

Diplomarbeit

**Multizentrische, doppelblind, placebokontrolliert
durchgeführte Provokationsstudie im Crossover Design
zum Nachweis der Wirksamkeit einer oralen
Supplementation von Diaminoxidase (DAOSiN®) bei
Biogenem Amin Intoleranz Syndrom (BAIS)**

eingereicht von

Christoph Gruber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Peter Komericki

Graz am 31.08.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.08.2016

Christoph Gruber eh

Danksagungen

Mein Dank gilt im Besonderen meinem Betreuer Priv. Doz. Dr. Peter Komericki, der sich trotz stressigem Alltag auf der Klinik immer wieder Zeit für mich und meine Arbeit genommen hat, mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Aufgrund seiner Expertise erlernte ich das selbstständige Durchführen einer klinischen Studie und die Fertigkeiten zum Erstellen einer wissenschaftlichen Arbeit. Dankenswert erwähnen möchte ich ebenso meine Zweitbetreuerin Dr. Bettina Kranzelbinder, die mich zusätzlich fachlich unterstützt hat.

Auch möchte ich mich bei allen 80 ProbandInnen bedanken, die sich die Zeit nahmen, um an dieser Studie teilzunehmen und sich einer Provokationstestung zur Verfügung stellten. Außerdem möchte ich dem ganzen Team der dermatologischen Ambulanz danken, das mich sehr freundlich aufgenommen hat und mir bei meiner Studie behilflich war.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mich während der gesamten Studienzeit nicht nur finanziell, sondern auch mit gutem Zuspruch und Motivation unterstützt hat.

Ein großer Dank geht an meine Freundin Viktoria, die auch nach langen Arbeitstagen mir mit Rat und Tat zur Seite stand und mir durch ihre positive Art Kraft gab, auch in schweren Zeiten weiterzumachen.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Biogene Amin Intoleranz Syndrom (BAIS), eine Konzepterweiterung des Histaminintoleranz-Syndroms, ist eine nicht immunologische Reaktion, die sich nach Verzehr von, an biogenen Aminen reichen, Nahrungsmitteln äußert. Betroffene leiden unter Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Pruritus, Flushsymptomatik, Tachykardien oder Rhinorrhoe. Als mögliche Auslöser einer solchen Intoleranzreaktion werden Lebensmittel, Alkoholika und Medikamente diskutiert. Einen Erkenntnisgewinn soll die vorgestellte Studie bringen, indem Probanden mit einem definierten Mix an biogenen Aminen oral provoziert werden. Durch die Gabe von Diaminoxidase ist eine Abschwächung der Symptomatik im Vergleich zu Placebo zu erwarten. Für die PatientInnen könnte dies eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Vermeidung einer Mangelernährung bedeuten.

PatientInnen und Methoden:

In dieser Studie wurde den ProbandInnen an zwei Testtagen die Provokationssubstanz ProvokAmin®, eine definierte Mischung biogener Amine, oral in Kombination mit 2 Kapseln DAO bzw. 2 Kapseln Placebo verabreicht. Ab dem Zeitpunkt der Provokation waren die PatientInnen angehalten ihre Symptome auf einen Symptomendokumentationsbogen in Ausprägung, zeitlichem und örtlichem Auftreten festzuhalten. Diese Symptome wurden in folgende 6 Gruppen untergliedert: „Herz-/Kreislauf“, „Kopfschmerzen“, „gastrointestinale Beschwerden“, „Juckreiz“, „Schleimhaut“, „Erröten der Haut“. Des Weiteren wurde eine Messung von Blutdruck und Puls, eine Blutabnahme zur DAO- und Histaminbestimmung vor und nach jeder Provokation durchgeführt.

Das Hauptziel bestand darin, die durch die Einnahme einer definierten Menge biogener Amine ausgelösten Symptome durch die präventive Verabreichung von DAOSiN® in klinisch relevanter Weise zu verringern. Als Messparameter wurde ein Symptomscore verwendet, der als Summe der subjektiv quantifizierten Einzelsymptome definiert ist. Die Nebenziele waren die deskriptive Erfassung der DAO-Aktivität im Serum, die Bestimmung des freien Histamins im Serum, die Messung von Blutdruck und Puls jeweils vor und nach jeder Provokation.

Ergebnisse:

Es zeigte sich, dass der Gesamtbeschwerdescore in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant niedriger war ($p=0,012$). Die Einzelsymptome „Erröten der

Haut“, „Haut/Schleimhaut“ sowie „gastrointestinale Beschwerden“ besserten sich signifikant, wohingegen „Juckreiz“, „Herz/Kreislaufbeschwerden“ und „Kopfschmerzen“ keine signifikante Besserung erfuhren. Bei den Vitalparametern Blutdruck und Puls ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Es wurden von den Blutproben nur für einen nichtrepräsentativen Teil der ProbandInnen Daten rückgemeldet, sodass keine statistische Auswertung möglich war.

Schlussfolgerung:

In der vorliegenden Studie, hat sich die Hypothese, dass die präventive Einnahme von DAOSiN® im Vergleich zu Placebo zu einer signifikante Reduktion des Gesamtbeschwerde-Scores nach Provokation mit einer definierten Mischung biogener Amine führt, bestätigt. Bei drei Einzelsymptomen zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung.

Abstract

Title:

The efficacy of oral supplementation of diamine oxidase (DAOSiN®) in biogenic amine intolerance syndrome (BAIS) – a multicenter, doubleblinded, placebocontrolled provocation trail in crossover design.

Background:

Biogenic-amine-intolerance-syndrome, earlier histamine intolerance, is a non immunologic reaction after intake of biogenic amine containing food. Patients suffer from headache, gastrointestinal disorders, pruritus, flush, tachycardia or rhinorrhea. As possible causes of such intolerance reaction food, alcoholics and drugs are discussed. The present study should bring a gain in knowledge by provoking subjects orally with a defined mix of biogenic amines. The preventive intake of diaminoxidase is to be expected a weakening of symptoms compared with placebo. This may imply an improvement of quality of life and an avoidance of malnutrition.

Patients and methods:

In this study, the test subjects were orally provoked with ProvokAmin® in combination with 2 capsules DAO or 2 capsules placebo on two different days of testing. From the time of challenge, the patients wrote down their symptoms on a Symptoms-documentation-form in expression, time and place of occurrence. These symptoms were divided into the following 6 groups: "heart/circulation", "headache", "gastrointestinal symptoms", "itchiness", "mucous membrane", "Flush". Furthermore a measurement of blood pressure and pulse, a blood sample for DAO and histamine determination were carried out at each provocation.

The main objective was to reduce the induced symptoms after ingestion of a defined amount of biogenic amines through the preventive use of DAOSiN® in clinically meaningful manner. As measurement parameters a symptom score was used, which is defined as the sum of subjectively quantified single symptoms. The secondary objectives were the descriptive recording of DAO activity in serum, the determination of free histamine in serum, the measurement of blood pressure and pulse before and after each provocation.

Results:

It was shown that the total symptom score was significant lower ($p=0.0012$) in the treatment group compared to the placebo group. The single symptoms "flush", "skin/mucosa changes" and "gastrointestinal complaints" improved significant whereas

“pruritus”, “heart/circulation” and “headache” did not show significant improvement. The vital parameters blood pressure and pulse experienced no significant difference in both groups. Data from the blood test were confirmed only for a non-representative portion of the test subjects so that no statistical analysis was possible.

Conclusion:

In the present study, the hypothesis that the preventive intake of DAOSiN® compared to placebo results in a statistically significant reduction of the overall symptoms score after provocation with a defined mixture of biogenic amines was confirmed. Three individual symptoms also showed statistically significant improvement.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	12
1.1	Allgemeines	12
1.1.1	Epidemiologie.....	12
1.1.2	Nahrungsmittelintoleranzen.....	12
1.1.3	Histamin und Histaminmetabolismus.....	13
1.1.4	DAO und HNMT	15
1.1.5	DAO-Aktivität	15
1.1.6	Histaminintoleranz / Biogene Amine Intoleranz Syndrom BAIS	16
1.2	Symptome.....	17
1.2.1	Histamin und Kopfschmerz	17
1.2.2	Histamin und Gastrointestinaltrakt.....	18
1.2.3	Histamin und Atemwege	18
1.2.4	Histamin und Urticaria	19
1.3	Histamingehalt und Lebensmittel.....	19
1.3.1	Lebensmittel	19
1.3.2	Alkoholische Getränke	20
1.3.3	Käse	22
1.3.4	Fisch	22
1.3.5	Fleisch und Wurstwaren	22
1.3.6	Schokolade	23
1.4	Histamin und Medikamente.....	23
1.5	Diagnostik von BAIS	25
1.5.1	Anamnese	27
1.5.2	Blutwerte	27
1.5.3	Skin-Prick-Test	28
1.5.4	Doppeltblinde, placebokontrollierte, orale Provokation.....	28

1.6	Behandlung.....	29
2	Material und Methoden	31
2.1	ProbandInnenauswahl.....	31
2.1.1	Einschlusskriterium	31
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	31
2.2	Studienbeschreibung.....	31
2.2.1	Design.....	31
2.2.2	PatientInnenrekrutierung	32
2.2.3	Testpräparate.....	33
2.2.4	Studienablauf.....	35
2.2.5	Testzentren.....	36
2.2.6	Messungen.....	37
2.2.6.1	Blutuntersuchung.....	37
2.2.6.2	Symptomendokumentationsbogen	37
2.2.7	Beurteilungskriterien	39
2.2.7.1	Zielkriterium.....	39
2.2.7.2	Deskriptive Kriterien	39
2.2.7.3	Dokumentation	39
3	Ergebnisse – Resultate.....	40
3.1	Studienkollektiv.....	40
3.2	Epidemiologische Daten.....	42
3.3	Gesamtscore.....	42
3.4	Einzelsymptomenscore	44
3.5	Vitalparameter	45
3.5.1	Blutdruck	45
3.5.2	Puls	46
3.6	DAO-Aktivität und freies Histamin	47
4	Diskussion	48
5	Conclusio	52

6	Literaturverzeichnis	53
7	Abbildungsverzeichnis	56
8	Tabellenverzeichnis	56
9	Anhang	57

Glossar und Abkürzungen

DAO = Diaminoxidase

HMNT = Histamin-N-Methyltransferase

BAIS = Biogene-Amine-Intoleranz-Syndrom

DBPC = doppelblind, placebokontrolliert

DBPCP= doppelblinde, placebokontrollierte Provokation

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Seit Anfang der 1980er Jahre stehen biogene Amine - im Speziellen Histamin - im Verdacht, nach ihrem Verzehr Unverträglichkeitsreaktionen auszulösen. Diese Reaktionen können im Zusammenhang mit Alkohol, Lebensmitteln, die reich an biogenen Aminen sind und Medikamenten, die die Histaminausschüttung fördern, auftreten [1,2]. Zu der Gruppe der biogenen Amine zählen Histamin, Putrescin, Cadaverin, Tyramin, Tryptamin, Phenylethylamin, Spermidin und Spermin [2].

1.1.1 Epidemiologie

Laut einer Studie aus Frankreich liegt die Prävalenz der Histaminintoleranz bei ca. 1% in der Bevölkerung. Genaue Zahlen sind jedoch schwer zu erheben, da viele der Betroffenen die Symptome einer anderen Ursache zuordnen oder aber ohne medizinische Abklärung die Symptome akzeptieren. Frauen sind wesentlich häufiger (4:1) davon betroffen als Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr [1,3].

1.1.2 Nahrungsmittelintoleranzen

Nahrungsmittelintoleranzen sind nicht-immunologische Unverträglichkeitsreaktionen gegen Nahrungsmittel und unterscheiden sich von Ig-E-vermittelten immunologischen Nahrungsmittelallergien [4].

Zu den primären Nahrungsmittelallergenen zählen Ei, Milch, Getreide, Schalentiere, Nüsse und Soja, welche stets vor der Intoleranzabklärung getestet werden müssen. Eine weitere Gruppe der Nahrungsmittelallergie ist die Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie. Bei dieser Form der Nahrungsmittelallergie kommt es aufgrund der Ähnlichkeit der Allergene zu Beschwerden. So können zum Beispiel Birkenpollen-allergische PatientInnen auf Äpfel, Nüsse und Karotten Allergien entwickeln [1,4].

