

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung zur Histaminintoleranz bei Patienten mit chronischer
spontaner Urtikaria**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annika Swantje Janina Melde, M.A.

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof.Dr.Maurer
 2. Prof.Dr.Brockow
 3. Prof.Dr.Jakob

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Nahrungsmittelunverträglichkeiten	7
1.2. Histaminintoleranz.....	8
1.2.1. Definition und Pathomechanismus	8
1.2.2. Diagnostische Kriterien.....	9
1.2.3. Häufigkeit.....	11
1.2.4. Diagnostische Vorgehensweise und Therapie.....	11
1.3. Histamin	12
1.4. Urtikaria	14
1.4.1. Definition, Klinik und Klassifikation der Urtikaria	14
1.4.2. Pathomechanismus der Urtikaria.....	16
1.4.3. Nahrungsmittelintoleranz und Urtikaria.....	17
1.4.4. Identifikation der Nahrungsmittelintoleranz als Ursache der csU.....	18
2. Entwicklung der Fragestellung	20
3. Material und Methoden	21
3.1. Patienten	21
3.1.1. Untersuchungskollektiv.....	21
3.1.2. Demographische Daten	21
3.2. Untersuchungsdesign.....	22
3.2.1. Befragung	22
3.2.2. Diät	22
3.2.3. Histaminprovokation	24
3.3. Erhebungsinstrumente	25
3.3.1. Erhebungsbogen	25
3.3.2. Klinisches Tagebuch.....	26
3.3.3. Urticaria Activity Score (UAS).....	26
3.4. Statistische Auswertung.....	27

4. Ergebnisse.....	29
4.1. Reaktion auf histaminreiche Nahrungsmittel.....	29
4.1.1. Anamnestisch berichtet ein Drittel aller csU Patienten von Quaddeln nach Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel	29
4.1.2. Die Hälfte aller csU Patienten mit anamnestischer Intoleranz reagiert nur auf ein histaminreiches Nahrungsmittel	30
4.2. Der Urticaria Activity Score und die histaminarme Diät.....	31
4.2.1. Zwei Drittel der untersuchten Patienten profitierten von einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät	31
4.2.2. Ein Drittel der untersuchten Patienten profitierte maximal von einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät	32
4.3. Orale Histaminprovokation.....	34
4.3.1. Jeder zehnte csU Patient reagiert mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation	34
4.3.2. Ein Drittel aller csU Patienten reagierte mit körperlichen Symptomen auf die orale Histaminprovokation.....	35
4.4. Jeder zehnte Patient mit anamnestischer Intoleranz zeigt Quaddeln bei oraler Histaminprovokation	36
4.5. Jeder zehnte Patient mit deutlichem Diät - Benefit zeigt Quaddeln bei oraler Histaminprovokation	37
4.6. Ein Drittel aller Patienten mit Quaddeln bei oraler Histaminprovokation profitiert deutlich von der histaminarmen Diät.....	38
4.7. Ein Prozent aller csU Patienten zeigt eine Intoleranz gegenüber jeglicher oraler Histaminzufuhr	39
4.7.1. Der prozentuale Anteil an Patienten mit anamnestischer Intoleranz und Quaddeln bei Histaminprovokation unterscheidet sich kaum zwischen den csU Patienten mit deutlichem Diät - Benefit und solchen ohne deutlichen Benefit	40
4.7.2. Auf einen Blick: Nur drei Patienten aller 241 csU Patienten sind absolut histaminintolerant	44

4.8. Selbsteinschätzung und UAS Veränderung.....	45
4.8.1. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einer UAS Besserung oder Verschlechterung unter histaminarmer Diät ist annähernd gleich zwischen anamnestisch intoleranten und toleranten Patienten	46
4.8.2. Unabhängig vom tatsächlichen Ausmaß ihrer UAS Veränderung unter histaminarmer Diät sah ein Drittel aller csU Patienten einen Zusammenhang zwischen der csU und Histamin	49
5. Diskussion.....	51
6. Zusammenfassung	63
7. Literaturverzeichnis	64
8. Anhang.....	70
Anhang 1: Histamin – Provokationstestung (DBPC)	70
Anhang 2: Auszug Urtikaria Tagebuch.....	71
9. Danksagung	72
10. Lebenslauf	73
11. Erklärung	73

Abkürzungsverzeichnis

csU	chronische spontane Urtikaria
DAO	Diaminoxidase
DBPC	double- blind and placebo-controlled Doppelblind und Plazebo - kontrolliert
DHC	Digestive histamine challenge
HDC	L-Histidin-Decarboxylase
HistNM	Histaminreiche(s) Nahrungsmittel
HMT	Histamin-N-methyltransferase
IgE	Immunglobulin E
Q	Quaddel(n)
UAS	Urticaria Activity Score

1. Einleitung

1.1. Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Die Sorge, unter einer Nahrungsmittelunverträglichkeit zu leiden, hat in den letzten Jahren in den Industrieländern beständig zugenommen, 20% der Bevölkerung beklagen, durch Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen beeinträchtigt zu sein [1, 53]. Entgegen der gängigen Vorstellung kommen Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzusatzstoffe aber weniger häufig vor, als von vielen vermutet [13]. Die Prävalenz von Nahrungsmittelunverträglichkeiten lag in verschiedenen Studien zwischen 1,5% und 5% [56, vgl. Übersicht in 13]. Nahrungsmittelunverträglichkeit umfasst alle nahrungsabhängigen Beschwerden unterschiedlicher Genese, wobei Hautreaktionen häufig vorkommen [53]. Zu den Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden Nahrungsmittelallergien und Nahrungsmittelintoleranzen gerechnet [13].

Nahrungsmittelallergien sind immunologisch bedingte Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen [49]. Eine Allergie ist eine „verstärkte spezifische Abwehrreaktion gegenüber an sich harmlosen Substanzen im Sinne einer krankhaften Überempfindlichkeit auf Grund immunologischer Sensibilisierung“ [18]. Die Mastzelle besitzt eine Schlüsselrolle als Effektorzelle IgE-vermittelter Typ-I-allergischer Reaktionen [32]. Zunächst erfolgt der Erstkontakt mit einem potentiellen Allergen, in dessen Folge es in der Sensibilisierungsphase zur IgE-Antikörperproduktion kommt [6]. Die IgE-Antikörper binden an mastzellständige hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεRI) [32]. Bei Zweitkontakt mit dem Nahrungsmittelallergen wird es erkannt und gebunden, was zur FcεRI Kreuzvernetzung (crosslinking) und als Folge zur Aktivierung und Degranulation der Mastzelle führt [3, 32]. Hochaktive Botenstoffe wie Histamin werden ausgeschüttet [6]. Hautreaktionen wie Quaddeln, Juckreiz und Rötung treten gehäuft und zeitnah nach Verzehr des Nahrungsmittelallergens auf [5, 13, 33]. Nahrungsmittelallergien machen aber nur einen geringen Anteil der Nahrungsmittelunverträglichkeiten aus. Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergien beträgt bei Erwachsenen nur zwischen 2 bis 5% [46, 53, 56].

Den größten Anteil aller Nahrungsmittelunverträglichkeiten machen mit 15 bis 20% die nicht immunologisch vermittelten Reaktionen auf Nahrungsmittel aus, wobei hierunter alle nicht allergischen Intoleranzmechanismen verstanden werden [52, 53].

Anders als bei den Nahrungsmittelallergien handelt es sich um Reaktionen, bei denen der Pathomechanismus noch nicht eindeutig definiert ist [49]. Zu den nicht immunologisch bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeiten zählen die pseudoallergischen Intoleranzreaktionen auf biogene Amine wie Histamin und auf andere Nahrungsmittelkomponenten wie Geschmacksverstärker, Konservierungsmittel und Sulfite [13, 33]. Pseudoallergische Reaktionen sind definiert als „klinische Reaktionen (...), die in ihrer Symptomatik allergischen Reaktionen gleichen, ohne dass immunologische Sensibilisierungsphänomene nachgewiesen werden können“ [39]. Pseudoallergische Nahrungsmittelintoleranzen wie die Histaminintoleranz werden pathogenetisch erklärt durch eine gesteigerte, nicht-immunologisch bedingte Freisetzung von Mastzellmediatoren, durch eine Interaktion von Nahrungsmittelkomponenten oder Additiva mit Enzymen und Signalkaskaden oder, bei übermäßiger Zufuhr biogener Amine wie Histamin, durch direkte vasoaktive Reaktionen [33]. Reaktionen bei einer nicht-allergischen Nahrungsmittelintoleranz können schon beim Erstkontakt mit dem Nahrungsmittel vorkommen [49]. Urtikaria ist ein Reaktionsmuster, welches häufig bei Nahrungsmittelintoleranzreaktionen auftritt [32]. Welche Signale bei Intoleranzreaktionen letztlich mastzellaktivierend wirken und zur Mediatorausschüttung mit anschließender Urtikaria führen ist noch nicht ausreichend geklärt [32]. Die Diagnostik bei den nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist schwierig, da bewährte Methoden, die zum Nachweis einer Nahrungsmittelallergie genutzt werden, hier nicht verwendet werden können [49, 56].

1.2. Histaminintoleranz

1.2.1. Definition und Pathomechanismus

Unter Histaminintoleranz werden Unverträglichkeitsreaktionen subsumiert, die bei einigen Menschen nach Genuss histaminreicher Nahrungsmittel wie Fisch, Käse, bestimmter Fleischsorten aber auch alkoholischer Getränke auftreten [13, 35]. Diese äußern sich durch eine Vielzahl an Symptomen [15, 22]. Die Histaminintoleranz zählt zu den pseudoallergischen Nahrungsmittelintoleranzen, sie ist keine Nahrungsmittelallergie (siehe 1.1.). Histaminintoleranz wird nach gängiger Meinung durch eine inadäquate Histaminaktivierung verursacht [28]. Sie entsteht durch ein Missverhältnis zwischen dem anfallenden Histamin, welches exogen durch histaminreiche Nahrungsmittel aufgenommen oder endogen freigesetzt wird, und der katabolischen Kapazität des Körpers zum Histaminabbau [1, 15, 43].

