bei völliger Symptommfreiheit eine Gesamtpunktzahl von 8, bei maximaler Symptomausprägung ein Wert von 80 erreicht.

#### Ergebnisse:

Die nachfolgende Tabelle Nr.5 zeigt auf, welche Probanden auf die unterschiedlichen Konstellationen mit wenigstens einer positiven Reaktion, also mit Beschwerden reagiert haben.

**Tabelle 5: Übersicht positiver Reaktionen**

|   | <i>n</i> | <i>n</i> of positive reactions | % of positive reactions |
|---|----------|--------------------------------|-------------------------|
| <i>DAO + histamine-containing tea</i>     | 39       | 30                             | 76.9                    |
| <i>DAO + histamine-free tea</i>           | 39       | 25                             | 64.1                    |
| <i>Placebo + histamine-containing tea</i> | 39       | 30                             | 76.9                    |

Quelle: modifiziert nach (Komericki et al., 2010, S. 15ff)

Jeweils neun Personen reagierten nicht auf die Histaminprovokation, weder in der Kombination mit Placebo, noch mit DAO. 25 der 39 Probanden reagierten auf die Testkonstellation mit histaminfreiem Tee mit mindestens einem Symptom.

Als Grundlage für die Bewertung der Reproduzierbarkeit der Beschwerden, wurden die Ergebnisse der offenen oralen Provokation und die der Konstellation a) 2 Kapseln Placebo plus histaminhaltiger Tee gegenüber gestellt. Eine Abweichung von +/- 2 Punkten der 10 Punkte-Skala wurde als gute Reproduzierbarkeit gewertet. Das Ergebnis dieser Studie war, dass weder die Haupt- noch Sekundärsymptome reproduzierbar waren.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten für die Gruppen offene Provokation und Placebo plus histaminhaltiger Tee in Bezug auf alle Symptome brachte ein Ergebnis von 0,4, was statistisch gesehen eine mangelnde Korrelation bedeutet.

Eine statistische Signifikanz ( $p=0,036$ ) brachte der Vergleich der drei Konstellationen im Hinblick auf die Gesamtsumme der Symptomskala. Der Vergleich der Gruppen Placebo und histaminhaltiger Tee und DAO mit histaminfreiem Tee brachte mit einem Ergebnis von  $p=0,01$  eine statistische Signifikanz für stärkere Symptome in der erstgenannten Gruppe. Ebenfalls signifikant ( $p=0,014$ ) war das Ergebnis des Vergleichs Placebo und histaminhaltiger Tee mit der Gruppe DAO und histaminhaltiger Tee, die bezogen auf die Gesamtpunktzahl eine statistisch signifikante Reduktion der Symptome brachte. Keine statistische Signifikanz konnte der Vergleich der Symptome der Gruppen DAO plus histaminfreier Tee und DAO plus histaminhaltiger Tee erreichen (Komericki et al., 2010, S. 15ff).

#### 4.2.3. Wöhrl et al.(2004)

##### **„Histamine Intolerant-Like Symptoms in Healthy Volunteers after Oral Provocation with liquid Histamine“**

###### Ziel der Studie:

Die Ergebnisse dieser Studie sollten zeigen, ob 75mg reines, oral verabreichtes Histamin bei gesunden Personen Histaminintoleranzsymptome auslösen kann.

###### Studiendesign:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblind, placebo-kontrollierte Studie im cross-over Design, die in die Evidenzklasse Ib einzuordnen ist.

###### Probanden:

Das Probandenkollektiv bestand aus zehn gesunden, nicht schwangeren Frauen, mit einem durchschnittlichen Alter von 29,1+/- 5,5 Jahren.

###### Studiendurchführung:

24 Stunden vor und während der gesamten Studiendurchführung erhielten die Probanden eine histamin- und allergenarme Diät. An zwei aufeinander folgenden Tagen wurde eine orale Provokation mit einem Placebo, bestehend aus Pfefferminztee oder 75mg purem Histamin (entspricht 124mg Histamindihydrochlorid) - in Pfefferminztee gelöst -, durchgeführt. Als Outcome wurden klinische Symptome sowie der Plasmahistaminspiegel und die Diaminoxidaseaktivität des Blutes nach 10, 20, 40, 80 Minuten und nach 24 Stunden (nur klinische Symptome) bestimmt.

###### Ergebnisse:

Die Hälfte der Probanden reagierte auf die Provokationsdosis von 75mg Histamin mit Symptomen ähnlich einer HI, wohingegen keine Reaktion auf den Placebo zu verzeichnen war. Vier der Probanden wiesen eine verzögerte Reaktion zwischen 3 und 24 Stunden nach der Provokation auf. Keine Veränderung konnten für den Plasmahistaminspiegel und die Diaminoxidaseaktivität festgestellt werden (Wöhrl et al., 2004, S. 305ff).

#### 4.2.4. Giera et al. (2008)

### **“Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation”**

#### Ziel der Studie:

Überprüfung der in der Praxis angewandten Diagnostik einer HI, bei der ein Anstieg des Plasmahistaminspiegels von mehr als 40% nach oraler Provokation, in Kombination mit mindestens einem Symptom, als positives Ergebnis gedeutet wird.

#### Studiendesign:

Die Studie wurde in einem randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblindem Design durchgeführt und entspricht damit der Evidenzklasse Ib.

#### Probanden:

14 Patienten mit Symptomen, dessen Ursprung dem Histamin zugeordnet wurde, und vier gesunde Kontrollpersonen nahmen an der Studie teil. Wie die Geschlechter- und Altersverteilung aussah, wird nicht erwähnt.

