

**Diplomarbeit**

# **Histaminintoleranz und Diaminoxidase Werte**

Veränderung unter histaminfreier Diät bei  
gastrointestinalen Beschwerden

eingereicht von

**Verena Malcher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Pathophysiologie und Immunologie**

unter der Anleitung von Assoz.-Prof. Dr. Sandra Holasek

Zweitbetreuer: Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schnedl

Graz, 13.11.2016

### *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 13.11.2016

Verena Malcher eh

## Danksagungen

Mit der Verfassung meiner Diplomarbeit ist das Ende meines Medizinstudiums in große Nähe gerückt. Diesen Weg hätte ich ohne die große Unterstützung meiner Eltern, Anna und Werner Malcher nicht gehen können und ich möchte ihnen an dieser Stelle meinen großen Dank aussprechen.

Zum Gelingen meiner Diplomarbeit möchte ich mich bei meinen Betreuern Frau Assoz. Prof. Dr. Holasek und Herrn Univ. Prof. Dr. Schnedl bedanken. Die Kommunikation auf Augenhöhe bestärkte mich meine Gedanken und Meinungen in meiner Arbeit weiterzuverfolgen sowie durch Anregungen ihrerseits neue Perspektiven zu entdecken. Frau Mag. Lackner danke ich für ihre Unterstützung in der statistischen Auswertung.

## Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Histaminintoleranz (HIT) wird im Allgemeinen als Ungleichgewicht zwischen aufgenommenen Histamin und Histaminabbaukapazität im Gastrointestinal Trakt, durch einen Mangel des Enzyms Diaminoxidase (DAO) verstanden. Gastrointestinale (GI) Symptome gehören zu den vielfältigen Symptomen die durch eine HIT auftreten können. Die Betrachtung einer HIT mit Anwendung einer histaminfreien Diät als Therapie bei GI Symptomen, ist jedoch in der Literatur bisher kaum vorhanden.

Zielsetzung: Führt eine histaminfreie Diät bei Patientinnen/Patienten mit GI Symptomen und verminderter DAO Aktivität, zu einem Anstieg der Enzymwerte bei gleichzeitigem klinischem Ansprechen; besteht dabei eine Abhängigkeit zur Genauigkeit der Diäteeinhaltung.

Material und Methoden: Retrospektive Erhebung im Zeitraum eines Jahres. Patientinnen/Patienten einer internistischen Praxis mit der Diagnose einer HIT, vermindertem DAO Ausgangswert (unter 10U/ml<sup>sc</sup>) und mindestens einer zweiten DAO Messung im zeitlichen Verlauf wurden eingeschlossen. Die Diäteeinhaltung wurde durch einen Fragebogen und die Symptome im Rahmen des ärztlichen Gespräches evaluiert.

Ergebnisse: 101 Patientinnen und Patienten (66% weiblich). 79% der Patientinnen/Patienten zeigten eine Symptomfreiheit bzw. -verbesserung. Ein klinisches Ansprechen auf die Diät sowie eine genaue/gelegentliche Diäteeinhaltung gehen mit einem signifikanten DAO Anstieg einher. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen erreichte keine Signifikanz.

Schlussfolgerung: Eine histaminfreie Diät führt bei Patientinnen/Patienten mit GI Symptomen und verringerter DAO zu einer Verbesserung ihrer Beschwerden, bei gleichzeitigem Anstieg der DAO. Da der pathophysiologische Mechanismus einer HIT im Sinne eines DAO Mangels in Studien nicht bestätigt werden konnte, bleibt die klinische Relevanz des statisch signifikanten DAO Anstieges unklar. Die Reduktion anderer food chemicals im Rahmen einer histaminfreien Diät sowie die Komplexität der Wirkung einer Ernährungsumstellung auf GI Funktionen (Mikrobiom, zelluläre Funktionen), als Ursachen für die Wirksamkeit einer histaminfreien Diät bei GI Symptomen, muss bedacht werden.

## Abstract

Background: Histamine intolerance (HIT) is considered an imbalance between ingested histamine and the capacity of histamine degradation in the gastrointestinal tract by the enzyme diamine oxidase (DAO).

Symptoms of histamine intolerance include various abdominal symptoms such as bloating, pain, diarrhea, obstipation and vomiting. However, the benefits of a histamine free diet for patients showing these kinds of symptoms are only poorly documented in literature.

Objective: Does a histamine free diet for patients with gastrointestinal symptoms and reduced DAO levels lead to an increase of DAO and an improvement of symptoms? Further, is there a correlation between the alleviation of symptoms and how strict patients keep their diet programme?

Material and Methods: Retrospective data collection of a general internal practice. Included were all patients who had been diagnosed with HIT and reduced DAO levels ( $10\text{U/ml}^{\text{sc}}$ ) and who further had a second DAO measurement over time. A questionnaire was used to evaluate their diet keeping, while their symptoms were examined by a medical consultation.

Results: 101 patients were included (66% female). 79% showed an improvement of their symptoms. An improvement of symptoms and the keeping of a strict diet led to a significantly increase of DAO levels. No significantly differences between individual groups were observed.

Conclusion: For patients with gastrointestinal symptoms and reduced DAO levels, keeping a histamine free diet leads to an improvement of symptoms as well as to an increase of DAO levels. As studies could not verify which pathophysiological mechanisms of HIT are involved in a deficiency of DAO, the clinical relevance of statistically observed DAO increase remains unclear. It has to be taken into account that the effect of a histamine free diet could also depend on the reduction of other food chemicals caused by this diet and the complexity of impacts of dietary shifts on gastrointestinal functions (gut microbiom and cellular functions).

# Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung .....	10
1.1 Histamin .....	11
1.2 Histamin in Nahrungsmitteln .....	12
1.3 Metabolismus .....	14
1.3.1.1 Diaminoxidase.....	14
1.3.1.2 Histamin-N-Methyltransferase.....	14
1.4 Darmepithel – Schutzfunktion vor exogenem Histamin.....	15
1.5 Histaminintoleranz.....	16
1.5.1 Epidemiologie .....	16
1.5.2 Pathophysiologie .....	16
1.5.2.1 Enzymatischer Abbau .....	16
1.5.2.2 Histaminüberschuss bei normaler Enzymmenge/aktivität .....	19
1.5.2.3 Histaminrezeptoren .....	19
1.5.3 Klassifizierung der Histaminintoleranz .....	20
1.5.4 Klinik .....	22
1.5.5 Diagnostik.....	23
1.5.5.1 Diaminoxidase im Serum als Diagnoseparameter.....	23
1.5.6 Therapie .....	25
1.5.7 Histaminintoleranz in der Internistischen Praxis .....	27
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Patientenkollektiv .....	28
2.2 DAO Aktivitätsmessung.....	28
2.3 Diätberatung und Diäteinhaltung .....	29
2.4 Symptomverlauf .....	29
2.5 Statistik.....	30
3 Ergebnisse .....	31
3.1 Patientenkollektiv .....	31
3.2 DAO Kontrollwert und DAO Anstieg.....	32
3.2.1 Diäteinhaltung.....	33
3.2.2 Geschlecht und Alter .....	35
3.2.3 DAO Anstieg bei zusätzlicher NMU .....	35
3.2.4 DAO Anstieg und Zeit.....	36
3.3 Symptomverlauf .....	37

4	Diskussion.....	39
5	Fazit .....	46
6	Literaturverzeichnis .....	49
	Anhang – Fragebogen.....	56

## Glossar und Abkürzungen

DAO	Diaminoxidase
GI	Gastrointestinal
HIT	Histaminintoleranz
HNMT	Histamin-N-Methyltransferase
H.p	Helicobacter pylori
IgE	Immunglobulin E
NMU	Nahrungsmittelunverträglichkeiten
SNP	Single Nucleotid Polymorphismen
U/ml <sup>SC</sup>	Unit/ml SCIOTEC

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Histamin (2- [4-imidazolyl]ethylamin).....	11
Abbildung 2 Klassifikation der NMU .....	21
Abbildung 3 Symptome bei Histaminintoleranz .....	22
Abbildung 4 Fragebogen zur Diäteinhaltung .....	29
Abbildung 5 DAO Aktivität vor und nach einer histaminfreien Diät.....	32
Abbildung 6 DAO Veränderung und Diäteinhaltung .....	34
Abbildung 7 DAO Veränderung und Reevaluierungszeitraum .....	36
Abbildung 8 DAO Aktivität und Symptomverlauf .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Histamingehalt in Nahrungsmitteln .....	12
Tabelle 2 Medikamente und DAO Hemmung .....	18
Tabelle 3 Zusatzsymptome und relevante Begleiterkrankungen .....	31
Tabelle 4 Zusätzliche NMU und H.p. Infektion .....	32
Tabelle 5 DAO Anstieg je nach DAO Ausgangswert .....	33
Tabelle 6 subjektive Diäteinhaltung .....	33
Tabelle 7 Diäteinhaltung und Symptomverlauf .....	38

# 1 Einleitung

Unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die durch bekannte Diagnoseschritte keiner Ätiologie zugeordnet werden können, werden üblicherweise als funktionelle Erkrankungen diagnostiziert (1). In internistischen Praxen macht die Gruppe der funktionellen Erkrankungen einen Anteil von 18% aller Diagnosen die den Verdauungstrakt betreffen, aus (2).

Nahrungsmittelunverträglichkeiten (NMU) müssen als mögliche Ursache bei diesen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden. Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption stellen inzwischen etablierte Ursachen dar, wohingegen die Histaminintoleranz bei gastrointestinalen (GI) Beschwerden in der Literatur kaum vertreten ist.

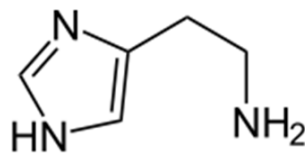
In der vorliegenden Arbeit wird eine Histaminintoleranz (HIT), bei Patientinnen/Patienten mit GI Symptomen und einer verminderten Aktivität des histaminabbauenden Enzyms Diaminoxidase (DAO), untersucht. Das Ziel ist herauszufinden, ob eine histaminfreie Diät bei diesen Personen zu einem Anstieg der DAO Aktivität, bei gleichzeitigem klinischem Ansprechen, führt.

Dazu wird folgende Hypothese geprüft: Bei Patientinnen/Patienten mit GI Symptomen und verminderter DAO Aktivität, führt eine histaminfreie Diät zu einem Anstieg der DAO Werte, der umso höher ist, je genauer die Diät eingehalten wird. Der Verlauf der Symptome wird als zweite Zielgröße betrachtet, wonach eine Symptomfreiheit bzw. -verbesserung mit einem höheren DAO Anstieg und einer genauer Diäteinhaltung einhergeht.

Zunächst werden Grundlagen zur chemischen Substanz Histamin und ihre Rolle in Nahrungsmitteln beschrieben. Weiters wird der aktuelle Wissensstand der Histaminintoleranz hinsichtlich Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie dargestellt. Die Hypothese wird durch eine retrospektive Datenauswertung, anhand eines Patientenkollektivs einer internistischen Praxis, geprüft.

## 1.1 Histamin

Histamin (2- [4-imidazolyl]ethylamin) ist ein biogenes Amin das aus der Aminosäure Histidin, durch die Pyridoxalphosphat enthaltende L-Histidin-Decarboxylase, synthetisiert wird (3). Als biogene Amine werden primäre Mono- und Diamine bezeichnet die durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstandene sind (4).



**Abbildung 1** Histamin (2- [4-imidazolyl]ethylamin)

Als körpereigene Substanz wird Histamin in zahlreichen Zellen synthetisiert. Die bekanntesten Zelltypen sind Mastzellen, basophile Leukozyten, histaminerge Neuronen und enterochromaffine Zellen der Magenschleimhaut, aber auch Thrombozyten und Zellen des Immunsystems, wie T-Zellen und dendritische Zellen, können Histamin synthetisieren (5).

Neben der Funktion als einer der wichtigsten Mediatoren Immunglobulin-E (IgE) abhängiger Reaktionen (6), ist Histamin an physiologischen Funktionen zahlreicher Organsysteme beteiligt (7). Mittlerweile sind vier verschiedene Histamin Rezeptoren (H1-H4) bekannt, über die Histamin seine vielfältigen Funktionen im Körper vermittelt (8). Histamin führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur in den Bronchien und im Darm, zu einer Vasodilatation und erhöhten Permeabilität der Blutgefäße, Tachykardie, Arrhythmien und Blutdruckveränderungen. Histamin stimuliert die Gastrinsekretion im Darm und nozizeptive Nervenendigungen. Ferner spielt Histamin eine Rolle als Neurotransmitter, im Tag-Nachtrhythmus, in der Immunmodulation und der Wundheilung (3).