In der Literatur werden als Ursache einer Histaminunverträglichkeit verschiedene Mechanismen diskutiert. Das Konzept der nahrungsmittelinduzierten enteralen Histaminose geht auf Sattler und Lorenz zurück. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass Histaminunverträglichkeit durch die Aufnahme histaminreicher Nahrung bei Personen entsteht, die über einen Mangel körpereigener Enzyme zur Inaktivierung von Histamin verfügen [40, 41]. Ferner wird vermutet, dass der Konsum von Nahrungsmitteln oder Medikamenten, welche die Inaktivierung von Histamin hemmen, bei prädisponierten Menschen einen Histaminabbau verhindert [33, 42]. An erster Stelle wird ein Mangel des für den extrazellulären Histaminabbau verantwortlichen Enzyms Diaminoxidase (DAO) genannt [15, 25, 26, 41, 45]. Verantwortlich gemacht wird ferner eine defiziente Funktion des Enzyms, welches zuständig ist für den intrazellulären Histaminabbau, die Histamin-N-methyltransferase (HMT) [29, 53]. Auch eine erhöhte intestinale Permeabilität für Histamin gilt als relevant [33]. Dabei wird davon ausgegangen, dass eine „intestinale Hyperpermeabilität und (...) Resorptionsförderung biogener Amine“ durch den Verzehr anderer Nahrungsmittel, wie Gewürze und Alkohol, oder durch eine verminderte Aktivität der DAO im Jejunum hervorgerufen werden [33]. Als Folge kommt es zu einer Resorption von Histamin in einer Menge, die ausreicht, um Unverträglichkeitsreaktionen im Körper hervorzurufen. Ein Überschreiten der individuellen Histaminintoleranzschwelle löst bei Personen, die über einen solchen Enzymmangel oder ein anderweitig ineffektives histamininaktivierendes System verfügen, konzentrationsabhängige, histaminvermittelte Symptome aus [1, 4, 20, 28, 37].

Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die Histaminintoleranz Einfluss auf zahlreiche Organsysteme hat [22, 53]. Es treten Hautreaktionen auf, aber auch gastrointestinale Symptome, respiratorische Beschwerden und kardiale Komplikationen [1, 53]. Auch bei Gesunden kann es zu histaminvermittelten Symptomen kommen, insbesondere beim Verzehr von Nahrungsmitteln, die sehr histaminreich sind [12, 28, 51]. Es wird vermutet, dass bestimmte neurovegetative Faktoren oder hypersensitive Histaminrezeptoren eine Histaminintoleranz triggern können [7]. Neben dem Histamingehalt der Nahrung, der lagerungs- und reifungsabhängig ist, ist bei der Histaminintoleranz die konsumierte Menge entscheidend, sowie das Wechselspiel mit zahlreichen anderen Substanzen (siehe auch 1.3.) [29, 33].

1.2.2. Diagnostische Kriterien

Gegenwärtig gibt es in der Literatur keine eindeutigen diagnostischen Kriterien der

Histaminintoleranz. Eine Vielzahl unterschiedlicher Testverfahren wird zur Verifizierung einer Histaminintoleranz eingesetzt [17, 42]. Sie reichen vom Wein-Provokationstest bis zur Bestimmung der DAO im Serum [42]. Histaminintoleranz wird zuweilen diagnostiziert einzig auf Grund der subjektiv wahrgenommenen und berichteten Beschwerden von Patienten [17, 42]. Eine Verifizierung über systematische diagnostische Verfahren, welche auf eindeutigen, objektivierbaren physiologischen Parametern basieren, bleibt oft aus, oder es werden Symptome nach einer nicht klar differenzierten Histaminprovokation einbezogen [14, 17, 22, 42]. Symptome, die gegenwärtig als Hinweis einer Histaminintoleranz gewertet werden, sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Als Hinweise auf eine Histaminintoleranz gelten ferner eine Besserung der Symptome unter histaminarmer Diät oder Antihistaminikagabe, sowie eine erniedrigte DAO - Aktivität und/oder ein erhöhter Histaminspiegel [16, 29].

Tabelle 1: Symptome, die eine Histaminintoleranz indizieren (modifiziert nach [29])

Symptome, die eine Histaminintoleranz indizieren	
Organ	Symptome
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Flush • Quaddeln • Juckreiz
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea/Vomitus • Bauchschmerzen • Meteorismus • Diarrhöen
Zentrales Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Schwindel
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie • Tachykardie • Herzrhythmusstörungen
Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • Nasale Obstruktion • Fließschnupfen
Urogenitaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Dysmenorrhoe

In der Literatur wird propagiert, dass die Diagnose einer Histaminintoleranz erst gestellt werden sollte, wenn evidenzbasiert der Nachweis geführt wurde, dass das in Nahrungsmitteln enthaltene Histamin die Symptome verursacht. Andere Ursachen der Beschwerden müssen ausgeschlossen werden [28]. Als gesichert kann danach die Diagnose einer Histaminintoleranz erst nach einer doppelblind und Placebo-kontrollierten (DBPC) Histaminprovokation in Anschluss an eine histaminarme Diät gelten [29, 43]. In der Literatur werden ferner zusätzlich unterschiedliche, objektive physiologische Parameter gefordert wie Blutdruck, Herzfrequenz und Rötungsmaß, aber auch Bestimmung der Histaminkonzentration im Plasma oder Urin, die

Bestimmung der DAO-Aktivität und HMT-Aktivität im Blut und/oder der intestinalen Mukosa, sowie die Bestimmung verschiedener Koenzyme [15, 29, 43].

1.2.3. Häufigkeit

Hinsichtlich der Häufigkeit der Histaminintoleranz wird in der Literatur immer wieder Bezug genommen auf die von Jarisch publizierte Studie aus dem Jahr 2004, gemäß derer 1% der Gesamtbevölkerung von einer Histaminintoleranz betroffen ist, 80% davon Frauen mittleren Alters [13, 15, 28]. Auf Grund der mannigfaltigen Symptome und Organsysteme, die betroffen sein können, wird diskutiert, ob Histaminintoleranz nicht in der Häufigkeit unterschätzt werde [1, 29]. Gleichzeitig wird, auf Grund der oben erwähnten Defizite der meisten Studien, auch eine Überschätzung der Häufigkeit der Histaminintoleranz diskutiert [14, 43].

1.2.4. Diagnostische Vorgehensweise und Therapie

Relative Einigkeit besteht hingegen in der Vorgehensweise, die bei Verdacht auf eine Histaminintoleranz indiziert ist. An erster Stelle steht dabei eine detaillierte und gezielte Anamnese, die die Symptome sowie mögliche Triggerfaktoren einschließt [1, 15, 28]. Die Identifikation histaminreicher Nahrungsmittel bzw. solcher Nahrungsmittel und Medikamenten, die den Histaminstoffwechsel beeinflussen, birgt dabei einen hohen Stellenwert [28]. Hilfreich sind hierfür spezifische Fragebögen und das Führen eines klinischen Tagebuchs [42]. Dieses kann auch zur Durchführung einer histaminarmen Diät genutzt werden. Ebenso können durch das Protokollieren mögliche Diätfehler aufgedeckt werden. Mittels Hautpricktest und Bestimmung des allergenspezifischen IgE muss eine Nahrungsmittelallergie ausgeschlossen werden [1, 28]. Ferner muss die Serumtryptase bestimmt werden zum Ausschluss einer Mastozytose [29]. Bei klinischem Verdacht einer Histaminintoleranz kann die DAO-Aktivität im Blut oder in einer Gewebeprobe mittels Radioextraktionsassays bestimmt werden [13, 28, 42]. Eine Bestimmung der HMT-Aktivität kann ebenfalls indiziert sein [43]. Ebenfalls empfohlen wird eine Analyse der DAO und HMT auf genetische Polymorphismen [42]. Zu beachten ist aber, dass die DAO-Aktivität variieren kann und bei einigen Patienten mit gesicherter Klinik einer Histaminintoleranz auch normale DAO-Aktivitäten nachgewiesen wurden [15, 29]. Ergänzend kann eine Histaminbestimmung im Plasma und im Urin erfolgen, wobei auch hier normale Histaminspiegel vorkommen [7, 15]. Goldstandard der Diagnostik bleibt die DBPC Provokationstestung im Anschluss an eine histaminarme Diät [28, 42].

Die gegenwärtigen therapeutischen Optionen zur Behandlung der Histaminintoleranz besteht in einer Meidung histaminreicher Nahrung und dem Einsatz von Antihistaminika [15, 29]. Eine Nutzung der DAO als Nahrungsmittelergänzungsmittel wird diskutiert, zum Teil wurde eine Reduktion Histamin assoziierter Symptome beobachtet [22, 28, 38]. Bisher ist eine histaminarme Diät insofern problematisch, als dass Histamin in vielen Nahrungsmitteln enthalten ist und der Histamingehalt nicht explizit vermerkt ist [4, 42, 45]. Ferner besteht die Problematik, dass es, wie erwähnt, zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die zu einer erhöhten Histaminkonzentration führen können, gibt. Einigkeit besteht aber in der Literatur, dass jede Diät, die die Symptome lindert und ohne Mangelernährung konzipiert ist, therapeutisch zu empfehlen ist, selbst wenn hierdurch zunächst nur die Symptome nicht aber die Ursache behandelt werden [23, 28, 33, 42, 45].

1.3. Histamin

Histamin (2-(4-Imidazolyl-)ethylamin) ist ein biogenes Amin, welches erstmals 1911 als endogene Substanz pharmakologisch beschrieben wurde [15]. Seit 1932 ist bekannt, dass es als Mediator allergischer Reaktionen dient [3, 29]. Es entsteht im Körper durch die Decarboxylierung der Aminosäure L-Histidin mittels der Pyridoxalphosphat (Vitamin B6)-abhängigen L-Histidin-Decarboxylase (HDC) [3, 22, 28]. Diese findet sich im Körper u.a. in den Mastzellen und basophilen Granulozyten [2]. Auch Thrombozyten und einige Neurone bilden Histamin [28]. Es wird in intrazellulären Vesikeln gespeichert und bei Stimulation freigesetzt. Histamin ist ein wichtiger Botenstoff und wirkt als potenter Mediator bei vielen biologischen Reaktionen [2]. Bei Allergien kommt es durch Kreuzvernetzung von IgE-Antikörpern auf der Mastzelloberfläche nach Allergenbindung zur Degranulation und Histaminfreisetzung (siehe 1.1.) [3].