#### Studiendurchführung:

Jeder der Patienten erhielt an isolierten Tagen jeweils das Verum, bestehend aus 75mg Histamin, gelöst in Pfefferminztee und Salzlösung, und den Placebo, bestehend aus Pfefferminztee und Salzlösung. An beiden Tagen erhielten die Probanden eine standardisierte Diät aus Kartoffeln, Reis, Tee und Wasser. Die Ergebnisse wurden verglichen mit denen der gesunden Kontrollpersonen. Der Plasmahistaminspiegel wurde in zehn-Minuten-Intervallen über eine Stunde bestimmt. Auftretende Symptome wurden durch den Probanden und/oder einen Klinikarzt erfasst. Die Vitalparameter wurden kontinuierlich kontrolliert.

#### Ergebnisse:

Kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Plasmahistaminkonzentration konnte zwischen der Aufnahme der Histaminlösung

und des Placebos verzeichnet werden. Nach der Histaminprovokation reagierten 65% (11/17) mit Symptomen, 41% (7/17) mit einem Plasmahistaminanstieg. Lediglich 24% reagierten mit beidem. Eine Korrelation zwischen dem Plasmahistaminspiegel und auftretenden Symptomen konnte somit nicht gefunden werden. Vier der 14 Patienten erfüllten die Kriterien einer bestätigten HI durch einen Plasmahistaminanstieg von mindestens 40% und subjektiv beschriebene Symptome wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Hitzewallungen. Ein großer Teil reagierte allerdings auch auf das Placebo mit Symptomen (50%, 6/12), teilweise auch mit einem Plasmahistaminanstieg (33%, 4/12). Die Kontrollgruppe erreichte die höchsten Histaminspiegel nach oraler Provokation, zeigte aber keine Symptome (Giera et al., 2008, S. 73ff).

#### 4.2.5. Maintz, Novak (2006)

##### „Histamine and histamine intolerance“

Das Ziel dieser Arbeit war, zu einem besseren Verständnis des Krankheitsbildes der HI beizutragen.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche mit den Schlagworten Histamine intolerance, histamine, diamine oxidase, food intolerance und allergy durchgeführt. Welche Datenbank hierfür verwendet wurde, bleibt unerwähnt. Da es sich bei dieser Arbeit um eine systematische Übersichtsarbeit handelt, bei der auch RCT Studien Berücksichtigung finden, ist sie in die Evidenzklasse Ia einzuordnen.

Es wurden 137 Artikel zitiert, um einen Gesamtüberblick über das Krankheitsbild zu vermitteln. Aspekte wie der Stoff Histamin, die Pathomechanismen und die Klinik der HI, die Verbindung der HI mit unterschiedlichen Erkrankungen und die daraus abgeleiteten Ansätze für die Praxis werden diskutiert. Für die Auswahl der Artikel wurde augenscheinlich kein bestimmtes Studiendesign festgelegt und innerhalb des Textes auch nicht auf die wissenschaftliche Aussagekraft der einzelnen Studien eingegangen, was die Auswertung der Evidenz für die Autorin schwierig machte. Auch bestimmte Einschlusskriterien wurden nicht festgelegt. Aufgrund dessen wird in dieser Arbeit nur auf einen Teil der Ergebnisse dieses Reviews eingegangen, um sicher zu stellen, dass die Evidenz nach oben genannten Maßstäben beurteilt wird.

In Bezug auf Intoleranzreaktionen durch oral aufgenommenes Histamin verweisen die Autoren auf die positiven Ergebnisse von sechs Studien, die allesamt von Jarisch und/oder Wantke mit unterschiedlichen Teams durchgeführt wurden. Zwei der Studien wurden bereits in 4.2.1. besprochen und als nicht beweiskräftig eingestuft. Die histaminfreie Diät wird im nächsten Unterkapitel genauer betrachtet und kann ebenfalls als nicht aussagekräftig eingeschätzt werden. Letztendlich resümieren Maintz und Novak ebenfalls, dass die Studien, die zu positiven Ergebnissen für einen Zusammenhang zwischen Histamin und Intoleranzreaktionen kom-

men, die wissenschaftlichen Anforderungen, um eine Evidenz zu sichern, nicht erfüllen. Die zitierten Studien sind teilweise mit wissenschaftlich wenig aussagekräftigen Studiendesign durchgeführt worden (keine Verblindung, nicht experimentell) oder auch nur mit einem Probandenkollektiv von n=1.

Als Belege für negative Ergebnisse werden die Studien von Dahl et al. und Kanny et al., die bereits in Kapitel 4.2.1 beschrieben sind, verwendet. Diese konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt in Wein und einer Intoleranzreaktion zeigen.

Zu der Verwendung von Wein als Testsubstanz verweisen sie ebenso wie Jansen et al. unter 4.2.1. auf die Ergebnisse der Studien von Kanny et al. und Dahl et al. und kommen zu der gleichen Aussage, dass vermutlich andere Bestandteile im Wein, wie Sulfite oder Alkoholabbauprodukte, für die Auslösung der Weinintoleranz verantwortlich seien. Daher empfehlen die Autoren bei Patienten, die eine Weinintoleranz berichten, eine Sulfitintoleranz durch doppelblinde, placebo-kontrollierte Provokationen von vornherein auszuschließen.

Wie bereits in den Grundlagen erwähnt, wird eine genetische Prädisposition für bestimmte Erkrankungsbilder diskutiert. Hierzu verweisen Maintz und Novak bspw. auf die Ergebnisse von zwei Untersuchungen, durchgeführt von Raithel et al. und Mennigen et al.. Hierbei wurden jeweils Biopsien von erkrankten und gesunden Darmschleimhautzellen entnommen und u.a. auf die DAO Aktivität untersucht. Beide Untersuchungen konnten signifikant reduzierte Werte im Gewebe der erkrankten (Colitis ulcerosa, Nahrungsmittelallergien) Probanden finden.