## 1.2 Histamin in Nahrungsmitteln

Bestimmte Mikroorganismen sind durch ihre Enzymausstattung ebenfalls in der Lage aus der Aminosäure Histidin durch Decarboxylierung Histamin zu bilden (9). Hohe Histaminmengen entstehen demnach bei mikrobiellem Verderb von Nahrungsmitteln (10,11). Aber auch in Nahrungsmitteln die in ihrer Herstellung gewollten Reifungs- und Fermentationsprozessen unterzogen werden, können hohe Histaminmengen entstehen (7). Nahrungsmittel derselben Art können dabei, je nach Art des Herstellungsprozesses und Qualität des verarbeiteten Rohstoffes, große Unterschiede in ihrem Histamingehalt aufweisen (12,13). (Tabelle 1)

Nahrungsmittel	Min/Max (mg/kg)
Rotwein	0,5 – 27 mg/l
Hartkäse	n.d. – 480
Salami	n.d. – 280
Fleisch geräuchert	n.d. – 85
Räucherlachs	n.d. – 165
Thunfisch Dose	n.d. – 6070
Sardinen Dose	n.d. – 20
Hering Dose	n.d. – 580
Sauerkraut	10 – 200

**Tabelle 1** Histamingehalt in Nahrungsmitteln, aus Rauscher-Garbernig 2009 und Jarisch 2013  
n.d. = nicht detektierbar

Da hohe Histaminmengen bei jedem Menschen toxisch wirken (12,14,15), ist die Kontrolle des Histamingehalts in der Produktion von Nahrungsmitteln eine entscheidende Aufgabe der Lebensmittelsicherheit (12). Durch entsprechende Hygienestandards in Verarbeitung und Lagerung sowie der Überwachung von Fermentationsprozessen mit ausgewählten Startkulturen, kann der Histamingehalt in Nahrungsmitteln minimiert werden (9,12). Der von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für die Normalbevölkerung als gesundheitlich unbedenklich angegebene Grenzwert von 50 mg Histamin pro Mahlzeit, kann durch geltende Standards in der Produktion erreicht werden (12,16).

Ein diskutierter Mechanismus durch den Lebensmittel, die selbst kaum Histamin enthalten, zu einer Histaminbelastung des Körpers führen können, ist eine nicht-IgE vermittelte Histaminfreisetzung aus Mastzellen. Solche Nahrungsmittel werden als Histaminliberatoren (Zitrusfrüchte, Erdbeeren, Ananas, Nüsse, Schokolade...) bezeichnet (3). Die tatsächliche Existenz und klinische Relevanz ist jedoch nicht sicher belegt (6,17). Die Hypothese stützt sich auf in vitro- und Tierstudien, klinische Studien mit oraler Provokation mit Histaminliberatoren am Menschen fehlen jedoch (17). Bei vielen im Verdacht stehenden Lebensmitteln konnten keinerlei Studien gefunden werden (17).

## **1.3 Metabolismus**

Der Abbau von Histamin im Körper kann über zwei Wege erfolgen. Durch oxidative Desaminierung durch das Enzym Diaminoxidase oder durch Methylierung durch die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) (3).

### **1.3.1.1 Diaminoxidase**

Das Enzym Diaminoxidase (EC 1.4.3.22) gehört zur Klasse der kupferhaltigen Aminooxidasen. Sein bevorzugtes Substrat sind Diamine, insbesondere Histamin und 1-Methylhistamin sind exzellente Substrate (18). Aber auch andere Diamine wie Cadaverin, Putrescin und das Polyamin Spermidin werden durch die DAO metabolisiert (18). Ihre Expression ist auf bestimmte Gewebe beschränkt, die größten Mengen sind im proximalen Tubulusepithel der Niere und im Darmepithel zu finden (19). In diesen Epithelzellen wird die DAO als sekretorisches Enzym in Vesikeln nahe der Zellmembran gespeichert (20) und kann bei Stimulation sezerniert werden (21). Aus diesem Grund wird ihr die entscheidende Rolle beim Abbau von extrazellulärem und exogen zugeführtem Histamin zugeschrieben (3,22).

Aber auch intrazellulär aufgenommenes und endogenes, aus Mastzellen freigesetztes Histamin, wird von der DAO abgebaut (23).

### **1.3.1.2 Histamin-N-Methyltransferase**

Die HNMT (EC 2.1.1.8) wird im Gegensatz zur DAO ubiquitär in Geweben exprimiert. Die höchste Aktivität des Enzyms ist in Lymphknoten, Lunge, Trachea, Auge und im Intestinaltrakt zu finden (19).

Als zytosolisches Enzym ist sie für den Abbau von intrazellulärem Histamin verantwortlich (3,19). Dieses wird entweder in der Zelle selbst gebildet oder aus dem Extrazellularraum über spezielle Histamin Transporter, in die Zelle aufgenommen (24). Die HNMT ist im Gegensatz zur DAO hochspezifisch für Histamin (21).

## **1.4 Darmepithel – Schutzfunktion vor exogenem Histamin**

Die potenten Wirkungen die Histamin im Körper auslösen kann machen es notwendig, dass sich der Körper vor zu hoher Histaminresorption aus der Nahrung schützen muss. Unter physiologischen Bedingungen wird Histamin aus der Nahrung, durch die Enzymausstattung und zelluläre Barriere des Darmepithels, daran gehindert in den Systemkreislauf zu gelangen (25).

Im Darmepithel werden beide Enzyme des Histaminmetabolismus exprimiert (19). Die DAO kann als sekretorisches Enzym in die Lamina propria und in das Darmlumen sezerniert werden und so eine extrazelluläre Barriere bilden, die die Resorption von Histamin limitiert (26). Aber auch intrazellulär ist ein effektiver Metabolismus des Histamins durch Zusammenwirken der DAO und HNMT vorhanden (23,27). Der limitierende Faktor für diesen intraepithelialen Abbau scheint in der DAO Aktivität zu liegen. Sinkt ihre Aktivität häufen sich Zwischenprodukte des Histaminmetabolismus an, die durch negatives Feedback die HNMT hemmen (23,25). Für den Histaminabbau im Darm bedeutet dies, dass eine verringerte DAO Aktivität nicht durch eine gesteigerte HNMT Aktivität kompensiert werden kann (28). Der DAO wird demnach die Hauptfunktion im Abbau von exogenem Histamin zugeschrieben (3,22).

Neben dieser Enzymausstattung bildet auch die mechanische Barriere des Darmepithels einen wichtigen Schutz. Bei erhöhter parazellulärer Permeabilität kann mehr Histamin in den Systemkreislauf gelangen (23).

Der Nachweis, dass die DAO im Darm den entscheidenden Schutz vor zu hoher Histaminresorption aus der Nahrung darstellt, wurde Mitte der 80er Jahre an Schweinen erbracht. Eine Blockierung der DAO mit anschließender oraler Histaminbelastung, führte zu einem Anstieg des Plasmahistaminspiegels und dem Auftreten von entsprechenden Symptomen (25), welche durch prophylaktische Gabe von Antihistaminika verhindert werden konnten (29). Diese Erkenntnisse führten im Weiteren zur Etablierung des Krankheitsbildes der Histaminintoleranz, damals noch als enterale Histaminose bezeichnet (25).

## **1.5 Histaminintoleranz**

Die Histaminintoleranz (HIT) wird als ein bestehendes Missverhältnis zwischen anfallendem Histamin und der Histaminabbaukapazität im Körper definiert (3).

### **1.5.1 Epidemiologie**

Die Prävalenz wird von manchen Autoren mit 1% der Gesamtbevölkerung angegeben, 80% der Betroffenen werden als weiblich und im mittleren Lebensalter beschrieben (30). Diese Prävalenzangabe ist jedoch kontrovers und wird zum Teil als enorm überschätzt angesehen (22). Genaue Daten sind bisher nicht bekannt (5).

### **1.5.2 Pathophysiologie**

Die Ursachen für einen Histaminüberschuss, welcher zu den entsprechenden Symptomen führt, sind vielfältig und zum Teil nicht geklärt (6,31).

Die Hauptursache wird in einem verminderten enzymatischen Abbau von Histamin durch die DAO gesehen (3,5,32). Weitere diskutierte Möglichkeiten sind eine vermehrte endogene Histaminproduktion bei Erkrankungen wie chronischer Urtikaria und atopischer Dermatitis, eine erhöhte Schleimhautpermeabilität, sowie Veränderungen an Histaminrezeptoren (31).

#### **1.5.2.1 Enzymatischer Abbau**

Wird Histamin aus der Nahrung im Darm nicht zu unwirksamen Metaboliten abgebaut, resultiert eine erhöhte Histaminaufnahme in den Systemkreislauf mit entsprechender Symptomatik (25). Die Ursachen für einen verminderten enzymatischen Histaminabbau können in drei Gruppen eingeteilt werden (3,31).

- genetisch bedingte verminderte DAO Aktivität
- erworbener DAO Mangel
- Hemmung der DAO

Ein vollständiger *primärer Enzymdefekt* ist beim Menschen bisher nicht beschrieben bzw. wahrscheinlich nicht mit dem Leben vereinbar (31). Jedoch sind bisher 5 verschiedene Single Nucleotid Polymorphismen (SNPs) beschrieben, die zu signifikant niedrigeren DAO Aktivitäten im Serum führen (33). Das Vorhandensein eines SNP, mit resultierender verminderter DAO Aktivität, bedeutet jedoch nicht zwingend, dass eine HIT vorliegt. Demnach sind diese Polymorphismen nur als prädisponierende Faktoren, für die Entwicklung einer HIT anzusehen (33).

Ein *erworbener DAO Mangel* kann durch eine geschädigte Darmschleimhaut auftreten, die nicht mehr in der Lage ist das Enzym ausreichend zu produzieren und/oder freizusetzen (31). Beispielsweise wurden in der Darmschleimhaut von Menschen mit Kolonadenomen, Nahrungsmittelallergien oder inflammatorischen Krankheiten, wie Morbus Chron, verringerte DAO Werte nachgewiesen (28,34,35).

Eine *Hemmung der DAO* durch andere biogene Amine, Medikamente und Alkohol sind diskutierte Möglichkeiten (3).

Die Potenzierung einer Histaminintoleranz durch biogene Amine wie Cadaverin, Putrescin und Spermidin erscheint plausibel, da auch sie ein Substrat der DAO darstellen (4,18). Das Vorhandensein anderer biogener Amine könnte durch kompetitive oder nicht kompetitiv Hemmung der DAO und/oder HNMT zu einer erhöhten Histaminwirkung führen (4). Ergebnisse aus Tierstudien deuten auf eine mögliche Hemmung hin (15), klinische akzeptable Studien fehlen jedoch (4).

In der Literatur häufig angeführte Medikamente mit Verdacht auf Enzymblockierung sind in Tabelle 2 angeführt. Die Datenlage wird jedoch nach einer aktuellen Literaturrecherche, als inkonsistent beurteilt (6). Manchen Medikamenten wird auch eine histaminfreisetzende Wirkung aus Mastzellen zugeschrieben (31).

<b>Substanzklasse</b>	<b>Wirkstoffe</b>
Röntgenkontrastmittel	
Muskelrelaxantien	Pancuronium, Alcuronium D-Tubocurarin
Narkotika	Thiopental
Lokalanästhetika	Prilocain
Analgetika	Morphin, Pethidin NSAR, ASS, Metamizol
Antihypotonika	Dobutamin
Antihypertensiva	Verapamil, Alprenolol, Dihydralazin
Antiarrhythmika	Propafenon
Diuretika	Amilorid
Mukolytika	Acetylcystein, Ambroxol
Broncholytika	Aminophyllin
H2-Rezeptorantagonisten	Cimetidin
Prokinetika	Metoclopramid
Antibiotika	Cefuroxim, Cefotiam, Isoniazid Pentamidin, Clavulansäure, Cloroquin
Antidepressiva	Amitryptilin
Zytostatika	Cyclophosphamid

**Tabelle 2** Medikamente mit zugeschriebener DAO hemmender oder histamliberierender Wirkung nach Maintz 2006

Alkohol wird ebenfalls häufig als Hemmer der DAO genannt. Metabolite des Ethanol- und Histaminstoffwechsels konkurrieren um dasselbe Enzym – die Aldehyddehydrogenase – wodurch eine gegenseitige Beeinflussung nachvollziehbar ist (7,36).

Gegen diese Überlegung spricht jedoch der beobachtete geringe Zusammenhang zwischen Stärke der Symptome und dem Histamingehalt von Weinen (37). Demnach muss nicht immer Histamin für eine Weinintoleranz verantwortlich sein (7,37). Bei Menschen mit einer Mutation der Alkohol- und/oder Aldehyddehydrogenase führt eine zu rasche Bildung bzw. Anhäufung von Acetaldehyd, über Degranulation von Mastzellen, zu erhöhter endogener Histaminfreisetzung (39,40). Dieser Mechanismus ist in asiatischen Populationen gut bekannt, aber auch in einer skandinavischen Population wurde diese genetische Ursache für eine Alkoholintoleranz gezeigt (40).

### **1.5.2.2 Histaminüberschuss bei normaler Enzymmenge/aktivität**

Bei Grunderkrankungen, wie chronischer Urtikaria und atopischer Dermatitis, die mit basal erhöhten Plasmahistaminspiegeln einhergehen können (41–43), kann ein Zusammenhang mit einer Histaminintoleranz bestehen (43,44). In diesen Fällen scheinen jedoch andere pathogenetische Mechanismen, als eine verringerte DAO Aktivität, eine Rolle zu spielen.