Histamin kann auch IgE-unabhängig aus Mastzellen und anderen Gewebezellen freigesetzt werden. CAMP und cGMP, zyklischen Nuklide, die als second messenger an zahlreichen Stoffwechselinteraktionen beteiligt sind, regulieren die IgE-unabhängige Histaminfreisetzung [29]. Die Bindung bestimmter Komplementfaktoren an Rezeptoren auf der Mastzelloberfläche, entzündungsassoziierte Zytokine sowie Stimuli, die zur Senkung der cAMP Konzentration führen, fördern eine Histaminfreisetzung [28, 29]. Zahlreiche exogene und endogene Stimuli können eine ähnliche Reaktionskaskade auslösen [33].

Außerhalb des menschlichen Körpers sind Histamin, die Aminosäure L-Histidin und andere biogene Amine in unterschiedlichen Konzentrationen in zahlreichen Nahrungsmitteln enthalten. Reifungs- und Gärungsprozesse steigern den Histamingehalt, da hierbei Bakterien und Hefen beteiligt sind, welche L-Histidin-Decarboxylasen besitzen [44]. Vergorene Lebensmittel wie Rotwein, Essig und Sauerkraut, aber auch bestimmte Käsesorten und verschiedene Fleisch- und Fischprodukte sind histaminreich [44, 46]. Ferner gibt es Lebensmittel, die eine potenziell histaminfreisetzende Wirkung haben. Hierzu zählen u.a. verschiedene Obst- und Gemüsesorten wie Erdbeeren und Tomaten, aber auch Schokolade, Schalentiere und bestimmte Gewürze [13, 33]. Zahlreiche Medikamente wie z.B. Analgetika (Acetylsalicylsäure, Morphine), Antihypertensiva (Verapamil) oder auch Antidepressiva (Amitryptilin) beeinflussen den Histaminmetabolismus des Körpers und führen über eine Hemmung der DAO oder die endogene Freisetzung von Histamin zu einem Histaminanstieg [15; 28]. Wenn Histamin zusammen mit anderen biogenen Amine verzehrt wird, kann es durch eine kompetitive Hemmung der abbauenden Enzyme zu einem erhöhten Histaminspiegel kommen [13, 15].

Histamin wird extrazellulär über die oxidative Deaminierung durch die DAO und intrazellulär über Ringmethylierung durch die HMT metabolisiert [42] (**Abbildung 1**).

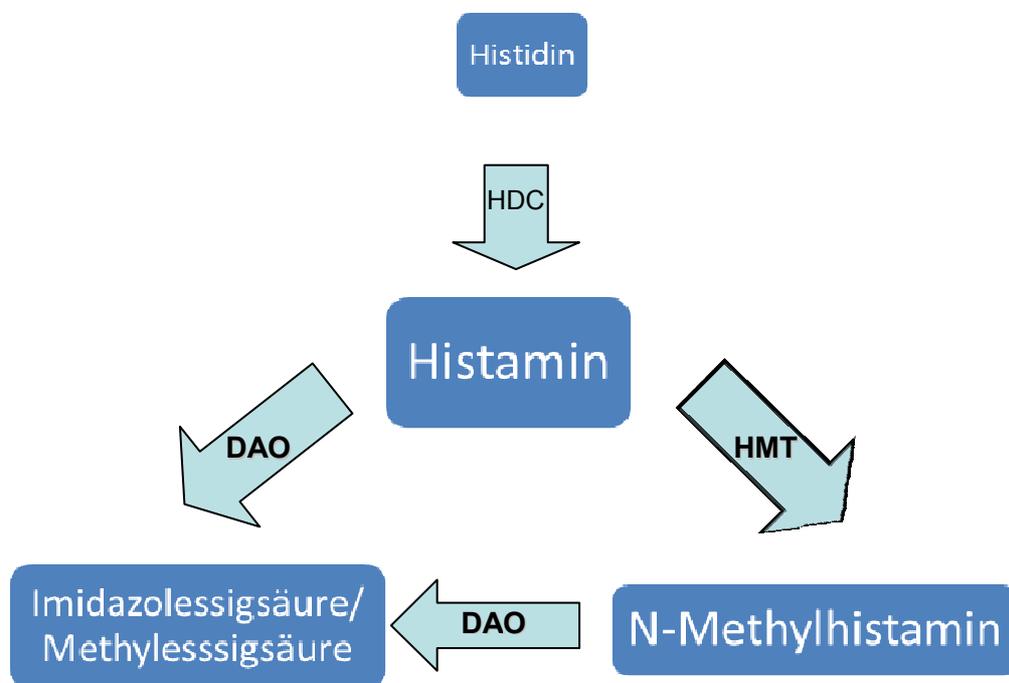


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Histaminmetabolismus (modifiziert nach [29]). Zwischenschritte nicht dargestellt. Das durch Decarboxylierung von Histidin über die L-Histidindecarboxylase (HDC) synthetisierte Histamin kann über oxidative Deaminierung durch die Diaminoxidase (DAO) extrazellulär und über Ringmethylierung durch die Histamin-N-Methyltransferase (HMT) intrazellulär abgebaut werden.

Verschiedene Typen von Histaminrezeptoren, die als H1-, H2-, H3- und H4-Rezeptoren bezeichnet werden, finden sich in zahlreichen Organen [2, 28]. Hierbei handelt es sich um spezifische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die die klassischen Effekte von Histamin vermitteln: So wird eine Steigerung der Gefäßpermeabilität, Vasodilatation und Pruritus neben anderen Effekten durch eine Interaktion von Histamin mit dem H1-Rezeptor vermittelt [3]. Über H2-Rezeptoren werden unter anderem die Schleimsekretion und der bronchiale Atemwegswiderstand beeinflusst [2]. Histamin hat über H3-Rezeptoren Einfluss auf die Regulation der Histaminsynthese und die Histaminfreisetzung [2]. Auf der Mastzelle finden sich alle drei Histaminrezeptoren[2]. Ein weiterer Histaminrezeptor, H4-Rezeptor, wurde in den letzten Jahren auf weiteren Organen wie z.B. dem Thymus ausgemacht. Histamin ist ursächlich an den Symptomen der allergischen Rhinitis und dem Asthma bronchiale beteiligt [2, 3]. Bei der Urtikaria ist Histamin Auslöser von Juckreiz und Quaddelbildung [15]. Zahlreiche exogene Einflussfaktoren, wie chemische und physikalische Reize, und endogene Stimuli, z.B. Entzündungen und Gewebsverletzungen, können eine Reaktionskaskade auslösen, die zur Histaminausschüttung aus den Granula führt [3].

1.4. Urtikaria

1.4.1. Definition, Klinik und Klassifikation der Urtikaria

Urtikaria, auch Nesselfieber genannt, beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche charakterisiert sind durch das Auftreten von juckenden Quaddeln [30]. Urtikaria ist ein Reaktionsmuster der Haut: Quaddeln und Juckreiz treten plötzlich auf und können den gesamten Körper oder nur einzelne Körperregionen betreffen [6, 54]. Ebenfalls können Angioödemem, allein oder zusammen mit Quaddeln, auftreten. Die Quaddel, auch Urtika genannt, ist definiert als eine oberflächliche, flüchtige Schwellung der Haut variabler Größe, meist begleitet von einem Reflexerythem [54]. Das Reflexerythem umgibt die Quaddel und beruht auf der Aktivierung sensorischer Hautnerven [31]. Quaddeln gehen mit Juckreiz, seltener mit Brennen einher. Quaddeln sind flüchtig und bilden sich spontan zurück, ohne Folgeschäden zu hinterlassen [55]. Angioödeme sind plötzliche, deutliche Schwellungen der Dermis und Subkutis, die im Gegensatz zu den Quaddeln häufiger schmerzhaft sind und oft auch die Schleimhäute betreffen [54]. Urtikaria ist eine der häufigsten Erkrankungen der Haut, 15 - 20% der Bevölkerung sind irgendwann im Leben einmal davon

betroffen [6, 55].

Die verschiedenen Urtikariaformen werden in drei Hauptgruppen eingeteilt: Die Gruppe der Physikalischen Urtikaria (zu dieser Gruppe zählt z.B. die Druckurtikaria), die Gruppe der sogenannten „anderen Urtikariaformen“ (hierzu gehören z.B. die Kontakturtikaria) und die Gruppe der Spontanen Urtikaria (dieser Gruppe wird z.B. die Intoleranzurtikaria zugerechnet) [32, 49, 55] (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Klassifikation der Urtikariaerkrankungen. Vereinfachte Darstellung, modifiziert nach [54].

Formen	Unterformen
Physikalische Urtikaria	<ul style="list-style-type: none"> • Kältekontakturtikaria • Verzögerte Druckurtikaria • Wärmekontakturtikaria • Lichturtikaria • Urticaria factitia/ symptomatischer urtikarieller Demographismus • Vibratorische Urtikaria/ Angioödem
Andere Urtikariaformen	<ul style="list-style-type: none"> • Aquagene Urtikaria • Cholinergische Urtikaria • Kontakturtikaria • Anstrengungsinduzierte Urtikaria/ Anaphylaxie
Spontane Urtikaria	<ul style="list-style-type: none"> • Akute spontane Urtikaria • Chronische spontane Urtikaria

Zwei dieser Gruppen, die Physikalische Urtikaria und die „anderen Urtikariaformen“, zählen zu den induzierbaren Urtikariaformen. Die Patienten können meist klar identifizieren, welcher Reiz die Urtikaria bei ihnen auslöst [31]. Anders verhält es sich bei der dritten Gruppe, der Spontanen Urtikaria, bei der die Quaddeln spontan und nicht spezifisch provozierbar auftreten.

