

# Bachelorarbeit

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Sciences  
Studiengang Ökotrophologie

Die physiologischen Prozesse des Histamins im menschlichen  
Organismus und Folgen einer pathologischen  
Verstoffwechslung – Eine evidenzbasierte Übersichtsarbeit

Vorgelegt von: Jule Falck

Matrikelnummer: XXXXXXXXXX

Tag der Abgabe: 13.01.2020

Betreuende Prüferin:  
Frau Prof. Dr. rer. nat. Anja Carlsohn

Zweite Prüferin:  
Frau B.Sc. Karoline Gehrke

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>8</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>8</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>9</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>10</b>
<b>2. HISTAMIN .....</b>	<b>13</b>
2.1. IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS .....	14
2.1.1. <i>Histaminsynthese.....</i>	14
2.1.2. <i>Histamin als Teil der Immunantwort.....</i>	17
2.1.3. <i>Histamin als Teil weiterer physiologischer Stoffwechselprozesse .....</i>	21
2.2. IN LEBENSMITTELN – SYNTHESE UND VORKOMMEN .....	23
<b>3. HISTAMIN-VERSTOFFWECHSELUNG IM DARM.....</b>	<b>29</b>
3.1. DIE DIAMINOXIDASE .....	31
3.2. DIE HISTAMIN-N-METHYLTRANSFERASE.....	33
<b>4. HISTAMININTOLERANZ.....</b>	<b>34</b>
4.1. DIE PATHOGENESE .....	34
4.1.1. <i>Symptome: Zentrales-Nervensystem.....</i>	35
4.1.2. <i>Symptome: Gastrointestinal Trakt.....</i>	36
4.1.3. <i>Symptome: Respirationstrakt und Herz-Kreislauf-System.....</i>	37
4.1.4. <i>Symptome: Haut .....</i>	38
4.1.5. <i>Symptome: Reproduktionstrakt.....</i>	39
4.2. DIE DIAGNOSEVERFAHREN DER HISTAMININTOLERANZ .....	41
4.3. DIE THERAPIEANSÄTZE .....	43
<b>5. MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>46</b>
5.1. DIE ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	46
5.2. DIE VORGEHENSWEISE BEI DER LITERATURRECHERCHE .....	46

5.3.	DIE BEWERTUNGSKRITERIEN .....	46
5.4.	SEARCH FLOW CHARTS .....	48
5.4.1.	<i>Science Direct</i> .....	48
5.4.2.	<i>Pubmed</i> .....	49
<b>6.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>50</b>
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>59</b>
7.1.	METHODENDISKUSSION.....	59
7.2.	ERGEBNISDISKUSSION .....	60
<b>8.</b>	<b>FAZIT UND AUSBLICK</b> .....	<b>63</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>64</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>67</b>

## Zusammenfassung

### **Background:**

Das 1907 entdeckte biogene Amin Histamin übernimmt eine Vielzahl an Aufgaben im menschlichen Organismus. Entstanden durch eine oxidative Decarboxylierung durch das Enzym Histamin-Decarboxylase (HDC) aus der Aminosäure Histidin zählen zu seinen Aufgabengebieten unter anderem allergische Immunreaktionen und die Sekretion der Magensäure. Eine übermäßige Ansammlung von Histamin im Körper kann deswegen zu unterschiedlichsten Symptomen führen. Ursache dieses Krankheitsbildes, der Histaminintoleranz (HIT), ist eine Disbalance im Histaminstoffwechsel. Grund dafür ist die pathologische Verstoffwechslung des biogenen Amins durch das Enzyme Diamoxidase (DAO) im Darm, entstanden durch die Inaktivierung oder verminderte Aktivität des Enzyms.

Durch die Vielzahl an Aufgabengebieten des Histamins im menschlichen Organismus, sind die Symptome einer HIT genauso unspezifisch wie vielfältig. Dies erschwert sowohl die Diagnose wie auch die Therapie der Erkrankung.

Diese Literaturrecherche soll einen Überblick über die physiologischen Prozesse von Histamin im menschlichen Organismus geben, um anschließend die Ätiologie und Pathogenese einer Histaminintoleranz erläutern zu können. Zusätzlich sollen die Problematik und die Schwierigkeiten bei der Diagnostik und Therapie thematisiert werden.

### **Methode:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach relevanten Publikationen in Pubmed und Science Direct zu dem Thema Histamin und Histaminintoleranz durchgeführt. Zusätzlich wurde die Bibliothek der HAW Hamburg Fakultät Life Science und die ärztlichen Zentralbibliothek des Uniklinikums Eppendorf in Anspruch genommen.

### **Results:**

Ausgelöst durch einen gestörten Abbau kann das in die Blutbahn geratene Histamin Symptome auslösen, die den (besser: die gastrointestinalen, reproduktiven und respiratorischen Körpersysteme oder -bereiche) Gastrointestinal-, Reproduktions- und Respiratorischen Trakt betreffen. Auch das Herz-Kreislauf-System und die Haut sind häufig betroffen. Die Symptome können variieren zwischen einem leichten Unwohlsein bis hin zur Ohnmacht und einer Anaphylaxie. Eine unerkannte oder fehldiagnostizierte HIT kann daher schwerwiegende Folgen haben.

Zwar gibt es inzwischen einige, auch in der Praxis schon häufig angewandte, Diagnosemöglichkeiten. Allerdings hat sich bis heute nur die Eliminationsdiät als ausreichend spezifisch und sensibel erwiesen.

Auch bei den möglichen Therapien gibt es unterschiedliche Ansätze, die jedoch hauptsächlich symptomorientiert sind. So ist die bis dato einzig erwiesene grundlegende Therapieform eine histaminarme Ernährung.

**Conclusion:**

Für eine effektivere Form der Diagnose und Therapie einer Histaminintoleranz ist es wichtig, die teils schon entdeckten, vielversprechenden Diagnose- und Therapieansätze durch weitere Studien zu evaluieren.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Bachelorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Dr. rer. nat. Anja Carlsohn und Karoline Gehrke, die meine Thesis betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Kommilitonin Carolina Rossi bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben. Bedanken möchte ich mich bei ihnen auch für die zahlreichen interessanten Debatten und Ideen, durch die mein Interesse an dem Thema nie erloschen ist.

Jule Falck

Hamburg, 12.01.2020

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Histaminsynthese (Huang, 2018) .....	15
Abbildung 2: Histamin-produzierende Zellen und ihre Stimuli (Huang, 2018) .....	15
Abbildung 3: Die histaminergen Systeme im ZNS: Ag – Amygdala; HC – Hippocampus; Str – Striatum; Th - Thalamus (Böhm, 2016, S. 152).....	21
Abbildung 4 Biosynthese und Metabolismus von Histamin (Böhm, 2016) .....	29
Abbildung 5: Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz (Maintz, Bieber, & Novak, 2006) .....	35
Abbildung 6: Serum DAO-Spiegel bei 83 Schwangeren (Jarisch & Brockow, 2013, S. 136) .....	40
Abbildung 7: Diagnosemöglichkeiten bei HIT .....	41
Abbildung 8: Search Flow Charts Science Direct.....	48
Abbildung 9: Search Flow Chart Pubmed.....	49

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Rolle von Histamin und seinen Rezeptoren in einigen allergischen und entzündlichen Erkrankungen (Tatarkiewicz et al., 2019) .....	20
Tabelle 2: Lebensmittel und ihre, auf ihren Histamingehalt bezogenen Empfehlungsgruppen (San Mauro Martin, Brachero & Garicano Vilar, 2016).....	25
Tabelle 3: Tabelle mit Histamin haltigen Lebensmitteln (Jarisch & Brockow, 2013, S. 26–27, 29–30).....	27
Tabelle 4: Top 11 der Medikamente die das Enzym Diaminoxidase blockieren (Jarisch & Brockow, 2013, S. 120) .....	32

---

## Abkürzungsverzeichnis

HDC	Histidin-Decarboxylase
DAO	Diaminoxidase
HIT	Histaminintoleranz
ECL-Zellen	Enterochromaffine Zellen
BA	Biogene Amine
LM	Lebensmittel
Basophile	Basophile Granulozyten
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
HNMT	Histamin-N-Methyltransferase
ZNS	Zentrales Nervensystem
H1R	Histamin 1 Rezeptor
AR	Allergische Reaktion
PLP	Pyridoxalphosphat
RASFF	(European) Rapid Alert for Food and Feed database
INH	Isoniazid
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
HCl	Salzsäure

## 1. Einleitung

Das biogene Amin Histamin ist ein Mediator, Neurotransmitter und hypothalamischer Transmitter im menschlichen Organismus. Entdeckt wurde es 1907 durch die essentielle Rolle, die es bei der allergischen Immunantwort spielt.

Auch im Gastrointestinaltrakt, der Blutdruckregulation sowie vielen weiteren Teilbereichen spielt Histamin eine wesentliche Rolle in der Steuerung physiologischer Stoffwechselprozesse. Es ist dabei irrelevant, ob das Histamin über die Nahrungskette aufgenommen oder im Körper synthetisiert wurde. Der Körper verfügt als Schutzmechanismus gegen zu hohen Histaminkonzentrationen über ein differenziertes Abbausystem. Sobald dies jedoch in seiner Leistungsfähigkeit reduziert ist, können Krankheitssymptome auftreten. Dann kann es zu dem Krankheitsbild der Histaminintoleranz kommen mit teils schwerwiegenden Verläufen (Fernández-Reina et al., 2018; Haas, Sergeeva & Selbach, 2008; Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Auch wenn nur ca. 1% der Weltbevölkerung an einer diagnostizierten Histaminintoleranz leiden, liegt die Inzidenz der „gefühlten“ Histaminintoleranz deutlich höher.

Eine mögliche Ursache dafür könnte laut der „Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) die vermehrte Thematisierung von Allergien und Intoleranzen in den Medien sein (Reese et al., 2017).

Eine Selbstdiagnostik und daraus resultierende Eigentherapie können im Falle dieser Erkrankung jedoch gravierende Folgen haben.

Im Internet kann die Information, dass die effektivste Form der Therapie bei einer Histaminintoleranz eine histaminarme Diät ist, schnell recherchiert werden.

Jedoch kann eine solche, strenge, selbstaufgelegte Ernährungsumstellung aufgrund des fast ubiquitären Vorkommens von Histamin, wenn auch nur in meist physiologisch unbedeutender Menge in Lebensmitteln, zu einem ausgeprägten Nährstoffmangel und damit assoziierte Folgeerkrankungen führen (Jarisch & Brockow, 2013, S. 14; Reese et al., 2017).

Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, ist es wichtig, über das Thema Histamin und Histaminintoleranz aufzuklären.

Gebündelte und ausgewertete Informationen über die heute möglichen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten sowie dabei auftretenden Fehler und die Folgen einer durch mangelndes Wissen fehlerhaft durchgeführten Ernährungsumstellung sind für eine bessere Transparenz des Krankheitsbildes essentiell.

Allerdings besteht aufgrund der recht dünnen wissenschaftlichen Datenlage eine erhebliche Unsicherheit bei der ärztlichen diagnostischen und therapeutischen Arbeit.

Viele der Krankheitssymptome der Histaminintoleranz sind recht unspezifisch und somit klinisch nicht eindeutig zuweisbar. Die fehlenden validierten diagnostischen Möglichkeiten erschweren hier eine genaue Diagnosestellung (Jarisch & Brockow, 2013, S. 75–76).

Daher ist die Zielsetzung dieser Arbeit,

- eine Übersicht über die unterschiedlichen Verstoffwechslungsprozesse des durch Nahrung aufgenommenen und im Körper synthetisierten Histamin zu geben.
- die Ätiologie und Pathogenese einer pathologischen Verstoffwechslung von Histamin genannt „Histaminintoleranz“ zu beschreiben und die Problematik der Schwierigkeiten bei der Diagnostik und Therapiemöglichkeit zu erläutern.

Um diese Zielsetzung zu erreichen wurde die vorliegende Bachelorthesis wie folgt aufgebaut:

In **Kapitel 2 – Histamin** werden die Grundlagen des biogenen Amins erläutert. Eingegangen wird dabei zunächst auf die chemischen Eigenschaften sowie die Entdeckungsgeschichte.

Im Unterkapitel 2.1 – *Im menschlichen Organismus* werden die möglichen Synthesewege und die Aufgaben, die Histamin bei der Immunantwort übernimmt erklärt. Ergänzend wird kurz auf weitere physiologische Stoffwechselprozesse eingegangen, an denen das biogene Amin beteiligt ist.

Es folgt das Unterkapitel 2.2 – *In Lebensmitteln – Synthese und Vorkommen*, in dem die Entstehung von Histamin und die Problematik der genauen Angabe des Histamingehaltes thematisiert wird. Zusätzlich wird ein Überblick über die Lebensmittel gegeben, die möglicherweise einen hohen Histamingehalt haben.

Anschließend wird in **Kapitel 3 – Histaminverstoffwechslung im Darm** auf die unterschiedlichen metabolischen Prozesse eingegangen, über die Histamin im menschlichen Gastrointestinaltrakt abgebaut werden kann.

Ein besonderer Fokus wurde dabei auf die zwei für diesen Prozess essentiellen Enzyme Diaminoxidase und Histamin-N-Methyltransferase gelegt. Die Folgen einer fehlerhaften Verstoffwechselung werden in dem folgenden Kapitel thematisiert.

Es folgt **Kapitel 4- Histaminintoleranz**.

Beginnend wird die Krankheit definiert, gefolgt von der Beschreibung der Pathogenese.

In diesem Unterkapitel wird der Fokus auf die körperlichen Symptome gelegt.

Das zentrale Nervensystem, der gastrointestinale Trakt, der Respirationstrakt und das Herz-Kreislauf-System sowie die Haut und der weiblichen Reproduktionstrakt werden in ihren Reaktionen auf eine pathologische Verstoffwechselung des Histamins beschrieben.

Anschließend werden die unterschiedlichen Verfahren erläutert, die für die Diagnose einer Histaminintoleranz vorgeschlagen und teilweise in der Praxis schon eingesetzt werden.

Abgeschlossen wird dieses Kapitel mit der Beschreibung der möglichen Therapien und Therapieansätzen.

Das **Kapitel 5- Material und Methodik** beschreibt die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche.

Eingegangen wird dabei auf die Inklusions- und Exklusionskriterien für die systematische Recherche.

Im Unterkapitel 5.4 – *Search Flow Charts* ist die Suche in Fließschemata dargestellt.

Die Ergebnisse der in Kapitel 5 beschriebenen, systematischen Literaturrecherche werden in **Kapitel 6 – Ergebnisse** tabellarisch dargestellt.

Anschließend folgt **Kapitel 7 – Diskussion**, unterteilt in Kapitel 7.1 – *Methodendiskussion* und Kapitel 7.2 – *Ergebnisdiskussion*.

In der Methodendiskussion werden mögliche Bias und Limitationen thematisiert.

In der Ergebnisdiskussion werden die dargestellten Ergebnisse, die Signifikanz der Histaminintoleranz und ihre Diagnose- und Therapiemöglichkeiten diskutiert.

Abschließend wird die vorliegende Thesis mit dem **Kapitel 8 – Fazit und Ausblick** abgerundet.

Eingegangen wird dabei unter anderem auf die Notwendigkeit der Aufklärung der Bevölkerung über die Histaminintoleranz und ihre Folgen sowie auf mögliche, weitere Therapieansätze.

## 2. Histamin

Histamin ist ein Molekül aus der Familie der biogenen Amine mit einem Molekulargewicht von 111 g/mol. Es wurde in den letzten Jahrzehnten aufgrund seiner klinischen Relevanz immer mehr zu einem Fokusthema in der Forschung. Dank der intensiven Auseinandersetzung und Grundlagenforschung in den vergangenen 100 Jahren haben sich die Kenntnisse über diesen vielfältigen und essentiellen Stoff stark vermehrt.

Den deutschen Chemikern Windaus und Vogt gelang es 1907 das erste Mal Histamin zu synthetisieren. Nur drei Jahre später, 1910, wurden durch Dale und Laidlaw die ersten biologischen Funktionen des biogenen Amins bekannt: Histamin hat die Fähigkeit die glatte Muskulatur im Darm und den Atemwegen zu reizen. Auch die gefäßerweiternde Funktion, die zuvor bei der Anaphylaxie beobachtet wurde, konnte nun diesem biogenen Amin zugeschrieben werden. Seither hat sich das Wissen vervielfacht (Parsons & Ganellin, 2006; Smolinska, Jutel, Cramer, & O'Mahony, 2014).

Biogene Amine werden heutzutage in Mono- und Polyamine unterteilt, je nach Anzahl der enthaltenen Aminogruppen. Histamin zählt zu den Monoamine, auch wenn es sich chemisch schwer charakterisieren lässt. Da es nicht nur in zwei stereoisomeren Formen vorkommt, sondern auch eine flexible Konfiguration besitzt, ist es in seinen Bindungs- und Reaktionsmöglichkeiten sehr variabel. Dank seiner Wandelbarkeit kann es nicht nur als Mono-, sondern auch als Di- und Polyamin reagieren (Huang, 2018).

Eine weitere Eigenschaft, die Histamin sowohl als Mono- wie auch Polyamin besitzt, ist die Hitzestabilität. Es zeigt bei Temperaturen bis 100 °C über mehrere Stunden keine Veränderung in ihrem Aufbau und weist zusätzlich eine weitestgehende pH-Stabilität auf (Beutling, 1996, S. 8). Die daraus resultierenden Folgen und möglichen Konsequenzen, die diese Eigenschaften auf das Histamin in unserer Nahrung haben, werden im Kapitel „Synthese und Vorkommen in Lebensmitteln“ ausführlicher behandelt.

