

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

---

**Histamin in Nahrungsmitteln als Auslöser ausgewählter Symptome –  
eine Überprüfung der Evidenz**

Bachelorarbeit  
im Studiengang Ökotrophologie

vorgelegt von:                   Sofie Sponbiel,   
Tag der Abgabe:                 14.07.2017

Betreuende Gutachterin: Prof. Dr. Silya Nannen-Ottens  
Zweite Gutachterin:       Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund**

Das Krankheitsbild der Histaminintoleranz wird seit einiger Zeit zunehmend in der Öffentlichkeit thematisiert und viele Patienten finden sich in dem dargestellten Beschwerdebild wieder. Gegenteilig dazu ist jedoch die bis dato begrenzte wissenschaftliche Evidenz bezüglich der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.

## **Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war es die aktuelle Forschungslage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Histamin in Nahrungsmitteln und dem Auftreten ausgewählter Symptome zusammenzufassen und zu bewerten. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf gastrointestinale, dermatologische und neurologische Symptome gelegt.

## **Methodik**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Die gefundenen Studien wurden anhand des Studiendesigns, Evidenzgraden und der jeweiligen Methodik ausgewählt oder verworfen.

## **Ergebnis**

Aus den Resultaten der ausgewerteten Studien geht hervor, dass sich bislang keine verlässlichen Aussagen zu den genauen Zusammenhängen zwischen alimentärem Histamin und der Entstehung bestimmter Symptome machen lassen. Es besteht weiterhin ein großer Bedarf an qualitativ hochwertiger und methodisch optimierter Forschungsarbeit, um dem großen Interesse der Öffentlichkeit gerecht zu werden und fundierte Aussagen machen zu können.

# **Abstract**

## **Background**

The clinical picture histamine intolerance has recently been discussed in an increasingly high extent by the public and media. Many patients identify with the portrayed symptoms. In contrast to that, the current evidence regarding pathophysiology, diagnosis and therapy is limited.

## **Objective**

The aim of this thesis was to summarize and evaluate the current state of research regarding the correlation between histamine in foods and the genesis of selected symptoms. Gastrointestinal, dermatologic and neurologic symptoms have been considered with special focus.

## **Methods**

A systematic literature search of the medical database PubMed was conducted. The found studies and articles were selected or discarded by evaluating their study design, level of evidence and methodical processes.

## **Results**

Concluded from the results of evaluated studies, there is currently no reliable evidence regarding the exact connection between alimentary histamine and the development of certain symptoms. Consequently, there is still a great requirement for high-quality and methodically optimized research to equal the public's interest and to be able to make well-grounded statements.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen.....	2
2.1 Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten .....	2
2.1.1 IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien.....	3
2.1.2 Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien .....	4
2.1.3 Nicht immunologisch vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeit .....	4
3 Histaminintoleranz.....	5
3.1 Biogene Amine .....	6
3.2 Histamin.....	7
3.2.1 Synthese und Degradation .....	7
3.2.2 Funktionen im Organismus.....	9
3.2.3 Histamin in Nahrungsmitteln.....	10
3.3 Epidemiologie der Histaminintoleranz .....	11
3.4 Pathogenese .....	11
3.5 Klinisches Bild .....	15
3.6 Diagnostik.....	17
3.7 Diätetischer Ansatz und medikamentöse Therapie .....	18
4 Methodik.....	21
4.1 Vorgang der Literaturrecherche.....	21
4.2 Beurteilung der Studien anhand von Evidenzklassen .....	24
5 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	26
5.1 Histamin und dermatologische Symptome .....	31
5.2 Histamin und gastrointestinale Symptome .....	34
5.3 Histamin und neurologische Symptome .....	36
6 Diskussion .....	38
7 Fazit.....	45
Literaturverzeichnis .....	V
Eidesstattliche Erklärung .....	XI

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: UNTERSCHIEDUNG VON NAHRUNGSMITTELUNVERTRÄGLICHKEITEN .....	3
ABBILDUNG 2: ABBAUWEGE VON HISTAMIN.....	8
ABBILDUNG 3: HISTAMINABBAU IM DARM .....	12
ABBILDUNG 4: HISTAMINVERMITTELTE SYMPTOME .....	16
ABBILDUNG 5: EMPFEHLUNG ZUM VORGEHEN BEI HISTAMININTOLERANZ.....	20
ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SYSTEMATISCHEN LITERATURRECHERCHE .....	23

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DREISTUFIGE ERNÄHRUNGSUMSTELLUNG .....	19
TABELLE 2: EVIDENZGRADE.....	25
TABELLE 3: PICOR-TABELLE ZUR DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE .....	30

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Atopisches Ekzem
CIU	Chronisch idiopathische Urtikaria
CSU	Chronisch spontane Urtikaria
d	Tage
DAO	Diaminoxidase
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunden
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	Histaminintoleranz
HMNT	Histamin-N-Methyltransferase
IgE	Immunglobulin E
NMA	Nahrungsmittelallergie
OP	Orale Provokation
RCT	Randomized controlled trial
SCORAD	Score of Atopic Dermatitis
UAS7	Urticaria activity score

## 1 Einleitung

Die Histaminintoleranz wird seit einigen Jahren zunehmend in den Populärmedien sowie in pseudowissenschaftlichen Kreisen diskutiert und rückt immer mehr in den Blick der Öffentlichkeit. Zahlreiche Internetseiten beschäftigen sich mit dem komplexen Krankheitsbild und geben denen, die sich in der Beschreibung wiederfinden, gut gemeinte Tipps, wie sie beschwerdefrei werden können. Parallel dazu erfreuen sich Selbsttests zur Diagnose der Histaminintoleranz, welche im Internet vertrieben werden, immer größerer Beliebtheit. Ob diese Diagnostikmethode jedoch tatsächlich Sinn macht, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Beides führt dazu, dass sich viele Menschen infolge der Eigendiagnose einer einschneidenden Ernährungsumstellung unterziehen. Solche Diäten beschränken sich meist allein auf den natürlichen Histamingehalt oder die Histaminfreisetzungskapazität eines Lebensmittels. Diese strengen und einseitigen Eliminationsdiäten schränken die Lebensqualität der Betroffenen meist stark ein und können bei Unwissenheit zu Nährstoffmängeln führen (Reese, 2014, S. 560).

Ob die Histaminintoleranz aber tatsächlich als eine Unverträglichkeit gegenüber alimentär aufgenommenem Histamin bezeichnet werden sollte, ist bislang nicht geklärt. Es ist noch immer umstritten, ob es tatsächlich durch den Histamingehalt eines Nahrungsmittels zu verschiedensten Symptomen im Körper kommen kann. „Denn im allergologischen Sinne ist eine Unverträglichkeit ein reproduzierbares Geschehen auf einen definierten Auslöser.“ (Reese, 2016, S. 1) Wie die bisherige Literatur deutlich macht – und auch diese Arbeit zeigen soll – ist die Reproduzierbarkeit aber nur in seltenen Fällen gegeben.

Fest steht, dass Histamin, als wichtiger Mediator im Körper, zahlreiche Symptome hervorrufen kann. Dabei zählen besonders gastrointestinale und dermatologische Beschwerden sowie Kopfschmerz- und Migräneepisoden zu besonders einschränkenden und belastenden Symptomen.

Diese Arbeit soll sich daher mit der Evidenz des Zusammenhangs zwischen Histamin in Nahrungsmitteln und den entstehenden Symptomen nach deren Verzehr beschäftigen. Besonderer Augenmerk soll auf den Gastrointestinaltrakt, auf dermatologische Symptome und auf neurologische Beschwerden, wie Kopfschmerzen und

Migräne, gelegt werden. Anhand einer systematischen Literaturrecherche soll die aktuelle Forschungslage zusammengefasst und bewertet werden.

Im Sinne der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit die männliche Form gewählt, wenn von Personengruppen gesprochen wird. Dies hat keine geschlechter-spezifischen Hintergründe, es ist stets auch die weibliche Form mitgemeint.

## **2 Grundlagen**

Das folgende Kapitel soll der Grundlagen- und Begriffsklärung dienen. Dazu wird zunächst der Unterschied zwischen Nahrungsmittelallergien und nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten beziehungsweise -intoleranzen erläutert. Nicht allergievermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind nur selten deutlich nachweisbar und werden oft nicht korrekt von „klassischen“ Nahrungsmittelallergien unterschieden. Dies ist auch in der aktuellen „Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ von Reese et al. angemerkt worden (Reese et al., 2017, S. 52).

### **2.1 Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten**

Mit dem Begriff Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden alle Reaktionen zusammengefasst, die mit reproduzierbaren Beschwerden nach dem Verzehr von Nahrungsmitteln einhergehen. Die erste Differenzierung unterscheidet immunologisch und nicht-immunologisch induzierte Unverträglichkeiten. Immunologische Unverträglichkeiten beschreiben die klassische Nahrungsmittelallergie (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 705). Bei den nicht-immunologischen Unverträglichkeiten ist das Immunsystem nicht beteiligt und es liegt häufig eine Verwertungsstörung vor. Es können aber auch andere Faktoren ursächlich sein (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 713).

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Unterscheidung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

## 2.1 Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten

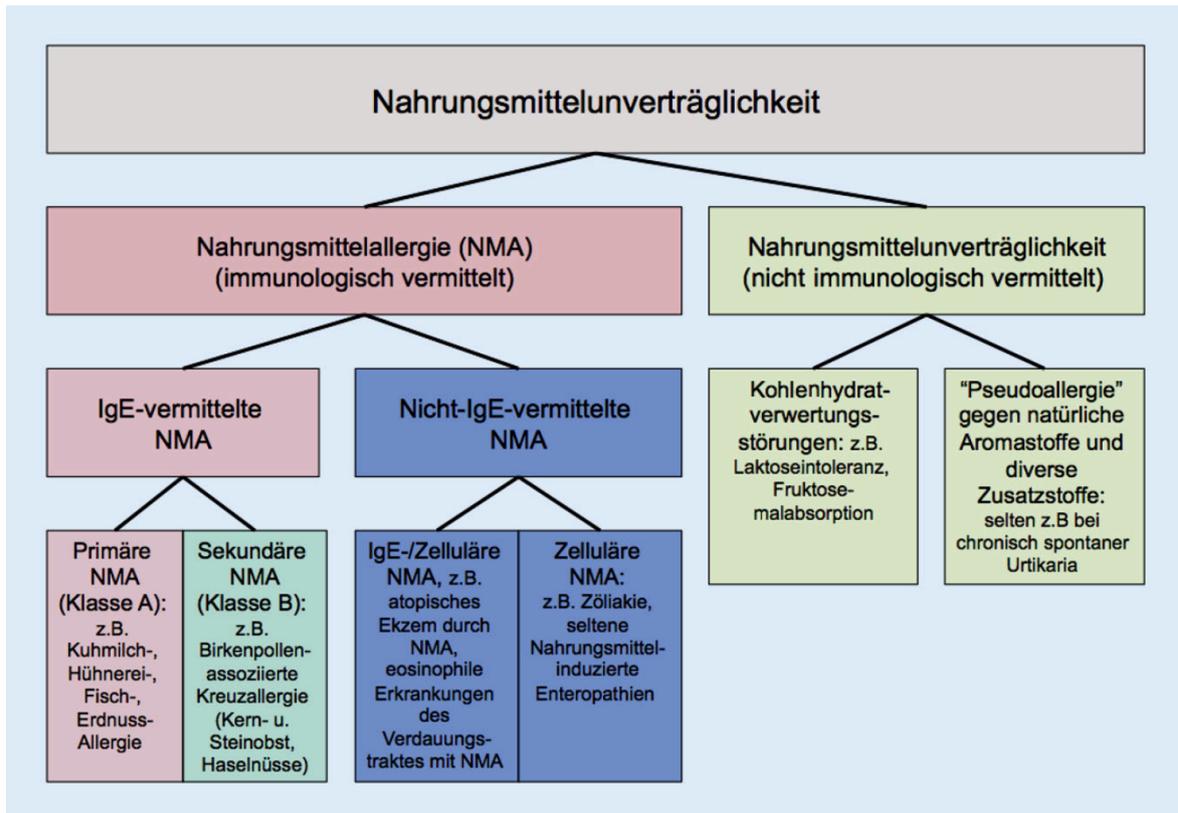


Abbildung 1: Unterscheidung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten

(Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 708)

### 2.1.1 IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien

Immunologische Reaktionen vom Soforttyp (Typ-I-Allergie) sind die am besten erforschten Reaktionen auf Nahrungsmittel. Bei entsprechender Disposition kann der Organismus eine Sensibilisierung gegenüber bestimmten Proteinen entwickeln und bildet daraufhin Antikörper der Klasse E (Immunglobulin E, IgE). Die Antikörper verteilen sich im Körper und binden an spezifische Rezeptoren verschiedener Zellen. Bei einem erneuten Kontakt mit dem Allergen (Nahrungseiweiß) wird dieses von den IgE-Antikörpern erkannt, welche sich daraufhin kreuzvernetzen und intrazelluläre Signale senden. Infolge werden von den Mastzellen Mediatoren freigesetzt, wozu unter anderem Histamin, Prostaglandine und Leukotriene zählen. Durch deren Bindung an spezifische Rezeptoren auf Gefäß-, Muskel-, Drüsen- und Nervenzellen werden die allergietypischen Symptome ausgelöst. Betroffene Körperregionen sind vor allem Schleimhäute, die Haut, Atemwege, das kardiovaskuläre System und das gastrointestinale System (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 705).

## 2.1 Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten

Die IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien werden weiter differenziert in die primäre und sekundäre IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie. Die primäre IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie umfasst Reaktionen auf Nahrungsproteine tierischer und pflanzlicher Herkunft. Dazu zählen beispielsweise Kuhmilch, Hühnerei, Fisch, Hülsenfrüchte und Ölsaaten (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 706f).

Die sekundäre (pollenassoziierte) IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie tritt hauptsächlich „sekundär infolge einer primären Allergie gegen Pollen windbestäubender Pflanzen auf (Bäume, Gräser, Wildkräuter)“ (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 707). Es handelt sich bei dieser Art der Nahrungsmittelallergien um eine Kreuzreaktion zwischen den pollenspezifischen IgE-Antikörpern und Allergenen aus pflanzlichen Nahrungsmitteln. Die häufigste Art der sekundären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie ist die Kreuzallergie von Baumpollenallergikern auf Stein- und Kernobst, Haselnüsse oder Sojabohne (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 707f).

### **2.1.2 Nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien**

Die zweite Gruppe der immunologisch vermittelten Nahrungsmittelallergien sind die nicht-IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Sie lassen sich differenzieren in gemischt IgE- und zellvermittelte Nahrungsmittelallergien und zellvermittelte (zelluläre) Nahrungsmittelallergien. Zu den IgE-/zellvermittelten Nahrungsmittelallergien zählen beispielsweise das durch Nahrungsmittel bedingte atopische Ekzem und eosinophile Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Zu den zellvermittelten Nahrungsmittelallergien zählen unter anderem die Zöliakie und die nahrungsmittelinduzierte Enteropathie (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 708f).

### **2.1.3 Nicht immunologisch vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeit**

Bei den Nahrungsmittelunverträglichkeiten kommt es nicht zu einer Aktivierung und Beteiligung des Immunsystems. Es wird unterschieden zwischen Kohlenhydratverwertungsstörungen und der sogenannten „Pseudoallergie“.

## 2.1 Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten

Zu den Kohlenhydratverwertungsstörungen zählen die Laktoseintoleranz und die Fruktosemalabsorption. Ursächlich für diese Krankheitsbilder ist entweder ein Enzymmangel oder ein, durch die Nahrungsaufnahme bedingtes, Überangebot bei gleichzeitig verringerter Kapazität der Transportsysteme im Dünndarm (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 713).