Diese Gruppe der Spontanen Urtikaria wird erneut nach ihrem Verlauf in eine akute und eine chronische Form unterteilt [54, 55]. Akute spontane Urtikaria zeichnen sich dadurch aus, dass juckende Quaddeln und/oder Angioödeme auftreten, aber nicht für länger als maximal 6 Wochen [6]. Die Beschwerden sistieren meist auch von selbst [32]. Hiervon abzugrenzen ist die chronische spontane Urtikaria (csU), bei der die Beschwerden definitionsgemäß für länger als 6 Wochen, häufig jahrzehntelang und wiederkehrend oder anhaltend auftreten [30, 47, 49]. Bei 20% der Patienten besteht die csU für mehr als 10 Jahre [6]. Quaddeln und Juckreiz treten generalisiert

auf [8]. Die csU tritt im Verhältnis zur akuten spontanen Urtikaria mit einer Häufigkeit von 1:10 bis 1:100 auf [30]. Die csU ist somit eine weit verbreitete Hauterkrankung, bei der Quaddeln und Juckreiz nicht auf einen Reiz zurückführbar auftreten und weder für den Arzt noch für den Patienten primär nachvollziehbar ist, was einen Schub bei der csU ausgelöst hat [27, 31]. Dies ist für den Patienten oft extrem belastend, da die Ursache der csU trotz vieler Tests häufig nicht diagnostizierbar zu sein scheint [6]. Sie geht mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen einher [47]. Die csU wird ferner gemäß des vermuteten zugrunde liegenden Pathomechanismus in folgende Unterformen eingeteilt: Intoleranzurtikaria, Infekturtikaria, Autoreaktive Urtikaria, Urtikaria anderer Ursache, Urtikaria unbekannter Ursache [30].

1.4.2. Pathomechanismus der Urtikaria

Die Urtikaria ist eine komplexe Erkrankung. Auf Grund intensiver Forschung in den vergangenen Dekaden wurden bezüglich der Identifizierung der Auslöser der verschiedenen Urtikariaformen große Fortschritte erzielt [48, 55]. Dennoch bestehen bisher bei einigen Urtikariaformen wie der csU viele offene Fragen bezüglich Ursachen und Triggerfaktoren [49].

Subepidermale kutane Mastzellen spielen bei allen Urtikariaerkrankungen eine entscheidende Rolle bei der Quaddel- und/oder Angioödembildung [32]. Die Mastzelle ist eine freie Bindegewebszelle, in deren Granula Botenstoffe wie Serotonin, Heparin und auch Histamin gespeichert werden. Eine Aktivierung der Mastzelle kann zur Degranulation führen [3]. Hierbei werden Histamin und andere proinflammatorische Mediatoren ausgeschüttet. Dies führt zur verstärkten Hautrötung durch Vasodilatation kleinerer Gefäße und durch einen verstärkten Flüssigkeitsaustritt (Extravasation) zur Quaddelbildung [31]. Zahlreiche Mechanismen führen zur Degranulation der Mastzelle (siehe auch 1.1.). Hierbei kann der zu Grunde liegende Mechanismus, der die Mastzelle aktiviert, allergischer oder nicht-allergischer Genese sein [32]. Es sind unter anderem IgG-Autoantikörper identifiziert worden, die die Mastzelle aktivieren können [8]. Die Mastzelle kann durch autoreaktive Antikörper gegen IgE oder hochaffine IgE-Rezeptoren, aber auch durch aktivierte Komplementfaktoren und Neuropeptide stimuliert werden [6, 29, 31, 49]. Histaminliberatoren, wie Morphin, Kodein oder Toxine, können unabhängig von immunologischen Mechanismen die Mastzelle zur Degranulation triggern [6].

1.4.3. Nahrungsmittelintoleranz und Urtikaria

Bisher ist noch nicht eindeutig geklärt, welche mastzellaktivierenden Signale bei welcher Urtikariaform relevant sind. In der Gruppe der „anderen Urtikariaformen“, zu der auch die Kontakturtikaria und die anstrengungsinduzierte Urtikaria zählen, sind Nahrungsmittelallergien im Sinne einer IgE-vermittelten Hypersensitivitätsreaktion eine mögliche Ursache [32, 49]. Auch die akute Urtikaria im Kindesalter (Gruppe der spontanen Urtikaria) kann durch Nahrungsmittelallergien verursacht werden [32]. Bisher noch nicht eindeutig geklärt ist, ob bei der Mehrzahl der Urtikariaformen die Degranulation von Mastzellen hingegen IgE-unabhängig erfolgt [32, 49].

Als Ursache der csU sind Nahrungsmittelallergien und andere Allergien ohne Bedeutung [5, 8, 19, 32, 33, 58]. Nahrungsmittelintoleranzreaktionen sind indes eine der häufigsten vermuteten Ursachen der csU [11, 32, 36, 49, 50]. In der Forschung wird ein Zusammenhang zwischen Pseudoallergenen, histaminreichen Nahrungsmitteln, Geschmacksverstärkern und Konservierungsstoffen und der Aggravation der Symptome bei vielen Patienten vermutet [11, 13, 15, 27, 46, 49, 50, 58]. Standen lange Zeit die Additiva im Zentrum der Aufmerksamkeit, so wird nun diskutiert, dass bestimmten Aromastoffen, die natürlicherweise in Obst und Gemüse vorkommen, eine besondere Bedeutung zukommt [10, 32, 36, 57, 58]. Dabei ist die Datenlage zu den nicht-allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen als Ursache der csU widersprüchlich [14, 49, 50]. Hierbei besteht eine große Diskrepanz zwischen den Häufigkeiten einer von den Patienten selbst vermuteten Unverträglichkeit gegenüber biogenen Aminen und Nahrungsmittelzusatzstoffen (40%) und einer klinisch relevanten und gesicherten Unverträglichkeit (<5%) [19, 49, 56]. Kontrovers diskutiert wird dabei insbesondere eine Histaminunverträglichkeit als ursächlicher oder aggravierender Faktor einer csU [14, 29, 33, 43, 46, 49].

Ziel der Behandlung von Patienten, die unter csU leiden, ist Symptombefreiheit, entweder als Folge einer symptomatischen Behandlung oder einer Identifikation und Beseitigung der Ursache der Erkrankung. Während die Diagnose auf Grund der charakteristischen Symptome relativ leicht zu stellen ist, ist die Identifikation der Ursache oft umso schwieriger [6]. Dies trifft insbesondere auf Nahrungsmittelintoleranzen als Ursache einer csU zu, da häufig Intoleranzen nicht singular, sondern gegen ganze Nahrungsmittelgruppen vorliegen [32]. Auch treten, anders als bei der Sofortreaktion der Allergie, die Beschwerden erst nach einer zeitlichen Verzögerung auf. Ebenso verzögert tritt häufig die Besserung der Symptome nach Meidung des fraglichen Nah-

ahrungsmittels auf, so dass die Betroffenen oft keinen Zusammenhang zwischen Nahrungsmittel und Erkrankung herstellen können [30, 49]. Ferner ist, erneut anders als bei der Allergie, eine Intoleranzreaktion dosisabhängig. So können Quaddeln und Juckreiz erst nach dem Verzehr größerer Mengen eines bestimmten Nahrungsmittels auftreten [32]. Bei geringen Mengen desselben Nahrungsmittels können die Symptome hingegen ausbleiben, so dass es für den Betroffenen schwierig ist, das Nahrungsmittel als Ursache zu identifizieren. Ferner sind Nahrungsmittelzusatzstoffe und Histamin in einer großen Zahl verschiedener Nahrungsmittel enthalten (siehe 1.3.). Nahrungsmittelkomponenten scheinen die Aktivierung der Mastzellen durch Mastzell-Sekretagoga (z.B. Neuropeptide, Komplementfaktoren) zu fördern, so dass überlegt wird, dass das Vorliegen beider Faktoren, der Nahrungsmittelkomponenten und des eigentlichen Mastzellaktivators, für das Auftreten einer Symptomatik bei der mit Nahrungsmittelintoleranz assoziierten csU erforderlich sein könnte [32]. Wie Nahrungsmittel zu einer Degranulation von Mastzellen beitragen und welche Signalkaskaden hierbei beteiligt sind, ist Gegenstand der Forschung. Einigkeit besteht bisher darüber, dass Nahrungsmittelkomponenten, die im Verdacht stehen, ursächlich an der csU beteiligt zu sein, nicht selbst zu einer Aktivierung der Mastzelle führen, sondern deren Aktivierung durch andere Faktoren erleichtern [32].

1.4.4. Identifikation der Nahrungsmittelintoleranz als Ursache der csU

Die Leitlinien der dermatologischen und allergologischen Fachgesellschaften beschreiben detailliert die Vorgehensweise zur Identifikation der Ursache einer csU [39, 54]. Bei allen Patienten mit einer csU muss eine Nahrungsmittelintoleranz in Betracht gezogen werden [55]. Zur Identifikation der Ursache bedarf es neben einer detaillierten Anamnese auch der Führung eines klinischen Tagebuchs durch den Patienten, in dem über mehrere Wochen täglich die Stärke der urtikariellen Symptome protokolliert und Assoziationen mit Nahrungsmitteln dokumentiert werden [32]. Ferner werden die Medikation dokumentiert und gegebenenfalls auch andere Aktivitäten, die als auslösend angesehen werden. Es bedarf einer pseudoallergen-, histaminarmen Eliminationsdiät, in der alle Nahrungsmittel, die Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Antioxidantien enthalten, ebenso gemieden werden, wie Nahrungsmittel, die viel natürlich vorkommende Pseudoallergene (z.B. Aromastoffe) und Histamin enthalten [32, 49]. Bessert sich die Symptomatik unter Diät, sollte unter stationären Bedingungen eine Provokation mit pseudoallergen-, histaminreichen Nahrungsmitteln für zwei bis vier Tage durchgeführt werden [32]. Führt dies zu einer Exazerbation der Urtikaria, so ist

dies ein starker Hinweis auf eine Nahrungsmittelintoleranz als Ursache der csU [32]. Um einzelne verantwortliche Nahrungsmittelbestandteile wie Histamin zu identifizieren, sollte ein DBPC oraler Provokationstest durchgeführt werden [32].

2. Entwicklung der Fragestellung

Viele csU Patienten sind überzeugt davon, dass bestimmte Nahrungsmittel ihre Beschwerden erzeugen oder verschlimmern [17, 49, 56]. In dem Glauben an eine Beeinflussbarkeit ihrer Symptome und damit ihres Leidens meiden sie bestimmte Lebensmittel. Das multifaktorielle Modell der csU schließt die Ernährung als einen möglichen Einflussfaktor neben vielen anderen mit ein.