Durch eine erhöhte Schleimhautpermeabilität kann es zu einer erhöhten Aufnahme von Histamin in den Systemkreislauf kommen (23,45). Dieser pathogenetische Mechanismus wurde bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Urtikaria untersucht.

Jene Studienteilnehmer die auf eine pseudoallergenarme Diät (auch arm an biogenen Aminen wie Histamin) eine Symptomverbesserung zeigten, zeigten vor der Diät eine signifikant höhere Schleimhautpermeabilität als jene die auf diese Diät nicht ansprachen (44). Dies lässt darauf schließen, dass bei dieser Gruppe, die erhöhte Schleimhautpermeabilität ein möglicher Grund für ihre Reaktion auf biogene Amine darstellt (44).

Die Ursache für eine Sensitivität gegenüber Histamin bei atopischer Dermatitis ist nicht geklärt (43). Messungen der DAO Aktivität führten in Studien zu kontroversen Resultaten (43,46) und deuten ebenfalls auf andere Mechanismen hin.

Auch wenn der Pathomechanismus einer Histaminintoleranz bei diesen Erkrankungen mit erhöhter endogener Histaminproduktion nicht geklärt ist, ist festzuhalten, dass jeweils eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten von einer diätetischen Therapie, profitieren kann (44,46).

### **1.5.2.3 Histaminrezeptoren**

Die Beobachtung, dass es nach Histaminprovokation zu Symptomen aber zu keinem Anstieg des Plasmahistaminspiegels kommt, deutet auf eine mögliche direkte Wirkung über Histaminrezeptoren hin (47,48). Veränderung der Empfindlichkeit oder Anzahl der Histaminrezeptoren könnten mögliche Mechanismen darstellen (31).

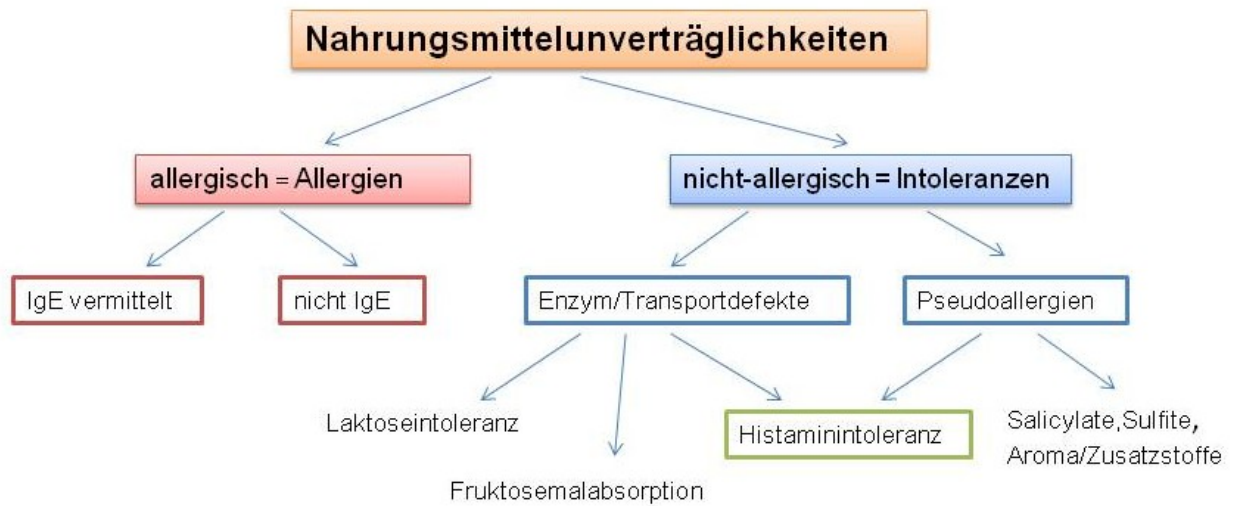
### 1.5.3 Klassifizierung der Histaminintoleranz

Die Histaminintoleranz gehört zur großen Gruppe der Nahrungsmittelunverträglichkeiten (NMU). Dieser Oberbegriff umfasst eine ganze Bandbreite von Pathomechanismen. Definitionsgemäß ist ihnen eine reproduzierbare gesundheitliche Störung nach Verzehr eines oder mehrerer Lebensmittel gemeinsam (49). Von der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) wird der Begriff der Hypersensitivität gleichbedeutend verwendet (50).

Die beiden großen Untergruppen die unterschieden werden müssen, sind die allergischen und nicht allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Allergische NMU sind Reaktionen denen pathophysiologisch ein immunologischer Mechanismus zugrunde liegt. Diese können sowohl IgE als auch nicht-IgE vermittelt sein und werden als Nahrungsmittelallergien bezeichnet (51). Zu der großen Gruppe der nicht allergischen NMU, häufig auch als Nahrungsmittelintoleranzen bezeichnet, gehören neben Enzym und Transportdefekten auch sogenannte Pseudoallergische Reaktionen (49,52). Diese laufen ohne Beteiligung des Immunsystems ab, ähneln in ihrer Symptomatik aber klassischen allergischen Reaktionen (49). Zusatzstoffe, Aromastoffe, Sulfite und Salicylate stehen im Verdacht solche Reaktionen auslösen zu können (49,53). Die Einordnung der Histaminintoleranz innerhalb der nicht allergischen NMU ist nicht eindeutig (Abbildung 2).

Der Begriff „Histaminintoleranz“ wurde in Anlehnung an den Begriff der „Laktoseintoleranz“ im Sinne eines Enzymdefektes geprägt (6). Die Beobachtung, dass Symptome einer Histaminintoleranz oftmals nicht reproduzierbar sind, spricht jedoch gegen diese Annahme (7). Hinter einer klinisch diagnostizierten Histaminintoleranz können wie zuvor erwähnt außer einer verminderten DAO Aktivität auch andere, zum Teil nicht geklärte pathophysiologische Mechanismen liegen (6,7,31).

Abbildung 2 zeigt die Einordnung der Histaminintoleranz innerhalb der Klassifikation der Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

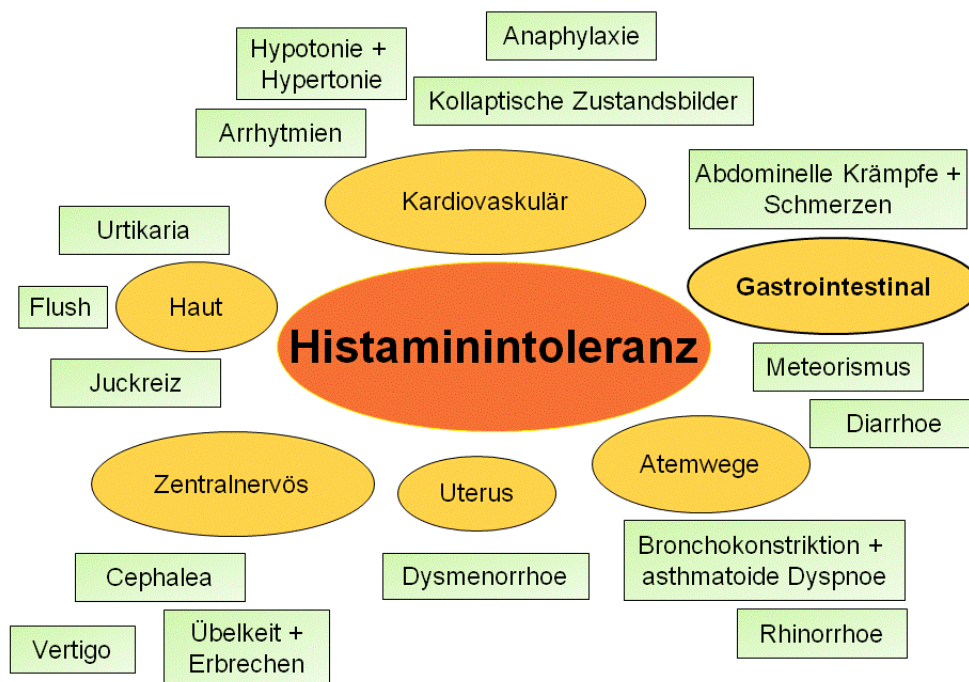


**Abbildung 2** Klassifikation der NMU nach Dreborg 2015 und Reese 2008

## 1.5.4 Klinik

Durch die vielfältigen Funktionen die Histamin im Körper über verschiedene Rezeptoren, an unterschiedlichen Organsystemen erfüllt, ist die große Bandbreite der Symptome einer Histaminintoleranz erklärbar.

Die Symptomatik kann individuell unterschiedlich sein, typische Symptome sind gastrointestinale Beschwerden (Meteorismus, Diarrhö, Obstipation, Bauchschmerzen, Übelkeit, Emesis) (48), Quincke-artige Ödeme und chronische Rhinitis (54), Kopfschmerzen (55), Dysmenorrhö, Hypotonie, Arrhythmien, Urtikaria, Flush, Juckreiz, bis hin zu Asthmaanfällen (3,30,56,57).



**Abbildung 3** Symptome bei Histaminintoleranz, nach Schnedl 2015 und Maintz&Novak 2007

### **1.5.5 Diagnostik**

Die Diagnostik stützt sich in erster Linie auf eine genaue Anamnese der Symptome und ihrer Triggerung durch histaminreiche Nahrung oder Medikamenten die mit dem Histaminstoffwechsel interferieren (3,56). Da Histamin einen wichtigen Mediator allergischer Reaktion darstellt, ist durch die Klinik oft nicht zwischen einer allergischen und nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeit zu unterscheiden (4,42). Bei Verdacht sollten zum Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie, spezifische IgE AK und/oder ein Skin Prick Test durchgeführt werden (3,56,58). Stehen Gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund, müssen individuell organische Ursachen durch Gastro-und Koloskopie ausgeschlossen werden (58). Eine weitere wichtige Differentialdiagnose sind die Fruktosemalabsorption und Laktoseintoleranz bei Personen mit gastrointestinalen Beschwerden (6,58).

Die Diagnose einer Histaminintoleranz kann gestellt werden, wenn zwei oder mehr typische Symptome vorhanden sind, die sich durch Einhaltung einer histaminfreien Diät, deutlich verbessern bzw. verschwinden (3,56,57).

Die Bestimmung des Plasmahistaminspiegels und der DAO Aktivität im Serum sind mögliche Parameter die in der Diagnostik verwendet werden (3,6,56). Da in der vorliegenden Arbeit die DAO Aktivität im Serum eine gemessene Zielgröße darstellt, wird im Folgenden noch auf die Datenlage hinter dieser Messmethode eingegangen.

#### **1.5.5.1 Diaminoxidase im Serum als Diagnoseparameter**

Eine der Hauptursachen einer Histaminintoleranz wird in einer verringerten Konzentration oder Aktivität der DAO gesehen (3).

Da die Bestimmung der DAO Aktivität in der Darmschleimhaut für die Praxis nicht anwendbar ist, wurden Testmethoden für die Bestimmung der DAO Aktivität im Blut entwickelt. Ein Kritikpunkt dieser Testmethoden ist jedoch der fehlende Nachweis, dass ein Rückschluss von der DAO Aktivität im Blut, auf die tatsächlichen Histaminabbaukapazität im Darm möglich ist (56).

Dennoch konnte unter histaminfreier Diät ein Anstieg der DAO Aktivität im Serum bei gleichzeitigem verschwinden der Symptome gezeigt werden (55,59). Diese Beobachtung wird dadurch erklärt, dass eine histaminfreie Diät zu einer Entlastung des Enzyms führt, dessen Aktivität sich dadurch erhöht und wieder zu einer besseren Histaminabbaukapazität führt (60).

Der Nutzen der DAO Aktivitätsmessung für die Diagnostik einer Histaminintoleranz wurde dagegen zum Teil negativ bewertet. In zwei Studien zeigte der Vergleich der DAO Aktivität zwischen Gesunden und Patientinnen/Patienten mit klinischer HIT, keinen Unterschied (61,62). Auch der Einsatz unterschiedlicher Testmethoden, die bei gleichen Proben nicht zur selben Klassifizierung führen, stellen eine Unsicherheit der DAO Bestimmung im Blut dar (63).

Erniedrigte DAO Werte im Serum können somit nur in Kombination mit einer genauen Anamnese, eine Hilfe in der Diagnostik bieten (57). Ein möglicher postulierter Diagnoseweg ist demnach die Bestimmung der DAO vor und nach einer 14 tägigen histaminfreien Diät, in Zusammenschau mit dem Verlauf der Symptome (64). Die Tatsache, dass der pathophysiologische Mechanismus einer HIT nicht ausschließlich in einer verringerten DAO Aktivität liegen muss (3,31,48), sollte dabei nicht vergessen werden.

### 1.5.6 Therapie

Die Therapie besteht in erster Linie in einer Ernährungstherapie.

Das Ziel ist neben Symptombfreiheit, auch eine möglichst geringe Einschränkung der Lebensqualität der Patientin/ des Patienten, bei optimaler Nährstoffzufuhr zu erreichen (7).