Die nicht-immunologischen Reaktionen werden nach ihrer Ursache unterteilt in: Enzymopathien, pharmakologische und nicht-definierte oder auch pseudoallergische Reaktionen. Die Unverträglichkeitsreaktion gegen biogene Amine ist schwierig einer dieser Gruppen zuzuordnen, da zum einen eine Enzymopathie und zum anderen eine pharmakologische Ursache als Grund für eine Reaktion vorhanden sein können. Eine

Allergie unterscheidet sich von der Intoleranzreaktion durch die Art der Aktivierung des Immunsystems; die Allergie ist durch eine Mastzelldegranulation durch Ig-E-Antikörper charakterisiert [3,4].

1.1.3 Histamin und Histaminmetabolismus

Histamin (IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry - Name 1H-Imidazolin-4-Ethylamin), mit einem Molekulargewicht von 111 Dalton, gehört der Gruppe der biogenen Amine an und wurde 1910 von Dale und Laidlaw entdeckt [3,5]. Das Histamin entsteht endogen durch die enzymatische Decarboxylierung der Aminosäure Histidin unter Mithilfe des Co-Faktors Vitamin B6 [3]. Diese Reaktion und die Speicherung geschehen in Mastzellen, basophilen Granulozyten, Thrombozyten und enterochromaffinen Zellen [3,5]. Die Degranulation von Mastzellen geschieht zum einen durch spezifische Antigene, die am FcεRI Rezeptor binden und zum anderen über nicht-immunologische Stimuli. Diese nicht-immunologische Aktivierung von Mastzellen kann durch das Komplementsystem, Zytokine, Substanz P, Hyperosmolarität, Hypoxie, Plättchenaktivierender Faktor, Lipoproteine und Adenosin hervorgerufen werden [3]. Histamin ist aber nicht nur Produkt der im Körper stattfindenden Reaktion sondern gelangt auch über die Aufnahme der Nahrung in den Körper [5].

Die Wirkung von Histamin erfolgt über vier membranständige Rezeptoren (H1R, H2R, H3R, H4R) sowie über intrazelluläre Histaminrezeptoren. Histamin hat viele verschiedene physiologische Funktionen im Organismus wie der Kontraktion der glatten Muskulatur, der Vasodilatation, der Tachykardie, den Blutdruckschwankungen und Arrhythmien, der gesteigerten Magensaftsekretion, der Erhöhung der Gefäßpermeabilität und der Schleimproduktion [3,6]. Zudem spielt Histamin eine wichtige Rolle als Neurotransmitter, Immunmodulator, in der Hämatopoese, bei der Wundheilung, im Tag-Nacht Rhythmus und bei der Zellproliferation bei Tumorerkrankungen sowie Darmischämie [3].

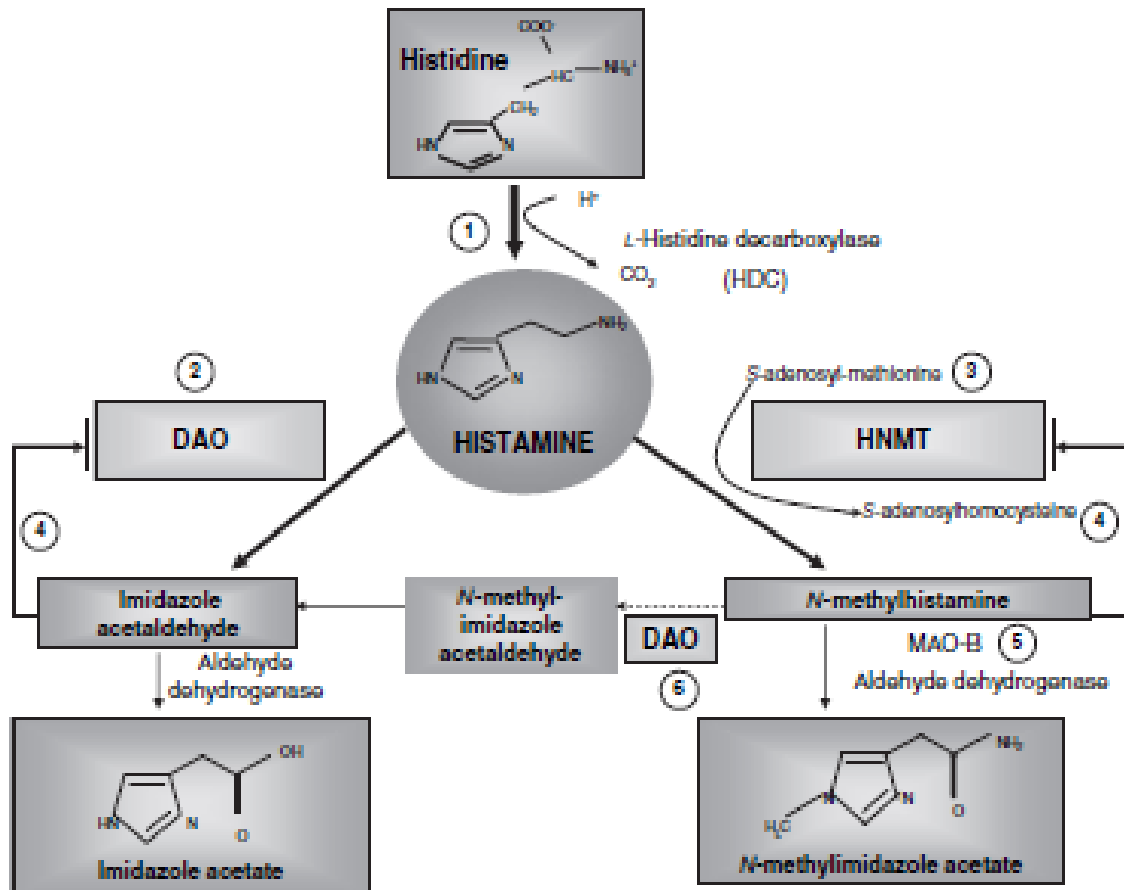


Abbildung 1: Abbauege des Histamins [5]

1.1.4 DAO und HNMT

Es gibt zwei Enzyme, die in der Lage sind Histamin abzubauen. Zum einem die Diaminoxidase (DAO), die u.a. von Enterozyten gebildet wird und für den Abbau von extrazellulärem Histamin verantwortlich ist. Zum anderen die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT), welche für die intrazelluläre Degradation zuständig ist und Histamin in N-Methylimidazolessigsäure spaltet [3,5]. Eine Studie von Naila A et al. zeigte, dass etliche Bakterien in der Lage sind Histamin zu verstoffwechseln, aber es nicht vollständig eliminieren können [7]. Die DAO ist ein kupferhaltiges und 90 kDa schweres Enzym, dessen größte Konzentration sich im Dünndarm und im Colon ascendens befindet und das weiters in der Plazenta sowie in den Nieren vorkommt. Die HNMT befindet sich vorwiegend in den Zellen der Nieren, der Leber und im bronchialen Epithel [3,5].

1.1.5 DAO-Aktivität

Es gibt zwei Formen eines BiogeneAmineIntoleranzSyndroms (BAIS) siehe titel, zum einen durch Mangel an DAO und zum anderen durch eine eingeschränkte Aktivität des Enzyms [1,6].

Mittels eines 2003 entwickelten Tests ist es möglich, die DAO nicht nur quantitativ sondern auch deren Aktivität, aus wenigen Tropfen Blut, zu messen. Dabei wird ein leicht radioaktives Substrat namens Putrescindihydrochlorid eingesetzt, welches durch die DAO gespalten wird und wodurch Putrescin und radioaktives D1-Pyrrolin entstehen. Letzteres wird mittels eines optischen Verfahrens mengenmäßig erfasst. Die Menge an D1-Pyrrolin ist direkt proportional zur DAO-Aktivität [1].

Die Interpretation der Werte der DAO-Aktivität, die in Units pro Milliliter Probe (U/ml) angegeben wird, sollte immer in Zusammenschau mit einer ausführlichen Anamnese erfolgen. So kann es beispielsweise vorkommen, dass sich die Aktivität im Normbereich befindet und es erst im Rahmen einer stark erhöhten Histaminaufnahme zu einem Missverhältnis kommt. Dieses Missverhältnis führt zu einem Anstieg der Histaminkonzentration und zu konzentrationsabhängigen Symptomen [1]. Die Konzentration der DAO im Serum zeigt eine tägliche Schwankung und geschlechtliche Unterschiede [4]. Es wurde auch beobachtet, dass im Laufe einer Schwangerschaft die DAO-Aktivität bis auf das 100-fache ansteigen kann [8].

Eine Studie von Musić et al. zeigte, dass bei PatientInnen mit Histaminintoleranz die DAO-Aktivität signifikant geringer war als in einer gesunden Kontrollgruppe. Dennoch empfehlen die Autoren eine Zusammenschau mit Laborparameter und klinischen Symptomen [9]. Zu einer Minderung der DAO-Aktivität können alle biogenen Amine führen, die die DAO als Enzym zum Abbau benötigen. Des Weiteren wird eine Reihe von Wirkstoffen in Medikamenten mit einer Blockade von DAO in Zusammenhang gebracht [5,10]. In der Arbeit von Maintz et al. wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen Single Nucleotide Polymorphismen (SNP's) in DAO-Genen und erniedrigter DAO-Aktivität erwähnt [10]. Während Alkohol die DAO inhibiert, forciert sein Abbauprodukt Acetaldehyd wiederum eine gesteigerte Histaminausschüttung [3,6]. Die Vasodilatation ist ein weiterer Effekt des Alkoholkonsums, was zu einer beschleunigten und gesteigerten Histaminresorption sowie zur Aufnahme von DAO-Inhibitoren führt [1,6].

1.1.6 Histaminintoleranz / Biogene Amine Intoleranz Syndrom BAIS

Unter dem Begriff des BiogeneAmineIntoleranzSyndroms (BAIS) s. eine Zeile weiter oben versteht man eine nichtimmunologische Reaktion auf die Zufuhr von subtoxischen Mengen an biogenen oder vasoaktiven Aminen [1]. Der Symptomenkomplex betreffend der BAIS ist sehr variabel mit unterschiedlichsten Organmanifestationen [5,6]. Da ein Muster durch die vielfältigen Symptome bei diesem Krankheitsbild zu erkennen ist, wird es allgemein als BAIS bezeichnet [6].

Die schon weitaus länger bekannte Histaminintoleranz wurde zum Begriff BAIS erweitert, da man feststellte, dass neben Histamin weitere biogenen Aminen von DAO abgebaut werden und somit ebenfalls zu Intoleranzsyndromen führen können. Zu den bisher bekannten Ursachen für BAIS zählen einerseits ein Mangel an DAO bzw. eine verringerte DAO-Aktivität sowie eine erhöhte Zufuhr an biogenen Aminen [3,6].

Dem Mangel an DAO kann eine genetische oder erworbene Ursache, wie beispielsweise eine gastrointestinale Erkrankung, zugrunde liegen. Außerdem können einzelne Stoffe aus der Gruppe der biogenen Amine wie zum Beispiel Spermin zwar keine Symptome hervorrufen, jedoch durch kompetitive DAO-Blockade den Plasmahistaminspiegel heben. Des Weiteren wird ein kumulativer Effekt der biogenen Amine in Kombination mit Alkohol und anderen DAO-Inhibitoren diskutiert [3,6,10,11].

Es gibt allerdings zahlreiche Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen oral aufgenommen biogenen Aminen und diversen Symptomen negieren. In einigen doppelblinden, placebokontrollierten (DBPC) Provokationen mit biogenen Aminen und positivem Ergebnis lassen sich methodische Unzulänglichkeiten finden, oder die ProbandInnen reagierten variabel [5,12].

1.2 Symptome

Beim Überschreiten der persönlichen Toleranzgrenze von Histamin (z.B. bei verminderter DAO-Aktivität) kann es zu allergieähnlichen Symptomen kommen. Auch Personen, die nicht unter einer BAIS leiden, können bei übermäßigem Verzehr von biogenen Aminen Symptome entwickeln [3,13]. Bekanntestes Beispiel hierfür ist die Lebensmittelintoxikation, die bei Zufuhr toxischer Dosen biogener Amine in verdorbenen Speisen auftritt [1]. Die Symptome manifestieren sich vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, an der Haut bzw. Schleimhaut, im kardiovaskulären System, im Gehirn und in der Lunge. Die Betroffenen leiden unter Diarrhoe, Meteorismus, Tenesmen, Tachykardie, Extrasystolen, Pruritus, Flush, Urticaria, Kopfschmerzen/Migräne, Dysästhesien an den Schleimhäuten, Rhinorrhoe und Asthma [3,6].

