



HISTAMININTOLERANZ

NACHWEIS DER HISTAMININTOLERANZ MITTELS DIAMINOXIDASE - BESTIMMUNG

KURZRECHERCHE

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Für den Inhalt verantwortlich: *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
A-1031 Wien, Kundmanngasse 21, Tel. +43.171132-3616,
e-mail: ewg@hvb.sozvers.at*

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Fragestellung.....	4
3	Kurzbericht	5
4	Histamin	6
5	Enterale Histaminose, Histaminintoleranz.....	7
6	Diaminoxidase (DAO).....	8
7	Critical appraisal	10
7.1	Studien aus der beigelegten Referenzliste nach Publikationsjahr	10
7.1.1	Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food induced histaminosis an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO); Agents and Actions 1988; 23:361-365.....	10
7.1.2	Sattler J, Lorenz W, K. Kubo, A. Schmal, S. Sauer, L. Lüben. Food induced histaminosis under diamine oxidase blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. Agents and Actions, 1989; 27: 212-214	10
7.1.3	Pollock I., Murdoch R.D., Lessof M.H., Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. Agents and Actions, 1991; 32 :359-365	11
7.1.4	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;23:982-985	12
7.1.5	Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for Food Intolerance. Allergy Proceedings 1994; 15:27-32	12
7.1.6	Sessa A, Desiderio MA, Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. Agents and Actions 1994; 43: 69-77	13
7.1.7	Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. Histamine in wine. Case report. Int.Arch Allergy Immunol 1996;110:397-400	13
7.1.8	Götz M., Wantke F., Focke M., Wolf-Abdolvahab S., Jarisch R.	

	Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. Allergologie 1996;91:394-398	14
7.1.9	Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. Int. Arch Allergy Immunolog 1996; 110:7-12 Review.....	15
7.1.10	Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: A critical approach to routine diamine oxidase assessment. Inflamm.res 1998;47:396-400	16
7.1.11	Wantke F, Hemmer W, Focke M. Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. The red wine maximization test: Drinking histamine rich wine induces a transient increase in plasma diamine oxidase activity in healthy volunteers. Inflamm.res.1999;48:169-170.....	17
8	Literatursuche	19
8.1	Suchstrategie.....	19
9	Zusammenfassung.....	23
9.1	Der Stellenwert von Histamin bei der Histaminintoleranz	23
9.2	Der Stellenwert der Diaminoxidase bei der Histaminintoleranz	24
9.3	Der Stellenwert von Diät und Vit. B6 Substitution bei der Histaminintoleranz	25
10	Referenzen.....	26

2 Fragestellung

Es soll die Frage beantwortet werden, ob es sich bei der Bestimmung der Diaminoxidase DAO (und zusätzlicher Vitamin B6 und Histaminspiegel Bestimmung) zum Nachweis einer Histaminintoleranz um eine medizinisch sinnvolle diagnostische Methode handelt und ob der Test evidenzbasiert ist.

Eine Literaturliste mit 19 Referenzen, sowie eine technische Beschreibung der Firma Sciotec Diagnostic Technologies des Radioextraktionsassays (REA) zur quantitativen Bestimmung der DAO- Aktivität in Serum und Plasma stehen als Unterlagen zur Verfügung.

3 Kurzbericht

In den englischsprachigen Datenbanken finden sich keine Studien zu Histaminintoleranz und der Bestimmung der Diaminoxidase (DAO), die Studien der übersendeten Referenzliste sind Grundlage der Kurzrecherche. Allerdings ist ein Bias durch fehlende Literatur nicht auszuschließen.

Histamin spielt eine kausale Rolle bei dem Krankheitskonzept der „luminal histamine induced histaminosis“.^{1,2} Das Krankheitsbild der Histaminintoleranz wird folgendermaßen definiert³: Intoleranz gegenüber Rotwein und das Vorliegen allergieähnlicher Symptome nach histaminreicher Nahrung. Symptome der Intoleranz auf ein bestimmtes Nahrungsmittel treten nicht regelhaft auf, da der Histamingehalt in der Nahrung stark variieren kann⁴, aber Symptome sind reproduzierbar, hervorgerufen durch Diätfehler und bestätigt durch anamnestische Angaben.

Der von Götz et. al.⁵ angegebene cut off level des Histamins im Serum liegt bei 0.2ng/ml, er ist international nicht einheitlich, in 2 (deutschen) Labors^{6,7} werden höhere Normwerte, 0.3 bis 1 ng/ml, bzw. 1 ng/ml angegeben.

Bisher fehlt bisher ein objektiver Parameter für das Krankheitsbild der Histaminintoleranz.⁸ Die Bestimmung des Histaminspiegels macht keine Unterscheidung von Patienten, die Beschwerden im Sinne einer Histaminintoleranz angeben, möglich.⁹

Eine Intoleranz gegenüber histaminhaltigen Nahrungsmitteln oder Wein beruht vermutlich auf einem intestinalen DAO Mangel als Ursache,^{10,11} mit ungenügender Katabolisierung des Histamins.

Ein DAO Wert von 0.07nKat/l und darüber wird von Götz et al.¹² als cut off level angegeben. Tufvesson und Tryding¹³ ermittelten einen Durchschnittswert der Serum Diaminoxidase von 0.065nKat/l (3,9mU/l), von Wantke et al.¹⁴ wird ein mittlerer Wert der Diaminoxidase von 0.04nKat/l angegeben.

Es finden sich sehr starke interindividuelle Schwankungen des Diaminoxidasespiegels, bis um den Faktor 10. Deshalb ist eine schlüssige Interpretation von Diaminoxidasespiegel im Serum bei Patienten mit einer anamnestischen Histaminintoleranz schwierig.¹⁵

Ein objektiver Parameter zur Diagnose einer Histaminintoleranz fehlt, derzeit steht keine Bestimmung der funktionellen intestinalen Enzymaktivität der DAO zur Diagnostik in der Routine bei histaminintoleranten Patienten zur Verfügung. Die Bestimmung von Diaminoxidase im Serum liefert unzureichende Information um eine Histaminintoleranz zu diagnostizieren.¹⁶

Autorin: Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH

4 Histamin

Histamin gehört zu der Gruppe von Eiweisssubstanzen, die unter dem Begriff "biogene Amine" bekannt ist. Chemisch ist Histamin ein *2-(4-imidazolyl)ethylamin* und hat die Formel $C_5H_9N_3$. Biogene Amine werden, entsprechend ihres chemischen Aussehens, in ringförmige (Histamin, Phenylethylamin, Tyramin, Serotonin) und kettenförmige (Cadaverin, Putrescin, Spermidin und Spermin) Polyamine unterteilt.

Der Wirkmechanismus von Histamin erfolgt über 3 Rezeptoren H1, H2, H3. Histamin reguliert die Magensäureproduktion und fungiert als Neurotransmitter im Gehirn. Histamin ist der Mediator der Typ I Sofortreaktion (Immediate hypersensitivity) nach der Gell und Coombs Klassifikation bei allergischen Erkrankungen, wie Rhinitis allergica und Asthma bronchiale, Anaphylaxie und Urticaria.

Beim Menschen wird Histamin vor allem in den sekretorischen Granula der Gewebsmastzellen gespeichert, die sich besonders in Haut, Bronchialmukosa und Intestinalmukosa befinden, sowie in den Blutbasophilen. Biogene Amine sind auch bei Reifungsvorgängen in Lebensmitteln beteiligt, Cadaverin und Putrescin sind Indikatoren für Fäulnis, die durch mikrobielle Abbauvorgänge entstehen.

Histamin entsteht durch Decarboxylierung aus Histidin, Hauptabbauwege verlaufen über eine Methylierung durch das Enzym N-Methyltransferase und über eine oxidative Deaminierung durch die Aktivität der Diaminoxidase.

5 Enterale Histaminose, Histaminintoleranz

Die wichtigsten Publikationen zu dem Thema sind aus dem deutschsprachigen Raum, einerseits von der Universität Marburg, andererseits von der Arbeitsgruppe Jarisch, Götz, Wantke et al. (beigelegte Literatur/ Referenzliste).

Von Sattler¹⁷ wurde 1989 ein Krankheitskonzept der „food induced or enteral histaminosis“ eingeführt, das durch große Mengen an intestinalem Histamin, entweder aus der Nahrung oder nach einer gastrointestinalen Blutung, bei gleichzeitig bestehender DAO Blockade charakterisiert ist.

Das Krankheitsbild der „Histaminintoleranz“, charakterisiert durch einen negativen skin-prick Test und negativem spezifischem Immunglobulin E, wird von Wantke, Götz und Jarisch folgendermaßen definiert.¹⁸ Intoleranz gegenüber Rotwein und das Vorliegen allergieähnlicher Symptome nach histaminreicher Nahrung. Symptome der Intoleranz auf ein bestimmtes Nahrungsmittel treten nicht immer auf, da der Histamingehalt stark variieren kann,¹⁹ aber Symptome sind reproduzierbar, hervorgerufen durch Diätfehler und bestätigt durch anamnestische Angaben.

Normalerweise führt Histamin in der Nahrung zu keinen Symptomen, Histamin wird im Gastrointestinaltrakt abgebaut und gelangt nicht in den Kreislauf. Die Beobachtung, dass nicht alle Menschen nach einer bestimmten Menge Histamin Reaktionen zeigen, unterstützt die Vermutung, dass zusätzliche Faktoren notwendig sind, wie Medikamente,²⁰ andere Amine in der Nahrung, Alkohol, gastrointestinale Erkrankungen, die eine Diaminoxidase Blockade bewirken, um die Histaminwirkung zu potenzieren.