In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben über die Bedeutung von Nahrungsmittelintoleranzen als Ursache der csU, die von 1% bis zu 50% reichen [32, 50]. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Nahrungsmittelintoleranzen bei der csU von Bedeutung sein können [11, 17, 19, 32]. Um die Bedeutung von Nahrungsmittelintoleranzen in der Ätiologie der csU zu klären, bedarf es weiterer Untersuchungen größerer und repräsentativer Patientenkollektive insbesondere zur Rolle histaminreicher Nahrungsmittel als Auslöser oder aggravierender Faktor der csU. Denn einige Studien ließen vermuten, dass insbesondere der Verzehr histaminreicher Speisen einen negativen Einfluss auf die csU hat [17, 37, 45, 46]. Hierbei wird von einer Assoziation zwischen einer postulierten Histaminintoleranz und der csU ausgegangen. Jarisch et al. gehen davon aus, dass 10% der Urtikariapatienten unter einer Histaminintoleranz leiden [17]. Der Begriff der Histaminintoleranz steht dabei schon seit längerem in der Diskussion [1, 15, 28, 42]. Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die klinische Relevanz des oral aufgenommenen Histamins bei der csU zu untersuchen. Die Kernfrage hierbei war, ob und wenn ja wie häufig die csU durch eine Histaminintoleranz verursacht ist. Hierzu sollte einerseits der Einfluss einer histaminarmen Diät auf den Hautzustand der csU Patienten evaluiert werden. Es sollte darüber hinaus geprüft werden, wie Patienten mit einer csU auf orale Histaminprovokation reagierten. Weiterhin sollte mittels eines Erhebungsbogens erschlossen werden, wie viele Patienten selbst davon ausgehen, dass histaminreiche Nahrungsmittel zu einer Exazerbation ihrer csU führten. Ferner sollte untersucht werden, inwiefern die Selbsteinschätzung einer Histaminunverträglichkeit der Patienten kongruent war mit der Veränderung ihrer Krankheitsaktivität (erhoben mittels Urticaria Activity Score) nach histaminarmer Diät. Schließlich sollte herausgearbeitet werden, wie viele Patienten sowohl gemäß ihrer Selbsteinschätzung hinsichtlich einer Histaminunverträglichkeit, als auch gemäß der oralen Histaminprovokation und gemäß der erzielten Besserung ihrer csU unter histaminarmer Diät zu den Histaminintoleranten gezählt werden können.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1. Untersuchungskollektiv

241 Patienten mit csU, deren Befunde Grundlage dieser Studie sind, wurden über vier Jahre (zwischen 2005 und 2009) am Allergie-Centrum-Charité, Standort Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Ihre Daten und die Ergebnisse vorab durchgeführter Untersuchungen wurden in der Urtikaria Spezialsprechstunde durch verschiedene standardisierte Dokumentationsbögen erfasst, sowie durch die Patientenakten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin ergänzt. Grundvoraussetzung, um in diese Studie einbezogen werden zu können, war die klinisch durch einen Dermatologen oder Allergologen gesicherte Diagnose einer csU. Die Teilnahme an der Untersuchung war freiwillig, ohne finanzielle Vergütung und die Einwilligung der Teilnahme konnte zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung zurückgezogen werden. Die Patienten wurden über den Ablauf der Studie umfassend informiert. Die Patienten mussten ferner als weitere Einschlusskriterien eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen. Diese umfasste auch die Bestätigung, dass die Patienten jegliche Fragen stellen konnten und eine Aufklärung über alle Einzelheiten in einem vom Patienten gewünschten Ausmaß erhalten hatten. Die Patienten mussten, um teilnehmen zu können, in der Lage sein, die deutsche Sprache in einem für das Verständnis des Erhebungsbogens, der Patienteninformation und des klinischen Tagebuchs ausreichenden Maß zu verstehen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer akuten Urtikaria. Auch Schwangere und stillende Mütter waren ausgeschlossen. Ferner wurden Patienten mit einer schweren internistischen Grunderkrankung nicht einbezogen.

3.1.2. Demographische Daten

241 Patienten bilden die Grundgesamtheit der vorliegenden Studie. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der älteste Patient 82 Jahre. Die Spannweite lag entsprechend bei 64 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44,3 Jahre. Die Standardabweichung des untersuchten Patientenkollektivs betrug 15 Jahre. 73,9% der Studienteilnehmer waren Frauen. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 42, das der Männer 44 Jahre.

Die Dauer der Erkrankung lag durchschnittlich bei 5,6 Jahren. Die Standardabweichung

chung betrug 8,5 Jahre. Der Patient des Studienkollektivs mit der kürzesten Erkrankungsdauer litt seit 4 Monaten unter der csU, der Patient mit der längsten Erkrankungsdauer litt schon seit 50 Jahren unter der csU.

3.2. Untersuchungsdesign

3.2.1. Befragung

Die 241 csU Patienten dieser Studie wurden zu ihren Ernährungsgewohnheiten, zu Unverträglichkeitsreaktionen, dem Auftreten von csU Symptomen im zeitlichen Zusammenhang zum Verzehr bestimmter Nahrungsmittel und insbesondere dem Auftreten von csU Symptomen nach dem Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel befragt, um anamnestisch zu eruieren, wie viele Patienten selbst glaubten, Histamin nicht zu vertragen oder einen Zusammenhang sahen zwischen einer Histaminintoleranz und der csU. Die geschah mittels eines Erhebungsbogens (siehe 3.3.1.).

3.2.2. Diät

Um die klinische Relevanz oral aufgenommenen Histamins zu prüfen, mussten die 241 csU Patienten für 31 Tage eine spezifische Diät einhalten. In der ersten Woche, von Tag 1 bis Tag 7, wurden die Patienten aufgefordert, ihre normalen Ernährungsgewohnheiten beizubehalten und zu dokumentieren. An den Tagen 8 bis 10 durften die Patienten lediglich Reis, Kartoffeln, Brot und Butter, Öl, Salz sowie Kaffee und Tee zu sich nehmen.

An den Tagen 11 bis 31 folgten die Patienten einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät. Die Patienten entnahmen einem klinischen Tagebuch (siehe 3.3.2.), welches sie für die gesamte Dauer der Diät führten, welche Nahrungsmittel sie in dieser Zeit zu sich nehmen durften. Im Wesentlichen schloss die Diät alle histaminreichen Nahrungsmittel, konservierte Nahrungsmittel, Nahrungsmittel mit künstlichen Geschmacksverstärkern und Farbstoffe aus (z.B. Schokolade, Sauerkraut etc.). Nahrungsmittel, die reich an biogenen Aminen und Aromen sind (z.B. Tomaten), waren untersagt. In **Tabelle 3** ist eine Übersicht über die erlaubten und verbotenen Nahrungsmittel während der pseudoallergen- und histaminarmen Diät dargestellt. Die Diät entspricht dem in der Praxis etablierten Standard und ist leitliniengerecht [27, 39, 54, 55].

Tabelle 3: Die pseudoallergen- und histaminarme Diät (modifiziert nach [61])

	geeignet	ungeeignet
Getreide, Brot, Backwaren, Teigwaren, Reis	<ul style="list-style-type: none"> • Getreide, -flocken, -mehl, -grieß, -stärke • Abgepacktes Brot, abgepackte Bötchen, Knäckebrot, • Reis, Reiswaffeln (nur aus Reis und Salz) • 100% Hartweizennudeln (ohne Ei) • Hirse, Buchweizen, Maisgrieß, -flakes 	<p><u>Alle</u> übrigen (Fertig-) Produkte z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fertigmüsli • Brot vom Bäcker, abgepacktes Schnittbrot mit Zusatzstoffen • Back- und Feinbackwaren • Nudelprodukte (Ravioli, Tortellini), Eiernudeln
Kartoffeln	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Sorten • Alle selbst hergestellten Zubereitungen ohne Verwendung nicht geeigneter Produkte 	<ul style="list-style-type: none"> • Kartoffelbreipulver • (Fertig-) Kartoffelgratin, -kroketten, -knödel, -bratkartoffeln • Pommes frites • Alle sonstigen Kartoffel- Fertigprodukte
Gemüse	<ul style="list-style-type: none"> • Fast all Gemüsesorten • z.B. Salat, Karotten, Rosenkohl, Weißkohl, Chinakohl, Broccoli, Spargel, Zucchini, Kohlrabi, rote Beete, Mais usw. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artischocken, Erbsen, Pilze, Rhabarber, Spinat, Tomaten (-mark, -soße), Oliven, Paprika
Obst, Nüsse, Saaten, Samen	-	<ul style="list-style-type: none"> • Frisches Obst • Fertigprodukte wie Marmelade, kandierte Früchte, Fruchtsäfte, -soßen • Trockenobst • Obstessig • Nüsse, Mandeln
Milch, Milchprodukte, Käse	<ul style="list-style-type: none"> • Frischmilch, Buttermilch, Kefir • Frische süße und saure Sahne (ohne Verdickungsmittel) • Speisequark, Mascarpone, Mozzarella • Naturjoghurt • Frischkäse (ungewürzt), Hüttenkäse, Küstenkäse • Wenig junger Gouda, Butterkäse 	<p><u>Alle</u> übrigen Milchprodukte wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kräuterkäse, Schmelzkäse, Schimmelkäse, Sauermilchkäse • Fertiger Kräuterquark • Fruchtjoghurt oder -quark • Lightprodukte • Milchreis (Fertigprodukt)
Fleisch, Wurstwaren	<ul style="list-style-type: none"> • Frisches oder tiefgekühltes Fleisch • Frisches Hackfleisch (ungewürzt) • Selbsthergestelltes Roastbeef • Selbsthergestellter Bratenaufschnitt • Selbsthergestellte Frikadellen/Bouletten 	<p><u>Alle</u> verarbeiteten Produkte z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurstaufschnitt, Würstchen • Gewürzte Zubereitungen wie Schaschlik • Gepökelt, geräuchertes Fleisch wie Schinken • Pasteten, Terrine, Fleisch in Aspik, Fleischsalate
Eier	-	In jeder Form
Fische, Krustentiere, Schalentiere	-	In jeder Form
Fette, Öle	<ul style="list-style-type: none"> • Butter, Kaltgepresste Pflanzenöle, Olivenöle 	<u>Alle</u> übrigen Produkte (Margarine, Halbfettmargarine, Halbfettbutter)
Getränke	<ul style="list-style-type: none"> • Mineralwasser • Kaffee • Schwarzer Tee, grüner Tee (ohne Aroma) 	<u>Alle</u> übrigen Getränke wie Obstsäfte, Limonaden, Erfrischungsgetränke, Bier, Lightgetränke, Kräutertees und Alkoholika
Süßes	<ul style="list-style-type: none"> • Nur selbstgemachter Kuchen und Gebäck, sowie Zucker und Honig 	<u>Alle</u> Süßigkeiten (auch energiearme Süßigkeiten mit Süßstoff und Kaugummi)
Verschiedenes, Gewürze	<ul style="list-style-type: none"> • Salz • Schnittlauch • Zwiebeln, Frühlingszwiebeln • Kresse • Hefe 	Fertiggerichte (z.B. Pizza, Tütensuppen), Fertigsuppen, Würzsoßen, -pasten, Ketchup, Senf, Meerrettich, Remouladen, Dressing, Feinkostsalate, Mayonnaise, Essig, Gewürze, Kräuter, Knoblauch