Mennigen et al. stellen die Hypothese auf, dass die DAO-Aktivität, die grundsätzlich anti-proliferative Wirkung habe, aufgrund seiner reduzierten Aktivität zu Hyperproliferation in der Mucosa und erst im nächsten Schritt zu der Entzündung führen würde, was für die Rolle des Histamins bei der Pathogenese der Colitis ulcerosa sprechen würde (Mennigen et al., 1990, S. 264ff). Raithel et al. schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass der entgleiste Histaminkatabolismus zu schlimmeren, länger andauernden Symptomen führen könne und empfehlen nahrungsmittelintoleranten Personen die Einschränkung von histaminhaltigen Nahrungsmitteln (Raithel et al., 1999, S.75f). Auch eine weitere Studie von Raithel et al. untersuchte den Histaminkatabolismus anhand von Biopsien gastrointestinal Erkrankter und gesunden Kontrollpersonen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass

stark erhöhte Histamingehalte in der Mucosa bei Probanden mit allergischer Enteropathie, bei Probanden mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowohl der Histamingehalt als auch die Sekretion in den betroffenen Arealen signifikant erhöht waren. Somit schlussfolgern Raithel et al., dass Histamin eine Rolle bei der Pathogenese dieser Erkrankungen spielt (Raithel et al., 1995, S. 127ff).

Maintz und Novak verweisen als mögliche pathologische Ursache auch auf die Ergebnisse der In vitro Studie „Ultrastructural study of the mast cells of the human duodenal mucosa.“. Diese untersuchte den Prozess der Degranulation von Mastzellen der menschlichen duodenalen Mucosa in vitro. Das Ergebnis zeigte, dass bei Personen mit einer pseudoallergischen Vorgeschichte eine signifikant stärkere Degranulation der Mastzellen aufgrund histaminfreisetzender Substanzen als bei Kontrollpersonen zu beobachten ist (Moneret-Vautrin et al., 1984, S. 471ff).

Klinische Studien, um die histaminfreisetzende Wirkung von Lebensmittel zu bestätigen, seien allerdings nötig.

Letztendlich kommen die Autoren zu dem Schluss, dass, auch wenn die meisten Studien mit positiven Ergebnissen nicht die wissenschaftlichen Anforderungen erfüllen, um einen evidenten Zusammenhang zwischen Histamin und Intoleranzreaktionen zu belegen, in der Praxis solche Fälle beobachtet werden und abgeklärt werden müssen. Das breit gefächerte Symptomenspektrum würde dazu beitragen, dass die HI als solche häufig unterschätzt, bzw. die Symptome fehlinterpretiert würden. Sie empfehlen bei Patienten mit verdächtigen Symptomen, bei denen andere Erkrankungen ausgeschlossen wurden, eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Provokation, die unter Aufsicht eines Spezialisten stattfindet. Eine Anwendung in der Praxis sei bis jetzt noch nicht etabliert, da die Maßnahme viel Geld und Zeit kosten und oft nicht von Patienten gewünscht sei, die Angst vor wiederholter Beschwerdeauslösung haben.

Weitere orale Provokationsstudien zur Erforschung der HI seien aber unabdingbar (Maintz, Novak, 2006, S. 3477ff).

#### 4.2.6. Wantke et al. (1993)

### **“Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches”**

#### Ziel der Studie:

Zweck dieser Studie war die Evaluation des therapeutischen Nutzens einer histaminfreien Diät bei Patienten mit Nahrungsmittel- und/oder Weinintoleranz sowie bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen.

#### Studiendesign:

Es handelt sich um eine nicht-experimentelle Studie, die der Evidenzklasse III zugeordnet wird.

#### Probanden:

30 Frauen und 15 Männer mit einer vermuteten histamin-assoziierten Nahrungsmittelintoleranz (n=17) und chronischen Kopfschmerzen (n=28) wurden in die Studie einbezogen. Das Durchschnittsalter betrug 37,7 Jahre. Alle Probanden wiesen seit mindestens sechs Monaten nahrungsmittel-assoziierte Intoleranzreaktionen auf. Alle Probanden waren nicht-atopisch; bei 5 der Probanden lagen allergische Sensibilisierungen gegenüber Tierepithelien oder Birkenpollen vor.

#### Studiendurchführung:

Eine histaminfreie Diät wurde über vier Wochen angeordnet. Eine Liste mit streng zu vermeidenden Lebensmitteln wurde an die Probanden ausgehändigt.

Als Outcome wurde die Symptombfrequenz pro Woche sowie die Medikamenteneinnahme im Vergleich einen Monat vor der Diät und vier Wochen danach eingesetzt. Als positives Ergebnis wurde eine Symptom-und/oder Medikamentenreduzierung von mehr als 50% gewertet.

## Ergebnisse:

33 der Probanden konnten eine signifikante ( $p < 0,01$ ) Symptom- bzw. Medikamentenreduktion von mehr als 50%, acht der Probanden einen kompletten Rückgang der Symptome verzeichnen. 12 der Probanden konnten keine Veränderungen in der Symptomatik verspüren (siehe Tab.6).

**Tabelle 6: Ergebnisse histaminfreie Diät**

|  | Total remission<br>( <i>n</i> ) | Improvement > 50%<br>( <i>n</i> ) | No change of symptoms<br>( <i>n</i> ) |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Patients with food and wine intolerance ( <i>n</i> = 17) |                                 |                                   |                                       |
| <i>P</i> < 0.02  | 4                               | 10                                | 3                                     |
| Patients with chronic headaches ( <i>n</i> = 28)         |                                 |                                   |                                       |
| <i>P</i> < 0.001   | 4                               | 15                                | 9                                     |

Nach 12monatiger Diät blieben die erzielten Ergebnisse stabil; zwei der 17 Probanden konnten nach sechs Monaten eine Symptomelimination verzeichnen. Einige Probanden bemerkten nach dem Genuss von histaminhaltigen Lebensmitteln, die auf der Liste zu vermeidender Lebensmittel stehen, das erneute Auftreten von Symptomen, welche durch die Einnahme von Antihistaminika verschwanden (Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff).

## 5. Diskussion

Bei der Beurteilung des aktuellen Forschungsstandes der HI kann zunächst beobachtet werden, dass für das Erkrankungsbild sehr wenig Studien mit hochwertigen Studiendesigns vorliegen.