Die Pseudoallergie betitelt die Reaktion des Körpers infolge der Aufnahme von Nahrungsmittelinhaltsstoffen und -zusatzstoffen. Diese ähneln den Symptomen einer allergischen Reaktion, ohne dass das Immunsystem tatsächlich aktiviert wird (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 713). Zu den Auslösern zählen biogene Amine, Salicylate, Sulfite, Natrium Glutamat, Farb- und Konservierungsstoffe sowie Süßstoffe (Zopf et al., 2009, S. 359f). Die bekannteste Pseudoallergie ist die chronisch spontane Urtikaria. Abgesehen von der chronisch spontanen Urtikaria wird die Häufigkeit des Auftretens von zusatzstoff- oder inhaltsstoffinduzierten Reaktionen von der Gesellschaft jedoch stark überschätzt (Kleine-Tebbe, Waßmann-Otto, Mönnikes, 2016, S. 713; Zopf et al., 2009, S. 359).

Aufgrund der umstrittenen Pathophysiologie der Histaminintoleranz und bislang weitgehend ungeklärten Zusammenhängen lässt sich das Krankheitsbild nicht den bekannten Nahrungsmittelunverträglichkeiten zuordnen.

Da die Beschwerden im Fall einer Histaminintoleranz meist nicht reproduzierbar sind, wird sie nicht zu den nahrungsmittelbedingten Unverträglichkeiten gezählt. Denn bei allergologischen Unverträglichkeiten handelt es sich um reproduzierbare Reaktionen auf bestimmte Auslöser (Reese, 2016, S. 1). Zudem sind keine IgE-Antikörper bei der Histaminintoleranz aktiv. Die Histaminintoleranz wird deshalb oft als eine Pseudoallergie bezeichnet (Leiß, 2014, S. 96).

## **3 Histaminintoleranz**

Das Krankheitsbild der Histaminintoleranz ist seit etwa 1985 bekannt und wurde vor allem in den letzten Jahren stark in den Medien und im Internet thematisiert. In immer mehr Fällen werden unspezifische Gesundheitsbeschwerden auf exogen zugeführtes Histamin zurückgeführt und als Histaminintoleranz bezeichnet. Der Begriff

### 3.1 Biogene Amine

Histaminintoleranz betitelt demnach eine subjektive, nicht immunologisch vermittelte Unverträglichkeit histaminreicher Nahrungsmittel. Selbst dann, wenn die Histaminkonzentration im Lebensmittel unterhalb der toxischen Dosis liegt (Reese et al., 2017, S. 52f). Normale, subtoxische Zufuhrmengen an Histamin liegen zwischen 100 und 150 mg (Weidenhiller et al., 2012, S. 1303). Die Überlegung klingt einleuchtend. Durch einen gestörten Abbau von Histamin kommt es zu einer Disparität zwischen Histaminaufnahme und der tatsächlichen Abbaumenge des Organismus. Dies führt zu einer Akkumulation von Histamin im Organismus und einer vermehrten Bindung an die Histaminrezeptoren. Infolgedessen können histamininduzierte Beschwerden bei empfindlichen Personen auftreten (Kovacova-Hanusikova et al., 2015, S. 501).

Zwecks der Begriffsklärung soll zunächst auf die biogenen Amine eingegangen werden. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden dann die grundlegenden Eigenschaften von Histamin sowie dessen Funktionen, Synthese, Degradation und das Vorkommen in Nahrungsmitteln erläutert.

### **3.1 Biogene Amine**

Biogene Amine sind im Allgemeinen vasoaktive Mediatoren, die durch Decarboxylierung freier Aminosäuren gebildet werden. Dabei wird die Alpha-Carboxylgruppe einer proteinogenen Aminosäure abgespalten und es entsteht das entsprechende biogene Amin (Bodmer et al., 1999, S. 296).

Zu den biogenen Aminen zählen neben Beta-Phenylethylamin, Tyramin, Tryptamin, Putrescin, Cadaverin, Spermin, Spermidin und Histamin auch die Neurotransmitter Acetylcholin, Catecholamin, Serotonin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin (Fogel et al., 2007, S. 349; Skypala et al., 2015, S. 5). Ihre Funktionen betreffen den gesamten Organismus. Sie beeinflussen als endogene Regulatoren zahlreiche physiologische Prozesse und regulieren als Hormone und Neurotransmitter das zentrale und periphere Nervensystem. Auch auf das Immunsystem, das kardiovaskuläre System und den Gastrointestinaltrakt können biogene Amine Einfluss nehmen (Fogel et al., 2007, S.349).

Synthetisiert werden sie im Organismus sowohl intra- als auch extrazellulär. Zum einen können sie endogen aus den jeweiligen Aminosäure-Vorgängern und von

## 3.2 Histamin

Darmbakterien selbst gebildet werden. Zum anderen kommen biogene Amine aber auch natürlicherweise und aufgrund von unkontrollierbaren mikrobiellen Prozessen in einer Vielzahl von Lebensmitteln vor. Die Konzentration hängt nicht nur von der Art des Lebensmittels, sondern auch von der Zubereitungsart und Lagerungsdauer ab (Bodmer et al., 1999, S. 296).

### 3.2 Histamin

Histamin ist eines der am häufigsten mit nahrungsmittelbedingten Beschwerden assoziierten biogenen Amine. Es kann sowohl vom Organismus selbst gebildet als auch durch die Nahrung aufgenommen werden (Skypala et al., 2015, S. 5). Entdeckt wurde Histamin, welches den chemischen Namen 2-[4-Imidazolyl]ethylamin trägt, von Dale und Laidlaw im Jahr 1910 (Maintz & Novak, 2007, S. 1185). Dale und Laidlaw waren in der Lage Histamin aus *Claviceps purpurea* zu isolieren (Kovacova-Hanuscova et al., 2015, S. 498) und vermuteten bereits damals, dass Histamin, als natürlicher Bestandteil der meisten lebenden Zellen, weitreichende Auswirkungen hat. Insbesondere vermuteten sie einen großen Einfluss auf glatte Muskelzellen und das Endothel (Riley, 1965, S. 1488). Die Funktion von Histamin als Mediator anaphylaktischer Reaktionen wurde erstmals im Jahr 1932 entdeckt (Riley, 1965, S. 1489). Inzwischen sind die zahlreichen physiologischen und pathologischen Funktionen von Histamin größtenteils bekannt, worauf im Unterkapitel 3.2.2 näher eingegangen wird.

#### 3.2.1 Synthese und Degradation

Histamin kommt fast ubiquitär im gesamten Organismus vor. Besonders konzentriert ist es vor allem in der Lunge, in der Haut, im Gastrointestinaltrakt und im Hypothalamus zu finden. Synthetisiert wird Histamin durch L-Histidin-Decarboxylase (HDC) von der Aminosäure Histidin. Dies geschieht in Mastzellen, basophilen Granulozyten, Thrombozyten, histaminergen Neuronen und enterochromaffinen Zellen. Dort wird das synthetisierte Histamin intrazellulär in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf ausgeschüttet (Maintz & Novak, 2007, S. 1185).

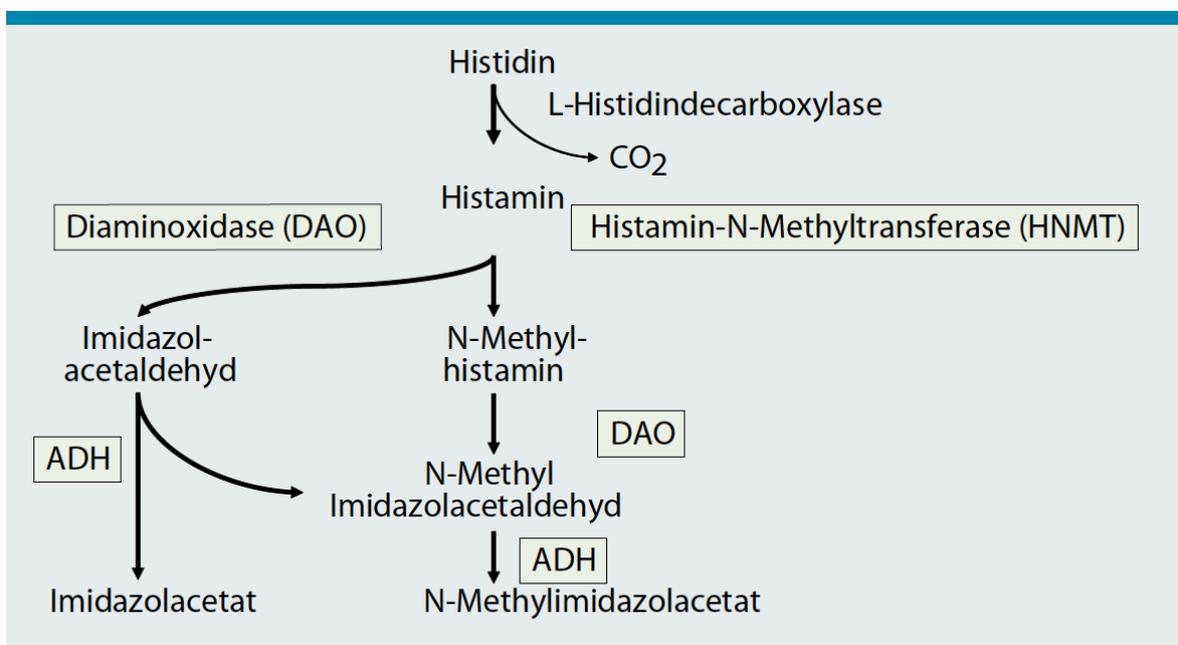
Der Histaminabbau erfolgt über zwei verschiedene Stoffwechselwege. Dies ist zum einen die Methylierung durch das Enzym Histamin-N-Methyltransferase (HMNT)

### 3.2 Histamin

(Reese et al., 2017, S. 52). HMNT ist ein zytosolisches Enzym und degradiert Histamin intrazellulär durch Ringmethylierung zu N4-Methylhistamin (Smolinska et al., 2014, S. 273f; Kovacova-Hanuscova et al., 2015, S. 499f).

Der zweite Abbauweg des Histamins, welcher besonders im Zusammenhang mit der Histaminintoleranz diskutiert wird, ist der oxidative Abbau durch das Enzym Diaminoxidase (DAO) (Reese et al., 2017, S. 52). Für die Inaktivierung von Histamin zu Imidazolacetaldehyd benötigt DAO Vitamin B<sub>6</sub>, C und Kupfer als Co-Faktoren (Kovacova-Hanuscova et al., 2015, S. 499f).

Da HMNT Histamin nur im intrazellulären Umfeld umwandelt, wird DAO als hauptsächlicher Abbauweg für die extrazelluläre Metabolisierung von Histamin diskutiert. Die höchste Konzentration von DAO ist lokalisiert im Dünndarm, im aufsteigenden Colon, in der Plazenta und in den Nieren. Sowohl HMNT als auch DAO sind im intestinalen Endothel vorzufinden. Die hauptsächliche Barriere zwischen Histamin und den Blutgefäßen stellt aber DAO dar, welches konstant in das intestinale Lumen ausgeschüttet wird. Daher wird DAO als der hauptsächliche Weg der Metabolisierung von exogen aufgenommenem Histamin diskutiert (Kovacova-Hanuscova et al., 2015, S. 499f; Smolinska et al., 2014, S. 773f).



**Abbildung 2: Abbauwege von Histamin**

(Reese et al., 2012, S.23)

### 3.2.2 Funktionen im Organismus

Die Wirkungen auf den Organismus kommen durch die Bindung an die Histaminrezeptoren verschiedener Körperregionen zustande. Bei den Histaminrezeptoren, H<sub>1</sub>R, H<sub>2</sub>R, H<sub>3</sub>R und H<sub>4</sub>R handelt es sich um membrangebundene Rezeptoren, welche zu den hepatischen Transmembran-Molekülen zählen (Kovacova-Hanuszkova, 2015, S. 499). Generell gilt Histamin als einer der wichtigsten Mediatoren von IgE-vermittelten sowie nicht-IgE-vermittelten klinischen Reaktionen (Reese et al., 2017, S. 52). Die weiteren, in der Fachliteratur beschriebenen, Funktionen von Histamin lassen sich differenziert auf die einzelnen Organe, bzw. Organsysteme betrachten. Der Einfluss von Histamin auf die Blutgefäße resultiert in erster Linie aus dessen Bindung an H<sub>1</sub>-Rezeptoren und bewirkt Vasodilatation und gesteigerte Permeabilität der Gefäße. Subsequent folgt daraus die Senkung des arteriellen Blutdrucks (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 498f; Maintz & Novak, 2007, S. 1189). Die Gefäßerweiterung spielt zudem eine Rolle bei der Entstehung zahlreicher Symptome, welche oft mit einer Histaminunverträglichkeit assoziiert werden (Maintz & Novak, 2007, S. 1186). Auf weitere histaminvermittelte Symptome wird im Kapitel 3.5 ausführlicher eingegangen.

Im Magen regt Histamin über die H<sub>2</sub>-Rezeptoren eine vermehrte Sekretion von Magensäure aus den Zellen der Magenschleimhaut an. Zudem kann es eine intestinale Ischämie hervorrufen (Maintz & Novak, 2007, S. 1186; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 498f). In den Bronchien führt es durch die Bindung an H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren zur Bronchokonstriktion. Weitere, den Respirationstrakt betreffende Symptome, werden ebenfalls im Verlauf der Arbeit näher erläutert. Diese sind in erster Linie der erhöhten Endothelpermeabilität und verstärkten Mukussekretion geschuldet (Maintz & Noval, 2007, S. 1186; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 498f).

Eine weitere wichtige Funktion hat Histamin im zentralen Nervensystem. Dort wirkt es zum einen selbst als Neurotransmitter und stimuliert zum anderen, über Aktivierung der H<sub>3</sub>-Rezeptoren, die Ausschüttung anderer Neurotransmitter. Damit assoziiert wird die Beteiligung von Histamin am Schlaf-Wach-Rhythmus. Auch die Regulation von Nahrungs- und Wasseraufnahme und die Unterstützung von Lernprozessen soll damit zusammenhängen (Hough, 1999).

## 3.2 Histamin

Zudem wirkt Histamin als einer der zentralen Mediatoren des Immunsystems. Es verbessert die Migration von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten zu Entzündungsorten, stimuliert die Bildung von Prostaglandinen 1 und 3 und reduziert die Synthese von Prostaglandin 2 (Platshon & Kaliner, 1978, S. 1117).

Auch die Stimulierung nozizeptiver Nervenfasern, die Wundheilung und möglicherweise die Hämatopoese werden mit Histamin in Verbindung gebracht (Maintz & Novak, 2007, S. 1186).

### 3.2.3 Histamin in Nahrungsmitteln

Histamin kommt natürlicherweise in zahlreichen Nahrungsmitteln vor. Es entsteht „durch mikrobiellen Verderb, aber auch während Reifungs- und Fermentationsprozessen“ (Reese, 2016, S. 2). Die Menge an Histamin in Nahrungsmitteln ist abhängig von mehreren Faktoren. Dazu zählen die Art der vorhandenen Mikroorganismen im Nahrungsmittel, das Vorhandensein freier Aminosäuren (Maintz & Novak, 2007, S. 1189), die Aktivität von Decarboxylase-Enzymen und die vorherrschenden Bedingungen für die Enzymaktivität (San Mauro Martin et al., 2016, S. 475). Histamin wird oft als der auslösende Faktor bei Lebensmittelvergiftungen benannt, bei denen Lebensmittel mit sehr hohem Histamingehalt verzehrt wurden (San Mauro Martin et al., 2016, S. 476). Besonders hohe Histaminmengen sind beispielsweise in Fisch und Fischprodukten, besonders in Makrele, Hering, Sardinen und Thunfisch zu finden. Weiterhin kommt Histamin in fermentierten Wurstprodukten, wie Salami und Schinken sowie in lang gereiftem Käse und fermentiertem Gemüse vor (San Mauro Martin et al., 2016, S. 476). Rotwein und Champagner enthalten ebenfalls größere Mengen Histamin, wohingegen Weißwein und fermentiertes Bier etwas geringere Histaminkonzentrationen aufweisen. Alkohol generell, aber vor allem Rotwein, soll zudem die Fähigkeit besitzen, die DAO-Aktivität zu hemmen (Zimatkin & Anichtchik, 1999, S. 143) und wird somit in mehreren Studien als potenter Auslöser für allergietypische Beschwerden nach Rotweingenuss genannt (Maintz & Novak, 2007, S. 1190; Wantke et al., 1994, S.27ff; Jarisch & Wantke, 1996; Wantke et al., 1996). Zu den Lebensmitteln, die vor allem natürlicherweise Histamin enthalten, zählen Spinat, Tomaten und Auberginen (San Mauro Martin et al., 2016, S. 477; Maintz & Novak, 2007, S. 1189).