3.2.3. Histaminprovokation

Jeder der 241 csU Patienten erhielt eine standardisierte DBPC Provokation mit Histamindihydrochlorid. Für die Provokation wurden die Patienten nach einer dreiwöchigen pseudoallergen- und histaminarmen Diät (siehe 3.2.2.) stationär aufgenommen und unterliefen eine Reihe standardisierter Untersuchungen. Mindestens vier Tage vor der Provokation wurden sämtliche immunmodulierende Medikamente und Antihistaminika abgesetzt. Dies war auch während der Provokation selbst der Fall. Die Provokation lief über zwei Tage, wobei den Patienten an einem der beiden Tage einmalig das Verum (Histamin) und am anderen Tag einmalig das Placebo verabreicht wurden. Es handelte sich um eine doppelblinde Testung, so dass weder der Arzt noch die Patienten wussten, an welchem Tag dem Patienten das Placebo bzw. das Verum verabreicht wurde. Ein Entblindungsumschlag war in der ambulanten Poliklinikkarte vorhanden und wäre jederzeit einsehbar gewesen.

Die Provokation umfasste für das Verum die Inhaltsstoffe 125 mg Histamindihydrochlorid (= 75 mg Histamin) und 125 mg Saccharose. Die Klinikapotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin stellte entsprechende Gelatinekapseln her, welche von den Patienten unzerkaut geschluckt wurden. Das Placebo umfasste 250 mg Saccharose. Auch das Placebo wurde von der Klinikapotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin als Gelatinekapseln hergestellt. Die Klinikapotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin besitzt die rechtlichen und fachlichen Voraussetzungen sowie langjährige Erfahrung zur Herstellung von Prüfmustern.

Um potentiell modulierende Faktoren zu minimieren, wurden bestimmte Provokationsrahmenbedingungen eingehalten. Die Patienten hatten, wie unter 3.2.2. beschrieben, an den Tagen vor der Provokation eine standardisierte pseudoallergen- und histaminarme Kost zu sich genommen, die bestimmte Substanzen wie Alkohol untersagte. Die Patienten mieden auch andere potentielle Einflussfaktoren wie die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika und übermäßige Anstrengung vor der Provokation. Der stationäre Rahmen förderte hierbei eine Minimierung der potentiell modulierenden Faktoren. Die Provokation erfolgte immer zur selben oder zumindest ähnlicher Uhrzeit. Die Patienten nahmen sechs Stunden vor und sechs Stunden nach der Provokation keine weitere Nahrung zu sich. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass eventuelle Reaktionen eindeutig der Provokation zugerechnet werden konnten. Während der Provokation erfolgte die Messung der Vitalparameter entsprechend der Überwachungsbestimmungen leitliniengetreu. Nach jeder Provokation wurde inner-

halb von 24h von Arzt und Patient das Auftreten der verschiedenen Symptome wie Quaddeln, Juckreiz, Rötung dokumentiert und in einem standardisierten Dokumentationsbogen festgehalten (siehe **Anhang 1**). Alle Reaktionen auf die durchgeführte orale Histaminprovokation bzw. auf das Placebo wurden detailliert festgehalten und bilden die Grundlage aller Daten zur oralen Histaminprovokation in dieser Studie.

3.3. Erhebungsinstrumente

3.3.1. Erhebungsbogen

Jeder der 241 csU Patienten füllte den Erhebungsbogen „100 Fragen für Patienten mit chronischer Nesselsucht“ aus. Hierbei handelt es sich um einen Erhebungsbogen, der neben allgemeinen Angaben detailliert nach derzeitigen Beschwerden der Urtikaria, nach Beginn der Nesselsucht, nach Vorgeschichte, Allgemein- und Familienanamnese, nach Verlauf der Urtikaria, nach Auslösern und Ursachen der Urtikaria, sowie nach der bisherigen Behandlung und den Folgen der Erkrankung fragt. Für diese Studie war insbesondere der Abschnitt über Auslöser und Ursachen der Nesselsucht von Bedeutung. Hier wird der Patient u.a. danach gefragt, welche Faktoren er mit seiner Nesselsucht in Verbindung bringt. Hierbei waren für diese Studie insbesondere die Fragen von Interesse, die den Patienten nach Nahrungs- und Genussmitteln fragten, die in der Vergangenheit beim Patienten Symptome der csU verursacht hatten. Entscheidend für die vorliegende Untersuchung waren die Frage nach histaminreichen Nahrungsmitteln und biogenen Aminen. Darüber hinaus wurde aber auch nach Typ 1 Nahrungsmittelallergenen, Nahrungsmitteln reich an Nahrungszusatzstoffen und nach alkoholischen Getränken gefragt, deren Auswertung aber nicht in die vorliegende Studie einfließen konnte, da dies den Umfang gesprengt hätte. Eine Mehrfachnennung war bei jeder Frage möglich. Mit diesen Fragen sollte u.a. eruiert werden, ob mit der gezielten Befragung des Patienten der Auslöser für seine Urtikaria gefunden werden konnte. Folgende Frage listete die histaminhaltigen Lebensmittel und wurde in der vorliegenden Studie detailliert ausgewertet:

Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal nach dem Genuss eines der folgenden Nahrungsmittel aufgetreten oder stärker geworden?

- Sauerkraut
- Fisch
- Essig
- Käse
- Schokolade
- Spinat
- Salami
- Nein

3.3.2. Klinisches Tagebuch

Die Patienten führten während des gesamten Zeitraums der Diät (31 Tage, siehe 3.2.2.) ein klinisches Tagebuch. Hierin protokollierten die Patienten während der Untersuchungsperiode täglich ihre subjektiv wahrgenommenen Symptome. Sie dokumentierten die Stärke ihrer urtikariellen Beschwerden (Quaddeln, Rötung, Juckreiz), extrakutane Beschwerden wie z.B. Diarrhöe und gegebenenfalls eine Assoziation der Beschwerden mit Nahrungsaufnahme oder anderen Aktivitäten wie z.B. körperlicher Anstrengung. Die Patienten dokumentierten ferner in ihrem klinischen Tagebuch die Medikamente, die sie während der Diät einnahmen. Das Tagebuch selbst enthielt darüber hinaus mehrseitiges Informationsmaterial über die csU, sowie die Nahrungsmittel, welche die Patienten zum Zeitpunkt der Diät (siehe 3.2.2.) einnehmen durften. Ein Auszug aus dem klinischen Tagebuch zeigt **Anhang 2**.

Eventuelle Veränderungen des Hautbildes und des Juckreizes wurden so während der gesamten Periode im Tagebuch festgehalten. Diese Daten bildeten die Grundlage, um den Schweregrad der csU während dieser Zeit zu evaluieren (siehe 3.3.3.).

3.3.3. Urticaria Activity Score (UAS)

Zur Beurteilung des Schweregrades der csU wurde bei den 241 csU Patienten der Urticaria Activity Score (UAS) verwendet. Der UAS ist ein einfaches und etabliertes Punktesystem, welches ermöglicht, den Verlauf und die Schwere einer csU zu bestimmen und zu vergleichen [54, 55]. Die csU Patienten führten ein klinisches Tagebuch (siehe 3.3.2.) und waren dazu angehalten, täglich u. a. die Anzahl der Quaddeln, Rötungen und Schwellungen sowie die Intensität des Juckreizes im Tagbuch zu vermerken. Diese im Tagebuch dokumentierten Daten bildeten die Grundlage zur Berechnung des UAS.

Tabelle 4 stellt das UAS Punktesystem dar. Die UAS Werte können pro Tag zwischen 0 (Minimum) und 6 (Maximum) Punkten erreichen. Dies war abhängig von der Anzahl der Quaddeln (0-3 Punkte) und der Stärke des Juckreizes (0-3 Punkte), die pro Tag gemessen wurden [27, 34, 54, 55]. Die jeweilig erreichten Punkte wurden addiert. Dann wurde die Punktzahl der ersten Woche, in der die Patienten ihren normalen Ernährungsgewohnheiten folgten, mit der Punktzahl der vierten Woche verglichen. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Patienten drei Wochen lang eine pseudallergen- und histaminarme Diät befolgt. So wurde bei jedem csU Patienten der Schweregrad der csU in der ersten Woche, das heißt vor Beginn der pseudoal-

lergen- und histaminarmen Diät mit dem Schweregrad der csU der vierten Woche, dass heißt nach Abschluss der Diät, verglichen.

Tabelle 4: Beurteilung des csU Schweregrades mittels UAS (modifiziert nach [54])

Urticaria Activity Score (Urtikaria Aktivitätsgrad)		
Grad	Quaddeln	Juckreiz
0	keine	kein
1	Geringe Belastung (<20 Quaddeln/24h)	Gering (vorhanden aber nicht belastend)
2	Moderate Belastung (20-50 Quaddeln/24h)	Moderat (belastend aber keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)
3	Starke Belastung (> 50 Quaddeln/24h oder eine große konfluierende Fläche Quaddeln)	Stark (intensiver Juckreiz in einem Ausmaß, dass Alltagsaktivitäten oder der Schlaf beeinträchtigt werden)
Summe: 0-6		

Insgesamt wurde evaluiert, ob sich der UAS unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät veränderte und um welchen Prozentanteil sich der UAS veränderte. Je nach prozentualem Ausmaß der Veränderung wurden Gruppen gebildet, die von einer UAS Verschlechterung $\geq 50\%$ bis zu einer UAS Verbesserung $\geq 50\%$ reichen. Blieb der UAS unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät gleich, so wurde dies ebenfalls entsprechend vermerkt.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikanalyse-System SPSS 19.0 für Windows XP (IBM SPSS Statistics, Version 19, SPSS inc, Chicago, IL, USA). Für kategoriale Variablen wurden für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse absolute und prozentuale Häufigkeiten bestimmt. Graphisch wurden zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung kategorialer Variablen Balken- und Kreisdiagramme erstellt. Median, Mittelwert, Maximum und Minimum wurden für quantitative Variablen bestimmt. Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mit Hilfe von Kontingenztafeln (Kreuztabellen) untersucht. Als statistischer Signifikanztest wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson (zweiseitig) verwendet. Alle statistischen Tests wurden im Sinne einer explorativen Datenanalyse durchgeführt. Eine Korrektur der p-Werte wurde nicht durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ gewertet.