Die meisten biogene Amine, somit auch Histamin, entstehen durch die Decarboxylierung von Aminosäuren. Das für die Decarboxylierung benötigte Enzym, Aminosäuredecarboxylase, ist in vielen Mikroorganismen sowie in pflanzlichem und tierischem Gewebe weit verbreitet, und somit ein fester Bestandteil unserer Nahrung. Des Weiteren können diese Amine durch bestimmte Bakterienstämme, die meist bei Gärprozessen zu finden sind, synthetisiert werden (Beutling, 1996, S. 8-9).

Im folgenden Teil der Arbeit, Kapitel 2.1, wird zunächst die essentielle Rolle von Histamin im menschlichen Organismus erläutert.

Eingegangen wird zum einen auf die unterschiedlichen Arten und Weisen der Entstehung von Histamin im Körper, zum anderen auf die wichtigsten Aufgaben, die es bei der Immunantwort übernimmt.

Ergänzend werden weitere physiologische Stoffwechselprozesse, an denen Histamin beteiligt ist, kurz erläutert.

Anschließend wird auf die Synthesemöglichkeiten in Nahrungsmitteln eingegangen ergänzt durch einen Überblick über histaminhaltige Lebensmittel.

## 2.1. Im menschlichen Organismus

### 2.1.1. Histaminsynthese

Histamin spielt nicht nur eine wichtige sondern auch höchst vielfältige Rolle im menschlichen Organismus. Die körpereigenen Synthesewege dieses biogenen Amins sind daher fast ebenso vielseitig. Es wird in unterschiedlichen Geweben wie Immunzellen, Magenschleimhaut, im zentralen Nervensystem, in glatter Muskulatur und weiteren gebildet (Tatarkiewicz et al., 2019).

Histamin kann dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen synthetisiert werden: zum einen durch Bakterien und zum anderen von diversen, körpereigenen Zelltypen. Die tatsächliche Synthese verläuft allerdings bei allen im Wesentlichen gleich.

Um Histamin produzieren zu können müssen zwei Substanzen ausreichend vorhanden sein. Zuerst muss die essentielle Aminosäure Histidin durch die Nahrung aufgenommen werden. Da sie ein Bestandteil aller tierischen und pflanzlichen Proteine (in größeren Mengen in Fleisch, besonders Schwein, in Fisch, sowie Samen und Nüssen vorhanden) ist, ist ein Histidin-Mangel äußerst selten.

Des Weiteren notwendig ist die Histidin-Decarboxylase (HDC). Sie ist der syntheseslimitierende Faktor bei der Histaminproduktion. Wie der Name schon verrät, wird aus Histidin durch eine einfache, oxidative Decarboxylierung (Abspaltung von CO<sub>2</sub>) das biogene Amine Histamin. Dargestellt in Abbildung 2 (Huang, 2018; Tatarkiewicz et al., 2019).

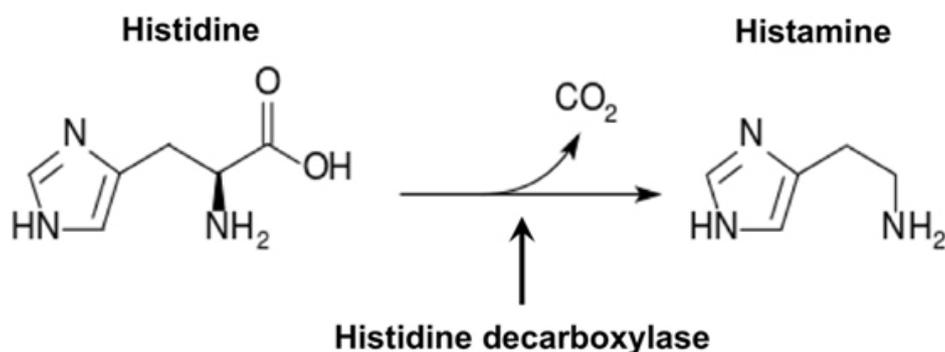


Abbildung 1 Histaminsynthese (Huang, 2018)

Zu finden ist Histamin hauptsächlich in Mastzellen, Basophilen (basophile Granulozyten), enterochromaffinen Zellen (ECL-Zellen) aber auch in histaminergen Neuronen im Gehirn. In diesen Zellen wird der Großteil des im Körper zirkulierenden Histamins produziert, dargestellt in Abbildung 2.

Gespeichert wird das biogene Amin in den Granula bzw. den synaptischen Vesikeln der Zellen (Böhm, 2016, S. 152-154; Haas, Sergeeva, & Selbach, 2008; Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Das so gespeicherte Histamin wird durch bestimmte Stimuli freigesetzt, die ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt sind.

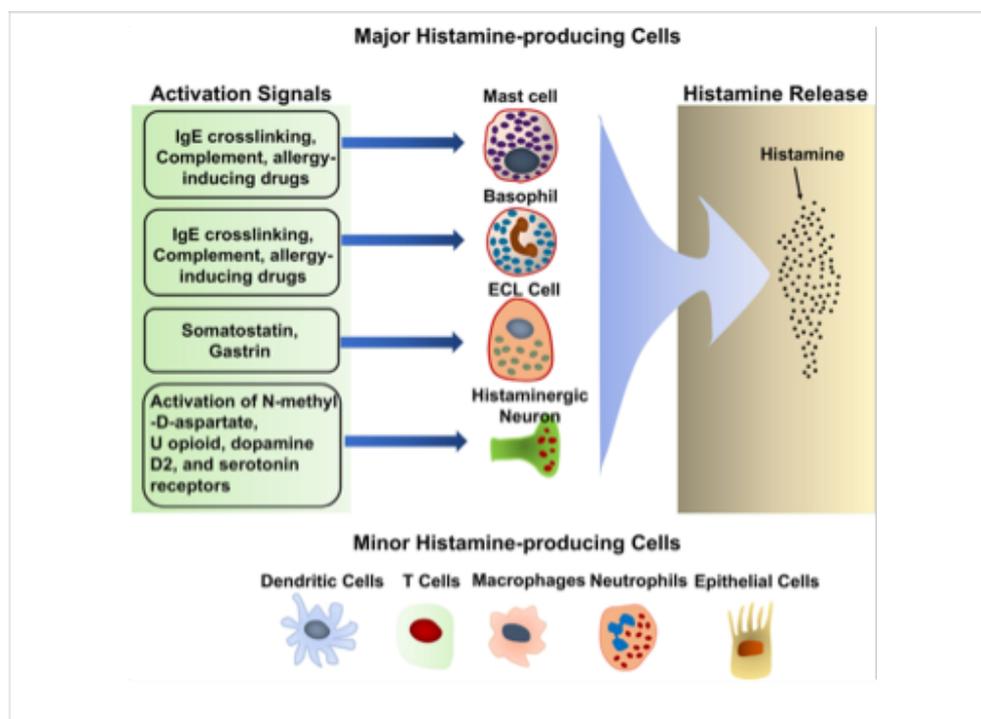


Abbildung 2: Histamin-produzierende Zellen und ihre Stimuli (Huang, 2018)

Mehrere Faktoren führen zur Ausschüttung von Histamin aus den genannten Zellen, wobei der größte Produzent und Speicher des biogenen Amins die Mastzellen sind. Daher haben Gewebe, die eine immunologische Barrierefunktion besitzen, wie die

---

Haut, die Bronchialschleimhaut und die gastrointestinale Schleimhaut, eine hohe Konzentration an Mastzellen und somit auch an Histamin (Beutling, 1996, S. 14-15; Huang, 2018; Tatarkiewicz et al., 2019).

Anders verhalten sich Zellen, die Histamin nur in geringen Mengen synthetisieren. Sie speichern den Mediator nicht, sondern transportieren ihn mithilfe eines spezifischen Carrier-Proteins, das entlang des Konzentrationsgradienten arbeitet. Auch brauchen diese Zellen keine externen Stimuli, um Histamin auszuschütten. Zu dieser Form der histaminproduzierenden Zellen gehören unter anderem T-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen. Die biologische Bedeutung des durch diese Zellen, in kleinen Mengen, produzierten Histamins ist bis heute noch unklar (Huang, 2018; Tatarkiewicz et al., 2019).

Wie oben bereits beschrieben wird Histamin auch durch Bakterien wie bspw. im menschlichen Mikrobiom synthetisiert.

Trotz der intensiven Forschung, die über die Aufgaben und Fähigkeiten unseres Mikrobioms betrieben wird, ist die Datenlage in vielen Aspekten noch sehr dünn.

Dazu gehört unter anderem die Produktion und der Abbau von biogenen Aminen durch Bakterien im Darm.

In den letzten Jahren wurden die spezifischen Bakteriengattungen bzgl. ihrer Bedeutung in kleineren Studien etwas genauer untersucht. Durch die geringen Probandenzahlen sind die Ergebnisse dieser Studien zwar noch mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten, geben aber bereits einen ersten Eindruck darüber, was man bei weiteren, größeren Studien erwarten kann (Pugin et al., 2017; Schink et al., 2018)

Sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien können Histamin synthetisieren. Die Synthese erfolgt allerdings etwas anders als in körpereigenen Zellen. Bestimmte Gattungen können mithilfe von Pyridoxalphosphat (PLP), ein wichtiger Cofactor in tierischen Geweben, oder Pyruvoyl-Enzyme (zu denen auch die HDC zählt) Histamin und andere biogene Amine synthetisieren (Fernández-Reina, Urdiales, & Sánchez-Jiménez, 2018; Pugin et al., 2017).

Zu den Histamin-produzierenden Bakterien zählen unter anderem bestimmte Arten von Bifidobacterium, Enterococcus, Lactobacillus und Streptococcus. Auch einige Arten von Escherichia coli und Morganella können hier genannt werden. Interessanterweise können dabei nur Lactobacillus vaginalis und Morganella morganii Histamin direkt aus der Aminosäure Histidin produzieren. Andere Arten, wie bspw. Lactobacillus fermentum oder Bifidobacterium longum synthetisieren Histamin aus anderen biogenen Aminen bspw. Tyramin oder Tryptamin.

Die produzierte Menge an Histamin ist dabei bei Bakterien wesentlich höher als bei eukaryotischen Zellen.

Eine Vermutung ist, dass die hohe Sekretion an biogenen Aminen der Bakterien als eine Art Verteidigungsmechanismus fungiert, wodurch sie Teil der bis jetzt teilweise unerklärten, zellulären und immunregulatorischen Eigenschaften von Bakterien wird (Fernández-Reina, Urdiales & Sánchez-Jiménez, 2018; Pugin et al., 2017; Schink et al., 2018).

### 2.1.2. Histamin als Teil der Immunantwort

Im menschlichen (und tierischen) Organismus ist Histamin Teil vielzähliger regulatorischer, physiologischer und pathophysiologischer Prozesse.

Eine der wichtigsten Prozesse findet im Immunsystem statt. So werden beispielsweise Zellen des angeborenen und erlernten Immunsystems durch Histamin reguliert.

In welchem Ausmaß die regulatorischen Eigenschaften des biogenen Amins aktiv werden, hängt vom Phänotyp der Zelle und der Affinität ihrer Histamin-Rezeptoren ab. Es gibt vier verschiedene bekannte Histaminrezeptoren. Diese G-Proteingekoppelten-Rezeptoren werden H1R, H2R, H3R und H4R genannt. Sie unterscheiden sich dabei u.a. in ihrer jeweiligen Affinität zu Histamin. Die empfänglichsten sind H3R und H4R, bei H1R und H2R sind deutlich höhere Konzentrationen an Histamin notwendig (Smolinska et al., 2014; Tatarkiewicz et al., 2019).

Bei einer ausreichend hohen Konzentration an Histamin im Gewebe werden die jeweiligen Rezeptoren aktiviert, wodurch es zu Symptomen wie einer akuten Rhinitis, Krämpfen, Durchfall oder Atemnot aber auch atopische Dermatitis und Urticaria kommen kann. Die zwei Rezeptoren, die nach heutigem Stand der Wissenschaft sowohl bei allergischen Reaktionen wie auch bei Entzündungsreaktionen am wichtigsten sind, sind H1R und H4R (Tatarkiewicz et al., 2019).

H1-Rezeptoren sind im Körper weit verbreitet. Man findet sie unter anderem in Epithel-, Gefäß- und Immunzellen sowie dendritische Zellen, T- und B-Zellen und in Zellen des Nervensystems. Wird dieser Histamin-Rezeptor infolge einer Immunreaktion aktiviert, kommt es zu den für eine allergische Reaktion typischen Symptomen wie Rötung, Juckreiz und Schwellung.

Dies kann sich klinisch in einer Verengung der Bronchien (Bronchospasmus), Bindehautentzündung und Urtikaria äußern. Im schlimmsten Fall kann es zu einer Anaphylaxie kommen. Dabei kommt es durch die tiefgreifenden gefäßerweiternden

Eigenschaften von Histamin zu einer erhöhten Durchlässigkeit von Blutgefäßen, wodurch Leukozyten ins umliegende Gewebe eindringen und dort Entzündungen fördern können. Eine größere Menge Histamin kann durch das massive Austreten von Blutplasma in den extravaskulären Raum zu einer rapiden Reduzierung der Körpertemperatur führen (Biesalski et al., 2018, S.277; Smolinska et al., 2014; Tatarkiewicz et al., 2019; Murphy, Weaver, & Janeway, 2018, S. 806).

Viele der heute frei verkäuflichen Antihistaminika sind H1-Rezeptor-Antagonisten. Durch ihre Wirkung, dem Blockieren der H1R, werden sie inzwischen auch H1-Antihistaminika genannt. Sie werden hauptsächlich für die Therapie von allergischen Erkrankungen eingesetzt und können eine sedierende Wirkung haben (Smolinska et al., 2014; Tatarkiewicz et al., 2019).

Ähnlich wie H1R ist auch die Expression des H2-Rezeptors auf einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen zu finden.

Man findet ihn in Neuronen, Belegzellen, T- und B-Zellen, dendritischen Zellen sowie in Zellen der glatten Muskulatur. Verstärkt ist er allerdings sowohl in Magen- als auch Gehirnzellen zu finden. Durch seine vermehrte Expression in den Belegzellen der Magenschleimhaut, spielt er eine essentielle Rolle in der Sekretion von Magensäure. Um diesen Rezeptor zu blockieren, bei beispielsweise einem übersäuerten Magen, werden H2R-Blocker-Medikamente wie Ranitidin oder Famotidin gegeben. In seltenen Fällen wird ein H2-Antagonist als Zusatztherapie zu H1-Antihistaminika als hochkompetente Blockade bei akuten, allergischen Erkrankungen eingesetzt. Die Aktivierung des H2 Rezeptors kann zu einer Rückkopplungshemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen führen (Parsons & Ganellin, 2006; Smolinska et al., 2014; Tatarkiewicz et al., 2019).

Im Gegensatz zu den anderen drei Rezeptoren ist der dritte Histaminrezeptor H3R hauptsächlich in Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) zu finden. Er gilt als präsynaptischer Autorezeptor, da er die Synthese und Freisetzung von Histamin aus histaminergen Neuronen hemmen kann. Er beeinflusst kognitive Funktionen wie das Erinnerungsvermögen, den Schlaf-Wach-Zyklus und die physiologische Regulierung des Energielevels. Es wird vermutet, dass eine gestörte Funktion dieses Rezeptors indirekt mit der Entwicklung von Alzheimer zusammenhängt (Parsons & Ganellin, 2006; Smolinska et al., 2014; Tatarkiewicz et al., 2019).

Der dritte Rezeptor, der wie H1R und HR2 für allergische und entzündliche Reaktionen wichtig ist, ist H4R.

H4R ist hauptsächlich in Zellen des peripheren Immunsystems zu finden. Dazu gehören hämatopoetische Zellen im Knochenmark, Mastzellen, T-Zellen und

dendritische Zellen. Besonders die Entdeckung der Expression des letztgenannten Rezeptors in Hautzellen wird als vielversprechend angesehen, da ihm eine Schlüsselrolle in der Pathogenese entzündlicher Hauterkrankungen zugesprochen wird.

Aufgrund seiner starken Expression auf Zellen des Immunsystems ist die Suche nach selektiven Antagonisten dieses Rezeptors Hauptfokus intensiver Forschung (Coruzzi, Adami, & Pozzoli, 2012; Smolinska et al., 2014; Tatarkiewicz et al., 2019).

Eine weitere Besonderheit des Rezeptors ist sein quantitativ erhöhtes Vorkommen in Zellen des Gastrointestinaltraktes.