### 3.3 Epidemiologie der Histaminintoleranz

Weiterhin werden bestimmte Histamin freisetzende Lebensmittel (Histaminliberatoren) mit der Histaminintoleranz assoziiert. Diese sollen die Fähigkeit haben, die endogene Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen zu stimulieren. Dazu zählen Zitrusfrüchte, Papaya, Erdbeeren, Ananas, verschiedene Nüsse sowie Erdnüsse und Schokolade. Auch Lebensmittel tierischer Herkunft, wie Schweinefleisch und Hühnereiweiß sowie Lakritz, Gewürze und Zusatzstoffe, sollen Histamin freisetzen können (Maintz & Novak, 2007, S. 1190).

Histamin wird zudem als der auslösende Faktor bei einer Fischvergiftung („scombroid poisoning“) diskutiert. Bei der Aufnahme von verdorbenem Fisch (vor allem Sardinen, Makrele, Hering, Thunfisch) können große Mengen Histamin aufgenommen werden. Dabei können Histaminmengen von > 100 mg leichte Intoxikationen verursachen und Konzentrationen von > 1.000 mg schwere Vergiftungen (Reese et al., 2017, S. 52).

### 3.3 Epidemiologie der Histaminintoleranz

„Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind deutlich seltener objektiv nachweisbar als subjektiv empfunden“ (Reese et al., 2017, S. 52). Die Histaminintoleranz, welche aufgrund der Internet- und Medienpräsenz sehr häufig selbstdiagnostiziert wird, zählt zu diesen Phänomenen. Betroffene vermuten in diesen Fällen Histamin als Auslöser ihrer Beschwerden. „Die wissenschaftliche Evidenz für die postulierten Zusammenhänge ist [jedoch] begrenzt, eine verlässliche Laborbestimmung zur definitiven Diagnose nicht vorhanden“ (Reese et al., 2017, S. 52).

Die Prävalenz der Histaminintoleranz liegt bei etwa einem Prozent in den USA und Europa (Kohn, 2014, S. 1860). Vorwiegend tritt sie zu etwa 80 % bei Frauen mittleren Alters auf (Kohn, 2014, S. 1860; Maintz & Novak, 2007, S. 1185).

### 3.4 Pathogenese

Die tatsächliche Pathogenese der Histaminintoleranz ist noch nicht abschließend geklärt und es werden verschiedene Mechanismen für die Entstehung diskutiert (Maintz & Novak, 2007, S. 1186).

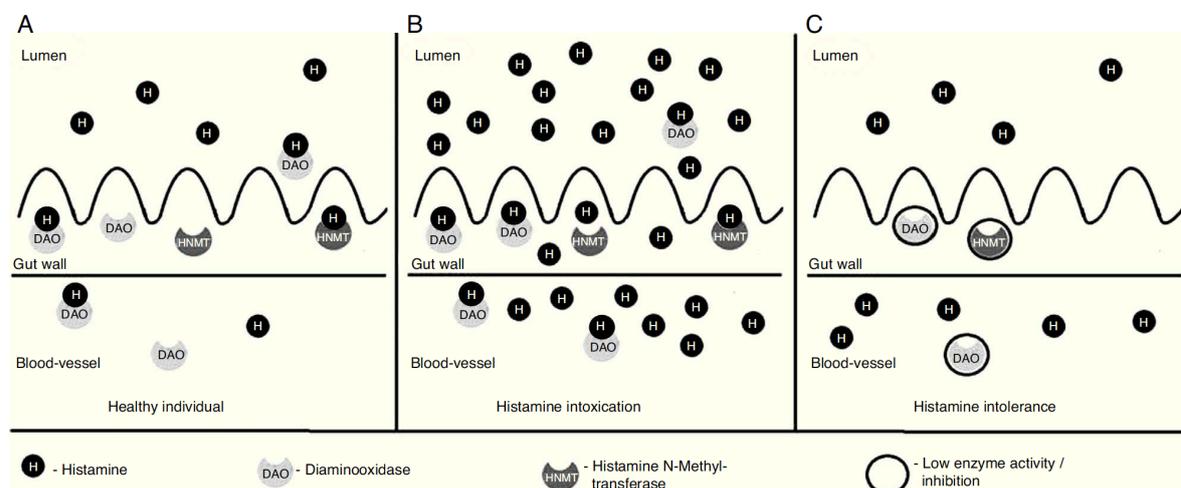
### 3.4 Pathogenese

Anhand der bis dato vorliegenden Literatur lassen sich drei Mechanismen ableiten, die für ein histamininduziertes Beschwerdebild ursächlich sein können (Kovacova-Hanusova et al., 2015, S. 501; Weidenhiller et al., 2012, S. 1305):

- Überangebot an Histamin (endogen und exogen)
- verringerter enzymatischer Abbau von Histamin
- Veränderungen an den Histaminrezeptoren (Zahl und Affinität)

Laut Maintz & Novak ist der gestörte Histaminabbau die Hauptursache der Histaminintoleranz (Maintz & Novak, 2007, S. 1187). Oftmals ist das Beschwerdebild aber getriggert von mehreren Faktoren in Synergie. Histaminvermittelte Beschwerden sind stets konzentrationsabhängig. Bei Menschen mit verminderter Abbaufähigkeit führen größere Mengen Histamin leichter zu entsprechenden Beschwerden als bei nicht betroffenen Personen. Aber auch geringe Mengen Histamin können bei empfindlichen Personen bereits zum Auftreten von Symptomen führen (Maintz et al., 2006, S. 3478).

Abbildung 3 zeigt die Unterschiede des Histaminabbaus im Darm bei Gesunden, Personen mit Histaminintoleranz und Personen mit Histaminintoxikation.



**Abbildung 3: Histaminabbau im Darm: (A) gesunde Person, (B) Histaminintoxikation, (C) Histaminintoleranz**

(Kovacova-Hanusova et al., 2015, S. 500)

### 3.4 Pathogenese

Im Folgenden werden die einzelnen Faktoren der Ätiopathogenese noch einmal genauer erläutert.

#### 1. Histamin-Überangebot

Ursächlich für ein quantitatives Histamin-Überangebot können eine erhöhte endogene Freisetzung oder eine vermehrte exogene Aufnahme mit der Nahrung sein. Die endogene Histaminproduktion kann aufgrund von allergischen Reaktionen, dem Vorliegen einer Mastozytose, bestimmten Bakterien oder gastrointestinalen Verletzungen erhöht sein (Maintz & Novak, 2007, S. 1187). Andererseits kann es durch den Verzehr histamin- und histidinreicher Nahrungsmittel zu einem exogen verursachten Überangebot kommen (Maintz & Novak, 2007, S. 1187). Welche Nahrungsmittel besonders hohe Mengen an Histamin enthalten wurde im Kapitel 3.2.3 bereits näher beschrieben. Auch die endogene Freisetzung durch Histaminliberatoren, wie Zitrusfrüchte und Erdbeeren, kann in diesem Fall eine Rolle spielen (Maintz et al., 2006, S. 3478).

#### 2. Unzureichender enzymatischer Histaminabbau

Ein unzureichender enzymatischer Abbau kann mehrere Ursachen haben. Zum einen kann eine gestörte Abbaufähigkeit durch die Hemmung der DAO-Aktivität oder eine zu geringe DAO-Anzahl vorliegen (Jarisch, 2013, S. 7).

Unter physiologischen Umständen schützen die Enzyme im Darmepithel (DAO und HMNT) vor einer zu hohen und unkontrollierten Resorption exogenen Histamins in den Blutkreislauf (Kovacova-Hanuszkova et al. 2015, S. 501). Bei einem eingeschränkten Histaminabbau liegt eine Störung des katabolisierenden Enzyms DAO vor (Reese et al., 2017, S. 53). Ist DAO nicht, oder nur eingeschränkt aktiv, ist auch die Funktion der HNMT eingeschränkt. Es wird in diesem Fall von Metaboliten gehemmt und größere Mengen Histamin können in den Blutkreislauf gelangen (Jarisch, 2013, S. 7). Infolge bindet Histamin an die spezifischen Histaminrezeptoren und bewirkt das klinische Erscheinungsbild der Histaminintoleranz (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 501). Dieses wird im folgenden Kapitel näher dargestellt. Die folgenden zwei Mechanismen spielen eine Rolle für die Entstehung eines unzureichenden enzymatischen Abbaus:

### 3.4 Pathogenese

- **Verringerte DAO-Anzahl**  
Eine zu geringe DAO-Anzahl kann ursächlich für die Histaminintoleranz sein. In diesem Fall spielen vor allem gastrointestinale Erkrankungen eine Rolle, bei denen durch eine Fehlfunktion der Enterozyten nicht ausreichend DAO produziert wird. Dazu zählen unter anderem die chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Parasitenbefall, Dysbalance der intestinalen Mikrobiota und Infektionen (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 502). Weiterhin sollen Personen mit gastrointestinalen Krankheiten, wie Gastritis, Reizdarmsyndrom, Morbus Crohn und gastrointestinalen Geschwüren, aufgrund der geringen Oxidase-Aktivität ein erhöhtes Risiko aufweisen (San Mauro Martin et al., 2016, S. 477).
- **Hemmung der DAO-Aktivität**  
Die DAO-Aktivität kann durch verschiedene Stoffe gehemmt werden. Dazu zählen andere biogene Amine, Alkohol und DAO-hemmende Medikamente (Maintz et al., 2006, S. 3478). Diese passagere Inhibition führt zu quantitativ reduziertem Histaminabbau im Intestinum und somit zu erhöhter Histaminkonzentration in den Gefäßen (Weidenhiller et al., 2012, S. 1306).

Neben diesen zwei Faktoren werden in den letzten Jahren auch genetische Faktoren bei der Entstehung der Histaminintoleranz diskutiert. Es sollen 4 bis 7 verschiedene Genmutationen der DAO vorliegen. Diese sollen die Aktivität und Produktion von DAO signifikant beeinflussen, scheinen jedoch kein alleiniger Faktor der Pathogenese zu sein (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 502; Weidenhiller et al., 2012, S 1307).

#### 3. Veränderungen an den Histaminrezeptoren

Laut Weidenhiller et al. spielen auch Veränderungen an den Histaminrezeptoren eine Rolle in der Pathogenese der Histaminintoleranz. Möglicherweise können dies Veränderungen der Empfindlichkeit von gewebsspezifischen Histaminrezeptoren und eine bisher ungeklärte Abwandlung der Rezeptoraktivität sein. Weiterhin halten Weidenhiller et al. auch eine Veränderung der Rezeptorenanzahl (Up- oder Down-regulation) oder das Vorhandensein sehr sensitiver, überempfindlicher Histaminrezeptoren für möglich (Weidenhiller et al., 2012, S. 1308f).

### 3.5 Klinisches Bild

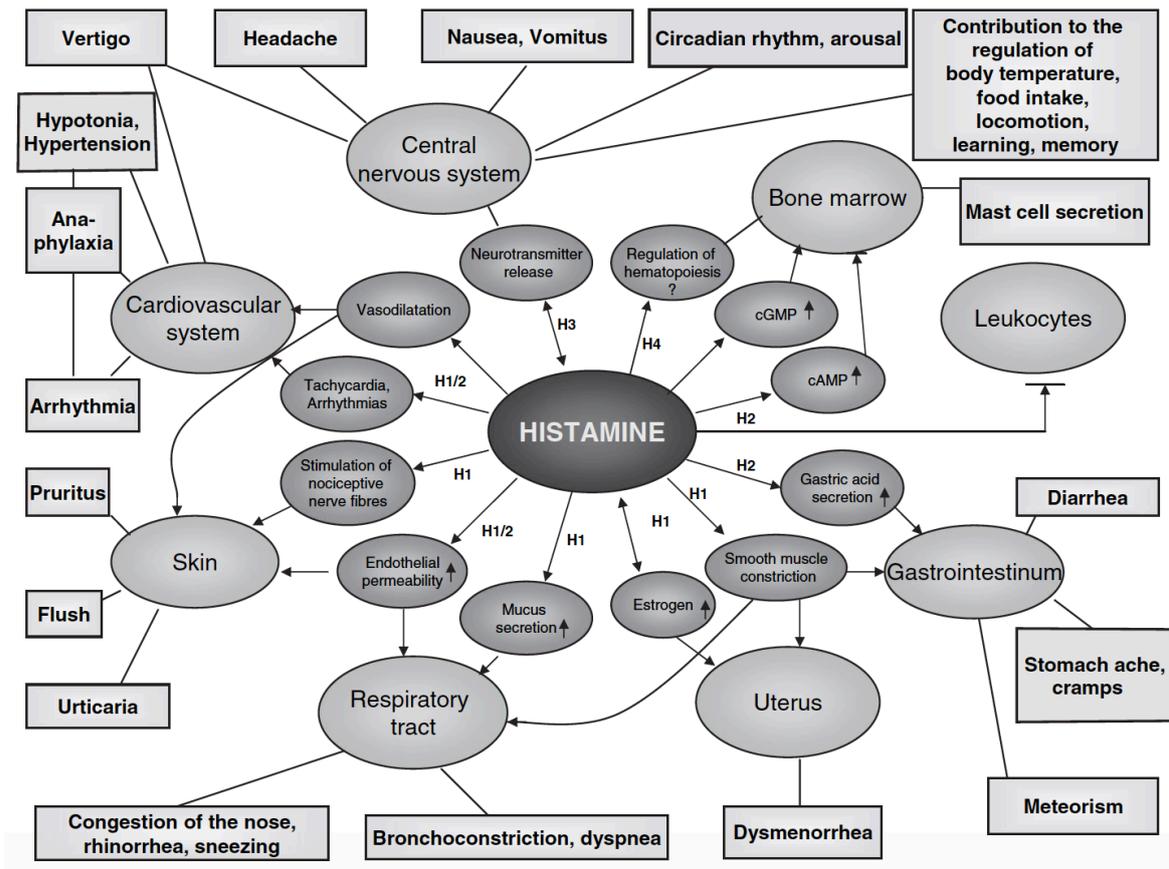
Weiterhin werden zahlreiche begünstigende Faktoren bei der Pathogenese der Histaminintoleranz vermutet. So sollen beispielweise Personen mit Koronarer Herzkrankheit, Atemwegserkrankungen, Hypertonie und einem Vitamin B<sub>12</sub>-Defizit besonders anfällig für histaminvermittelte Beschwerden sein. Dies wird dadurch erklärt, dass deren Toleranzschwelle für den Kontakt mit biogenen Aminen niedriger sein soll (San Mauro Martin et al., 2016, S. 477). Zudem sollen auch Kohlenhydrat-Malassimilationen, sowohl von Laktose als auch von Fruktose, mit histaminvermittelten Beschwerden in Verbindung stehen. Ursächlich hierfür ist möglicherweise die erhöhte Darmpermeabilität, welche die Histaminaufnahme ins Blut verbessert (Reese, 2016, S. 3).

### 3.5 Klinisches Bild

Histaminvermittelte Symptome sind konzentrationsabhängig. Die durchschnittliche physiologische Histaminkonzentration im Plasma beträgt 0,3 bis 1,9 ng/mL (Maintz & Novak, 2007, S. 1187; Dyer et al., 1982). Bei Personen mit ohnehin gestörtem Histaminabbau, können bereits geringe Mengen Histamin Beschwerden verursachen, wenn die individuelle Toleranzschwelle überschritten wird (Maintz et al., 2006, S. 3478). Aber auch gesunde Personen können Symptome entwickeln, wenn die Histaminkonzentration im Plasma stark erhöht (Maintz & Novak, 2007, S. 1187f). Es handelt sich bei der Histaminintoleranz um ein komplexes, mehrere Organsysteme betreffendes Krankheitsbild (Reese et al., 2017, S. 53).

Abbildung 4 zeigt die kausalen Zusammenhänge zwischen Histamin und den jeweils stimulierten physiologischen Reaktionen.

