

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**  
**Fakultät Life Sciences**  
**Studiengang Ökotrophologie**

Systematische Literaturrecherche und -auswertung zur Evidenz der Diagnostik  
und Therapie der Histaminintoleranz

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe:** 01.08.2013

**Vorgelegt von:**

Kim-Jana Kraft

Frau Prof. Dr. Silya Ottens

Frau Dipl. oec. troph. Gudrun Biller-Nagel

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>2 Grundlagen und Begriffsklärung .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Biogene Amine .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Histamin.....</b>	<b>8</b>
2.2.1 Funktion .....	9
2.2.2 Synthese und Metabolismus.....	10
<b>3 Pathogenese.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Allergische Reaktionen .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2 Pseudoallergische Reaktionen .....</b>	<b>14</b>
<b>4 Histaminintoleranz .....</b>	<b>14</b>
<b>4.1 Symptome.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2 Diagnostik.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Therapie.....</b>	<b>17</b>
<b>5 Material und Methode .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Studienrecherche .....</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
5.2.1 Tabellarische Darstellung der aktuellen Studienlage.....	26
5.2.1 Detaillierte Darstellung zweier Studien.....	40
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>45</b>
<b>7 Schlussbetrachtung und Ausblick.....</b>	<b>51</b>
<b>Zusammenfassung und Abstract.....</b>	<b>53</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>XIII</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: STRUKTURFORMEL HISTAMIN .....	8
ABBILDUNG 2: BIOSYNTHESE UND METABOLISMUS VON HISTAMIN .....	10
ABBILDUNG 3: EINTEILUNG DER UNVERTRÄGLICHKEITEN AUF LEBENSMITTEL.....	12
ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT ÜBER HISTAMIN VERMITTELTE SYMPTOME.....	15
ABBILDUNG 5: EVIDENZKLASSEN .....	19

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: ÜBERSICHTSTABELLE ÜBER DIE GEFUNDENEN STUDIEN .....	27
--	----

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Atopic eczema
BoNTA	Botulinum toxin type A
B-Zellen	B-Lymphozyten
C	Controll
DAO	Diaminoxidase
ECL-Zellen	Enterochromaffin-ähnliche Zellen
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
EPR	Early phases of allergic reaction
FA	Food allergy
Fcε-Rezeptor	Immunglobulin E-Rezeptor
Fcε-RI	Hochaffiner Immunglobulin E-Rezeptor
G-Zellen	Gastrin produzierende Zellen
G-Protein	Guaninnucleotide-bindendes Protein
H	Histamin
H <sub>1</sub>	Histamin H <sub>1</sub> -Rezeptor
H <sub>2</sub>	Histamin H <sub>2</sub> -Rezeptor
H <sub>3</sub>	Histamin H <sub>3</sub> -Rezeptor
H <sub>4</sub>	Histamin H <sub>4</sub> -Rezeptor
HIT	Histamininoleranz
HNMT	Histamin-N-Methyltransferase
Hrsg.	Herausgeber
IgE	Immunglobulin E
IL-13	Interleukin-13
IL-4	Interleukin-4
L	Liter
LPR	Late phases of allergic reaction
mg	Milligramm
µm	Mikrometer
n	Number
ng	Nanogramm

RCT	Randomized Controlled Trail
S	Signifikanz
S1	State of the art 1
S3	State of the art 3
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T <sub>H</sub> 2	T-Zellen
THDC	Total H degradation capacity

# 1 Einleitung

Das Thema „Histaminintoleranz“ stößt seit einigen Jahren in der Öffentlichkeit auf großes Interesse (Reese et al., 2012, S. 22). Im Jahr 2012 wurde eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) veröffentlicht. Die Leitlinie auf der Entwicklungsstufe S1 fasst die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Histaminintoleranz zusammen. Die niedrige Entwicklungsstufe der Leitlinie zeigt, dass die Anzahl der wissenschaftlich fundierten Erkenntnisse nicht das große Interesse der Öffentlichkeit widerspiegelt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die im Folgenden aufgestellten Hypothesen an Hand einer detaillierten Studienrecherche zu untersuchen, um wissenschaftlich fundierte Aussagen für die Praxis treffen zu können.

## 1. Hypothese

**Einige Patienten zeigen nach dem Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel klinisch objektivierbare Symptome.**

## 2. Hypothese

**Mittels Bestimmung der Aktivität des Enzyms Diaminoxidase im Serum lässt sich eine Unverträglichkeit auf Histamin nachweisen.**

Zu Beginn werden die für das Verständnis dieser Arbeit relevanten biochemischen und medizinischen Grundlagen erläutert. Im Anschluss erfolgt eine Darstellung der Pathogenese von Unverträglichkeitsreaktionen auf Lebensmittel mit dem Schwerpunkt auf allergische und pseudoallergische Reaktionen. Im vierten Kapitel wird die Histaminintoleranz im Speziellen detailliert dargestellt, um die im Kapitel drei erläuterten Vorgänge zu präzisieren. Im späteren Teil dieser Arbeit folgt eine transparente und detaillierte Studienrecherche in der Datenbank „PubMed“ mit dem Ziel, die zu Beginn aufgestellten Hypothesen auf ihre Evidenz zu überprüfen.

Limitationsmechanismen im Advanced-Modus stellen sicher, dass die gefundenen Studien aussagekräftige Erkenntnisse liefern und dass eine kritische und wissenschaftlich fundierte Auseinandersetzung mit dem Thema „Histaminintoleranz“ möglich ist.

## **2 Grundlagen und Begriffsklärung**

Die Thematik „Histaminintoleranz“ umfasst ein komplexes fachliches Gebiet mit vielerlei biochemischen und medizinischen Aspekten. Um die Komplexität verständlich darzustellen und im späteren Teil dieser Arbeit eine transparente Literaturrecherche zu gewährleisten, werden in diesem Abschnitt die biochemischen und medizinischen Grundlagen erläutert.

### **2.1 Biogene Amine**

Biogene Amine bilden eine Gruppe chemischer Basen, die durch Decarboxylierung aus Aminosäuren entstehen (Habermehl et al., 2008, S. 143).

Sie fungieren als Geschmacks- und Aromastoffe sowie als Hormone (Wüthrich, 2009, S. 29). Neben den Bestandteilen von Coenzymen oder Lipiden sind die Derivate einiger biogener Amine, wie zum Beispiel von Histamin, Acetylcholin, Serotonin und Tryptamin, in dem Nervensystem von Mensch und Tier als Neurotransmitter beteiligt (Habermehl et al., 2008, S. 143).

Die Synthese biogener Amine erfolgt bei Menschen und höheren Tieren neben der intra- und extrazellulären Bildung in Geweben auch intestinal im Darm, wo diese durch Darmbakterien unter anderem zu Putrescin abgebaut werden (Habermehl et al., 2008, S. 151).

Biogene Amine finden sich in einer Vielzahl von Lebensmitteln und industriell hergestellten Produkten. Der Gehalt an biogenen Aminen in Lebensmitteln kann aufgrund unterschiedlicher Produktionsprozesse und der natürlichen Schwankungen nicht exakt benannt werden (Reese et al., 2012, S. 26).

Bei der Verarbeitung bestimmter Lebensmittel wie zum Beispiel Milch-, Fleisch- und Fischprodukten entstehen durch bakterielle Enzyme biogene Amine wie His-

tamin, Tyramin und Spermidin (Habermehl et al., 2008, S. 151). Durch die Aufnahme von einem hohen Anteil biogener Amine durch die erläuterten Lebensmittel kann es zu bakteriellen Vergiftungen (Intoxikationen) kommen. Charakteristisch für die Hervorrufung dieser ist ein übermäßiger Verzehr der biogenen Amine Tyramin und Histamin (Habermehl et al., 2008, S. 152). Die Intoxikationen entstehen oftmals nach dem Verzehr verdorbener Lebensmittel, vorrangig bei der Aufnahme bestimmter Fischarten wie Makrele, Thunfisch oder Sardinen (Reese et al., 2012, S. 23). Bei Verunreinigung durch Bakterien und falscher Lagerung wird das in dem Gewebe der Fische gespeicherte Histidin zu Histamin decarboxyliert. Nach dem Verzehr des falsch gelagerten Fisches kann es nach 10-75 Minuten zu einer Intoxikation mit Symptomen, ähnlich einer pseudoallergischen Reaktion, kommen. Eine Histaminvergiftung durch die Aufnahme von ungünstig gelagertem Fisch wird auch als "scombroid poisoning" („Makrelenvergiftung“) bezeichnet (Eis, 2006, S. 769). Zum besseren Verständnis der Ursachen dieser Vergiftung wird im Folgenden auf das biogene Amin Histamin näher eingegangen.

## 2.2 Histamin

Histamin (Abbildung 1) gehört zur Gruppe der biogenen Amine und wurde 1907 von dem Nobelpreisträger Henry Dale (1875-1968) und seinem Mitarbeiter George Barger isoliert (Tansey, 2003, S. 455-461).

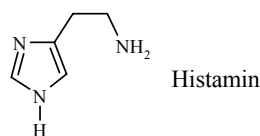


Abbildung 1: Strukturformel Histamin  
Quelle: Habermehl et al., 2008, S. 143.

Das nächste Unterkapitel beschäftigt sich zu Beginn mit der Funktion des Histamins. Im Anschluss werden die Synthese und der Metabolismus näher betrachtet.



### 2.2.1 Funktion

Organe wie die Haut, die Lunge und der Gastrointestinaltrakt weisen große Histaminkonzentrationen auf (Beubler, 2011, S. 45). Dabei wird Histamin in synaptischen Vesikeln oder Granula intrazellulär vorrangig in Basophilen, Mastzellen, Thrombozyten und einigen Neuronen gespeichert (Reese et al., 2012, S. 23; Böhm, 2012, S. 133).

Im zentralen Nervensystem findet sich Histamin neben Leukozyten und Mastzellen vor allem in histaminergen Nervenzellen, welche vorrangig in dem tuberomamillären Kern des posterioren Hypothalamus lokalisiert sind (Böhm, 2012, S. 133). In der Fachliteratur wird eine Vielzahl von Prozessen des Hypothalamus beschrieben, an denen Histamin als Neurotransmitter beteiligt ist. Neben der Ausschüttung von hypophysären Hormonen, der Regulation der Körpertemperatur und des Schlaf-Wach-Zyklus spielt Histamin eine zentrale Rolle bei Lernprozessen (Böhm, 2012, S. 133). Zusätzlich zu den bereits geschilderten Funktionen des Histamins im zentralen Nervensystem wirkt Histamin als ein Mediator bei anderen Stoffwechselprozessen im Körper. Neben IgE-abhängigen und IgE-unabhängigen Reaktionen (Reese et al., 2012, S. 23) fungiert Histamin als einer der zentralen Mediatoren in der Stimulation der Magensäuresekretion (Prinz, 2012, S. 140-142; Böhm, 2012, S. 133). In der gastralen Phase erfolgt eine Freisetzung des in den G-Zellen des Antrums gespeicherten Gastrins durch Distension und Peptide. Über die Blutbahn gelangt das Gastrin an die spezifischen Rezeptoren der ECL-Zellen der Magenschleimhautdrüse. In den neuroendokrinen Zellen, welche eine Größe von ungefähr 10 µm aufweisen, ist Histamin gespeichert. Durch die Bindung des Gastrins an die Rezeptoren wird Histamin seziniert, welches über Bindung, bevorzugt an H<sub>2</sub>-Rezeptoren der Parietalzellen, eine Stimulation der Magensäure hervorruft (Prinz, 2012, S. 141-142). Ergänzend zu den bereits erläuterten Stoffwechselprozessen wirkt Histamin bei der Vasodilatation und im Uterus, Darm und der Bronchien an der Kontraktion der glatten Muskelatur mit (Böhm, 2012, S. 133). Histamin wird als der Verursacher vielfältiger Symptome wie Flush und Tachykardie diskutiert (Böhm, 2012, S. 133). In dem Abschnitt 4.1 wird auf die Symptome ausführlicher eingegangen.

## 2.2.2 Synthese und Metabolismus

Die Bildung des Histamins erfolgt mit Hilfe des Enzyms Histidindecaboxylase in einer endogenen Synthese aus der Aminosäure L-Histidin (Reese et al., 2012, S. 23; Böhm, 2012, S. 133). Der Metabolismus des Histamins erfolgt mit Hilfe der Enzyme Diaminoxidase und Histamin-N-Methyltransferase auf zwei unterschiedlichen Wegen, wie in Abbildung 2 dargestellt (Reese et al., 2012, S. 23).