Die Symptome im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme,²¹ die im Rahmen einer Histaminunverträglichkeit auftreten können, sind Juckreiz, Flush, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit sowie Asthma oder Atemnot.

Die beschriebenen Symptome ähneln den Symptomen allergischer Reaktionen, durch Histamin ausgelöste Lebensmittel-Unverträglichkeiten unterscheiden sich von einer „echten“ Allergie dadurch, dass sie routinemäßig weder im Blut- noch im Hauttest nachzuweisen sind. Histaminreiche Lebensmittel sind bestimmte Käse- und Wurstarten, Sauerkraut, Spinat, Tomaten, Rotwein, Weißwein, Sekt, Bier, und Fische, wie Thunfisch, Sardinen, Sardellen, Makrelen; der Genuss solchen Fischfleisches kann unter bestimmten Umständen zu der als Scombroid -Vergiftung²² bezeichneten Erkrankung führen.

6 Diaminoxidase (DAO)

Die wichtigsten Fakten über Diaminoxidase sind den Publikationen aus der beigelegten Referenzliste entnommen, vor allem der Publikation von Sessa et.al.²³

Diaminoxidase ist ein kupferhältiges Enzym, das die oxidative Deamination (*removal of an amino group (-NH₂) from a compound*) von Diaminen mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, einigen Diamin - Derivaten und Histamin katalysiert.

DAO kommt in verschiedenen Geweben vieler Tierarten und beim Menschen vor und ist ungleich verteilt. Im Darm des Menschen und der Ratte, insbesondere im Dünndarm, findet die hauptsächliche Produktion von DAO statt,²⁴ im Dünndarm und in der Plazenta ist die Aktivität von DAO am höchsten. Das Enzym wird kontinuierlich von der Darmschleimhaut über die Lymphe in den Blutstrom transportiert, eine basale DAO Aktivität ist demnach in Lymphe und Blut vorhanden und messbar.²⁵

24 bis 48 stündiges Fasten kann die DAO Aktivität im Ileum²⁶ erhöhen oder die DAO Aktivität im Ileum nicht²⁷ beeinflussen, längerdauerndes Fasten reduziert sie, allerdings nur bei Ratten.²⁸

Eine intestinale Ischämie führt zu einer Histamin Ausschüttung und zu DAO Erniedrigung.²⁹ Ein Merkmal von intestinaler DAO bei einigen Säugetierarten und auch beim Menschen ist ihre Freisetzung aus Bindungsstellen intestinaler Gefäße in den Kreislauf nach Heparin-gabe.³⁰ Die Bestimmung von Plasma DAO nach Heparin-gabe dürfte daher Rückschlüsse auf die morphologische und funktionelle Integrität der Dünndarmschleimhaut erlauben,³¹ sowie eine Quantifizierung der Enterozyten bei Patienten mit verschiedenen Darm-pathologien, die mit einer Erniedrigung der Enterozyten einhergehen, wie Zöliakie, Morbus Crohn, intestinale Lymphome und Schleimhautatrophie.³² Im aktiven Krankheitsstadium von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wird eine Abnahme der DAO Aktivität und eine Erhöhung der Histaminausschüttung im Darm beobachtet.³³

Physiologische und pathologische Vorgänge, die die DAO Aktivität im Darm beeinflussen, beeinflussen auch die Enzym Aktivität im Plasma.

Die DAO Aktivität ist bei Säugetieren in Darm und Plazenta im Vergleich zu anderen Geweben unverhältnismäßig hoch und steht in Beziehung zu der Rolle des Enzyms als physiologische Barriere gegen Amine. Plazentare DAO ist verantwortlich für die erhöhten Werte der Plasmaenzymaktivität während der Schwangerschaft,³⁴ als Schutz gegen biogene Amine, wie Histamin, Cadaverin und Putrescin, die in großen Mengen von fötalen und embryonalen Geweben gebildet werden,³⁵ die sowohl für Fötus aber auch Mutter gefährlich wären.

Im Gastrointestinaltrakt stellt die DAO Aktivität einen anderen Schutzmechanismus dar, da neben Histamin, toxische Amine bakteriellen Ursprungs oder Amine aus der Nahrung abgebaut werden. Bei Verminderung der DAO Aktivität unter bestimmten Bedingungen kann die Absorption von solchen nicht metabolisierten Aminen zu schädigenden Effekten an verschiedenen Geweben führen.³⁶

Die DAO Aktivität im Rattendarm ist 10mal so hoch wie die der Histamin-N-Methyltransferase (HMT),³⁷ HMT baut Histamin zu N-Methylhistamin ab, N-Methylhistamin ist ein Inhibitor von HMT³⁸ und ein Substrat für DAO,³⁹ damit dürfte die intestinale DAO eine zentrale Rolle im Histaminabbau auch beim Menschen spielen. Eine Hemmung der DAO durch Aminoguanidin,⁴⁰ einem potenten Inhibitor dieses Enzyms, oder durch andere Medikamente wie Chloroquin, Dihydralazin und Cycloserin⁴¹ dürfte für die Resorption von Histamin, das in bestimmten Nahrungsmitteln in höherer Konzentration vorkommt, wie in Fisch, Käse und Wein, vom intestinalen Lumen in den Kreislauf bestimmend sein. DAO wird durch Aminoguanidin und Isoniazid gehemmt.⁴² Auch Alkohol und Amine wie Tyramin hemmen die DAO und behindern dadurch den Katabolismus von Histamin im Darm.

In diesem Zusammenhang wurde von Sattler⁴³ ein neues Krankheitskonzept der „food induced or enteral histaminosis“ eingeführt, das durch große Mengen an intestinalem Histamin, entweder aus der Nahrung oder aus Blut nach einer gastrointestinalen Blutung, bei gleichzeitig bestehender DAO Blockade charakterisiert ist. Hämorrhagischer Schock, der mit einer Erhöhung des Plasma Histaminspiegels einhergeht, könnte ebenfalls das Auftreten dieses Syndroms begünstigen.⁴⁴

Messungen der DAO im Blut von zufällig ausgewählten Stichproben bei Atopikern haben inkonsistente Ergebnisse gebracht.⁴⁵

Die DAO ist das wesentliche enterale histaminabbauende Enzym,^{46,47} das die Umwandlung von Histamin zu Imidazol-Azetalddehyd katalysiert. Eine Reihe von DAO-Inhibitoren wie Dihydralazin, Chloroquin, Metamizol, Pentamidin, Cycloserin, Clavulansäure, Dobutamin, Pancuronium und andere lassen so genannte Medikamentenunverträglichkeiten in einem neuen Licht erscheinen und de facto auf eine DAO-Blockade zurückführen.⁴⁸

7 Critical appraisal

7.1 Studien aus der beigelegten Referenzliste nach Publikationsjahr

7.1.1 Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food induced histaminosis an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO); Agents and Actions 1988; 23:361-365

Forschungsfrage: Überprüfung des Krankheitskonzepts: 1. Erhöhung des Plasma Histaminspiegel nach oraler Histamingabe, in Verbindung mit DAO Blockade (Ätiologie), 2. Korrelation zwischen Gewebereaktion, klinischen Symptomen und erhöhten Plasma Histaminspiegel in der Zeit und Quantität (Pathogenese, Krankheitsbild)

Studiendesign: Randomisierte kontrollierte (Tier)Studie

Population: 30 Schweine

Verblindung: keine

Methode: 15 Schweine erhalten Aminoguanidin, einen spezifischen DAO-Inhibitor (Testgruppe), 15 Schweine erhalten Kochsalzlösung (Kontrollgruppe), alle erhalten oral Histamin, die Beobachtungszeit beträgt 2 Stunden.

Endpunkt: Klinische Symptome 2 Stunden nach Gabe einer definierten Menge von oralem Histamin (Nahrungssonde)

Nebenendpunkte: Histaminspiegelbestimmung

Ergebnis: Ausschließlich unter DAO Blockade Auftreten von klinischen Symptomen, alle Schweine unter DAO Blockade zeigten massive Hypotonie, ausschließlich unter DAO Blockade Auftreten von deutlich erhöhten Plasma Histaminspiegeln, alle Ergebnisse statistisch signifikant.

Die Übertragbarkeit auf den Menschen bleibt unbeantwortet, es existieren bei Menschen nur Beobachtungsstudien.⁴⁹

7.1.2 Sattler J, Lorenz W, K. Kubo, A. Schmal, S. Sauer, L. Lüben. Food induced histaminosis under diamine oxidase blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. Agents and Actions, 1989; 27: 212-214

Forschungsfrage: Orale Histamingabe unter Diaminoxidase Blockade im Schweinmodell führt zu schwerwiegenden klinischen Symptomen, in 20% zum Tod, Strategie zur Verhinderung der „food induced histaminosis“ mit Antihistaminen

Studiendesign: Randomisierte kontrollierte (Tier)Studie

Population: 10 Schweine

Methode: dieselbe Studienanordnung wie 1.Studie, Testgruppe (5 Schweine) erhält

Prämedikation mit Antihistamin (Dimetindene i.v., Cimetidine i.v.), Kontrollgruppe erhält Kochsalzlösung

Verblindung: keine

Endpunkt: Klinische Symptome 2 Stunden nach Gabe einer definierten Menge von oralem Histamin (Nahrungssonde)

Nebenendpunkte: Histaminspiegelbestimmung

Ergebnis: Orale Histaminprovokation erzeugt hohe Plasma Histaminspiegel im Vergleich zu basalen Histaminwerten, Testgruppe mit Antihistamin signifikant geringere Histaminwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe, hämodynamisch relevante Reaktionen zeigen sich nur in der Kontrollgruppe

Ergebnis beider Studien: Histamin spielt eine kausale Rolle bei dem Krankheitskonzept der „luminal histamine induced histaminosis“. Die Resultate des Schweinmodells erlauben eine Bestätigung des Krankheitskonzepts bei freiwilligen Probanden mit einer prophylaktischen Prämedikation eines H1 und H2 Rezeptorantagonisten.