### 3.5 Klinisches Bild



**Abbildung 4: Histaminvermittelte Symptome**

(Maintz & Novak, 2007, S. 1186)

Typische Symptome, welche auf das Vorliegen einer Histaminintoleranz zurückgeführt werden, betreffen vor allem die Haut und den Gastrointestinaltrakt (Reese et al., 2017, S. 53). Bezüglich der Haut wird häufig die sogenannte Flush-Symptomatik beschrieben (akute Hautrötung). Zudem kann es zu Urtikaria und Pruritus kommen (Maintz & Novak, 2007, S. 1187f). Auch das atopische Ekzem wird oft mit einer Unverträglichkeit von Histamin in Verbindung gebracht (Maintz & Novak, 2007, S. 1190f).

Gastrointestinale Symptome umfassen Übelkeit und/oder Erbrechen, Diarrhoe und abdominale Schmerzen.

Auch kardiovaskuläre Symptome, wie Hypotonie, Tachykardie und Schwindel, werden beschrieben (Reese et al., 2013, S. 23). In vielen Fällen treten zudem Kopfschmerzen und Migräne auf, welche zentralnervös bedingt sind (Maintz & Novak, 2007, S. 1188).

### 3.6 Diagnostik

Weitere häufig beschriebene Beschwerden sind schnupfenartige Symptome (Niesen und Rhinitis), Dysmenorrhoe und asthmaartige Symptome (Maintz & Novak, 2007, S. 1188).

Im Verlauf der Arbeit werden vor allem die Organsysteme Haut, Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem genauer hinsichtlich des Auftretens histaminvermittelter Symptome betrachtet.

### **3.6 Diagnostik**

Die Diagnose der Histaminintoleranz sollte stets klinisch erfolgen und anhand von standardisierten oralen Provokationstests gesichert oder ausgeschlossen werden. Gegebenenfalls sollten auch Trigger, wie körperliche Belastung, mit in Betracht gezogen werden (Weidenhiller et al., 2012, S. 1304). Ein oraler Provokationstest sollte idealerweise im Rahmen eines doppelblinden, placebokontrollierten Tests erfolgen und klinische Parameter als Endpunkt haben. Ziel sollte stets die Reproduktion der Symptome sein (Reese et al., 2017, S. 55). Bisher existiert kein solches etabliertes Verfahren für die Routineanwendung, da die Voraussetzung hierfür die Festlegung einer geeigneten Provokationsdosis ist. Dies gestaltet sich bis heute schwierig, da die in der Vergangenheit durchgeführten Untersuchungen (Wöhrle et al., 2004; Worm et al., 2009) stets auch bei gesunden Kontrollpersonen Symptome auslösten (Reese et al., 2017, S. 55).

Bis dato gibt es keine verlässlichen Laborverfahren für die Diagnose (Reese et al., 2017, S. 54f). Häufig genutzte diagnostische Verfahren, wie die Bestimmung des DAO-Spiegels im Serum oder die Histaminbestimmung im Plasma, gelten als nicht aussagekräftig (Reese et al., 2017, S. 25; Reese, 2016, S. 1). Ebenso wird der von Kofler et al. entwickelte „Histamin-50-Prick-Test“ als nicht aussagekräftig angesehen, da dieser lediglich auf einen verzögerten Histaminabbau des endogen synthetisierten Histamins hinweisen kann. Dadurch kann laut Reese keine Schlussfolgerung auf die Abbaukapazität exogen zugeführten Histamins gezogen werden (Reese, 2016, S. 1).

Das in der DGAKI Leitlinie „Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ postulierte Diagnostikverfahren beruht auf einem mehrstufigen Vorgehen. Patienten mit vermuteter Histaminintoleranz

### 3.7 Diätetischer Ansatz und medikamentöse Therapie

sollten einer umfangreichen Anamnese und Differenzialdiagnostik unterzogen werden. Differenzialdiagnosen können aufgrund der umfangreichen klinischen Symptome unter anderem Urtikaria, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen, Zöliakie und allergische Erkrankungen umfassen (Reese et al., 2017, S. 53). Zusätzlich sollten Ernährungs- und Symptomtagebücher geführt werden, wodurch mögliche Zusammenhänge zwischen verzehrtem Histamin und den Beschwerden gesichert und objektiviert werden können (Reese, 2016, S. 2).

Oberste Priorität sollte stets die definitive Diagnose darstellen, da eine ungenaue Diagnose oder sogar Eigendiagnose oftmals große Verunsicherung und unnötige Einschränkung der Ernährungsgewohnheiten und Lebensqualität mit sich bringt (Reese, 2016, S. 1; Weidenhiller et al., 2012, S. 1304).

### **3.7 Diätetischer Ansatz und medikamentöse Therapie**

Ziel jeder Therapie sollte es sein, sowohl die Beschwerden zu verbessern als auch die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten. Mögliche Differenzialdiagnosen sollten zunächst geklärt werden, da beispielsweise Nahrungsmittelallergien, Kohlenhydratverwertungsstörungen und entzündliche Darmschleimhautveränderungen eine andere therapeutische Herangehensweise benötigen (Reese et al., 2017, S. 55f).

Trotz des teilweise unklaren und spekulativen Pathomechanismus und dem Fehlen eines validierten Testsystems zur Diagnose können praktikable Ernährungsempfehlungen zur Verbesserung der Beschwerden gegeben werden. Das in der DGAKI Leitlinie zur Histaminunverträglichkeit vorgeschlagene Vorgehen besteht in erster Linie aus einer dreistufigen Ernährungsumstellung. Diese ist zusammengesetzt aus Karenz, Testphase und letztlich der ermittelten Dauerernährung (Reese et al., 2017, S. 56).

Tabelle 1 zeigt die unterschiedlichen Phasen dieser Ernährungsumstellung sowie das jeweilige Ziel, Empfehlungen und die Dauer.

### 3.7 Diätetischer Ansatz und medikamentöse Therapie

Phase	Ziel	Empfehlung	Dauer
<b>1. Phase: Karenz</b>	Weitestgehende Beschränkung	Histaminarme Kost durch Beschränkung der Zufuhr an biogenen Aminen, insbesondere der Histaminzufuhr Nährstoffoptimierung Veränderung der Mahlzeitenzusammensetzung Prinzipien der leichten Vollkost	10 bis 14 Tage
<b>2. Phase: Testphase</b>	Erweiterung der Nahrungsmittelauswahl unter Berücksichtigung individueller Einflussfaktoren (Stress, Menstruation, Medikamenteneinnahme etc.)	Gezielte Wiedereinführung histaminreicher Nahrungsmittel unter Beachtung der individuellen Kostvorgaben des Patienten Strikte Diätvorgaben „aufweichen“ Ermittlung der individuellen Histaminverträglichkeit	Bis zu 6 Wochen
<b>3. Phase: Dauerernährung</b>	Dauerhafte bedarfsdeckende Nährstoffzufuhr, hohe Lebensqualität	Individuelle Ernährungsempfehlungen, die sich an der individuellen Histaminverträglichkeit unter der Berücksichtigung exogener Einflussfaktoren orientieren	

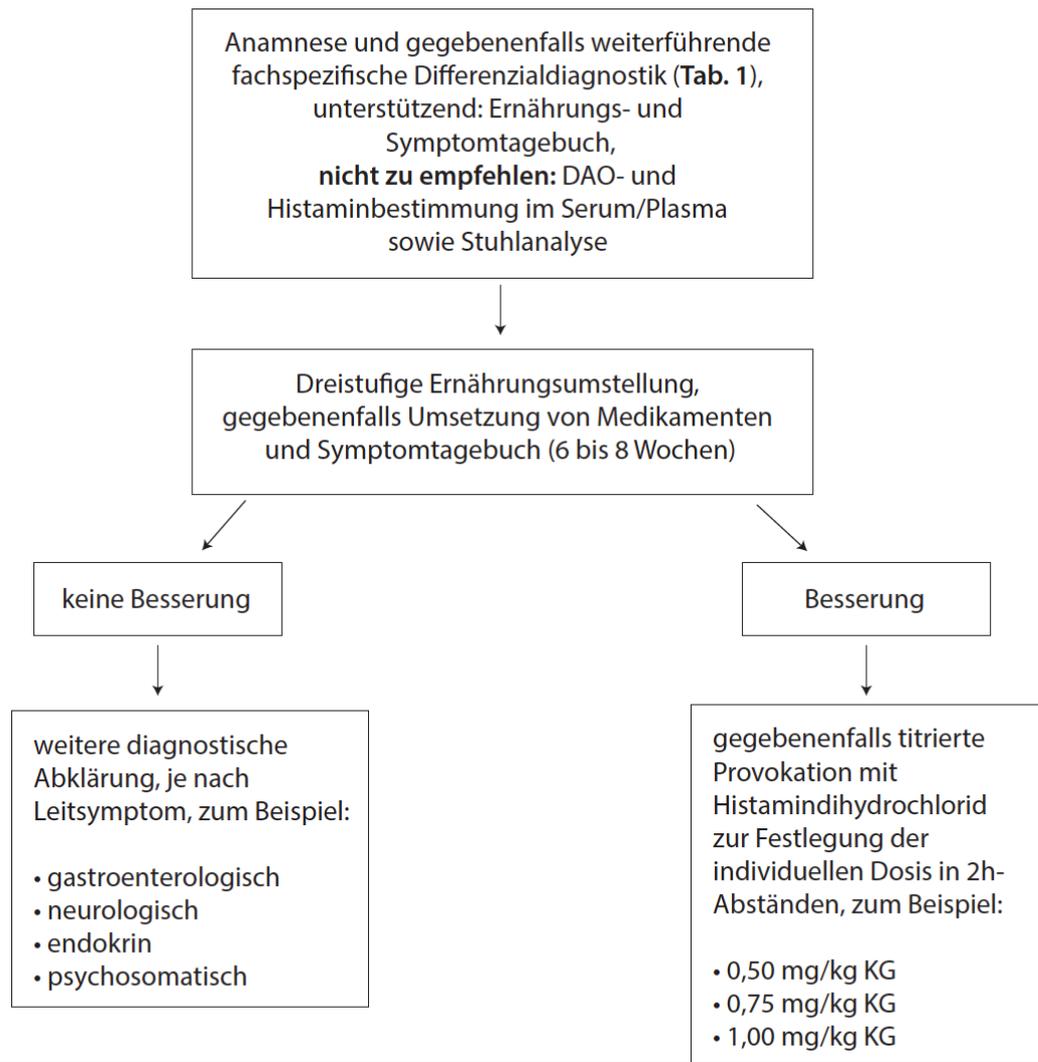
**Tabelle 1: Dreistufige Ernährungsumstellung**

(modifiziert nach Reese et al., 2017, S. 56)

Wird nach sechs bis acht Wochen eine Besserung der Beschwerden erreicht, kann eine, unter ärztlicher Aufsicht durchgeführte, titrierte Provokation mit Histamindihydrochlorid erfolgen. Diese dient der Ermittlung der individuellen Histamin-Toleranzschwelle (Reese et al., 2017, S. 55f).

Darüber hinaus können neben der Ernährungsumstellung auch Antihistaminika über einen definierten Zeitraum eingesetzt werden. H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker können in erster Linie der akuten Verbesserung bereits vorliegender Symptome (zum Beispiel Urtikaria, Flush, Übelkeit) dienen. Für das Erreichen langfristiger Beschwerdefreiheit scheinen sie jedoch weniger geeignet (Reese et al., 2017, S. 57). Abbildung 5 stellt das vorgeschlagene Vorgehen bei vermuteter Histaminintoleranz dar.

### 3.7 Diätetischer Ansatz und medikamentöse Therapie



**Abbildung 5: Empfehlung zum Vorgehen bei Histaminintoleranz**

(Reese et al., 2017, S. 55)

# 4 Methodik

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Vorgehensweise der zugrundeliegenden Literaturrecherche. Dies hat das Ziel, die Transparenz der Recherche zu gewährleisten. Im Anschluss werden die gefundenen Zusammenhänge und Ergebnisse näher erläutert.

## 4.1 Vorgang der Literaturrecherche

Der vorliegenden Arbeit liegt eine systematische Literaturrecherche zugrunde. Diese wurde im Juni 2017 durchgeführt und hatte das Ziel, den Zusammenhang zwischen alimentärem Histamin und dem Auftreten bestimmter Symptome zu erfassen.

Die Literaturrecherche erfolgte größtenteils in der medizinischen Datenbank PubMed. Dies ist die größte, international genutzte Literaturdatenbank für biomedizinische Artikel und Fachzeitschriften. PubMed beinhaltet inzwischen mehr als 27 Millionen Zitierungen und wird kostenfrei von der US National Library of Medicine zur Verfügung gestellt (U.S. National Library of Medicine, 2017).

Zusätzlich wurde eine Literatursuche in Google Scholar durchgeführt. Google Scholar ist ein von Google angebotenes Tool zur Suche wissenschaftlicher Arbeiten (Google Scholar, 2017). Hierdurch konnten jedoch keine zusätzlichen Ergebnisse gefunden werden, weshalb sich die folgenden Erläuterungen auf die Literatursuche in PubMed beschränken.

Zunächst wurde anhand des Keywords „histamine intolerance“ eine einfache PubMed-Suche durchgeführt, was zu einer Gesamtanzahl von 243 Artikeln führte. Die Suche wurde daraufhin durch die Applikation von Filtern eingegrenzt. Folgende Filter wurden angewendet:

Article Types: Meta-Analysis, Systematic Review und Randomized Controlled Trial

Publication dates: 10 years

Species: Humans

Language: English und German

#### 4.1 Vorgang der Literaturrecherche

Diese Suche führte zu einer Anzahl von 7 Artikeln. Diese Artikel wurden anhand des Titels und Abstracts bewertet. Von diesen Artikeln erschienen jedoch nur zwei Artikel für das Thema dieser Arbeit relevant (Reese, 2016; Komericki et al., 2011). Beide Artikel wurden letztendlich jedoch nicht mit in die endgültige Auswahl aufgenommen, da passendere Alternativen gefunden wurden.

Die Suche wurde daraufhin weiter ausgeweitet. Folgende Filter wurden ergänzt:

Article Types: Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Review

Diese Suche lieferte insgesamt 26 Artikel. Diese Artikel wurden wieder anhand des Titels, des Abstracts und teilweise anhand des Volltextes in die nähere Auswahl aufgenommen oder verworfen. Die qualitative Bewertung erfolgte anhand der Einordnung in die verschiedenen Evidenzklassen, welche im Unterkapitel 4.2 näher erläutert werden. Zudem wurde die Methodik jeder ausgewählten Studie betrachtet und bewertet.

Dadurch konnten zwei weitere relevante Artikel gefunden werden (Kovacova-Hanskova et al., 2015; Mušič et al., 2013).

Zusätzlich wurde deshalb die Eingrenzung des Publikationsdatums aufgehoben. Diese Suche lieferte 75 Artikel, welche wiederum anhand des Titels und Abstracts beurteilt wurden. Davon wurden schließlich zwei weitere Artikel ausgewählt (Maintz & Novak, 2007; Wöhrl et al., 2004).

Daraufhin wurden weitere Suchen mit verschiedenen Keywords durchgeführt:

Keywords: histamine intolerance AND migraine, histamine intolerance AND headache, histamine intolerance AND urticaria, histamine intolerance AND atopic eczema, histamine intolerance AND skin, histamine intolerance AND gut

Diese Suche lieferte eine spezifischere Auswahl an weiteren Studien, von welchen letztendlich 4 für diese Arbeit genutzt wurden (Maintz et al., 2006; Guida et al., 2000; Wantke, Götz, Jarisch, 1993; Siebenhaar et al., 2016). Die Studie von Siebenhaar

## 4.1 Vorgang der Literaturrecherche

et al. konnte nur anhand einer Reprint-Anfrage an einen der Autoren erlangt werden, da diese nicht kostenfrei zugänglich ist.

Zusätzlich zur Literaturrecherche in PubMed wurden die Literaturverzeichnisse der Leitlinien zum Vorgehen bei Verdacht auf Histaminunverträglichkeit der DGAKI von Reese et al., sowie die Literaturverzeichnisse der ausgewählten Artikel hinsichtlich weiterer passender Studien untersucht. Dadurch konnte die Studie von Giera et al. (2008) gefunden werden, welche ebenfalls für diese Arbeit genutzt wurde.