1.2.1 Histamin und Kopfschmerz

Kopfschmerzen werden in der Bevölkerung häufig einer Muskelverspannung im Halswirbelbereich, der Dehydration, als Symptom bei Wetterfühligkeit oder dem Stress zugeschrieben. Die PatientInnen, vor allem Frauen, geben an, dass sie seit Jahren an Kopfschmerzen leiden, es mittlerweile als Normalzustand empfinden und diese Kopfschmerzen erst auf genaues Nachfragen als Symptom angeben [1]. Kopfschmerzen treten allerdings auch als meist genanntes Symptom des BAIS auf, was möglicherweise daran liegt, dass Histamin am H1-Rezeptor bindet und somit endotheliales Stickstoffmonoxid freisetzt, welches vasodilatatorisch wirkt [3]. Durch eine längere Karenz von biogenen Aminen, hauptsächlich Histamin, kann im Falle einer BAIS eine Besserung eintreten [1]. Eine Studie von Kaliner et al. zeigte, dass bei Plasma-Histaminwerten von 2-3 ng/mL auch bei gesunden PatientInnen Kopfschmerzen provoziert werden können [14].

Laut einer Definition von Jarisch et al. besteht bei einem Großteil der PatientInnen mit Migräne eine reduzierte DAO-Aktivität und damit eine erhöhte Plasmahistaminkonzentration [1]. Durch Einnahme von Antihistaminika und Einhaltung einer histaminarmen Diät wurde bei diesen PatientInnen vermehrt eine Milderung der

Symptome erzielt [15,16]. Allerdings zeigte ein Review von Jansen et al., dass sämtliche bisher durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten Provokationen (DBPCP) zum Thema biogene Amine und Migräne entweder fehlerhaft im Studienaufbau waren oder ein negatives Ergebnis bezüglich des Zusammenhangs von biogenen Aminen und Migräne vorwiesen [12].

Des Weiteren ist zu beachten, dass es für Kopfschmerzen laut ICD-Codex mehr als 200 verschiedene Ursachen gibt, wobei es einer genauen Abklärung bedarf, um beispielsweise ein Tumorgeschehen auszuschließen [17].

1.2.2 Histamin und Gastrointestinaltrakt

Bauchschmerzen, Flatulenz und Diarrhoe sind die Hauptbeschwerden im Gastrointestinaltrakt bei BAIS [3]. Diese Symptome sind häufig rezidivierend und bedürfen einer exakten medizinischen Abklärung. Ein Zusammenhang zwischen einer BAIS und gastrointestinalen Beschwerden wird durch einen verzögerten Eintritt der Symptome oft nicht in Erwägung gezogen [1]. Wenn sich nach ausführlicher Diagnostik keine Pathologie ergibt, sollte neben einem BAIS ebenso an ein Reizmagen- bzw. Reizdarmsyndrom gedacht werden [6]. Auch gastrointestinale Erkrankungen wie Morbus Crohn, Ulzera, Lebensmittelallergien und Neoplasien können mit einer erhöhten Histaminkonzentrationen und reduzierter DAO- und HNMT-Aktivität einhergehen, wodurch sich eine Abgrenzung von BAIS schwierig gestalten kann [3,6]. Durch die ständigen Schmerzen und den Flüssigkeitsverlust kann es zu einem Leistungsabfall, zu einem sozialen Rückzug und zu Einschnitten in der Lebensqualität bis hin zu Depressionen kommen. Durch die noch geringe Kenntnis über das Krankheitsbild des BAIS und die wenigen Therapieoptionen greifen die PatientInnen oft zu alternativ-medizinischen Methoden und einer sehr restriktiven Diät, die in weiterer Folge zur Mangelernährung führen kann [1,18].

1.2.3 Histamin und Atemwege

Es gibt vielerlei Ursachen für Rhinorrhoe sowie verlegte Atemwege, wobei die häufigste wohl die pollenassoziierte Allergie ist und eher selten eine BAIS als Ursache in Frage kommt [1]. Dennoch berichten PatientInnen des Öfteren, dass es nach dem Konsum von Alkohol oder an biogenen Aminen reichen Speisen zu Symptomen von Rhinorrhoe und in Extremsituationen zu Asthma kommt [1,3]. Erbringt eine detaillierte Anamnese einen zeit- oder ortsabhängigen Zusammenhang der Beschwerden kann zur Bestätigung einer Allergie ein entsprechender Test angeschlossen werden [1].

1.2.4 Histamin und Urticaria

Die Urticaria ist ein typisches Symptom bei Allergien und Unverträglichkeiten. Das klinische Bild ist geprägt von Quaddelbildung, wird meist von einem Angioödem begleitet, und kann spontan rezidivierend auftreten [19,20]. Eine Bestandsdauer bis zu 6 Wochen spricht für eine akute Urticaria, länger bestehende Beschwerden werden als chronische Urticaria bezeichnet. Häufig findet man keinerlei Ursache für die Beschwerden, sodass Betroffene nur symptomatisch mit Antihistaminika und Glucokortikoiden behandelt werden, wodurch es immer wieder zum Aufflackern der Symptome kommt. Außerdem kommt es aufgrund der Dauermedikation mit Antihistaminika und Glucokortikoiden zu erheblichen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit (MMA), Gewichtszunahme und Bluthochdruck [20]. Bei PatientInnen mit chronischer Urticaria ist die Plasmahistaminkonzentration im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht, es besteht allerdings keine signifikante Reduktion der DAO-Aktivität [21]. Als Behandlungsoption sollte an eine pseudoallergen-freie Ernährung gedacht werden, da sich damit bei einem Drittel der PatientInnen mit chronischer Urticaria die Symptome lindern [20,21]. Dennoch zeigten Studien, dass etwa nur 10% der PatientInnen, die an einer chronischen Urticaria leiden, auch eine Unverträglichkeit von biogenen Aminen aufweisen [1].

1.3 Histamingehalt und Lebensmittel

1.3.1 Lebensmittel

In beinahe allen unserer Lebensmittel sind biogene Amine enthalten. Entscheidend für die Entstehung von Symptomen sind allerdings die Dosis sowie der Typ des biogenen Amins [6,13]. Als oberste Grenze des Gehalts an Histamin, die nicht überschritten werden sollte, wird laut Brink et al. 100 mg/kg in Lebensmittel und 2 mg/l in Alkoholika empfohlen [13]. Die EU reglementierte 2011 den Gehalt an Histamin in frischem Fisch, als einziges Lebensmittel mit einem reglementierten Histamingehalt, mit 200 mg/kg und 400 mg/kg in Produkten, die Fisch enthalten [22]. Ob es zur tatsächlichen Ausprägung von Symptomen bei Zufuhr von biogenen Aminen kommt hängt zusätzlich von der individuellen Toleranzgrenze eines jeden Menschen ab [6].

Pflanzliche Nahrungsmittel haben generell einen niedrigeren Gehalt an biogenen Aminen, dennoch gibt es Ausnahmen wie beispielsweise Tomaten oder Spinat. Durch die industrielle Verarbeitung von pflanzlichen Lebensmitteln (z.B. Ketchup) kommt es zu

einem Anstieg der biogenen Amine [1]. Viele Nahrungsmittel, wie zum Beispiel Zitrusfrüchte, enthalten zwar wenig Histamin, können aber im Darm aus Mastzellen Histamin freisetzen und führen somit zu einem erhöhtem Spiegel an freiem Histamin im Blut [3].

Hohe Konzentrationen an biogenen Aminen befinden sich ebenfalls in Nahrungsmitteln, die durch mikrobielle Fermentation entstehen oder bei denen sich der Gehalt an Histamin durch den längeren Reifungsprozess erhöht. Dazu zählen beispielsweise Käse, Sauerkraut, Alkohol oder diverse Wurstwaren [3,23]. Für eine mikrobielle Fermentation benötigt man freie Aminosäuren, Decarboxylase - positive Mikroorganismen und eine Umgebung, die ein bakterielles Wachstum fördert. Die freien Aminosäuren sind entweder vorhanden oder entstehen während einer längeren Lagerung oder Verarbeitung durch Proteolyse. [23,24]. Im Umkehrschluss lässt sich sagen, dass Lebensmittel, bei denen direkt oder indirekt Mikroorganismen an der Produktion beteiligt sind, eine erhöhte Konzentration an biogenen Aminen aufweisen [1]. Histamin, Putrescin, Tyramin und Cadaverin sind außerdem geeignete Indikatoren für die Hygienebeurteilung und die Lebensmittelqualität, da sie bei Unterbrechung der Kühlkette oder unter schlechten hygienischen Bedingungen entstehen [23,24].

Da sich der Gehalt an biogenen Aminen durch die längere Dauer der Reifung und Lagerung erhöht, ist es schwierig, genau definierte Histamin-Werte für Nahrungsmittel anzugeben [3]. Histamin ist eine thermostabile Substanz, d.h. es kann weder durch Tiefkühlen noch durch starkes Erhitzen unwirksam gemacht werden [1].

1.3.2 Alkoholische Getränke

In einer in Deutschland durchgeführten Umfrage aus dem Jahr 2010 gaben 7,2% der 4000 Befragten im Alter von 20-70 Jahren an, beim Konsum von Wein oder generell von Alkohol unter allergieähnlichen Symptomen zu leiden, jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen den zugeführten Mengen an Alkohol und den aufgetretenen Symptomen nicht genau erhoben werden. Ebenso wurde als häufigstes Symptom der „Flush“ angegeben, was aber auch andere Ursachen haben kann [25].

Rotwein enthält, im Vergleich zu anderen alkoholischen Getränken, den höchsten Anteil an biogenen Aminen und wird auch von betroffenen PatientInnen als häufigster Auslöser von Beschwerden beschrieben [3,26]. Histamin, Putrescin und Tyramin sind dabei die am

häufigsten vorkommenden biogenen Amine im Wein. Weitere biogene Amine wie beispielsweise Cadaverin, Phenylethylamin und Tryptamin sind vor allem in den Weintrauben enthalten und werden während des ersten Gärungsprozesses abgebaut, wobei sich demgegenüber die Werte für Histamin, Putrescin und Tyramin vervielfachen. Während des zweiten Gärungsprozesses, der Milchsäuregärung, kommt es zur Umwandlung von Oxybernsteinsäure in Milchsäure [27]. Eine Analyse von Soufleros et al. zeigte, dass der Gehalt an biogenen Aminen in Wein außerdem von der Anbauregion der Weintrauben sowie von der Art der Weinproduktion und vom Vorhandensein des zweiten Gärprozesses abhängig ist. Bei der Art der Weinproduktion spielt vor allem die Verweildauer des Bodensatzes und die Lagerungsdauer eine Rolle [28].

Laut einer Studie von Lonvaud-Funel et al. steigt der Gehalt an biogenen Aminen im Wein mit dem pH-Wert des Weines. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein leicht basisches Milieu ideal für das Wachstum und die Vielfalt an Bakterien ist. Das erklärt auch die Tatsache, dass Weißwein in der Regel weniger biogene Amine beinhaltet als Rotwein, da dieser einen niedrigeren pH-Wert aufweist [27].

Bei den Bieren unterscheidet sich der Gehalt an biogenen Aminen je nach verwendeter Hefe sowie von der Temperatur und der Dauer der Gärung. So enthalten obergärige Biere, die bei höheren Temperaturen länger gären, einen höheren Gehalt an biogenen Aminen als untergärige Biere, die bei kälteren Temperaturen und kürzer reifen. Allerdings enthalten auch alkoholfreie Biere eine kleinere Menge an biogenen Aminen [1].