Der Goldstandard, also die Methode, die allgemein als die treffsicherste verfügbare Methode zur Diagnose einer HI gilt, ist die orale Provokation mit Histamin (Behr-Völtzer et al., 2008, S.22; Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007).

Die Auswertung der Studien, die diesen Goldstandard erfüllen, ergaben, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der oralen Aufnahme von Histamin und Intoleranzreaktionen nachzuweisen ist (Jansen et al., 2003, S. 233ff; Komericki et al., 2010, S. 15ff; Maintz/ Novak, 2006, S. 3477ff).

Jansen et al. werteten den aktuellen Stand der Forschung in Bezug auf orale Provokationsstudien vor zehn Jahren aus und kamen zu dem Fazit, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Histamin und Intoleranzsymptomen nicht gegeben ist. Allerdings konnten zu diesem Zeitpunkt auch nur vier Studien gefunden werden. Von diesen stellten zwei einen positiven Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt und Intoleranzreaktionen her, wiesen jedoch so erhebliche methodische Schwächen auf, dass sie nicht mit in die Analyse einbezogen wurden.

Dies war u.a. die Studie „Histamine in wine: bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled redwine provocation test“. Die Studie wurde in einem DBPCFC Design durchgeführt und wird somit in eine hohe Evidenzklasse eingeordnet, hat aber insofern große methodische Schwächen, als dass die Testung an nur einer Person stattfand und n=1 Studien „...eine oft nur geringe Übertragbarkeit auf andere als den untersuchten Patienten“ haben (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007). Weiterhin ist zu kritisieren, dass bei der Probandin keine Ermittlung der HI anhand eines standardisierten Fragebogens stattgefunden hat. Ein Zusammenhang wurde lediglich aufgrund der Tatsache, dass diese nach dem Konsum von alkoholischen Getränken Atemwegsbeschwerden

verzeichnete, geschlussfolgert. Auch fand keine histaminarme Diät als Vorbereitung zum Abbau kummulierten Histamins statt.

Auch die Studie „The Red Wine Provocation Test: Intolerance to Histamine as a Model for Food Intolerance“ wurde nicht mit einbezogen, da sie das Einschlusskriterium einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nicht erfüllt. Eine fehlende Verblindung kann zu selektiven Messfehlern und somit falschen Ergebnissen führen (Müllner, 2005, S.63). Auch Maintz und Novak beurteilen die positiven Ergebnisse, zu denen die zwei beschriebenen Studien kommen, als nicht ausreichend gesichert, da sie die wissenschaftlichen Anforderungen nicht erfüllen (Maintz/ Novak, 2006, S. 3477ff).

Den in dieser Bachelorarbeit verglichenen RCT Studien, die eine hohe Evidenzklasse Ib aufweisen und somit als wissenschaftlich aussagekräftig eingeordnet werden, ist gemein, dass sie nur sehr kleine Probandenkollektive untersucht haben und somit fraglich ist, ob die Ergebnisse repräsentativ sind. In der Mehrzahl der Studien wurde ein größerer Anteil an Frauen einbezogen, was die Autorin aber aufgrund der Tatsache, dass die Erkrankung zu 80% das weibliche Geschlecht betrifft, als nicht nachteilig betrachtet. Zudem kommt erschwerend dazu, dass eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studien schwierig ist, da mit unterschiedlichen Parametern und Durchführungen gearbeitet wurde. Vor allem die stark variierenden Verumdosierungen und –arten machen den Vergleich der Ergebnisse schwierig. Die Provokationsdosis reicht hierbei von über 0,05mg (Wantke, Götz, Jarisch, 1994, S.27ff), 0,46mg (Wantke, 1996, S. 397ff) und 2,62mg (Kanny et al., 2000, S. 375ff) über 75mg Histamin in neueren Studien (Komericki et al., 2010, S. 15ff; Wöhrle et al., 2004, S. 305ff; Giera et al., 2008, S. 73ff). Die älteren Studien arbeiten vor allem mit Weinprovokationen, um Intoleranzreaktionen auf Weine mit hohem Histamingehalt zu untersuchen. Dies führte zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Reaktionen auf histaminarme und histaminreiche Weine zu finden waren. Hierzu schlussfolgerten die Autoren, dass vermutlich andere Bestandteile des Weins, wie Sulfite, andere biogene Amine oder Alkoholabbaustoffe für Reaktionen bei weinintoleranten Personen verantwortlich seien (Dahl et al., 1986, S. 1126ff; Kanny et al., 2001, S. 375ff). Der kurzfristige Anstieg der Plasmahistaminkonzentration sei

möglicherweise durch histaminliberierende Substanzen, wie es dem Acetaldehyd nachgesagt wird, zu erklären (Kanny et al., 2001, S. 375ff).

Eine andere Erklärung könnten aktuelle Studien liefern, die darauf hinweisen, dass alkoholintolerante Personen oftmals genetische Veränderungen (Aldehyddehydrogenasen-Variationen), die signifikant mit einer Alkoholintoleranz assoziiert sind, aufweisen. Dies wurde durch placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien belegt, bei denen Probanden schon auf reines Ethanol mit Intoleranzreaktionen reagierten (Jarisch et al., 2013, S. 39/40).