Basierend auf Erfahrungen aus der Praxis besteht die aktuelle Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischer Immunologie (DGAKI) in einer dreistufigen Kostumstellung (6). In der ersten Phase wird für zwei bis drei Wochen eine strikte histaminfreie Diät eingehalten, mit dem Ziel der Symptombfreiheit. In der folgenden Phase wird die individuelle Toleranzdosis ermittelt. Durch gezielte Wiedereinführung verdächtiger Nahrungsmittel werden individuell verträgliche Lebensmittel und Mengen ermittelt. Diese Phase geht fließend in eine Langzeiternährung über, mit dem obersten Ziel einer bedarfsgerechten Nährstoffzufuhr (6,65,66).

Eine pauschale Histaminrestriktion durch Anwendung von Tabellen über den Histamingehalt von Lebensmitteln ist ungeeignet (7,65,66). In einer Beobachtungsstudie an histaminintoleranten Patientinnen/Patienten, konnte gezeigt werden, dass die Verträglichkeit von Nahrungsmitteln in Art und Menge individuell verschieden ist (67). Die Zusammensetzung, zeitliche Abstände und Portionsgrößen von Mahlzeiten, wie auch Co Faktoren (Medikamente, Menstruation, Stress...) beeinflussen die Verträglichkeit histaminhaltiger Nahrungsmittel (7,65,66). Außerdem muss berücksichtigt werden, dass der Histamingehalt in Nahrungsmitteln, je nach Herstellung stark variieren kann (12,13).

Eine Ernährungstherapie sollte demnach immer individuell für jede Patientin/jeden Patienten erfolgen, um eine unnötig starke Nahrungsmittelrestriktion zu vermeiden (7).

Der Einsatz von Antihistaminika ist in der ersten Phase der Therapie bzw. bei Auftreten akuter Symptome durch Diätfehler denkbar (6,64). Bei Histaminintoxikation durch Fischprodukte ist die Wirksamkeit bewiesen (14). Ein

zusätzlicher Nutzen bei gleichzeitiger Einhaltung einer histaminfreien Diät, scheint jedoch nicht zu bestehen (55).

Die Substitution des Enzyms Diaminoxidase, gewonnen aus Schweinenieren in Form von Kapseln, ist möglich und als diätetisches Lebensmittel rezeptfrei erhältlich (56). Bei Einnahme kurz vor Konsum von histaminhaltigen Speisen berichten Patientinnen/Patienten von geringeren Symptomen (66). In einer Provokationsstudie mit histaminhaltigem Tee wurden geringere Symptome bei Zusatz der DAO Kapseln beobachtet (68).

### 1.5.7 Histaminintoleranz in der Internistischen Praxis

Die vielfältigen Symptome durch die sich eine Histaminintoleranz präsentieren kann führen dazu, dass diese Patientinnen/Patienten in unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen vorstellig werden. In einer internistischen Praxis finden sich jene, die vorrangig über gastrointestinale Beschwerden berichten.

In der Literatur werden unspezifische gastrointestinale Symptome vorrangig unter der Diagnose des Reizdarmsyndroms (RDS) betrachtet. In einer Befragung von 197 Patienten mit RDS gaben 84% einen Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und ihren Beschwerden an (69). Dennoch war bis vor Kurzem die Forschungsarbeit, zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Nahrung und der Entwicklung GI Beschwerden, spärlich (70).

Die Betrachtung von Histamin und der Nutzen einer histaminfreien Diät bei Patientinnen und Patienten mit GI Beschwerden wurde bislang nicht evaluiert. Die Beobachtung, dass Personen mit Reizdarmsyndrom die eine NMU angeben, zu 58% Nahrungsmittel reich an biogenen Aminen verantwortlich machen, deutet auf einen möglichen Zusammenhang hin (69).

Anhand der folgenden Datenauswertung wird der Stellenwert einer Intoleranz gegenüber Histamin, bei Patientinnen und Patienten mit unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden untersucht.

Da eine verringerte DAO Aktivität als Hauptursache einer Histaminintoleranz gilt, wird dazu die Hypothese geprüft, dass es bei diesen Patientinnen/Patienten unter einer histaminfreien Diät, zu einem Anstieg der DAO Aktivität bei gleichzeitiger Symptommfreiheit,- verbesserung kommt. Da die Diät als Ursache des DAO Anstieges angenommen wird besteht weiters die Hypothese, dass dieser umso höher ist je genauer die Diät eingehalten wird.

Zusätzlich vorhandene NMU und eine bestehende oder stattgefundene *Helicobacter pylori* (H.p) Infektion, werden als mögliche Einflussfaktoren betrachtet. Ebenso der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Diäteeinhaltung und den DAO Anstieg.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die verwendeten Daten stammen aus einer allgemein internistischen Praxis und wurden retrospektiv ausgewertet.

Aus allen Patienten, die im Zeitraum von einem Jahr in der Praxis vorstellig wurden, wurden all jene ausgewählt die die Diagnose einer Histaminintoleranz und mindestens zwei DAO Messungen im Verlauf einer histaminfreien Diät aufwiesen. Ein DAO Ausgangswert unter  $10 \text{ U/ml}^{\text{SC}}$  wurde als Einschlusskriterium festgelegt. Dieser Wert entspricht dem, durch das verwendete Testsystem vorgegebenen, Grenzwert für eine wahrscheinlich vorliegende HIT.

### 2.2 DAO Aktivitätsmessung

Die Enzymaktivität der Diaminoxidase wurde im Blut bestimmt, die Messung erfolgte durch ein Radioextraktionsassay der Firma Sciotec (SC). Als Substrat für die DAO dient bei dieser Methode radioaktiv markiertes Putrescin. Die Aktivität der DAO wird über Messung der Radioaktivität, des dabei entstehenden radioaktiven Produktes  $\Delta 1\text{Pyrrolin}$ , bestimmt. Diese ist direkt proportional der DAO-Aktivität in der Probe (71).

Die durch diesen Test angegebene Enzymaktivität in Unit/ml entspricht dabei nicht der biochemisch korrekten Volumsaktivität (71). Eine chemisch korrekte Umrechnung, der von verschiedenen Testsystemen verwendeten Einheiten, ist dadurch nicht möglich. Um diesen Sachverhalt zu kennzeichnen wird im Folgenden die Bezeichnung  $\text{U/ml}^{\text{SC}}$  verwendet.

Die Interpretation der Messergebnisse erfolgt anhand dreier Diagnosegruppen (71):

- $\text{DAO} < 3 \text{ U/ml}^{\text{SC}}$ : HIT anzunehmen
- $3 \text{ U/ml}^{\text{SC}} < \text{DAO} < 10 \text{ U/ml}^{\text{SC}}$ : HIT wahrscheinlich
- $\text{DAO} > 10 \text{ U/ml}^{\text{SC}}$ : HIT wenig wahrscheinlich

Die DAO wurde bei Diagnosestellung und im Verlauf der Durchführung einer histaminfreien Diät bestimmt. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen erster und

zweiter DAO Messung betrug 14 Monate. Für die statistische Auswertung wurde der Beobachtungszeitraum in vier Gruppen, zu je sechs Monaten unterteilt.

### **2.3 Diätberatung und Diäteinhaltung**

Alle Patientinnen/Patienten wurden in der Praxis, im Rahmen des ärztlichen Gespräches, über das Krankheitsbild der Histaminintoleranz und der therapeutischen Möglichkeit der Einhaltung einer histaminfreien Diät aufgeklärt. Die individuelle Diätberatung erfolgte durch eine geschulte Ernährungswissenschaftlerin, einmalig am Beginn der Diät. Bei 72 Patientinnen/Patienten ist ein Fragebogen zu ihrer subjektiven Diäteinhaltung vorhanden, siehe Abbildung 4; und im Anhang.

Ich habe die Diät eingehalten: bitte ankreuzen

Sehr genau, jeden Tag	<input type="checkbox"/>
Gelegentlich, 1- 3x pro Woche	<input type="checkbox"/>
Selten	<input type="checkbox"/>
Gar keine Diät eingehalten	<input type="checkbox"/>

**Abbildung 4** Fragebogen zur Diäteinhaltung

In der Mehrheit der Fälle kann davon ausgegangen werden, dass der Fragebogen im Rahmen der zweiten DAO Messung retourniert wurde. Jedoch sind die genauen Zeiträume zwischen Diätberatung und Diätevaluierung auf dem Fragebogen selbst nicht angegeben gewesen. Für die Datenauswertung wurden die vier Gruppen gesondert betrachtet, außerdem erfolgte ein Vergleich zwischen hoher Diätcompliance (= genaue Diät) und geringer Diätcompliance (= keine, selten, gelegentlich).

### **2.4 Symptomverlauf**

Bei 63 Patientinnen/Patienten konnte rückblickend eine Angabe über den Verlauf ihrer primären Beschwerden aus der Krankenkartei erhoben werden. Diese wurden in drei Kategorien eingeteilt. Symptomfreiheit, Verbesserung und bleibende Symptomatik, beziehungsweise als Diätresponder (Symptomfreiheit und

–verbesserung) und Nonresponder (bleibende Symptome). Wie auch bei der Diätevaluierung ist der zeitliche Zusammenhang zwischen DAO Kontrollwert und Symptomreevaluierung nicht gesichert.

## **2.5 Statistik**

Die Statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 22. Die Datenverteilung wurde durch Shapiro Wilk und Kolmogorow-Smirnov Test sowie grafisch geprüft. Da über die Gesamtheit der Daten keine Normalverteilung vorliegt, wurde mit nicht parametrischen Tests (Mann Withney U bzw. Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummen) gearbeitet. Für Qualitative Merkmale wurde der Chi2 Test bzw. Fischer Exakter Test verwendet. Das Signifikanzniveau liegt bei  $p = 0,05$ . Für die statistische Auswertung wurden vier Altersgruppen im Abstand zu je 15 Jahren gebildet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Die Studienpopulation umfasst 101 Patientinnen und Patienten. 67 Frauen und 34 Männer im Alter von 20 bis 81 Jahren. Das mittlere Alter beträgt 50 Jahre (SD 17 Jahre).

Bei drei Patientinnen konnten rückblickend die Beschwerden bei Erstkonsultation nicht mehr erfasst werden. Alle anderen 98 Patientinnen/Patienten wurden mit unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden, wie Meteorismus, Völlegefühl, weicher Stuhl/Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Bauchschmerzen, vorstellig. 25 Patientinnen/Patienten berichteten von zusätzlichen extraintestinalen Symptomen. Begleiterkrankungen als mögliche Erklärung der gastrointestinalen Beschwerden waren bei sieben Patientinnen/Patienten vorhanden, bei einer Patientin war eine atopische Dermatitis bekannt. (Tabelle 3)

Zusatzsymptome n=25	Anzahl	Begleiterkrankungen n = 8	Anzahl
Kopfschmerz	7	Colitis ulcerosa	1
Schwindel	9	exok.Pankreasinsuff/Pankreatitis	3
Globusgefühl	4	Zöliakie Marsch II A	1
Palpitationen	3	Hiatushernie	1
Kollapsneigung	2	Neuroendokriner TU	1
Schleimhautschwellung Lippe/Nase	2	atopische Dermatitis	1

**Tabelle 3** Zusatzsymptome und relevante Begleiterkrankungen

Im Rahmen der internistischen Abklärung wurden eine H.p Infektion durch Schleimhautbiopsie oder Serum Antikörperbestimmung sowie eine Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption durch Atemtests abgeklärt. Tabelle 4 zeigt die jeweiligen Häufigkeiten in Bezug auf die Anzahl der Personen, die dahingehend untersucht wurden.

Von jenen zwölf Personen mit einer H.p Infektion, weisen vier eine zusätzliche Laktoseintoleranz und einer eine Fruktosemalabsorption auf.

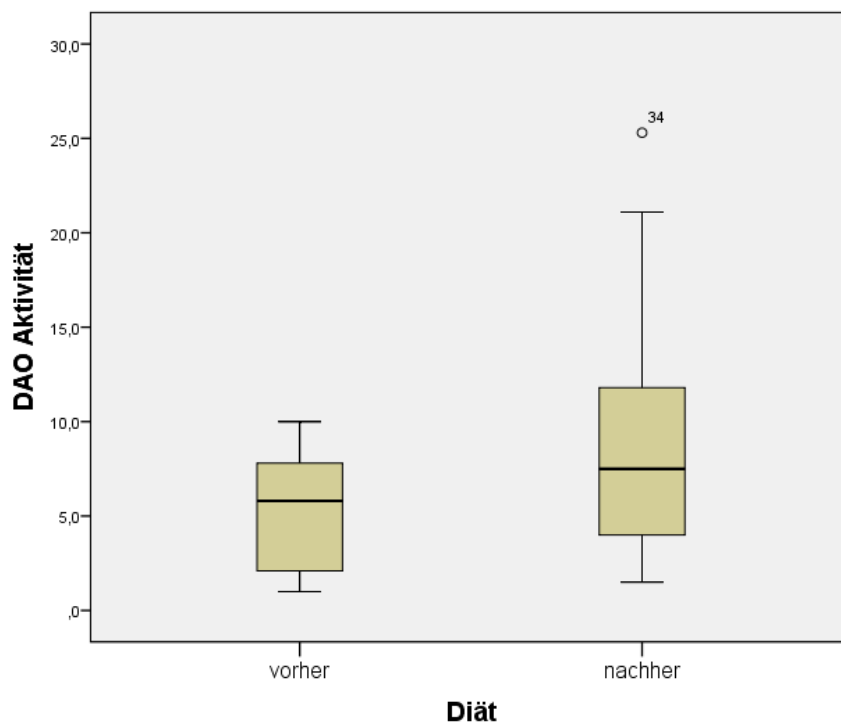
Fruktose +	Laktose +	Lakt + Frukt	H.p. +
12/66	17/92	4/66	12/86

**Tabelle 4** Häufigkeiten zusätzlicher NMU und H.p. Infektion in Bezug auf Anzahl der untersuchten Personen

68 Patientinnen/Patienten weisen einen DAO Ausgangswert zwischen 3 und 10 U/ml auf, 33 eine DAO unter 3 U/ml. Die durchschnittliche DAO Aktivität liegt bei 5,23 U/ml ( $\bar{X}=5,8$  SD=2,84). Die DAO Ausgangswerte sind unabhängig von Geschlecht und Alter. Personen mit einer zusätzlichen Laktose und/oder Fruktosemalabsorption oder einer H.p. Infektion zeigen ebenfalls keine Unterschiede in den DAO Ausgangswerten.