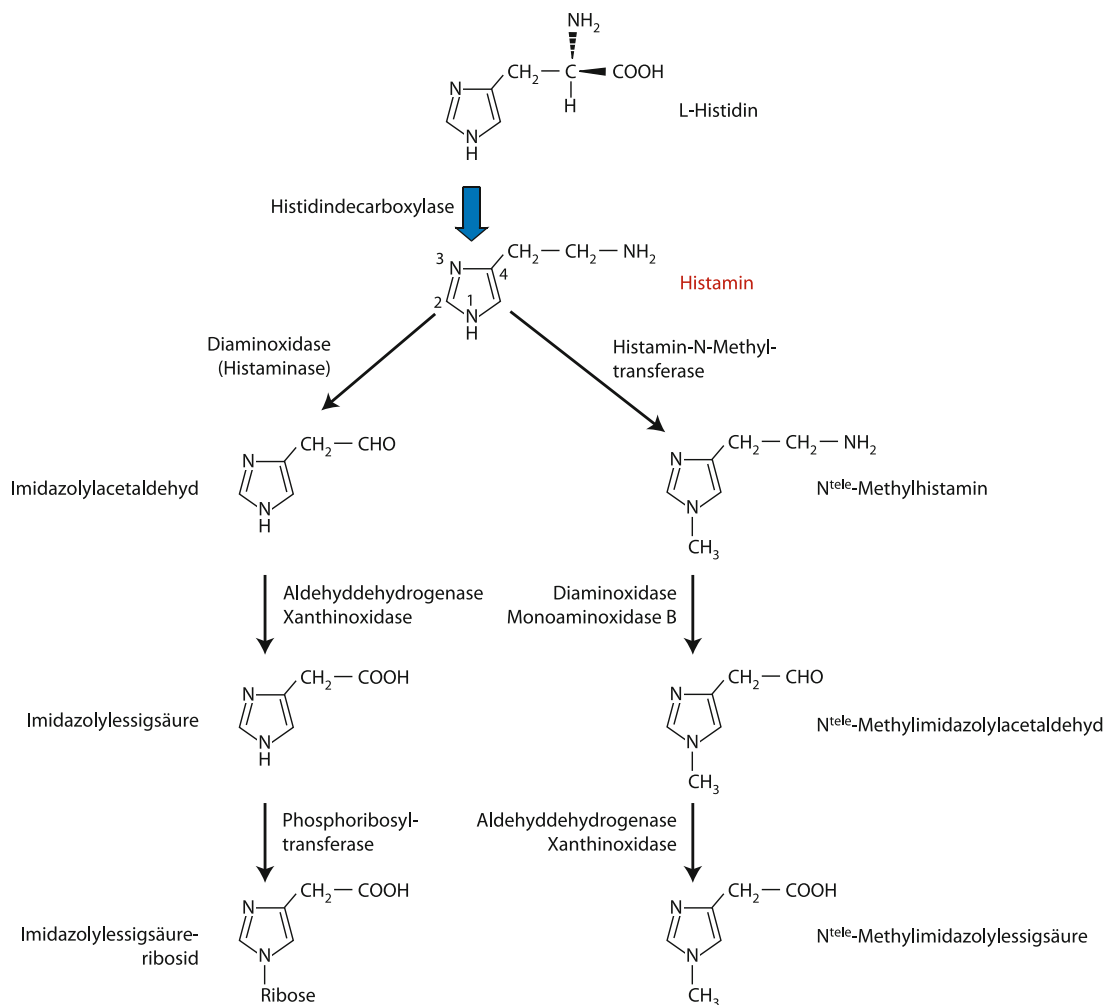


Abbildung 2: Biosynthese und Metabolismus von Histamin

Quelle: Böhm, 2012, S. 134.

Der Metabolismus des exogen aufgenommenen Histamins geschieht extrazellulär und oxidativ durch das Enzym Diaminoxidase zu Imidazolylacetaldehyd. Im letzten Schritt wird, über eine Umwandlung durch die Aldehyddehydrogenase zur Imidazolyllessigsäure, eine Koppelung durch die Phosphoribosyltransferase an die

Ribose hervorgerufen (Böhm, 2012, S. 133-134). Das an dem Metabolismus des Histamins beteiligte Enzym Diaminoxidase wird in Folge dessen in die Zelle resorbiert und dort in Vesikeln gespeichert (Schwelberger, 2010, S. 220). Das zytosolische Enzym Histamin-N-Methyltransferase ist in den intestinalen Epithelzellen gespeichert. Das Histamin wird durch spezifische Rezeptoren oder Transporter in den intrazellulären Raum der Zelle resorbiert, wo es durch die Histamin-N-Methyltransferase mittels Ringmethylierung zu N-Methylhistamin inaktiviert wird (Schwelberger, 2010, S. 220). An diese Ringmethylierung schließt sich im ersten Schritt eine Umwandlung durch Monoaminoxidasen zu N-Methylimidazolylacetaldehyd und im Anschluss mit Hilfe einer Aldehyddehydrogenase zu N-Methylimidazolelessigsäure an (Böhm, 2012, S. 133-134).

### **3 Pathogenese**

Nach der Funktionsbeschreibung sowie der Darstellung der Synthese und des Metabolismus von Histamin, widmet sich das folgende Kapitel der Pathogenese von Lebensmittelunverträglichkeiten. Dabei werden die Unterschiede von allergischen und pseudoallergischen Reaktionen veranschaulicht. Um zu Beginn dieses Kapitels eine Orientierung bieten zu können sind die Unterklassen von Lebensmittelunverträglichkeiten in der Abbildung 3 dargestellt.

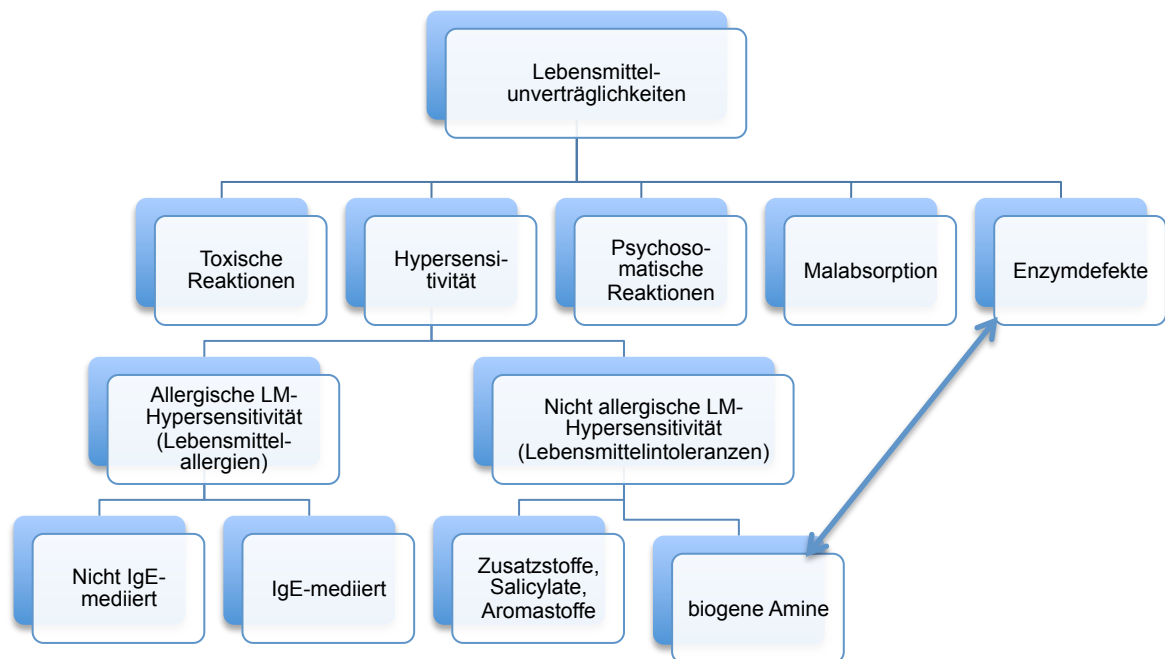


Abbildung 3: Einteilung der Unverträglichkeiten auf Lebensmittel

Quelle: In Anlehnung an Reese, 2008, S. 16.

In der Diskussion um die Histaminintoleranz werden allergische und pseudoallergische Reaktionen, die vorwiegend die Typ-1-Allergie betreffen, thematisiert. Aus diesem Grund wird im folgenden Kapitel der Fokus auf die Typ-1-Allergie gelegt. Es ist bis dato noch nicht abschließend geklärt, ob Unverträglichkeitsreaktionen, die nach der Aufnahme einer Kost mit einem hohen Gehalt an biogenen Aminen auftreten, den pseudoallergischen Reaktionen zuzuordnen sind. Möglicherweise könnte die Ursache für die Unverträglichkeit auch in einem Mangel an der Diaminoxidase liegen, wodurch der Abbau der aufgenommenen biogenen Amine, insbesondere des Histamins, gestört sein könnte. Wenn dem so wäre, könnte ein Enzymdefekt als Ursache der beobachteten Unverträglichkeitsreaktion diskutiert werden (Reese, 2008, S. 16-17).

### 3.1 Allergische Reaktionen

Histamin ist als Mediator an allergischen Reaktionen im Körper beteiligt. Um die Ursache der zu Beginn dieses Kapitels beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen untersuchen zu können, werden in diesem Unterkapitel die generellen Funktionen des Histamins bei allergischen Reaktion erläutert.

Bei einer allergischen Reaktion erfolgt die Freisetzung des Histamins in periphere Gewebe durch die Aktivierung von Mastzellen. Dieser Vorgang ist bei der Typ-1-Allergie zu beobachten (Böhm, 2012, S. 133). Dabei wird zwischen verschiedenen Phasen unterschieden.

In der Sensibilisierungsphase werden durch das Eindringen von Allergenen B-Zellen durch  $T_H2$ , vermittelt über IL-13 und IL-4, stimuliert. Diese Stimulation ruft einen Klassenwechsel der Immunglobuline mit anschließender IgE-Produktion hervor (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 186).

IgE benötigen im Gegensatz zu anderen Immunglobulinen keinen Immunkomplex, sondern können frei an dem spezifischen  $Fc\epsilon$ -Rezeptor binden, der sich auf Mastzellen befindet. Die Sensibilisierungsphase weist in der Regel keine Symptome auf (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 186).

Histamin stellt bei einer allergischen Reaktion des Soforttyps einen wichtigen Mediator dar. Gespeichert in der Granula der Mastzellen wird es bei der zweiten Phase der Allergie, nach der Bindung von einem Allergen an den spezifischen  $Fc\epsilon$ -Rezeptor durch Degranulierung, ausgeschüttet. Die Symptome der Typ-1-Allergie treten aufgrund der sofortigen Bereitstellung der Mediatoren bereits wenige Sekunden nach dem Antigen-Antikörper-Kontakt auf (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 186). Dabei bindet nach der Ausschüttung aus der Mastzelle das Histamin an spezifischen metabotropen Rezeptoren (Böhm, 2012, S. 134). Bekannt sind die vier Rezeptoren  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  und  $H_4$ . Durch die Bindung an die Rezeptoren - vorrangig  $H_1$  und  $H_2$  - werden, laut Rosen et al., unterschiedliche Reaktionen wie die Kontraktion der glatten Muskulatur und die Erhöhung der vaskulären Permeabilität hervorgerufen (Rosen, Intenberg, Friedmann, 2013, S. 58).

Als eine beschriebene Folge der Bindung des Histamins an den spezifischen  $H_1$ -Rezeptor von Endothelzellen kommt es zu einer Retraktion der Endothelzelle. Im Anschluss wird eine erhöhte Permeabilität der Gefäße und eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid beschrieben (Böhm, 2012, S. 134). Dabei kommt es zur Vasodilatation, wodurch das Eindringen von Flüssigkeit in das periphere Gewebe und das Entstehen von Erythemen ermöglicht wird. Bedingt durch die gesteigerte vaskuläre Permeabilität und die gehemmte Blutgerinnung wird die Möglichkeit einer Entstehung der Urtikaria erwähnt (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 187).

Symptome wie Schmerz, Juckreiz und Niesen können möglicherweise durch die

Interaktion von Histamin mit spezifischen Rezeptoren von Nervenzellen hervorgerufen werden (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 186).