Der Rezeptor wurde auf Immunzellen, parakrinen und endokrinen sowie auf Nervenzellen gefunden. Zwar ist seine Expression im Gastrointestinaltrakt im Vergleich zum Knochenmark recht gering, es wird jedoch vermutet, dass die Menge der zu findenden H4R vom möglichen Entzündungsgrad des GIT abhängig ist. Somit kann er gleichzeitig als möglicher Marker und qualitativer Indikator für chronisch entzündliche Darmerkrankungen interpretiert werden. (Coruzzi, Adami & Pozzoli, 2012; Deiteren et al., 2015; Parsons & Ganellin, 2006)

Die unten dargestellte Tabelle gibt einen Überblick über die Rolle des Histamins und seinen Rezeptoren in einigen ausgewählten allergischen und entzündlichen Erkrankungen:

Erkrankung / Symptome	Symptome / Anzeichen	Rolle von Histamin in der Erkrankung	Rolle von Histamin-Rezeptoren
Allergische Rhinitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juckreiz,</li> <li>• Niesen,</li> <li>• Rhinorrhö (Nasenlaufen),</li> <li>• nasale Kongestion (verstopfte Nase)</li> </ul>	Es übernimmt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Symptome – Die Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen führt zu diesen Symptomen	H1R, H3R und H4R, wobei H1R für ein Großteil der Symptome zuständig ist
Atopische Dermatitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juckreiz</li> </ul>	Histamin bindet sich an H-Rezeptoren von sensorischen Neuronen, resultiert in Juckreiz	H1R, H3R und H4R, wobei H1R und H4R sich an den sensorischen Neuronen exprimieren
Urticaria (Nesselsucht)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasen,</li> <li>• Juckreiz</li> <li>• Angioödem</li> </ul>	Die Symptome werden verursacht durch die Ausschüttung großer	Wahrscheinlich alle vier Rezeptoren, wobei die Rolle von H2R und

Erkrankung / Symptome	Symptome / Anzeichen	Rolle von Histamin in der Erkrankung	Rolle von Histamin-Rezeptoren
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reflexerythem</li> </ul>	Mengen an Histamin aus Mastzellen	H3R noch nicht endgültig geklärt ist
Allergische Konjunktivitis (allerg. Bindehautentzündung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juckreiz in den Augen,</li> <li>• geschwollenen Augenlider,</li> <li>• tränende Augen,</li> <li>• Schmerzen im Auge,</li> <li>• Ansammlungen in den Schleimhäuten des Auges</li> </ul>	Es kommt zu einer Ausschüttung großer Mengen von Histamin aus den Mastzellen der Konjunktiva nach Kontakt mit Allergenen – Die Folge sind unter anderem die genannten Symptome	H1R, H2R und H4R
Anaphylaxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Gefäßdurchlässigkeit,</li> <li>• Blutdruckabfall,</li> <li>• Kontraktion glatter Muskulatur,</li> <li>• Atemnot,</li> <li>• Urticaria,</li> <li>• Durchfall,</li> <li>• Bauchkrämpfe</li> </ul> <p>→ zusammen führen diese Symptome zu einer Anaphylaxie (lebensbedrohlich)</p>	Das Antigen bindet sich an IgE-Rezeptoren in Zellen des Immunsystems, das führt zur Ausschüttung von Histamin und anderen Mediatoren → diese können zur Anaphylaxie führen	H1R, H2R (verantwortlich für die Symptome der Haut) und H4R

Tabelle 1: Die Rolle von Histamin und seinen Rezeptoren in einigen allergischen und entzündlichen Erkrankungen (Tatarkiewicz et al., 2019)

### 2.1.3. Histamin als Teil weiterer physiologischer Stoffwechselprozesse

Histamin ist ein entscheidender und wichtiger Faktor in vielen unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen im menschlichen Organismus. Neben den Aufgaben in der Immunreaktion ist Histamin noch an vielen anderen Stoffwechselprozessen beteiligt.

In diesem Kapitel werden zwei dieser Aufgaben und Prozesse aufgrund ihres großen Einflusses etwas genauer beschrieben. Sie betreffen zum einen Aufgabenbereiche des Gehirns und zum anderen die Sekretion der Magensäure.

Im Gehirn dient Histamin nicht nur als Neuro-, sondern auch als hypothalamischer Transmitter, wodurch das biogene Amin Eigenschaften eines Hormones annimmt (Böhm, 2016, S. 152).

Der histaminerge Nervenzellkörper befindet sich hauptsächlich im Hypothalamus im Nucleus tuberomammillaris und ist mit ca. 64.000 Neuronen ein vergleichsweise großes neuronales System.

Teil dieses Systems sind auch die Axone, die vom tuberomammillären Kern ausgehen zu Strukturen wie unter anderem dem Hippocampus, dem Thalamus, der Amygdala und dem Striatum. Dort reguliert Histamin eine Vielzahl an Prozessen (Abb. 3) (Böhm, 2016, S. 152; Haas et al., 2008; Parsons & Ganellin, 2006).

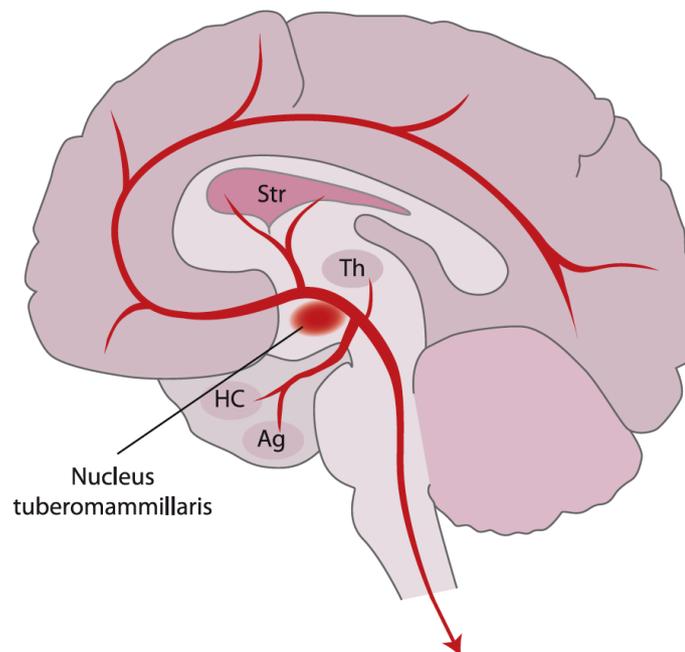


Abbildung 3: Die histaminergen Systeme im ZNS: Ag – Amygdala; HC – Hippocampus; Str – Striatum; Th – Thalamus (Böhm, 2016, S. 152)

Zu seinen Aufgaben als hypothalamischer Transmitter gehören die Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus, die Wärmeregulation, Nahrungsaufnahme und Kontrolle der hypophysären Hormonausschüttung. Auch das Körpergewicht, Stresslevel, Verhaltensmuster, Lernprozesse, Aufmerksamkeit und der Fortpflanzungstrieb werden durch das Histamin im Gehirn beeinflusst (Böhm, 2016, S. 152; Haas, Sergeeva & Selbach, 2008; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) befindet sich ein Großteil des Histamins in Mastzellen, Thrombozyten oder basophilen Granulozyten.

Auch im ZNS ist ein beachtlicher Anteil des biogenen Amins in Mastzellen und Leukozyten enthalten und nur ein geringerer Anteil in histaminergen Nervenzellen. Das dort produzierte und in synaptischen Vesikeln gespeicherte Histamin wird durch eine  $Ca^{2+}$ -abhängige Exozytose freigesetzt.

Kontrolliert wird dieser Prozess durch präsynaptische Rezeptoren, den  $H_3$ -Rezeptoren. Man kann demnach feststellen, dass die histaminergen Neuronen, und ihr Transmitter Histamin, unentbehrlich mit den grundlegenden Gehirn- und Körperfunktionen verbunden sind (Böhm, 2016, S. 152; Haas, Sergeeva & Selbach, 2008).

Ein weiterer Prozess, bei dem Histamin eine wichtige Rolle übernimmt, ist die Sekretion der Magensäure.

Dabei wirkt Histamin genauso wie Acetylcholin und Gastrin stimulierend für die Sekretion. Gegenspieler als Inhibitor ist das Somatostatin.

Acetylcholin wird von enteralen Neuronen synthetisiert und zählt daher zu den Neurotransmittern. Dagegen werden Histamin, Gastrin und Somatostatin von endokrinen Zellen, die in der Darmschleimhaut liegen, gebildet.

In der Magenschleimhaut liegende Parietalzellen besitzen Rezeptoren für alle oben genannten Botenstoffe und dienen der Sekretion des HCL.

Die Ausschüttung dieser Stoffe wird durch ein Zusammenspiel drei unterschiedlicher Zelltypen gesteuert: ECL-, G-, und D-Zellen.

Dabei wird das Gleichgewicht zwischen Stimulation und Inhibition durch ein komplexes System aufrechterhalten.

Die histaminproduzierenden ECL-Zellen besitzen Rezeptoren sowohl für Acetylcholin, Gastrin (anregend) als auch für Somatostatin (hemmend). Eine Ausschüttung von Histamin führt durch die Bindung an  $H_2$ -Blocker in den Parietalzellen zur Sekretion von Magensäure. Gelangt nun Histamin aus der Nahrung in diesen Kreislauf, ist eine übermäßige Produktion an Magensäure nicht ausgeschlossen (Fernández-Reina, Urdiales, & Sánchez-Jiménez, 2018; Haas, Sergeeva & Selbach, 2008).

Die vielzähligen anderen Prozesse an denen Histamin beteiligt ist, lässt sich durch die in Tabelle 1, Kapitel 2.1.2, aufgezeigten Erkrankungen und deren Symptome sowie durch die Symptome einer Histaminintoleranz (Kapitel 4.1) erahnen. Dazu zählen die Kontraktion der glatten Muskulatur, besonders in bronchial und intestinalen Geweben, Gefäßerweiterung und -durchlässigkeit und sein Einfluss auf den Blutdruck (Fernández-Reina et al., 2018; Haas, Sergeeva & Selbach, 2008; Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

## 2.2. In Lebensmitteln – Synthese und Vorkommen

Histamin in Nahrungsmitteln wird, wie im menschlichen Organismus auch, aus der Aminosäure Histidin, einem Bestandteil aller tierischen und pflanzlichen Proteine, gebildet.

Der natürliche Histamingehalt in frischen Lebensmitteln, sowohl in tierischen als auch in pflanzlichen, ist meist nur in physiologisch unbedeutenden Mengen vorhanden, da das biogene Amin erst bei der Weiterverarbeitung, bei natürlichen Altersprozessen (Autolyse), Reifung und der Haltbarmachung in größeren Mengen entsteht.

Beteiligt an diesen Prozessen sind eine Vielzahl an Mikroorganismen, die zu einer mikrobiellen Umwandlung von der Aminosäure Histidin in Histamin beitragen. Auch andere biogene Amine wie Tyramin, Tryptamin, Putrescin oder Spermidin werden auf die gleiche Art und Weise synthetisiert (Biesalski et al., 2018, S. 277; Jarisch & Brockow, 2013, S. 25-26; San Mauro Martin, Brachero, & Garicano Vilar, 2016).

Zu den Lebensmitteln mit einem relativ hohen Histamingehalt zählen somit alle Nahrungsmittel, die durch einen Vergärungsprozess entstehen. Dazu zählen unter anderem Milchprodukte wie Käse, Wein und Bier, Sauerkraut, Essig und Sojasauce. Je länger die Gär- oder Reifezeit ist, desto höher ist auch der Anteil der biogenen Amine.

Es ist allerdings so, dass nicht jeder Bakterienstamm, der an Gärungs- oder Reifeprozessen beteiligt ist, Histamin oder andere biogene Amine bildet. Diese Tatsache ist besonders für die Nahrungsmittelindustrie interessant, da so beispielsweise Weine mit bestimmten Bakterienstämmen versetzt werden können, die bei der Reifung kein bzw. kaum Histamin produzieren, wodurch das Endprodukt eine viel geringere Histaminkonzentration aufweist (Biesalski et al., 2018, S. 277; Jarisch & Brockow, 2013, S. 25-27; San Mauro Martin, Brachero, & Garicano Vilar, 2016).

Beachtet werden muss dabei zusätzlich der Histamingehalt sowie der Keimgehalt (bakterielle Belastung) des Ausgangslebensmittels. Dies spielt insbesondere bei der

---

milchverarbeitenden Industrie eine Rolle. Ein Rohmilchkäse hat beispielsweise eine wesentlich höhere Histaminkonzentration als Käse, der aus pasteurisierter Milch hergestellt wurde. Diese Tatsache liegt in der natürlichen Mikroflora der Rohmilch begründet, die bei der pasteurisierten Milch zerstört wurde.

So finden sich teilweise extrem hohe Histaminwerte in stark fermentierten Käsearten. Ursächlich für diesen Histaminreichtum ist in der Regel eine fehlerhafte Produktion des Lebensmittels durch Übergähung oder eine unsachgemäße Aufbewahrung (Jarisch & Brockow, 2013, S. 25-27).

Eine weitere Lebensmittelgruppe, in der schnelle und starke Schwankungen in der Histaminkonzentration auftreten können, sind Fische und Meeresfrüchte.

Zu den besonders schnell verderblichen Fischarten zählen Thunfisch, Makrelen und Schwertfisch. Die nach dem Verzehr häufig diagnostizierte „Fischvergiftung“ könnte somit nicht selten eine durch starke Überdosierung hervorgerufene Histaminvergiftung sein.

Ursache hierfür ist der ungewöhnlich hohen Histidinhalt in der Muskulatur dieser Fische. So wird die Histaminproduktion stark begünstigt. Aus diesem Grunde ist es essenziell, dass z.B. bei Thunfisch, einem Fisch aus warmen Gewässern, der Fisch nach dem Fang direkt stark herabgekühlt wird. Geschieht dies nicht, so ist die Gefahr groß, dass durch Fermentierung die Körpertemperatur auf bis zu 35-40° ansteigt und somit die bakteriell bedingte Umwandlung von Histidin in Histamin begünstigt stattfindet (Jarisch & Brockow, 2013, S. 28-29).

Die Histaminproduktion in Nahrungsmitteln ist sehr leicht zu beeinflussen und unterliegt deshalb auch starken, prozessbedingten Schwankungen. Diese Tatsache macht es sehr schwer, einen Referenzbereich für die Histaminkonzentration in Lebensmitteln festzulegen.

In seinem Review verglich San Mauro Martin et al. 2016 aus diesem Grund 14 unterschiedliche Informationsquellen/ Studien über den Histamingehalt in bestimmten Lebensmitteln. Die Ergebnisse in der Literatur diesbezüglich sind sehr uneinheitlich ist.

So wurden in Reviews und Lebensmittelübersichtstabellen für die Gesamtpopulation und manchen Quellen drei unterschiedliche Empfehlung des Histamingehaltes gefunden.

Besagte drei Empfehlungsgruppen wurden wie folgt definiert: „high/very high (>20 mg/kg)“, „moderate (5-20 mg/kg)“ und „low content (<5 mg/kg)“.

In Tabelle 2 ist nur ein Ausschnitt der Lebensmittel dargestellt sowie ihre, durch unterschiedliche Institutionen zugeordneten, Empfehlungsgruppen (San Mauro Martin et al., 2016).

Lebensmittel	Gefundene Empfehlungsgruppe(n)
Kiwi	Alle drei
Oliven	
Birnen	
Spinat	
Gekochter Schinken	
Banane	„high/very high“ und „moderate“
Avocado	
Erdbeeren	
Sauerkraut	“high/very high” und “low content”
Pasteurisierte Milch	
Essig (weiß und Rotwein-)	

*Tabelle 2: Lebensmittel und ihre, auf ihren Histamingehalt bezogenen Empfehlungsgruppen (San Mauro Martin, Brachero & Garicano Vilar, 2016)*

Ergänzend wurden in dem Review von San Mauro Martin et al. die Empfehlungen aus den Lebensmittelübersichtstabellen mit denen aus analytischen Laborstudien verglichen. Auffällig war, dass es bei bestimmten Lebensmitteln wie zum Beispiel Spinat, Cheddar und Schweizer Käse sowie Ketchup höchst unterschiedliche Messwerte bezüglich der Histaminhöhe gab. Dies wird zurückgeführt auf unterschiedliche Herstellungsprozesse mit daraus resultierenden starken Schwankungen des Histamingehaltes.

Selbst in der Datenbank der Europäische Schnellwarnsystem für Lebensmittel und Futtermittel (Rapid Alert System for Food and Feed, RASFF) gibt es unterschiedliche Konzentrationsangaben für die gleichen Proben (San Mauro Martin, Brachero, & Garicano Vilar, 2016).

Diese stark abweichenden Messungen sind auch der Grund für die teils sehr großzügigen Referenzangaben der Histaminkonzentration in der folgenden Tabelle. Die Werte in der Tabelle stammt aus dem Buch „Histaminintoleranz: Histamin und Seekrankheit“, herausgegeben von R. Jarisch et al..

Lebensmittel	Histamingehalt in mg/kg	Histamingehalt in mg/l
Milchprodukte		
Bergkäse	<10 – 1200	-
Parmesan	<10 - 580	-
Emmentaler	<10 – 500 (Einzelwert:2500)	-
Camembert / Brie	<10 – 300 (Einzelwert:600)	-
Roquefort	2000 (Einzelmessung)	-
Gouda	<10 – 200 (Einzelwert:900)	-
Joghurt	2,1	-
Haltbarmilch	-	0,8
Pasteurisierte Milch	-	0,3 – 0,7
Fleisch und Wurstwaren		
Frisches Rindfleisch	<2,5	-
Frisches Hühnerfleisch	<1	-
Osso collo Schinken	20 - 300	-
Salami	<10 – 280	-
Westfälischer Schinken	40 – 270	-
Fisch und Fischprodukte		
Makrele, geräuchert	0 – 300	-
Fisch, fangfrisch	0	-
Fisch, verdorben	Einzelwert bis 13 000	-
Vollkonserven (Sardinen, Sardellen, Thunfisch)	0 - 35 (Einzelwert: 1500)	-
Tiefkühlware	0 – 5 (Einzelwert: 1500)	-
Gemüse		
Sauerkraut	10 - 200	-
Spinat	30 – 60	-

Lebensmittel	Histamingehalt in mg/kg	Histamingehalt in mg/l
Aubergine	26	-
Avocado	23	-
Essig		
Rotweinessig	-	4
Tafelessig	-	0,5
Apfelessig	-	0,02
Alkoholische Getränke		
Rotwein	-	6 – 8 (Einzelwert: 27)
Weißwein	-	< 0,1
Schaumweine (Sekt, Champagner)	-	< 0,1 - 1

Tabelle 3: Tabelle mit Histamin haltigen Lebensmitteln (Jarisch & Brockow, 2013, S. 26–27, 29–30)

Alkoholische Getränke haben einen unterschiedlichen Histamingehalt. Das Getränk mit der durchschnittlich höchsten Histaminkonzentration und somit auch dem größten Einfluss auf das Wohlbefinden des Trinkenden ist Rotwein.