Die neueren Studien, wie die von Giera et al. und Komericki et al., arbeiten vor allem mit reinem Histamin, welches standardmäßig in einer Dosis von 75mg verabreicht wird. Allerdings können die Ergebnisse als wenig aussagekräftig betrachtet werden, da in beiden Fällen ein Großteil der Probanden (Komericki et al.:64%, Giera et al.:50%) auch auf das Placebo reagierten. Kritisch angemerkt werden muss an dieser Stelle, dass in beiden Fällen Pfefferminztee als Placebo verwendet wurde (Komericki et al., 2010, S. 15ff; Wöhrle et al., 2004, S. 305ff; Giera et al., 2008, S. 73ff). Da es sich bei Pfefferminztee jedoch um ein Lebensmittel handelt, welches bei Personen mit einer Salicylatintoleranz, die ebenfalls in die Kategorie nicht-allergischer LM-Hypersensitivitäten fällt, Symptome auslösen kann, die der einer HI ähneln (Zopf et al., 2009, S. 359ff), schlussfolgern Giera et al., dass dieser nicht optimal sei (Giera et al., 2008, S. 73ff). Aus ihren Studienergebnisse deuten Giera et al., dass andere Triggerfaktoren, wie bspw. überempfindliche Histaminrezeptoren ein Auslöser für die HI sein könnten. Bei der Auswertung der Ergebnisse von Giera et al entstanden bei der Autorin Unklarheiten. Es wurden 14 Patienten und vier Kontrollpersonen in die Studie einbezogen. Bei der Auswertung des Gesamtergebnisses wird angegeben, dass elf von 17 Personen mit Symptomen reagierten. Somit bleibt unklar, ob ein Patient oder eine Kontrollperson aus der Studie ausgeschieden ist und wenn ja, weshalb. Bei der Angabe der Reaktion auf das Placebo wird angegeben, dass sechs von zwölf Patienten auf das Placebo mit Symptomen reagierten. Da 14 Patienten in die Studie einbezogen wurden, stellt sich hier die gleiche Frage. Komericki et al. vermuten, dass eindeutige histamin-assoziierte Beschwerden in ihrer Studie nicht ausgemacht werden konnten, da histaminintolerante Personen eventuell zu unterschiedlichen Zeiten mit unterschiedlichen Organsysteme reagierten. Weiterhin stellen sie die These auf, dass

ein Teil der Probanden eventuell gar keine HI hatte, was aufgrund der Tatsache, dass diese nur aufgrund eines subjektiv ausgefüllten Fragebogens assoziiert wurde, nach Meinung der Autorin realistisch erscheint. Die hohe Resonanz auf den Placebo führen Komericki et al. auf einen psychosomatischen Einfluss zurück. Sie fügen jedoch auch selbstkritisch an, dass ihre verwendete Konstellation von histaminfreiem Tee in der Kombination mit einem DAO-Supplement kein „echter“ Placebo sei, da er basale Symptome einer HI beeinflusst haben könnte (Komericki et al., 2010, S.15ff).

Laut Kanny et al. verträgt ein normales Individuum 120mg oral aufgenommenes Histamin (Kanny et al., 2001, S. 375ff). Wöhrl et al. kommen in ihrer Studie allerdings zu dem Ergebnis, dass 75mg oral aufgenommenes, pures Histamin bei gesunden Personen histamin-assoziierte Symptome auslösen kann. Die Autoren schlussfolgern, dass die Ergebnisse eventuell darauf zurückzuführen seien, dass 75mg reines Histamin, eine Menge, die normalerweise auch in Mahlzeiten zu finden ist, in diesem Fall unabhängig von anderen Nährstoffen wie Fettsäuren, Aminosäuren, Wasser etc., welche die Absorption verändern können, aufgenommen wurden. Aufgrund der Ähnlichkeit der hervorgerufenen Symptome mit denen einer HI, ziehen die Autoren die Verbindung, dass Histamin die auslösende Substanz für das Erkrankungsbild der HI sei (Wöhrl et al., 2011, S. 305 ff). Positiv anzumerken ist, dass das Ergebnis der Studie eindeutig war, da keine Reaktion auf das Placebo auftrat, was für eine tatsächliche Reaktion auf das Verum schließen lässt. Weiterhin wurde vor der Testung eine histaminfreie Diät durchgeführt. Dies ist wichtig, da bei der Histaminintoleranz auch die kumulative Anhäufung von Histamin (Maintz/ Novak, 2006, S. 3477ff) berücksichtigt werden sollte. Eine solche histaminfreie Diät wurde nur in den Studien von Komericki et al. und Wöhrl et al. durchgeführt. Letztendlich zeigen die Ergebnisse der Studie aber, dass eine Provokationsdosis von 75mg, wie sie standardmäßig verwendet wird, zumindest in isolierter Form, vermutlich zu hoch ist, da sie bei 50% der gesunden Probanden Reaktionen auslöste. Somit kann auch bei den Ergebnissen von Giera und Komericki nicht ausgeschlossen werden, dass Probanden auf die Provokation mit 75mg Histamin reagiert haben, die ursächlich keine HI hatten.

Zudem lagen bei den unterschiedlichen Probandenkollektiven teilweise Vorerkrankungen wie Urtikaria, Asthma, chronischen Kopfschmerzen und allergischen Er-

krankungen (Kanny et al., 2001, S. 375ff; Dahl et al., 1986, S. 1126ff; Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff), die mit der HI in Verbindung gebracht werden, vor, bei denen aber eventuell Pathomechanismen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorliegen könnten und somit Potential zur Ergebnisbeeinflussung haben.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse, die anhand von Biopsien veränderte Histaminverstoffwechslungen bei einigen gastrointestinalen Erkrankungen vorfanden, erscheint ein Einfluss des Histamins bei der Entwicklung bzw. der Behandlung dieser Erkrankungen als möglich.