### 3.2 DAO Kontrollwert und DAO Anstieg

Der durchschnittliche DAO Kontrollwert liegt bei 8,02 U/ml<sup>SC</sup> ( $\bar{X} = 7,5$  SD = 4,65)  
 Der durchschnittliche Anstieg der DAO beträgt 2,79 U/ml<sup>SC</sup> ( $\bar{X} = 1,7$  CI: 1,87-3,71 SD = 4,64 Min/Max -7 – 19,5). Werden die DAO Werte vor und nach einer histaminfreien Diät verglichen, zeigt sich ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,001$ ).



**Abbildung 5** DAO Aktivität in U/ml<sup>SC</sup> vor und nach einer histaminfreien Diät, (n = 101)

Den Anstieg der DAO Aktivität je nach DAO Ausgangswert, entsprechend den Grenzwerten des verwendeten Tests, zeigt Tabelle 5. Der Anstieg unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,168$ ).

DAO Ausgangswert	Mittlerer Anstieg	Konfidenzintervall
DAO 0-3 U/ml <sup>SC</sup> n = 33	3,74	2,18-5,31
DAO 3-10 U/ml <sup>SC</sup> n = 68	2,33	1,9-3,74

**Tabelle 5** DAO Anstieg je nach DAO Ausgangswert

Die aufgestellte Hypothese ist, dass die Einhaltung einer histaminfreien Diät die Ursache für den Anstieg der DAO Aktivität ist (3.2.1). Geschlecht und Alter (3.2.2), zusätzlich vorhandene NMU (3.2.3) und die Zeit (3.2.4), werden als weitere mögliche Einflussfaktoren auf den DAO Anstieg betrachtet.

### 3.2.1 Diäteeinhaltung

Um die Diät als Ursache des DAO Anstieges zu untersuchen, wird der DAO Anstieg je nach Genauigkeit der Diäteeinhaltung betrachtet.

Von 72 Patientinnen/Patienten ist eine Information über ihre subjektive Diäteeinhaltung vorhanden (Tabelle 6).

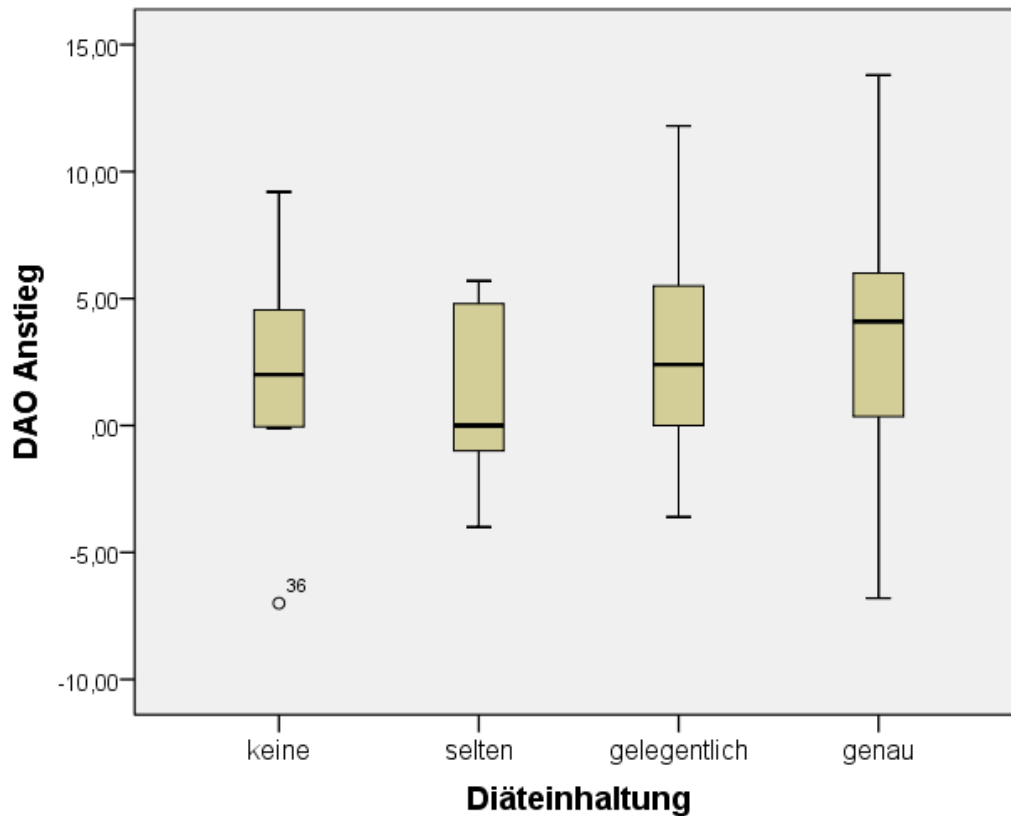
Diäteeinhaltung	Anzahl
Keine	7
Selten	9
Gelegentlich	29
Genau	27

**Tabelle 6** Patientenangaben zu ihrer subjektiven Diäteeinhaltung (n = 72)

Die jeweiligen Angaben zur Diäteeinhaltung sind in allen Altersgruppen ( $p = 0,754$ ) sowie bei Männern und Frauen ( $p = 0,314$ ) gleichmäßig verteilt.

Der Zeitraum zwischen erster und zweiter DAO Messung zeigt keinen Einfluss auf die Angabe der Diäteeinhaltung ( $p = 0,419$ ).

Die Darstellung des DAO Anstieges je nach Angabe zur Diäteeinhaltung in Form eines Boxplots, zeigt die große Streubreite der Werte (Abbildung 6).



**Abbildung 6** Veränderung der DAO Aktivität in U/ml<sup>SC</sup> je nach subjektiver Diäteinhaltung (n = 72)

Bei den Angaben keine und seltene Diät, ist der DAO Anstieg nicht signifikant ( $p = 0,345$  bzw.  $p = 0,401$ ). Bei gelegentlicher und genauer Diät zeigt sich ein signifikanter Anstieg ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,001$ ).

Zwischen den einzelnen Gruppen sind die Unterschiede nicht signifikant. Werden jene Patientinnen/Patienten die eine genaue Diät angeben, mit den übrigen (= keine, seltene, gelegentlich) verglichen, ergibt sich ebenso kein signifikanter Unterschied im DAO Anstieg ( $p = 0,189$ ).

### **3.2.2 Geschlecht und Alter**

Bei Männern und Frauen zeigt sich ein signifikanter Anstieg (jeweils  $p = 0,001$ ) jedoch kein Unterschied zueinander ( $p = 0,685$ ).

Das Alter zeigt eine große Bandbreite von 20 bis 81 Jahren. Der DAO Anstieg wird in den vier gebildeten Altersgruppen betrachtet. In der Altersgruppe von 20-35 Jahren zeigt sich, im Gegensatz zu den anderen Altersgruppen, kein signifikanter DAO Anstieg ( $p = 0,394$ ). Im Vergleich zueinander zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der jüngsten Altersgruppe (20-35 Jahre) und der Gruppe von 36 – 50 Jahren ( $p = 0,015$ ). Die übrigen Altersgruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

### **3.2.3 DAO Anstieg bei zusätzlicher NMU**

Wird der Anstieg der DAO Aktivität in den einzelnen Gruppen mit einer zusätzlichen NMU betrachtet, zeigt sich bei Laktoseintoleranten Personen ( $n = 17$ ) kein signifikanter Anstieg ( $p = 0,293$ ). Im Vergleich zu Patientinnen/Patienten ohne Laktoseintoleranz ist der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,158$ ).

Bei einer vorliegenden Fruktosmalabsorption, ist nur in Kombination mit einer Laktoseintoleranz ( $n = 4$ ) kein signifikanter DAO Anstieg vorhanden ( $p = 0,109$ ).

Bei einer positiven H.p Infektion ( $n = 17$ ) ist der DAO Anstieg ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,066$ ), zeigt aber im Vergleich zu Patientinnen/Patienten ohne Infektion keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,637$ ).

### 3.2.4 DAO Anstieg und Zeit

Der mittlere Zeitraum zwischen erster und zweiter DAO Aktivitätsmessung beträgt 14 Monate. Bei 21 Patientinnen/Patienten liegt ein Beobachtungszeitraum von über 18 Monaten vor. In dieser Patientengruppe ist, im Gegensatz zu den übrigen Gruppen, kein signifikanter Anstieg der DAO Aktivität zu erkennen ( $p = 0,067$ ). Wird der Beobachtungszeitraum in Abschnitte zu je 6 Monaten unterteilt, zeigt sich zwischen 13 und 18 Monaten ( $n = 31$ ) die größte Streubreite der Werte. Der höchste mittlere Anstieg der DAO Aktivität findet sich ebenfalls in diesem Zeitraum und zeigt im Vergleich zum Zeitraum von 7-12 Monaten ( $n = 34$ ) einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,004$ ).

Abbildung 7 zeigt den DAO Anstieg je nach Reevaluierungszeitraum.

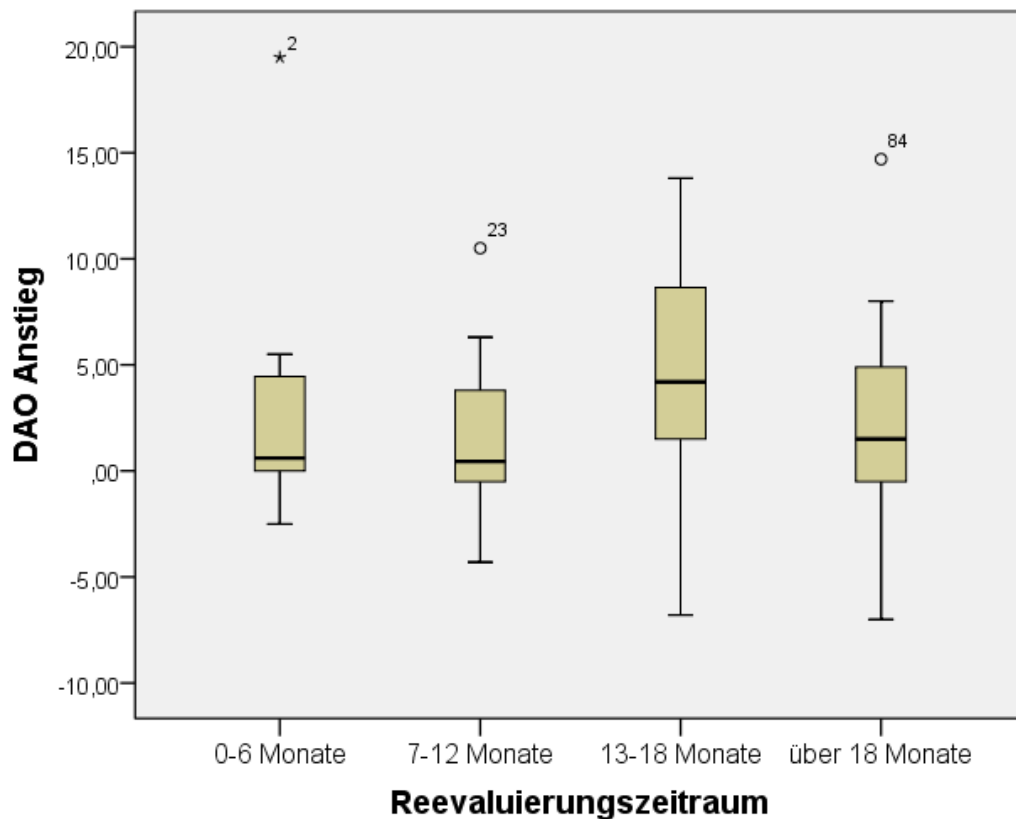
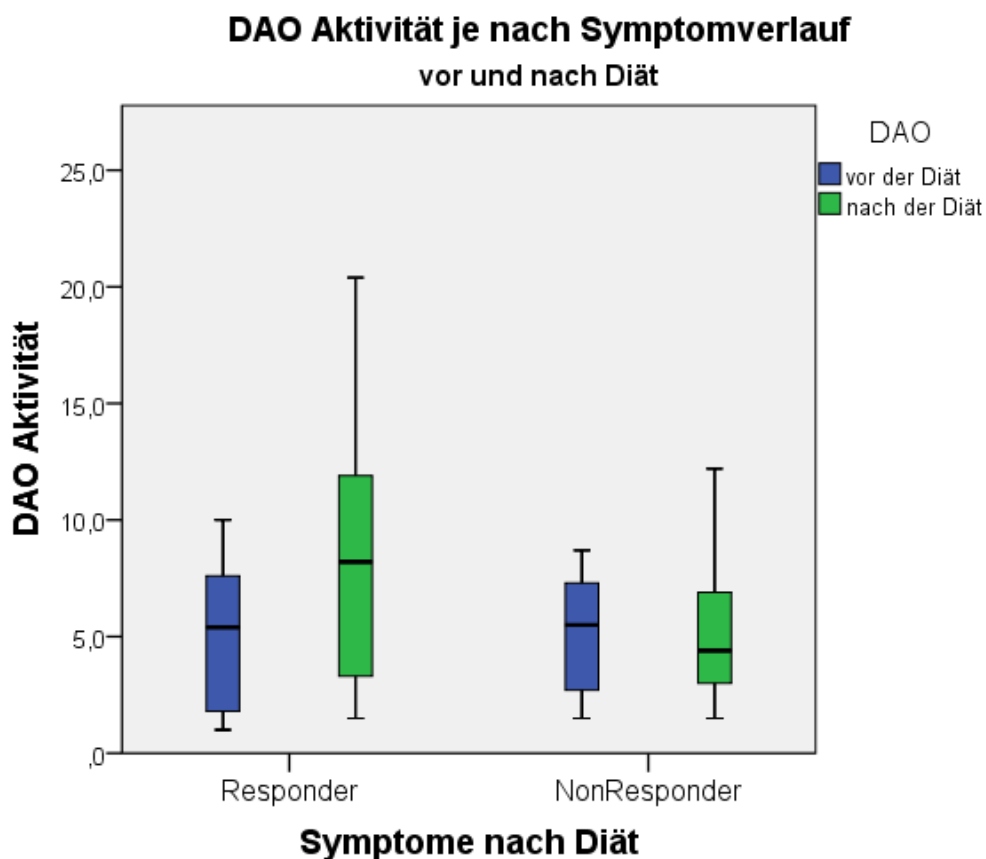