In einer dänischen Studie von 2007 gaben 9,9% der über 4000 Probanden an alkoholische Getränke schlecht zu vertragen. Dabei wurde Rotwein von den Probanden am häufigsten mit Unwohlsein verbunden. Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass bei Rotweinen nach der alkoholischen Gärung der Säuregehalt mithilfe von Bakterien abgebaut wird. Dabei entsteht, wie bei der Gärung davor meist auch, Histamin (Jarisch & Brockow, 2013, S. 32-33).

Ursächlich dafür sind Bakterienkulturen, die bei der Weinproduktion zugeführt werden, jedoch nicht der alkoholischen Gärung, sondern der Säurereduktion dienen. Durch diese Sekundärbesiedlung kommt es zu einer vermehrten Bildung von Histamin.

Dieses Verfahren findet nur bei Rotwein Anwendung jedoch nicht bei Weißwein, bei dem nach der Gärung weitere mikrobielle Aktivitäten unterbunden werden. Dadurch kommt es zu den bekannten Unterschieden in der Verträglichkeit (Jarisch & Brockow, 2013, S. 32-33).

Trotz ihrer im Vergleich zu Käse oder Sauerkraut nur niedrigen Histaminwerte werden alkoholische Getränke häufiger als Auslöser für Symptome beschrieben.

Einer der möglichen Gründe hierfür ist, dass Histamin aus Flüssigkeiten von der Darmschleimhaut sehr viel schneller ausgenommen wird. Der enthaltene Alkohol erhöht zudem die Permeabilität der Darmwand, so dass das aufgenommene Histamin schneller und einfacher in den Blutkreislauf gelangen kann.

Eine weitere noch nicht ausreichend wissenschaftlich belegte Erklärungsansatz lautet, dass Alkohol und seine Abbauprodukte eventuell die Aktivität der in der Darmschleimhaut sitzende DAO hemmt oder zumindest einschränkt (Jarisch & Brockow, 2013, S. 37-38).

### 3. Histamin-Verstoffwechslung im Darm

Es gibt zwei Arten des Histaminabbaus im menschlichen Stoffwechsel.

Histamin kann entweder durch die Enzyme Diaminoxidase (DAO) und Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) abgebaut werden (Biesalski et al., 2018, S. 971; Böhm, 2016, S. 153).

In Abbildung 4 sind die zwei möglichen Abbauewege von Histamin dargestellt. Beide beginnen, bei über die Nahrung aufgenommenen Histamin, in der Darmschleimhaut.

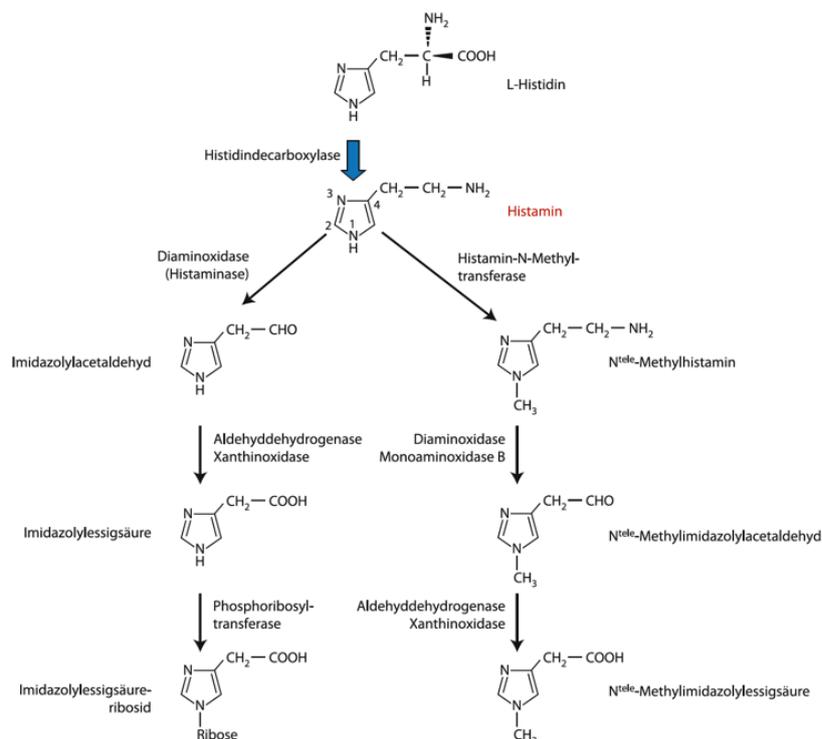


Abbildung 4 Biosynthese und Metabolismus von Histamin (Böhm, 2016)

In der Darmschleimhaut spielt besonders das Epithel eine essentielle Rolle für die Darmfunktion. Dort laufen die lebenswichtige Resorptionsprozesse ab, wie bspw. die Histaminverstoffwechslung (Pugin et al., 2017; Schwegler & Lucius, 2016, S. 402). Der Aufbau der Darmschleimhaut variiert, aufgrund ihrer unterschiedlichen Funktionen im jeweiligen Darmabschnitt.

Der Darm wird anatomisch in Dünn (Duodenum, Jejunum und Ileum)- und Dickdarm (Zäkum, Kolon, Rektum und Canalis analis) aufgeteilt.

Im Dünndarm findet man die für den Verdauungstrakt typischen Plicae, die dazu dienen die Oberfläche der Schleimhaut zu vergrößern. Dies ist essentiell für eine optimale Nährstoffresorption. Hier ist eine besonders hohe Konzentration des Enzym Diaminoxidase zu finden.

Die Schleimhaut des Dickdarms hingegen ist für seine primäre Aufgabe der Wasseraufnahme und in Folge dessen der Stuhlfestigung ausgelegt. Es sind kaum Plicae zu finden, dafür ist eine Vielzahl an Krypten vorhanden, die mithilfe von resorbierende Zellen Salze und Wasser aufnehmen. Auch hier findet sich, in geringerer Konzentration als im Dünndarm, das Enzym DAO (Schwegler & Lucius, 2016, S. 401-407; Jarisch & Brockow, 2013, S. 5).

Auch das zweite, für den Histaminabbau unentbehrliche Enzym Histamin-N-Methyltransferase findet sich in der Darmschleimhaut wieder. Aufgrund der hohen Signifikanz in Bezug auf die Erkrankung der Histaminintoleranz, werden die verschiedenen Abbauewege über diese zwei Enzyme in den separaten Unterkapiteln 3.1 und 3.2 ausführlicher beschrieben (Schwegler & Lucius, 2016, S. 401-407; Jarisch & Brockow, 2013, S. 5).

Eine weitere noch gering untersuchte Variante der Histaminverstoffwechslung ist der Abbau über die Bakterien in unserem Mikrobiom. Im Laufe der letzten Jahre hat das durch Bakterienstämme im Darm metabolisierte Histamin jedoch immer mehr an Interesse gewonnen.

Unsere Schleimhäute beginnen sich schon unmittelbar nach unserer Geburt zu kolonisieren. Die Kolonisation ist dabei abhängig von der aufgenommenen Nahrung und der Sozialisation des Säuglings.

Als Erwachsener besitzt unser Mikrobiom eine Diversität von bis zu 1000 unterschiedlichen Bakterienstämmen. Die vergleichsweise stabile Mikrobiota eines Erwachsenen hat weiterhin die Fähigkeit sich an die Ernährung und andere Umweltfaktoren dynamisch, wenn auch langsam, anzupassen (Pugin et al., 2017).

Einige der Bakterienstämme produzieren biogene Amine, andere können sie abbauen. Im Verhältnis zwischen histaminproduzierenden und -abbauenden Stämmen überwiegen die Bakterienstämme, die das biogene Amin synthetisieren können. Dazu gehört der gram-positive Bakterienstamm *Clostridium perfringens* und die gram-negativen Stämme *Escherichia Coli* und *Klebsiella pneumoniae*.

Wieviel Histamin über diesen Weg verstoffwechselt wird, hängt eng mit der individuellen Darmbesiedlung und der alpha-Diversität des eigenen Mikrobioms ab. (Pugin et al., 2017).

### 3.1. Die Diaminoxidase

Da Histamin in fast jedem Lebensmittel vorkommt, ist es für einen physiologischen Stoffwechsel wichtig, diese hochpotente Substanz nach der Nahrungsaufnahme so schnell wie möglich abbauen zu können, damit pathologische Reaktionen vermieden werden können. Für diese Aufgabe gibt es das, hauptsächlich im Dünndarm expressionierte, Enzym Diaminoxidase.

Es gilt als erster Schutzmechanismus und ist für den Abbau von extrazellulärem Histamin verantwortlich. Auch in der Leber, in den Nieren sowie der Plazenta können größere Mengen des Enzyms gefunden werden (Jarisch & Brockow, 2013, S. 5-7).

Die Enterozyten im Dünndarm produzieren das Enzym DAO konstant und geben es ins Darmlumen ab. Dort hemmt es bereits einen Großteil des Histamins.

Die DAO baut sowohl das durch die Nahrung aufgenommene als auch das durch Bakterien im Darm gebildete Histamin ab.

Als Second-Line-Abbau stehen dem Körper die in der Darmschleimhaut sitzenden DAO-Enzyme zu Verfügung. So kann die Histaminaufnahme in die Blutbahn weitestgehend vermieden werden 11.01.20 14:51:00.

Die Aktivität und Expression der Diaminoxidase ist durch äußere Faktoren leicht zu beeinflussen. Sie kann durch verschiedene externe Faktoren wie Alkohol (und seine Abbauprodukte), andere biogene Amine wie Tyramin oder unterschiedliche Medikamente in seiner Funktion gehemmt werden 11.01.20 14:51:00.

In Tabelle 3 ist ein Überblick über die bekanntesten Medikamente dargestellt, die das Enzym blockieren.

Wirkstoff:	Bespiele:
Acetylcystein	z.B. Aeromuc, Pulmovent
Ambroxol	z.B. Ambrobene, Ambroxol, Mucosolvan, Mucopas
Aminphyllin	z.B. Euphyllin, Mundiphyllin, Myocardon
Amitriptylin	z.B. Saroten, Tryptizol, Lymbritol
Chloroquin	z.B. Resochin
Clavulansäure	z.B. Augmentan

Wirkstoff:	Bespiele:
Isoniazid	Isoniazid (INH) – Mono- und Kombipräparate
Metamizol	z.B. Buscopan comp., Inalgon, Novalgin
Metoclopramid	z.B. Ceolat comp., Paspertase, Paspertin
Propafenon	z.B. Rhythmocor, Rytmonorma
Verapamil	z.B. Isoptin

Tabelle 4: Top 11 der Medikamente die das Enzym Diaminoxidase blockieren (Jarisch & Brockow, 2013, S. 120)

Die komplette oder teilweise Inaktivierung des Enzyms durch die eben beschriebenen Faktoren ist eine von zwei Möglichkeiten, wie der Histaminabbau im Darm gestört werden kann (Abbildung 4).

Eine andere Variante, wie eine verminderte Aktivität der DAO verursacht werden kann, ist ein genereller Mangel des Enzyms in der Darmschleimhaut. In sehr seltenen Fällen kann ein angeborener Defekt zu einer mangelhaften Expression der DAO führen.

Ein häufigerer Grund sind chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Sie gehen meistens mit einer verminderten Aktivität und Expression des Enzyms im Darm einher. Grund dafür können die aus der Entzündung entstandenen Veränderungen des Endothels sein, die den Histaminabbau so hemmen.

Die Folge eines Mangels oder einer Inaktivierung der DOA ist das Krankheitsbild der Histaminintoleranz.

Das nicht rechtzeitig verstoffwechselte Histamin greift dann in körpereigene Prozesse ein, bei denen Histamin als Mediator oder Neurotransmitter fungiert. Folgen können die, in Kapitel 4. - *Histaminintoleranz* beschriebenen Symptome sein (Biesalski et al., 2018, S.277; Jarisch & Brockow, 2013, S. 5-7 ; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Mušič et al., 2013).

Studienergebnisse der letzten 10 Jahre weisen darauf hin, dass das Enzym DAO bestimmte Cofaktoren besitzt, durch deren Anwesenheit dessen Aktivität gesteigert werden kann. Zu diesen Faktoren zählen Vitamin B6, Vitamin C und Kupfer. Die Datenlage bei zu diesem Thema ist jedoch noch sehr dünn und benötigt weitere Forschung (Biesalski et al., 2018, S. 975; Jarisch & Brockow, 2013, S. 154; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; San Mauro Martin et al., 2016)

Abgebaut wird Histamin wie folgt (Abbildung 4, s. S. 28):

Histamin wird durch die DAO zu Imidazolacetaldehyd oxidativ desaminiert. Anschließend wird es mithilfe der Enzyme Aldehyddehydrogenase Xanthinoxidase und Phosphoribosyltransferase zu Imidazolylelessigsäure mit einer gekoppelten Ribose (Böhm, 2016, S. 153).

Gelangt Histamin trotz der unterschiedlichen enzymatischen Abbaumechanismen der DAO über die Darmzellen in die Blutbahn, wird es in der Leber weiter durch Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) verstoffwechselt. Dieses Enzym ist für den Abbau von intrazellulärem und hauptsächlich körpereigen produziertem Histamin verantwortlich (Smolinska et al., 2014).

### 3.2. Die Histamin-N-Methyltransferase

Die HNMT ist im menschlichen Organismus weit verbreitet. Die höchste Expression des Enzyms findet man in den Nieren und der Leber. Auch in weiteren Organen, die eine gewisse reinigende und filtrierende Funktion im menschlichen Organismus übernehmen, ist sie zu finden. Dazu zählen die Milz, der Darm und die Bronchien. Auch in den Rückenmarkszellen ist sie stark vertreten (Böhm, 2016, S. 153; Jarisch & Brockow, 2013, S. 6-7; Mušič et al., 2013).

Dieser enzymatische Abbauweg von Histamin verläuft folgendermaßen (Abb. 4): HNMT spaltet Histamin in N-Methylhistamin, welches anschließend durch die Enzyme Diaminoxidase Monoaminoxidase B und Aldehyddehydrogenase Xanthinoxidase weiter verstoffwechselt, bis das Endprodukt N-Methylimidazolelessigsäure erreicht ist.

Ein Problem stellt jedoch der relativ konstante HNMT-Spiegel dar. Dieses Enzym kann nur sehr eingeschränkt auf wechselnde Histamin Werte reagieren. Kommt es demnach zu einem erhöhten Histaminspiegel, verursacht durch eine verminderte Aktivität der DAO, ist es der HNMT nur bei gering erhöhten Histaminwerten möglich, das Defizit auszugleichen. Dieser Abbaumechanismus fungiert als letzte Schutzmechanismus vor der Histaminanreicherung in der Blutbahn, und somit zu dem Krankheitsbild der Histaminintoleranz führt (Böhm, 2016, S. 153; Jarisch & Brockow, 2013, S. 6-7; Mušič et al., 2013)

## 4. Histaminintoleranz

Eine Histaminintoleranz beschreibt die Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. Ursache ist ein Ungleichgewicht im Histaminstoffwechsel, herbeigeführt durch eine enzymatische Abbaustörung des, über die Nahrung aufgenommen Histamins (Jarisch & Brockow, 2013, S. 9; Reese et al., 2017).

Die Inzidenz der „gefühlten“ Histaminintoleranz hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, während die absoluten Zahlen einer diagnostizierten Intoleranz relativ konstant sind. Die „Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) vermutet dahinter die verstärkte Thematisierung in sowohl den Medien als auch im Internet (Reese et al., 2017).

Das erst Mal wurde Mitte der 1980er der Verdacht geäußert, dass biogene Amine in geringen Mengen zu Unverträglichkeitsreaktionen führen können. Neben Histamin fand man noch andere biogene Amine und Polyamine, die ebenfalls Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen und somit sekundär den Histaminmetabolismus beeinflussen können. Da Histamin oder am Histaminstoffwechsel beteiligten Prozesse und Stoffe jedoch meist eine signifikante Rolle bei dieser Art von Unverträglichkeitsreaktion spielen, beschränkt sich die Diskussion meist auf die Reaktionen gegenüber histaminhaltigen Lebensmitteln (Reese et al., 2017)

### 4.1. Die Pathogenese

Der bisherige Stand der klinischen Erkenntnisse lässt vermuten, dass die Histaminintoleranz meist keine angeborene, sondern eine erworbene Krankheit ist. Circa 1-3% der Gesamtbevölkerung leidet Schätzungen zufolge an dieser Unverträglichkeit. Da 80% davon Frauen mittleren Alters sind, wird vermutet, dass es eine Verbindung zwischen der Erkrankung und der verringerten Produktion der weiblichen Geschlechtshormone gibt (Biesalski et al., 2018, S.971; Mušič et al., 2013).