Bei allen Patienten mussten, um in diese Studie einbezogen werden zu können, das Symptomtagebuch, der Erhebungsbogen und die Ergebnisse zur DBPC oralen

Histaminprovokation vorliegen. An Hand dieser Kriterien wurden Patientenkollektive gebildet. Zunächst wurde jedes dieser Kriterien separat betrachtet. Einbezogen wurde jeder Patient, der bei dem jeweiligen Kriterium über gültige Werte verfügte. Hieraus ergeben sich die unterschiedlichen Grundgesamtheiten der einzelnen Variablen, welche zu Beginn jeder Auswertung festgehalten wurden. Innerhalb der gebildeten Gruppen wurden die Patienten weiter nach verschiedenen Kriterien klassifiziert, welche jeweils detailliert bei den einzelnen Patientenkollektiven erläutert werden. Im weiteren Verlauf wurden Schnittmengen zwischen den Variablen untersucht. Hierzu wurden neue Grundgesamtheiten gebildet, bestehend aus all den csU Patienten der ursprünglich 241, die bei der Betrachtung aller gekreuzten Variablen gültige Werte aufwiesen. Die Anzahl an Patienten, welche die neue Grundgesamtheit bildeten, wurde zu Beginn jeder Auswertung separat vermerkt.

4. Ergebnisse

4.1. Reaktion auf histaminreiche Nahrungsmittel

4.1.1. Anamnestisch berichtet ein Drittel aller csU Patienten von Quaddeln nach Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel

Zunächst wurde untersucht, wie viele der 241 csU Patienten im Erhebungsbogen (siehe 3.3.1.) angegeben hatten, auf histaminreiche Nahrungsmittel mit Quaddeln/Schwellungen reagiert zu haben. Von den 241 csU Patienten konnten 218 Patienten einbezogen werden, bei 23 Patienten fehlte im Erhebungsbogen zu dieser Frage eine Antwort.

30,3% (66 Patienten) gaben im Erhebungsbogen an, mit Quaddeln auf mindestens ein histaminreiches Nahrungsmittel reagiert zu haben, sie bejahten anamnestisch eine Intoleranz gegenüber histaminreichen Nahrungsmitteln. Demgegenüber verneinten 69,7% (153 Patienten), jemals Quaddeln als Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel an sich beobachtet zu haben. Dies ist in **Abbildung 2** dargestellt.

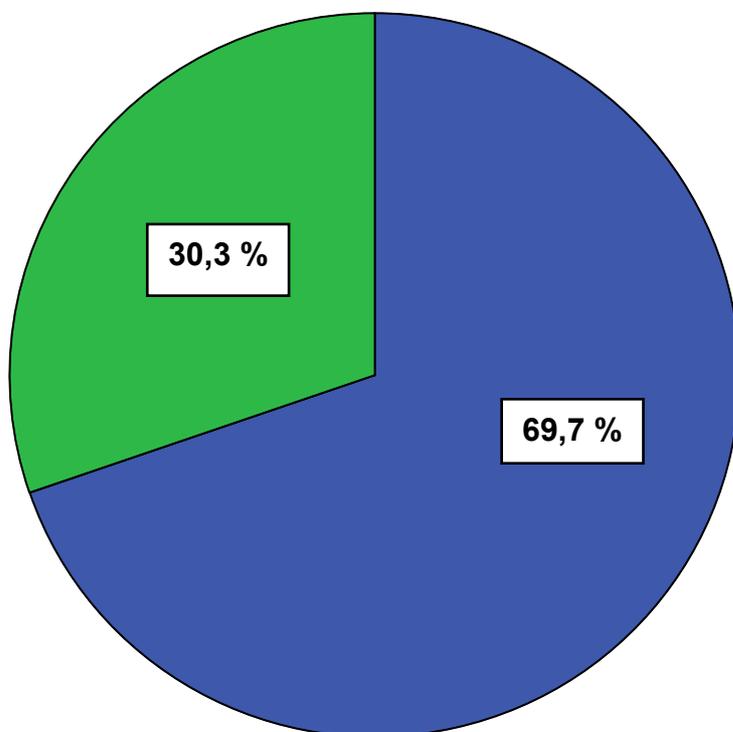


Abbildung 2: Urtikarielle Reaktion (Quaddeln, anamnestisch erhoben) auf ein histaminreiches Nahrungsmittel - Darstellung in Prozent.

Grün: ja, blau: nein; n = 218

4.1.2. Die Hälfte aller csU Patienten mit anamnestischer Intoleranz reagiert nur auf ein histaminreiches Nahrungsmittel

Nun wurde die Anzahl der histaminreichen Nahrungsmittel, auf die laut Erhebungsbogen mit Quaddeln/Schwellungen reagiert wurde, untersucht und in **Abbildung 3** als Prozent dargestellt. 218 csU Patienten konnten einbezogen werden, von diesen reagierten 14,2% (31 Patienten) auf ein histaminreiches Nahrungsmittel, 6,9% (15 Patienten) auf zwei histaminreiche Nahrungsmittel, 4,1% (9 Patienten) reagierten auf drei histaminreiche Nahrungsmittel, ebenfalls 4,1% (9 Patienten) reagierten auf vier histaminreiche Nahrungsmittel, 0,5% (1 Patient) reagierte auf fünf und ebenfalls 0,5% (1 Patient) auf sechs histaminreiche Nahrungsmittel mit Quaddeln. Kein Patient gab an, auf mehr als sechs unterschiedliche Nahrungsmittel mit urtikariellen Reaktionen reagiert zu haben.

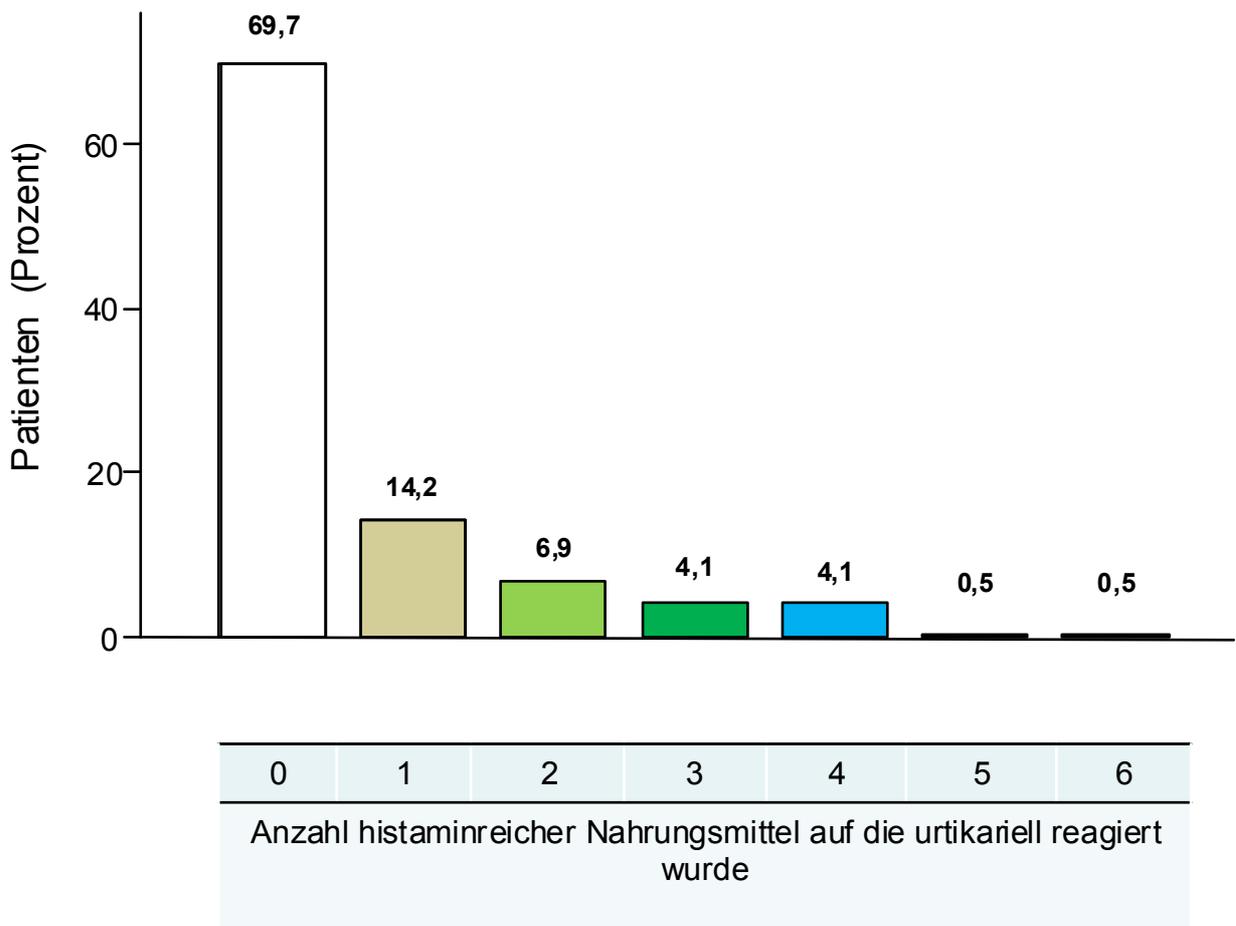


Abbildung 3: Anzahl der histaminreichen Nahrungsmittel auf die Patienten (anamnestisch erhoben) urtikarielle Reaktionen (Quaddeln) zeigten; n = 218

4.2. Der Urticaria Activity Score und die histaminarme Diät

4.2.1. Zwei Drittel der untersuchten Patienten profitierten von einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät

Der Urticaria Activity Score (UAS) ist ein Maß für den Schweregrad der csU (siehe 3.3.3). Für die vorliegende Studie war insbesondere von Interesse, bei wie vielen der 241 csU Patienten sich der UAS unter der pseudoallergen- und histaminarmen Diät veränderte und bei wie vielen es dabei zu einer UAS Verbesserung oder einer UAS Verschlechterung kam.