### **3.2 Pseudoallergische Reaktionen**

Im Gegensatz zu allergischen Reaktionen, verläuft der Pathomechanismus von pseudoallergischen Reaktionen IgE-unabhängig. Eine Sensibilisierungsphase findet bei der pseudoallergischen Reaktion nicht statt. Die beschriebenen Symptome weisen in den meisten Fällen eine Ähnlichkeit zu den Symptomen einer allergischen Reaktion auf. Eine hohe Dosisabhängigkeit ist für pseudoallergische Reaktionen charakteristisch. Ergänzend treten die beschriebenen Symptome im Gegensatz zu denen der Typ-1-Allergie nicht innerhalb von Sekunden beziehungsweise Minuten, sondern mit einiger Verzögerung auf (Reese, 2008, S. 16-17).

## **4 Histaminintoleranz**

Nach dieser generellen Einführung in die Thematik widmet sich das folgende Kapitel der Histaminintoleranz im Speziellen. Dabei werden verschiedene Ursachen für deren Entstehung und die damit beschriebenen Symptome diskutiert.

Eine Ursache für das Auftreten der Histaminintoleranz könnte eine verstärkte exogene Histaminaufnahme durch den Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel bei einer gleichzeitig niedrigen Abbaurate des Histamins durch eine unzureichende Konzentration beziehungsweise Aktivität der beteiligten Enzyme sein (Maintz, Novak, 2007, S. 1185-1188). Nach ihrer Aufnahme werden bei Betroffenen unspezifische Symptome beobachtet (Schwelberger, 2010, S. 219). Da diese eine hohe Ähnlichkeit zu denen einer Allergie aufweisen, wird die Histaminintoleranz den pseudoallergischen Reaktionen zugeordnet (Wüthrich, 2009, S. 29). Die Ursache für die Entstehung der Symptome ist noch nicht eindeutig geklärt. Neben einer verringerten Aktivität der abbauenden Enzyme könne die Abbaurate laut Maintz und Novak auch durch Medikamente negativ beeinflusst werden (Maintz,

Novak, 2007, S. 1185). Neben diesem möglicherweise limitierenden Faktor steht die Auswirkung von Alkohol auf den Abbau des exogen zugeführten Histamins in der Diskussion. Demnach soll Alkohol die Abbaurrate des Histamins durch eine Hemmung der Aktivität des Enzyms Diaminoxidase verzögernd beeinflussen (Reese, 2008, S.17).

Die folgenden Unterkapitel widmen sich den Symptomen, der Diagnostik sowie der Therapie der Histaminintoleranz.

### 4.1 Symptome

Bei den in der Literatur angegebenen Symptomen der Histaminintoleranz handelt es sich um ein Konstrukt unterschiedlicher und meist unspezifischer Symptome (Abbildung 4).

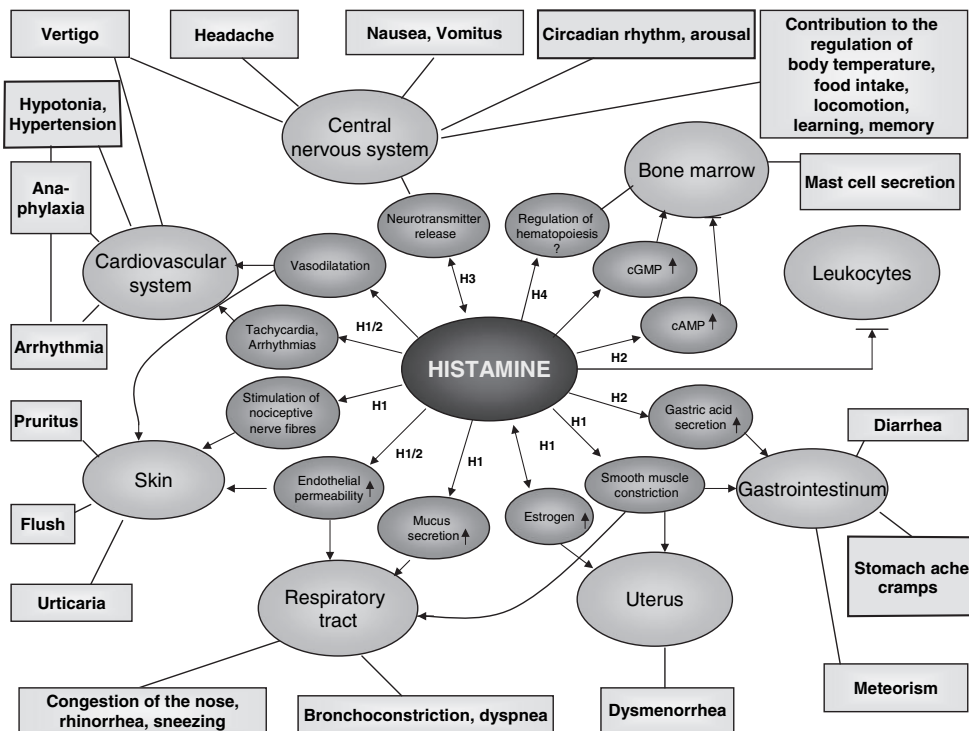


Abbildung 4: Übersicht über Histamin vermittelte Symptome

Quelle: Maintz, Novak, 2007, S. 1186.

Neben Flatulenz werden Diarrhoe, Schmerzen im Abdomen, Rötungen und Juckreiz angegeben. In einigen Fällen werden Symptome aus dem kardiovaskulären Bereich wie beispielsweise Blutdruckabfall beschrieben (Wöhrl et al., 2004, S. 305-311). Darüber hinaus gibt es Vermutungen, dass auch psychosomatische Aspekte eine Rolle spielen (Komericki et al., 2011, S. 19).

## **4.2 Diagnostik**

Die Diagnostik der Histaminintoleranz wird in der wissenschaftlichen Literatur umfassend diskutiert. Bis dato fußt die Diagnostik anstatt auf einer systematischen Analyse lediglich auf der subjektiven Symptomwahrnehmung durch die Patienten (Schwelberger, 2009, S. 51).

Neben der Beobachtung auftretender Symptome dient die Bestimmung der Aktivität der Diaminoxidase im Serum in der Praxis und in vielen wissenschaftlichen Studien als ein möglicher Parameter für die Diagnostik (Reese et al., 2012, S. 23). Die Messung des Methylhistamins im Urin wird von Reese et al. in der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) kritisch hinterfragt da dessen Konzentration von der Proteinmenge der Nahrung beeinflusst wird und eine Auslassdiät keine Effektivität verspricht (Reese et al., 2012, S. 24). Als ein weiteres mögliches diagnostisches Mittel steht die Bestimmung der Aktivität histaminabbauender Enzyme in der Dünndarmschleimhaut zur Diskussion. Die Dünndarmschleimhaut wird als das wichtigste Organ beim Abbau von Histamin beschrieben, sofern dieses durch den Verzehr von Lebensmitteln exogen aufgenommen wurde (Reese et al., 2012, S. 24).

Als weiteres diagnostisches Mittel wird die Anwendung so genannter Provokationstests diskutiert. Ziel ist es, nach einer oralen Provokation mit Histamin objektivieren zu können, ob eine Histaminintoleranz vorliegt oder nicht.



### 4.3 Therapie

Für die Therapie einer möglichen Unverträglichkeit gegenüber per os aufgenommenen Histamin gibt es gemäß den Verfassern der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ bis dato keine aussagekräftigen Ergebnisse von Studien mit einem geeigneten Studiendesign (Reese et al., 2012, S. 27.)

Dennoch weisen die Verfasser darauf hin, dass die Behandlung einiger Symptome mit Hilfe des Einsatzes von Antihistaminika über einen definierten Zeitraum möglicherweise sinnvoll sein könnte (Reese et al., 2012, S. 27). Ein auftretendes Symptom ist möglicherweise die Urtikaria. In den „S3-Leitlinien Urtikaria Teil 2- Therapie der Urtikaria“ werden Antihistaminika als eine effektive Behandlungsmethode für jene Symptome der Urtikaria beschrieben, die durch die Wirkung von Histamin an Nerven, also sensorisch, und Endothelzellen hervorgerufen werden (Zuberbier et al., 2012, S. 192).

Die Antihistaminika bewirken eine Blockade des H<sub>1</sub>-Rezeptors (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 197) und zielen auf eine Wirkungsreduktion von Mastzellmediatoren an den Zielorganen ab (Zuberbier et al., 2012, S. 192). In der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria wird, aufgrund des bei dieser Form der Urtikaria in einem ausgeprägten Maß zellulär vorliegenden Entzündungsinfiltrates, eine kurze Gabe von Steroiden empfohlen, da eine Gabe von Antihistaminika keine Wirkung zeigt (Zuberbier et al., 2012, S. 192).

Bei den Antihistaminika wird zwischen der älteren und der jüngeren Generation unterschieden. Die Generation der älteren Antihistaminika weist lediglich eine antipruritische Wirkung von vier bis sechs Stunden auf, während die zentralnervösen und anticholinergischen Effekte oftmals länger als zwölf Stunden anhalten (Zuberbier et al., 2012, S. 192-193). Zu diesen älteren Antihistaminika gehören zum Beispiel *Doxylamin* und *Diphenhydramin* (Beubler, 2011, S. 46). Die jüngere Generation der Antihistaminika wirkt nicht anticholinergisch (Zuberbier et al., 2012, S. 193). Hierzu gehören unter anderem H<sub>2</sub>-Antihistaminika, welche früher als Medikamente bei einer gestörten Magensäureregulation eingesetzt wurden (Beubler, 2011, S. 47).

Bei der Therapie von Symptomen, welche möglicherweise durch exogen zugeführtes Histamin hervorgerufen werden, stehen darüberhinaus als zweites

Auslassdiäten beziehungsweise eine pseudoallergenarme Ernährung in der Diskussion. Dabei werden histaminenthaltende Lebensmittel aus der Ernährung ausgeschlossen. Ergänzend werden so genannte „Histaminliberatoren“ diskutiert. Neben Lebensmitteln wie Zitrusfrüchten, Erdbeeren oder Bananen zählt Wüthrich auch physische und psychische Äußerungen wie Stress und Angst zu den Histaminliberatoren. Als Reaktion auf die Histaminliberatoren beschreibt er eine als unspezifisch anzusehende Histaminfreisetzung aus Basophilen und Mastzellen (Wüthrich, 2009, S. 31). Zur Auswirkung von Histaminliberatoren auf die Entstehung von Unverträglichkeitsreaktionen gibt es bis dato noch keine wissenschaftlichen Erkenntnisse (Reese et al., 2012, S. 26).

## **5 Material und Methode**

Die vorangegangenen Kapitel beschäftigten sich mit einer allgemeinen Betrachtung der biochemischen und medizinischen Grundlagen einer Histaminintoleranz. Das folgende Kapitel stellt aktuelle wissenschaftliche Studien zur Evidenz der Therapie und Diagnostik der Histaminintoleranz vor und untersucht einige näher. Um die Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Erhebung zu gewährleisten wird im ersten Teil dieses Kapitels das Vorgehen bei der Studienrecherche detailliert dargestellt, anschließend werden die Ergebnisse der Recherche in einer Übersichtstabelle zusammengefasst und zwei Studien exemplarisch dargestellt und diskutiert.

### **5.1 Studienrecherche**

Die Recherche erfolgte vorrangig in der medizinischen Datenbank „PubMed“, in der wissenschaftliche Studien von mehr als 5600 biomedizinischen und internationalen Wissenschaftsjournalen veröffentlicht werden (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, 2013). Vor der Veröffentlichung werden die Studien mit Hilfe eines „peer-reviews“ durch andere Fachleute des gleichen wissenschaftlichen Bereiches hinsichtlich der Validität anonym bewertet (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, 2012). Durch diese

Vorgehensweise wurden die in der Datenbank „PubMed“ veröffentlichten Studien bereits einer ersten wissenschaftlichen Bewertung unterzogen und es ist weitgehend sichergestellt, dass Studien von geringer wissenschaftlicher Qualität von der Suche ausgeschlossen werden. Um veröffentlichte Studien mit einem unzureichenden Studiendesign aus der Arbeit auszuschließen, wurden die gefundenen Studien mit Hilfe der Evidenzklassen (Abbildung 5) einer weiteren Qualitätsbewertung unterzogen.

Klasse		Anforderungen an die Studien
I	la	Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse)
	lb	Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie
II	Ila	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	Ilb	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

Abbildung 5: Evidenzklassen

Quelle: Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V., 2007.