Wie im Kapitel 3.1 – *Diaminoxidase* beschrieben, entsteht die Intoleranz durch die quantitativen und/oder qualitativen mangelnden Fähigkeit des Abbaus und nicht durch eine, wie der Name vermuten lässt, Intoleranz gegenüber Histamin. Daher reichen bei Patienten mit HIT schon geringe Mengen oral aufgenommen Histamins,

um die ersten Symptome auszulösen. Das komplexe Symptomspektrum ist in Abbildung 5 dargestellt.

Durch die vielseitigen Fähigkeiten und Aufgaben von Histamin im menschlichen Organismus sind die Symptome genauso vielfältig und meist unspezifisch (Biesalski et al., 2018, S. 277; Jarisch & Brockow, 2013, S. 9-10; Reese et al., 2017).

Für den Körper ist es dabei komplett irrelevant, ob das Histamin über die Nahrung aufgenommen oder ob es körpereigen synthetisiert wurde. Daher können die Symptome auch überall dort auftreten, wo körpereigenes Histamin in zu höherer Dosis vorliegt oder nicht ausreichend metabolisiert wird (Biesalski et al., 2018, S. 277; Jarisch & Brockow, S. 9-10, 2013; Reese et al., 2017).

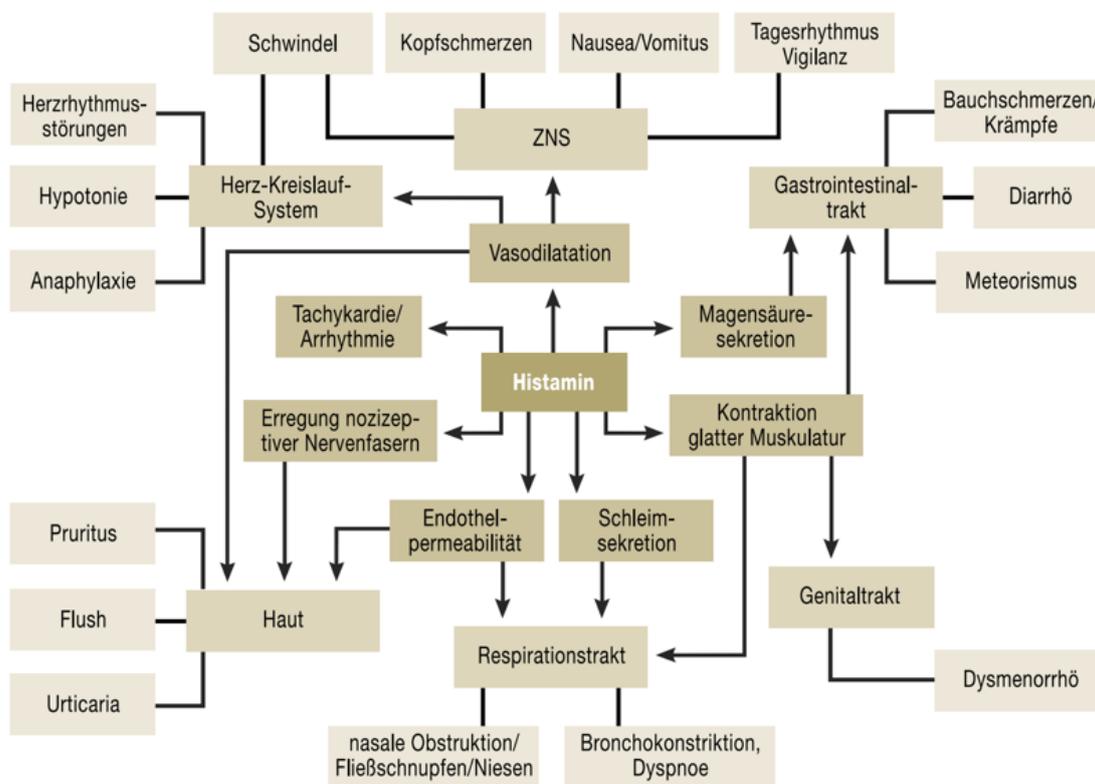


Abbildung 5: Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz (Maintz, Bieber, & Novak, 2006)

#### 4.1.1. Symptome: Zentrales-Nervensystem

Das häufigste neurologische Symptom bei Patienten mit einer HIT sind Kopfschmerzen (Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Bei manchen Migräne-Patienten wurden nicht nur während eines Anfalls eine erhöhte Histaminkonzentration im Blut festgestellt, sondern auch in asymptomatischen Phasen der Erkrankung. So konnte bei einigen dieser Patienten aufgrund der

verminderten DAO-Aktivität sowie durch eine Provokations- und Eliminationsphase von histaminreichen Lebensmitteln eine HIT diagnostiziert werden (Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Inzwischen ist die Tatsache, dass Histamin Kopfschmerzen hervorrufen, aufrechterhalten oder verschärfen kann, bekannt. Die Ätiologie dieses Mechanismus ist jedoch noch nicht genau geklärt.

In manchen Fällen von Kopfschmerzen, wie bei Migräne, Cluster-Kopfschmerz und Multipler-Sklerose-Patienten wurde eine erhöhte Konzentration an Mastzellen im Gehirn gefunden. Inwiefern das so ausgeschüttete Histamin die Kopfschmerzen beeinflusst, ist jedoch noch nicht bewiesen (Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Die Gabe von H1-Rezeptor-Antagonisten als Präventions- und als Therapiemaßnahme kann demnach bei Patienten mit HIT eingesetzt werden. Dies kann dabei sowohl gegen einen Migräneanfall als auch gegen Katerkopfschmerzen helfen. Die durch den übermäßigen Konsum von Alkohol auftretenden typischen Katerkopfschmerzen werden vermutlich nicht nur durch die damit verbundene Elektrolytverschiebung ausgelöst, sondern größtenteils durch die hohen Mengen an aufgenommenem Histamin. Dies kann dann möglicherweise auch bei nicht an HIT Erkrankten helfen (Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

#### 4.1.2. Symptome: Gastrointestinal Trakt

Schon eine gering erhöhte Histaminkonzentration im GIT kann die Magensäuresekretion und Schleimproduktion stimulieren (siehe Kapitel 2.1.3).

Die vermehrte Stimulation führt bei den HIT-Patienten zu Symptomen, die Reizmagen- oder Reizdarm-Beschwerden entsprechen.

Auftreten können unter anderem diffuser Schmerz im Magen, Flatulenz, Diarrhö und Koliken.

Diese Beschwerden werden wiederholt als rezidivierende Übersäuerung des Magens und der Speiseröhre, nicht-ulzeröser Dyspepsie oder als psychosomatisch von Ärzten fehldiagnostiziert, da die zugrundeliegende HIT bei den Patienten nicht bekannt und/oder nicht diagnostiziert wurde (Jarisch & Brockow, 2013, S. 75–76).

Weitere Symptome, die bei einer erhöhten Histaminkonzentration besonders im oberen GIT auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Schluckstörungen und Völlegefühl.

Auch diese Symptome sind recht unspezifisch und somit Quelle für Fehldiagnosen und potentielle Ursache für eine falsche oder zumindest nicht ausreichende Therapie.

Genauere Zahlen über die tatsächliche Inzidenz einer HIT bei diagnostiziertem Reizmagen, Reizdarm oder als psychosomatisch eingestuftem Verdauungsbeschwerden liegen jedoch nicht vor.

Die Bestimmung dieser Zahlen bedarf weiterer, ausgiebiger Studien zu diesem Thema.

Es sollte jedoch erwähnt werden, dass Reizmagen- und Reizdarmbeschwerden ebenso durch weitere Intoleranzen und andere Erkrankungen, die neurovegetativen, psychosomatischen oder in seltenen Fällen auch neuroendokrinen Ursprungs sind, verursacht werden.

Dies und der Mangel an differenzierten Diagnosemöglichkeiten macht eine genaue Diagnosestellung zur Zeit noch sehr schwierig (Jarisch & Brockow, 2013, S. 75-76; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Erhöhte Histamin- und verringerte DAO-Werte wurden auch bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, allergische Enteropathie etc.), Dickdarmkarzinomen und bei Patienten mit Anorexia nervosa gefunden, siehe Kapitel 3.1. Die Symptome einer beginnenden Anorexia nervosa Erkrankten und Patienten mit HIT ähneln sich zudem deutlich. So zählen sowohl schneller Gewichtsverlust, Diarrhö und Unterleibsschmerzen zu möglichen Symptomen beider Krankheiten, weshalb eine HIT als Anorexia nervosa fehldiagnostiziert werden kann. Stellt man die Ernährung dieser Patienten auf eine histaminarme Diät um, kann dies zu Gewichtszunahme und einer Verbesserung aller Symptome führen (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

#### 4.1.3. Symptome: Respirationstrakt und Herz-Kreislauf-System

Seltenere Symptome betreffen den Respirationstrakt und das Herz-Kreislauf-System. So kann ein Patient mit HIT Atemnot, Blutdruckabfall, Schwindel und Herzrhythmusstörungen bekommen. Diese Reaktion ist jedoch meistens nur bei einer stark ausgeprägten HIT zu beobachten.

Zu den weniger stark einschränkenden Symptomen einer Histaminintoleranz, die den Respirationstrakt betreffen, gehört die nasale Obstruktion. Bei Patienten kann der Verzehr von histaminhaltigen Lebensmitteln meist schon während oder direkt nach der Aufnahme unter anderem zu einer allergischen Rhinitis führen. Dabei stimuliert Histamin das in unserer Nasenschleimhaut liegende, dichte Netzwerk an Blutgefäßen. Durch die Stimulation dehnen sich die Blutgefäße aus, geben Flüssigkeit an umliegendes Gewebe ab und die Schleimsekretion wird. Ursächlich ist die relativ spezifische Stimulation der HR1 und HR4 Rezeptoren (Kapitel 2.1.2).

Auch kann es durch Histamin zu einer Reizung der Nervenzellen in der Nase kommen, wodurch ein wiederholter Niesreiz auftreten kann (Jarisch & Brockow, 2013, S. 60-61; Kovacova-Hanusikova et al., 2015; Tatarkiewicz et al., 2019).

Die Sekundär-Symptome zeigen sich, wie zu Beginn des Kapitels schon erwähnt, als weitere und teils schwerwiegendere Folgen für das Herz-Kreislauf-System.

Durch die erhöhte Histaminkonzentration wird sekundär die Synthese und unkontrollierte Freisetzung von Katecholaminen stimuliert. Die Folgen können ein paradoxer Anstieg des Blutdruckes (Histamin hat normalerweise eine blutdrucksenkende, vasodilatierende Wirkung), Tachykardie (Herzrasen), Dysrhythmie (Herzrhythmusstörungen) und Nervosität sein.

Seine stark gefäßerweiternde Eigenschaft führt letztendlich trotz seiner stimulierenden Wirkung auf Herzfrequenz, Herzkraft und der Katecholaminausschüttung zu einem massiven Blutdruckabfall.

Dieses Krankheitsbild, die Anaphylaxie, ist lebensbedrohlich und bedarf immer einer intensivmedizinischen Akutbehandlung. Unbehandelt führt die Anaphylaxie nicht selten zum Tod (Biesalski et al., 2018, S. 277; Kovacova-Hanusikova et al., 2015; Silbernagl et al., 2013, S. 320).

#### 4.1.4. Symptome: Haut

Zu den klassischen Symptomen einer HIT gehören Hautrötungen und Juckreiz im Gesicht und am Körper sowie der besonders für den Konsum von Rotwein typischen Flush. Quaddelbildungen und Urticaria sind ebenfalls mögliche Erscheinungsbilder (Jarisch & Brockow, 2013, S. 104; Silbernagl et al., 2013, S. 320; Tatarkiewicz et al., 2019).

Bei Urticaria, einem bei einer pathologischen Histaminverstoffwechslung sehr häufigem Symptom, wird meistens eine Lebensmittelallergie oder -intoleranz als Grund vermutet.

Jarisch et al. fand, dass bei 400 untersuchten Urticaria-Patienten nur bei einem sehr geringen Teil eine Allergie oder Unverträglichkeit auf das aufgenommene Allergen die Ursache der Erkrankung war. Häufiger wurde eine pathologische Reaktion auf biogene Amine als Auslöser diagnostiziert. Durch eine Diät, die histaminarm und allgemein arm an biogenen Aminen ist, ist es möglich, die Symptome zu lindern und möglicherweise eine Abheilung des Krankheitsbildes zu erreichen (Jarisch & Brockow, 2013, S. 104).

Histamin trägt bei der Entwicklung von Ödemen insofern bei, als dass es die Durchlässigkeit der Kapillaren für Proteine erhöht. So sinkt der onkotische Druck in den Kapillarwänden und es kommt zur Ansammlung von Ödemflüssigkeit in den Zellzwischenräumen. Der Juckreiz, der häufig ein Begleitsymptom von Hautausschlägen oder -rötungen und bei Ödemen ist, entsteht durch die reizende Wirkung von Histamin an den peripheren Nervenendigungen (Silbernagl et al., 2013, S. 320).

Bei Patienten mit Atopischer Dermatitis wurde eine signifikant niedrigerer DAO-Wert im Vergleich mit der Kontrollgruppe festgestellt. Eine histaminarme Diät führte zur Abschwächung der Symptome dieses Erkrankungsbild (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

#### 4.1.5. Symptome: Reproduktionstrakt

Häufig leiden Frauen mit HIT an stärkerer Dysmenorrhö, die durch herkömmliche Schmerzmittel wenig zu beeinflussen ist. Diese Tatsache lässt sich durch die enge Interaktion zwischen Histamin und den weiblichen Sexualhormonen erklären. Histamin ist für die Kontraktion der glatten Muskulatur im Uterus mitverantwortlich.

Zu Beginn der Menstruation ist der Histamingehalt in den hormonsensiblen Muskelgeweben des Uterus physiologischerweise dementsprechend hoch. Die Hypothese, dass in dieser Situation eine kleine Menge Histamin ausreicht, um stärkere Krämpfe auszulösen, ist daher wahrscheinlich. Diese Vermutung wird durch klinische Beobachtungen bestätigt, die beschreiben, dass durch die Gabe von H1R-Antagonisten die Schmerzen am ersten Tag der Menstruation verhindert werden können (Jarisch & Brockow, 2013, S. 132; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Silbernagl et al., 2013, S. 320).

Die Auswirkungen und das Ausmaß der Symptome hängen davon ab, wieviel Histamin sich an die H1-Rezeptoren bindet. Durch diese Bindung wird sekundär die Synthese von Östradiol stimuliert und die von Progesteron leicht beeinflusst.

Östradiol fördert und Progesteron hindert die Produktion des Prostaglandins  $\text{PGF2}\alpha$ , welche als effektive uterine Stimulanzen bekannt sind und als mögliche Ursache der primären Dysmenorrhö angesehen werden (Jarisch & Brockow, 2013, S. 132-133; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Erste Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass möglicherweise die Aktivität und Konzentration der DAO auch hormonell beeinflusst wird. So kann es zu einer Abschwächung der Symptome während der Gelbkörperphase kommen, in der die gemessenen DAO-Werte am höchsten waren. Gleichzeitig wurde bei einigen Frauen

eine verminderte DAO-Konzentration zu Beginn der Menstruation gefunden wodurch es zu einem erhöhten Histamingehalt und verstärkten Symptomen kam (Jarisch & Brockow, 2013, S. 134; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Während der Schwangerschaft synthetisiert die Plazenta bis zu 500-mal mehr Diaminoxidase wie bei einer Nicht-Schwangeren. Das vermehrt im Blutkreislauf auftretende DAO dient dem Schutz des Fötus und verhindert, dass höhere Mengen an Histamin in den Fetalkreislauf geraten.

Häufig kommt es daher vor, dass schwangere Patientinnen mit HIT während Schwangerschaft nur an abgeschwächten Symptomen ihrer Grunderkrankung leiden. Jarisch et al. untersuchten den Plasmahistaminspiegel sowie die Serum-DAO-Werte bei 83 schwangeren Patientinnen über den Verlauf der Schwangerschaft.

Abbildung 6. beschreibt Ergebnisse und den Verlauf des DAO-Spiegels.