Generell wird Alkohol öfter als Auslöser von Beschwerden genannt als Käse, Fisch oder Rohwurst, obwohl deren Histamingehalt höher ausfällt [1]. Der Grund hierfür ist die Inhibierung der DAO, die erhöhte Gefäßpermeabilität sowie die Vasodilatation durch Alkohol und somit die erhöhte Resorption von Histamin und dem Abbauprodukt von Alkohol, dem Acetaldehyd [6]. Außerdem wird diskutiert, dass Acetaldehyd Histamin freisetzt, da in einer Studie von Kanny et.al gezeigt werden konnte, dass es bei PatientInnen nach Konsum von alkoholischen Getränken mit geringen Mengen an biogenen Aminen zu einem Anstieg des Plasmahistamins kommt. Des Weiteren konnte durch diese DBPC Studie erwiesen werden, dass der im Wein enthaltene Histamingehalt nicht mit der Verträglichkeit des Weins korreliert [29]. Deswegen stellt sich die Frage, ob der Alkohol nicht alleine für Flushsymptomatik, Kopfschmerzen und Hitzegefühl verantwortlich ist und diese nicht unbedingt dem Histamin zuzuschreiben sind. Außerdem enthält Wein neben den biogenen Aminen eine Vielfalt an weiteren Substanzen wie

beispielsweise Sulfite [3]. Eine rasch einsetzende Symptomatik nach Alkoholkonsum rührt häufiger von der Vasodilatation oder einer nicht bekannten Sulfidunverträglichkeit her [1]. Bei PatientInnen mit starker Reaktion auf Alkohol sollte eine genaue Anamnese über die konsumierten Mengen bzw. Arten von Alkoholika erhoben werden, um zu erfahren, ob biogene Amine oder Sulfite als Auslöser für die Symptome in Frage kommen [3]. Sulfite werden als Antioxidantien und Konservierungsstoffe verwendet und kommen meistens in histaminarmen Produkten vor, wie Fruchtsäften, gefrorenem Gemüse und Salaten. Symptome einer Sulfidunverträglichkeit sind beispielsweise Bronchospasmus, Urticaria, Anaphylaxie, Nausea, Emesis, Bauchschmerzen, Diarrhoe, etc. Wie diese Symptome zeigen gestaltet sich eine Abgrenzung zum BAIS schwierig [30].

1.3.3 Käse

Der Gehalt an biogenen Aminen im Käse ist abhängig von der Art der Herstellung sowie der Dauer der Reifung. Die Käseproduktion aus pasteurisierter Milch ist prinzipiell histaminarm, während die Produktion von Käsesorten aus Rohmilch zu einem erhöhten Histamingehalt führt. Frischkäse, Cottage Cheese, Topfen sowie andere Frischkäseprodukte sind für Personen mit BAIS unbedenklich. Käsesorten, die eine lange Reifezeit benötigen, wie Parmesan, Emmentaler, Bergkäse und reifer Cheddar sind zu vermeiden, da diese sehr hohe Histaminkonzentrationen aufweisen können [31].

1.3.4 Fisch

Fangfrisch enthalten die meisten Fischarten kein Histamin. Dennoch reichert sich im Fisch durch unsachgemäße Kühlung schnell Histamin an. Der frische Fisch sollte daher am besten sofort nach dem Fang verarbeitet und dann bei 0°C gelagert oder tiefgefroren werden, damit es zu keiner Bildung von biogenen Aminen kommt. Erhöhte Konzentrationen an biogenen Aminen kommen zustande, wenn die Kühlkette unterbrochen wird oder aufgrund der Weiterverarbeitung, wie zum Beispiel dem Räuchern oder durch den Zusatz von Marinade, welche selbst biogene Amine enthält [22].

1.3.5 Fleisch und Wurstwaren

Bei rohem Fleisch gilt ebenfalls, je frischer desto niedriger der Histamingehalt. Im Rahmen der Wurstproduktion kommt es vor allem beim Pökeln und Räuchern von Trockenwürsten zur Anreicherung von Histamin [1]. Latorre-Moratalla et al. untersuchten diverse fermentierte Wurstsorten auf ihren Gehalt an biogenen Aminen. Dabei fiel auf, dass Tyramin am häufigsten vorkommt und den höchsten Anteil der enthaltenden biogenen

Aminen darstellt. Histamin spielt eher eine untergeordnete Rolle und steigt nur dann signifikant an, wenn sich der Gesamtgehalt an biogenen Aminen im Produkt erhöht. Die Variabilität der Menge an biogenen Aminen ist groß und hängt von vielen Faktoren ab wie zum Beispiel der Qualität des rohen Fleisches sowie den Zutaten und Zusätzen [32].

1.3.6 Schokolade

Schokolade und Kakao enthalten kein Histamin, jedoch viele andere biogene Amine wie Phenylethylamin und Tyramin, die für das Hervorrufen von allergieähnlichen Symptomen verantwortlich sein können [1].

1.4 Histamin und Medikamente

Verschiedenste Medikamente können entweder die Histaminausschüttung fördern oder die DAO hemmen und somit zum Auftreten von allergieähnlichen Symptomen führen. So gibt es beispielsweise in der Gruppe der Antirheumatika einige Wirkstoffe, die die Histaminfreisetzung fördern und bei PatientInnen mit Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis zu einer gesteigerten Reaktion führen können [1,3].

Häufig wird erwähnt, dass es nach Einnahme eines Medikaments zu einer Unverträglichkeitsreaktion mit Auftreten von Hautausschlägen kommt. Die Urticaria nach Medikamenteneinnahme z.B. nach NSAID ist meist auf eine nicht-allergische Reaktion zurückzuführen und ist nicht mit BAIS vergesellschaftet. Prinzipiell sollte als erste Maßnahme eine Medikamententestung erfolgen. Erst wenn diese Testung ohne Ergebnis bleibt kann an ein BAIS gedacht werden [1].

Die Liste der Wirkstoffe, die eine Intoleranzreaktion herbeiführen können (siehe Abb. 5) beinhaltet Antibiotika, Antiarrhythmika, Diuretika und viele mehr [3]. Dennoch muss erwähnt werden, dass es keinen wissenschaftlichen Beweis für das Auftreten dieser Reaktionen bei Einnahme der besagten Medikamente gibt; es ist lediglich eine Hypothese aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen.

Substanz	DAO-Inhibition	HNMT -Inhibition
Antiarrhythmika	Chinidin, Propafenon	
Antibiotika	Amoxicillin, Clavulansäure Chloroquin, Cefuroxim Isoniazid, Paromomycin Metronidazol	Chloroquin, Metronidazol
Antidepressiva	Amitryptilin	
Antiemetika	Metoclopramid	
Alkohol	Azetaldehyd	
Benzodiazepine	Diazepam	
Calcium- antagonisten	Verapamil	
Diuretika	Furosemid	
Histamin-2- Antagonisten	Cimetidin	
Mukolytika	Azetylcystein, Ambroxol	
Muskel- Relaxantien		Pancuronium, Suxamethonium
Neuroleptika	Haloperidol	
Schmerzmittel	Metamizol	

Abbildung 2: Übersicht zu Medikamenten mit Potential zur Inhibition von DAO und HNMT [6]

1.5 Diagnostik von BAIS

Derzeit gibt es kein diagnostisches Verfahren, welches das BAIS eindeutig bestätigt bzw. widerlegt und somit erfolgt die Diagnostik rein aufgrund subjektiver Beurteilung der klinischen Symptome der PatientInnen. Der Blutspiegel von DAO und Histamin werden als mehr oder weniger hilfreich diskutiert. Viele Studien beschäftigen sich derzeit mit dieser Thematik. Auch die aktuelle Literatur empfiehlt daher eine Zusammenschau von Laborparametern und einer exakten Anamnese der Symptome. Um diese sehr subjektive Beurteilung zu objektivieren, empfiehlt sich daher eine standardisierte, doppelblinde, placebokontrollierte orale Provokation mit Histamin [3,5,9].

Die Leitlinien empfehlen zuerst eine ausführliche Anamnese und gegebenenfalls eine weiterführende fachspezifische Differentialdiagnostik. Des Weiteren wird den PatientInnen empfohlen, ein Ernährungs- bzw. Symptomentagebuch zu führen, um die Nahrungsmittel zu eruieren, welche für die Symptomauslösung in Frage kommen könnten [33]. Ein weiterer wichtiger Punkt der Diagnostik ist, die Allergiker in diesem Patientengut zu erfassen und einer adäquaten Therapie zuzuführen, weshalb ein Skin-Prick-Test sowie eine IgE-Bestimmung angezeigt sind [1]. Erst dann wird eine DBPCP mit Erhebung aller relevanten vitalen Parameter empfohlen. Diese Provokation sollte dosissteigernd erfolgen, um so die individuell verträgliche Dosis an Histamin zu ermitteln. Als letzte Option stehen eine Biopsie der Darmmukosa und eine genetische Untersuchung zur Verfügung. Im Biopsat der Darmmukosa kann der Gehalt und die Aktivität der DAO bzw. der HMNT bestimmt werden, um somit aussagekräftigere Werte, im Vergleich zum DAO-Wert im peripheren Blut, zu erhalten [6,33,34].

Diagnosis of histamine intolerance

- Association of food consumption and symptoms (diet diary)
- Identification of food causing symptoms
- Determination of histamine content of symptom causing food
- Exclusion of other causes (allergic, metabolic, toxic)
- Double-blind, placebo-controlled oral histamine provocation in combination with determination of plasma histamine concentration and objective physical parameters (heart rate, blood pressure, erythema)
- Determination of DAO and HMT content and activity in intestinal mucosa (not in peripheral blood plasma)
- Analysis of DAO and HMT genetic polymorphisms

Therapy of histamine intolerance

- Histamine receptor antagonists
- Avoidance of histamine containing food (histamine content?)
- Avoidance of histamine releasing substances (endogenous histamine release)
- Avoidance of substances inhibiting DAO and HMT
- DAO substitution (encapsulated pig kidney DAO)

Abbildung 3: Diagnosepfad und Therapie eines BAIS [36]

1.5.1 Anamnese

Da die Symptome des BAIS vielfältig sind, fast alle Organe betreffen können, und nicht immer ein erkennbarer Pathomechanismus vorliegt, ist die Anamnese das wichtigste Mittel zur Diagnostik [1,3]. Deshalb ist es von besonderer Wichtigkeit, nach der Art, der Dauer, der Intensität und dem Einsetzen von Symptomen nach Zufuhr von biogenen Aminen zu fragen [3]. Ebenfalls von Bedeutung sind bestehende Allergien, eingenommene Medikamente und eine gerade bestehende Menstruation oder Schwangerschaft [8]. Ein Ernährungstagebuch, in welchem der/die Patient/-in sein/ihr Ess- und Trinkverhalten protokolliert, ist von besonderer Wichtigkeit, da dadurch eventuell auf eine BAIS rückgeschlossen werden kann [33].

1.5.2 Blutwerte

Prinzipiell besteht der wichtigste Teil der Diagnostik aus der Anamnese. Dennoch gibt es einige Parameter, die aus dem Blut bestimmt werden können [1,3,9]. Zum genaueren Nachweis des BAIS können die Werte von freiem Histamin, die DAO-Aktivität und Vitamin-B6 aus einer Blutprobe bestimmt werden [1,9]. Die Rolle der DAO-Aktivität im Serum wird kontrovers diskutiert. Während viele Studien diese in-vitro Diagnostik positiv belegen, gibt es auch einige Studien, die diesen Test als ungeeignet ablehnen, da auch in der gesunden Population definitionsgemäß pathologische Werte ohne Symptome auftreten können [1,3,9].

Die Messmethode der DAO-Aktivität wurde bereits in Kapitel 1.1.5 näher erklärt. Laut den Angaben des Testanbieters ist bei Werten <3 U/ml das BAIS sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich bei <10 U/ml und eher unwahrscheinlich bei Werten über 10 U/ml. Der Test eignet sich vor allem bei PatientInnen mit einer positiven Anamnese und einem negativen Allergietest. Diese Werte sind immer in Zusammenhang mit den Symptomen der PatientInnen zu setzen und sagen nichts über die Stärke der Ausprägung aus [1,9].

Die basale Histamin-Konzentration im Serum wird zwischen 0.3-1.0 ng/ml angenommen [6]. Laut Kaliner et al. steigt die Herzfrequenz bei einem Wert von in etwa 2 ng/ml um 30% an und bei Werten von über 2.5 ng/ml können Flush sowie Kopfschmerz auftreten. Kommt es zu einer Plasmakonzentration von über 100 ng/mL kann ein Herzstillstand die Folge sein. Solche Werte sind beispielsweise nach Verzehr von verdorbenem Fisch möglich und konnten auch bei gesunden Personen beobachtet werden [14].