Bei der Recherche wurde systematisch vorgegangen. In einem ersten Schritt wurde eine Suche mit dem Suchbegriff (“key word”) “histamine“ durchgeführt. Das Ergebnis dieser Studiensuche wurde unter Verwendung von Filtern eingeschränkt. Zum einen wurden lediglich Arbeiten zu einer Erkrankung bei Menschen berücksichtigt, welche mittels randomisiert kontrollierter Studien oder Metaanalysen erfasst wurden. Dabei wurden zuerst Arbeiten der letzten fünf Jahre berücksichtigt. Diese Beschränkung wurde in einem zweiten Schritt auf Arbeiten seit 2006 und abschließend auf zehn Jahre ausgeweitet. Die auf diese Weise gefundenen wissenschaftlichen Studien können mit den Evidenzklassen Ia bis IIa

bewertet werden und bieten eine gesicherte Datenlage sowie verlässliche Ergebnisse. Bei dem Suchbegriff "histamine" ergab die Studienrecherche 80.164 Treffer (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.a, Stand 13.07.2013). Durch die anschließende Limitation reduzierte sich die Anzahl der zuvor gefundenen Studien auf 336 Treffer.

	1. Recherche	Treffer
Suchbegriff	"histamine"	80.163
1. Limitation	"humans"	37.214
2. Limitation	"5 years"	3.613
3. Limitation	"Meta-Analysis" and "Randomized Controlled Trail"	336
(US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.a, Stand 13.07.2013)		

Die Studie dieser Arbeiten ergab mehrere thematische Schwerpunkte, die in einem Zusammenhang mit der Thematik „Histaminintoleranz“ stehen. Diese konnten in vierzehn Kategorien gebündelt werden. Für jede dieser Kategorien wurden erneute Recherchen mit dem Fokus auf die in Kapitel 1 aufgestellten Hypothesen vorgenommen. Diese Recherchen werden im Folgenden detailliert dargestellt. Gefundene Studien wurden auf ihre Evidenz untersucht und gegebenenfalls in die Auswertung inkludiert.

	2. Recherche	Treffer
Suchbegriff	"histamine and histamine intolerance"	201
1. Limitation	"humans"	174
2. Limitation	"5 years"	27
3. Limitation	"Meta-Analysis" und "Randomized Controlled Trail"	3
Davon geeignet:		
Komericki et al., 2011; Schwelberger, 2010		
(US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.b, Stand 13.07.2013)		

	3. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“serum diamine oxidase activity”	267
1. Limitation	“custom range from 2006/01/01 to 2013/12/31“	70
Davon geeignet: Maintz et al., 2006; Maintz et al., 2011; Mušič et al., 2013 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.c, Stand 13.07.2013)		
	4. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“histamine intolerance and symptoms”	131
1. Limitation	“humans”	117
2. Limitation	“5 years”	22
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	3
Davon geeignet: Komericki et al., 2011; Schwelberger, 2010 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.d, Stand 13.07.2013)		
	5. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“histamine and migraine”	342
1. Limitation	“humans”	256
2. Limitation	“5 years”	21
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	3
Davon geeignet: Millán-Guerrero et al., 2009 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.e, Stand 13.07.2013)		

	6. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“histamine and provocation test”	1.192
1. Limitation	“humans”	1.153
2. Limitation	“custom range from 2006/01/01 to 2013/12/31”	121
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	39
Davon geeignet:		
Church, 2011; Komericki et al., 2011 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.f, Stand 13.07.2013)		
	7. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“histamine intolerance therapy”	108
1. Limitation	“humans”	100
2. Limitation	“5 years”	18
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	3
Davon geeignet:		
Schwelberger, 2010; Komericki et al., 2011 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.g, Stand 13.07.2013)		
	8. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“histamine intolerance and clinical symptoms”	64
1. Limitation	“humans”	59
2. Limitation	“5 years”	10
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	1
Davon geeignet:		
Schwelberger, 2010 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.h, Stand 13.07.2013)		

	9. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“diamine oxidase activity and histamine”	264
1. Limitation	“humans”	101
2. Limitation	“5 years”	5
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	0
4. Limitation	Entfernung der Limitation “5 years”	2
<hr/>		
	Davon geeignet: Wantke et al., 1996; Leonardi et al., 1996 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.i, Stand 13.07.2013)	
	10. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“diamine oxidase histamine”	722
1. Limitation	“humans”	305
2. Limitation	“5 years”	20
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	8
4. Limitation	Entfernung der Limitation “5 years”	
5. Limitation	Einfügen der Limitation “10 years”	2
<hr/>		
	Davon geeignet: Komericki et al., 2011; Wöhrl et al., 2004 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.j, Stand 13.07.2013)	

	11. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“antihistamines urticaria”	2.098
1. Limitation	“humans”	1.904
2. Limitation	“5 years”	356
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	36
<hr/>		
	Davon geeignet: Maurer et al., 2013; Hong et al., 2010; Saini et al., 2011; Zuberbier, 2010; Church, 2011; Kamei et al., 2012 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.k, Stand 13.07.2013)	
	12. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“gut diamine oxidase activity”	55
1. Limitation	“humans”	19
2. Limitation	“5 years”	2
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	0
4. Limitation	Entfernung der Limitationen “5 years”, “Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	19
5. Limitation	“10 years”	4
6. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	0
7. Limitation	Entfernung der Limitation “10 years”	1
<hr/>		
	Davon geeignet: Raithel et al., 1998 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.I, Stand 13.07.2013)	



	13. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“antihistamines and therapeutic doses”	2.517
1. Limitation	“humans”	1.836
2. Limitation	“5 years”	163
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	44
Davon geeignet:		
Maurer et al., 2013; Kamei et al., 2012 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.m, Stand 13.07.2013)		
	14. Recherche	Treffer
Suchbegriff	“histamine and urticaria”	2.527
1. Limitation	“humans”	2.319
2. Limitation	“5 years”	333
3. Limitation	“Meta-Analysis” und “Randomized Controlled Trail”	32
Davon geeignet:		
Saini et al., 2011; Kamei et al., 2012; Church, 2011; Hong et al., 2010; Zuberbier, 2010 (US National Library of Medicine; National Institutes of Health, o.J.n, Stand 13.07.2013)		

Neben dem Recherchevorgang in der medizinischen Datenbank „PubMed“ wurden die in der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) aufgeführten Studien hinsichtlich ihrer Evidenz untersucht. Auf diese Weise gefundene und geeignete RCT-Studien und Metaanalysen wurden in die Auswertung inkludiert. Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien aus den Quellenverzeichnissen anderer Studien, die sich nach genauerer Analyse als sinnvoll erwiesen und eine Studie, die in der Fachzeitschrift „Der Ophthalmologe“ (Struck et al., 1998, S. 241-246) gefunden wurde.

## **5.2 Ergebnisse**

Vor dem Einsatz der Limitationsmechanismen war eine große Bandbreite sich mit dem Thema „Histaminintoleranz“ auseinandersetzen Studien zu finden. Nach Anwendung der verschiedenen Limitationseingaben reduzierte sich die Anzahl brauchbarer Studien signifikant. Die verbliebenen Studien liefern Erkenntnisse zur Histaminintoleranz sowie benachbarten Themengebieten, mit welchen eine Überprüfung der im Kapitel 1 aufgestellten Hypothesen möglich ist.

### **5.2.1 Tabellarische Darstellung der aktuellen Studienlage**

Um einen umfangreichen Überblick über die gefundenen Studien und deren Ergebnisse zu ermöglichen, sind die gefundenen Studien in einer Übersichtstabelle (Tabelle 1) dargestellt.

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Komericki et al., 2011, S. 15-20	Beeinflusst per oris verabreichte Diaminoxidase das Auftreten von Symptomen und Beschwerden?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Offener Studienteil: Provokation durch 75 mg Histamin</li> <li>Verblindeter Studienteil: <ul style="list-style-type: none"> <li>Provokation mit <ul style="list-style-type: none"> <li>Histamin + DAO</li> <li>DAO ohne Histamin</li> <li>Placebo + Histamin</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Offener Studienteil: 39 der Probanden (n= 56) zeigten eine Reaktion</li> <li>Verblindeter Studienteil: Aufnahme von DAO brachte im Vergleich zum Placebo eine signifikante Reduktion der Beschwerden</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktionszeit zeigte eine große Spannbreite</li> <li>Symptome nicht reproduzierbar</li> <li>Insgesamt schlechte Reproduzierbarkeit</li> </ul>
Schweiberger, 2010, S. 219-221	Resultiert die HIT aus einer unzureichenden Inaktivierungsrate des Histamins und gibt es ein geeignetes Diagnosemittel?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanalyse: systematische Literaturanalyse mit dem Fokus auf therapeutische und diagnostische Aspekte</li> </ul>	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine genaue Diagnostik bis dato vorhanden, weitere Studien müssen folgen</li> </ul>	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnose fußt bis dato auf den subjektiv wahrgenommenen Symptomen durch die Patienten</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Mušić et al., 2013, S. 239-243	Ist die Bestimmung der DAO-Aktivität ein geeignetes Mittel zur Diagnostik einer Histaminintoleranz?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum mit Hilfe von Enzymimmunoassay</li> <li>Patienten (n=20) mit stark reduzierter DAO-Aktivität:</li> <li>histaminfreie Diät (6-12 Monate)</li> <li>erneute Messung der DAO-Aktivität</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Messung der DAO-Aktivität im Serum für Diagnose geeignet</li> <li>Histaminfreie Diät führt zu einem signifikanten Anstieg der DAO-Aktivität im Serum und zu einem Verschwinden der Symptome</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Effektivität einer histaminfreien Diät weist laut Leitlinie keine Evidenz auf</li> <li>Durchführung der Diät nicht exakt beschrieben</li> </ul>
Töndury et al., 2008, S. 350-356 (Quellenverzeichnis von Reese et al., 2012, S. 22-28)	Liefert die Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum aussagekräftige Ergebnisse dar?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Befragung der Probanden bezüglich des Zusammenhangs zwischen Aufnahme von Lebensmitteln und dem Auftreten von Symptomen</li> <li>Messung der DAO-Aktivität im Serum mit Hilfe von ELISA</li> </ul>	+	Die Bestimmung der DAO-Aktivität bietet keinen Hinweis auf das Vorhandensein einer Histaminintoleranz	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Einteilung fußt auf der subjektiven Wahrnehmung der Symptome durch die Probanden</li> <li>Trockenhefe enthält laut Leitlinien kein Histamin (Reese et al., 2012, S. 26)</li> </ul>