7.1.3 Pollock I., Murdoch R.D., Lessof M.H., Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. Agents and Actions, 1991; 32 :359-365

Forschungsfrage: Relation zwischen Plasmaspiegel von Histamin nach Histamininfusion und definierten klinischen Endpunkten bei chronischer Urticaria und allergischer Rhinitis/Asthma/Ekzem. Die Rolle von Histamin als Ursache von Symptomen bei allergischen und nicht allergischen Erkrankungen ist gut dokumentiert, hohe Plasmaspiegel von Histamin bei Urticaria⁵⁰, bei Asthma⁵¹ und nach Nahrungsmittelprovokation bei atopischer Dermatitis.

Studiendesign: Fall-Kontrolle Studie

Population: 7 Männer, 8 Frauen, 5 mit einer chronischen Urticaria, 5 mit einer allergischen Rhinitis/Asthma/Ekzem, 5 ohne Atopie

Methode: Histamininfusion in verschiedener Dosierung, 5 minütige Messung von Puls, Blutdruck, Hauttemperatur, 15 minütige Messung der Peak expiratory flow rate, subjektive Angabe von Symptomen

Verblindung: keine

Endpunkt: anhaltende Tachykardie von 20% über dem Ausgangswert, Puls-Blutdruckdifferenz von 25% vom Ausgangswert, Absinken der Peak expiratory flow rate um 20% vom Ausgangswert

Nebenendpunkte: Histaminplasmaspiegelbestimmung, Plasmodiaminoxidase-spiegelbestimmung

Ergebnis: Histamininfusion führt dosisabhängig bei allen Probanden zu mildem Kopfschmerz mit Flush, alle haben Symptome bei den definierten Endpunkten, allerdings bei unterschiedlicher Histamindosis, bei Probanden mit Urticaria bei geringerer Dosis als bei Atopiker und bei Atopiker bei geringerer Dosis als bei Nichtatopiker. In allen 3 Gruppen war der Ausgangsplasmahistaminspiegel nicht signifikant unterschiedlich, alle zeigen einen Anstieg, maximaler Plasmahistaminspiegel bei den definierten klinischen Endpunkten zeigt signifikante Unterschiede, der Plasmahistaminspiegel ist in der Gruppe der Nichtatopiker und

Urticaria bei Erreichen des definierten klinischen Endpunkt signifikant höher als in der Gruppe der Atopiker. Die Halbwertszeit der Abnahme des Histamins ist bei Atopikern und Nichtatopikern kürzer als bei Urticaria. Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Plasmadiaminoxidasespiegel und dem Histaminabbau bei Atopikern und bei Urticaria, keine Korrelation bei Nichtatopikern. Es besteht ein Trend zu niedrigeren Plasmadiaminoxidasewerten bei Urticaria.

7.1.4 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;23:982-985

Forschungsfrage: histamininduzierte Nahrungsmittelunverträglichkeit ist nicht IgE mediiert, charakterisiert durch einen negativen skin-prick Test und negativem spezifischem Immunglobulin E, histaminreiche Nahrungsmittel oder Rotwein können allergieähnliche Symptome wie Niesanfalle, Juckreiz, Flush, Durchfall, sowie Atemnot hervorrufen, vermutete Ursache ist ein verminderter Histaminabbau basierend auf einer Defizienz von Diaminoxidase. Da Diaminoxidase nicht substituiert werden kann, wird eine histaminfreie Diät verabreicht, um eine Verminderung der Histaminaufnahme zu bewirken.

Studiendesign: Fall-Kontrollstudie, nicht randomisiert

Population: 45 Patienten, 30 Frauen, 15 Männer, Altersverteilung 10-60 Jahre, alle Patienten haben eine Anamnese der Nahrungsmittelunverträglichkeit von zumindest 6 Monaten bis zu mehreren Jahren und sind ihre eigene Kontrolle.

Methode: Gruppe 1 = 17 Pat., mit vermuteter histamininduzierter Nahrungsmittelunverträglichkeit, Gruppe 2 = 28 Pat., mit chronischem Kopfschmerz; beide Gruppen erhalten für 4 Wochen eine histaminfreie Diät

Verblindung: keine

Endpunkt: nach 4 Wochen, Erfolg der Behandlung wird angenommen, wenn eine Reduktion der Symptome und/oder des Medikamentenverbrauchs um 50% gegenüber mit dem Monat vor der Diät vorliegt, eine Totalremission wird als Verschwinden aller Symptome klassifiziert.

Ergebnisse: 33/45 Pat. hatten eine Verbesserung (Reduktion der Symptome und/oder des Medikamentenverbrauchs um 50%), 8/45 Totalremission, 12/45 keine Änderung.

Das Krankheitsbild der Histaminintoleranz bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten ist mit keinem objektiven Parameter erfasst.

7.1.5 Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for Food Intolerance. Allergy Proceedings 1994; 15:27-32

Forschungsfrage: Flush, Niesen, Tränenfluss, Jucken, Kopfschmerz, Müdigkeit, Durchfall treten bei Patienten mit einer Intoleranz nach Trinken eines Glases Rotwein auf, es soll die Rolle von Histamin bei der Weinintoleranz bestätigt und eine Methode gefunden werden, die Intoleranz gegenüber Histamin zu bewerten und zu beurteilen.

Studiendesign: Fall-Kontrollstudie

Population: 28 Patienten (22 Frauen, 6 Männer), Alter: 19-63, 4 Atopiker, mit Verdacht auf Intoleranz gegenüber Rotwein, negativer skin-prick Test auf Nahrungsmittel, 10 gesunde Probanden (5 Frauen, 5 Männer), Nichtatopiker

Methode: 125 ml Rotwein nach 3 stündigem Fasten, Lungenfunktionsmessung vor und nach Rotweinprovokation

Verblindung: keine

Endpunkte: Objektive Symptome: Flush, Niesen, Tränenfluss; subjektive Symptome: Jucken, Kopfschmerz, Müdigkeit nach 15 min. und 30 Minuten, (zusätzlich Asthma, Diarrhöe) und Histaminplasmaspiegelbestimmung nach 15 Min. und 30 min.,

Nebenendpunkte: in einer 2. Weinprovokation nach Prämedikation mit Terfenadine, dieselben Endpunkte wie bei der 1. Provokation, bei 12 symptomatischen Pat., wobei keine Angaben gemacht werden, welche und warum 12 Pat. von 22 symptomatischen ausgewählt werden.

Ergebnisse: 22/28 (78%) mit Verdacht auf Intoleranz gegenüber Rotwein zeigen Symptome der Endpunkte, 6/28 (21%) keine Symptome. 10/10 Kontrollgruppe keine Symptome. Der basale Histaminspiegel bei den symptomatischen Pat. (22) ist mit $0,2 \pm 0,1$ ng/ml (range 0,06 – 0,42 ng/ml) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (10) mit $0,1 \pm 0,07$ ng/ml (range 0,01-0,23 ng/ml), für 6/28 mit Verdacht auf Intoleranz gegenüber Rotwein ohne Symptome wird nicht angegeben, ob sie sich signifikant unterscheiden, einerseits gegenüber der Gruppe mit Symptomen, andererseits gegenüber der Kontrollgruppe. Der Anstieg des Histaminspiegels nach Rotweinprovokation ist in allen Gruppen nicht signifikant

10/12 symptomatischen Pat. nach Prämedikation im 2.Provokationstest bleiben symptomfrei.

Aufgrund der Ergebnisse scheint eine Unterscheidung anhand der basalen Histaminplasmaspiegel zwischen Pat. mit positiver Anamnese und positiven Symptomen nach Rotweinprovokation und Pat. mit positiver Anamnese und negativen Symptomen nach Rotweinprovokation nicht möglich. Der basale Histaminplasmaspiegel ist signifikant höher bei Pat. mit positiver Anamnese und positiven Symptomen gegenüber Pat. mit negativer Anamnese und negativem Provokationstest. Der Anstieg des Histaminplasmaspiegels nach Rotweinprovokation ist nicht signifikant.

7.1.6 Sessa A, Desiderio MA, Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. Agents and Actions 1994; 43: 69-77

Ein Review über die biochemischen, physiologischen und klinische Aspekte von DAO mit Fokus auf die spezielle Rolle des Enzyms in der Modulation von Putrescin, einem Polyamin ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) in Geweben von Säugetieren.