Viele Studien zeigen, dass PatientInnen, die unter Migräne, Asthma bronchiale, Allergien oder urämischem Pruritus leiden, ein signifikant erhöhtes basales Plasmahistamin aufweisen. Wird durch den Test ein pathologischer Wert ermittelt, ist eine detailliertere Differentialdiagnostik angezeigt, da die oben genannten Erkrankungen ebenfalls Ursache sein können [3,36,37].

Auch ein Mangel an Coenzym Vitamin B6 kann eine Mitursache des BAIS sein. [1,38]. Der Referenzwert bei gesunden Personen beider Geschlechter im Vollblut beträgt 8,7-27,2 µg/l [38].

1.5.3 Skin-Prick-Test

Eine weitere Messmethode wurde von Kofler et al. beschrieben, bei der ein Skin-Prick-Test eine Histaminintoleranz anzeigen soll. Hierbei wird, wie bei einem Skin-Prick-Test zur Diagnose einer Typ I Allergie, eine Histamindihydrochloridlösung 1% auf den Unterarm aufgetragen und mit einer Lanzette in die Haut gestochen. Kommt es innerhalb von 50 Minuten durch diesen Vorgang zu Quaddeln und ist der Durchmesser größer als 3 mm, so liegt laut Kofler et al. eine Histaminintoleranz vor. Diesem Test wird eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 81,3% für die Diagnose einer Histaminintoleranz zugeschrieben [39].

1.5.4 Doppelblinde, placebokontrollierte, orale Provokation

Der geeignetste Test zur Diagnose eines BAIS ist die doppelblinde, placebokontrollierte, orale Provokation mit biogenen Aminen. Bei dieser Provokation werden dem/der Patienten/-in werden Placebo-kontrolliert definierte Mengen an biogenen Aminen verabreicht. Während einer solchen Testung ist sowohl dem/der Proband/-in als auch dem Testpersonal der Inhalt der Kapseln nicht bekannt. Am Testtag müssen die PatientInnen beschwerdefrei sein und es muss ein Arzt ständig anwesend sein, da eine Unverträglichkeitssymptomatik auftreten kann, die eine adäquate Therapie verlangt. Die Dosis ist sehr variabel bei Testungen mit Nahrungsmitteln und wird deshalb mit einer standardisierten Menge an biogenen Aminen empfohlen; die meist gewählte Dosis ist 75 mg Histamin [3,5,6,33]. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) empfehlen außerdem eine titrierte Provokation. Hierbei wird im Abstand von 2 Stunden die Dosis von 0,5 mg/kg KG bis max. 1 mg/kg KG an Histamin oral verabreicht, um die individuell verträgliche Dosis zu ermitteln [33]. Während der Testung werden die Symptome protokolliert und im Anschluss ausgewertet

[3,5,6]. Die Provokation sollte nach 1 bis 2 Wochen wiederholt werden um die Messgenauigkeit zu erhöhen [3,5]. Insgesamt empfiehlt die DGAKI zunächst eine Ernährungsumstellung und sowie gegebenenfalls eine Medikamentenanpassung bis zur völligen Beschwerdefreiheit für etwa 6-8 Wochen, bevor eine titrierte DBPCP durchgeführt werden soll [33].

Doppeltblinde, placebokontrollierte, orale Provokationen gibt es in unterschiedlichsten Herangehensweisen und Studienprotokollen, zum Teil mit verschiedensten Produkten, mit unterschiedlicher Zusammensetzung der biogenen Amine oder zusätzlicher DAO-Inhibition durch Medikamente [3,5,6].

1.6 Behandlung

Die bisher einzige kausale Therapie bei PatientInnen mit BAIS ist die Karenz von Lebensmitteln, die reich an biogenen Aminen sind und die Ursache der Beschwerden darstellen [1,3]. Eine solche restriktive Diät kann die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen, da sehr viele Lebensmittel biogene Amine enthalten können [1]. Jedoch muss kein vollständiger Verzicht erfolgen, denn wie oben erwähnt gibt es eine individuelle Toleranzgrenze [1,33]. Daher empfiehlt die DGAKI ein Schema, nach dem zuerst durch strikte Diät Beschwerdefreiheit geschaffen werden soll, um danach wieder schrittweise Lebensmittel mit biogenen Aminen einzuführen. Dadurch soll für den/die Patienten/-in unter Berücksichtigung exogener Einflussfaktoren wie Medikamenten oder Stress die maximal mögliche Lebensqualität erreicht werden [33].

Zurzeit gibt es keine Studien, die die Wirksamkeit von Antihistaminika bei Histaminintoleranz/BAIS bestätigt. Allerdings empfiehlt die DGAKI eine Therapie mit H1 und H2 Rezeptorblocker bei akuter Symptomatik oder aber auch bei einer vermuteten BAIS, um eine eventuelle Beschwerdeverbesserung zu erzielen [33].

An einer Supplementierung des Enzyms DAO wird gerade geforscht, weshalb es bisher wenige Erkenntnisse über die Wirksamkeit gibt. Im Jahr 2011 wurde eine erste Studie dazu veröffentlicht. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover Studie von Komericki et al. Aus den Daten ging hervor, dass es nach präventiver Einnahme von DAO im Vergleich zu Placebo nach einer Histaminprovokation zu einer signifikanten Minderung der Symptome insgesamt kommt („Gesamtbeschwerdescore“). Jedoch reagierten die ProbandInnen zu verschiedenen Zeiten

mit verschiedenen „Einzelsymptomen“, weshalb deren Reproduzierbarkeit nicht gegeben war [5].

2 Material und Methoden

2.1 ProbandInnenauswahl

2.1.1 Einschlusskriterium

Es wurden Personen rekrutiert, bei denen nach Auswertung des bislang für Histamin-Intoleranz standardisierten Fragebogens der Verdacht auf BAIS besteht (BAIS Punktescore ≥ 50). Das Alter der Studienpopulation wurde auf 18-80 Jahre festgelegt und es musste sichergestellt werden, dass die Geschäftsfähigkeit gegeben war.

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- KHK
- Instabile Hypertonie
- Asthma Bronchiale
- Regelmäßige Therapie mit H1-Blocker
- Rezente (3 Monate) OP im Magen-/Darmbereich
- Teilnahme an einer klinischen Studie nach AMG/MPG in den letzten 4 Wochen

2.2 Studienbeschreibung

2.2.1 Design

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Provokationsstudie im Crossover-Design zum Nachweis der Wirksamkeit einer Supplementation von Diaminoxidase (Daosin®) bei BAIS. Es wurden bei jedem/-r Patienten/-in zwei Provokationen durchgeführt, wobei einmal Daosin® verabreicht wurde und einmal das Placebo, jeweils in Kombination mit einer definierten Mischung biogener Amine (ProvokAmin®).

Die Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn durch das Statistikinstitut der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) und die Verblindung durch den Hersteller (Sciotec Diagnostic Technologies GmbH, Tulln, Österreich). Die entsprechenden Unterlagen wurden bis zum Ende der Studie unter Verschluss gehalten. Die Entblindung

wurde in einem Meeting mit Vertretern des Herstellers und der Studienzentren durchgeführt.

2.2.2 PatientInnenrekrutierung

Die ProbandInnen wurden durch eine strukturierte Anamnese aus der dermatologischen Ambulanz des LKH Graz bzw. von niedergelassenen ÄrztInnen rekrutiert. Ebenso wurden, um die Rekrutierung zu beschleunigen, mehrere Inserate in Printmedien geschaltet. Um die BAIS zu objektivieren wurde der standardisierte Fragebogen von NutriDis (einmal kurz erklären, was das ist (siehe Anhang) verwendet.

Zuerst wurden die ProbandInnen auf Einschluss- sowie Ausschlusskriterien geprüft um nach Auswertung des Fragebogens als potentiell Betroffene von BAIS (BAIS-Score von 50 oder mehr) eingestuft zu werden. Alle ProbandInnen wurden ausführlich mündlich sowie schriftlich über den Studienablauf aufgeklärt und unterschrieben im Anschluss eine Einverständniserklärung (informed consent). Nach Einwilligung in die Studie wurden zwei Provokationstermine im zeitlichen Abstand von mindestens 7 und maximal 14 Tagen vereinbart.

2.2.3 Testpräparate

1. DAOSiN®

2 Kapseln mit Diaminoxidase zur oralen Verabreichung. Eine Kapsel enthält 0,25 mg Proteinextrakt mit natürlicher DAO, mit einer Aktivität von 10.000 HDU (histamine degrading units), 11 mg Vitamin C und als Trägerstoffe mikrokristalline Zellulose und Gelatine.

2. Placebo

2 Kapseln gefüllt mit Neutralpellets (mikrokristalline Zellulose und Gelatine)

Der Inhalt der jeweiligen Kapseln war den Autoren wie auch den ProbandInnen nicht bekannt. Die Kapseln unterschieden sich äußerlich durch die Farbe (rot und blau, wobei für jeden Probanden eine zufällige Zuordnung der Farben zu DAOSiN® und Placebo durch den Hersteller vorgenommen worden war; d.h. rote Kapseln konnten entweder DAOSiN® oder Placebo enthalten)

3. ProvokAmin®

Zur oralen Provokation werden zwei Tabletten mit einem definierten Gehalt an biogenen Aminen eingesetzt.

ProvokAmin		
Cadaverin*2HCl	50,8 mg	Biogene Amine
Putrescin*2HCl	16,5 mg	
Tyramin*HCl	13,0 mg	
Histamin*2HCl	11,8 mg	
Spermidin*3HCl	4,6 mg	
PEA*HCl	1,8 mg	
Serotonin*HCl	1,5 mg	
Mikrocrystal. Cellulose	140,0 mg	Tablettenkörper
Crosscarmellose	5,0 mg	
Mg-Stearat	4,4 mg	
PVPP (als 10% Lösung)	1,7 mg	
Texapon K12 G	0,5 mg	
Pigment	17,0 mg	Schutz-Überzug
Eudragit E PO	6,6 mg	
Tablettengewicht	275,1 mg	

Abbildung 4: Inhaltsangaben des ProvokAmin®

2.2.4 Studienablauf

1. Zeitpunkt: 14 Tage vor der Provokation

Die ProbandInnen wurden genau über den Studienablauf sowie über die Möglichkeit des Ausstiegs aus der Studie aufgeklärt. Des Weiteren wurden die Testpersonen angewiesen, eine 14-tägige histaminarme Diät (siehe Anhang, Infobogen Histaminintoleranz des Ernährungsmedizinischen Dienstes des LKH Univ.-Klinikums Graz) einzuhalten.

1. Zeitpunkt: erste Provokation = Studienbeginn

Vor Verabreichung des Arzneimittels bzw. des ProvokAmin® wurden die Eingangsdaten wie Blutabnahme, Blutdruck und Puls erhoben. Darauf folgte die Einnahme von 2 Kapseln DAOSiN® oder 2 Kapseln Placebo (2 rote oder blaue Kapseln) und 20 Minuten später die Verabreichung zweier Kapseln ProvokAmin®. Zum Zeitpunkt 30, 60 und 90 Minuten nach Einnahme des ProvokAmin® wurden Blutdruck und Puls gemessen. Die zweite Blutabnahme erfolgte 60 Minuten nach Verabreichung der 2 Tabletten ProvokAmin®. Bis 24 Stunden nach der Provokation wurde die Beobachtung und Dokumentation der Symptome durch den/die Probanden/-in selbst anhand des Symptomendokumentationsbogens (siehe Anhang) durchgeführt. Die Bewertung der Symptome erfolgte zum Zeitpunkt der stärksten Ausprägung. Die Zeitspanne zwischen den beiden Testungen betrug 7 bis 14 Tage, in denen erneut eine histaminarme Diät einzuhalten war.

2. Zeitpunkt: zweite Provokation

Eingangs wurden erneut eine Blutabnahme sowie die Dokumentation von Blutdruck und Puls durchgeführt. Es folgte wieder die Einnahme von 2 Kapseln DAOSiN® oder 2 Kapseln Placebo (diejenigen, die bei der ersten Provokation Placebo erhalten hatten erhielten nun DAOSiN® und umgekehrt). 20 Minuten später erfolgte die neuerliche Verabreichung der 2 Tabletten ProvokAmin®. Nach 30, 60 und 90 Minuten wurden Blutdruck und Puls dokumentiert und nach 60 Minuten die abschließende Blutabnahme durchgeführt. Der/Die ProbandIn wurde darauf angewiesen, die Symptome bis 24 Stunden nach der Provokation auf einem Symptomendokumentationsbogen festzuhalten.