<b>Autoren</b>	<b>Problem</b>	<b>Intervention</b>	<b>C</b>	<b>Output</b>	<b>S</b>	<b>Kritik</b>
Wantke et al., 1996, S. 397-400	Provoziert Histamin in Wein bronchiale Symptome?	Provokationstest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichung von 3700 Mikrogramm Histamin/L</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung der Hauttemperatur, Lungenfunktion, Pulsrate, Histaminkonzentration im Plasma</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinflussung der Lungenfunktion, Keuchen und Husten wurden beobachtet</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration des Histamin im Plasma stieg an (10 bis 20 Minuten nach Provokation)</li> </ul>	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Studienteilnehmeranzahl</li> <li>• Alter der Studie (Aktualität?)</li> </ul>
Giera et al., 2008, S. 73-74 (Quellenverzeichnis von Reese et al., 2012, S. 22-28)	Ensteht die Histaminintoleranz durch eine unzureichende Aktivität der abbauenden Enzyme?	Provokationstest mit 75 mg Histamin, Analyse der Histaminkonzentration im Plasma	+	Kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und Untersuchungsgruppe in Bezug auf die Histaminkonzentration im Plasma. Keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Symptomen und der Histaminkonzentration im Plasma	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einteilung fußt auf der subjektiven Wahrnehmung der Symptome durch die Probanden</li> <li>• Kleine Studienteilnehmeranzahl</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Millán-Guerrero et al., 2009, S. 88-94	Kann Histamin in der Behandlung von Migräne eingesetzt werden?	Sub cutane Histamingabe (zweimal pro Woche 1-10 ng) im Vergleich zu einer Gabe von BoNTA	+	Verabreichung geringer Histaminmengen über einen bestimmten Zeitraum könnte als Therapie bei Migräne eingesetzt werden	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchte Parameter und Ergebnisse werden nicht genau beschrieben</li> <li>Kurzer Interventionszeitraum (4 Wochen)</li> </ul>
Maintz et al., 2011, S. 893-902	Die genaue genetische Ursache für die Histaminintoleranz ist bis dato ungeklärt	Case-control association study <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung der DAO-Aktivität im Serum</li> <li>Identifizierung aller Haplotypen</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genvariationen der DAO besitzen einen großen Einfluss auf die Aktivität und Expression der DAO</li> <li>HIT: Zwischenspiel zwischen umweltbedingten und genetischen Faktoren</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Enzym HNMT wurde nicht untersucht</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Maintz et al., 2006, S. 1106-1112	Ist eine reduzierte DAO-Aktivität und die daraus resultierende Abschwächung des Histaminabbaus die Ursache für die Entstehung von Nahrungsmittelintoleranzen (IgE-unabhängig)?  Wird ein AE durch diese getriggert?	<p>Untersuchung der Symptome von Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit HIT und ohne AE</li> <li>• mit HIT und mit AE</li> <li>• Kontrollgruppe</li> <li>• Untersuchung einer möglichen Korrelation der Symptome mit der DAO-Aktivität</li> <li>• Diagnose mittels ELISA und Messung der DAO-Aktivität im Serum</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit AE stand im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikant reduzierter DAO-Level im Serum in einem Zusammenhang mit dem Auftreten von HIT-Symptomen</li> <li>• Patienten mit AE und mit HIT wiesen im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Histaminkonzentration im Plasma auf</li> <li>• Auslassdiät führte bei Studienteilnehmern mit AE und reduziertem DAO-Level bei einer gleichzeitigen Gabe von Antihistaminika zu einer Verbesserung der Symptome</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inklusion von Probanden mit HIT wurde mit Hilfe einer subjektiven Abfrage von den Symptomen vorgenommen</li> <li>• Vermeidung von so genannten „Histaminliberatoren“ in der Diät (Evidenz?)</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Maintz et al., 2006, S. 1106-1112				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probanden mit AE und reduzierter DAO-Aktivität wiesen eine signifikant höhere Sensitivität gegenüber Lebensmittelallergenen, gastrointestinalen Symptomen und Kopfschmerzen im Vergleich zu Probanden mit AE und normaler DAO-Aktivität auf</li> </ul>		
Wöhrl et al., 2004, S. 305-311	Ruft Histamin, welches in Lebensmitteln in geringer Konzentration vorhanden ist, Symptome hervor?	Randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study Provokationstest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichung von 75 mg Histamin</li> <li>• oder eines Placebos</li> </ul>	+	Eine Histaminmenge von 75 mg rief bei der Hälfte der Probanden, die vor der Studie keine Lebensmittelunverträglichkeit aufwiesen, Symptome hervor. Kein signifikanter Unterschied in den objektiven Parametern, der DAO-Aktivität und der Histaminkonzentration	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur weibliche Probanden</li> <li>• Sehr geringe Studienteilnehmeranzahl (n=10)</li> <li>• Unspezifische Symptome</li> </ul>



Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Raiithel et al., 1998, S. 258-261	Gibt es einen Unterschied in der DAO-Aktivität in der Darm-schleimhaut bei gesunden Personen und Personen mit Nahrungsmittel-allergien?	Diagnose mittels Biopsie und Messung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der DAO-Aktivität mit Hilfe von Putrescine</li> <li>• THDC</li> <li>• der Histaminabbaureate (Messung des Histamingehaltes nach 0 und nach 60 Minuten)</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei FA fand sich eine signifikant reduzierte DAO-Aktivität in der Darmschleimhaut</li> <li>• Bei beiden Gruppen wies das terminale Ileum den höchsten DAO-Gehalt auf</li> <li>• THDC war bei den FA im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert, HNMT kompensiert die fehlende DAO-Aktivität</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Kontrollgruppe</li> <li>• Alter der Studie (Aktualität?)</li> <li>• Die Ursache für die abgeschwächte DAO-Aktivität wurde nicht genannt</li> </ul>
Saini et al., 2011, S. 567-573	Besitzt <i>Omalizumab</i> eine Effektivität in der Behandlung von chronisch idiopathischer Urtikaria?	Sub cutane Verabreichung von <i>Omalizumab</i> in unterschiedlichen Dosierungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 75 mg</li> <li>• 300 mg</li> <li>• 600 mg</li> <li>• Placebogabe</li> </ul>	+	Eine Gabe von <i>Omalizumab</i> in den Dosierungen von 300 mg und 600 mg wirkt in der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria effektiv	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 Probanden verließen die Studie vorzeitig</li> </ul>

<b>Autoren</b>	<b>Problem</b>	<b>Intervention</b>	<b>C</b>	<b>Output</b>	<b>S</b>	<b>Kritik</b>
Maurer et al., 2013, S. 924-935	Wirken H <sub>1</sub> -Antihistaminika in der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria effektiv?	Dreimalige sub cutane Verabreichung von <i>Omalizumab</i> in unterschiedlichen Dosierungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 75, 150 oder 300 mg</li> <li>oder eines Placebos</li> </ul>	+	<i>Omalizumab</i> wirkt effektiv gegen die Anzeichen und Symptome der chronisch idiopathischen Urtikaria	-	Interessant wäre ein direkter Vergleich von H <sub>1</sub> -Antihistaminika zu <i>Omalizumab</i>
Kamei et al., 2012, S. 263-272	Gibt es einen Unterschied in der Effektivität der Behandlung von durch Histamin hervorgerufenen Rötungen und Urtikaria durch die Medikamente <i>Promethazin</i> , <i>Olopatadin</i> und <i>Fexofenadin</i> ?	24 Probanden erhielten entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mg <i>Promethazin</i></li> <li>• 5 mg <i>Olopatadin</i></li> <li>• 60 mg <i>Fexofenadin</i></li> </ul>	+	Relevantes Output: Das Auftreten von Rötungen und die Entstehung der Urtikaria wurde durch alle verabreichten Medikamente signifikant reduziert	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche mg Verabreichung</li> <li>• Durchführung der Studie an gesunden Probanden</li> <li>• Können die gefundenen Outputs auf erkrankte Personen übertragen werden?</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Church, 2011, S. 1107-1112	Wirken die Antihistaminika Cetrizin und Bilastine effektiv bei der Behandlung von der Urtikaria?	Verabreichung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg Cetrizin oder</li> <li>• 20 mg oder 50 mg Bilastine</li> <li>• oder eines Placebos</li> </ul> ----- <ul style="list-style-type: none"> <li>• anschließende Provokation durch 100 mg/ml Histamin</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde eine Effektivität der beiden Antihistaminika gefunden.</li> <li>• Bilastine wies eine schnellere Wirkung auf</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehr kurze Interventionszeit (24 h)</li> <li>• Durchführung der Studie an gesunden Probanden</li> <li>• Übertragung auf erkrankte Personen möglich?</li> </ul>
Hong et al., 2010, e100-e102	Untersuchung der Wirkung von den Antihistaminika Levocetirizin und Desloratadin in der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria	64 Probanden mit chronisch idiopathischer Urtikaria erhielten über sechs Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg Levocetirizin</li> <li>• oder 5 mg Desloratadin</li> </ul>	+	Levocetirizin erwies sich im Vergleich zu Desloratadin als effektiver in der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• drei Probanden verließen die Studie vorzeitig</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Kuefner et al., 2004, S. 31-32 (aus dem Quellenverzeichnis von Maintz und Novak, 2007, S. 1185-1196)	In Studien, die die Decarboxylierung des Histamins in der Darmschleimhaut untersuchen, wurde bis dato der Fokus auf die Diaminoxidase gelegt. Kuefner et al. legen in der Studie den Fokus auf das Enzym Histamine-N-Methyltransferase	<ul style="list-style-type: none"> <li>Von vier Studienteilnehmern wurden Biopsien (n=16) genommen. Die Probanden wiesen eine manifestierte Lebensmittelallergie auf</li> <li>Als Placebo wurden von fünf Probanden ohne Lebensmittelallergie Biopsien genommen (n=26)</li> <li>Untersuchung der Histamin- und Proteinkonzentrationen und der Aktivität der Enzyme HNMT und DAO</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei den Studienteilnehmern mit einer Lebensmittelallergie wurde eine signifikante Reduzierung der HNMT-Aktivität gefunden</li> <li>Die DAO-Aktivität wies eine Abschwächung auf (ohne Signifikanz)</li> <li>Deutliche Korrelation zwischen der Aktivität der beiden Enzyme</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geringe Studienteilnehmeranzahl</li> <li>Liegen in den unterschiedlichen Abschnitten der Darmschleimhaut unterschiedliche Konzentrationen und Aktivitäten der Enzyme vor?</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Leonardi et al., 1996, S. 106-112	<p>Untersuchung des Histamingehaltes in der Tränenflüssigkeit, die Aktivität der DAO während der frühen (EPR) und späten (LPR) Phase einer Allergie und der Wirkung von <i>Lodoxamid</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Provokationstest -----</li> <li>• Verabreichung von <i>Lodoxamid</i> oder einem Placebo über den Zeitraum von einer Woche -----</li> <li>• Zweiter Provokationstest</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikanter Anstieg des Histamingehalts in der Tränenflüssigkeit</li> <li>• signifikant reduzierte Aktivität der DAO</li> <li>• gesteigerte Histaminkonzentration stand in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Symptomen -----</li> </ul> </li> <li>• LPR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamingehalt in der Tränenflüssigkeit stieg an (in deaktivierter Form) -----</li> <li>• <i>Lodoxamid</i> wirkte (in EPR und LPR) effektiv (unter anderem in der Reduzierung der Symptome)</li> </ul> </li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter der Studie (Aktualität?)</li> <li>• Provokationstest nicht genau beschrieben</li> </ul>

Autoren	Problem	Intervention	C	Output	S	Kritik
Struck et al., 1998, S. 241-246	Gibt die Histaminkonzentration in der Tränenflüssigkeit Aufschluss über das Vorhandensein einer Epiphora, Pruritus, Conjunctivitis allergica (Typ-1-Allergie)?	Messung des Histamingehaltes in der Tränenflüssigkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei 32 Probanden mit einer hyposensibilisierten Pollenallergie</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollgruppe ebenfalls 32 Probanden</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die hyposensibilisierten Pollenallergiker zeigten eine signifikante Erhöhung des Histaminniveaus</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Kontrollgruppe befand sich die Histaminkonzentration stets unter der Grenze für die Nachweisbarkeit</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es fand sich kein Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen wie Juckreiz und Tränenfluß und der Histaminkonzentration</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter der Studie (Aktualität?)</li> </ul>

<b>Autoren</b>	<b>Problem</b>	<b>Intervention</b>	<b>C</b>	<b>Output</b>	<b>S</b>	<b>Kritik</b>
Zuberbier et al., 2010, S. 516-528	Kann das Antihistaminikum <i>Bilastine</i> bei der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria eingesetzt werden?	Die Studienteilnehmer (n=525) erhielten über 28 Tage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg <i>Levocetirizin</i></li> <li>• 20 mg <i>Bilastine</i></li> <li>• oder eines Placebos</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bilastine</i> führte im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Symptome</li> <li>• Beide Antihistaminika zeigten eine hohe Effektivität in der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria</li> </ul>	+	Wie wirken die Medikamente auf andere Symptome (Kapitel 4.1)?

Tabelle 1: Übersichtstabelle über die gefundenen Studien

### **5.2.1 Detaillierte Darstellung zweier Studien**

Im vorliegenden zweiten Abschnitt der Darstellung der gefundenen Studien werden zwei aussagekräftige Studien, die zu der selben Thematik gegensätzliche Erkenntnisse liefern, näher erläutert.

#### **Töndury et al., 2008, S. 350-356**

Die Studie von Töndury et al. ist in dem Quellenverzeichnis der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) aufgeführt. In der Studie wird die Fragestellung nach der Induktion einer Histaminintoleranz durch eine Reduktion der DAO-Aktivität im Serum untersucht. Die in der Studie teilnehmenden Probanden wurden nach den auftretenden Symptomen befragt. Ergänzend wurde eine Analyse der Aktivität der Diaminoxidase im Serum vorgenommen (Töndury et al., 2008, S. 350-356).

#### *Methodik*

In der Studie wurden im Zeitraum von 2005 bis 2007 insgesamt 81 Probanden untersucht. Die Kontrollgruppe bestand dabei aus 20 Probanden.

Die Inklusion der Studienteilnehmer erfolgte aufgrund der Symptome, die Töndury et al. als charakteristisch für das Vorhandensein einer Histaminintoleranz angeben, hierzu zählen unter anderem Flush, Pruritus und Übelkeit. Die Symptome traten bei den Probanden nach deren eigenen Angaben nach der Aufnahme von Lebensmitteln auf, die in der vorliegenden Studie als besonders histaminreich beschrieben werden, so zum Beispiel Käse, Rotwein und Krustentiere (Töndury et al., 2008, S. 351-353).