Abbildung 7 Veränderung der DAO Aktivität in U/ml<sup>SC</sup> je nach Zeitraum der Reevaluierung ( $n = 101$ )

### 3.3 Symptomverlauf

Nach einer histaminfreien Diät berichten 23 Patientinnen/Patienten von einer völligen Beschwerdefreiheit, 27 geben eine Verbesserung an, 13 berichten von bleibenden Beschwerden.

Diätresponder (Symptomfreiheit und –verbesserung) zeigen im Gegensatz zu jenen mit bleibenden Symptomen einen signifikanten DAO Anstieg ( $p = 0,001$  entgegen  $p = 0,701$ ) Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt keine Signifikanz ( $p = 0,101$ ). 34% (17/50) der Diätresponder zeigen keinen DAO Anstieg, Nonresponder in 38% (5/13) der Fälle.



**Abbildung 8** DAO Aktivität in U/ml<sup>SC</sup> vor und nach einer histaminfreien Diät je nach Symptomverlauf (n = 63)

Bei 49, der 63 Patientinnen/Patienten mit einer Information über ihren Symptomverlauf, ist eine Angabe über ihre Diäteinhaltung vorhanden. Diese unterscheidet sich ( $p = 0,008$ ), je nach Verlauf der Symptome (Tabelle 7). Keiner der sieben Personen mit bleibender Symptomatik hat eine genaue Diäteinhaltung angegeben.

<b>Diät</b>	<b>Symptomfreiheit</b> n = 20	<b>Verbesserung</b> n = 22	<b>bleibend</b> n = 7
keine	3	0	1
selten	1	2	2
gelegentlich	4	11	4
genau	12	9	0

**Tabelle 7** Angaben zur Diäteinhaltung in Bezug auf Verlauf der Symptome n = 49

Die Angaben der Patientinnen/Patienten zu ihren Symptomen sind unabhängig vom Zeitraum zwischen den beiden DAO Messungen ( $p = 0,919$ ).

## 4 Diskussion

Um eine Histaminintoleranz bei gastrointestinalen Beschwerden zu untersuchen, wurden Patientinnen und Patienten einer internistischen Praxis mit den entsprechenden Symptomen und einer verringerten DAO Aktivität, im Laufe einer histaminfreien Diät betrachtet.

Die aufgestellte Hypothese ist, dass eine histaminfreie Diät zu einem Anstieg der DAO Aktivität im Serum führt, der umso höher ist je genauer die Diät eingehalten wurde. Gleichzeitig wird angenommen, dass bei genauer Diäteeinhaltung und DAO Anstieg eine Symptombefreiung bzw. -verbesserung eintritt. Die Hypothese stützt sich dabei auf die verbreitete Annahme, dass eine verminderte DAO Aktivität im Darm die Hauptursache für eine Intoleranz gegenüber histaminreicher Nahrungsmittel darstellt. Durch die Diät kommt es zu einer Entlastung der DAO und zu einer Steigerung der Enzymaktivität.

Entsprechend dem, durch den verwendeten Test vorgegebenen Grenzwert für eine anzunehmende HIT, lag der DAO Ausgangswert bei allen untersuchten Personen unter  $10 \text{ U/ml}^{\text{sc}}$ . Alter, Geschlecht und eine zusätzliche NMU zeigen keinen Einfluss auf den DAO Ausgangswert, so dass eine homogene Basis für die Datenauswertung gegeben war. Die Annahme eines Enzymmangels als Ursache einer HIT würde erwarten lassen, dass der absolute DAO Anstieg bei geringem DAO Ausgangswert höher ist. Dies konnte jedoch in der vorliegenden Patientengruppe nicht gezeigt werden. In der weiteren Auswertung wurde somit keine Differenzierung zwischen den beiden Diagnosegruppen einer anzunehmenden und wahrscheinlichen HIT, gemäß dem DAO Ausgangswerten, getroffen.

Wird die DAO Aktivität vor und nach einer histaminfreien Diät betrachtet, zeigt sich über die Gesamtheit der Daten ein signifikanter Anstieg. Um diesen beobachteten DAO Anstieg auf die Durchführung der Diät zurückzuführen, wurde der Anstieg nach Genauigkeit der Diäteeinhaltung betrachtet. Je genauer eine Diät eingehalten wurde, desto höher ist der DAO Anstieg, der bei genauer und gelegentlicher Diät signifikant ist. Durch die geringe Höhe des DAO Anstieges bei breitem Konfidenzintervall des Mittelwertes ( $1,87\text{-}3,71 \text{ U/ml}^{\text{sc}}$ ) sowie dem fehlenden

signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen der Diäteinhaltung, müssen weitere Einflussfaktoren auf die DAO bedacht werden. Bedingt durch die retrospektive Datenauswertung muss die Methodik der Datenerfassung in der Interpretation berücksichtigt werden.

### **Datenerfassung – Diätevaluierung**

Nach Anleitung zu einer histaminfreien Diät wurde mit der Patientin/dem Patienten kein Kontrolltermin fixiert. Die zweite DAO Messung bzw. die Befragung zur Diäteinhaltung erfolgte im Rahmen nachfolgender Arztbesuche, die je nach PatientIn unterschiedliche Konsultationsgründe hatten. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Angabe zur Diäteinhaltung und der zweiten DAO Messung ist nicht gesichert. Für die Beantwortung der aufgestellten Hypothese wäre dieser Zusammenhang jedoch eine zwingende Voraussetzung. Aus der Praxis zeigt sich der Einfluss einer Ernährungsumstellung auf die DAO Serumaktivität bereits nach zwei Wochen (30). Demnach ist es möglich, dass der Effekt der Diät zum Zeitpunkt der DAO Kontrolle nicht mehr nachweisbar war, wenn die angegebene Diäteinhaltung nicht fortgeführt wurde. Dieser Umstand würde die große Streubreite der DAO Werte, in den einzelnen Gruppen der Diäteinhaltung, erklären. Eine weitere Ursache könnte darin liegen, dass die Evaluierung der Diäteinhaltung einer subjektiven Einschätzung der Patientin/des Patienten entspricht und nicht die Realität wiedergibt.

### **Diät und DAO Verlauf**

Die Einhaltung einer Diät bedeutet immer eine Umstellung lang bestehender Ernährungsgewohnheiten und ist über eine längere Zeit oft schwierig einzuhalten. Der fehlende signifikante Anstieg bei Personen mit einem Zeitraum von über 18 Monaten, zwischen erster und zweiter DAO Messung, könnte demnach bedeuten, dass die Diät nicht mehr eingehalten wurde. Dagegen spricht das Ergebnis, dass die Genauigkeit einer Diäteinhaltung unabhängig vom Reevaluierungszeitraum war. Da wie zuvor angeführt der zeitliche Zusammenhang zwischen DAO Kontrollwert und Angabe zur Diäteinhaltung nicht gesichert ist, ist hier jedoch keine klare Aussage möglich.

Aus der Praxis zeigt sich, dass sich durch eine adäquate Ernährungstherapie mit Restriktion und schrittweiser Wiedereinführung verdächtiger Nahrungsmittel, die

Verträglichkeit von Histamin erhöhen lässt (6). Der höchste Anstieg der DAO nach 13 bis 18 Monaten könnte darauf hinweisen, dass sich der DAO Wert durch die histaminfreie Diät wieder auf einen adäquaten Wert stabilisiert hat.

Steinbrecher und Jarisch untersuchten den Nutzen einer histaminfreien Diät und den Verlauf der DAO bei Personen mit Kopfschmerzen. Nach einer vier bis sechswöchigen Diät kam es bei 30 von 35 Patientinnen/Patienten zu einer Beschwerdefreiheit bzw. deutlichen Verbesserung. Die DAO zeigte einen signifikanten Anstieg. Durch den sehr viel kürzeren Beobachtungszeitraum, ist anzunehmen, dass die Diät genau eingehalten wurde, eine Evaluierung der Diät erfolgte jedoch nicht (55).

Die Evaluierung der DAO nach längerer histaminfreier Diät wurde von Music et al. untersucht. Von 54 Patientinnen und Patienten mit stark erniedrigter DAO und vorrangig dermatologischen, respiratorischen und gastrointestinalen Symptomen wurde bei 20 die DAO nach 6 – 12 Monaten bestimmt. Alle zeigten ein klinisches Ansprechen auf die Diät bei signifikantem Anstieg der DAO (59).

In diesen beiden Studien zeigt sich der Einfluss einer histaminfreien Diät auf die DAO und der klinische Nutzen der Diät als Therapie. Die Hauptsymptomatik der untersuchten Personen war jedoch extraintestinal. In der Studie von Music fehlt die Kollektivbeschreibung der 20 Personen, deren DAO nach der Diät kontrolliert wurde. Alter, Geschlecht und Symptome sind nicht angeführt. Da in beiden Studien jeweils unterschiedliche Messmethoden der DAO Aktivität verwendet wurden, kann die Höhe des DAO Anstieges nicht mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.

Der Nutzen einer histaminfreien Diät und der Verlauf der DAO bei Patientinnen und Patienten mit GI Beschwerden wurde bislang nur an Kindern untersucht.

31 Kinder ( $\bar{x}$  = 8 Jahre 55% männlich) mit DAO unter 10U/ml<sup>sc</sup> und klinischem Verdacht einer HIT, wurden mit einer histaminfreien Diät therapiert. Nach 1 bis 3 Monaten kam es bei 16 von 31(51%) zu einer klinischen Besserung. Bei 7 dieser Kinder wurde eine DAO Kontrollmessung durchgeführt, bei allen kam es zu einem DAO Anstieg (72). Ein statistischer Test wurde zur Auswertung nicht benutzt, aus den Daten lässt sich ein durchschnittlicher Anstieg von 9,81 U/ml<sup>sc</sup> ablesen. Da Kinder bekanntlich keine kleinen Erwachsenen sind, lässt sich dieses Ergebnis nicht vergleichen, jedoch zeigt es, dass eine HIT bei GI Beschwerden, als

mögliche Ursache in Betracht gezogen werden sollte und ein Anstieg der DAO durch eine Diät erfolgen kann.

### **Kombinierte Nahrungsmittelunverträglichkeiten**

Speziell gastrointestinalen Beschwerden können eine Reihe anderer Ursachen zugrunde liegen. In der untersuchten Patientengruppe wurde neben dem Ausschluss organischer Ursachen, eine Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption und H.p Infektion als Differentialdiagnose abgeklärt.