Letztendlich wurden 9 thematisch und qualitativ relevante Studien beziehungsweise Übersichtsarbeiten gefunden. Diese werden im Kapitel „Ergebnisse der Literaturrecherche“ kurz dargestellt und dann in den weiteren Kapiteln erläutert und diskutiert.

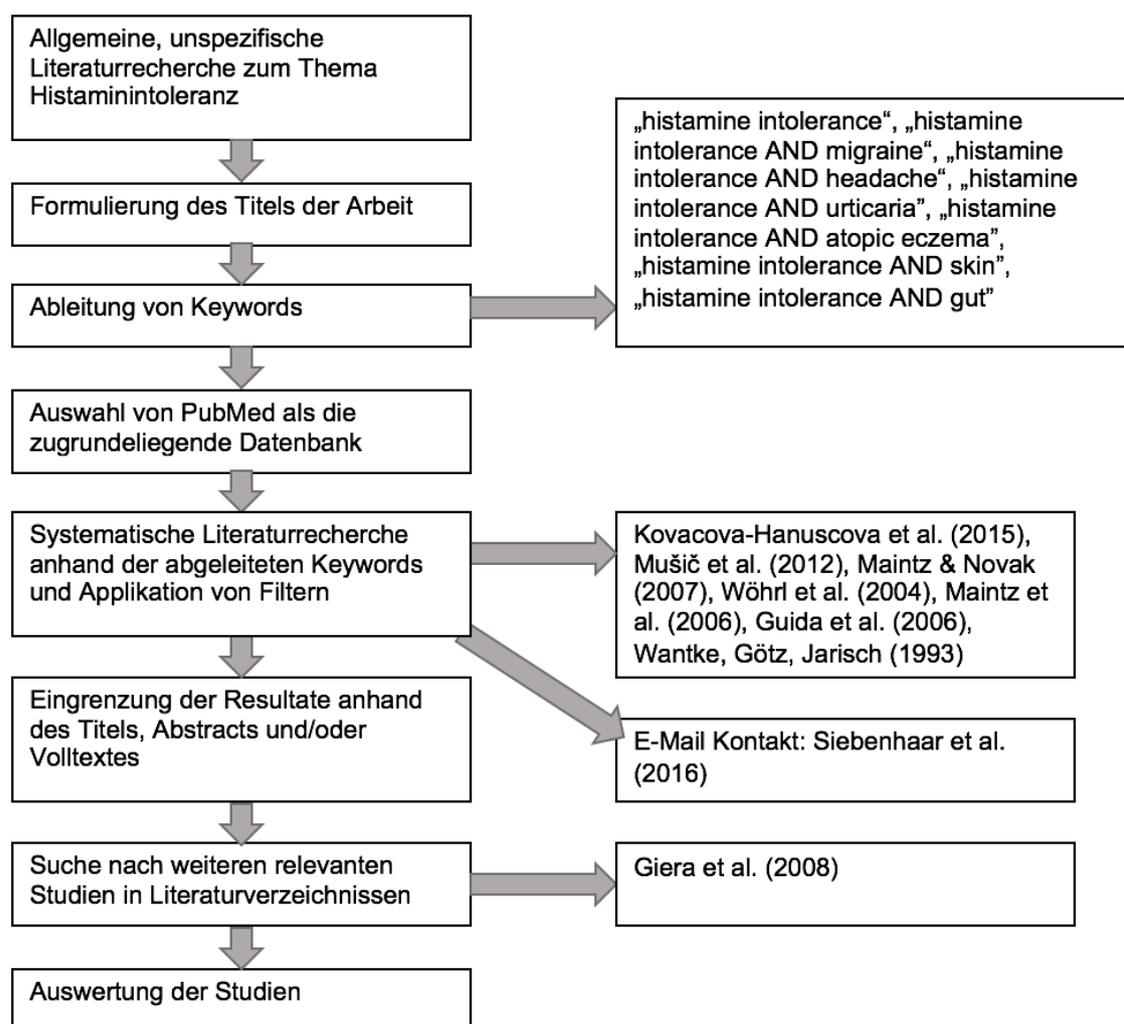


Abbildung 6: Schematische Darstellung der systematischen Literaturrecherche

### **4.2 Beurteilung der Studien anhand von Evidenzklassen**

Da die Literaturrecherche dieser Arbeit vorwiegend in der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt wurde, kann aufgrund des für veröffentlichte Artikel obligatorischen peer-review-Prozesses bereits von sorgfältig durchgeführten und qualitativ hochwertigen wissenschaftlichen Studien ausgegangen werden (U.S. National Library of Medicine, 2016). Für die Objektivierung und den Ausschluss von eventuell dennoch unzureichenden Studien wurden die gefundenen Studien anhand der Evidenzklassen (Tabelle 2) beurteilt. Die Evidenzklassen bewerten Studien und Artikel hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Evidenz und dienen als wichtiges Instrument der evidenzbasierten Medizin (EbM). Evidenzbasierte Medizin bedeutet so viel wie beweisgestützte Medizin und wird definiert als der „(...) gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2017). Um die aktuellsten Daten und Informationen innerhalb der medizinischen Literatur zu erhalten, benötigt es die die „Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung“ (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2017). In der Durchführung geschieht dies im Rahmen eines mehrstufigen Prozesses, welcher unter anderem auch die Planung und Durchführung einer Recherche der klinischen Literatur sowie deren kritische Bewertung bezüglich Validität und Brauchbarkeit beinhaltet (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2017).

Neben den Evidenzklassen sollte bei jeder Studie und systematischen Übersichtsarbeit auf eine korrekte Berichterstattung, methodische Qualität, Verzerrungsrisiko (Biasrisiko) und die Übertragbarkeit der Ergebnisse geachtet werden (Cochrane Deutschland, 2017, S. 11ff).

## 4.2 Beurteilung der Studien anhand von Evidenzklassen

Es gibt keine standardisierten und international einheitlichen Evidenzgrade. Die Evidenzgrade, nach denen die recherchierte Literatur der vorliegenden Arbeit bewertet wurde, sind in folgender Tabelle dargestellt.

<b>Evidenzgrad</b>	<b>Anforderungen an die Studien</b>
<b>Ia</b>	Evidenz aufgrund von Metaanalysen oder systematischen Übersichtsarbeiten randomisierter, kontrollierter Studien
<b>Ib</b>	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
<b>IIa</b>	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
<b>IIb</b>	Evidenz aufgrund einer mindestens einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
<b>III</b>	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
<b>IV</b>	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

**Tabelle 2: Evidenzgrade**

(modifiziert nach: ZaeFQ, 2001, S. 41)

## 5 Ergebnisse der Literaturrecherche

Autor, Jahr, Titel	Studien- design und Evi- denzgrad	Problemstellung	Interven- tions- / Kon- trollgruppe	Methodik und Inter- vention	Outcome	Resultat
<b>Maintz et al., 2007</b>  „Histamine and histamine intolerance“	Systematische Übersichtsar- beit  Ia	Untersuchung der derzeitigen Evidenz der Histaminintoleranz (HIT), mit besonderem Schwerpunkt auf der Manifestation der Symptome in unterschiedlichen Organsystemen.	Abhängig von der jeweiligen Studie	Systematische Literaturrecherche und Einbezug von 137 Artikeln	Outcome Variablen unterscheiden sich in den unterschiedlichen Studien	Eine HIT sollte bei den typischerweise auftretenden Symptomen nach histaminreicher Nahrung beachtet werden. Symptome lassen sich durch histaminfreie Diätformen verringern. Die Ergebnisse vieler Studien mit positiven Ergebnissen sind jedoch meist aufgrund von wenig Studiendesigns geringer Evidenzklassen nicht aussagekräftig genug. Daher fehlen weiterhin gut angelegte Studien um die Zusammenhänge zwischen Histamin und auftretenden Beschwerden beweisen zu können.
<b>Kovacova-Hanusikova et al., 2015</b>  „Histamine, histamine intoxication and intolerance“	Systematische Übersichtsar- beit  Ia	Analysierung der adversen Auswirkungen von Histamin auf den menschlichen Organismus.	Abhängig von der jeweiligen Studie	Systematische Literaturrecherche und Einbezug von 63 Artikeln	Outcome-Variablen unterscheiden sich in den verschiedenen Studien	Viele Studien liefern Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen aufgenommenem Histamin und den daraufhin auftretenden Symptomen. Es gibt jedoch nur wenige RCT's mit gutem Studiendesign und ausreichender Evidenz.
<b>Wöhrl et al., 2004</b>  „Histamine Intolerance“	Randomisierte, doppelblinde,	Untersuchung, ob oral verabreichtes Histamin die für eine HIT typischen Symptome auch	10 gesunde Probanden	Orale Provokation mit 75 mg Histamin vs. Placebo	Messung objektiver Parameter (Herzfrequenz,	Die Hälfte der Probanden wies nach oraler Provokation mit 75 mg Histamin Symptome auf. Nach Placebo-Einnahme wurden keine Symptome festgestellt.

5 Ergebnisse der Literaturrecherche

<p><b>Like Symptoms in Healthy Volunteers after Oral Provocation with Liquid Histamine“</b></p>	<p>placebo-kontrollierte, Cross-over-Studie  lb</p>	<p>bei gesunden Versuchspersonen hervorrufen kann.</p>		<p>Histaminfreie Diät 24h vor oraler Provokation und während der gesamten Versuchsdurchführung</p>	<p>Blutdruck, Körpertemperatur, Peak Flow)  Symptomerfassung anhand klinischer 10-Punkte-Symptom-Skala  Plasma-Histaminkonzentration Serum-DAO-Konzentration</p>	<p>Dagegen konnten jedoch keine signifikanten Änderungen der gemessenen Parameter, sowie der DAO-Aktivität und Plasma-Histaminkonzentration festgestellt werden.  Symptome: 4x Diarrhoe, 3x Flatulenz, 3x Kopfschmerzen, 2x Juckreiz</p>
<p><b>Siebenhaar et al. 2016</b>  „Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria“</p>	<p>Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Interventionsstudie  lb</p>	<p>Untersuchung der Häufigkeit des Vorliegens einer HIT bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (CSU) und Untersuchung, ob die HIT eine relevante Ursache der CSU darstellt.</p>	<p>157 Patienten mit mäßig bis schwerer CSU (UAS7 <math>\geq</math> 10)</p>	<p>Anamnese-Erfassung durch Befragung der Patienten  Durchführung: a) histaminfreie Diät für 31d + Erfassung der CSU Beschwerden. Ablauf: d 1-7: normale Essgewohnheiten; d 8-10: nur Reis, Kartoffeln, Butter, Brot, Öl, Salz, Kaffee, Tee; d 11-31: histaminfreie und pseudoallergenfreie Diät a) d 32: RCT-Design: Weiterführung der histamin- und pseudoallergenfreien Diät + orale Provokation</p>	<p>Urticaria activity score (UAS7) (Differenz zwischen d 1-7 und d 25-31)  Symptomerfassung durch Patienten und Ärzte anhand des UAS7</p>	<p>HIT konnte bei 34 % der Patienten durch die Anamnese diagnostiziert werden, dabei konnte aber kein signifikanter Unterschied in den UAS7 Scores zwischen diagnostizierter und nicht-diagnostizierter HIT bei Patienten festgestellt werden. 46 % mit reduzierten UAS7 Scores während histamin- und pseudoallergenfreier Diät. 17 % berichten Urtikaria Symptome nach OP aber nicht nach Placebo. 21 % der Patienten reagierten nach OP mit Pruritus, Flush und/oder Diarrhoe. Nach Placebo-Einnahme kam es nicht zu Beschwerden. 58 % der Patienten zeigten nach OP und Placebo keine Reaktionen.</p>

## 5 Ergebnisse der Literaturrecherche

				(OP) mit 75 mg Histamin + 125 mg Sucrose vs. Placebo (125 mg Sucrose)		
<b>Giera et al., 2008</b>  „Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation“	Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie  Ib	Untersuchung von Plasma-Histaminkonzentrationen und Symptomen bei Patienten mit Verdacht auf HIT. Ziel ist es, eine geeignete Diagnostikmethode für die Sicherung der HIT zu finden.	14 Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden und vermuteter HIT.  4 gesunde Kontrollpersonen	Orale Provokation mit 75 mg Histamin vs. Placebo  Standardisierte histaminfreie Diät während der gesamten Versuchsdurchführung	Plasma-Histaminkonzentration  Objektive Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Peak Flow)  Subjektive Symptomerfassung	Symptome nach OP: n=4 Kopfschmerzen, n=6 Schwindel, n=2 Bauchschmerzen, n=5 Hitzegefühl, n=5 Diarrhoe. Nach Placebo-Einnahme wurden keine Symptome festgestellt. In der Kontrollgruppe konnten nach OP mit Histamin keine Symptome festgestellt werden. Keine Korrelation zwischen erhöhter Plasma-Histaminkonzentration und Symptomen, sowie kein Unterschied zwischen der Plasma-Histaminkonzentration bei Gesunden und Patienten.
<b>Mušič et al., 2013</b>  „Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance“	Klinische Interventionsstudie  Ib	Ist die Bestimmung der DAO-Aktivität ein verlässliches Diagnostik-Tool für HIT? Wie wirkt sich eine histaminfreie Ernährung auf die Beschwerden bei HIT-Patienten mit stark erniedrigten DAO-Spiegeln aus?	316 Patienten mit HIT  55 gesunde Kontrollpersonen	a) Messung der Serum-DAO-Aktivität b) 6-12-monatige histaminfreie Diät bei n=20 mit stark erhöhter DAO-Aktivität c) Messung der DAO-Aktivität  Beobachtung von Symptomen und klinischen Parametern	Serum-DAO-Aktivität  Symptomerfassung	HIT Patienten wiesen signifikant geringere DAO-Konzentrationen auf als gesunde Kontrollpersonen. Insgesamt konnte bei 63 % der Patienten eine reduzierte DAO-Aktivität festgestellt werden, im Gegensatz zu 22 % in der Kontrollgruppe. Die hauptsächlich auftretenden Symptome bei Patienten mit HIT und reduzierter DAO-Aktivität sind: → Haut: Urtikaria, Angioödem, Pruritus, Erythem (83 %) → GIT: Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Obstipation (52 %) → Kopfschmerzen (6 %)

5 Ergebnisse der Literaturrecherche

						Bei den Patienten, die die histaminfreie Diät durchführten wurden nach Abschluss der Diät nahezu keine HIT Symptome mehr festgestellt.
<b>Maintz et al., 2006</b>  „Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema“	Klinische Interventionsstudie  IIb	Ist eine HIT möglicherweise bei Patienten mit atopischem Ekzem von klinischer Relevanz und können die Beschwerden des AE durch einen geschwächten Histaminabbau entstehen?	162 Patienten mit AE (ebenfalls vorliegende HIT wurde anhand eines standardisierten Fragebogens ermittelt)  124 Patienten mit HIT (ohne AE)  85 gesunde Kontrollpersonen	Erfassung von HIT und AE Symptomen bei Patienten mit AE anhand eines standardisierten Fragebogens  2-wöchige histaminfreie Diät in Kombination mit Einnahme oraler Antihistaminika innerhalb einer Untergruppe von Patienten mit AE und HIT (n=17)	Gesamt-Serum-IgE, allergenspezifisches IgE  Serum-DAO-Aktivität  Plasma-Histaminkonzentration  Patienten mit histaminfreier Diät: Symptomtagebuch (HIT) und subjektiver + objektiver SCORAD (AE)	Es wurde ein signifikant höheres Vorkommen von HIT Symptomen bei Patienten mit AE im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit AE wurde signifikant geringere Serum-DAO-Aktivität festgestellt, ebenso war die Plasma-Histaminkonzentration bei Patienten mit AE signifikant erhöht. Patienten mit AE und geringer DAO-Aktivität wiesen eine signifikant höhere Anzahl an Kopfschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden auf im Vergleich zu Patienten mit AE und normaler DAO-Aktivität. Die histaminfreie Diät bei n=17 wies eine signifikante Verbesserung der HIT und AE Symptome auf.
<b>Wantke et al., 1993</b>  „Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches“	Klinische Interventionsstudie  IIb	Evaluierung der therapeutischen Wirksamkeit einer histaminfreien Diät bei Patienten mit Nahrungsmittel- und Weinunverträglichkeit, sowie chronischen Kopfschmerzen.	45 Patienten insgesamt:  17 Patienten mit Verdacht auf HIT  28 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen	4-wöchige histaminfreie Diät  Kontrolle durch Beobachtung der Symptome und Aufzeichnung der Beschwerdefrequenz + Medikamenteneinnahme pro Woche	Häufigkeit der Beschwerden  Medikamenteneinnahme pro Patient/pro Woche	Beschwerdereduktion bei 33 von 45 Patienten um > 50 %, davon n=8 mit vollständiger Remission. Bei 12 von 45 Patienten keine Besserung.  Gruppe mit chronischen Kopfschmerzen: bei n=19 wurde ein Rückgang der Kopfschmerzen von > 50 % festgestellt. Einnahme von Analgetika bei n=6 reduziert von 50 % auf 75 % nach der Intervention.