Die Studienteilnehmer wurden durch eine mündliche Befragung in unterschiedliche Untergruppen nach Ausprägungsgrad der Histaminintoleranz eingeteilt. Dieser wurde wie folgt charakterisiert (Töndury et al., 2008, S. 352):

- HIT mit einem schweren Ausprägungsgrad: nach dem Verzehr von mindestens zwei Lebensmitteln mit einem hohen Histamingehalt kommt es zu mindestens zwei charakteristischen Symptomen (n=26).
- HIT mit einem mäßigen Ausprägungsgrad: nach dem Verzehr von einem oder zwei Lebensmitteln mit einem hohen Histamingehalt kommt es zu einem oder zwei charakteristischen Symptomen (n=35).
- Kontrollgruppe (n=20): wiesen bisher keine Reaktion nach dem Verzehr von den in der Studie als histaminreich charakterisierten Lebensmitteln auf.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Schwangere, Probanden mit einer Typ-1-Allergie, mit einem internistischen Erkrankungsbild, mit Störungen im Gastrointestinaltrakt oder mit einer Laktoseintoleranz. Neben der Gruppeneinteilung mit Hilfe einer mündlichen Befragung wurde ergänzend eine Blutuntersuchung vorgenommen. In der Blutuntersuchung wurde mit Hilfe von ELISA zweifach die Aktivität der Diaminoxidase im Serum analysiert. Töndury et al. geben diesbezüglich eine Fehlerquote von <10% an. Im Anschluss an diese Untersuchung erfolgte eine statistische Auswertung der Studienergebnisse mit Hilfe von SPSS (Töndury et al., 2008, S. 351-353).

### *Ergebnisse*

In der Studie von Töndury et al. fand sich keine Korrelation zwischen DAO-Aktivität im Serum und dem Auftreten von Symptomen nach der Aufnahme von Lebensmitteln, die in der Studie als histaminreich beschrieben werden. Ergänzend konnte keine Signifikanz in Bezug auf eine unterschiedliche DAO-Aktivität im Serum zwischen der Kontrollgruppe und den anderen Studienteilnehmern gefunden werden (Töndury et al., 2008, S. 353-355).

## *Diskussion*

Töndury et al. (Töndury et al., 2008, S. 350-356) zeigten durch Ihre Studie, dass die Messung der DAO-Aktivität im Serum kein geeignetes Parameter in der Diagnose einer Histaminintoleranz darstellt.

In der Studie finden sich einige Anhaltspunkte, die zu einer Limitation führen. Als erstes muss die Einteilung der Studienteilnehmer diskutiert werden, die nach von den Patienten subjektiv wahrgenommenen und mündlich vorgetragene Symptomen erfolgte. Der für diese Einteilung eingesetzte Fragebogen wird zudem in der Studie nicht detailliert beschrieben, weshalb die Eignung der gestellten Fragen nicht beurteilt werden kann. Desweiteren ist es fraglich, ob subjektiv wahrgenommene Symptome aufgrund der meist hohen Varianz, die sich bezüglich der beschriebenen Symptome sowohl in dieser als auch in den meisten anderen Studien finden lässt, eine geeignete Basis für die Gruppeneinteilung der Studienteilnehmer darstellen.

Als weiterer Diskussionspunkt müssen die in der Studie als histaminreich beschriebenen Lebensmittel, unter anderem Schokolade, Räucherfleisch und Trockenhefe, erwähnt werden. Laut Töndury et al. wiesen die Patienten nach dem Verzehr dieser Nahrungsmittel Symptome auf. Laut den S 1 Leitlinien von Reese et al. zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) weist Hefe kein Histamin auf. Ergänzend sei an diesem Punkt auf die in der Leitlinie erwähnte große Variabilität des Histamingehalts in Nahrungsmitteln hingewiesen (Reese et al., 2012, S. 26).

### **Mušič et al., 2013, S. 239-243**

Die Intervention der Studie von Mušič et al. (Mušič et al., 2013, S. 239-243) war die Fragestellung, ob die Messung der DAO-Aktivität im Serum ein geeignetes Diagnosemittel für eine Histaminintoleranz darstellt. Für die Studie wurden insgesamt 371 Studienteilnehmer untersucht, bei denen ein Verdacht auf eine Histaminintoleranz bestand. Von diesen bildeten 55 Probanden die Kontrollgruppe (Mušič et al., 2013, S. 239).

## *Methodik*

Die Studienteilnehmer wurden zunächst mit Hilfe von IgE-Testung, Prick-Test und/oder einem per oris verabreichten Provokationstest auf das Vorhandensein einer Nahrungsmittelallergie getestet. Wiesen sie keine Allergie gegenüber Nahrungsmitteln auf, wurden die untersuchten Personen in die Studie inkludiert (Mušič et al., 2013, S. 240).

In der Studie erfolgte eine quantitative Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum mit Hilfe eines Enzymimmunoassays. Ergänzend wurden Symptome und klinische Parameter beobachtet, die möglicherweise Hinweise auf eine HIT geben könnten. Diese wurden in die Auswertung eingeschlossen. Im Anschluss an die Analyse erhielten zwanzig Studienteilnehmer, bei denen eine geringe DAO-Aktivität im Serum gefunden worden war, für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten eine von den Autoren als histaminfrei beschriebene Kostform. Nach diesem Zeitraum erfolgte eine erneute Messung der Aktivität des Enzyms Diaminoxidase im Serum (Mušič et al., 2013, S. 240-241).

## *Ergebnisse*

Die Autoren fanden in der Studiengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte DAO-Aktivität im Serum (Mušič et al., 2013, S. 239-243). Neben der reduzierten Aktivität zeigte die Gruppe Symptome, die unterschiedliche Organsysteme im Körper betrafen. In der Studie wird unter anderem in 83 Prozent der Fälle vom Auftreten von gesichtsbetreffenden, gastrointestinalen (52 Prozent), respiratorischen (26 Prozent) und bei 9 Prozent der Studienteilnehmern von augenbetreffenden Symptomen berichtet.

Mušič et al. benennen als Ursache für das Auftreten der Symptome die Aufnahme von Histamin durch den Verzehr von Produkten wie Käse, Gewürzen, Fleisch, Zitrusfrüchten und Zusatzstoffen. Bei den Studienteilnehmern, bei denen die Autoren eine histaminfreie Diät vornahmen, wurde ein Verschwinden beziehungsweise bei einigen Probanden eine Reduktion der Hauptsymptome und ein erheblicher Anstieg der DAO-Aktivität im Serum festgestellt (Mušič et al., 2013, S. 241).

## *Diskussion*

Ein zentraler Punkt der gefundenen Ergebnisse stellt die Verbesserung der klinischen Symptome bei der Gruppe mit einer stark eingeschränkten DAO-Aktivität dar. Die genaue Ausgestaltung der Diät wird in der Studie nicht näher beschrieben. Zudem weist sie eine hohe zeitliche Varianz mit einem Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten auf. Da die Patienten die Diät in ihrem häuslichen Umfeld durchführten wären Fehler denkbar, wenn sie sich wegen eventuell fehlender engmaschiger Kontrollen nicht an die exakten Vorgaben gehalten haben sollten.

## 6 Diskussion

Reese et al. beschreiben in der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) die Evidenz der aktuellen Studienlage als unzureichend (Reese et al., 2012, S. 27). Dies wird durch die gefundenen Erkenntnisse der in dieser Arbeit vorgenommenen Studienrecherche bestätigt. Es fanden sich zum Teil kontroverse Ergebnisse bezüglich der Evidenz der Diagnostik und Therapie der Histaminintoleranz. Im Folgenden werden die gefundenen Erkenntnisse diskutiert. Die Punkte Symptomatik, Reaktionszeit, Diagnostik und Therapie werden besonders in den Fokus der Diskussion gerückt, um in dem nächsten Kapitel ein Fazit für die Praxis ziehen zu können.

Histamin ist als biogenes Amin an vielen physiologischen Prozessen im Körper beteiligt (Kapitel 2.2.1). In den verschiedenen Phasen einer Allergie lassen sich signifikante Unterschiede in der Histaminkonzentration und der Aktivität der Diaminoxidase erkennen. So fanden Leonardi et al. heraus, dass in der frühen Phase einer Allergie die Histaminkonzentration erhöht und gleichzeitig die Aktivität der Diaminoxidase reduziert ist. Die gesteigerte Histaminkonzentration stand in dieser Phase in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Symptomen und Allergieanzeichen. In der späteren Allergiephase lag das Histamin in inaktivierter Form vor (Leonardi et al., 1996, S. 106-112).

Struck et al. untersuchten in ihrer Studie die Messung der Histaminkonzentration in der Tränenflüssigkeit als ein mögliches Diagnosemittel für das Vorliegen einer allergischen Rhinokonjunktivitis (Struck et al., 1998, S. 241-246). Die Autoren schließen, dass die Messung des Histamingehaltes in der Tränenflüssigkeit „als alleiniger Marker für das klinische Ausmaß dieser atopieassoziierten Erkrankung und für die Effizienz der antiallergischen Therapie nicht brauchbar“ (Struck et al., 1998, S. 241) sei. Neuere Studien, die sich explizit und singulär mit dieser Thematik auseinandersetzen, wurden in der Studienrecherche nicht gefunden.

Die Diagnostik einer Histaminintoleranz wurde in den Studien mit Provokationstests, Bestimmungen der Diaminoxidase im Serum und Biopsien vorgenommen. Bei den Provokationstests wurde in den Studien von Komericki et al. (Komericki et al., 2011, S. 15-20) und Wöhrl et al. (Wöhrl et al., 2004, S. 305-311) den Probanden eine Provokationsmenge von 75 mg Histamin verabreicht. In der Studie von Komericki et al. reagierten 39 der Probanden auf die Histamingabe mit Symptomen und wurden in den verblindeten Studienteil eingeschlossen (Komericki et al., 2011, S. 15-20). Die Reaktionen der Probanden könnten einen Hinweis darauf geben, dass eine Provokation mit 75 mg Histamin als ein geeignetes Diagnosemittel angesehen werden könnte. Gegen diese Annahme sprechen jedoch die gefundenen Erkenntnisse der Studie von Wöhrl et al.. In dieser wurde ebenfalls ein Provokationstest mit 75 mg Histamin vorgenommen (Wöhrl et al., 2004, S. 305-311). Die Ergebnisse zeigen ein genaues Gegenbild der Ergebnisse der Studie von Komericki et al. (Komericki et al., 2011, S 15-20). Die Hälfte der Studienteilnehmer, bei denen vor Beginn der Studie keine Symptome beobachtet wurden, wiesen nach Aufnahme der Provokationslösung Symptome auf. Ergänzend fand sich kein signifikanter Unterschied in den objektiven klinischen Parametern wie zum Beispiel des Blutdrucks, der Histaminkonzentration im Plasma und der Diaminoxidaseaktivität zwischen den teilnehmenden Gruppen (Wöhrl et al., 2004, S. 305-311). Die Erkenntnisse beider Studien zeigen, dass eine Provokationsmenge von 75 mg Histamin kontroverse Ergebnisse hervorruft. Die Studie von Giera et al. bekräftigt ebenfalls diese Schlussfolgerung. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebogruppe und Untersuchungsgruppe in Bezug auf die Histaminkonzentration im Plasma gefunden werden. Auch gab es keine Korrelation zwischen der Histaminkonzentration im Plasma und dem Auftreten von Symptomen (Giera et al., 2008, S. 73-74).

Dass Studienteilnehmer auf eine Gabe von Histamin mit Symptomen reagieren wird durch die Studie von Wantke et al. gezeigt. Limitierend auf die Ergebnisse könnte sich dabei das Alter der Studie auswirken (Wantke et al., 1996, S. 397-400).

Als zweites und drittes Diagnosemittel wird die Bestimmung der Diaminoxidase im Serum und die Bestimmung der Histaminkonzentration im Plasma diskutiert. Mušič et al. wiesen in ihrer Studie darauf hin, dass die Bestimmung der Diaminoxidase im Serum als ein geeignetes Diagnosemittel anerkannt werden könnte (Mušič et al., 2013, S. 239-243). Die Studie von Maintz et al. bestätigt diese Erkenntnisse. Bei Patienten mit einer atopischen Dermatitis wurde ein signifikant reduzierter DAO-Level und eine signifikant erhöhte Histaminkonzentration im Plasma gefunden (Maintz et al., 2006, S. 1106-1112). Dies stand in einem eindeutigen Zusammenhang mit dem Auftreten von weiteren Symptomen. Gegen diese Beobachtungen sprechen die Ergebnisse der Studie von Töndury et al.. In dieser wurden die Teilnehmer zunächst über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme bestimmter Lebensmittel und dem Auftreten von Symptomen befragt. Im Anschluss wurde die Aktivität der Diaminoxidase im Serum gemessen. Es zeigte sich, dass dies als kein geeignetes Diagnosemittel anzusehen ist (Töndury et al., 2008, S. 350-356).