Die grünen Kreise stellen die einzelnen Messwerte und der rote Graph den durchschnittlichen DAO-Gehalt dar. So wird ersichtlich, dass die Enzymkonzentration ab Mitte des ersten Trimesters einen Anstieg verzeichnet. Der Maximalwert ist im Durchschnitt Ende des zweiten, Beginn des dritten Trimesters erreicht und die DAO-Expression nimmt danach langsam ab. (Jarisch & Brockow, 2013, S. 134-136 ; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

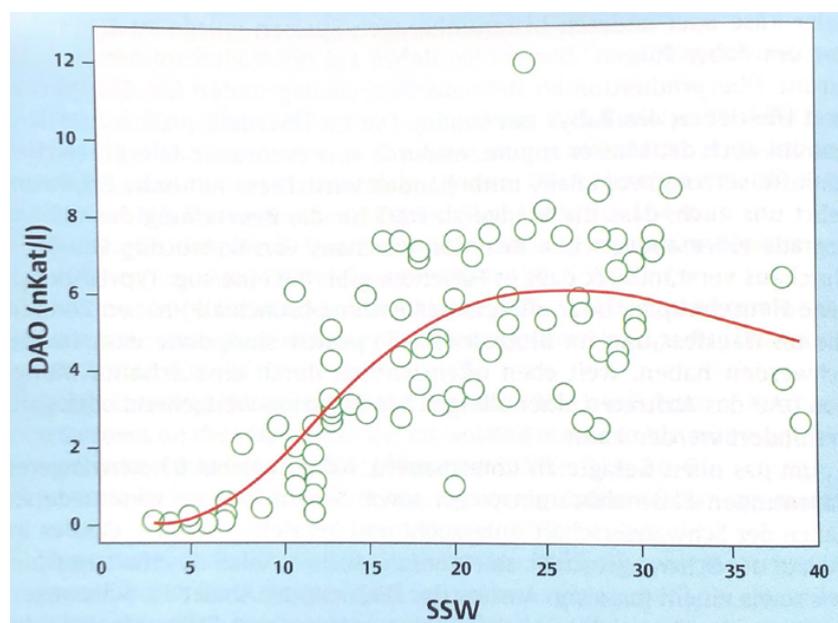


Abbildung 6: Serum DAO-Spiegel bei 83 Schwangeren (Jarisch & Brockow, 2013, S. 136)

2010 wurden in einer im „New England Journal of Medicine“ veröffentlichte Publikation Antihistaminika als Therapiemethode für Übelkeit und Erbrechen in den ersten Monaten der Schwangerschaft genannt. Ob diese Aussage im Umkehrschluss

bedeutet, dass Histamin für diese Symptome verantwortlich ist, muss noch durch weitere Forschung belegt werden (Jarisch & Brockow, 2013, S. 137)

#### 4.2. Die Diagnoseverfahren der Histaminintoleranz

Aufgrund der eben beschrieben, umfangreichen und vielfältigen möglichen Symptomen einer HIT, verursacht durch eine Disbalance im Histaminstoffwechsel, ist eine Diagnosestellung immer noch sehr schwierig.

Aufgrund des Mangels an diagnostischen Biomarkern für diese Krankheit unterscheidet sich die Literatur bei der Wahl der Diagnosemöglichkeiten stark.

In Abbildung 7 sind die bis dato bekannten, am häufigsten verwendeten, wenn auch nicht immer validierten Diagnosemöglichkeiten dargestellt.

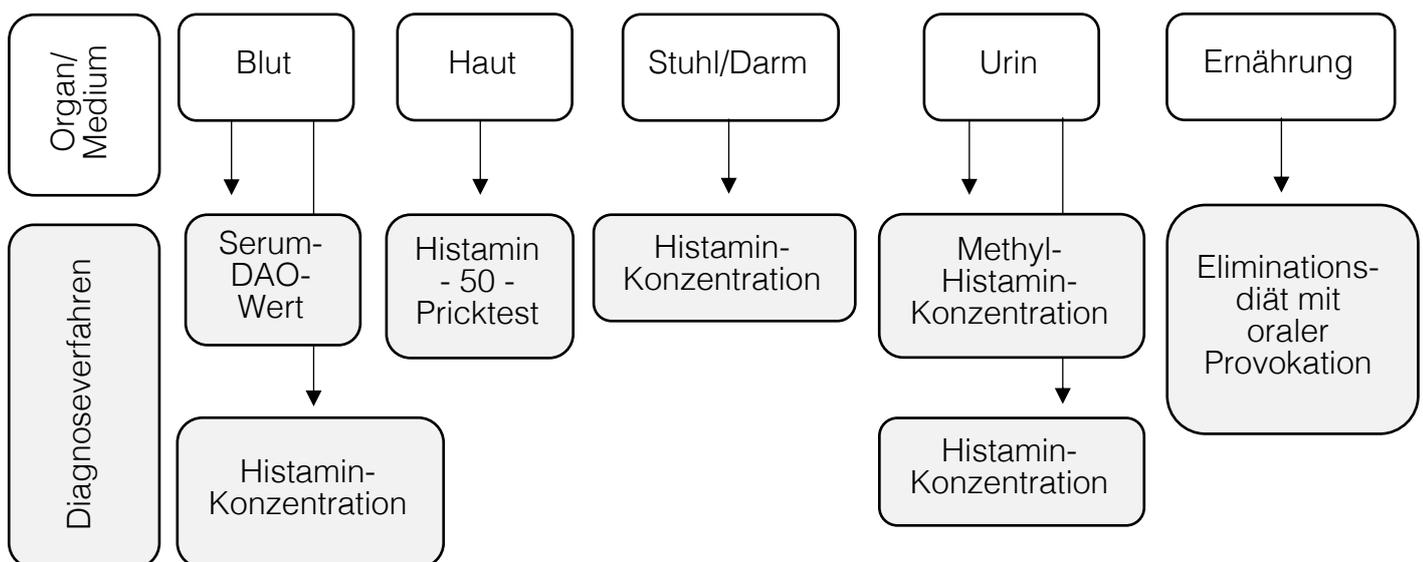


Abbildung 7: Diagnosemöglichkeiten bei HIT

Eine häufig verwendete jedoch nicht unumstrittene Möglichkeit besteht in der Serumplasmabestimmung des Enzyms DAO. Die Signifikanz und Spezifität dieser Methode werden durch die Ergebnisse einiger Studien schon unterstützt. So untersuchten bspw. Mušič et al. über einen Zeitraum von 3,5 Jahren 316 Probanden auf die Aussagekraft des Serum-DAO-Spiegels als Diagnosemöglichkeit.

Ihr Ergebnis: Diese Form der Diagnostik ist geeignet (Mušič et al., 2013).

Es gibt jedoch auch ausreichend viele Studien, die die Aussagekraft dieses Diagnostiktest in Frage stellen. Manche dieser Ergebnisse deuteten darauf hin, dass der Serum-DAO-Wert nur bei 50% der Patienten mit HIT, dafür aber auch bei 17% der

gesunden Kontrollgruppe verringert war. Die gegenteiligen Ergebnisse zeigen die noch unsichere Aussagekraft dieses Diagnoseverfahrens (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Mušič et al., 2013; Reese et al., 2017).

Auch die Bestimmung des Serum-Histaminspiegels ist wissenschaftlich umstritten, da es bis heute noch keine validierten und eindeutigen Studienergebnisse gibt (Jarisch & Brockow, 2013, S. 14; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Ein weiteres Diagnostikinstrument ist der Histamin-50-Pricktest.

Bei diesem Test wird eine kleine Hautverletzung mit einem standardisierten Instrument gesetzt und eine definierte Menge an Histamin in die Wunde gebracht. Anschließend wird die Größe der entstandenen Quaddel gemessen. Eine erneute Messung wird nach 50 Minuten durchgeführt. Hat sich die Größe der Quaddel nicht signifikant verringert, geht man von einer Abbaustörung aus.

In Studien wurden festgestellt, dass besonders die zeitlich gemessene Verringerung der Quaddelgröße zwischen den Patienten mit Histaminintoleranz und der Kontrollgruppe variierte, so dass mithilfe dieses Testes eine Diagnose mit ausreichender Sensitivität und Spezifität möglich sein könnte.

Da dieses Verfahren leider keinen Rückschluss auf die Reaktion des Körpers auf oral aufgenommenes Histamin ziehen lässt, wird er trotzdem als kritisch betrachtet (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Reese et al., 2017).

Ein weiterer Diagnoseansatz besteht in der Messung der Enzymaktivität in der intestinalen Schleimhaut.

Die ersten Ergebnisse zu diesem Versuch erreichten jedoch kein Signifikanzniveau (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Reese et al., 2017).

Auch die quantitative Messung der Histaminkonzentration im Stuhl eignet sich nicht als diagnostischer Parameter. Begründet wird dies dadurch, dass inzwischen bekannt ist, dass Mitglieder der intestinalen Mikrobiota wie beispielsweise die Laktobazillen Histamin in großen Mengen produzieren und damit einen direkten Einfluss auf die Histaminkonzentration im Stuhl haben, verliert dieser Parameter seine Aussagekraft. Auch beeinflusst die Menge an Histamin, die wir durch Lebensmittel aufnehmen die Histaminkonzentration im Stuhl (Jarisch & Brockow, 2013, S. 16; Reese et al., 2017)

Weitere Parameter, die für die Diagnose einer HIT vorgeschlagen wurden, sind die Methylhistamin- und Histaminkonzentration im Urin.

Zunächst lässt sich aus einem erhöhten Methylhistamingehalt im Harn nur schließen, ob im Körper vermehrt Histamin zirkuliert. Die Unterscheidung zwischen über die

Nahrung aufgenommen oder vom Körper synthetisiert Histamin kann nicht verifiziert werden.

Da der Methylhistamingehalt im Urin nicht nur von histaminreicher Nahrung, sondern von proteinreicher Nahrung im Allgemeinen abhängig ist, muss auch dieser Wert kritisch hinterfragt werden (Jarisch & Brockow, 2013, S. 14; Reese et al., 2017).

Die einzige Diagnoseform, die sich über die Jahre durchgesetzt und somit als ausreichend sensibel und spezifisch erwiesen hat, ist eine Eliminationsdiät mit oraler Provokation.

Dabei ist das Ziel die symptomauslösenden Lebensmittel oder Inhaltsstoffe zu identifizieren und so aus der Diät des Patienten zu eliminieren.

Meist beginnt dieses Diagnoseverfahren mit einer Start-Phase, bei der sich an die allergenarme Kartoffel-Reis-Diät gehalten wird. Anschließend werden langsam weitere Lebensmittel eingeführt und die Reaktion des Körpers abgewartet. So ist es möglich einzelne Allergene und symptomauslösende Substanzen zu identifizieren (Biesalski et al., 2018, S. 976–977; Jarisch & Brockow, 2013, S. 86–88).

Häufig in der Literatur gefunden wurde der Hinweis die Eliminationsdiät, eventuell in gekürzter oder leicht abgewandelter Form, mit einer oder mehreren der eben beschriebenen Diagnoseverfahren zu kombinieren.

So empfehlen bspw. Biesalski et al. die Serum-DAO-Werte mit einer Anamnese, Histamin-Provokation und einem Ernährungstagebuch zu kombinieren.

Kovacova-Hanuszkova et al. beschreiben einen ähnlichen Ansatz. Sie empfehlen eine Eliminationsdiät um die beschwerdeverursachenden Lebensmittel zu identifizieren sowie eine Überprüfung der Enzymaktivität in der Darmschleimhaut (Biesalski et al., 2018, S. 976; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Die „Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ rät daher darum „eine breite Differenzialdiagnostik zu berücksichtigen, die sowohl Hauterkrankungen wie die Urtikaria, aber auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen, die Zöliakie oder andere allergische Erkrankungen umfasst“ (Reese et al., 2017).

### 4.3. Die Therapieansätze

Das Diagnoseverfahren Eliminationsdiät und die daraus gewonnenen Erkenntnisse sind zugleich die effektivste und anerkannteste Form der Therapie.

Im Falle dieser Intoleranz bedeutet das eine streng histaminarme Kost einzuführen.

Da Histamin, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, sehr weit verbreitet und in vielen unterschiedlichen Konzentrationen in der Nahrung vorkommt, ist es für eine effektive

Eliminationsdiät wichtig, sich von Fachpersonal beraten zu lassen, da eine selbstaufgelegte Diät zudem die Gefahren einer unzureichenden Versorgung von Nährstoffen mit sich bringt.

Zusätzlich erschwert wird diese Diät durch den Umstand, dass die meisten Lebensmittelhersteller den Histamingehalt nicht auf der Packung angeben müssen. Daher ist es ratsam zunächst eine so histaminarme Kost wie möglich durchzuführen. Anschließend kann durch leichte Provokation die Menge an Histamin herausgefunden werden, die der individuelle Patient verträgt ohne Symptome zu zeigen (Biesalski et al., 2018, S. 976–977; Jarisch & Brockow, 2013, S. 86-87, 92-93; Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Des Weiteren sollten Lebensmittel mit hohen Mengen an anderen biogenen Aminen gemieden werden, da diese durch Bakterien im Darm entweder zu Histamin umgewandelt werden können oder sich wie Histamin verhalten und ebenfalls Symptome auslösen können.

Auch Faktoren, die die Aktivität der DAO und HNMT (z.B. Medikamente, Alkohol) hemmen oder Histamin-Ausschüttung provozieren, sollten, sofern sie nicht weggelassen werden können, zumindest limitiert werden (Kovacova-Hanusikova et al., 2015).

Zu den Vorteilen dieser Diät zählt eine Symptominderung, in manchen Fällen sogar eine Symptomfreiheit. Zusätzlich steigt die Serum-DAO-Aktivität (Mušič et al., 2013)

Begleitend zu der Ernährungsumstellung sollten die Vitamin B6- und Vitamin C-Werte getestet und falls nötig durch Supplementation als wichtige Cofaktoren der DAO zugeführt werden. In vereinzelt Quellen werden zusätzlich noch Zink und Kupfer als unterstützend genannt. So kann möglicherweise die Aktivität der DAO gesteigert und die Symptome gelindert werden. Auch wird vermutet, dass Vitamin B6 die Mastzellproduktion und somit die vermehrte Ausschüttung von Histamin latent reduzieren kann.

Da es bis heute keine Medikamente gibt, die die Aktivität oder die Expression der Diaminoxidase steigern, sind die oben genannten Cofaktoren von großer Bedeutung. Obwohl diese Zusatztherapie noch nicht ausreichend erforscht wurde, ist sie in der Praxis schon recht üblich, da erste Studien Therapieerfolge versprechen (Biesalski et al., 2018, S. 975; Jarisch & Brockow, 2013, S. 154–155; San Mauro Martin et al., 2016).

Eine ebenfalls in der Praxis häufig angewandte Therapiemöglichkeit ist eine orale Supplementation des Enzyms DAO. Sie soll helfen das über die Nahrung aufgenommen Histamin zu verstoffwechseln und so das Ungleichgewicht zwischen den Enzymen und der Menge an Histamin im Darm zu verringern.

In schweren Fällen einer HIT kann auch die Gabe von verschiedenen Antihistaminika zu einer Symptomlinderung führen (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; San Mauro Martin et al., 2016).

Durch eine Kombination der Therapiemethoden, je nach Bedürfnissen und Ausprägung der Krankheit bei dem Patienten, ist es heute möglich annähernd beschwerdefrei mit dem Krankheitsbild der HIT zu leben.

In den meisten Fällen reicht der Verzicht auf Wein, Schokolade, gereiftem Käse, Sauerkraut u.a., damit die Patienten wieder einen normalen Alltag ohne Angst vor plötzlichen Schmerzen, Hautausschlägen, Diarrhö oder in schlimmeren Fällen Atemnot führen können (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

## 5. Material und Methodik

In diesem Kapitel wird die Zielsetzung der Thesis sowie die Herangehensweise bei der systematischen Literaturrecherche beschrieben und dargestellt.

### 5.1. Die Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die unterschiedlichen Verstoffwechslungsprozesse des durch die Nahrung aufgenommenem und im Körper synthetisiertem Histamin zu erläutern. Des Weiteren soll auf die Ätiologie und Pathogenese der Histaminintoleranz eingegangen und die Problematik der Schwierigkeiten bei der Diagnostik diskutiert werden.

### 5.2. Die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche

Die Suche für die hier vorgestellte, systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt mithilfe der Online-Datenbanken „Pubmed“ und „Science Direct“. Der Umgang mit diesen Datenbanken wird in dem folgenden Kapitel „Search Flow Charts“ dargestellt.

Die Onlinerecherche nach Literatur wurde bis zum 18.11.2019 durchgeführt. Alle danach veröffentlichten oder auf den Datenbanken ergänzte Literatur wird in dieser Arbeit nicht beachtet.

Ergänzend wurden die Bibliothek an der HAW Bergedorf sowie die medizinische Bibliothek des Universitäts-Klinikum Hamburg-Eppendorf in Anspruch genommen.

Für die Arbeit mit den wissenschaftlichen Materialien wurde das Programm Zotero benutzt.

### 5.3. Die Bewertungskriterien

Da in dieser Arbeit der Stand der Wissenschaft der letzten 10 Jahre wiedergespiegelt und zusammengefasst werden soll, wurde der Zeitraum auf Literatur, die 2009 oder später veröffentlicht wurde festgelegt. Literatur, die durch Reference Tracking mitaufgenommen wurde, ist von diesem Bewertungskriterium freigestellt, da es sich meist um grundlegende Hintergrundinformation/Basiswissen handelt. Die Art der

Literatur wurde bei der Recherche nicht eingeschränkt, um einen Gesamtüberblick der veröffentlichten Materialien zu bekommen.

Für die Suche in den Online-Datenbanken wurden weitere Inklusions- und Exklusionskriterien festgelegt.

- Es wurde nur Literatur in Betracht gezogen, die auf Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurde.
- Ausgeschlossen wurde Studien an Tieren entweder durch einen Filter (Pubmed) oder beim Titel- und Abstract-Screening (Science Direct). Grund dafür ist das Fehlen der Histaminintoleranz als Krankheitsbild im Tierreich.
- Doubletten und Literatur, die nicht im Full-Text vorhanden war, wurden ebenfalls nicht beachtet.
- Der Untersuchungsgegenstand der Studien passte nicht.

Da Studien an Tieren als Exklusionskriterium bestimmt wurde, wurden auch Aussagen in Reviews, die durch solche Studien belegt wurden, nicht bei den Ergebnissen berücksichtigt.

Für diese systematische Übersichtsarbeit wurden nur die für die Zielsetzung relevanten Informationen analysiert und in die tabellarische Darstellung der Ergebnisse mitaufgenommen und kurz zusammengefasst.