Die gleichzeitige diätetische Behandlung von NMU führt zu einer starken Einschränkung der Lebensmittelauswahl. Um eine unnötige Restriktion zu verhindern, ist es sinnvoll mit einer Diät zu beginnen und nur bei bestehenden Symptomen, eine Erweiterung dieser Diät zu erwägen. Dieses Vorgehen wird durch Beobachtungen aus der Praxis gestützt. Reese berichtet, dass die alleinige Diät einer Kohlenhydratmalabsorption auch die Verträglichkeit von Histamin verbessern kann (7). Die Durchführung der Ernährungstherapie in der vorliegenden Studienpopulation, bei zusätzlicher NMU und/oder H.p Infektion, ist aus den vorhandenen Daten rückblickend nicht ersichtlich. Der fehlende DAO Anstieg bei H.p Infektion und Laktoseintoleranz könnte bedeuten, dass diese Patientinnen/Patienten erst zum Zeitpunkt der zweiten DAO Messung mit der Diät begonnen haben.

Der fehlende Anstieg könnte auch bedeuten, dass eine verminderte DAO Aktivität bei diesen Patientinnen/Patienten nicht die Ursache für ihre GI Beschwerden darstellt. Der Nutzen einer zusätzlichen histaminfreien Diät und einer DAO Messung als diagnostischer Hinweis auf eine HIT, wäre in diesen Fällen zu hinterfragen. Durch die niedrigen Fallzahlen und den fehlenden Unterschied zu Personen ohne zusätzliche NMU, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch beschränkt. Eine gesonderte Untersuchung mit einer kontrollierten, stufenweisen Ernährungstherapie wäre bei dieser Patientengruppe notwendig.

### **Symptomverlauf und DAO**

Wird eine histaminfreie Diät als Therapie angewendet, ist der entscheidende Faktor für PatientIn und Arzt/Ärztin eine Symptommfreiheit. Diese sollte ohne Einschränkung der Lebensqualität, bei adäquater Nährstoffzufuhr erreicht werden. Der Nutzen einer Diät im untersuchten Patientenkollektiv, im Sinne einer

Symptomfreiheit bzw. deutlichen Verbesserung, konnte bei 79% (50/63) gezeigt werden. Die Diäteinhaltung stimmt dabei mit den Angaben zu den Symptomen überein. Eine genaue Diät wurde am häufigsten bei Symptomfreiheit angegeben, hingegen hat keinE PatientIn mit bleibenden Symptomen eine genaue Diäteinhaltung angegeben.

Mit der Konstellation einer genauen Diäteinhaltung und klinischer Beschwerdefreiheit bzw. -verbesserung stimmt das Ergebnis überein, dass die DAO bei diesen Personen signifikant angestiegen ist. Bei bleibender Symptomatik hingegen ist der DAO Anstieg nicht signifikant. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen den Gruppen zeigt sich darin, dass ein DAO Anstieg keine zwingende Voraussetzung, für das klinische Ansprechen auf eine histaminfreie Diät, darstellt. 34 % der Diätresponder zeigen eine gleichbleibende oder abfallende DAO. Wie schon bei der Diätevaluierung ist auch hier die Methodik der Datenerfassung zu berücksichtigen. Die Symptome wurden durch subjektive Angaben der Patientinnen/Patienten erhoben, wobei keine gezielte Reevaluierung der Erstsymptome erfolgte. Dadurch ist die Entwicklung der primären Symptome unter histaminfreier Diät unklar. Die Symptomangaben entsprechen einer subjektiven Gesamteinschätzung der Patientin/ des Patienten ohne gesicherten zeitlichen Zusammenhang zum DAO Kontrollwert, Unstimmigkeiten könnten dadurch erklärt werden.

Der Grund könnte aber auch darin liegen, dass der pathophysiologische Mechanismus der HIT in diesen Fällen nicht auf eine verminderte DAO zurückzuführen ist.

### **Pathophysiologie der HIT**

Grunderkrankungen die in Verbindung mit dem Histaminstoffwechsel stehen sind in der untersuchten Patientengruppe nur bei einer Person vorhanden (atopische Dermatitis) und können als Ursachen ausgeschlossen werden. Eine direkte Wirkung von Histamin über Histaminrezeptoren im Darm wäre speziell bei GI Symptomen vorstellbar. Bei Personen mit klinischer HIT und GI Symptomen konnte in einer verblindeten Provokation mit 75 mg Histamin bei sieben von zehn, Symptome provoziert werden (47). Mit derselben Histamindosis kam es bei fünf von zehn gesunden Frauen zu Symptomen, wobei vier von fünf mit GI Symptomen reagierten (48). Da in beiden Studien kein Anstieg des Plasmahistaminspiegels zu

beobachten war, schlussfolgern beide Autoren, dass eine direkte Wirkung von Histamin über H1 Rezeptoren des Magen-Darm Traktes, einen möglichen Mechanismus darstellen könnte (47,48). In dieser Konstellation wären normale DAO Werte und Plasmahistaminspiegel zu erwarten.

Anhand der zuvor erwähnten Studien ist ebenso ersichtlich, dass eine Provokation, der Goldstandard in der Diagnostik von NMU, bei einer HIT zu Unsicherheiten führt. Die definierte Menge von 75mg Histamin konnte sowohl bei Gesunden, als auch bei Personen mit klinischer HIT, Symptome auslösen. Weitere Unklarheiten traten in einer Studie auf in der versucht wurde Symptome von histaminintoleranten Patientinnen/Patienten zu reproduzieren. Nach einer offenen Provokation mit 75 mg Histamin wurden die auftretenden Symptome dokumentiert. Die anschließende verblindete placebokontrollierte Provokation, konnte diese Symptome nicht reproduzieren, 64% (25/39) reagierten auf das Placebo (68). Die Autoren stellen die Überlegung an, dass in diesen Fällen psychosomatische Faktoren eine Rolle spielen und bei diesen Patientinnen/Patienten keine HIT vorlag, obwohl sie in der offenen Provokation reagierten (68). Anzumerken ist, dass in der angeführten Provokationsstudie Pfefferminztee als Placebo diente. Der Gehalt an Salicylaten könnte ebenfalls für Intoleranzreaktionen verantwortlich sein (47,53,73).

### **Histamin oder food chemicals?**

In der angloamerikanischen Literatur werden Salicylate zusammen mit Histamin und biogenen Aminen, Glutamat, und Konservierungsstoffen (Sorbinsäure Benzoessäure..) unter dem Überbegriff der „food chemicals“, als möglicher Auslöser von GI Beschwerden diskutiert (73,74). Viele dieser food chemicals führen über Bindung an spezifischen Rezeptoren (Chemosensoren), zu einer Stimulation afferenter Nervenfasern und Enteroendokriner Zellen (75–77). Dies ist unter physiologischen Bedingungen ein wichtiger Mechanismus über den der Magen-Darm Trakt seine Motilität und Sekretion an vorherrschende Bedingungen anpassen kann, um eine optimale Verdauung zu ermöglichen.

Eine verstärkte Stimulation oder veränderte Expression dieser Chemosensoren, könnte GI Funktionen negativ beeinflussen und so einen möglichen Ansatz für die Pathogenese funktioneller GI Erkrankungen durch food chemicals darstellen (78).

Entsprechende Diäten zur Reduktion von food chemicals werden zwar in der Praxis verwendet (79), die Evidenz durch placebokontrollierte Studien, die einzelne Substanzen als Auslöser identifizieren, ist jedoch nicht gegeben (53). Der Begriff der food chemicals vereint die in der deutschen Literatur verwendeten Begriffe der HIT und Pseudoallergie. Erfahrungen aus der Praxis stützen diese Klassifizierung (65). In der Ernährungstherapie von HIT Patientinnen/Patienten sollten individuell, außer Histamin auch andere biogene Amine, Glutamat oder Konservierungsstoffe, als möglicher Auslöser bedacht werden (65). Da durch eine histaminfreie Diät auch andere food chemicals reduziert werden, bleibt auch bei Besserung auf eine histaminfreie Diät unklar, ob Histamin alleine für die Symptome verantwortlich ist.

### **Wechselwirkung Darm - Ernährung**

Der Gastrointestinal Trakt mit seinem Mikrobiom, steht in ständiger Wechselwirkung mit der aufgenommenen Nahrung und passt seine Funktion den vorherrschenden Bedingungen an (75). Unsere Ernährung beeinflusst zelluläre Funktionen sowie die Durchlässigkeit des Darmepithels, wie auch die Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms (80–82). Diese Faktoren werden zunehmend mit der Entstehung metabolischer (Diabetes Typ 2, Adipositas, NAFLD) und gastrointestinaler Erkrankungen (Reizdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen) in Zusammenhang gebracht (81). Die Wirkung einer histaminfreien Diät als Therapie von GI Symptomen, könnte vielmehr auch durch Veränderung dieser Faktoren, als auf Histamin alleine, zurückzuführen sein. Der Placeboeffekt einer Diät und Ernährungsberatung als Therapie sollte ebenso bedacht werden (53).

Ein unterschiedlicher zugrundeliegender Mechanismus für die GI Beschwerden der Patientinnen/Patienten, könnte auch eine Erklärung für den beobachteten Unterschied des DAO Anstieges, je nach Altersgruppe darstellen.

### **Alter und DAO**

In der Literatur wird der/die typische HIT PatientIn als weiblich und im mittleren Lebensalter (40 +/- 5 Jahre) angegeben. Je nach Studie sind 66 – 80% weiblich (59,61), dies stimmt mit den vorliegenden Daten von 66% überein. Entsprechend der in der Literatur bevorzugt angegebenen Altersgruppe, ist in den

vorliegenden Daten in der Gruppe von 35 -50 Jahren, der höchste DAO Anstieg zu erkennen. Der Unterschied zur jüngsten Altersgruppe, die keinen signifikanten DAO Anstieg zeigt, ist signifikant. Diäteinhaltung, Reevaluierungszeitraum, zusätzliche NMU und/oder H.p Infektion als Einflüsse auf den DAO Anstieg, sind in allen Altersgruppen gleich verteilt. Da beide Altersgruppen klinisch auf die Diät ansprechen, ist diese Beobachtung am ehesten auf eine unterschiedliche Pathophysiologie zurückzuführen. In der Altersgruppe von 35-50 Jahren deutet der hohe DAO Anstieg darauf hin, dass in dieser Altersgruppe der typische Mechanismus eines DAO Mangels, die Ursache einer HIT darstellt. In der jüngeren Altersgruppe könnten wie zuvor erläutert, die direkte Wirkung über Histaminrezeptoren oder aber andere food chemicals für die Symptome verantwortlich sein.

## 5 Fazit

Die Histaminintoleranz als eigenständiges Krankheitsbild zu betrachten, führt zu Unklarheiten. Bewiesen ist, dass eine induzierte Hemmung der DAO zu erhöhten Plasmahistaminspiegeln führt und dadurch entsprechende Symptome ausgelöst werden (25,29). Studien die versuchten bei Patientinnen/Patienten mit typischen Symptomen einer HIT diesen Pathomechanismus nachzuweisen, kamen jedoch auf keine klaren Ergebnisse (47). Die mangelnde Reproduzierbarkeit der Symptome sowie positive Reaktionen auf Plazebo führen zu weiteren Unklarheiten (68).

In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese, dass bei Patientinnen und Patienten mit GI Symptomen und verminderter DAO die genaue Einhaltung einer histaminfreien Diät zu einem DAO Anstieg, bei gleichzeitiger Symptombefreiheit bzw. -verbesserung führt, bestätigt werden. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen den einzelnen betrachteten Gruppen kann durch methodische Mängel der Datenerfassung (subjektive Diät/-Symptomevaluierung, zeitlicher Zusammenhang zu DAO Kontrollwerten) geringe Fallzahlen und mögliche unterschiedliche Pathomechanismen einer HIT erklärt werden.

Unklar bleibt, ob aus dem beobachteten statistisch signifikanten DAO Anstieg der Rückschluss erlaubt ist, dass eine verminderte DAO die Ursache einer

Histaminintoleranz bei GI Beschwerden, ist. Nach Recherche der vorhandenen Studien scheint der Pathomechanismus einer klinisch beobachteten HIT, in vielen Fällen nicht in einer verminderten DAO Aktivität zu liegen. Der Nutzen einer Bestimmung der DAO Aktivität, wäre in diesen Fällen fraglich. Der Anstieg der DAO unter histaminfreier Diät könnte lediglich ein Marker für eine Umstellung der Ernährung sein, ohne dass die DAO die Ursache für die Symptome ist.

Komplexere Mechanismen einer HIT wie veränderte Histaminrezeptoren oder eine gestörte Darmbarriere, sowie Veränderungen des Darmmikrobioms und eine Intoleranz gegenüber anderer food chemicals, sind als Auslöser einer klinischen Histaminunverträglichkeit bei GI Symptomen möglich. Um Patientinnen und Patienten unnötige Restriktionen zu ersparen sollte immer auf eine individuelle Beratung Wert gelegt werden und von einer pauschalen Restriktion von histaminhaltigen Nahrungsmitteln Abstand genommen werden. Da sich die Verträglichkeit histaminhaltiger Nahrungsmittel durch eine Diät wieder verbessern kann sollte eine fortlaufende Kontrolle des Nutzens der Diät erfolgen.

Der Einfluss einer Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption und H.p. Infektion auf die DAO Werte kann in dieser Arbeit, durch mangelnde Information über die Ernährungstherapie in diesen Patientengruppen sowie der geringen Fallzahl, nicht beantwortet werden. Bei zusätzlichen NMU und/oder einer H.p Infektion sollte auf eine stufenweise Behandlung der Erkrankungen geachtet werden, um die Ernährung nicht unnötigerweise einzuschränken.