Die Evidenz der Diaminoxidaseaktivitätsbestimmung in der Darmschleimhaut wird als ein mögliches Diagnosemittel aufgrund der intestinalen Synthese (siehe Kapitel 4.2) diskutiert. In der aus dem Jahr 1998 stammenden Studie von Raithel et al. wird dieser Aspekt untersucht. Es zeigte sich, dass bei Menschen mit einer Lebensmittelunverträglichkeit die Diaminoxidase in ihrer Aktivität signifikant eingeschränkt ist. Zudem kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die fehlende Aktivität dieses Enzyms durch das in den Studien weitestgehend vernachlässigte Enzym Histamin-N-Methyltransferase kompensiert wird. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass das terminale Ileum den höchsten Gehalt an Diaminoxidase aufweist (Raithel et al., 1998, S. 258-261). Gegen die Kompensationsfunktion des Enzyms sprechen die Erkenntnisse der Studie von Kuefner et al. aus dem Jahr 2004. Bei den durchgeführten Biopsien stellten Kuefner et al. fest, dass bei den Probanden, welche eine Lebensmittelallergie aufwiesen, die Aktivität des Enzyms Histamine-N-Methyltransferase signifikant niedriger war. Die reduzierte Aktivität der Diaminoxidase wurde nicht durch das Enzym Histamine-N-Methyltransferase kompensiert (Kuefner et al., 2004, S. 31-32).

Die Bestimmung der Diaminoxidase im Serum wird im klinischen Alltag als gängiges Diagnosemittel verwendet. Aus den gefundenen Studien lässt sich

jedoch schließen, dass die Bestimmung kein geeignetes Diagnosemittel darstellt. Die Anwendung dieser Diagnose führte zu kontroversen und mehrdeutigen Ergebnissen. Für die Eignung der Messung des Methylhistamins im Urin als Diagnosemittel einer vorliegenden Histaminintoleranz fanden sich keine Studien.

Kritisch zu betrachten ist die Durchführung der meisten Studien. Die Einteilung der Studienteilnehmer erfolgte in den meisten Fällen vorrangig durch subjektiv wahrgenommene Symptome seitens der Probanden und nicht durch einen standardisierten Vorgang (Maintz et al., 2006, S. 1106-1112; Töndury et al., 2008, S. 350-356, Schwelberger, 2010, S. 219-221). Neben den vor Beginn der Studien abgefragten Symptomen verzeichnen die Studien eine Vielzahl unterschiedlicher beobachteter Symptome nach den Provokationstests. Das in dem Kapitel 4.1 beschriebene Konstrukt unspezifischer Symptome lässt sich durch die gewonnenen Erkenntnisse bestätigen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die zum Teil stark variierende Reaktionszeit. In der Studie von Wöhrle et al. wurden Reaktionszeiten von bis zu 24 Stunden berücksichtigt (Wöhrle et al., 2004, S. 305-311). In der Studie von Komericki et al. reagierten die Studienteilnehmer „quasi zufällig“ (Komericki et al., 2011, S. 15). Aufgrund der hohen Varianz ist eine Reproduzierbarkeit der Reaktion auf den Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel nicht gegeben.

Neben der Diagnostik wird in der Fachwelt über die Ausgestaltung einer geeigneten Therapie debattiert. Bis dato werden in der Praxis oftmals so genannte Auslassdiäten vorgenommen, bei denen histaminhaltige Lebensmittel und Histaminliberatoren eliminiert werden. Die Studien von Mušič et al. und Maintz et al. geben einen Hinweis darauf, dass eine Auslassdiät eine Effektivität bei der Reduktion von Symptomen besitzen und gleichzeitig einen Anstieg der DAO-Aktivität bewirken könnte (Mušič et al., 2013, S. 239-243; Maintz et al., 2006, S. 1106-1112). Limitiert werden die Studienergebnisse dadurch, dass auf der einen Seite die Ausgestaltung der Diät nicht genau beschrieben wurde (Mušič et al., 2013, S. 239-243) und auf der anderen Seite eine gleichzeitige Gabe von Antihistaminika (Maintz et al., 2006, S. 1106-1112) eine genaue Reproduzierbarkeit der Evidenz einer Auslassdiät auf die Reduktion der auftretenden Symptome nicht möglich macht.



In der Diskussion um eine geeignete Therapie der Histaminintoleranz wird die Gabe von per oris aufgenommener Diaminoxidase thematisiert. Die Studie von Komericki et al. zeigte bei Verabreichung von Diaminoxidase eine deutliche Signifikanz in der Reduktion der Symptome. 39 der teilnehmenden Probanden (n=56), die in dem offenen Studienteil Symptome aufzeigten, wiesen in dem anschließenden, verblindeten Studienabschnitt durch die Aufnahme von Diaminoxidase eine signifikante Reduktion der Beschwerden im Vergleich zu der Placebogruppe auf (Komericki et al., 2011, S. 15-20).

Einen weiteren, vielversprechenden Ansatz bietet die Studie von Millán-Guerrero et al. (Millán-Guerrero et al., 2009, S. 88-94). Trotz eines kurzen Interventionszeitraums könnten die Ergebnisse dieser Studie in der ernährungstherapeutischen und medizinischen Praxis hilfreich sein. Eine minimale sub cutane Gabe von Histamin wies in der Studie einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Migräne auf. Für den Fachbereich der Ernährungstherapie könnte die Schlussfolgerung lauten, dass eine hundertprozentige Auslassdiät durch ein individuelles und schrittweise ausgestaltetes Therapiekonzept ersetzt werden könnte.

Die Effektivität von Antihistaminika (siehe Kapitel 4.3) als wirksame Medikation bei Erkrankungen, wie der chronisch idiopathischen Urtikaria, wird in einigen Studien diskutiert. Die Studien von Kamei et al., Maintz et al., Zuberbier et al. und Hong et al. zeigen, dass der Einsatz bestimmter Antihistaminika als sinnvoll erachtet werden könnte. Die Ergebnisse dieser Studien waren jedoch nicht signifikant (Kamei et al., 2012, S. 263-272; Maintz et al., 2006, S. 1106-1112; Zuberbier et al., 2010, S. 516-528; Hong et al., 2010, S. e100-e102). Die Studie von Church bestätigt ebenfalls die effektive Wirkung von Antihistaminika. In dieser Studie liegen keine signifikanten Ergebnisse vor (Church, 2011, S. 1107-1112). Andere Studien zeigen, dass das Medikament *Omalizumab* eine hohe Effektivität in der Behandlung der chronisch idiopathischen Urtikaria besitzen könnte. Dies konnte durch die Ergebnisse der Studien von Saini et al. und Maurer et al. nicht auf einem signifikantem Niveau nachgewiesen werden (Saini et al., 2011, S. 567-573; Maurer et al., 2013, S. 924-935). Dennoch darf Asthma in Deutschland seit 2005 mit *Omalizumab* behandelt werden (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 198). „Hierbei wird das freie IgE vor der Bindung an den Fcε-R1 weggefangen und als Immunkomplex inaktiviert“ (Rink, Kruse, Haase, 2012, S. 198).

Laut den „S3-Leitlinien Urtikaria Teil 2-Therapie der Urtikaria“ besitzen Antihistaminika eine hohe Effektivität in der Behandlung der Urtikaria (Zuberbier et al., 2012, S. 192). Die chronisch idiopathische Urtikaria könnte, laut den Ergebnissen der meisten gefundenen Studien, auf eine Behandlung mit Antihistaminika ansprechen. Aufgrund der gegenläufigen Erkenntnisse aus der Studie von Church kann jedoch hierzu keine exakte Aussage getroffen werden (Church, 2011, S. 1107-1112). Die Behandlung der Urtikaria und der chronisch idiopathischen Urtikaria sollte aus diesem Grund in medikamentöser Hinsicht nach den Empfehlungen der „S3-Leitlinie Urtikaria Teil 2-Therapie der Urtikaria“ erfolgen (Zuberbier et al., 2012, S. 187-208). Über die Effektivität der Behandlung durch den Einsatz von Antihistaminika gegenüber den im Kapitel 4.1. beschriebenen Symptomen existieren keine geeigneten Studien. Der Grund dafür könnte die bereits beschriebene Unspezifität der Symptome sein. Dennoch kann ein möglicher positiver Behandlungseffekt für bestimmte Symptome mit Antihistaminika, die die H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren des Histamins blockieren, nicht ausgeschlossen werden. Reese et al. schließen, dass es denkbar wäre, dass „Patienten mit einer vermuteten Histaminunverträglichkeit über einen definierten Zeitraum mit H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>-Rezeptorblockern“ (Reese et al., 2012, S. 27) behandelt werden könnten. Es bedarf an dieser Stelle weiterer Studien, um die Frage nach der Effektivität der Antihistaminika auf die Behandlung von weiteren Symptomen zu untersuchen.

Neben der hohen Varianz der gefundenen Studienergebnisse wurde die Recherche durch einige Faktoren limitiert. Es fanden sich Arbeiten, welche in chinesischer Sprache verfasst waren und dem auf englisch verfügbaren Abstract nach für diese Arbeit von Relevanz sein könnten. Aufgrund von sprachlichen Beschränkungen konnte jedoch lediglich auf Literatur in deutscher oder englischer Sprache zurückgegriffen werden.

Als dritter Punkt muss erwähnt werden, dass trotz des großen Interesses der Öffentlichkeit an der Thematik „Histaminintoleranz“ die Anzahl geeigneter Studien, besonders im Hinblick auf die Evidenz der Diagnostik und Therapie, stark eingeschränkt ist.

Neben den Aspekten „Therapie“ und „Diagnostik“ bedarf die genaue Definition des Begriffs „Histaminintoleranz“ einer separaten Betrachtung. Laut den Verfassern

der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ (Reese et al., 2012, S. 22-28) liegt den beobachteten Symptomen weniger ein Enzymmangel beziehungsweise ein Enzymdefekt im Sinne einer Laktoseintoleranz zur Grunde (Reese et al., 2012, S. 22-28), es könnte sich vielmehr um eine Überempfindlichkeit gegenüber Histamin handeln, da die genetischen Ursachen laut Maintz et al. noch nicht geklärt sind. Neben der Aktivität und Expression der Diaminoxidase spielen womöglich Genvariationen derselben eine Rolle. Die Autoren schließen, dass neben genetischen auch umweltbedingte Faktoren eine entscheidende Rolle bezüglich der Entstehung der Überempfindlichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin spielen könnten (Maintz et al., 2011, S. 893-902).

## **7 Schlussbetrachtung und Ausblick**

Bei der detaillierten Studienrecherche in der medizinischen Datenbank „PubMed“ und unter Berücksichtigung weiterer wissenschaftlicher Studien zeigt sich, dass das Interesse an der Thematik „Histaminintoleranz“ zwar groß, die wissenschaftliche Evidenz der Diagnostik und Therapie jedoch bis zu dem heutigen Zeitpunkt keinesfalls dem generellen Interesse von Öffentlichkeit und Wissenschaft an dieser Thematik entspricht.

Es fanden sich keine objektivierbaren Ergebnisse, die einen eindeutigen Ansatzpunkt für die Ausgestaltung einer ernährungstherapeutischen Therapie und geeignete diagnostische Mittel für das Thema „Histaminintoleranz“ liefern.

Zu der im Kapitel 1 aufgestellten ersten Hypothese, dass einige Patienten klinisch objektivierbare Symptome nach dem Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel zeigen, kann aufgrund der fehlenden Evidenz der Studienergebnisse keine Aussage gemacht werden.

Die Patienten zeigen Symptome, die aber nicht als klinisch objektivierbar angesehen werden können. In vielen Studien werden die auftretenden Symptome auf den Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel zurückgeführt.