3. Kalkulation der Größe der Testgruppe

Als Studienpopulation wurde eine Größe von 80 ProbandInnen kalkuliert.

Die Größe der Stichprobe wurde als ausreichend gewertet, um mit der angewandten Statistik (t- Test für abhängige Stichprobe) einen Unterschied in dem Symptomenscore mit einer Power von 80% Prozent zu erfassen. Das α -Niveau wurde auf 5% festgelegt. Die benötigte Stichprobengröße wurde mit dem SAS-Procedure „proc power“ berechnet.

Die Hypothese lautet: „Es unterscheiden sich die beiden Gruppen Placebo und biogene Amine versus Verum und biogene Amine!“ Der Gesamtscore ist die Summe der Einzelwerte, die für die verschiedenen Lokalisationen (anhand der vorgegebener Skala) subjektiv eingeschätzt bzw. vergeben wurden. Die Mittelwerte innerhalb der Gruppe (Verum 14.1 bzw. Placebo 17.2), die Standardabweichung innerhalb eine Gruppe (Verum 7.57 bzw. Placebo 9.14), sowie Korrelation der paarweisen Vergleiche wurden einer bereits vorangegangenen Studie entnommen [6].

2.2.5 Testzentren

Die Studie erfolgte an zwei ausgewählten Zentren, die auf allergologische und gastrointestinale Problemstellungen spezialisiert sind.

- Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz
- Praxis Dr. Pfisterer, Heilbronn

2.2.6 Messungen

2.2.6.1 Blutuntersuchung

Jedem/-r Probanden/-in wurden 20 Minuten vor und 60 Minuten nach oraler Einnahme des ProvokAmin® Blut abgenommen. Die jeweiligen Blutproben wurden sofort nach Abnahme bei 4°C zentrifugiert und bis zur weiteren Untersuchung bei -20°C tiefgefroren. Aus den Blutproben wurden die Aktivität der Diaminoxidase im Serum und der freie Histamingehalt im Blut bestimmt (Labor der Firma Sciotec, Tulln).

2.2.6.2 Symptomendokumentationsbogen

Die ProbandInnen dokumentierten auf einem speziell für die Studie angefertigten Symptombogen alle aufgetretenen Symptome. Die Bewertung der Symptome erfolgte zum Zeitpunkt der stärksten Ausprägung.

Die Symptome wurden in 6 Symptomenkomplexe mit verschiedenen Untergruppen eingeteilt. Um eine einheitliche Gewichtung zu gewährleisten, wurden die Gesamtpunkte der Symptomenkomplexe durch die Anzahl der Untergruppen dividiert, sodass in jeder Gruppe eine maximale Anzahl von 9 Symptompunkten erreicht werden konnte.

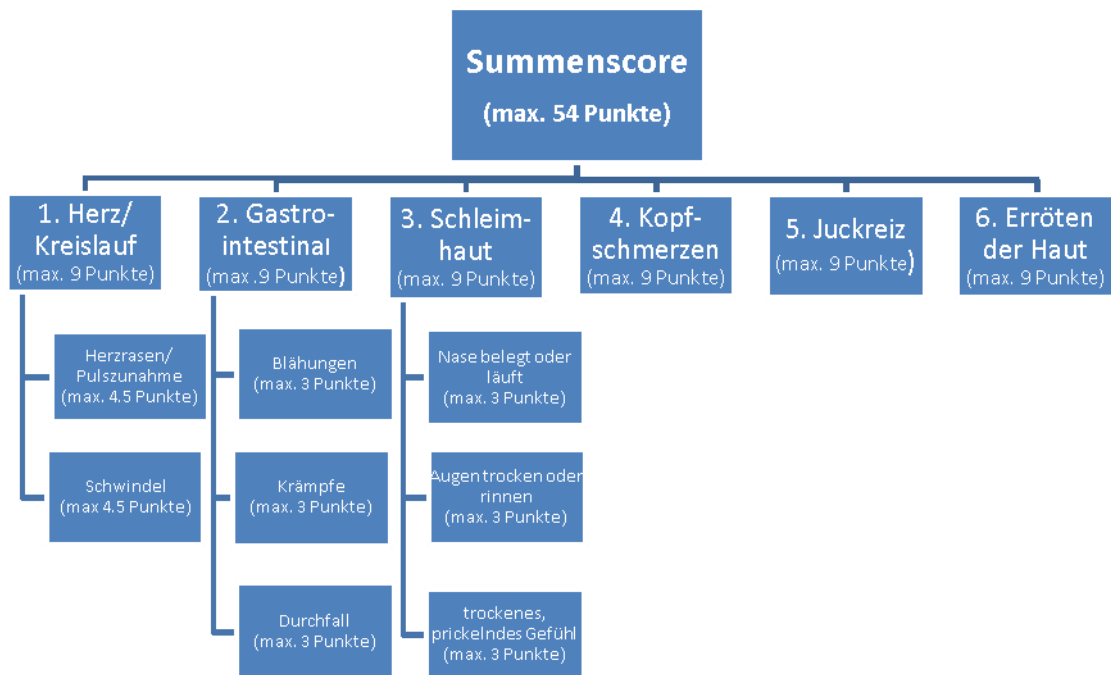


Abbildung 5: Gliederung des Gesamtscores

2.2.7 Beurteilungskriterien

2.2.7.1 Zielkriterium

Statistisch signifikante Reduktion des Gesamt-Symptomenscores, der sich aus der Summe der Einzelscores folgender 6 Symptomenkomplexe zusammensetzt:

- Kopfschmerz
- Hautirritationen (Juckreiz, Erytheme)
- Schleimhautreizungen (Auge, Nase, Mund)
- gastrointestinale Symptome (Blähungen, Durchfall, Krämpfe)
- Herz/Kreislauf (Puls, Schwindel)
- Erröten der Haut

2.2.7.2 Deskriptive Kriterien

Der Verlauf von Puls und Blutdruck vor und bis 90 Minuten nach der Provokation mit oralen biogenen Aminen wurde dokumentiert.

Ebenso wurden die Aktivität der Diaminoxidase und der freie Histamingehalt im Serum vor und 60 Minuten nach der Provokation erfasst.

2.2.7.3 Dokumentation

Neben den studienspezifischen Angaben wurden auch die demographischen Daten (Alter, Initialen, Geschlecht), sowie der Atopiestatus (Asthma, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis) erfragt.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Studienkollektiv

Es konnten insgesamt 80 ProbandInnen in die Studie aufgenommen werden. 7 ProbandInnen mussten im Nachhinein aufgrund nicht vollständiger Datensätze exkludiert werden, sodass ein Kollektiv von 73 ProbandInnen zur Auswertung herangezogen wurde.

- Graz 71 (7 Ausschlüsse)
- Heilbronn 9

Die Auswertung ergab, dass eine hohe Anzahl an TeilnehmerInnen weder in der Placebo- noch in der Verum-Gruppe Reaktionen zeigten. Bei diesen ProbandInnen musste man davon ausgehen, dass sie nicht an einem BAIS leiden. Es wurden 6 Punkte als Mindestmaß (entsprechend mindestens 1 Punkt pro Einzelsymptom) definiert, um von einem BAIS ausgehen zu können. ProbandInnen mit weniger Punkten wurden als Nicht-Intolerant definiert und zur Auswertung nicht herangezogen.

37 TeilnehmerInnen erfüllten dieses Mindestmaß nicht und wurden nicht in die Endauswertung eingeschlossen. Somit verblieben 36 ProbandInnen, die das Mindestmaß von 6 Punkten erreichten, deren Ergebnisse statistisch ausgewertet wurden.

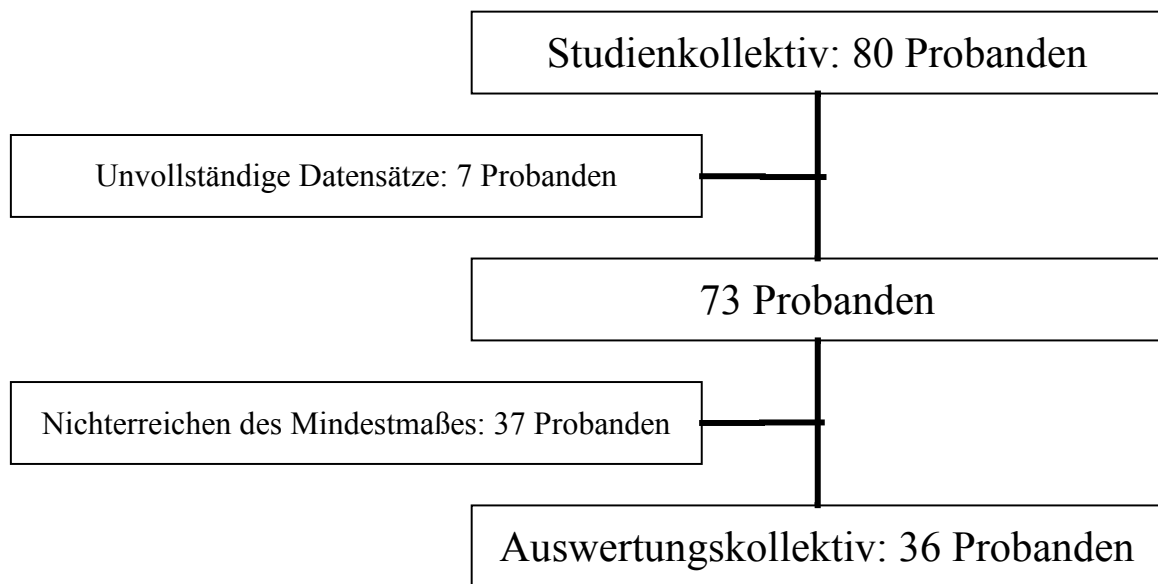


Abbildung 6: 36 von 80 ProbandInnen wurden zur Auswertung herangezogen

3.2 Epidemiologische Daten

Es waren unter den 36 zur Auswertung zugelassenen ProbandInnen 8 männliche und 28 weibliche Personen. Das Alter lag zwischen 21-67 Jahren und betrug im Mittelwert 39,5 Jahre.

3.3 Gesamtscore

Bedingung	Anzahl	Mittelwert	Std	Q1	Median	Q3	Min.	Max.
Placebo	36	8,9	7,0	4,5	7,2	11,8	0	27,3
Verum	36	4,6	4,6	0,3	3,3	8,7	0	13,7

Tabelle 1: Gesamtscore im Vergleich Verum/Placebo

In dieser Tabelle ist die Summe der Einzelscores im Vergleich Verum zu Placebo ersichtlich. Es ist zu erkennen, dass Mittelwert, Median und die Maximalwerte in der Verumgruppe niedriger sind als in der Placebogruppe.

Wilcoxon Two-Sample Test	
Statistic	15.365.000
Normal Approximation	
Z	25.062
One-Sided Pr > Z	0,0061
Two-Sided Pr > Z 	0,0122
t Approximation	
One-Sided Pr > Z	0,0072
Two-Sided Pr > Z 	0,0145
Z includes a continuity correction of 0.5.	

Tabelle 2: Signifikanztest nach Wilcoxon

Es zeigt sich, dass der Gesamtbeschwerdescore in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe niedriger ist und der Unterschied mit $p=0,012$ eine statistische Signifikanz aufweist.

In der Abbildung 11(?) wird das Ergebnis des Gesamtscores graphisch mit Boxplots dargestellt.