Bezüglich der Outcome Parameter kann gesagt werden, dass ein Optimierungsbedarf in Bezug auf die Objektivierung vorhanden ist. Die objektiven Parameter, die verwendet wurden, waren in den meisten Fällen Blutanalysen von Werten, die wie im nächsten Absatz beschrieben, wenig aussagekräftig für die Diagnostik der HI sind. Die Symptome wurden nicht in allen Fällen mit Hilfe einer Fachkraft evaluiert (Komericki et al., 2010, S. 15ff; Kanny et al., 2001, S. 375ff; Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff), sodass es durch die Subjektivität zu Verzerrungen gekommen sein kann. Positiv anzumerken ist, dass der Beobachtungszeitraum auch verzögert auftretende Symptome bis 24h nach der Provokation erfasste. Dass es bei der HI nicht nur zu Sofortreaktionen kommt, erklären sich Wöhrl et al. dadurch, dass Histamin eventuell durch eine verminderte Abbaufähigkeit der DAO länger im Darm verweilt und dadurch in tiefer liegende Darmabschnitte gelangt, wo es erst verzögert Symptome produziert (Wöhrl et al., 2004, S. 305ff). Eine Berücksichtigung von Medikamenten fand in den meisten Studien nicht oder nur in sehr geringem Maße statt oder wurde zumindest nicht konkret erwähnt. Da die Leitlinie jedoch darauf hinweist, dass ein Einfluss von Medikamenten auf die Enzyme nicht gesichert ist, soll dieser Faktor an dieser Stelle nicht als negativer Kritikpunkt gewertet werden (Reese et al., 2011, S. 22ff).

Die These, sowohl die DAO-Konzentration als auch der Plasmahistaminspiegel seien keine geeigneten diagnostischen Parameter für die Identifizierung einer HI (Reese et al., 2011, S. 22ff) wird durch die Ergebnisse der RCT Studien gestützt (Kanny et al., 2001, S. 375ff; Wöhrl et al., 2004, S. 305ff; Giera et al., 2008, S. 73ff). Die Messung des Plasmahistaminspiegels und der DAO-Konzentration

konnte keine Verbindung zwischen Symptomen und einer signifikanten Veränderung der Werte erkennen lassen. So reagierten auch Personen ohne Symptome mit einer Plasmahistaminerhöhung bzw. auch auf die Provokation mit einem Placebo (Giera et al., 2008, S. 73ff). Auch bei dem Auftreten von Symptomen reagierten nicht alle Probanden mit einem signifikanten Anstieg der Werte (Wöhrl et al., 2004, S. 305ff; Giera et al., 2008, S. 73ff; Kanny et al., 2001, S. 375ff). Kanny et al. beobachteten einen stärkeren Anstieg des Plasmahistaminspiegels nach der Aufnahme von histaminarmem Wein, was dafür spricht, dass die Reaktion aufgrund anderer Inhaltsstoffe stattfand. Eine Veränderung des Methylhistaminspiegels konnte trotz auftretender Symptome ebenfalls nicht beobachtet werden (Kanny et al., 2001, S. 375ff), sodass auch dieser als diagnostisches Mittel fraglich bleibt.

Die häufig zitierte Studie von Wantke et al. zur histaminfreien Diät konnte mit einer signifikanten Zustandsverbesserung bei 33 von 45 Probanden ein sehr gutes Ergebnis erzielen. Es handelt sich hierbei jedoch um eine nicht experimentelle Studie, die allein aufgrund des Studiendesigns eine geringe wissenschaftliche Aussagekraft hat. Hinzu kommt, dass die Probanden die Diät eigenverantwortlich und ohne Außenkontrolle durchführten, sodass es zu Verzerrungen aufgrund von fehlender Objektivität oder auch eines Placebo-Effektes gekommen sein kann. Eine anschließende orale Provokation zur endgültigen Bestätigung wurde nicht durchgeführt. Die Probanden erhielten zur Durchführung der histaminfreien Diät eine Liste mit 20 Lebensmitteln, die zu meiden waren. Vergleicht man dies mit den Empfehlungen von Behr-Völtzer et al. (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 113-117), so scheint die Liste nicht alle relevanten Lebensmittel zu erfassen um von einer „histaminfreien“ Diät sprechen zu können.

Wantke et al. gestehen ein, dass durch die Studie nur eine indirekte Verbindung zwischen der histaminfreien Diät und einer Symptomlinderung geschlossen werden kann, da bspw. durch die Meidung bestimmter Lebensmittel auch der Sulfidgehalt reduziert wurde. Sie argumentieren jedoch mit der reproduzierbaren Reaktion von Symptomen auf diätetische Fehler (Verzehr von histaminhaltigen Lebensmitteln) und die Linderung durch Antihistaminika für eine bestehende Verbindung. Eine Verbesserung könne damit erklärt werden, dass eine geringere Aufnahme von Histamin mit einer abnehmenden Nachfrage nach der DAO verbunden

sei, die zu einer indirekten Kapazitätserhöhung führe und die anschließende Eliminierung von Histamin erleichtere. Für einen Aktivitätsmangel der DAO als Ursache der HI spreche auch die Remission von Nahrungsmittelintoleranzen während einer Schwangerschaft und die anschließende Wiederkehr dieser (Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff), denn während dieser wird die DAO in großen Mengen (100-300x höher als der Normalwert) von der Plazenta gebildet um vermutlich vor einem exzessiven Übergang von Histamin in den maternalen oder fetalen Kreislauf zu schützen (Mainz et al., 2008, S. 485ff; Jarisch et al., 2013, S.5).

Generell erscheint die Durchführung einer histaminfreien Diät zur Austestung einer individuellen Symptombesserung laut Meinung der Autorin dieser Arbeit gut geeignet, da sie mit relativ geringen Einschränkungen verbunden ist. Bei der Verwendung von frischen Lebensmitteln ist eine Mangelernährung nicht zu befürchten (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 111). Schwierig an der Durchführung einer solchen histaminfreien Diät kann das Fehlen von Histamingehalten auf Lebensmittelverpackungen darstellen (Schwelberger, 2009, S. 219ff), weshalb die Verwendung von möglichst frischen Lebensmitteln empfohlen wird (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 111). Eine einheitliche Grenzwertfestlegung ist aufgrund der unterschiedlichen Toleranzschwellen der Betroffenen und des kumulativen Effekts des Histamins schwer festzulegen (Behr-Völtzer et al., 2008, S. 110).