Der Reaktionszeitraum und die Art der auftretenden Symptome weisen eine hohe Varianz auf. Aufgrund der Vielzahl und Undifferenzierbarkeit der Symptome wird die Diagnostik einer Histaminintoleranz erschwert. Bis dato fehlen Studien die zeigen, dass nach dem Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel nur bestimmte Symptome mit einer definierten Reaktionszeit auftreten. In Zukunft bedarf es zudem weiterer wissenschaftlicher Studien um eine geeignete Diagnostik zu finden, da die Bestimmung der Aktivität der Diaminoxidase im Serum oder die Histaminkonzentration im Plasma kein geeignetes diagnostisches Mittel darstellt.

Die im Kapitel 1 aufgestellte zweite Hypothese, dass sich mittels Bestimmung der Aktivität des Enzyms Diaminoxidase im Serum eine Unverträglichkeit auf Histamin nachweisen lässt, muss aus diesem Grund gleichfalls verneint werden.

Bis geeignete diagnostische Mittel gefunden werden, sollte das Augenmerk auf die Ausgestaltung einer geeigneten Therapie gelegt werden. Da die Studien insgesamt keine eindeutigen Ergebnisse in Bezug auf die positive Auswirkung einer Auslassdiät liefern, erweist es sich als schwierig, eine eindeutige Aussage zu treffen. Reese et al. geben in der von ihnen verfasste Leitlinie einen Vorschlag für die Ausgestaltung einer Therapie. Beginnend mit einer gründlichen Anamnese, gefolgt von einer Umstellung der Ernährung in drei Stufen und einer detaillierten Aufzeichnung der Symptome, sollen die Symptome objektiviert werden können (Reese et al., 2012, S. 25).

Die 2013 veröffentlichte Studie von Mušič et al. zeigt auf der anderen Seite die Effektivität einer Auslassdiät. Entscheidend könnte der Zeitraum von bis zu zwölf Monaten der durchgeführten Diät sein (Mušič et al., 2013, S. 239-243).

Aufgrund der bis dato nicht objektivierbaren Symptome und der unzureichend untersuchten Diagnostik könnte sich die Ausgestaltung eines individuellen Konzeptes als sinnvoll erweisen und womöglich eine Auslassdiät ersetzen. Im Fokus könnte hierbei vor allem die Optimierung der Nährstoffversorgung liegen. Ein striktes Weglassen histaminhaltiger Lebensmittel könnte aufgrund der Erkenntnisse aus der Studie von Millán-Guerrero et al. (Millán-Guerrero et al., 2009, S. 88-94) nicht empfehlenswert sein. Aus diesem Grund könnte sich eine Aufnahme kleinerer Histaminmengen mit einer individuell ausgetesteten Akzeptanzgrenze als hilfreich erweisen.

## Zusammenfassung und Abstract

Das Thema „Histaminintoleranz“ stößt seit einigen Jahren bei Patienten und in der Öffentlichkeit auf ein großes Interesse. Das Ziel der Bachelorarbeit ist es, die folgenden zwei Hypothesen zu untersuchen um wissenschaftlich fundierte Aussagen für die Praxis treffen zu können.

Einige Patienten zeigen nach dem Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel klinisch objektivierbare Symptome.

Mittels Bestimmung der Aktivität des Enzyms Diaminoxidase im Serum lässt sich eine Unverträglichkeit auf Histamin nachweisen.

Nach einer detaillierten Studienrecherche in der medizinischen Datenbank „PubMed“ zeigte sich, dass beide Hypothesen verneint werden müssen. Ergänzend lässt sich sagen, dass die gefundenen wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht mit dem Ausmaß des öffentlichen Interesses korrelieren.

For many years the subject “histamine intolerance“ has become a matter of public interest. The purpose of this bachelor thesis is to analyse the following two hypotheses:

Some patients show unspecific clinical symptoms after consumption of histamine rich food.

Determining diamine oxidase activity in serum may be a useful test in histamine intolerance diagnostic.

A keyword-based systematic screening of the “PubMed“ database revealed that the hypotheses must be refuted. In addition the scientific evidence does not correlate with the public interest.

## Literaturverzeichnis

Beubler, Prof. Mag. pharm. Dr. phil. E. (2011). Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. Wien: Springer Verlag.

Böhm, Prof. Dr. med. S. (2012). Histaminerge Systeme, in: Böhm, Prof. Dr. med. S., Freissmuth, Prof. Dr. med. M., Offermanns, Prof. Dr. med. S. (Autoren), Pharmakologie und Toxikologie, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 132-135.

Church, M. K. (2011). Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans, in: *Inflammation Research*, Volume 60, Issue 12, S. 1107-1112.

Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V. (2007). Evidenzklassen. Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V.. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view>. Stand 13.07.2013.

Eis, D. (2006). Nahrungsvermittelte Infektionen und Intoxikationen, in: Schauder, P., Ollenschläger, G. (Hrsg.), Ernährungsmethoden, München: Urban & Fischer Verlag, S. 767-780.

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

Habermehl, G. (2008). Biogene Amine und Alkaloide, in: Habermehl, Prof. Dr. G. G., Krebs, Prof. Dr. H. C., Hammann, Prof. Dr. P. E., Ternes, Prof. Dr. W. (Autoren), Naturstoffchemie, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, S. 143-249.

- Hong, J.-B., Lee, H.-C., Hu, F.-C., Chu, C.-Y. (2010). A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group pilot study to compare the efficacy and sedative effects of desloratadine 5 mg with levocetirizine 5 mg in the treatment of chronic idiopathic urticaria, in: *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 63, Issue 5, S. e100-e102.
- Kamei, H., Isaji, A., Noda, Y., Ishikawa, K., Senzaki, K., Yamada, K., Sugiura, K., Tomita, Y., Nabeshima, T. (2012). Effects of single therapeutic doses of promethazine, fexofenadine and olopatadine on psychomotor function and histamine-induced wheal- and flare-responses: a randomized double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers, in: *Archives of Dermatological Research*, Volume 304, S. 263-272.
- Komericki, P., Klein, G., Reider, N., Hawranek, T., Strimitzer, T., Lang, R., Kranzelbinder, B., Aberer, W. (2011). 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*, Volume 123, Issue 1-2, S. 15-20.
- Kuefner, M. A., Schwelberger, H. G., Weidenhiller, M., Hahn, E. G., Raithel, M. (2004). Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy, in: *Inflammation Research*, Volume 53, Supplement 1, S. 31-32.
- Leonardi, AA., Smith, LM., Fregona, IA., Salmaso, M., Secchi, AG. (1996). Tear histamine and histaminase during the early (EPR) and late (LPR) phases of allergic reaction and the effects of Iodoxamide, in: *European Journal of Ophthalmology*, Volume 6, Nr. 2, S. 106-112.
- Maintz, L., Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance, in: *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 85, S. 1185-1196.

- Maintz, L., Benfadal, S., Allam, J.-P., Hagemann, T., Fimmers, R., Novak, N. (2006). Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema, in: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 117, S. 1106-1112.
- Maintz, L., Yu, CF., Rodriguez, E., Baurecht, H., Bieber, T., Illig, T., Weidinger, S., Novak, N. (2011). Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities, in: *Allergy*, Volume 66, Nr. 7, S. 893-902.
- Maurer, M., Rosén, K., Hsieh, H.-J., Saini, S., Grattan, C., Giménez-Arnau, A., Agarwal, S., Doyle, R., Canvin, J., Kaplan, A., Casale, T. (2013). Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria, in: *The New England Journal of Medicine*, Volume 368, S. 924-935.
- Millán-Guerrero, R. O., Isais-Millán, S., Barreto-Vizcaíno, S., Rivera-Castaño, L., Rios-Madariaga, C. (2009). Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study, in: *European Journal of Neurology*, Volume 16, Nr. 1, S. 88-94.
- Mušič, E., Korošec, P., Šilar, M., Adamič, K., Košnik, M., Rijavec, M. (2013). Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance, in: *Wiener klinische Wochenschrift*, Volume 125, Issue 9-10, S. 239-243.
- Prinz, C. (2012). *Basiswissen Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Raithel, M., Ulrich, P., Keymling, J., Hahn, E. G. (1998). Analysis and Topographical Distribution of Gut Diamine Oxidase Activity in Patients with Food Allergy, in: *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 859, Nr. 17, S. 258-261.



- Reese, I. (2008). Pseudoallergische Reaktionen, in: Ernährung, Volume 2, Nr. 1, 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. (2012). Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin, in: Allergo Journal, 21 Jg., Nr. 1, S. 22-28.
- Rink, L., Kruse, A., Haase, H. (2012). Allergie, in: Rink, L., Kruse, A., Haase, H. (Hrsg.), Immunologie für Einsteiger, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, S. 185-199.
- Rosen, A., Intenberg, S., Friedman, A. (2013). Histamine-Mediated Emergencies, in: Buka, B., Uliasz, A., Krishnamurthy, K. (Hrsg.), Buka`s Emergencies in Dermatology, New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer Verlag, S. 57-82.
- Saini, S., Rosen, K. E., Hsieh, H.-J., Wong, D. A., Conner, E., Kaplan, A., Spector, S., Maurer, M. (2011). A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H<sub>1</sub>-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria, in: Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 128, S. 567-573.
- Schwelberger, H. G. (2009). Histamine intolerance: Overestimated or underestimated?, in: *Inflammation Research*, Volume 58, Supplement 1, S. 51-52.
- Schwelberger, H. G. (2010). Histamine intolerance: a metabolic disease?, in: *Inflammation Research*, Volume 59, Supplement 2, S. 219-221.
- Struck, H.-G., Wicht, A., Pönicke, K., Lautenschläger, C., Lübke, D. (1998). Histamin in der Tränenflüssigkeit bei allergischer Rhinokonjunktivitis, in: *Der Ophthalmologe*, Volume 95, S. 241-246.

Tansey, E. M. (2003). Henry Dale, histamine and anaphylaxis: reflections on the role of chance in the history of allergy, in: Studies in History and Philosophy of Science Oart C, Volume 34, Nr. 3, S. 455-472.

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. Jg., Nr. 8, S. 350-356.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (2013). What`s in PubMed? US National Library of Medicine; National Institutes of Health. [http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/PubMedtutorial/010\\_080.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/PubMedtutorial/010_080.html). Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (2012). MEDLINE® Journal Selection. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/jsel.html>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.a). Histamine. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.b). Histamine and histamine intolerance. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+and+histamine+intolerance>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.c). Serum diamine oxidase activity. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=serum+diamine+oxidase+activity>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.d). Histamine intolerance and symptoms. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+intolerance+and+symptoms>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.e). Histamine and migraine. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+and+migraine>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.f). Histamine and provocation test. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+and+provocation+test>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.g). Histamine intolerance therapy. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+intolerance+therapy>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.h). Histamine intolerance and clinical symptoms. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+intolerance+and+clinical+symptoms>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.i). Diamine oxidase activity and histamine. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=diamine+oxidase+activity+and+histamine>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.j). Diamine oxidase histamine. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=diamine+oxidase+histamine>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.k). Antihistamines urticaria. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=antihistamines+urticaria>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.l). Gut diamine oxidase activity. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=gut+diamine+oxidase+activity>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.m). Antihistamines and therapeutic doses. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=antihistamines+and+therapeutic+doses>. Stand 13.07.2013.

US National Library of Medicine; National Institutes of Health (o.J.n). Histamine and urticaria. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=histamine+and+urticaria>. Stand 13.07.2013.

Wantke, F., Hemmer, W., Haglmüller, T., Götz, M., Jarisch, R. (1996). Histamine in wine. Bronchoconstriction after double-blind placebo-controlled red wine provocation test, in: International Archives of Allergy and Immunology, Volume 110, Nr. 4, 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 Proceedings, Volume 25, Nr. 5, S. 305-311.

Wüthrich, B. (2009). Histaminintoleranz: Fakt oder Fiktion?, in: Swiss Journal of Internal Medicine, Volume 2, S. 29-31.

Zuberbier, T., Aberer, W., Brockow, K., Grabbe, J., Hamelmann, E., Hartmann, K., Jakob, T., Maurer, M., Merk, H. F., Ollert, M., Ruëff, F., Schmid-Grendelmeier, P., Staubach, P., Voigtmann, I., Wedi, B. (2012). S3-Leitlinie der Urtikaria. Teil 2: Therapie der Urtikaria-deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie, in: *Allergologie*, 35. Jg., Nr. 4, S. 187-208.

Zuberbier, T., Oanta, A., Bogacka, E., Medina, I., Wesel, F., Uhl, P., Antépara, I., Jáuregui, I., Valiente, R., Bilastine International Working Group (2010). Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study, in: *Allergy*, Volume 65, Nr. 4, S. 516-528.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig 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 01.08.2013

---