7.1.7 Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. Histamine in wine. Case report. Int.Arch Allergy Immunol 1996;110:397-400

Forschungsfrage: Nachweis eines histamininduzierten Bronchospasmus

Studiendesign: Case Report, Fall-Kontrollstudie (Doppelblind Placebo-kontrollierte Rotweinprovokation)

Population: 38jährige Frau mit saisonaler Rhinoconjunctivitis mit pfeifenden Atemgeräuschen nach Genuss verschiedener Alkoholika, 3 gesunde Männer als Kontrollgruppe.

Methode: 10min., 20min., 30min. nach Provokation Plasmahistaminspiegelbestimmung, nach 30min. Lungenfunktion

Verblindung: doppelblind, wie die Verblindung durchgeführt oder eingehalten wurde, wird nicht beschrieben.

Endpunkt: offen

Ergebnis: nach Rotweinprovokation mit 3700µg Histamin/l Auftreten von Dyspnoe, Absinken der FEV1 von 13%, in allen 3 Kontrollen keine Symptome

7.1.8 Götz M., Wantke F., Focke M., Wolf- Abdolvahab S., Jarisch R. Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. Allergologie 1996;91:394-398

Übersichtsarbeit über Histamin, Nahrungsmittelintoleranzen, Histaminabbaustörungen durch DAO Mangel oder – Blockade

Zitat Seite 395/396: Die Relevanz aufgenommener Histaminmengen in der Nahrung ist gesichert, aber in ihrer Dimension unklar,⁵² dies ist eng mit der individuellen Histaminintoleranz verknüpft, die ihrerseits von den zur Verfügung stehenden Histaminabbaumechanismen wie N-Methyltransferase und DAO abhängen.

Es wird auf die Arbeiten (siehe 8.1.6) Histamine in wine und (siehe 8.1.4) The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for Food Intolerance referenziert, dass für Wein die Induktion eines Bronchospasmus nachgewiesen wurde und dass Kontrollpersonen im Gegensatz zu histaminintoleranten Personen keine Anstieg der Plasma- Histaminwerte zeigen und dass dies für einen Mangel oder ein Fehlen von DAO sprechen würde.

Zitat Seite 396: Eine Intoleranz gegenüber histaminhaltigen Nahrungsmitteln oder Wein beruht somit vermutlich primär auf einem intestinalen DAO Mangel als Ursache, da der Metabolisierungsweg über die N-Methyltransferase in der Darmschleimhaut nicht vorkommt (Anm. der Autorin: in dem Artikel Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism schreibt Sessa, Zitat S.71: *It is noteworthy that the activity of DAO in rat intestine is 10-fold that of histamine-N-methyltransferase (HMT), whereas in man such an enzyme represents the main pathway for histamine catabolism with formation of N-Methylhistamine. This product is an inhibitor of HMT and a good substrate for DAO, which suggests a central role of intestinal DAO in histamine degradation also in man.*)

Zitat Seite 397: Drei Befundkonstellationen dürften klinisch relevant sein und die ganz überwiegende Zahl pseudoallergischer oder intoleranter Patienten als histaminintolerant und/oder diaminoxidaseinsuffizient charakterisieren:

- Überhöhter Histaminspiegel bei zu niederem DAO Wert.
- Erhöhter Histaminspiegel bei normalem DAO Wert; diese Variante spricht für ein Überangebot an Histamin bei prinzipiell erhaltenen Abbaumöglichkeiten

und wird bei Urticaria pigmentosa und Mastozytose gesehen.

- Normaler Histaminspiegel bei zu niederem DAO Wert, in der Regel ohne Beschwerden, sofern nicht exogene Belastungen durch Histamin aus der Nahrung oder aus Alkoholika anfällt

Bei 109 eigenen Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Histaminintoleranz werden die Ergebnisse, die bis dato gewonnen wurden, in Abb.1 und Tabelle 4 dargestellt. In Abb. 1 ist die Verteilung der 109 Patienten entsprechend ihrer DAO Werte und Histaminwerte dargestellt, wobei ein DAO Wert von 0.07nKat/l als normal definiert wird, bzw. als cut off level dient. Tufvesson und Tryding⁵³ (1969) ermittelten einen Durchschnittswert (average serum diamine oxidase level) von 0.065nKat/l (3,9mU/l), in der Arbeit von Wantke et al. (daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment, *Inflamm.res.*47:396-400) wird ein mittlerer Wert (mean diamine oxidase level) von 0.04nKat/l angegeben.

Tabelle 4 (Seite 397) zeigt eine Vierfeldertafel der 109 Patienten, der cut off level des Histamin liegt bei 0.2ng/ml, das heißt, unter 0.2ng/ml wird der Histaminspiegel als normal definiert, darüber als erhöht, der cut off level des DAO Wert liegt wie in Abb. 1 bei 0.07nKat/l, das heißt der DAO Wert über 0.07nKat/l wird als normal, der DAO Wert unter 0.07nKat/l als erniedrigt definiert.

Der cut off level (Normwert) des Histamin mit 0.2ng/ml ist offensichtlich international nicht einheitlich, in 2 (deutschen) Labors^{54,55} werden höhere Normwerte, 0.3 bis 1 ng/ml, bzw. 1 ng/ml angegeben.

7.1.9 Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. *Int. Arch Allergy Immunolog* 1996; 110:7-12 Review

Rotwein bewirkt häufig Kopfschmerzen, nicht nur nach Konsum hoher Alkoholmengen. Es wird auf die Studie (siehe 8.1.4) The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food Intolerance referenziert. Weiters wird auf eine Arbeit aus dem Jahre 1969 „Determination of DAO activity on normal human blood serum“⁵⁶ referenziert, die in einer vorläufigen Untersuchung feststellt, dass Serum DAO Spiegel (0.03nKat/l) bei Pat. mit Verdacht auf Histaminintoleranz niedriger als bei gesunden Kontrollen (0.07nKat/l) seien. Auf eine weitere Arbeit (siehe 8.1.3) Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches wird referenziert,⁵⁷ dass eine histaminfreie Diät die Therapie der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf Histaminintoleranz und Kopfschmerzen ist, es wird für 14 Tage ein Antihistaminicum H1-Rezeptorblocker⁵⁸ und eine histaminfreie Diät für zumindest 4 Wochen empfohlen um die Diagnose klinisch zu bestätigen.

Eine zusätzlich unterstützende Therapie, Vit.B6 scheint sinnvoll zu sein, da Pyridoxalphosphat für die DAO Aktivität entscheidend sein dürfte. Übereinstimmend mit vorläufigen Untersuchungen, wird die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit Histaminintoleranz eine Vit.B6 Defizienz haben dürften, da sie nach Pyridoxalphosphat Substitution eine klinische Verbesserung zeigen. Als therapeutische Dosis

scheint eine Dosis von 1mg Vit.B6 /kg Körpergewicht für eine erfolgreiche Substitution ausreichend zu sein.

7.1.10 Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: A critical approach to routine diamine oxidase assessment. Inflamm.res 1998;47:396-400

Forschungsfrage: Zur Prüfung der Validität von Diaminoxidasebestimmung im Serum in der Routine sollen die Tagesschwankungen des Diaminoxidasespiegels bestimmt werden und mögliche Einflüsse durch H1 und H2 Blocker auf die DAO Aktivität, da Antihistamine in der Therapie der Histaminintoleranz empfohlen werden.

Studiendesign: Fallstudie

Population: 20 gesunde Probanden, 10 Männer, 10 Frauen, Durchschnittsalter 32,5 Jahre

Methode: 2 stündliche Blutabnahme von 9 am bis 5pm

Verblindung: keine

Endpunkt: offen

Ergebnis: Diaminoxidasespiegel zeigen keine signifikanten Tagesschwankungen, Antihistamine haben keinen Einfluss auf die DAO Aktivität (plazentare DAO Aktivität, gemessen in homogenisierter Plazenta) außer Cimetidine (z.B.:Cimetag®), das in der höchsten getesteten Dosis eine 25% ige Hemmung verursacht.

Diaminoxidasespiegel zeigen eine starke Streuung von 0.01nKat/l bis 0.131nKat/l, mit einem Durchschnittswert von **0.04nKat/l** bei gesunden Probanden. Signifikante Tagesschwankungen zwischen 9am und 5pm sind nicht erkennbar. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf den DAO Spiegel. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Eine nochmalige Bestimmung des Diaminoxidasespiegels bei 10/20 Probanden zeigte keine Änderung bei 7/10, bei 3/10 zeigte sich ein 100% bis 200% höherer Wert der DAO Aktivität, diese 3 hatten einen respiratorischen Infekt. Diaminoxidasespiegel zeigen keine Tagesschwankungen und dürften über mehrere Monate stabil sein, wie in früheren konsekutiven Untersuchungen gezeigt wurde.⁵⁹ Allerdings gibt es interindividuelle Unterschiede des Diaminoxidasespiegels, mit einer Variation um den Faktor 10. Tufvesson und Tryding⁶⁰ (1969), die erstmals den Assay für die DAO Bestimmung beschrieben haben, ermittelten einen Durchschnittswert (average serum diamine oxidase level) von **0.065nKat/l** (3,9mU/l), der ermittelte durchschnittliche Diaminoxidasespiegel in dieser Studie liegt bei **0.04nKat/l** und damit um **40%** unter diesem Wert. Die Autoren Tufvesson und Tryding beschreiben einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen, der allerdings in dieser Studie nicht gefunden wurde. Obwohl die Serumdiaminoxidasespiegel intraindividuell stabil sind, wurde bei Vorliegen eines respiratorischen Infekt ein 100% bis 200% höherer Wert gefunden.