Betrachtet man abschließend die Ergebnisse der Studien, so wird deutlich, dass keine der Studien zu dem eindeutigen Ergebnis kam, dass ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Histamin und daraus resultierenden Intoleranzreaktionen besteht. Darüber hinaus war keine der Studien methodisch so gut aufgebaut, dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch den Einfluss der Art der Durchführung ausgeschlossen werden konnte. Aufgrund des Studiendesigns kann bei der Studie zur histaminarmen Diät auch nur von einer unzureichenden Evidenz gesprochen werden. Weitere Studien mit optimierter Studiendurchführung sind nötig, um Klarheit in Bezug auf die Ursachen, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der HI zu bringen.

## 6. Fazit

Schlussbetrachtend soll an dieser Stelle die Gesamtheit der Auswertungen und Ergebnisse in Hinblick auf die leitende Fragestellung dieser Bachelorarbeit in einer kurzen Reflexion betrachtet werden.

Anhand der Auswertung aller einbezogenen Studien mit dem Fokus auf die Evidenz kommt die Autorin zu dem Schluss, dass der Einfluss von oral aufgenommenem Histamin und daraus resultierenden Intoleranzreaktionen nicht ausreichend belegt ist. Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Arbeit lediglich ein Teil der relevanten Literatur erforscht wurde, ist eine eindeutige Abschlussbeantwortung jedoch nicht möglich. Positiv anzumerken ist, dass fünf der sechs ausgewerteten Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns in hohe Evidenzklassen (Ia und Ib) eingeteilt werden und ihnen daher eine gute wissenschaftliche Aussagekraft zukommt. Allerdings weisen die Studien teils sehr große methodische Schwächen auf, welche die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert.

Generell liegt die Schwierigkeit bei der Erforschung des Erkrankungsbildes darin, dass es sich beim Histamin um einen Stoff handelt, der in großen Mengen bei jedem Menschen Reaktionen auslösen kann. Hinzu kommt, dass auch bei Menschen, die unterhalb der Vergiftungsdosis reagieren, also eine Intoleranz haben, sehr unterschiedliche Toleranzschwellen vorzufinden sind. Dies macht die Festlegung für eine Provokationsdosis zur Diagnose einer Histaminintoleranz schwer, da diese eine Reaktion bei Betroffenen und das Ausbleiben einer Reaktion bei nicht-Betroffenen sicherstellen muss. Die Provokationsdosis von 75mg, wie sie heute standardmäßig eingesetzt wird, löste in der oben vorgestellten Studie bei 50% der gesunden Probandinnen histamin-assoziierte Beschwerden aus. Dies macht deutlich, dass eine Dosierung von 75mg anscheinend nicht die Anforderungen an eine sinnvolle Provokationsdosis erfüllt. Da in diesem Fall allerdings eine Provokation mit purem Histamin, wie es natürlicherweise nicht vorkommt, stattgefunden hat, sollte hier eine Überprüfung unter realistischeren Bedingungen stattfinden. Generell erscheint der Autorin als nächster Schritt die Ermittlung einer sinnvollen Provokationsdosis als sehr wichtig. Da es sich bei der oralen Provokation um den Goldstandard der Diagnostik handelt, ist es essentiell, an dieser Stelle keine falschen Ergebnisse zu produzieren. Eine intensive Erforschung anhand hochwertiger

ger DBPCFC mit einem repräsentativen Probandenkollektiv und einer gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der in der Diskussion beschriebenen Limitierung sollte stattfinden. Besonders wichtig hierbei ist der Einsatz eines Placebos, der anders als in den ausgewerteten Studien nicht das Potential besitzt, durch andere Inhaltsstoffe pseudoallergische Reaktionen hervorzurufen, um eindeutige Studienergebnisse zu erhalten. Auch die Standardisierung und Überprüfung der Aussagekraft von Outcome Parametern sollte ein Ziel für die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten sein.

Trotz des wenig aussagekräftigen Studiendesigns der von Wantke et al. durchgeführten histaminfreien Diät, erscheint diese der Autorin als eine sinnvolle Therapie bei dem begründeten Verdacht einer HI, da sie mit relativ wenig Einschränkungen verbunden ist und eine gesunde Ernährung ohne Mangelerscheinungen ermöglicht. Um die Lebensqualität des Betroffenen nicht unnötig einzuschränken, sollte eine fortlaufende Kontrolle des Nutzens stattfinden.

Abschließend macht diese Arbeit deutlich, dass noch vieles in Bezug auf die Histaminintoleranz ungeklärt ist und weiter erforscht werden sollte. Das Augenmerk sollte hierbei verstärkt auf hochwertige Studiendesigns mit optimierter methodischer Durchführung gelegt werden, um die Evidenz für dieses Erkrankungsbild zu stärken und eine eindeutige Diagnose möglich zu machen.

## 7. Literaturverzeichnis

Amon U., Bangha E., Küster, T., Menne, A., Vollrath, I.B., Gibbs B.F.(1999) Commentary Enteral histaminosis: Clinical implications, in: Inflammation Research 47(1999), S.291-295

Behr-Völtzer, C., Hamm, M., Vieluf, D., Ring, J. (2008). Diät bei Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen, 4te Auflage, München: Urban&Vogel

Böttcher, I., Klimek, L.(2008). Das Histaminintoleranzsyndrom-Seine Bedeutung für die HNO-Heilkunde, in: HNO 2008-56 ;S.776-783

Dahl, R., Henriksen, J., Harving, H. (1986). Red wine asthma: A controlled challenge study, in: J.Allergy clin. Immunol.78, S.1126-1129

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (2007), Evidenzklassen, [www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de), URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view>, Stand:09.07.13

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (2007), Definitionen, [www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de), URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen>, Stand:15.07.13

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (2007), Glossar, [www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de), URL <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf>, Stand: 27.07.13

Giera, B., Straube, S., Konturek, P., Hahn, E.G., Raithel, M. (2008). Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebocontrolled histamine provocation, in: Inflammation Research 57, Supplement 1(2008), S.73-74