5.4. Search Flow Charts

5.4.1. Science Direct

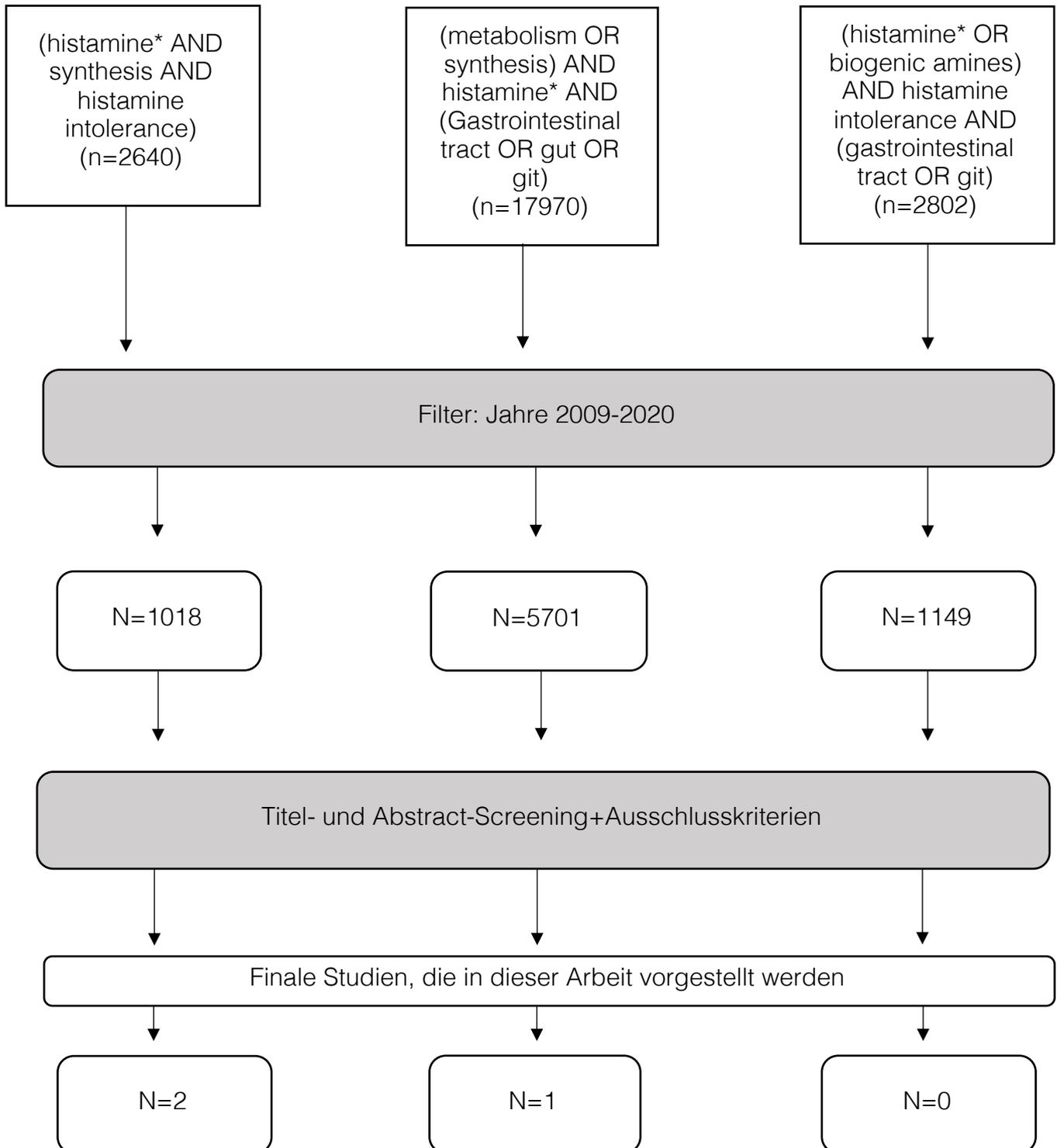


Abbildung 8: Search Flow Charts Science Direct

5.4.2. Pubmed

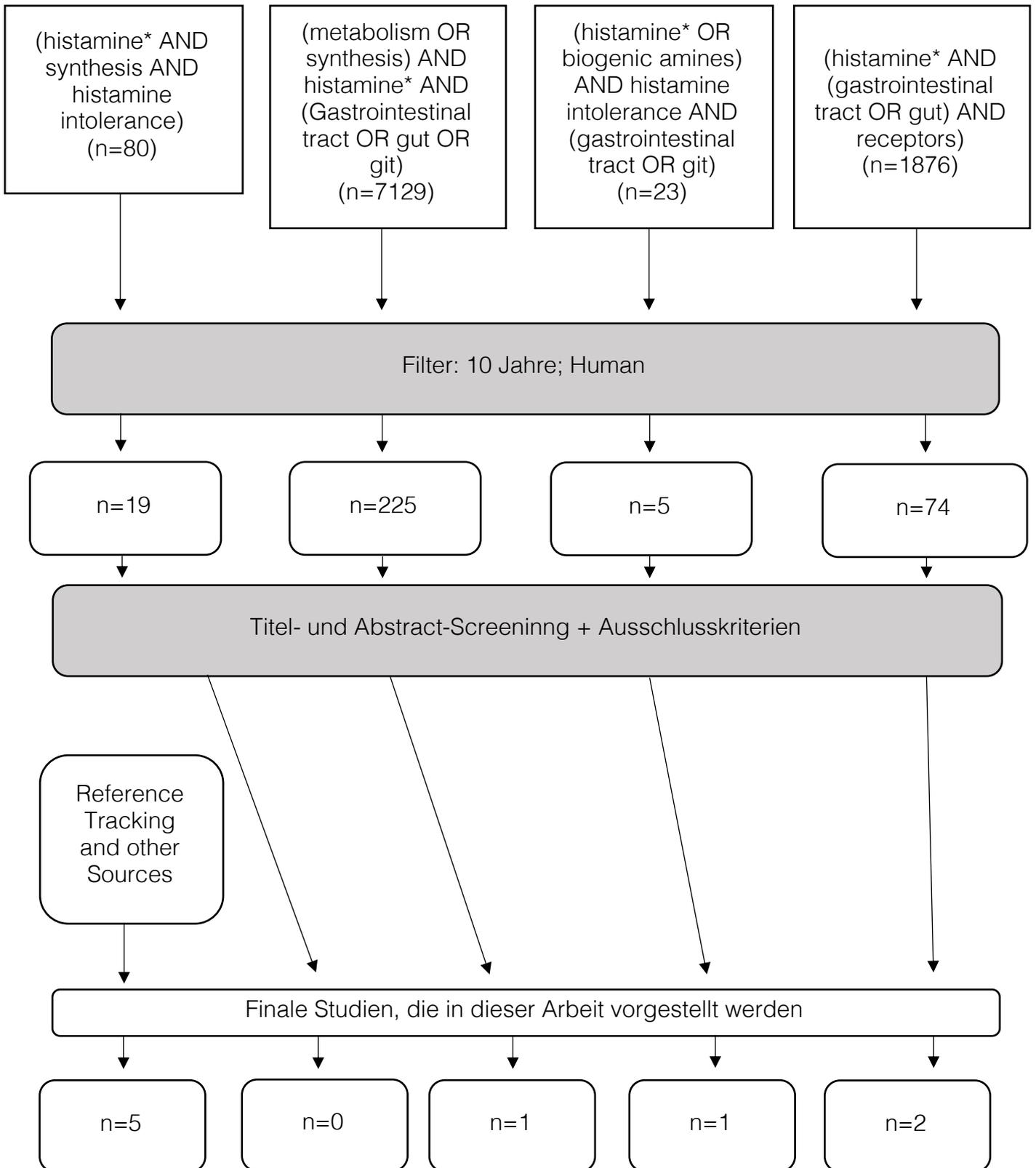


Abbildung 9: Search Flow Chart Pubmed

## 6. Ergebnisse

AutorInnen	Titel	Jahr	Studien-design	Methodik	Results/ Conclusion
G. Coruzzi; M. Adami; C. Pozzoli	Role of histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract	2012	Narrative Review <sup>o</sup>	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H4R Expression wurde in unterschiedlichen Zelltypen im GIT gefunden und variiert unter pathologischen Bedingungen wie Entzündungen oder Malignomen → kann möglicherweise als Marker und qualitativer Indikator für CEDs genutzt werden</li> <li>• Der positive Effekt, den H4R-Antagonisten auf Darmschleimhaut-schäden zeigen lässt vermuten, dass sie als mögliche Therapie für GIT-Erkrankungen eingesetzt werden könnten</li> </ul>
A. Deiteren; J. G. Man; P. A. Pelckmans et al.	Histamin H <sub>4</sub> receptors in the gastrointestinal tract	2014	Narrative Review <sup>o</sup>	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H4R Expression wurde im GIT, Pankreas und Leber gefunden</li> <li>• Präklinische Evidenzen deutet daraufhin, dass H4R-Antagonisten eine mögliche neue anti-entzündliche Therapie für Arthritis, Asthma, CEDs und weitere Erkrankungen sein könnte</li> </ul>

A. Fernández-Reina; J. L. Urdiales; F. Sánchez-Jiménez	What We Know and What We Need to Know about Aromatic and Cationic Biogenic Amines in the Gastrointestinal Tract	2018	Narrative Review <sup>o</sup>	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterien im Mikrobiom können Histamin (und andere biogene Amine) synthetisieren mithilfe von PLP- oder Pyruvoyl-abhängigen Enzymen</li> <li>• Ein sehr komplexes Thema, das viel weiterer Forschung bedarf</li> <li>• Histamin ist, zusammen mit Acetylcholin und Gastrin Teil des Prozesses der Magensäuresekretion</li> <li>• Histamin wird in unterschiedlichen endokrinen Zellen für diesen Zweck synthetisiert und freigesetzt (u.a. ECL-Zellen, G- und D-Zellen), gehemmt und stimuliert wird dieser Vorgang durch Acetylcholin, Gastrin und Somatosatin</li> </ul>
H. L. Haas; O. A. Sergeeva O. Selbach	Histamine in the Nervous System	2008	Physiological Review	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Recherche wurde die Datenbank PubMed genutzt</li> <li>• Es wurde eine zusammenhängende, peer-reviewed, Literaturrecherche mit „histamine“ im</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Synthese von Histamin erfolgt aus der Aminosäure Histidin mithilfe der HDC in einer Vielzahl an Zellen (u.a. Mastzellen, ECL-Zellen, Basophile, histaminerge Neuronen)</li> <li>• ECL-Zellen im Magen produzieren Histamin, reguliert durch Gastrin</li> <li>• Histamin bindet sich an H2R an Parietalzellen wodurch es zur Freisetzung von HCl kommt</li> </ul>

				Jahr 2008 durchgeführt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamin dient im Gehirn als hypothalamischer Neurotransmitter, synthetisiert in histaminergen Neuronen</li> <li>• Es beeinflusst u.a. Amygdala, Thalamus, Striatum und den Hippocampus, dadurch gehören zu seinen Aufgaben: Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus, Wärmeregulation, Nahrungs-aufnahme, Kontrolle der hypophysären Hormonausschüttung, Körpergewicht, Stresslevel, Verhalten, Lernprozesse, Aufmerksamkeit und der Fortpflanzungstrieb</li> </ul>
H. Huang; Y. Li; J, Liang et al.	Molecular Regulation of Histamine Synthesis	2018	Narrative Review <sup>o</sup>	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamin ist eine Monoamin, dass durch eine flexible Konfiguration in seinen Bindungs- und nicht nur als Mono-, sondern auch als Di- und Polyamin reagieren kann</li> <li>• Synthese von Histamin aus Histidin erfolgt mithilfe des Enzyms HDC in einer Vielzahl von Zellen (hauptsächlich in Basophilien, Mastzellen, ECL-Zellen und histaminergen Neuronen), Speicherung erfolgt in Granula und synaptischen Vesikeln</li> <li>• Spezifische Stimuli führen zur Freisetzung des gespeicherten Histamins</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu den Zellen, die Histamin in geringeren Mengen produzieren und nicht speichern können gehören T-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen</li> </ul>
E. Kovacova-Hanuskaova ; T. Buday; S. Gavliakova et al.	Histamine, histamine intoxication and intolerance	2015	Narrative Review°	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histaminintoxikation beschreibt eine Vergiftung, die bei Individuen mit einem gut funktionierenden Histamin-Abbau auftreten kann nach dem Verzehr von stark histaminhaltigen Lebensmitteln</li> <li>• Histaminintoleranz ist ein pathologischer Prozess, bei dem es zu einer Disbalance zwischen dem über die Nahrung aufgenommenen Histamin und dem Histamin-abbauenden Enzym DAO kommt</li> <li>• Symptome einer HIT sind vielfältig, individuell und schwer zu charakterisieren und können im ZNS und Herz-Kreislauf-System, den GIT, dem Respiratorischen Trakt, der Haut und (bei Frauen) auf dem Reproduktionstrakt äußern</li> <li>• Zu den häufigsten Symptomen gehören Kopfschmerzen (in manchen Fällen auch Migräne), Schmerzen im GIT, Diarrhö, Flatulenz, Gewichtsverlust, Rhinorrhö (in selteneren Fällen Asthma bronchialis), Flush und Dysmenorrhö</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosemöglichkeiten sind noch sehr begrenzt, viele sich widersprechende Studienergebnisse (u.a. Histaminkonzentration in Blut, Urin und Stuhl, Serum-DAO-Aktivität) Bedarf weiterer, placebo-kontrollierter Studien, Therapiemöglichkeiten sind ebenfalls gering, die effektivste ist die Eliminierung von histaminhaltigen Lebensmitteln</li> </ul>
E. Mušič; P. Korošec; M. Šilar et al.	Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance	2013	Controlled, Intervention Clinical Trial <sup>o</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitraum: dreieinhalb Jahre</li> <li>• Probanden: 316 mit Verdacht auf HIT und 55 gesunde Versuchspersonen</li> <li>• Serum-DAO-Aktivität wurde mithilfe eines Enzym-immunoassays quantitativ bestimmt</li> <li>• 20 Patienten mit stark reduzierter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei 20 Probanden wurde eine signifikant niedrigere DAO-Aktivität als bei der Kontrollgruppe, bei 54 weiteren Probanden war die Aktivität stark reduziert</li> <li>• Hauptsymptome betrafen Haut, GIT, Atemwege und Augen</li> <li>• Bei allen 20 Probanden verschwanden die klinischen Symptome nach Durchführung der histaminfreien Diät, die DAO-Aktivität stieg signifikant an</li> <li>• Lässt darauf schließen, dass die Bestimmung der Aktivität der Serum-DAO als Diagnostiktest für HIT dienlich ist</li> </ul>

				<p>DAO-Aktivität wurden für 6-12 Monate auf eine histaminfreie Diät gesetzt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 12 Monaten wurde die DAO-Aktivität erneut bestimmt</li> </ul>	
M. E. Parsons; C. R. Ganellin	Histamine and its receptors	2006	Narrative Review <sup>o</sup>	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H3R gilt als präsynaptischer Autorezeptor da er die Synthese und Freisetzung von Histamin aus histaminergen Zellen ins ZNS hemmen kann</li> <li>• Histaminerge Neuronen sind im tuberomammilären Kern des Hypothalamus zu finden, von dort verbreiten sie sich unterschiedliche Bereiche des Gehirns aus</li> </ul>
I. San Mauro Martin; S. Brachero; E. Garicano Vilar	Histamine intolerance and dietary management: a complete review	2016	Review	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektive Literaturrecherche auf PubMed, Scielo, Embase, Cochrane, Clinicaltrials.gov und Scoups</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamin und andere biogene Amine sind in einer riesigen Vielzahl an Lebensmitteln enthalten</li> <li>• Die verfügbaren Referenzquellen spiegeln keine geteilte Meinung wider</li> <li>• Die großen Unterschiede an Histamingehalt (stark beeinflussbar durch u.a. Temperatur, Bakterienkulturen, Lagerung und Herstellung)</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suche wurde im Januar 2016 von zwei unabhängigen Wissenschaftlern durchgeführt</li> <li>• Suchbegriffe wurden an die jeweilige Suchmaschine angepasst</li> </ul>	<p>machen es fast unmöglich, einen genauen Wert angeben zu können</p>
S. Smolinska; M. Jutel; R. Caeri et al.	Histamine and gut mucosal immune regulation	2013	Narrative Review <sup>o</sup>	Methodik wurde nicht beschrieben*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamin wird durch die Enzyme DAO und HNMT abgebaut wobei DAO hauptsächlich für den Abbau von extrazellulären (bzw. durch die Nahrung aufgenommenem), und HNMT für den Abbau des intrazellulären (bspw. körpereigen synthetisiertem) Histamin zuständig ist</li> <li>• H1R Expression ist auf einer Vielzahl an Zellen gefunden bspw. Neuronen, Zellen in den Atemwegen, der glatten Muskulatur, im Epithel, dendritischen, T- und B-Zellen → Aktivierung führt zu Symptomen wie Rhinorrhö, Atemnot, Konjunktivitis, Anaphylaxie</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• H2R Expression ähnlich wie bei H1R, hat einen Einfluss auf Mastzellen-Degranulierung und die Synthese von Antikörpern</li> <li>• H3R ist ein präsynaptischer Rezeptor im peripheren und zentralen Nervensystem → Aktivierung beeinflusst u.a. den Schlaf-Wach-Zyklus</li> <li>• H4R Expression ist ähnlich wie bei H1R und H2R, H4R Antagonisten haben eine vielversprechende Wirkung bei chronischer Dermatitis gezeigt</li> </ul>
J. Tatarkiewicz ; P. Rzodkiewicz; M. Zochowska et al.	New antihistamines – perspectives in the treatment of some allergic and inflammatory disorders	2017	Review°	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suche bei MEDLINE (PubMed, bis 15.01.2017), ClinicalTrials.gov and EU Clinical Trails Database</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In welchem Ausmaß sich die Symptome bei einem erhöhten Histaminspiegel zeigen hängt von der Affinität und den unterschiedlichen Rezeptoren ab, an die sich das Histamin bindet</li> <li>• Die vier bekannten Histaminrezeptoren (H1R, H2R, H3R und H4R) übernehmen alle unterschiedliche Aufgaben und führen so zu unterschiedlichen Symptomen</li> <li>• H1R und H4R sind mit dem heutigen Stand der Wissenschaft die wichtigsten bei allergischen Reaktionen wobei H1R Expression im Körper unter anderem in Neuronen, im Epithel und auch in Zellen des Immunsystems zu finden sind, H4R</li> </ul>

					<p>sind hingegen hauptsächlich in Zellen des Immunsystems zu finden sind und besonders bei entzündlichen Reaktionen des Immunsystems eine wichtige Rolle spielen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• H2R sind hauptsächlich im Magen und Gehirn zu finden und verursachen durch ihre Aktivierung eine Vielzahl an gastrointestinalen Beschwerden</li> <li>• H3R Expression ist hauptsächlich im ZNS zu finden, dort spielt er eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl an Prozessen und Funktionen (bspw. Beeinflusst er kognitive Leistungen wie das Erinnerungsvermögen)</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

° Das Studiendesign wurde nicht im Artikel benannt oder beschrieben, die Autorin dieser Arbeit hat aus der Analyse des Artikels dieses Design erkannt und so benannt

\* Thematisierung in der Methodendiskussion

## 7. Diskussion

### 7.1. Methodendiskussion

Jede methodische Herangehensweise weist Vor- und Nachteile auf. In diesem Unterkapitel sollen Mögliche Limitationen und Bias der vorliegenden Bachelorthesis thematisiert werden.