Zitat Seite 398: Da Diaminoxidase ein entscheidendes Enzym im Histaminabbau im Verdauungstrakt darstellt, wird angenommen, dass Patienten mit einer histamininduzierten Nahrungsmittelintoleranz eine erniedrigte DAO Aktivität zeigen,

zumindest in der Darmschleimhaut. Wenn die Diaminoxidasespiegel im Serum die Diaminoxidasespiegel im Darm widerspiegeln, was bisher nicht klar ist, hier wird auf den Artikel von Jarisch und Wantke Wine and headache referenziert,⁶¹ wäre die Bestimmung von Diaminoxidasespiegeln im Serum ein einfacher Zugang. Da es keine relevanten Tagesschwankungen gibt, wäre eine Blutabnahme zu den normalen Öffnungszeiten (Anm.: eines Labors) untertags möglich. Allerdings finden sich sehr starke interindividuelle Schwankungen des Diaminoxidasespiegels von 0.131nKat/l bis zum niedrigsten Wert von 0.01nKat/l (Anm.: bei gesunden Probanden). Deshalb ist eine schlüssige Interpretation von Diaminoxidasespiegeln im Serum bei Patienten mit einer Anamnese einer Histaminintoleranz schwierig, und daher dürfte die Bestimmung von Diaminoxidase im Serum unzureichende Information liefern, um eine Histaminintoleranz zu diagnostizieren. Es wurde vorgeschlagen, die DAO Spiegel in Relation zum Histaminspiegel zu setzen,⁶² obwohl dieser Zusammenhang strittig ist.⁶³ Da Histaminintoleranz eine Erkrankung der Darmschleimhaut darstellt, ist die Überlegung berechtigt, dass der einzige beweiskräftige diagnostische Schritt die Messung der DAO Aktivität im Darm ist. Allerdings gibt es keinen einfachen Test für diese Messung. Derzeit besteht nur die Möglichkeit intravenös 5000 IU Heparin zu verabreichen, da Heparin der einzig bekannte Stimulus für die Ausschüttung von intestinaler DAO ist, der zu einem signifikanten Anstieg der DAO im Serum führt⁶⁴. Die Größe des Anstiegs der Enzymaktivität und die erforderliche Zeit für das Absinken bis zum Erreichen der basalen Enzymaktivität, gibt Aufschluss über die intestinale Enzymausstattung. Stein⁶⁵ und Lessof⁶⁶ fanden in ihren Untersuchungen Patienten mit reduzierter DAO Aktivität, aber die basalen Diaminoxidasespiegel im Serum waren bei Patienten mit reduzierter DAO Aktivität nach Heparin-gabe und bei der Kontrollgruppe nicht unterschiedlich.⁶⁷ Die Methode der „Postheparinmessung“ ist aufgrund des möglichen gesundheitlichen Risikos nicht anwendbar und ist für eine Routineuntersuchung ungeeignet. Zusammenfassend gibt es derzeit keine Messung der funktionellen intestinalen DAO Enzymaktivität in der Routine zur Diagnostik bei histaminintoleranten Patienten. Ein Screening der DAO Aktivität bei histaminintoleranten Patienten dürfte schwierig sein, aufgrund der großen Bandbreite der Diaminoxidasespiegel im Serum bei gesunden Probanden, obwohl die Diaminoxidasespiegel im Serum untertags intraindividuell keine Schwankungen aufweisen.

7.1.11 Wantke F, Hemmer W, Focke M, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. The red wine maximization test: Drinking histamine rich wine induces a transient increase in plasma diamine oxidase activity in healthy volunteers. *Inflamm.res.*1999;48:169-170

Forschungsfrage: Einfluss von steigenden Dosen Histamin in Rotwein bei gesunden Männern auf Histaminspiegel, DAO Spiegel, Lungenfunktion, Hauttemperatur und Puls

Studiendesign: Fallstudie

Population: 3 gesunde Männer, 29 bis 36 Jahre

Methode: 10min., 20min., 30min. nach Rotweinprovokation (0.2mg und 20mg Histamin) Plasmahistaminspiegel - und DAO Spiegel Bestimmung

Verblindung: keine

Endpunkt: offen

Ergebnis: nach Rotweinprovokation mit 20mg Histamin/l Anstieg der DAO Aktivität nach 20 min. auf das 3 fache, keine Veränderung des Histaminspiegels, der Lungenfunktion, Hauttemperatur und des Puls, keine Symptome wie Kopfschmerz, Gesichtsrötung oder verlegte Nasenatmung.

Bereits 2.5mg Histamin (diese Mengenangabe ist nicht nachvollziehbar) bewirkt eine Ausschüttung von DAO aus einem DAO Vorkommen, entweder im Darm und/oder einem anderen Organ, das DAO enthält.

Alkohol erleichtert die Histaminaufnahme durch eine erhöhte Permeabilität der Schleimhaut und eine Hemmung von DAO durch den Metaboliten Acetaldehyd. Hier wird auf die Arbeit *Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism and Effects of acute ethanol administration on diamine oxidase activity in the upper gastrointestinal tract of rat*^{68,69} referenziert.

8 Literatursuche

Es finden sich keine MeSH terms in Pub Med zu **“histaminose, histaminosis, food intolerance, histamine intolerance”**. Im angloamerikanischen Sprachraum findet sich das Krankheitsbild der „Histaminintoleranz“ nicht, in den wissenschaftlichen Gesellschaften, wie der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI),⁷⁰ der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI),⁷¹ The Food Allergy & Anaphylaxis Network (FAAN), Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) (“Network of Excellence”), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI),⁷² Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG),⁷³ Allergy UK⁷⁴ findet sich das Krankheitsbild ebenfalls nicht, auf der Internetseite der AAAAI für Patienten und Konsumenten findet sich unter dem Titel „food allergy“ lediglich ein Hinweis auf „Food intolerance“,⁷⁵ gemeint ist jedoch nicht die Histaminintoleranz.

Auf der Internetseite der European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF)⁷⁶ findet sich unter Patienteninformation ein „information leaflet“ zu Histamine Intolerance, dieser link führt zur Internetseite der Charité.⁷⁷

Die Suche nach Diaminoxidase in PubMed ist erfolgreicher, unter **Amine Oxidase (Copper-Containing)[MeSH] AND "diagnosis"[Subheading]** finden sich 187 Publikationen, die sich mit dem Enzym Diaminoxidase im Zusammenhang mit einer Vielfalt von Krankheitsbilder beschäftigen, diese werden auf Abstract - Ebene, soweit Abstracts vorhanden sind, gelesen. Es findet sich keine Diagnostikstudie zum Testverfahren der DAO im Hinblick auf die Erkennung des Krankheitsbildes der Histaminintoleranz oder der enteralen Histaminose. In einer Diagnostikstudie müsste die DAO mit einem geeigneten Referenztest verglichen werden, sowie die Sensitivität⁷⁸ und Spezifität⁷⁹ und/oder likelihood ratios⁸⁰ des Testverfahrens angegeben werden.⁸¹

Suche in DARE, NHS EED, HTA unter diamine oxidase/All fields – kein Ergebnis

Search Trip Database unter diamine oxidase - 16 Treffer, kein Artikel zu Histaminintoleranz und DAO.

8.1 Suchstrategie

Pub Med – Suche nach MeSH -terms

• Search	Most Recent Queries	Time	Result
#64	Search histaminosis	05:05:33	0
#55	Search histaminose	05:05:05	0

#63 Search incompatibility	05:03:35	29
#60 Search intolerance	04:58:35	16
#58 Search food allergy	04:57:27	8
#57 Search Histaminase[Multi]	04:56:20	1
#56 Search Histaminos[Multi]	04:54:56	1
#16 Search diagnosis	03:35:57	19
#15 Search test	03:35:17	239
#13 Search diagnostic test	03:34:14	1
#10 Search diaminooxidase	03:32:50	0
#11 Search Diamine oxidase[Multi]	03:32:47	1
#3 Search histamine	03:22:54	45
#2 Search histamine intolerance	03:19:01	0
#1 Search food intolerance	03:18:38	0
#0 mesh clipboard	05:06:14	1

• Search	Most Recent Queries	Time	Result
#62	Search "Amine Oxidase (Copper-Containing)"[MeSH] AND "Food Hypersensitivity"[MeSH] AND "Food Poisoning"[MeSH]	05:00:15	0
#54	Select 40 document(s)	04:51:35	40
#17	Search "Amine Oxidase (Copper-Containing)"[MeSH] AND "diagnosis"[Subheading]	04:35:22	187
#14	Search "Amine Oxidase (Copper-Containing)"[MeSH] AND "Diagnostic Tests, Routine"[MeSH]	03:34:19	0
#9	Search ("Biogenic Amines/adverse effects"[MeSH] OR "Biogenic Amines/analysis"[MeSH] OR "Biogenic Amines/classification"[MeSH] OR "Biogenic Amines/immunology"[MeSH])	03:31:46	131780