Jansen, S., van Dusseldorp, M., Bottema, K.C., Dubois, A.E.J., (2003). Intolerance to dietary biogenic amines: a review, in: Allergy Asthma Immunol. 2003, S.233-241

Jarisch, R., Brockow K., Götz, M., Hemmer, W., Layritz, C., Niederberger, V., Raithel, M., Wantke, F. (2013), Histaminintoleranz Histamin und Seekrankheit, 3te Auflage, Stuttgart, Thieme Verlag

Kanny, G., Gerbaux, V., Olszewski, A., Frémont, S., Empereur, F., Nabet, F., Cabanis, J.C., Moneret-Vautrin, D.A. (2001). No correlation between wine intolerance and histamine content of wine, in: *J.Allergy clin. Immunol.*107, S.375-378

Kofler H., Aberer W., Deibl M., Hawranek T., Klein G., Reider N., Fellner N. (2009). Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance, in: *Allergologie* 2009; 32: S.105–109

Komericki, P., Klein, G., Reider, N., Hawranek, T., Strimitzer, T., Lang, R., Kranzelbinder, B., Aberer, W. (2010). Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study, in: *Wiener klinische Wochenschrift.The Central European Journal of Medicine* (2011) 123:S.15-20

Maintz, L., Novak, N. (2006). Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz, in: *Deutsches Ärzteblatt* Jg.103 Heft 51-52, S.3477-3483

Maintz, L., Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance<sup>1-3</sup>, in: *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85, S.1185-1196

Maintz, L., Schwarzer, V., Bieber, T., van der Ven, K., Novak, N. (2008). Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review, in: *human reproduction Update*, Vo.14 no 5, S.485-495

Moneret-Vautrin, DA, de Korwin, JD, Tisserant, J., Grignon, M., Claudot, N. (1984). Ultrastructural study of the mast cells of the human duodenal mucosa, in: *Clinical Allergy*,14(5), S.471-481

Mennigen, R., Kusche, J., Streffer, C., Krakamp, B. (1990). Diamine oxidase activities in the large bowel mucosa of ulcerative colitis patients., in: *Agents Actions*;30(1-2), S.264-266 (abstract)

Müllner, M. (2005). *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik*. 2te Auflage, Springer Verlag Wien, S.63

Ortolani, C., Pastorello, E. (2006). Food allergies and food intolerances, in: Best practice & research clinical Gastroenterology, Vol.20, no.3, S.467-483

Raithel, M., Matek, M., Baenkler, H., Jorde, W., Hahn E. (1995). Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy, in: Int Arch Allergy Immunol 1995; 108:S.127-133 (abstract)

Raithel, M., Küfner, M., Ulrich, P., Hahn, E.G. (1999). The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies, in: Inflammation Research 48, S.75-76

Reese, I. (2008), Pseudoallergische Reaktionen-Eine aktuelle Standortbestimmung aus Sicht der Diätetik, in: Ernährung 2008-2:S.16-21

Reese, I., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Erdmann, S., Fuchs, T., Kleine-Tebbe, J., Klimek, L., Lepp, U., Henzgen, M., Niggemann, B., Saloga, J., Schäfer, C., Werfel, T., Zuberbier, T., Worm, M. (2011). Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), in: Allergo J.(21(1);S.22-28

Reese, I. (2012). Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei zwei populären, aber sehr unterschiedlichen Nahrungsmittelunverträglichkeiten- Fructosemalabsorption und Histaminintoleranz, in: Therapeutische Umschau 2012;69(4), S.231-237

Schwelberger, H.G. (2009). Histamine intolerance: a metabolic disease?, in: Inflammation Research(2010) 59 (Suppl.2), S.219-221

Spiesz, K. (2011). Histaminintoleranz Der Kopf brummt, die Nase rinnt, in: Journal für Ernährungsmedizin, S.20-23

Töndury, B., Wüthrich, B., Schmid-Grendelmeier, P., Seifert, B; Ballmer-Weber, B.K. (2008). Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die Bestimmung der

Diaminoxidase-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis?, in: *Allergologie*, 31(8):S.350-356

The cochrane collaboration (2013). Evidenzbasierte Medizin. [www.cochrane.de](http://www.cochrane.de)  
URL: <http://www.cochrane.de/ebm>. Stand 25.06.2013

The cochrane collaboration (2013). Literaturbewertung. [www.cochrane.de](http://www.cochrane.de)  
URL: <http://www.cochrane.de/> <http://www.cochrane.de/literaturbewertung>. Stand 25.06.2013

Wantke, F., Götz, M., Jarisch, R. (1993). Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches, in: *Clinical and Experimental Allergy*, Vol.23, S.982-985

Wantke, F., Götz, M., Jarisch, R. (1994). The Red Wine Provocation Test: Intolerance to Histamine as a Model for Food Intolerance., in: *Allergy Proc.* Vol.15, no.1, S.27-32

Wantke, F., Hemmer, W., Haglmüller, T., Götz, M., Jarisch, R. (1996). Histamin in Wine. Bronchoconstriction after a Double-Blind Placebo-Controlled Red Wine Provocation Test, in: *Allergy and Immunology* 1996;110, S.397-400

Wöhrl, S., Hemmer, W., Focke, M., Rappersberger, K., Jarisch, R. (2004). Histamine Intolerance-Like Symptoms in Healthy Volunteers after Oral Provocation with Liquid Histamine, in: *Allergy and Asthma Proc.* Vol.25, no.5, S.305-311

Wüthrich, B. (2009). Kann es an der Nahrung liegen? Nahrungsmittelallergie, Nahrungsmittelintoleranz oder funktionell? Food Allergy, Food Intolerance oder Functional Disorder?, in: *Praxis* 2009;98, S.375-387

Zopf, Y., Baenkler, H., Silbermann, A., Hahn, E., Raithel, M. (2009). The Differential Diagnosis of Food Intolerance, in: *Deutsches Ärzteblatt*, 106(21), S.359-370

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.“

Hamburg, den 26.08.2013

---

Unterschrift