## 5 Ergebnisse der Literaturrecherche

<p><b>Guida et al., 2000</b></p> <p>„Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria“</p>	<p>Klinische Interventionsstudie</p> <p>IIb</p>	<p>Evaluierung des Effekts einer olioantigenen und histaminfreien Diät auf Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria (CIU).</p>	<p>10 Patienten mit nicht behandelter CIU</p> <p>Kontrollgruppe mit 6 gesunden Probanden für die Messung der Histaminkonzentration im Plasma</p>	<p>Zweistufige diätetische Intervention:</p> <p>a) Phase 1: 3-wöchige olioantigene und histaminfreie Diät</p> <p>b) Phase 2: 10-wöchige Run-in-Phase mit stufenweiser Wiedereinführung der Lebensmittel</p> <p>Messung physiologischer Parameter vor Start der Intervention und an d 21, 60 und 90</p>	<p>Phase 1 und 2: tägliches Symptom-Tagebuch und Skalierung der Symptome (Urtikaria, Pruritus, Angioödeme) anhand numerischer Skala von 0-3</p> <p>Plasma-Histaminkonzentration</p> <p>Plasma-Postheparin-DAO</p> <p>Serum-DAO-Aktivität</p> <p>Intestinale Permeabilität</p>	<p>Signifikante Verbesserung der Beschwerden bei allen Patienten. Vollständige Remission bei n=3, teilweise Remission bei n=3 und teilweise Remission mit vorübergehenden Rückfällen bei n=4. Höhere Histaminkonzentration im Plasma bei CIU Patienten als in der Kontrollgruppe.</p>
--	---	--	--	--	---	---

Tabelle 3: PICOR-Tabelle zur Darstellung der Ergebnisse

### 5.1 Histamin und dermatologische Symptome

Im Folgenden sollen die anhand der Literaturrecherche zusammengetragenen Ergebnisse zum Einfluss von Histamin auf die Haut zusammengefasst werden.

Die häufigsten untersuchten dermatologischen Symptome und/oder Krankheitsbilder im Zusammenhang mit oral aufgenommenem Histamin sind Urtikaria und das atopische Ekzem. Diese Krankheitsbilder sollen zur Begriffsklärung und zum besseren Verständnis kurz erläutert werden.

Die Urtikaria ist eine heterogene Gruppe einzelner Krankheitsbilder und ist in erster Linie charakterisiert durch plötzliches Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödem (plötzliche, ausgeprägte Schwellung der unteren Hautschichten). Dazu kann es zu Juckreiz oder Brennen kommen. Die Rückbildung der Symptome erfolgt in der Regel innerhalb von 24 bis 72 Stunden. Es werden unterschiedliche Formen der Urtikaria unterschieden. Dazu zählen spontan auftretende Formen wie die akute spontane Urtikaria und die chronisch spontane Urtikaria. Weiterhin gibt es verschiedene physikalisch vermittelte Urtikaria-Formen und weitere Arten, wie die kontakt- und anstrengungsindizierte Urtikaria und die chronisch idiopathische Urtikaria (Zuberbier et al., 2011, S. 251f).

Das atopische Ekzem, auch als Neurodermitis oder atopische Dermatitis bezeichnet, ist eine „chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung [...]“ (Werfel et al., 2015, S. 6). Das Krankheitsbild ist geprägt von starkem Juckreiz und kann, je nach Schweregrad, die Lebensqualität der Betroffenen deutlich einschränken. Die Erscheinung des atopischen Ekzems lokalisiert sich meist in Ellen- und Kniebeugen sowie an der Hand, an Füßen oder auch im Gesicht. Es können teilweise stark juckende Knötchen und Knoten auftreten (Werfel et al., 2015, S. 6f). Der Verlauf erfolgt in der Regel schubweise, wobei die einzelnen Schübe unterschiedlicher Dauer und Schwere sein können (Werfel et al., 2015, S. 10).

Dazu werden vor allem unspezifische Symptome, wie Juckreiz und Rötungen (Flush) im Gesicht und am Körper, beschrieben.

Bei der Auswertung der Studien wurden alle dermatologischen Symptome berücksichtigt.

## 5.1 Histamin und dermatologische Symptome

Siebenhaar et al. untersuchten in einer aktuellen Studie, welche 2016 erschienen ist, die Häufigkeit eines parallelen Vorliegens von Histaminintoleranz und chronisch spontaner Urtikaria. Im Rahmen der Studiendurchführung nahmen 157 Patienten mit mäßig bis schwerer chronisch spontaner Urtikaria einer diätetischen Intervention teil. Zunächst wurden detaillierte klinische Symptome, vorwiegend mit Auftritt nach dem Verzehr histaminreicher Lebensmittel, im Rahmen der Anamnese erfasst. Anschließend führten die Patienten eine 31-tägige histaminfreie Diät durch, mit paralleler Erfassung der Symptome anhand des Urtikaria-Aktivitäts-Scores (UAS7). Nach der anfänglichen 31-tägigen histaminfreien Diätphase wurde diese am Tag 32 weitergeführt und zusätzlich eine 2-tägige doppelblinde, placebokontrollierte orale Provokation durchgeführt. Das Verum bestand aus 75 mg Histamin gelöst in 125 mg Sucrose beziehungsweise 125 mg Sucrose als Placebo. Die daraufhin innerhalb von 24 Stunden auftretenden Symptome wurden von den Patienten selbst sowie von Mitarbeitern erfasst. Während der histaminfreien Diät wurde bei 46 % der Probanden eine Verbesserung der Symptome um mehr als die Hälfte festgestellt (Reduzierung des UAS7 um  $\geq 7$ ). Die durchschnittliche Verbesserung der Beschwerden lag bei 59 %. Nach oraler Provokation mit Histamin konnten bei 38 % der Patienten verschiedene Symptome reproduziert werden. Hauptsächlich traten Urtikaria, Pruritus und Erythema auf. Nach der Einnahme des Placebos konnten bei 3 Personen Beschwerden festgestellt werden, welche jedoch nicht weiter spezifiziert wurden. Bei den übrigen Patienten konnte weder eine Reaktion auf Histamin noch auf Placebo beobachtet werden. Schlussendlich wurden jedoch nur bei 2 von 157 Patienten tatsächlich nachvollziehbare Zusammenhänge beobachtet. Diese zwei Patienten reagierten in allen 3 Bereichen positiv – positive Histaminintoleranz-Anamnese, positive Reaktion auf histaminfreie Diät und positive Reaktion auf orale Provokation mit Histamin (Siebenhaar et al., 2016, S. 2f).

Eine Studie von Guida et al. (2000) untersuchte ebenfalls den Zusammenhang von Histamin aus der Nahrung und dem Auftreten chronisch idiopathischer Urtikaria. Wie bereits in der PICOR-Tabelle beschrieben, bestand die Versuchsdurchführung aus einer 3-wöchigen histaminfreien Diät, der Wiedereinführung histaminreicher Lebensmittel, der Messung physiologischer Parameter und der täglichen Erfassung von Symptomen. Bei allen Patienten konnte nach der histaminfreien Ernährung eine signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt werden. Sowohl das Auftreten

## 5.1 Histamin und dermatologische Symptome

von Juckreiz als auch von Ödemen und Ausschlägen war nach 21 Tagen um etwa die Hälfte reduziert. Nach 90 Tagen lag die Reduktion der Symptome bei etwa 75 % (Guida et al. 2008, S. 156f).

Wöhrl et al. konnten nach oraler Provokation mit 75 mg Histamin bei 2 von 10 gesunden Probanden Pruritus beobachten. Interessanterweise konnte in dieser Studie jedoch bei keinem der 10 Probanden Urtikaria oder eine Flush-Symptomatik festgestellt werden (Wöhrl et al., 2004, S. 306ff).

In einer 2006 durchgeführten Studie von Maintz et al. wurde der Zusammenhang zwischen reduzierter Histaminabbaukapazität bei Patienten mit atopischem Ekzem und dem Auftreten von Histaminintoleranz-Symptomen untersucht. Maintz et al. untersuchten dafür insgesamt 162 Patienten mit atopischem Ekzem, 124 Patienten mit Histaminintoleranz und 85 gesunde Kontrollpersonen. Anhand eines standardisierten Fragebogens stellten Maintz et al. bei den Patienten mit atopischem Ekzem vermehrt weitere Histaminintoleranz-Symptome fest. Diese zeigten vermehrt Symptome, wie Kopfschmerzen, premenstruelle Kopfschmerzen, Flushing und gastrointestinale Beschwerden. Bei 19 % der Patienten mit AE wurde zudem eine signifikant geringere Serum-DAO-Aktivität von  $< 3$  U/mL gemessen. Histaminintoleranz-Patienten wurden ebenfalls mit den bereits genannten Symptomen diagnostiziert, jedoch in geringerem Ausmaß als Patienten mit atopischem Ekzem. Zudem wiesen Histaminintoleranz-Patienten jedoch 20 % geringere Serum-DAO-Aktivität auf. Innerhalb der Kontrollgruppe konnte dagegen bei keiner Person eine niedrige DAO-Aktivität gemessen werden. Symptome wurden von der Kontrollgruppe ebenfalls in geringem Maße wahrgenommen. Daraufhin führten 17 Patienten mit atopischem Ekzem, geringer DAO-Aktivität und Histaminintoleranz-Symptomen eine histaminfreie Diät in Kombination mit Antihistaminika-Einnahme durch. Diese resultierte in einer signifikanten Verbesserung aller, bei atopischem Ekzem typischen Hautprobleme sowie einer Verbesserung spontan auftretender Hautrötung (Maintz et al., 2006, 1107f).

Auch Wantke et al. stellten im Rahmen ihrer 1993 durchgeführten Studie zahlreiche Hautprobleme bei Patienten mit Histaminintoleranz fest. Von 17 Patienten berichte-

## 5.2 Histamin und gastrointestinale Symptome

ten 10 Patienten regelmäßige Flush-Symptomatik, weitere 8 Patienten stellten Juckreiz fest und 5 Patienten Juckreiz in Kombination mit Anschwellung der Mundschleimhaut (Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 983). Zusammenfassend stellten auch Kovacova-Hanuszkova et al. im Rahmen eines 2015 veröffentlichten systematischen Reviews eine signifikante Anhäufung von Patienten mit atopischem Ekzem, welche stark auf Histamin reagieren, fest. Eine histaminfreie Diät führt in diesen Fällen nicht nur zur Linderung anderer histamininduzierter Beschwerden, sondern auch zu signifikanter Verbesserung des atopischen Ekzems (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 503).

Auch Maintz & Novak schlussfolgerten, dass Patienten mit atopischem Ekzem häufig erhöhte Plasma-Histaminwerte und niedrige DAO-Aktivität aufweisen sowie auf histaminreiche Lebensmittel möglicherweise mit einer Aggravation der Beschwerden reagieren (Maintz & Novak, 2007, S. 1190f).

### **5.2 Histamin und gastrointestinale Symptome**

Typische gastrointestinale Symptome nach der Aufnahme von Histamin sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominale Schmerzen (Reese et al., 2017, S. 53). Wöhrl et al. untersuchten in einer 2004 veröffentlichten Studie die Fragestellung, ob oral verabreichtes Histamin auch bei gesunden Versuchspersonen, die für eine Histaminintoleranz typischen Symptome hervorrufen kann. Dazu wurden 10 gesunde, nicht schwangere Frauen im Alter von 22 bis 36 Jahren in einem randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Versuch mit Cross-over-Design untersucht. Alle Probanden führten 24 Stunden vor und während der gesamten Versuchsdurchführung eine histamin- und allergenfreien Diät durch. Der Hauptversuchsteil bestand aus einer oralen Provokation mit 75 mg Histamin gelöst in Pfefferminztee, beziehungsweise purem Pfefferminztee als Placebo. Die Intervention wurde in randomisierter Ordnung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Vor Versuchsdurchführung und nach 10, 20, 40 und 80 Minuten, sowie nach 24 Stunden wurden Serum-DAO-Aktivität und Plasma-Histaminkonzentration gemessen. Klinische Symptome wurden anhand einer Skala erfasst (Wöhrl et al., 2004, S. 305ff). Die Ergebnisse der Studie sind weitestgehend deutlich. 5 der 10 Teilnehmer reagierten deutlich auf die Einnahme der Histaminlösung. Dagegen reagierte keiner

## 5.2 Histamin und gastrointestinale Symptome

der Teilnehmer auf die Placebolösung. Bei 4 von 10 Probanden mit positiver Reaktion auf die Histaminlösung traten die Beschwerden zeitverzögert nach 3 bis 24 Stunden auf. Die auftretenden Symptome waren zum Großteil gastrointestinaler Art, wobei Diarrhoe bei 4 Probanden festgestellt wurde, Flatulenz bei 3 Probanden und weicher Stuhl bei einer Person auftrat. Ein Unterschied der Plasma-Histaminspiegel und der Serum-DAO-Aktivität zwischen den positiv und negativ reagierenden Probanden konnte nicht festgestellt werden (Wöhrl et al., 2004, S. 306ff).

Giera et al. untersuchten 2008, im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie, 14 Histaminintoleranz-Patienten und 4 Kontrollpersonen. Ziel war es, anhand einer oralen Provokation mit 75 mg Histamin die subjektiv berichteten Symptome zu reproduzieren. Zusätzlich wurde bei den 14 Patienten die Plasma-Histaminkonzentration nach Histamingabe über einen Zeitraum von einer Stunde gemessen. Bei lediglich 4 von 14 Patienten (29 %) konnten nach oraler Provokation erhöhte Histaminwerte festgestellt werden. Die Erfassung von Symptomen nach oraler Provokation erfolgte subjektiv durch die Patienten. Abdominale Schmerzen wurden von 2 der 14 Patienten berichtet. Bei 5 Patienten wurde Diarrhoe festgestellt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-Histaminwerten und dem Auftreten von Symptomen konnte jedoch nicht gefunden werden. Nach der Einnahme des Placebo konnte keiner der Patienten Beschwerden feststellen und auch die Plasma-Histaminwerte stimmten mit physiologischen Werten überein. Auch innerhalb der Kontrollgruppe konnten keine Symptome nach oraler Provokation mit Histamin oder Placebo produziert werden (Giera et al., 2008, S. 1f).

In der Studie von Mušič et al., welche 2013 veröffentlicht wurde, ging es um die Fragestellung, ob die Messung der Serum-DAO-Aktivität ein geeignetes Diagnostikverfahren für die Bestimmung der Histaminintoleranz ist. Mušič et al. stellten bei 63 % der Patienten mit Histaminintoleranz eine geringere DAO-Aktivität als bei den 55 Kontrollpersonen fest. Weiterhin wurden die Beschwerden dieser Patienten beobachtet und erfragt. Bei 52 % wurden gastrointestinale Symptome, wie Diarrhoe, Bauchschmerzen, Obstipation und Erbrechen festgestellt. Infolgedessen wurde 20 Patienten mit stark reduzierter DAO-Aktivität eine histaminfreie Diät verordnet. Diese sollte für 6 bis 12 Monate durchgeführt werden und die Patienten wurden nach deren Abschluss erneut untersucht und befragt. Alle 20 Patienten berichteten

### 5.3 Histamin und neurologische Symptome

vollständige oder zumindest nahezu vollständige Verbesserung aller Symptome (Mušič et al., 2013, S. 239ff).