**Amines/isolation and purification"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/metabolism"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/physiology"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/poisoning"[MeSH]) * ("Biogenic
 Amines/adverse effects"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/analysis"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/classification"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/immunology"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/isolation and purification"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/metabolism"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/physiology"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/poisoning"[MeSH]) AND ("Biogenic
 Monoamines"[MeSH] OR "Biogenic
 Monoamines/analysis"[MeSH] OR "Biogenic
 Monoamines/immunology"[MeSH] OR "Biogenic
 Monoamines/isolation and purification"[MeSH]))**

**#8 Search ("Biogenic Amines"[MeSH] OR ("Biogenic 03:29:14 [249615](#)
 Amines/adverse effects"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/analysis"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/classification"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/immunology"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/isolation and purification"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/metabolism"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/physiology"[MeSH] OR "Biogenic
 Amines/poisoning"[MeSH]))**

**#5 Search ("Histamine"[MeSH] OR ("Histamine/adverse 03:25:40 [26743](#)
 effects"[MeSH] OR "Histamine/analysis"[MeSH] OR
 "Histamine/diagnostic use"[MeSH] OR
 "Histamine/immunology"[MeSH]))**

Centre of Reviews and Dissemination Searching CRD Databases

All Databases (DARE, NHS EED, HTA) diamine oxidase/All fields - No Hits

Search Trip Database: diamine oxidase

(diamine oxidase) AND ((JAMA[ta]) OR (N Engl J Med[ta]) OR (Lancet[ta]) OR (BMJ[ta])) 16 Treffer

Wantke F, Gotz M, Jarisch R	Dietary treatment of Crohn's disease.	Lancet. 1994 Jan 8;343(8889):113
Baylin SB, Weisburger WR, Eggleston JC, Mendelsohn G, Beaven MA, Abeloff MD, Ettinger DS.	Variable content of histaminase, L-dopa decarboxylase and calcitonin in small-cell carcinoma of the lung. Biologic and clinical implications	N Engl J Med. 1978 Jul 20;299(3):105-10.
Crabbe MJ	Enzyme assay for sperm motility	Lancet. 1976 Dec 11;2(7998):1295
Baylin SB, Abeloff MD, Wieman KC, Tomford JW, Ettinger DS	Elevated histaminase (diamine oxidase) activity in small-cell carcinoma of the lung	N Engl J Med. 1975 Dec 18;293(25):1286-90
Tryding N, Elmfors B, Gennser G, Soderberg H.	Letter: Families with high serum enzyme levels	JAMA. 1974 Jul 1;229(1):23-4.
No authors listed	Editorial: Familial medullary carcinoma of the thyroid	Br Med J. 1974 Jun 1;2(917):461
Atkins FL, Beaven MA, Keiser HR.	Dopa decarboxylase in medullary carcinoma of the thyroid	N Engl J Med. 1973 Sep 13;289(11):545-8
No authors listed	A marker for medullary carcinoma of thyroid	Br Med J. 1973 May 5;2(5861):257-8
Baylin SB, Beaven MA, Keiser HR, Tashjian AH Jr, Melvin KE	Serum histaminase and calcitonin levels in medullary carcinoma of the thyroid.	Lancet. 1972 Feb 26;1(7748):455-8.
Tuke JU.	Vasodilators in Meniere's syndrome.	Br Med J. 1971 Nov 13;4(784):431.
Piercy NM.	Vasodilators in meniere's syndrome	Br Med J. 1971 Oct 30;4(782):303
Gorlin RJ	Skin test for medullary thyroid carcinoma	N Engl J Med. 1971 Apr 29;284(17):983-4
Melvin KE.	Histaminase and medullary thyroid carcinoma.	N Engl J Med. 1970 Dec 3;283(23):1286-7
Baylin SB, Beaven MA, Engelman K, Sjoerdsma A	Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland	N Engl J Med. 1970 Dec 3;283(23):1239-44
No authors listed	An agent for the amelioration of vertigo in Meniere's syndrome. Betahistine hydrochloride (Serc).	JAMA. 1968 Mar 25;203(13):1122.
Cooper AJ.	M.A.O. inhibitors and headache	Br Med J. 1967 Nov 18;4(516):420

9 Zusammenfassung

Die Literatursuche zum Thema Histaminintoleranz gestaltet sich schwierig, im angloamerikanischen Raum ist die Erkrankung der Histaminintoleranz weitgehend unbekannt, dementsprechend findet sich auch keine Literatur aus dem angloamerikanischen Raum in PubMed. Die Literatursuche zum Thema Diaminoxidase in PubMed bringt sehr viele Literaturstellen, eine Diagnostikstudie zum Testverfahren der DAO im Hinblick auf die Erkennung des Krankheitsbildes der Histaminintoleranz oder enteralen Histaminose findet sich nicht.

Es wird die Literatur der übersendeten Referenzliste berücksichtigt, allerdings ist ein Informationsbias durch fehlende Literatur nicht auszuschließen. Die Ergebnisse der Literatur werden zusammengefasst.

Von Sattler⁸² wurde 1989 ein Krankheitskonzept der „food induced or enteral histaminosis“ eingeführt, das durch große Mengen an intestinalem Histamin charakterisiert ist. Das Krankheitsbild der „Histaminintoleranz“, charakterisiert durch einen negativen skin-prick Test und negativem spezifischem Immunglobulin E, wird von Wantke, Götz und Jarisch folgendermaßen definiert⁸³: Intoleranz gegenüber Rotwein und das Vorliegen allergieähnlicher Symptome nach histaminreicher Nahrung. Symptome der Intoleranz auf ein bestimmtes Nahrungsmittel treten nicht immer auf, da der Histamingehalt stark variieren kann,⁸⁴ aber Symptome sind reproduzierbar, hervorgerufen durch Diätfehler und bestätigt durch anamnestische Angaben. Bei Patienten mit einer Histaminintoleranz wird eine Defizienz der Diaminoxidase angenommen, weil Histamin ungenügend katabolisiert werden dürfte.⁸⁵

9.1 Der Stellenwert von Histamin bei der Histaminintoleranz

Histamin spielt eine kausale Rolle bei dem Krankheitskonzept der „luminal histamine induced histaminosis“.^{86,87} Histamin ist das Toxin, das für die Scombroid-Fischvergiftung verantwortlich ist, das Histamin stammt aus verdorbenen Fischen.⁸⁸

Histamininfusion führt dosisabhängig bei Probanden mit Urticaria, mit Atopie und ohne Atopie zu Symptomen von mildem Kopfschmerz mit Flush, allerdings treten die Symptome bei unterschiedlicher Histamindosis auf und der Plasmahistaminspiegel ist in der Gruppe der Nichtatopiker und Urticaria bei Erreichen des definierten klinischen Endpunkt signifikant höher als in der Gruppe der Atopiker. Die Halbwertszeit der Abnahme des Histamins ist bei Atopikern und Nichtatopikern kürzer als bei Urticaria.⁸⁹

Unter einer histaminfreien Diät kommt es bei Patienten, die anamnestische Hinweise für eine Histaminintoleranz haben, zu einer Verbesserung der Symptome, allerdings fehlt ein objektiver Parameter für das Krankheitsbild der Histaminintoleranz.⁹⁰

Rotweinprovokation wird als Modell der Histaminintoleranz verwendet,⁹¹ Patienten mit dem anamnestischen Verdacht einer Rotweinintoleranz und einer positiven Rotweinprovokation unterscheiden sich signifikant von Patienten ohne anamnestischen Verdacht einer Rotweinintoleranz und einer negativen Rotweinprovokation hinsichtlich des basalen Histaminplasmaspiegel vor und nach Rotweinprovokation. Allerdings lässt sich innerhalb der Gruppe von Patienten, die anamnestisch eine Intoleranz angeben, kein signifikanter Unterschied der Histaminplasmaspiegel zwischen symptomatischen und asymptomatischen erkennen, ebenso findet sich kein signifikanter Unterschied der Histaminplasmaspiegel zwischen Patienten mit dem anamnestischen Verdacht einer Rotweinintoleranz und einer negativen Rotweinprovokation und Patienten ohne anamnestischen Verdacht einer Rotweinintoleranz und einer negativen Rotweinprovokation. Vereinfacht heißt das, dass die Höhe des Histaminspiegels keine Unterscheidung von Patienten, die Beschwerden im Sinne einer Histaminintoleranz angeben, möglich macht.

Histamin kann einen histamininduzierten Bronchospasmus auslösen.⁹²

Der angegebene cut off level des Histamins liegt bei 0.2ng/ml, das heißt, unter 0.2ng/ml wird der Histaminspiegel als normal definiert, darüber als erhöht. Der cut off level (Normwert) des Histamin mit 0.2ng/ml ist offensichtlich international nicht einheitlich, in 2 (deutschen) Labors^{93,94} werden höhere Normwerte, 0.3 bis 1 ng/ml, bzw. 1 ng/ml angegeben.

Die Relevanz aufgenommener Histaminmengen in der Nahrung ist gesichert, aber in ihrer Dimension unklar,⁹⁵ und eng mit der individuellen Histaminintoleranz verknüpft, die ihrerseits von den zur Verfügung stehenden Histaminabbaumechanismen wie N - Methyltransferase und DAO abhängen dürfte.

9.2 Der Stellenwert der Diaminoxidase bei der Histaminintoleranz

Eine Intoleranz gegenüber histaminhaltigen Nahrungsmitteln oder Wein beruht vermutlich primär auf einem intestinalen DAO Mangel als Ursache.⁹⁶ Nach Rotweinprovokation mit 20mg Histamin/l kommt es zu einem Anstieg der DAO Aktivität auf das 3-fache, aber zu keiner Veränderung des Histaminspiegels. Bereits 2.5mg Histamin bewirkt eine Ausschüttung von DAO aus einem DAO Vorkommen, entweder im Darm und/oder einem anderen Organ, das DAO enthält.