Limitationen sind zum einen durch die Auswahl der Suchbegriffe entstanden. Die Wahl der Suchbegriffe basiert auf den, bei einer ersten überblicksorientierten Literaturrecherche, in der Literatur gefundenen Schlagwörter.

Eine weitere Einschränkung der Suche entsteht durch das Exklusionskriterium, die alle Studien, die nicht in Deutsch oder Englisch vorliegen, automatisch ausschließen. Auch des Exklusionskriterium „Studien an Tieren“ hat die Anzahl der aufgezeigten Literatur vermindert.

Da das Studienthema der Histaminintoleranz noch nicht allzu lange ein Fokuspunkt der Forschung ist, es aber durch die erhöhte Aufmerksamkeit in den Medien immer aktueller wird, halten sich die Zahlen der Studien, die mit menschlichen Probanden durchgeführt wurden, stark in Grenzen.

Die Folge ist, dass es sich bei einem Großteil der gefundenen Literatur um Reviews handelt. Aufgefallen ist diese Limitation durch die Tatsache, dass in vielen Reviews auf Tierstudien verwiesen wurde und das Thema der Notwendigkeit von randomisierten, placebokontrollierten Studien mit menschlichen Probanden häufig diskutiert wurde.

Aussagen, die in den verwendeten Reviews durch Tierstudien belegt wurden, wurden bei den Ergebnissen demnach nicht berücksichtigt.

Ein mögliches Bias der verwendeten Reviews ist das Fehlen der Methodik. Durch diese Tatsache ist es der Autorin nicht möglich gewesen die Qualität der Ergebnisse aus diesen Reviews zu bewerten, da nicht bekannt ist, wie die Literaturrecherche durchgeführt wurde.

Ein weiteres Bias ist die Möglichkeit, dass bei Reviews mit nur zwei Autoren unterschiedliche Informationen und Ergebnisse verlorengegangen sind, da jeder den Fokus auf unterschiedliche Themen und Teile der Ergebnisse legt.

---

## 7.2. Ergebnisdiskussion

Das nahezu ubiquitäre Vorkommen von Histamin in den verschiedenen Körperkompartimenten des menschlichen Organismus und die damit einhergehenden, zum Teil tiefgreifenden physiologischen und pathophysiologischen Steuerungsprozesse zeigen seine hohe Relevanz für vielfältige Körperprozesse.

Das recht unspezifischen Krankheitsbilder einer Histaminintoleranz erscheint mit diesem Hintergrund in einem anderen Licht.

Es ist davon auszugehen, dass eine hohe Dunkelziffer an Histaminintoleranz Erkrankten derzeit nicht die Therapie erfahren, die sie eigentlich erfahren sollten und könnten (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Die **Ursache einer HIT**, einer Abbaustörung des über die Nahrung aufgenommenen Histamins, kann eng mit der Funktion und Störung des Mikrobioms zusammenhängen. Das Mikrobiom ist aufgrund seiner weitreichenden Auswirkungen auf verschiedene Stoffwechselprozesse in den letzten Jahren zu einem großen Fokus-Thema in der Forschung geworden. In vielen Bereichen ist das Wissen über das Mikrobiom und dessen Auswirkung noch nicht gefestigt und standardisiert. Dementsprechend gibt es große Schwierigkeiten die HIT adäquat in das Stoffwechselgeflecht des Mikrobioms und der Verdauung einzuordnen und die einzelnen Schnittstellen bei den Stoffwechselprozessen zu bewerten (Jarisch & Brockow, 2013, S. 9; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Reese et al., 2017).

Alle in dieser Thesis vorgestellten **Diagnosemöglichkeiten**, abgesehen von der Eliminationsdiät, sind bis jetzt noch nicht wissenschaftlich ausreichend validiert worden.

Das nach dem derzeitigen Stand der Literatur am genauesten untersuchte Diagnoseverfahren ist die Bestimmung der Serum-DAO-Konzentration und -Aktivität. Meiner Meinung nach ist dieser Parameter jedoch nur in Verbindung mit einer bakteriologischen und histologischen Untersuchung des Darmes insbesondere des Dünndarmes zu sehen (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; Mušič et al., 2013).

Veränderte DAO-Aktivität in der Darmwand werden im Serum nicht dargestellt. Eine daraus resultierende HIT-Erkrankung könnte so übersehen werden.

Eine genetisch bedingte Verminderung der Enzym-Expression über den Serum-Parameter lässt sich bestimmen. Eine gehemmte Aktivität des Enzyms, verursacht durch bspw. eine Entzündung im Darm lässt sich durch dieses Testverfahren allein nicht nachweisen, kann aber ebenfalls eine HIT zur Folge haben. Wird nun, neben der Serum-DAO-Aktivität auch die Aktivität des Enzyms an der Darmwand gemessen,

kann diese Fehlerquelle eliminiert werden. Die Folge ist eine höhere Spezifität und Sensitivität bei dem Diagnoseverfahren.

Das gleiche gilt für den Histamin50 - Pricktest. Auch hier wird lediglich die Aktivität des Enzyms im Serum aber nicht spezifisch in der Darmwand getestet.

Die Bestimmung der Histamin-Konzentration im Blut ist noch mit vielen unbekanntem Störfaktoren belegt. So können erhöhte Histamin-Werte im Blut auf eine Vielzahl an pathologischen Prozessen hindeuten, wie bspw. eine unerkannte Allergie (Jarisch & Brockow, 2013, S. 14; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015). In der Literaturrecherche haben sich keine klinisch relevanten Hinweise gefunden, die dafür sprechen Histamin im Serum als Diagnosekriterium zu nutzen. Die sehr dünne Studienlage bedarf weiterer Forschung.

Auch die isolierte Bestimmung des Histamins im Stuhl ist aufgrund der bekannten Störfaktoren (Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung, Zusammensetzung des Mikrobioms) meiner Meinung nach nicht geeignet ein spezifisches Instrument bei der Diagnosefindung zu werden.

Ähnliches gilt für die quantitative Messung des Histamin- und des Methylhistaminwertes im Urin. Aus beiden Parametern lässt sich nur schließen, dass eine erhöhte Konzentration an Histamin im Körper zirkuliert. Da sowohl eine histamin- wie auch eine proteinreiche Ernährung, den Methylhistamingehalt im Urin steigert, verliert er seine Spezifität und sollte in meinen Augen nicht für die Diagnose einer HIT eingesetzt werden (Jarisch & Brockow, 2013, S. 14; Reese et al., 2017).

Die Eliminationsdiät mit oraler Provokation ist die einzige Diagnoseform, die sich über die Jahre hinweg als spezifisch und sensibel genug erwiesen hat, um das Krankheitsbild einer HIT zuverlässig zu diagnostizieren (Biesalski et al., 2018, S. 976; Jarisch & Brockow, 2013, S. 86–88).

Dem in der Literatur häufig gefundenen Vorschlag, die Eliminationsdiät in gekürzter Form in Kombination mit anderen Diagnoseverfahren einzusetzen stimme ich zu.

Das Ziel dieses Vorschlages ist meiner Meinung nach, die starken Einschränkungen im Alltag, die eine Eliminationsdiät mit sich zieht, zu minimieren. Ein weiterer Vorteil dieses Diagnoseverfahren ist es, dass der individuelle Schwellenwert für Histamin gefunden werden kann. Dieser Schwellenwert ist besonders in Bezug auf die nachfolgende Therapie von Bedeutung.

Die effektivste und anerkannteste Form der **Therapie** ist eine Ernährungsumstellung. Patienten sollten langfristig Lebensmittel mit hohem Histamingehalt meiden. Wieviel Histamin der einzelne Patient verträgt, ist individuell und kann nur durch eine orale Provokation bestimmt werden (Biesalski et al., 2018, S. 976–977; Jarisch & Brockow, 2013, S. 86–87; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015).

Weitere Therapieansätze sind die orale Supplementation von DAO und den Cofaktoren des Enzyms (Vitamin B6, C, Zink und Kupfer) sowie die Gabe von Antihistaminika (Biesalski et al., 2018, S. 975; Jarisch & Brockow, 2013, S. 154–155; San Mauro Martin et al., 2016).

Meiner Meinung nach ist die Supplementation der Co-Faktoren Vitamin B6 und C sowie Zink und Kupfer, eines der vielversprechendsten zurzeit bekannten Therapiemöglichkeiten. Sollte sich, wie erste Studienergebnisse nahelegen, herausstellen, dass diese Co-Faktoren tatsächlich die Aktivität der DAO steigern, könnte dies ein Durchbruch für die Therapie einer HIT bedeuten.

So könnte die Krankheit, wenn auch nicht geheilt, immerhin abgeschwächt werden und die Einschränkungen einer histaminarmen Diät durch den erhöhten Schwellenwert von Histamin minimiert werden.

Die Effektivität der, in der Praxis häufig als Zusatztherapie gewählten, oralen Supplementation von DAO ist bis zum heutigen Stand der Wissenschaft noch nicht bewiesen (Kovacova-Hanuszkova et al., 2015; San Mauro Martin et al., 2016).

Diese Form der Therapie ist in meinen Augen nur symptomorientierte und daher nicht causal.

Alle genannten Therapieansätze, abgesehen von der Ernährungsumstellung, sind noch nicht ausreichend untersucht, wodurch eine optimale Betreuung der Patienten in meinen Augen noch nicht gewährleistet ist.

Es bleibt zu hoffen, dass die Histaminintoleranz im Fokus der Wissenschaft bleibt, damit den Erkrankten (immerhin 1% der Weltbevölkerung) causal geholfen werden kann.

## 8. Fazit und Ausblick

Histaminintoleranz ist ein weitverbreitetes Krankheitsbild, das sich zurzeit nur ungenügend diagnostizieren und therapieren lässt. Dementsprechend hoch wird die Dunkelziffer der Erkrankten geschätzt.

Durch die beschriebenen komplexen sowie vielfältigen Prozessen, an denen Histamin im menschlichen Organismus beteiligt ist, wird klar, welche Auswirkungen eine pathologische Verstoffwechslung für den Patienten haben kann. Damit das Wissen über die Diagnosemöglichkeiten sowie die Folgen einer un- oder fehldiagnostizierten HIT in der medizinischen Praxis bekannter wird und eingesetzt werden kann, bedarf es weiterer wissenschaftlich signifikanter Studien.

Auch bei den Therapiemöglichkeiten für HIT sind die hauptsächlich symptomatisch orientierten Therapieansätze keine langfristige Lösung. Eine kausale Therapie ist nach heutigem Stand der Wissenschaft noch nicht gefunden worden. Erste Forschungsergebnisse sind jedoch vielversprechend.

Dazu gehören unter anderem die mögliche Therapie durch Co-Faktoren der DAO, die die Aktivität des Enzyms langfristig erhöhen sollen.

Im Verlauf der Literaturrecherche wurde eine weitere, vielversprechende Idee einer neuen Therapiemöglichkeit gefunden. In der Studie „Microbial patterns in patients with histamin intolerance“ von Schink et al. aus dem Jahr 2018 wird der Gedanke geäußert, dass eine mögliche therapeutische Maßnahme in der Supplementation von bestimmten, histaminabbauenden Probiotika besteht (Schink et al., 2018).

Um zu klären, ob diese neuen Therapieansätze sich auch in der Praxis beweisen lassen, bedarf es weiterer, ausführlicher Forschung.

---

## Literaturverzeichnis

- Beutling, D. M. (Hrsg.). (1996). *Biogene Amine in der Ernährung*. Springer.
- Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., Pirlich, M., & Weimann, A. (Hrsg.). (2018). *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (5. Aufl.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-132260>
- Böhm, S. (2016). Histaminerge Systeme. In M. Freissmuth, S. Offermanns, & S. Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie* (S. 151–154). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-46689-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46689-6_16)
- Coruzzi, G., Adami, M., & Pozzoli, C. (2012). Role of histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract. *Frontiers in bioscience*, 4, 226–239. <https://doi.org/10.2741/s264>
- Deiteren, A., De Man, J. G., Pelckmans, P. A., & De Winter, B. Y. (2015). Histamine H<sub>4</sub> receptors in the gastrointestinal tract: H<sub>4</sub> receptors in the gastrointestinal tract. *British Journal of Pharmacology*, 172(5), 1165–1178. <https://doi.org/10.1111/bph.12989>
- Fernández-Reina, A., Urdiales, J., & Sánchez-Jiménez, F. (2018). What We Know and What We Need to Know about Aromatic and Cationic Biogenic Amines in the Gastrointestinal Tract. *Foods*, 7(9), 145. <https://doi.org/10.3390/foods7090145>
- Haas, H. L., Sergeeva, O. A., & Selbach, O. (2008). Histamine in the Nervous System. *Physiological Reviews*, 88(3), 1183–1241. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2007>
- Huang, H. (2018). *Molecular Regulation of Histamine Synthesis* (Bd. 9). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01392>
- Jarisch, R., & Brockow, K. (Hrsg.). (2013). *Histaminintoleranz: Histamin und Seekrankheit; 27 Tabellen* (3., neu bearb. und erw. Aufl). Thieme.
- Kovacova-Hanuszkova, E., Buday, T., Gavliakova, S., & Plevkova, J. (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia*, 43(5), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.001>

- Maintz, L., Bieber, T., & Novak, N. (2006). Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. *Deutsches Ärzteblatt*, 7.
- Murphy, K. M., Weaver, C., & Janeway, C. (2018). *Janeway Immunologie* (L. Seidler, Übers.; 9. Auflage). Springer Spektrum.
- Mušič, E., Korošec, P., Šilar, M., Adamič, K., Košnik, M., & Rijavec, M. (2013). Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 125(9–10), 239–243.  
<https://doi.org/10.1007/s00508-013-0354-y>
- Parsons, M. E., & Ganellin, C. R. (2006). Histamine and its receptors. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1), S127–S135. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706440>
- Pugin, B., Barcik, W., Westermann, P., Heider, A., Wawrzyniak, M., Hellings, P., Akdis, C. A., & O'Mahony, L. (2017). A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 28(1), 1353881. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1353881>
- 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). German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo Journal International*, 26(2), 72–79.  
<https://doi.org/10.1007/s40629-017-0011-5>
- San Mauro Martin, I., Brachero, S., & Garicano Vilar, E. (2016). Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergologia et Immunopathologia*, 44(5), 475–483. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.015>
- Schink, M., Konturek, P. C., Tietz, E., Dieterich, W., Pinzer, T. C., Wirtz, S., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2018). Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 69(4). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09>

Schwegler, J. S., & Lucius, R. (2016). *Der Mensch—Anatomie und Physiologie* (6., überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag.

Silbernagl, S., Lang, F., Gay, R., & Rothenburger, A. (2013). *Taschenatlas Pathophysiologie* (4., aktualisierte und erweiterte Auflage). Georg Thieme Verlag.

Smolinska, S., Jutel, M., Cramer, R., & O'Mahony, L. (2014). Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*, *69*(3), 273–281.  
<https://doi.org/10.1111/all.12330>

Tatarkiewicz, J., Rządziejewicz, P., Żochowska, M., Staniszevska, A., & Bujalska-Zadrozny, M. (2019). New antihistamines—Perspectives in the treatment of some allergic and inflammatory disorders. *Archives of Medical Science: AMS*, *15*(2), 537–553. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68534>

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe.  
Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch Quellenangaben kenntlich gemacht.

Hamburg, 13.01.2020

---

Ort, Datum

---

Unterschrift