Letztendlich untersuchten auch Maintz und Novak und Kovacova-Hanuszkova et al. den derzeitigen Wissenstand zum Einfluss histaminreicher Ernährung auf die Entstehung gastrointestinaler und anderer Symptome anhand systematischer Übersichtsarbeiten. Laut Aussagen besagter Reviews führt ein beeinträchtigter Histaminmetabolismus nicht nur zu der Entstehung unmittelbar auftretender Symptome, wie abdominalem Schmerz, Flatulenz und Diarrhoe, sondern möglicherweise auch zur Pathogenese anderer Krankheiten, wie Morbus Crohn, chronisch entzündlicher Darmerkrankung, allergischer Enteropathie und Nahrungsmittelallergien (Maintz & Novak, 2007, S. 1188; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 503).

### **5.3 Histamin und neurologische Symptome**

Auch die Ergebnisse zur Wirkung von Histamin auf Kopfschmerz und Migräne wurde bewertet. Die gefundenen Ergebnisse werden in diesem Unterkapitel zusammengetragen.

Wantke et al. untersuchten bereits 1993 den Zusammenhang zwischen einer Unverträglichkeit gegenüber Histamin und chronischen Kopfschmerzen. Dazu unterzogen sich 17 Patienten mit Histaminintoleranz und 28 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen einer 4-wöchigen histaminfreien Diät. Symptome und Medikamenteneinnahme vor der Diät und nach der Diät wurden daraufhin erfasst. Nach 4 Wochen histaminfreier Ernährung konnte bei 73 % aller 45 Patienten eine Verbesserung der Beschwerden und Reduktion der Medikamenteneinnahme festgestellt werden. Von diesen Patienten konnten 8 Patienten eine vollständige Remission der Symptome berichten. 19 der insgesamt 28 Patienten (68 %) mit chronischen Kopfschmerzen konnten eine Verbesserung der Kopfschmerzhäufigkeit feststellen. Auch die Einnahme von Analgetika konnte in dieser Gruppe um 75 % reduziert werden (Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff).

Wöhrl et al. konnten 2004 im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie bei 3 von 10 gesunden Probanden Kopfschmerzen nach oraler Provokation mit 75 mg Histamin beobachten. Maintz et al. konnten

### 5.3 Histamin und neurologische Symptome

nach einer intensiven 2-wöchigen histaminfreien Diät eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzen bei Patienten mit atopischem Ekzem und vermuteter Histaminintoleranz feststellen. Zuvor wurde bereits in der selben Studie eine sehr hohe Prävalenz von Kopfschmerzen bei Patienten mit Histaminintoleranz festgestellt (Wöhrl et al., 2004, S. 306ff).

Auch Giera et al. stellten 2008 im Rahmen eines RCTs bei 4 von 14 Patienten mit Histaminintoleranz Kopfschmerzen nach Histamineinnahme fest (Giera et al., 2008, S. 1f). Kovacova-Hanuszkova et al. werteten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Histaminaufnahme und dem Entstehen von Kopfschmerzen und anderen neurologischen Symptomen aus. Sie stützen sich hierbei zunächst auf Aussagen von Steinbrecher und Jarisch (2005), wonach Migränepatienten sowohl während Migräneattacken als auch während migränefreien Episoden häufig erhöhte Histaminwerte im Plasma sowie reduzierte DAO-Aktivität aufweisen (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 502f). Maintz und Novak kamen 2007 im Rahmen ihrer ausführlichen Literaturrecherche zu den gleichen Ergebnissen. Bei vielen Migräne-Patienten scheint parallel eine Histaminintoleranz vorzuliegen. Daraufhindeutend ist die reduzierte DAO-Aktivität, die Reaktion auf histaminreiche Lebensmittel mit Kopfschmerzen sowie die Linderung der Kopfschmerzen infolge einer histaminfreien Diät und einer Therapie mit Antihistaminika (Maintz & Novak, 2007, S. 1188).

## 6 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der begutachteten Studien und Reviews kritisch betrachtet und diskutiert werden.

Es wurden insgesamt 9 Studien bewertet. Von diesen Studien entsprechen lediglich 2 systematische Übersichtsarbeiten dem Evidenzgrad Ia. Es konnten 3 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Interventionsstudien gefunden werden, welche dem Evidenzgrad Ib entsprechen. Die restlichen ausgewählten Studien können lediglich dem Evidenzgrad IIb zugeordnet werden. Sie wurden jedoch trotzdem in die Auswahl aufgenommen, da die aktuelle Forschungslage bis dato keine aussagekräftigeren Studien mit passender Thematik aufweist.

Wie bereits erwähnt, lässt sich nicht allein durch den Evidenzgrad entscheiden, ob es sich um eine gut angelegte Studie mit hoher Aussagekraft handelt. Die jeweilige Methodik und das mögliche Biasrisiko sind ebenso entscheidend, wie die korrekte Berichterstattung und die Übertragbarkeit der Ergebnisse (Cochrane Deutschland, 2017, S. 11ff).

Besonders die Studien zu den Zusammenhängen zwischen Histamin und Urtikaria beziehungsweise atopischem Ekzem, ergeben keine verlässlichen, übereinstimmenden Aussagen (Siebenhaar et al., 2016, S. 1ff; Maintz et al., 2006, S. Guida et al., 2000, S. 155ff). Symptome treten nur in wenigen Fällen so auf, dass sie einen Verdacht auf Histaminintoleranz zulassen. Dies merken auch Maintz und Novak an und stützen sich dabei auf die Kriterien von Jarisch (2004). Demnach gilt ein Verdacht auf Histaminintoleranz nur dann, wenn mehr als zwei typische histaminvermittelte Symptome vorliegen und sich diese infolge einer histaminfreien Diät und der Einnahme von Antihistaminika verbessern (Maintz & Novak, 2007, S. 1191).

Siebenhaar et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine Histaminintoleranz nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria eine Ursache ist. Denn nur bei 17 % der Patienten traten tatsächlich Urtikaria-Symptome nach oraler Provokation mit 75 mg Histamin auf. Von diesen 17 % der Patienten reagierten außerdem nur wenige auf die histaminfreie Diät. Weiterhin konnte kein

Zusammenhang zwischen der Patientenvorgeschichte und der Reaktion auf die histaminfreie Diät oder die orale Provokation festgestellt werden. Positiv anzumerken ist, dass das Probandenkollektiv eine relativ hohe Anzahl im Vergleich zu anderen RCT's aufwies. Dies lässt eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinheit zu. Negativ ist allerdings anzumerken, dass es keine Kontrollgruppe gab, die eine „normale“ Diät durchführte und es aufgrund fehlender Verblindung während der histaminfreien Diätphase möglicherweise zu einem Placebo-Effekt gekommen sein könnte. Siebenhaar et al. schlussfolgern daher selbst, dass Urtikaria infolge des Verzehrs histaminreicher Lebensmittel nur in sehr seltenen Fällen vorzukommen scheint und nicht allein durch die Erfassung der Anamnese diagnostiziert werden kann (Siebenhaar et al., 2016, S. 3f).

Guida et al. kommen dagegen im Rahmen ihrer Untersuchung von Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria zu einem anderen Ergebnis. Laut deren Aussage korrelieren die Reduktion und Remission der Symptome mit den reduzierten Plasma-Histaminwerten nach histaminfreier und oloioantigener (hyopallergener) Diät. Auch die gemessene DAO-Aktivität der Patienten mit CIU war bei allen 10 Patienten reduziert. Diese konnte jedoch nicht infolge der histaminfreien und oloioantigenen Diät verbessert werden. Als Erklärung schlagen die Autoren vor, dass die Diät zwar die Symptome verbessert und die Histaminkonzentration in Dünndarm reduziert, jedoch nicht die Funktionalität der intestinalen Schleimhaut zu ändern vermag. Somit konnten keine veränderten DAO-Aktivität-Werte gemessen werden (Guida et al., 2008, S. 157f). Negativ an der Studie anzumerken ist die sehr geringe Probandenanzahl von 10 Patienten und 6 gesunden Kontrollpersonen. Eine Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit ist hier stark anzuzweifeln. Weiterhin wird aus der Studie nicht deutlich, ob die Verbesserung der Symptome dem Fehlen von Histamin oder der hypoallergenen Diät zuzuschreiben ist. Zudem ist auch hier aufgrund der nicht vorhandenen Verblindung ein Placebo-Effekt durch die Ernährungsintervention nicht vollkommen auszuschließen. Da die Diät außerdem nicht unter Aufsicht erfolgte, können Diätfehler die Ergebnisse verzerren, wenn trotzdem Histamin und/oder Allergene aufgenommen wurden (Guida et al., 2000, S. 155ff).

Auch Maintz et al. untersuchten einen dermatologischen Aspekt in Zusammenhang mit Histamin aus der Nahrung. Positiv ist hier vor allem ein relativ großes Probandenkollektiv von insgesamt 371 Personen. Maintz et al. schlussfolgern aus ihren

Ergebnissen, dass Histaminintoleranz bei Patienten mit atopischem Ekzem dasselbe klinische Bild aufweist wie bei Patienten ohne atopisches Ekzem. Durch eine histaminfreie Auslassdiät und die Gabe von Antihistaminika konnten sowohl die für eine Histaminintoleranz typischen Symptome als auch die Symptome des atopischen Ekzems bei Patienten mit geringer DAO-Aktivität verbessert werden (Maintz et al. S. 1108f). Laut den Autoren liegt dies größtenteils an der Antihistaminika-Gabe, da dadurch die DAO-produzierenden Enterozyten im Jejunum regenerieren und infolge die DAO-Aktivität steigt (Maintz et al., 2006, S. 1110). Letztendlich konnten anhand der Ergebnisse jedoch keine endgültigen Aussagen zu dem Zusammenhang zwischen Histaminintoleranz und dem atopischen Ekzem gemacht werden.

Der Einfluss alimentären Histamins auf die Entstehung von Kopfschmerzen wurde unter anderem von Wantke et al. untersucht. In der Studie konnte nach einer 4-wöchigen histaminfreien Ernährung bei 33 von 45 Patienten ein signifikanter Rückgang der allgemeinen Beschwerden (u. a. Flush, Pruritus, Schwellung der Mundschleimhaut, Diarrhoe) beobachtet werden. Die Häufigkeit der Kopfschmerzen konnte bei 19 von 28 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen ebenfalls um mehr als 50 % verbessert werden. Dies lässt auf den ersten Blick vermuten, dass Histamin aus Nahrungsmitteln für die Entstehung der Kopfschmerzen verantwortlich ist. Wantke et al. merken aber selbst an, dass sich durch die Eliminationsdiät lediglich eine indirekte Verbindung zwischen den Symptomen und Histamin darstellen lässt (Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 986). Weiterhin konnte nicht festgestellt werden, ob die Reduktion der Symptome dem Fehlen von Histamin oder möglicherweise dem Fehlen anderer Stoffe (z. B. Sulfite) zu attributieren ist. Wantke et al. konnten jedoch vor der Durchführung der Diätintervention feststellen, dass die Patienten positiv auf die Gabe von Antihistaminika reagierten, was einen Zusammenhang zwischen Kopfschmerz und Histamin nahelegt. Letztendlich schlussfolgern Wantke et al. aus ihren Ergebnissen, dass Patienten mit chronischen Kopfschmerzen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Histamin aufweisen (Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff).

Es sollte jedoch bedacht werden, dass es sich hierbei um eine Studie der Evidenzklasse IIb handelt und die wissenschaftliche Aussagekraft eher gering ist. Zudem versuchten die Autoren nicht, die Symptome anhand einer oralen Provokation mit

Histamin zu reproduzieren. Auch ein Placebo-Effekt ist möglich, da es sich um eine offene Studie handelte und die Patienten somit allein durch die Erwartungshaltung positive Reaktionen gezeigt haben könnten.

Maintz & Novak werteten ebenfalls die Datenlage zu Histamin und Kopfschmerzen aus und schließen, dass viele Migränepatienten tatsächlich eine Unverträglichkeit gegenüber Histamin aufweisen. Diese Unverträglichkeit geht hervor aus reduzierter DAO-Aktivität, der Entstehung von Symptomen nach dem Verzehr histaminreicher Lebensmittel und der Besserung von Kopfschmerzen während einer histaminfreien Diät und Einnahme von Antihistaminika. Sie stützen sich hierbei auf Aussagen von Lassen et al. (1996), sowie Thomsen und Olesen (2001), welche besagen, dass dosisabhängige, histaminvermittelte Kopfschmerzen sowohl bei Gesunden als auch bei Migränepatienten auftreten können. Histaminvermittelte Kopfschmerzen sind demnach vaskuläre Kopfschmerzen, die hauptsächlich durch Stickstoffmonoxid entstehen. Histamin ist in der Lage die Freisetzung von Stickstoffmonoxid im Darmepithel ( $H_1$ -Rezeptor-Stimulierung) zu bewirken, was sich auch in den intrakraniellen Arterien im Gehirn äußert (Maintz & Novak, 2007, S. 1188).

Kovacova-Hanuszkova et al. merken an, dass die genauen Mechanismen des Zusammenhangs zwischen Kopfschmerz und Histamin noch nicht ausreichend erforscht sind. Sie ergänzen, dass bei einigen pathologischen Vorgängen (u. a. Migräne und Cluster-Kopfschmerz) eine erhöhte Anzahl von Mastzellen im Gehirn gefunden werden konnten, und dass im Blut zirkulierendes Histamin, die Aktivität des Hypothalamus beeinflussen und so Kopfschmerzen hervorrufen könnte (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015, S. 502f).

Gastrointestinale Symptome, vor allem Diarrhoe, treten in fast allen Studien bei einer großen Anzahl der Patienten auf (Wöhrle et al., 2004, S. 305ff; Siebenhaar et al., 2016, S. 1ff; Giera et al., 2008, S. 73f; Mušič et al., 2013, S. 239ff; Wantke, Götze, Jarisch, 1993, S. 982ff). Es scheint somit unumstritten, dass gastrointestinale Beschwerden bei diagnostizierter oder vermuteter Histaminintoleranz auftreten können. Alle Studien weisen jedoch methodische Schwächen auf beziehungsweise lediglich einen niedrigen Evidenzgrad. Ob tatsächlich das in der Nahrung enthaltene Histamin für die Entstehung der Symptome verantwortlich ist, bleibt daher unklar. Auch die Übersichtsarbeiten von Maintz und Novak und Kovacova-Hanuszkova et

al. konnten hierzu keine klare Aussage treffen (Maintz & Novak, 2007, S. 1188; Kovacova-Hanusikova et al., 2015, S. 502f).

Laut Smolinska et al. können Störungen im Magen-Darm-Trakt histaminvermittelte Symptome verstärken (Smolinska et al., 2014, S. 278f). Reese schlussfolgert daraus, dass diese Beobachtung in Assoziation mit einer erhöhten Darmpermeabilität stehen könnte. Dadurch könnte die Aufnahme von Histamin im Darm begünstigt werden (Reese, 2016, S. 3). Lediglich die Studie von Guida et al. untersuchte die intestinale Permeabilität bei chronisch idiopathischen Urtikaria-Patienten als einen der Outcome-Parameter. Die gemessenen Werte lagen jedoch bei allen Patienten im Normbereich und auch nach 3-wöchiger histaminfreier Diät konnten keine Veränderungen beobachtet werden (Guida et al., 2000, S. 157). Smolinska et al. merken an, dass die genauen Zusammenhänge zwischen Mikrobiota, Histaminkonzentration im Darm und der Auswirkung und Aktivierung der Histaminrezeptoren noch unklar sind (Smolinska et al., 2014, S. 279).

Maintz und Novak kommen infolge ihrer ausführlichen Literaturrecherche zu dem Schluss, dass histaminvermittelte Symptome nicht immer den zugrundeliegenden Pathomechanismen zugeordnet werden können. Ein sehr hoher Verzehr histaminhaltiger Nahrungsmittel (z. B. verdorbener Fisch) kann beispielsweise dieselben Symptome aufweisen wie eine IgE-vermittelte Allergie gegen Fisch (Maintz & Novak, 2007, S. 1191). Weiterhin muss auch die breite Differenzialdiagnose beachtet werden, da es sich bei den typischen histaminvermittelten Beschwerden um eine so komplexe und unspezifische Symptomatik handelt (Reese et al., 2017, S. 53).