Alkohol erleichtert die Histaminaufnahme durch eine erhöhte Permeabilität der Schleimhaut und eine Hemmung von DAO durch den Metaboliten Acetaldehyd.⁹⁷

Ein DAO Wert von 0.07nKat/l und darüber wird von Götz et. al als normal definiert, bzw. als cut off level angegeben. Tufvesson und Tryding⁹⁸ ermittelten einen Durchschnittswert (average serum diamine oxidase level) von 0.065nKat/l (3,9mU/l), allerdings wird von Wantke et al.⁹⁹ ein mittlerer Wert (mean diamine oxidase level) von 0.04nKat/l angegeben.

Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Plasmadiaminoxidasespiegel und dem Histaminabbau bei Atopikern und bei Urticaria, aber keine Korrelation bei Nichtatopikern.¹⁰⁰ Es finden sich sehr starke interindividuelle Schwankungen des Diaminoxidasespiegels, um den Faktor 10. Deshalb ist eine schlüssige Interpretation von Diaminoxidasespiegeln im Serum bei Patienten mit einer Anamnese einer Histaminintoleranz schwierig, und daher dürfte die Bestimmung von Diaminoxidase im Serum unzureichende Information liefern um eine Histaminintoleranz zu diagnostizieren.¹⁰¹ Da Histaminintoleranz eine Erkrankung der Darmschleimhaut ist, ist die Überlegung berechtigt, dass der einzig beweiskräftige diagnostische Schritt die Messung der DAO Aktivität im Darm ist. Die indirekte Methode der Messung der DAO Aktivität nach einer intravenösen Gabe von Heparin ist aufgrund des möglichen gesundheitlichen Risikos nicht anwendbar und ist für eine Routineuntersuchung ungeeignet. Ein Screening der DAO Aktivität bei histaminintoleranten Patienten dürfte aufgrund der großen Bandbreite der Diaminoxidasespiegel im Serum bei gesunden Probanden schwierig sein, obwohl die Diaminoxidasespiegel im Serum untertags intraindividuell keine Schwankungen aufweisen, außer bei Auftreten eines respiratorischen Infektes, hier wurden 100% bis 200% höhere Werte ermittelt. Zusammenfassend steht derzeit keine Messung der funktionellen intestinalen Enzymaktivität der DAO zur Diagnostik von histaminintoleranten Patienten in der Routine zur Verfügung.

9.3 Der Stellenwert von Diät und Vit. B6 Substitution bei der Histaminintoleranz

Eine histaminfreie Diät ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf Histaminintoleranz und Kopfschmerzen, es wird für 14 Tage ein Antihistaminikum H1-Rezeptorblocker¹⁰² und eine histaminfreie Diät für zumindest 4 Wochen empfohlen, um die Diagnose klinisch zu bestätigen.

Evidenzbasiertes Wissen zur Substitutionstherapie mit Vit.B6 fehlt, es scheint sinnvoll zu sein, da Pyridoxalphosphat für die DAO Aktivität entscheidend sein dürfte. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit Histaminintoleranz eine Vit.B6 Defizienz haben dürften, da sie nach Pyridoxalphosphat Substitution eine klinische Verbesserung zeigen. Als therapeutische Dosis scheint eine Dosis von 1mg Vit.B6/kg Körpergewicht für eine erfolgreiche Substitution ausreichend zu sein.

10 Referenzen

- ¹ Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK., Food induced histaminosis an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO); Agents and Actions 1988; 23:361-365
- ² Sattler J, Lorenz W, K. Kubo, A. Schmal, S. Sauer, L. Lüben, Food induced histaminosis under diamine oxidase blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. Agents and Actions, 1989; 27: 212-214
- ³ 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; 23:982-985
- ⁴ Askar A. Biogene Amine in Lebensmitteln und ihre Bedeutung. Ernährungsumschau 1982;29:143-8
- ⁵ Götz M., Wantke F., Focke M., Wolf- Abdolvahab S., Jarisch R. Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. Allergologie 1996;91:394-398
- ⁶ Histamin EIA Plasma bis 1,0 ng/ml 1 ml EDTA- Plasma gefroren; Urin: 3 - 10 ng/ml 10 ml 24h-Urin oder 10 ml Spontanurin
Indikation: Typ I-Allergien, atopische Dermatitis, Mastozytose
Leistungsverzeichnis des Labor Schottdorf, http://www.schottdorf.de/leistungen/PDF-LV/lv_2003.pdf
- ⁷ Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Institut für Klinische Chemie, Zentrallabor des Universitätsklinikum Mannheim, Normbereiche / Klin. Chemie, Immunologie, Endokrinologie u. Toxikologie
Histamin 0,3 - 1,0 mg /l
http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikc/ikc-normbereiche_kc.html
- ⁸ 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;23:982-985
- ⁹ Wantke F, Götz M, Jarisch R, The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for Food Intolerance, Allergy Proceedings 1994; 15:27-32
- ¹⁰ Götz M., Wantke F., Focke M., Wolf-Abdolvahab S., Jarisch R. Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. Allergologie 1996;91:394-398
- ¹¹ 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; 23:982-985
- ¹² Götz M., Wantke F., Focke M., Wolf-Abdolvahab S., Jarisch R. Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. Allergologie 1996;91:394-398
- ¹³ Tufvesson G, Trydning N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum. Scand J Clin Lab Invest 1969; 24:163-169
- ¹⁴ Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment, Inflamm.res.47:396-400
- ¹⁵ Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment, Inflamm.res.47:396-400
- ¹⁶ Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment, Inflamm.res.47:396-400
- ¹⁷ Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food induced histaminosis an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). Agents and Actions 1989; 23:361-365
- ¹⁸ 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; 23:982-985
- ¹⁹ Askar A. Biogene Amine in Lebensmitteln und ihre Bedeutung. Ernährungsumschau 1982;29:143-8

- ²⁰ J.Sattler, R.Hesterberg, W.Lorenz, U. Schmid, M. Crombach, C.C.Stahlknecht, Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents and Actions* 16, 91-94(1985)
- ²¹ <http://www.ukb.uni-bonn.de/quick2web/internet/internet.nsf/vwWebSpider/B99B53DE7A3B0D7C1256EB100529CF6>
- ²² Stede M: Histaminosen nach Fischverzehr. FIMA Schriftenreihe, Band 30, 38. Jahrestagung (1994) 91-103
- ²³ Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ²⁴ R.E.Shaff, M.A.Beaven, Turnover and synthesis of diamine oxidase in rat tissues. Studies with heparin and cycloheximide. *Biochem.Pharmacol.*25, 1057-1062(1976)
- ²⁵ G.D.Luk, W.P.Vaughan, P.J.Burke, S.B.Baylin, Diamine oxidase as a plasma marker of rat intestinal mucosal injury and regeneration after administration of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine.*Cancer Res.* 41:2334-2337(1981)
- ²⁶ T.Bamba, S.Vaja, G.M.Murphy,R.H.Dowling, Effect of fasting and feeding on polyamines and related enzymes along the villus: crypt axis.*Digestion* 46: 424.429(1990)
- ²⁷ S.H.Erdmann, Effects of starvation and difluormethyornithine on diamine oxidase activity in rat ileum. *Digestion* 46:396-402(1990)
- ²⁸ L.D'Agostino, B.Daniele, S.Pignata, M.V.Barone, G.D'Argenio, G.Mazzaca, Modification in ornithine decarboxylase and diamine oxidase in small bowel mucosa of starved and refed rats; *Gut* 28:S1 135-138(1987)
- ²⁹ J.Kusche, W.Lorenz, C.-D.Stahlknecht, H.Richter, R.Hesterberg, A.Schmal, E.Hinterlang, D.Weber, C.Ohmann Intestinale diamine oxidase and histamine release in rabbit mesenteric ischemia.*Gastroenterology* 80:980-987(1981)
- L.E.Bragg J.S.Thompson, W.W.West, Intestinal diamine oxidase levels reflect ischemic injury *J.Surg.Res.*50, 228-233 (1991)
- ³⁰ referenziert auf Endnote 19,27,56-64 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³¹ referenziert auf Endnote 52,60 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³² referenziert auf Endnote 61-67 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³³ referenziert auf Endnote 70 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³⁴ referenziert auf Endnote 82,83 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³⁵ referenziert auf Endnote 84,85 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³⁶ referenziert auf Endnote 88 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³⁷ referenziert auf Endnote 88 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³⁸ referenziert auf Endnote 89 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ³⁹ referenziert auf Endnote 15,16 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ⁴⁰ referenziert auf Endnote 90,91 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ⁴¹ referenziert auf Endnote 92 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ⁴² MacDonald B.R., D.A.F.Robertson. Diamine oxidase, urticaria and intestinal oedema. *Clin.Ecp.Allergy* 1990;20:341-342
- ⁴³ referenziert auf Endnote 90-92 Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to