### **Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Nutzen einer histaminfreien Diät bei Patientinnen/Patienten mit verminderter DAO gezeigt. Ein nächster Schritt wäre zu untersuchen ob eine histaminfreie Diät auch bei GI Symptomen ohne verminderte DAO einen Nutzen hat. In folgenden Untersuchungen sollte auf eine gezielte Symptomerhebung und Reevaluierung der angegebenen Erstsymptome geachtet werden. Um eine genaue Diäteeinhaltung zu gewährleisten, sollte die Diät zeitlich beschränkt werden und ein Kontrolltermin mit der Patientin/ dem Patienten vereinbart werden.

Der in der Arbeit beobachtete fehlende DAO Anstieg bei Laktoseintoleranz und H.p Infektion, kann einen Anstoß für folgende Untersuchungen bieten.

Abschließend ist es mir ein Anliegen auf die gegenwärtige Bedeutung von Ernährung in der Gesellschaft mit ihren Auswirkungen hinzuweisen.

In entwickelten Ländern hat sich die Bedeutung der Nahrung von, zum Leben notwendigem Energielieferanten, hin zu einem Ausdruck einer individuellen Lebensweise entwickelt. Ernährung ist ein Unterhaltungs- und Genussfaktor geworden. Kommerziell vermarktete Selbsttests auf NMU, darunter auch eine DAO Bestimmung zum Nachweis einer HIT, versprechen den Kunden eine „Optimierung ihrer Ernährung“ zu mehr Wohlbefinden und Steigerung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit (83).

Eine alleinige DAO Bestimmung, ohne fachliche Betreuung und Beratung durch geschulte Ärztinnen/Ärzte oder Ernährungsfachkräfte, birgt für Patientinnen/Patienten jedoch die Gefahr einer unnötigen Restriktion ihrer Ernährung. Speziell die unspezifischen Symptome der HIT führen dazu, dass eine Vielzahl von Betroffenen sich mit ihren Symptomen im Krankheitsbild der HIT wiederfinden.

Aufgabe der Ärzteschaft und Ernährungsfachkräfte ist es die zunehmende Bedeutung von Ernährung auf Gesundheit und Wohlbefinden in der Gesellschaft wahrzunehmen. Weitere Forschungsarbeit, wie Nahrungsmittel in ihrer Komplexität gastrointestinale Funktionen und Beschwerden beeinflussen können sind notwendig, um Patientinnen und Patienten eine kompetente Betreuung im Umgang mit NMU bieten zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–90.
2. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*. 1991 Apr;100(4):998–1005.
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185–96.
4. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AEJ. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(3):233–40;
5. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273–81.
6. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, et al. Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. *Allergo J*. 2012;21(1):22–30.
7. Reese I. Debating histamine intolerance: are adverse reactions to histamine-containing foods fact or fiction? *Hautarzt*. 2014 Jun;65(6):559–66.
8. Micallef S, Stark H, Sasse A. Polymorphisms and genetic linkage of histamine receptors. *Life Sci*. Elsevier Inc.; 2013;93(15):487–94.
9. Bodmer S, Imark C, Kneubuhl M. Biogenic amines in foods: histamine and food processing. *Inflamm Res*. 1999;48(6):296–300.
10. Lerke P a, Werner SB, Taylor SL, Guthertz LS. Scombroid poisoning. Report of an outbreak. *West J Med*. 1978;129(Section 2502):381–6.
11. Sumner SS, Speckhard MW, Somers EB, Taylor SL. Isolation of histamine-producing *Lactobacillus buchneri* from Swiss cheese implicated in a food poisoning outbreak. *Appl Environ Microbiol*. 1985;50(4):1094–6.
12. EFSA Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J*. 2011;9(10):1–93.
13. Parente E, Martuscelli M, Gardini F, Grieco S, Crudele MA, Suzzi G. Evolution of microbial populations and biogenic amine production in dry sausages produced in Southern Italy. *J Appl Microbiol*. 2001;90(6):882–91.

14. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med.* 1991;324(11):716–20.
15. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol.* 2000;58(1-2):1–37.
16. Rauscher-Gabernig E, Grossgut R, Bauer F, Paulsen P. Assessment of alimentary histamine exposure of consumers in Austria and development of tolerable levels in typical foods. *Food Control.* 2009;20(4):423–9.
17. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JNG, Kluin-Nelemans JC, Dubois a EJ. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med.* 2005;63(7):244–9.
18. McGrath AP, Hilmer KM, Collyer CA, Shepard EM, Elmore BO, Brown DE, et al. Structure and inhibition of human diamine oxidase. *Biochemistry.* 2009 Oct 20;48(41):9810–22.
19. Klocker J, Mätzler S a, Huetz G-N, Drasche A, Kolbitsch C, Schwelberger HG. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res.* 2005;54 Suppl 1:S54–7.
20. Schwelberger HG, Hittmair a, Kohlwein SD. Analysis of tissue and subcellular localization of mammalian diamine oxidase by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Inflamm Res.* 1998;47 Suppl 1:S60–1.
21. Metabolism of histamine - schwelberger.pdf [Internet]. Available from: <http://www.ehrs.org.uk/schwelberger.pdf> (last access: 27.8.2016)
22. Schwelberger HG. Histamine intolerance: Overestimated or underestimated? *Inflamm Res.* 2009;58(SUPPL. 1):58–9.
23. Aschenbach JR, Ahrens F, Garz B, Gabel G. Paracellular tightness and catabolism restrict histamine permeation in the proximal colon of pigs. *Pflugers Arch.* 2002;445(1):115–22.
24. Ogasawara M, Yamauchi K, Satoh Y-I, Yamaji R, Inui K, Jonker JW, et al. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: organic cation transporters as a histamine transporter and histamine metabolism. *J Pharmacol Sci.* 2006;101(1):24–30.

25. Sattler J, Hafner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions*. 1988 Apr;23(3-4):361–5.
26. Wollin a, Wang X, Tso P. Nutrients regulate diamine oxidase release from intestinal mucosa. *Am J Physiol*. 1998;275(4):R969–75.
27. Aschenbach JR, Honscha KU, von Vietinghoff V, Gäbel G. Bioelimination of histamine in epithelia of the porcine proximal colon of pigs. *Inflamm Res*. 2009;58(5):269–76.
28. Kuefner MA, Schwelberger HG, Weidenhiller M, Hahn EG, Raithel M. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy. *Inflamm Res*. 2004;53 Suppl 1:S31–2.
29. Sattler J, Lorenz W, Kubo K, Schmal A, Sauer S, Lüben L. Food-induced histaminosis under diamine oxidase (DAO) blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents Actions*. 1989 Apr;27(1-2):212–4.
30. Jarisch R. Histaminintoleranz - Histamin und Seekrankheit. Stuttgart, Germany Georg Thieme Verlag KG. 2013. p. 9.
31. Weidenhiller M, Layritz C, Hagel AF, Kuefner M, Zopf Y, Raithel M. Histamine intolerance syndrome (HIS): plethora of physiological, pathophysiological and toxic mechanisms and their differentiation. *Z Gastroenterol*. 2012;50(12):1302–9.
32. Schwelberger HG. Histamine intolerance: A metabolic disease? *Inflamm Res*. 2010;59(SUPPL. 2):219–21.
33. Maintz L, Yu C-F, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 2011;66(7):893–902.
34. Kuefner MA, Schwelberger HG, Hahn EG, Raithel M. Decreased histamine catabolism in the colonic mucosa of patients with colonic adenoma. *Dig Dis Sci*. 2008;53(2):436–42.

35. Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, Röher HD, Zoedler T, Sitter H, et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions*. 1990 Apr;30(1-2):267–70.
36. Zimatkin Sergey et al. Alcohol histamine interactions. *Alcohol and Alcoholism*. 1999. p. 141–7.
37. Kanny G, Gerbaux V, Olszewski A, Frémont S, Empereur F, Nabet F, et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):375–8.
38. Ehlers I, Hipler U-C, Zuberbier T, Worm M. Ethanol as a cause of hypersensitivity reactions to alcoholic beverages. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(8):1231–5.
39. Shimoda T, Kohno S, Takao a, Fujiwara C, Matsuse H, Sakai H, et al. Investigation of the mechanism of alcohol-induced bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(1 Pt 1):74–84.
40. Linneberg A, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Jørgensen T, Fenger M, Hansen T, et al. Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):123–30.
41. Cho HJ, Cho SI, Kim HO, Park CW, Lee CH. Lack of association of plasma histamine with diamine oxidase in chronic idiopathic urticaria. *Ann Dermatol*. 2013;25(2):189–95.
42. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(2):155–8.
43. Worm M, Fiedler EM, Dölle S, Schink T, Hemmer W, Jarisch R, et al. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):52–6.
44. Buhner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy*. 2004;59(10):1118–23.
45. Aschenbach JR, Schwelberger HG, Ahrens F, Fürll B, Gäbel G. Histamine inactivation in the colon of pigs in relationship to abundance of catabolic enzymes. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(6):712–9.

46. Maintz L, Benfadal S, Allam J-P, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1106–12.
47. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithel M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res.* 2008;57(S1):73–4.
48. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25:305–11.
49. Reese I. Pseudoallergische Reaktionen. *Ernährung - Wiss und Prax.* 2008;2(1):16–21.
50. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–6.
51. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois a. EJ, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(5):1008–25.
52. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J. World Allergy Organization Journal;* 2015;8(1):36.
53. Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clin Transl Allergy. BioMed Central;* 2015;5:1–11.
54. Böttcher, I.; Klimek L. Das Histaminintoleranzsyndrom. *HNO.* 2008;56:776--83.
55. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamine and headache. *Allergologie.* 2005;28(3):85–91.
56. Maintz L, Bieber T, Novak N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. *Dtsch Arztebl.* 2006;103(51–52):A 3477–83.
57. Schnedl W. Histaminintoleranz. *Arzt&Praxis.* 2015;69:16–8.
58. Zopf Y, Baenkler H-W, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(21):359–70.

59. Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamič K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(9-10):239–43.
60. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy.* 1993 Dec;23(12):982–5.
61. Töndury B, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Seifert B, Ballmer-Weber BK. Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die Bestimmung der Diaminoxidase Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis? *Allergologie.* 2008;8:350–6.
62. Kofler H, Aberer W, Deibl M, Hawranek T, Klein G, Reider N, et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: Not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie.* 2009;32(3):105–9.
63. Schnoor HS, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK, Jensen BM. Diamine oxidase determination in serum. *Allergo J.* 2013;22(2):108–11.
64. Jarisch R. Histamin-Intoleranz. *Aktuelle Derm.* 2012 Dec 16;38(05):159–66.
65. Kamp A. Ernährungstherapie der Histaminintoleranz. *Ernährung und Medizin.* 2009;24(2):78–81.
66. Spiesz K. Histaminintoleranz der Kopf brummt, die Nase rinnt. *J für Ernährungsmedizin.* 2011;13(4):20–3.
67. Kamp A. Ernährungstherapie der Histaminintoleranz. *Ernährung im Fokus.* 2010;5:226–9.
68. Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R, 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 Jan;123(1-2):15–20.
69. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated With More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):634–41.
70. Thomas A, Quigley EMM. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):166–71.

71. Mayer I, Missbichler A, Wantke F, Focke M, Reichl H, Winter M, et al. Optimierter Radioextraktionsassay zur quantitativen Bestimmung der Aktivität von Diaminoxidase (DAO) in humanem Serum und Plasma. *Allergologie*. 2005 Jan 1;28(01):1–8.
72. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnel J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child*. 2013 Oct 1;98(10):832–3.
73. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):261–8.
74. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food Components and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2015;148(6):1158–74.
75. Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):698–706.
76. Depoortere I. Taste receptors of the gut : emerging roles in health and disease. *Gut*. 2014;63:179–90.
77. Boesmans W, Owsianik G, Tack J, Voets T, Vanden Berghe P. TRP channels in neurogastroenterology: Opportunities for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol*. 2011;162(1):18–37.
78. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):657--66;
79. Swain A Soutter V Loblay R. RPAH Elimination Diet Handbook. Sydney, Australia: Allergy Unit Royal Prince Alfred Hospital. 2009.
80. Kaji I, Karaki S, Kuwahara A. Chemosense for Luminal Environment in the Large Intestine. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(12):1691–8.
81. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):189.
82. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. NIH Public Access; 2014 Jan 23;505(7484):559–63.
83. KIWENO GmbH. Kiweno [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 25]. Available from: [www.kiweno.at](http://www.kiweno.at)

## Anhang – Fragebogen

### Evaluierung der Histaminintoleranz nach ca. 1 Jahr

Datum:

Patient :

geb.:

Beschreibung der Einhaltung einer histaminreduzierten Diät:

Ich habe die Diät eingehalten:

bitte ankreuzen

Sehr genau, jeden Tag	
Gelegentlich, 1- 3x pro Woche	
Selten	
Gar keine Diät eingehalten	

Welche Beschwerden bestehen noch?