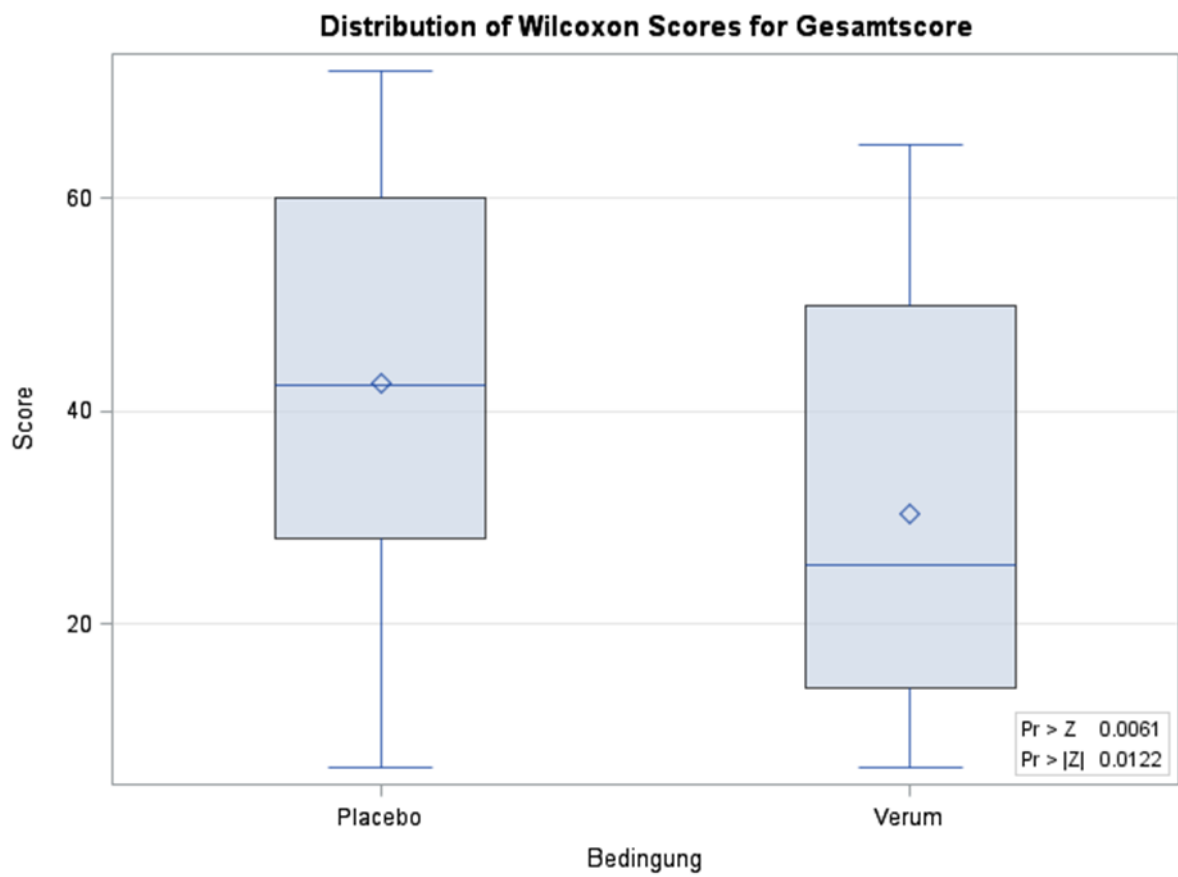


Abbildung 7: Der Gesamtbeschwerdescore ist in der Verumgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe

3.4 Einzelsymptomenscore

In dieser Tabelle sind die 6 Symptomengruppen im Verum/Placebo-Vergleich aufgelistet. Es wurde hier mit den Mittelwerten gearbeitet, da die Medianwerte häufig den Wert 0 aufwiesen. Insgesamt zeigte sich, dass die Mittelwerte sich im unteren Viertel des maximal erreichbaren Punktwertes (9 Punkte) ansiedelten. Den höchsten Mittelwert erreichte der einzige objektive Parameter „Erröten der Haut“.

Lokalisation	Anzahl	Mittelwert	Std	Q1	Median	Q3	Minimum	Maximum
Erröten der Haut P	36	2,4	3,1	0	0	4	0	9
Erröten der Haut V	36	0,8	1,5	0	0	1	0	6
Gastro P	36	1,5	1,7	0	1	2,7	0	5
Gastro V	36	1,0	1,5	0	0	1,5	0	5,3
HKL P	36	0,8	1,2	0	0	1,75	0	3,5
HKL V	36	0,4	0,9	0	0	0,25	0	3,5
Juckreiz P	36	1,4	2,1	0	0	2	0	7
Juckreiz V	36	0,6	1,3	0	0	0	0	5
Kopfschmerz P	36	2,0	2,3	0	2	3	0	8
Kopfschmerz V	36	1,4	2,0	0	0	3	0	8
SH P	36	0,9	1,4	0	0,17	1,3	0	6
SH V	36	0,4	0,7	0	0	0,83	0	2,3

Tabelle 3: Einzelsymptome im Vergleich Verum/Placebo

In der Verumgruppe zeigen sich die Einzelsymptome „Gastrointestinale Beschwerden“, „Erröten der Haut“ und „Haut-/Schleimhautbeschwerden“ im Vergleich zur Placebogruppe nach Bonferroni-Holm-Korrektur des p-Wertes statistisch signifikant verringert.

Lokalisation	p-Value	α_{neu}^*	Ergebnis
Gastrointestinal	0,003	0,008	sign.
Erröten der Haut	0,003	0,01	sign.
Haut/Schleimhaut	0,008	0,013	sign.
Juckreiz	0,076	0,017	n. sign.
Herz/Kreislauf	0,141	0,025	n. sign.
Kopfschmerz	0,372	0,05	n. sign.
* Korrektur nach Bonferroni-Holm			

Tabelle 4: Korrektur nach Bonferroni-Holm

3.5 Vitalparameter

3.5.1 Blutdruck

In der folgenden Abbildung ist zu erkennen, dass es zu keiner Zeit weder diastolisch noch systolisch zu einer signifikanten Änderung kam. Des Weiteren waren alle Werte der Verumgruppe (V) zu jeder Zeit mit der Placebogruppe (P) vergleichbar.

Blutdruck	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Std
BB_diastolisch_30_min_P	36	90,4	90	67	110	11,0
BB_diastolisch_30_min_V	36	91,4	90	71	119	11,5
BB_diastolisch_60_min_P	36	90,6	88	73	110	10,5
BB_diastolisch_60_min_V	36	91,1	90	73	114	10,5
BB_diastolisch_90_min_P	36	89,7	90	69	110	11,0
BB_diastolisch_90_min_V	36	92,2	90	70	118	11,3
BB_diastolisch_base_P	36	89,0	90	63	110	11,6
BB_diastolisch_base_V	36	90,4	90	69	110	10,7
BB_systolisch_30_min_P	36	138,1	139	103	181	18,9
BB_systolisch_30_min_V	36	138,5	139,5	109	191	19,1
BB_systolisch_60_min_P	36	136,4	138	102	170	17,5
BB_systolisch_60_min_V	36	136,4	135	109	183	18,2
BB_systolisch_90_min_P	36	135,9	137	110	174	16,7
BB_systolisch_90_min_V	36	137,2	140	104	185	17,8
BB_systolisch_base_P	36	136,7	140	98	170	17,7
BB_systolisch_base_V	36	138,6	139,5	105	181	18,4

Tabelle 5: Kennwerte des Blutdrucks im Vergleich Verum/Placebo

3.5.2 Puls

In der Abbildung 13 sind die Pulswerte der Verum (V)- als auch der Placebogruppe (P) aufgelistet. Der Puls wurde vor jeder Provokation gemessen und als Basiswert (base) deklariert. Es folgten Messungen 30, 60 und 90 Minuten nach Provokation. Zu keiner Zeit zeigte sich eine signifikante Änderung der Werte und beide Gruppen waren zu jeder Zeit vergleichbar.

Puls	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Std
Puls_30_min_P	36	76,5	76	59	99	9,8
Puls_30_min_V	36	72,4	73	48	92	9,9
Puls_60_min_P	36	75,2	76,5	55	93	9,0
Puls_60_min_V	36	71,4	69	53	90	9,4
Puls_90_min_P	36	74,8	73,5	56	105	11,5
Puls_90_min_V	36	70,7	69,5	53	90	9,3
Puls_base_P	36	79,9	80	54	111	12,0
Puls_base_V	36	76,7	78	57	101	10,1

Tabelle 6: Kennwerte des Pulses im Vergleich Verum/Placebo

3.6 DAO-Aktivität und freies Histamin

Die Bestimmung der DAO-Aktivität und des freien Histamins erfolgte aus dem Serum durch das Labor von Sciotec Diagnostic Technologies GmbH. Es wurde dazu je eine Blutprobe vor jeder Provokation als auch eine 60 Minuten nach der Provokation abgenommen.

Bei der Auswertung der Blutproben traten nicht vorhersehbare Probleme auf. Es wurden lediglich Ergebnisse für einen nichtrepräsentativen Teil der ProbandInnen rückgemeldet. Von einer statistischen Auswertung wurde daher Abstand genommen.

4 Diskussion

Das BAIS vereint eine Vielfalt an Symptomen, die nach oraler Aufnahme von biogenen Aminen in Lebensmitteln oder durch DAO-inhibierende und Histamin-freisetzende Medikamente auftreten können [5]. Die Symptome können verschiedenste Organe betreffen, weshalb sich eine Diagnosestellung oft als sehr schwierig erweisen kann. Eine detaillierte Anamnese ist von besonderer Bedeutung, da diese Aufschlüsse über eine bestehende Intoleranz gegenüber biogenen Aminen geben kann. Des Weiteren wird den PatientInnen empfohlen die konsumierten Lebensmittel und die dadurch vermeintlich hervorgerufenen Symptome in einem Ernährungstagebuch festzuhalten. Jedoch ist es komplex die hervorgerufenen Symptome den biogenen Aminen in Nahrungsmitteln zuzuschreiben, denn viele Inhaltsstoffe wie Sulphite, Antioxidantien und auch Farbstoffe stehen ebenfalls im Verdacht pseudoallergische Reaktionen auslösen zu können [30]. Auch sollte ein Skin-Prick-Test und die Bestimmung des spezifischen IgE durchgeführt werden, um eine Nahrungsmittelallergie auszuschließen. Eine Arbeit von Schwelberger [35] empfiehlt zur endgültigen Diagnosesicherung eine DBPCP mit oral zugeführtem Histamin und gleichzeitiger Bestimmung der Plasmahistamin-Konzentration sowie Messung von objektiven Parametern wie Herzfrequenz, Blutdruck und Erythem. Jedoch zeigte ein Review von Jansen et al. [12], dass die bisher durchgeführten DBPCP mit biogenen Aminen nur selten ein valides Ergebnis erbrachten. In diesem Review wurden für die Auswertung 11 DBPCP mit biogenen Aminen herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studien waren entweder nicht schlüssig oder ergaben ein negatives Resultat. Des Weiteren ist eine Analyse des Gehalts und der Aktivität von DAO und HMNT aus der Darmschleimhaut notwendig, um den vorliegenden Pathomechanismus zu ergründen. Als letzte diagnostische Maßnahme steht eine genetische Analyse von DAO und HMNT Polymorphismen zur Verfügung. Anhand dieses Diagnostikpfads ist zu erkennen wie komplex das Krankheitsbild der BAIS ist, weshalb einige Autoren dessen Existenz kritisch gegenüberstehen [5,12,30,40].

Als validestes Verfahren haben sich in der Literatur DBPCP mit biogenen Aminen erwiesen. Es wurden bereits einige DBPCP vorwiegend mit Histamin durchgeführt und aufgrund von nicht schlüssigem Studiendesign bzw. aufgrund kontroverser Ergebnisse als nicht beweiskräftig erklärt [5,12]. Abgeleitet von der Arbeit von Komericki et al. [5] haben wir ein Studiendesign mit biogenen Aminen gewählt. Um möglicherweise eine bessere Aussagekraft zu erreichen haben wir nicht mit Histamin allein, sondern mit einer

Mischung biogener Amine (ProvokAmin® siehe Kap. 2.2.3) provoziert, nachdem diese im Verdacht stehen, die DAO zu blockieren und ebenfalls Beschwerden verursachen zu können.

Eingangs unserer Studie wurde ProbandInnen mit vorliegendem Verdacht auf ein BAIS ein standardisierter Eingangsfragebogen von NutriDis (siehe Anhang) vorgelegt. Dabei wurden insgesamt 80 Patienten, die die geforderte Mindestpunktzahl des NutriDis-Fragebogens von 50 oder mehr Punkten erreichten, in die Studie eingeschlossen. Bei der Auswertung zeigte sich, dass sehr viele Probanden weder in der Verum- noch in der Placebogruppe merklich reagierten. Da weiters bei einem Beobachtungszeitraum von 24 Stunden unspezifische Symptome wie Juckreiz und gastrointestinale Beschwerden, unabhängig von der Aufnahme biogener Amine, auftreten können haben wir einen Schwellenwert von 6 Punkten im Symptomen-Score als Kriterium definiert wurde, um in der Studie zu verbleiben. Die Übrigen wurden als nicht an einem BAIS leidend ausgeschlossen. Das entsprach 50,7% der ProbandInnen. Dies liefert den Grund zur Annahme, dass der Fragebogen von NutriDis auch Personen, die kein BAIS haben als solche deklariert. Somit ist dieser Fragebogen - retrospektiv betrachtet - nicht geeignet um ein BAIS zu diagnostizieren. Es gibt derzeit allerdings keine Alternative.