- diamine and polyamine metabolism. Agents and Actions 1994; 43: 69-77
- ⁴⁴ referenziert auf Endnote 93 in Sessa A, Desiderio MA, Perin A Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. Agents and Actions 1994; 43: 69-77
- ⁴⁵ R.J.Shaw, S.D.Anderson, S.R.Durham, K.M.Taylor, R.E.Schoeffel, W.Green,P.Tonzillo, A.B.Kay, Meiators of hypersensitivity and fog induced asthma Allergy 1985; 40:48-57
- ⁴⁶ Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK., Food induced histaminosis an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO); Agents and Actions 1988; 23:361-365
- ⁴⁷ Sattler J, Lorenz W, K. Kubo, A. Schmal, S. Sauer, L. Lüben, Food induced histaminosis under diamine oxidase blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. Agents and Actions, 1989; 27: 212-214
- ⁴⁸ Sattler J, Lorenz W, Intestinal diamine oxidase and enteral-induced histaminosis; studies on three prognostic variables in an epidemiological model.J.Neural.Transm.1990; Suppl. 32:291-314
- ⁴⁹ W.Lorenz, A.doenicke, B.Schöning, Ch.Ohmann, B.Grote, E. Neugebauer, Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery; studies in the conscious human subject, Klin.Wschr.60, 896-913 (1982)
- ⁵⁰ A.P.Kaplan, Urticaria and angiooedema. In Comprehensive immunology 6th ed. pp 291-320
- ⁵¹ P.J.Barnes, P.W. Ind, M.J.Brown, Plasma histamine and catecholamines in stable asthmatic subjects. Clinical Science 1991; 62: 661-665
- ⁵² Lessof M.H.: Food intolerance and the scientific trap.Clin.Exp.Allergy 1993;23:971-972
- ⁵³ Tufvesson G, Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum.Scand J Clin Lab Invest 1969; 24:163-169
- ⁵⁴ Histamin EIA Plasma bis 1,0 ng/ml 1 ml EDTA-Plasma gefroren
 Urin: 3 - 10 ng/ml 10 ml 24h-Urin oder 10 ml Spontanurin
 Indikation: Typ I-Allergien, atopische Dermatitis, Mastozytose
 Leistungsverzeichnis des Labor Schottdorf, http://www.schottdorf.de/leistungen/PDF-LV/lv_2003.pdf
- ⁵⁵ Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Institut für Klinische Chemie, Zentrallabor des Universitätsklinikum Mannheim
 Normbereiche / Klin. Chemie, Immunologie, Endokrinologie u. Toxikologie
 Histamin 0,3 - 1,0 mg /l
http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikc/ikc-normbereiche_kc.html
- ⁵⁶ Tufvesson G., Tryding N. Determination of DAO activity on normal human blood serum.Scand J Clin Lab Invest 1969;24:163-168
- ⁵⁷ 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; 23:982-985
- ⁵⁸ Mansfield LE. The role of antihistamine therapy in vascular headaches. J Allergy Clin Immunol 1990; 86:673-676
- ⁵⁹ Shaff RE, Beaven MA. Turnover and synthesis of diamine oxidase in rat tissues. Studies with heparin and cycloheximide. Biochem >Pharmacol 1976;25: 1057-62
- ⁶⁰ Tufvesson G, Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum.Scand J Clin Lab Invest 1969; 24:163-169
- ⁶¹ Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. Int.Arch Allergy Immunolog 1996; 110:7-12
- ⁶² Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. Int.Arch Allergy Immunolog 1996; 110:7-12
- ⁶³ Almeida AP, Flye W, Deveraux D, Horakova Z, Beaven MA. Distribution of histamine and histaminase (diamine oxidase) I blood of various species.Comp Biochem Physiol 1980: 67C:187-90
- ⁶⁴ Lessof M.H, Gant V, Hinuma K, Murphy M, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. Clin Exp Allergy 1990;20:373-376
- ⁶⁵ Stein J, Scheuermann EH, Yazdi R, Lembcke B, Caspary WF. Reduced postheparin plasma diamine oxidase activity in patients with chronic renal failure. Z.Gastroenterol 1994;32:36-39
- ⁶⁶ Lessof M.H, Gant V, Hinuma K, Murphy M, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. Clin Exp Allergy 1990;20:373-376

- ⁶⁷ Luk GD, Bayless TM, Baylin SB. Plasma postheparin diamine oxidase. Sensitive provocative test for quantitating the length of acute intestinal mucosal injury in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1308-1315
- ⁶⁸ Sessa A, Desiderio MA, Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions* 1994; 43: 69-77
- ⁶⁹ Sessa A, Desiderio MA, Perin A. Effects of acute ethanol administration on diamine oxidase activity in the upper gastrointestinal tract of rat. *Alcoholism Clin Exp Res* 1984;8:185-190
- ⁷⁰ <http://www.aaaai.org/patients/publicedmat/tips/foodallergy.stm>
- ⁷¹ www.eaaci.net
- ⁷² www.dgaki.de
- ⁷³ www.derma.de
- ⁷⁴ http://www.allergyuk.org/auk_whoare.html
- ⁷⁵ Food intolerance is sometimes confused with food allergy. Food intolerance refers to an abnormal response to a food or food additive that is not an allergic reaction. It differs from an allergy in that it does not involve the immune system. For instance, an individual may have uncomfortable abdominal symptoms after consuming milk. This reaction is most likely caused by a milk sugar (lactose) intolerance, in which the individual lacks the enzymes to break down milk sugar for proper digestion. Your allergist/immunologist can help you determine the difference between intolerance and allergy and help you in establishing a management plan.
- ⁷⁶ www.ecarf.de
- ⁷⁷ http://www.ecarf.org/fileadmin/ecarf/downloads/histamin_intoleranz_2005_de.pdf Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité – Universitätsmedizin Berlin
- ⁷⁸ Sensitivity is the proportion of people with disease who have a positive test.
- ⁷⁹ Specificity is the proportion of people free of a disease who have a negative test.
- ⁸⁰ The Likelihood Ratio (LR) is the likelihood that a given test result would be expected in a patient with the target disorder compared to the likelihood that that same result would be expected in a patient without the target disorder.
- The LR is used to assess how good a diagnostic test is and to help in selecting an appropriate diagnostic test(s) or sequence of tests. They have advantages over sensitivity and specificity because they are less likely to change with the prevalence of the disorder, they can be calculated for several levels of the symptom/sign or test, they can be used to combine the results of multiple diagnostic test and they can be used to calculate post-test probability for a target disorder.
- ⁸¹ The STARD Statement for reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Clinical Chemistry* 49:1 7-18 (2003)
- ⁸² Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food induced histaminosis an an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents and Actions* 1989; 23:361-365
- ⁸³ 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; 23:982-985
- ⁸⁴ Askar A. Biogene Amine in Lebensmitteln und ihre Bedeutung. *Ernährungsumschau* 1982;29:143-8
- ⁸⁵ 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; 23:982-985
- ⁸⁶ Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK., Food induced histaminosis an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO); *Agents and Actions* 1988; 23:361-365
- ⁸⁷ Sattler J, Lorenz W, Kubo, A. Schmal, S. Sauer, L. Lüben, Food induced histaminosis under diamine oxidase blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents and Actions*, 1989; 27: 212-214
- ⁸⁸ JD Morrow, GR Margolies, J Rowland, and LJ Roberts. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med* 1991, 324:716-720
- ⁸⁹ I.Pollock, R.D.Murdoch, M.H.Lessof, Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in

normal, atopic and urticarial subjects. Agents and Actions, 1991; 32 :359-365

⁹⁰ 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;23:982-985

⁹¹ Wantke F, Götz M, Jarisch R, The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for Food Intolerance. Allergy Proceedings 1994; 15:27-32

⁹² Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R, Histamine in wine. Case report. Int.Arch Allergy Immunol 1996;110:397-400

⁹³ Histamin EIA Plasma bis 1,0 ng/ml 1 ml EDTA-Plasma gefroren, Urin: 3 - 10 ng/ml 10 ml 24h-Urin oder 10 ml Spontanurin

Indikation: Typ I-Allergien, atopische Dermatitis, Mastozytose

Leistungsverzeichnis des Labor Schottdorf, http://www.schottdorf.de/leistungen/PDF-LV/lv_2003.pdf

⁹⁴ Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, Institut für Klinische Chemie, Zentrallabor des Universitätsklinikum Mannheim

Normbereiche / Klin. Chemie, Immunologie, Endokrinologie u. Toxikologie

Histamin 0,3 - 1,0 mg /l

http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikc/ikc-normbereiche_kc.html

⁹⁵ Lessof M.H.: Food intolerance and the scientific trap.Clin.Exp.Allergy 1993;23:971-972

⁹⁶ Götz M., Wantke F., Focke M., Wolf-Abdolvahab S., Jarisch R. Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. Allergologie 1996;91:394-398

⁹⁷ Wantke F, Hemmer W, Focke M, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R, The red wine maximization test: Drinking histamine rich wine induces a transient increase in plasma diamine oxidase activity in healthy volunteers. Inflamm.res.1999;48:169-170

⁹⁸ Tufvesson G, Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum.Scand J Clin Lab Invest 1969; 24:163-169

⁹⁹ Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment, Inflamm.res.47:396-400

¹⁰⁰ I.Pollock, R.D.Murdoch, M.H.Lessof, Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. Agents and Actions, 1991; 32 :359-365

¹⁰¹ Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment, Inflamm.res.47:396-400

¹⁰² Mansfield LE. The role of antihistamine therapy in vascular headaches. J Allergy Clin Immunol 1990; 86:673-676