Reese et al. schlagen in der aktuellen Leitlinie zur Histaminunverträglichkeit eine titrierte orale Provokation mit Histamin vor, um eine eindeutige Diagnose stellen zu können. Diese Provokation sollte idealerweise in einem doppelblinden und placebokontrollierten Design erfolgen. Die Provokationsdosis sollte zudem so gewählt sein, dass bei gesunden Personen keine Symptome hervorgerufen werden, sondern nur bei Personen mit erhöhter Sensitivität gegenüber Histamin (Reese et al., 2017, S. 55). In allen ausgewerteten Studien, die eine orale Provokation durchführten, wurden 75 mg reines Histamin verwendet (Giera et al., 2008, S. 73f; Siebenhaar et al., 2016, S. 1ff; Wöhrl et al., 2004, S. 305ff). Wöhrl et al. untersuchten den Einfluss der oralen Provokationsdosis von 75 mg Histamin bei gesunden Individuen.

Nach der Einnahme traten bei der Hälfte der Teilnehmer Symptome auf. Nach der Einnahme einer Placebo-Lösung reagierte keiner der Teilnehmer (Wöhrl et al., 2004, S. 305). Dies scheint auch die Studie von Giera et al. zu bestätigen. Hier konnte nach oraler Provokation mit 75 mg Histamin kein Zusammenhang zwischen erhöhter Plasma-Histaminkonzentration und dem Auftreten von Symptomen gefunden werden. Auch konnte kein Unterschied zwischen Reaktionen und Parametern bei Patienten und Kontrollpersonen gefunden werden. Giera et al. folgern daraus, dass die gewählte Provokationsdosis möglicherweise zu gering sein könnte (Giera et al., 2008, S. 73f). Dem stehen jedoch wiederum die Ergebnisse von Wöhrl et al. entgegen, bei denen auch gesunde Personen auf die Provokation reagierten (Wöhrl et al., 2004, S. 306). Ableiten lässt sich jedoch, dass die üblicherweise in diesen Studien gewählte Dosis von 75 mg Histamin nicht geeignet zu sein scheint und einen weiteren Punkt zur Anzweiflung der Ergebnisse bietet. Auch Reese et al. kommen zu dem Schluss, dass es infolge oraler Provokation mit 75 mg Histamin zu subtoxischen Wirkungen kommen kann, da diese möglicherweise zu hoch sein könnte (Reese et al., 2017, S. 55).

Ein weiterer, kritisch anzumerkender Punkt ist die Erfassung der Symptome. Keine der Studien nutzte dasselbe Tool zur Symptomerfassung, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse erschwert wird. Teilweise stützen sich die Autoren auf eigenständige, subjektive Berichterstattungen der Probanden, wodurch leicht Verzerrungen auftreten können (Mušič et al., 2013, S. 239ff; Giera et al., 2008, S. 73f). Wöhrl et al. nutzen dagegen eine 10-Punkte-Symptomskala, während Guida et al. mit einer 3-Punkte-Symptomskala arbeiten und Maintz et al. (2006) eine sowohl subjektive als auch objektive Erfassung anhand des SCORAD vornahmen (Wöhrl et al., 2004, S. 305ff; Guida et al., 2000, S. 155ff; Maintz et al., 2006, S. 1106ff).

Auch die jeweils variierende Reaktionszeit zum Messen der Symptome sollte kritisch betrachtet werden. Giera et al. vernachlässigen beispielsweise Symptome, die erst nach mehr als einer Stunde auftreten (Giera et al., 2008, S. 73). Positiv anzusehen ist dagegen die Studie von Wöhrl et al., in der eine zeitlich ausgedehnte Symptomerfassung von 10, 20, 40 und 80 Minuten nach Baseline sowie 24 Stunden nach Baseline durchgeführt wurde (Wöhrl et al., 2004, S. 305). In den übrigen Studien wurde nicht weiter spezifiziert, zu welchen Zeitpunkten die Erfassung der

Symptome erfolgte. Dies ist ebenfalls kritisch zu betrachten und sollte für eine bessere Transparenz in neueren Studien stets angegeben werden.

Des Weiteren gibt es einige Unklarheiten und Abweichungen bezüglich der histaminfreien Diätinterventionen. Histaminfreie Diäten scheinen bei einem Großteil der Patienten zu einer Verbesserung der Symptomatik zu führen. Maintz et al., Mušič et al., Wantke et al. und Guida et al. konnten jeweils deutliche Verbesserungen der Symptome nach 2-4-wöchiger, oder, im Fall von Mušič et al. nach 6-12-monatiger histaminfreier Diät feststellen (Maintz et al., 2006, S. 1106ff; Wantke, Götz, Jarisch, 1993, S. 982ff; Mušič et al., 2013, S. 239ff; Guida et al., 2000, S. 155ff).

Hier muss jedoch negativ angemerkt werden, dass die Diäten meist nicht genau beschrieben wurden (Mušič et al., 2013, S. 239ff; Guida et al., 2000, S. 155ff). Zudem wurde in der Studie von Wantke et al. nicht strikt auf die Gabe von Analgetika verzichtet, was die Erfassung der Kopfschmerzen erschwert (Wantke et al., 1993, S. 982ff). Maintz et al. führten die histaminfreie Diät in Kombination mit der Gabe von Antihistaminika durch, wodurch ebenfalls nicht verlässlich gesagt werden kann, welcher Faktor für die Verbesserung der Symptome ursächlich war (Maintz et al., 2006, S. 1106ff).

Schlussendlich muss festgestellt werden, dass der Großteil der Studien, selbst bei hohem Evidenzgrad, einige methodische Fehler aufweist.

Es scheint gesichert, dass die histaminfreien Diäten in der Lage sind die Symptome einiger Patienten mit Histaminintoleranz zu verbessern. Ob aber tatsächlich das in der Nahrung enthaltene Histamin für die Entstehung dieser Symptome verantwortlich ist, beziehungsweise die Elimination von Histamin für die Verbesserung der Beschwerden sorgte, bleibt noch immer unklar. Möglicherweise können auch andere, ebenfalls eliminierte Stoffe, für die Verbesserung der Symptome sorgen. Ebenso kann in vielen Fällen ein Placebo-Effekt eingetreten sein oder die Einnahme eines Antihistaminikums zur Verbesserung der Symptome geführt haben.

Der genaue Pathomechanismus der Entstehung von Symptomen bedarf demnach weiteren Untersuchungen in randomisierter, placebokontrollierter und methodisch optimierter Form.

## 7 Fazit

Wie in den Ergebnissen und der Diskussion ausgeführt, lassen sich die Resultate der Studienrecherche wohl am besten mit dem Wort „widersprüchlich“ zusammenfassen.

Patienten schienen oftmals zufällig zu reagieren und nur wenige Studien sind methodisch einwandfrei aufgebaut. Viele Symptome lassen sich nach standardisierter oraler Provokation mit Histamin nicht reproduzieren oder treten erst mit großer Zeitverzögerung auf, was die genaue Abklärung der Ursache wiederum erschwert.

Aufgrund der unzureichenden Evidenz und den vielfältigen methodischen Schwächen fast aller untersuchten Studien lässt sich also keine abschließende Aussage aussprechen, ob Histamin aus Nahrungsmitteln tatsächlich für die betrachteten Symptome verantwortlich ist.

Wird das in dieser Arbeit diskutierte Thema abschließend betrachtet, so kann festgestellt werden, dass noch ein wesentlicher Bedarf an qualitativ hochwertiger Forschungsarbeit geleistet werden muss, um der Komplexität des Krankheitsbildes Histaminintoleranz gerecht zu werden. Vor allem aufgrund der großen Thematisierung in der Öffentlichkeit ist es wichtig, schnell einen Konsens hinsichtlich geeigneter Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zu erreichen. Andernfalls gestaltet es sich schwierig Eigendiagnosen anhand von Internetseiten zu verhindern und daraus resultierende eigenhändige Ernährungsumstellungen zu meiden.

Auch in der aktualisierten „Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ von 2017 kommen Reese et al. zu dem Schluss, dass noch immer weitere Forschungsarbeit notwendig ist. Es gibt noch immer Unklarheiten bezüglich der Diagnose anhand von Parametermessungen und des Zusammenspiels zwischen Histamin und Darmfunktionen beziehungsweise der Darmbarriere. Auch gilt es die pharmakologischen Wirkungen von Histamin weiter aufzuklären (Reese et al., 2017, S. 57).

## Literaturverzeichnis

Böttcher, I., Klimek, L. (2008). Das Histaminintoleranz-Syndrom – Seine Bedeutung für die HNO-Heilkunde, in: HNO, 56. Jg, S. 776-783.

Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement (2017). Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung, 1. Auflage, S. 1-35.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (2017). Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.: Definitionen.

URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen/>, Zugriff am: 05.07.2017.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (2011). Glossar zur Evidenzbasierten Medizin.

URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf>, Zugriff am: 11.07.2017.

Dyer, J., Warren, K., Merlin, S., Metcalfe, D. D., Kaliner, M. (1982). Measurement of plasma histamine: description of an improved method and normal values, in: Journal of Allergy and Clinical Immunology, 70. Jg, Nr. 2. S. 82-87.

Fogel, W. A., Lewinski, A., Jochem, J. (2007). Histamine in food: is there anything to worry about?, in: Biochemical Society Transactions, 35. Jg., Nr. 2, S. 349-352.

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*, 57. Jg., Supplement 1, S. 73-74.

Google Scholar (2017). Google Scholar: About. URL:

<https://scholar.google.de/intl/de/scholar/about.html>, Zugriff am: 09.07.2017.

Guida, B., De Martino, C., De Martino, S., Tritto, G., Patella, V., Trio, R., D'Agostino, C., Pecoraro, P., D'Agostino, L. (2000). Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticarial, in: *European Journal of Clinical Nutrition*, 54. Jg., S. 155-158.

Hough, L. B. (1999). Histamine Actions in the Central Nervous System, in: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6. Edition.

Jansen, S. C., van Dusseldorp, M., Bottema, K. C., Buboïs, A. E. J. (2003). Intolerance to dietary biogenic amines: a review, in: *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 91. Jg., S. 233-241.

Jarisch, R. (2011). Histamin-Intoleranz, in: *Aktuelle Dermatologie*, 37. Jg., S. 1-8.

Jarisch, R. (2013). *Histaminintoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Jarisch, R., Wantke, F. (1996). Wine and headache, in: *International Archives of Allergy and Immunology*, 110. Jg., Nr. 1, S. 7-12. (nur Abstract)

Kleine-Tebbe, J., Waßmann-Otto, A., Mönnikes, H. (2016). Nahrungsmittelallergien und andere Unverträglichkeiten – Bedeutung, Begriffe und Begrenzung, in: *Bundesgesundheitsblatt*, 59. Jg., S. 705-722.

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 – The Central European Journal of Medicine*, 123. Jg., S. 15-20.

Kovacova- Hanuscova, E., Buday, T., Gavliakova, S., Plevkova, J. (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance, in: *Allergologia et Immunopathologia*, 43. Jg., Nr. 5., S. 498-506.

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*, 53. Jg., Supplement 1, S. 31-32.

Leiß, O. (2014). Nahrungsmittelallergie, Intoleranz von Histamin und biogenen Aminen und Mastzellüberaktivitätssyndrom/Mastozytose, in: *Verdauungskrankheiten*, 32. Jg., Nr. 2, S. 89-103.

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*, 117. Jg., S. 1106-1112.

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

Maintz, L., Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance, in: *American Journal of Clinical Nutrition*, 85. Jg., S. 1185-1196.

Manzotti, G., Breda, D., Gioacchino, M.Di., Burastero, S. (2015). Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance, in: *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29. Jg., Nr. 1, S. 105-111.

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 – The Central European Journal of Medicine*, 125. Jg., S. 239-243.

Platshon, L. F., Kaliner, M. (1978). The effects of the Immunologic Release of Histamine upon Human Lung Cyclic Nucleotide Levels and Prostaglandin Generation, in: *The Journal of Clinical Investigation*, 62. Jg., S. 1113-1121.

Reese, I. (2014). Streitthema Histaminintoleranz – Gibt es tatsächlich Unverträglichkeitsreaktionen nach Aufnahme histaminhaltiger Nahrungsmittel?, in: Der Hautarzt, 65. Jg., S. 559-566.

Reese, I. (2016). Histaminintoleranz – wirklich eine Unverträglichkeit im Sinne einer reproduzierbaren Gesundheitsstörung auf definierte Auslöser?, in: Bundesgesundheitsblatt.

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.

Reese, I., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Fuchs, T., Kleine-Tebbe, J., Klimek, L., Lepp, U., Niggemann, B., Saloga, J., Schäfer, C., Werfel, T., Zuberbier, T., Worm, M. (2017). Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin, in: Allergo Journal, 26. Jg., Nr. 1, S. 51-59.

Reese, I., Zuberbier, T., Bunselmeyer, B., Erdmann, S., Henzgen, M., Fuchs, T., Jäger, L., Kleine-Tebbe, J., Lepp, U., Niggemann, B., Raithel, M., Saloga, J., Vieths, S., Werfel, T. (2008). Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe, in: Allergo Journal, 17. Jg., S. 540-549.

Rosell-Camps, A., Zibetti, S., Pérez-Esteban, G., Vila-Vidal, M., Ferrés-Ramis, L., García-Teresa-García, E. (2013). Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients, in: Rev Esp Enferm Dig, 105. Jg., Nr. 4, S. 201-207.

San Mauro Martin, I., Brachero, E., Garicano Vilar, E. (2016). Histamine intolerance and dietary management: A complete review, in: Allergologia et immunopathologia, 44. Jg., Nr. 5, S. 475-483.

Siebenhaar, F., Melde, A., Magerl, M., Zuberbier, T., Church, M.K., Maurer, M. (2016). Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria, in: Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, S. 1-4.

Skypala, I. J., Williams, M., Reeves, L., Meyer, R., Venter, C. (2015). Sensitivity to food additives and salicylates: a review of the evidence, in: Clinical and Translational Allergy, 34. Jg, Nr. 5.

Smolinska, S., Jutel, M., Cramer, R., O'Mahony, L. (2014). Histamine and gut mucosal immune regulation, in: Allergy, 69. Jg., S. 273-281.

U.S. National Library of Medicine (2016). NIH U.S. National Library of Medicine: FAQ: Peer-Reviewed or Refereed Journals in PubMed®.  
URL: <https://www.nlm.nih.gov/services/peerrev.html>, Zugriff am 05.07.2017.

U.S. National Library of Medicine (2017). PubMed.gov US National Library of Medicine: PubMed. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Zugriff am 09.07.2017.

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

Wantke, F., Hemmer, W., Haglmüller, T., Götz, M., Jarisch, R. (1996). Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test, in: International Archives of Allergy and Immunology, 110. Jg., Nr. 4, S. 397-400. (nur Abstract)

Weidenhiller, M., Lyritz, C., Hagel, A. F., Kuefner, M., Zopf, Y., Raithe, M. (2012). Histaminintoleranz-Syndrom (HIS): Vielfalt der Mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer Wirkung und deren Unterscheidung, in: Zeitschrift für Gastroenterologie, 50. Jg., Nr. 1, S. 1302-1309.

Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D., Worm, M. (2014). Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe S2k, Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

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*, 25. Jg., Nr. 5, S. 305-311.

Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (2001). Systematische Evidenz-Recherche. Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ, in: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 95. Jg., Suppl. 1, S. 35-43.

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

Zuberbier, T., Aberer, W., Brockow, K., Grabbe, J., Hamelmann, E., Hartmann, K., Jakob, T., Merk, H.F., Ollert, M., Ruëff, F., Schmid-Grendelmeier, P., Staubach, P., Voigtmann, I., Wedi, B., Maurer, M. (2011). S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie, in: *Allergo Journal*, 64. Jg., S. 249-276.

## **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 14.07.2017

---

Sofie Sponbiel