Des Weiteren wurde das ProvokAmin® nie an einer gesunden Kontrollgruppe getestet. Es ist somit nicht nachvollziehbar, ob sich mit der derzeitigen Kombination aus biogenen Aminen überhaupt Symptome provozieren lassen. Eventuell war die Dosis zu schwach um Symptome zu verursachen. Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass es keine gesunde Kontrollgruppe gab, um die Symptome eindeutig den biogenen Aminen zuzuweisen.

Dennoch ergab die statistische Auswertung, dass die präventive Einnahme von DAOSiN® die Summe der Einzelscores (Gesamtbeschwerdescore) in der Verum-(DAOSiN®) gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verringert ($p=0,012$). Dieses Ergebnis erzielte auch die bisher einzige vergleichbare DBPCP Studie von Komericki et al. [5], die eine Supplementierung der DAO zur Reduktion der Symptome bei Histaminintoleranz, untersuchte. Darüber hinaus waren auch drei der sechs Einzelsymptome „Gastrointestinale Beschwerden“, „Erröten der Haut“ und „Haut-/Schleimhautbeschwerden“ in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant erniedrigt ($p=0,008$; $p=0,01$; $p=0,013$).

In der Studie von Komericki et al. [5] durchliefen die ProbandInnen drei Gruppen: „DAO + histaminhaltiger Tee“, „DAO + histaminfreier Tee“ und „Placebo + histaminhaltiger Tee“. Dabei wurde beobachtet, dass 64,1% der ProbandInnen sogar in der Gruppe DAO + histaminfreier Tee zumindest ein Symptom entwickelten. Die beiden anderen Gruppen verhielten sich völlig ident mit 76,9% an positiven Reaktionen. In dieser Studienkonfiguration war es nicht möglich, Symptome, die dem Histamin zugeschrieben werden, zu provozieren und zu reproduzieren. Es hatte den Anschein, dass die ProbandInnen zufällig reagierten. Ein ähnliches Ergebnis erzielte auch eine Studie von Kanny et al. [29], welche die Weinintoleranz in Korrelation zum enthaltenden Histamingehalt untersuchte. Hierbei reagierten 87% der PatientInnen auf Placebo, obendrein erhöhte Placebo sogar den Plasmahistaminspiegel signifikant.

Aufgrund der präventiven Einnahme von DAOSiN® verbesserten sich die oben genannten Symptome signifikant, jedoch hatte die Supplementierung keinen statistischen Einfluss auf „Juckreiz“, „Herz-/Kreislauf“ und „Kopfschmerz“. Dies ist ein sehr konträres Ergebnis, da falls der DAO-Mangel die Ursache für die Beschwerden ist, es eigentlich zu einer signifikanten Reduktion aller Einzelsymptome kommen müsste. Andererseits könnten diese Symptome auch anderer Genese sein, wie beispielsweise Stress, Dehydration oder Wetterfühligkeit. All diese zusätzlichen Einflussfaktoren könnten das Ergebnis wesentlich verfälschen.

Das Symptom „Erröten der Haut“ ist neben den Vitalparametern der einzige objektivierbare Parameter in dieser Studie. Dennoch beziehen sich die Symptomenpunkte auf einen Symptomenscore (siehe Anhang), anhand dessen die Patienten nach subjektiver Einschätzung 24 Stunden rückwirkend die stärkste Ausprägung des jeweiligen Symptoms auf einer Skala von 0-9 eintragen mussten. Für das Einzelsymptom „Erröten der Haut“ wurde ein Auftreten von Hauteffloreszenzen als die volle Punktzahl entsprechend eines Einzelsymptomenscore 9, ein Fehlen von eben diesen als Score 0 gewertet. Die starke Betonung der subjektiven Parameter ist bei all diesen Studien wie auch bei der vorliegenden ein Problem.

Des Weiteren war es für die Probanden schwierig retrospektiv ihre Beschwerden in Erinnerung zu rufen und entsprechend in definierten Zahlenwerten auszudrücken, was eventuell zu einer Über- bzw. Minderbewertung der Symptome führte. Darüberhinaus spielte die Psyche eine wichtige Rolle, da die ProbandInnen auf den Wirkungseintritt warteten und somit eventuell leichte Anzeichen schon als Symptom deklarierten. Aufgrund

der vorliegenden Studie bzw. einer Vergleichsstudie von Komericki et al. [5], lässt sich sagen, dass eine Objektivierbarkeit der Symptome mit einem entsprechenden Score sich als äußerst schwierig erweist, es allerdings nach derzeitiger Literatur keine andere Möglichkeit gibt, um die Symptome besser zu erfassen bzw. zu objektivieren.

Außerdem wurden Daten über den Blutdruck und Puls vor der Provokation als auch 30, 60 und 90 Minuten nach der Provokation erhoben. Es zeigte sich, dass diese Vitalparameter zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung erfuhren. Während der Provokation waren Blutdruck und Puls zu jedem Zeitpunkt in der Verumgruppe mit der Placebogruppe vergleichbar. Auch beschrieben Autoren, dass es nach Provokation mit Histamin zu einem Blutdruckabfall kommen kann, was wir aufgrund unserer Daten nicht bestätigen konnten [1,29].

Ein weiteres Nebenstudienziel, die deskriptive Bestimmung der DAO-Aktivität und die Bestimmung des freien Histamins im Serum konnte nicht umgesetzt werden, da nur von einem nicht repräsentativen Teil der Studie Daten vorhanden waren.

5 Conclusio

Es hat sich gezeigt, dass entsprechend den Ergebnissen der Histaminintoleranzstudie von Komericki et al. die Bestimmung singulärer, dem BAIS zu schreibbarer Symptome allein nicht geeignet ist, zur Diagnose eines BAIS beizutragen. ProbandInnen reagieren offensichtlich nach Provokation mit Histamin oder einer Mischung biogener Amine zu verschiedenen Zeiten mit verschiedenen Organsystemen [5]. In unserer Studie zeigte sich ebenfalls, dass die Summe der Einzelsymptome (der Gesamtscore) sich durch die Gabe von Diaminoxidase (DAOSiN®) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verringern ließ. Damit kann das Hauptziel der Studie als erreicht angesehen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Jarisch R. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2004.
2. Suzzi G, Torriani S. Editorial: Biogenic amines in foods. *Front Microbiol* 2015;6: 472.
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1185-96.
4. Herold G, et al. Innere Medizin. Köln, Deutschland: Gerd Herold Verlag, 2012.
5. Komericki P, Klein G, Reider N, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:15-20.
6. Weidenhiller M, Layritz C, Hagel AF, et al. Histaminintoleranz-Syndrom (HIS): Vielfalt der Mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer Wirkung und deren Unterscheidung. *Z Gastroenterol* 2012;50:1302-1309.
7. Naila A, Flint S, Fletcher GC, et al. Prediction of amount and rate of histamine degradation by diamine oxidase (DAO). *Food Chemistry* 2012;135 2650-2660.
8. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, et al. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):485-495.
9. Mušić E, Korošec P, Šilar M, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:239-243.
10. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):893-902.
11. Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol* 1999;34: 141-7.
12. Jansen S, van Dusseldrop M, Bottema k, Dubois A. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:233-241.
13. Ten Brink B, Damink C, Joosten HMLJ, Huis in't Veld JHJ. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *Int J Food Microbiol* 1990.11;73-84.
14. Kaliner M, Shelhamer JH, Ottesen EA. Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:283-9.

15. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 1993;23:982-5.
16. Krabbe AA, Oelsen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980;8:253-6.
17. http://www.med-kolleg.de/cgi-bin/search_icd.pl?sstring=kopfschmerz (25 Juli 2016).
18. Böhn L, Störsrud S, Thörnblom H, et al. Symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634-641.
19. Coors E, Bayerl Ch, Weißbacher R, Voigtländer V: Urtikaria und Angioödem, Artikel in: *Dermatologie*, hg. von Ingrid Moll, Stuttgart 2010, S. 148–152.
20. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65:78-83.
21. Hee Jin Cho, Soo Ick Cho, Hye One Kim, et al. Lack of Association of Plasma Histamine with Diamine Oxidase in Chronic Idiopathic Urticaria. *Ann Dermatol* 2013 May;25(2):189-195.
22. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbio* 2014;5:500.
23. Spano G, Russo P, Lonvaud-Funel A, et al. Biogenic amines in fermented foods. *Euro J Clin Nutrition* 2010;64:95–100.
24. Sarkardi L. Histamine in food. In Falus A. Grosman N. Darvas Z. eds. *Histamine: biology and medical aspects*. Budapest, Hungary: Spring-Med Publishing, 2004;176-85.
25. Wigand P, Blettner M, Saloga J, et al. Prevalence of wine intolerance: results of a survey from Mainz, Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(25):437-44.
26. Kaschak E, Göhring N, König H, Pfeiffer P: Biogene Amine in deutschen Weinen: Analyse und Bewertung nach Anwendung verschiedener HPLC-Verfahren. *Dtsch Lebensmittelrundscha* 2009;105:375–82.
27. Lonvaud-Funel A. Biogenic amines in wines: role of lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Letters* 2001;199:9-13.
28. Souferos E, Barrios ML, Bertrand A. Correlation between the content of biogenic amines and other wine compounds. *Am J Enol Vitic* 1998;49:266-278.

29. Kanny G, Gerbaux V, Olszewski A, et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:375-8.
30. Yang WH, Purchase EC. Adverse reaction to sulfites. *CMAJ* 1985;133:865-7,880.
31. Linares D, del Río B, Ladero V, et al. Factors influencing biogenic amines accumulation in dairy products. *Front Microbio* 2012;3:180.
32. Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Control of biogenic amines in fermented sausages: role of starter cultures. *Front Microbio* 2012;3:169.
33. Reese I, Ballmer B, Beyer K, et al. Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommen Histamin: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA). *Allergo J* 2012;21(1):22–28.
34. Schwelberger HG, Histamine intolerance: Overestimated or underestimated? *Inflamm Res* 2009;58(S1):51–52.
35. Schwelberger HG. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflamm Res* 2010;59(S2):219-221.
36. Stockenhuber F, Kurz R, Sertl K, et al. Increased plasma histamine levels in uraemic pruritus. *Clinical Science* 1990;79:477-482.
37. Anderson S, Bye P, Schöffel R, et al. Arterial plasma histamine levels at rest, and during and after exercise in patients with asthma: effects of terbutaline aerosol. *Thorax* 1981;36:259-267.
38. http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/v/Vitamin_B6.htm (25 Juli 2016).
39. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A tool to Diagnose Histamine Intolerance. *Allergy* 2011;2011:5 pages.
40. Reese I. Streitthema Histaminintoleranz: Gibt es tatsächlich Unverträglichkeitsreaktionen nach Aufnahme histaminhaltiger Nahrungsmittel? *Hautarzt* 2014;65:559–566.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Abbauege des Histamins [5].....	14
Abbildung 2: Übersicht zu Medikamenten mit Potential zur Inhibition von DAO und HMNT [6].....	24
Abbildung 3: Diagnosepfad und Therapie eines BAIS [36].....	26
Abbildung 4: Inhaltsangaben des ProvokAmin®.....	34
Abbildung 5: Gliederung des Gesamtscores	38
Abbildung 6: 36 von 80 ProbandInnen wurden zur Auswertung herangezogen.....	41
Abbildung 7: Der Gesamtbeschwerdescore ist in der Verumgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe	43

8 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Gesamtscore im Vergleich Verum/Placebo	42
Tabelle 2: Signifikanztest nach Wilcoxon	42
Tabelle 3: Einzelsymptome im Vergleich Verum/Placebo.....	44
Tabelle 4: Korrektur nach Bonferroni-Holm	44
Tabelle 5: Kennwerte des Blutdrucks im Vergleich Verum/Placebo	45
Tabelle 6: Kennwerte des Pulses im Vergleich Verum/Placebo	46

9 Anhang