Von 241 csU Patienten lagen für 229 verwertbare Daten zur prozentualen Veränderung ihres UAS vor. Bei 12 Patienten konnte der UAS in der ersten oder in der vierten Woche nicht erhoben werden und entsprechend eine mögliche Veränderung nicht evaluiert werden.

In **Abbildung 4** ist in Prozent dargestellt, bei wie vielen der 229 Patienten sich eine UAS Veränderung unter Diät zeigte. Bei 69,9% (160 Patienten) trat danach eine UAS Verbesserung im Rahmen der pseudoallergen- und histaminarmen Diät auf. Bei 7,4% (17 Patienten) bewirkte die Diät keine Veränderung ihres Urticaria Activity Scores. Bei 22,7% (52 Patienten) kam es unter Diät zu einer UAS Verschlechterung.

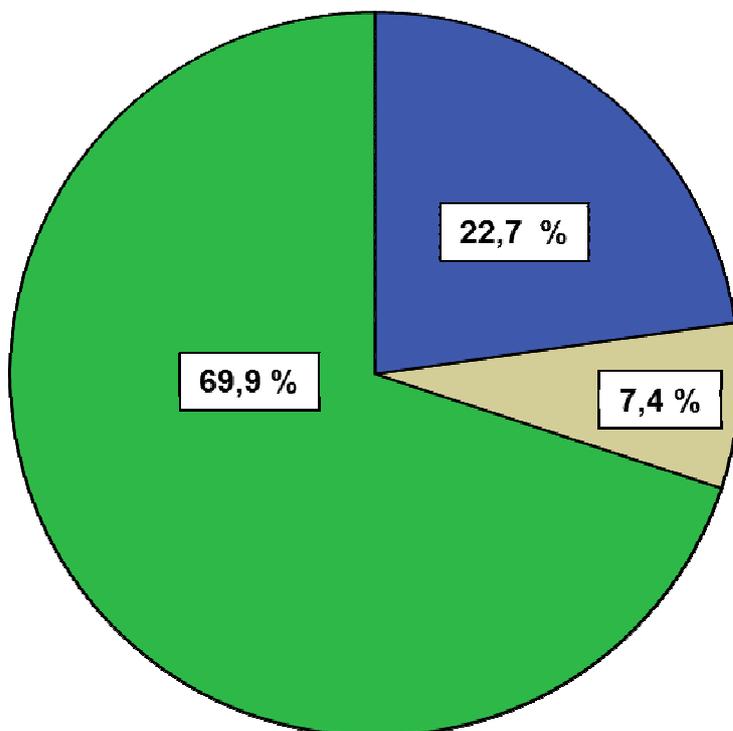


Abbildung 4: UAS Veränderung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät – Darstellung in Prozent. Ockerfarbig: UAS unverändert; blau: UAS verschlechtert; grün: UAS verbessert; UAS: Urticaria Activity Score; n = 229

4.2.2. Ein Drittel der untersuchten Patienten profitierte maximal von einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät

Abbildung 4 gibt keinen Aufschluss über das Maß der UAS Verbesserung bzw. UAS Verschlechterung. Dies ist in **Abbildung 5** dargestellt, indem hier die UAS Veränderung der Patienten als Gruppen zusammengefasst wurden. Je nach prozentualem Ausmaß der Veränderung wurden Gruppen gebildet, die von einer UAS Verschlechterung $\geq 50\%$ bis zu einer UAS Verbesserung $\geq 50\%$ reichen. So wurden insgesamt sechs Gruppen, repräsentiert in den einzelnen Balken, gebildet.

Aus Abbildung 5 wird ersichtlich, dass sich bei 8,3% (19 Patienten) der UAS unter der Diät um mehr als 50% verschlechterte. Bei 14,4% (33 Patienten) verschlechterte sich der UAS zwar, die Verschlechterung lag aber unter 50%.

Bei 7,4% (17 Patienten) veränderte sich der UAS unter Diät nicht.

Bei 26,2% (60 Patienten) nahm der UAS ab, der Aktivitätsgrad ihrer csU besserte sich also unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät, das Ausmaß der Verbesserung lag aber unter 30% ihres Anfangswertes. Bei einigen Patienten verbesserte sich der Schweregrad der csU unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät hingegen deutlicher. So besserte sich bei 14,4% (33 Patienten) der UAS um mindestens 30%, das Ausmaß der UAS Besserung lag aber noch unter 50%. Bei 29,3% (67 Patienten) lag das prozentuale Ausmaß der UAS Besserung bei mindestens 50%, sie profitierten also maximal von der pseudoallergen- und histaminarmen Diät. Knapp ein Drittel aller untersuchten csU Patienten profitierten somit maximal von der Meidung pseudoallergen- und histaminreicher Nahrungsmittel.

Aus Abbildung 5 wird auch ersichtlich, dass eine deutliche ($\geq 30\%$) UAS Besserung sogar bei mehr als einem Drittel der untersuchten csU Patienten auftrat. Bei insgesamt 43,7% (100 Patienten: Summe aus den 33 Patienten mit einer UAS Besserung $\geq 30\%$ aber $< 50\%$ und den 67 Patienten mit einer UAS Besserung $\geq 50\%$) besserte sich unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät der Schweregrad ihrer csU um mindestens 30% des Ausgangswertes vor Diät.

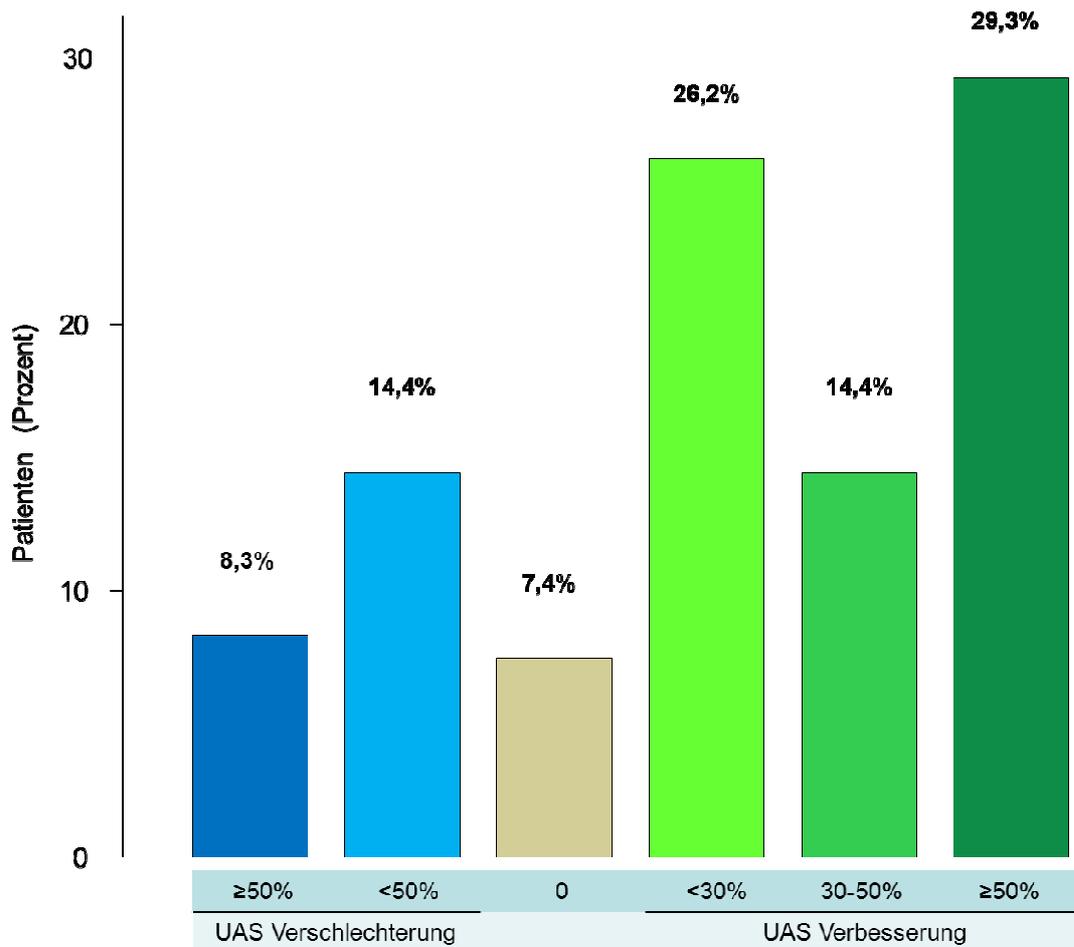


Abbildung 5: UAS Veränderung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät. Die Gruppen wurden gebildet gemäß der prozentualen UAS Verschlechterung oder UAS Verbesserung der csU Patienten unter Diät.
 UAS: Urticaria Activity Score; csU: Chronische spontane Urtikaria; n = 229

4.3. Orale Histaminprovokation

4.3.1. Jeder zehnte csU Patient reagierte mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation

Spezifisch für die csU ist das Auftreten von Quaddeln. Quaddeln sind zentrale, flüchtige Schwellungen variabler Größe [55] (siehe 1.4.). Entsprechend war für die vorliegende Studie von zentralem Interesse, bei wie vielen Patienten unter oraler Histaminprovokation Quaddeln auftraten. Entscheidend hierbei war, dass es sich hierbei um Patienten handelte, die Quaddeln einzig bei Verumgabe zeigten. Patienten, die sowohl bei der Provokation mit Verum als auch mit Placebo Beschwerden zeigten, wurden also nicht berücksichtigt. Von 241 csU Patienten konnten 224 Patienten einbezogen werden. 17 Patienten konnten nicht einbezogen werden, da zur oralen Histaminprovokation keine gültigen Werte bei diesen Patienten vorlagen. **Abbildung 6** hebt hervor, dass 12,5% (28 Patienten) von 224 Patienten mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation reagierten. 87,5% (196) reagierten hingegen nicht mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation.

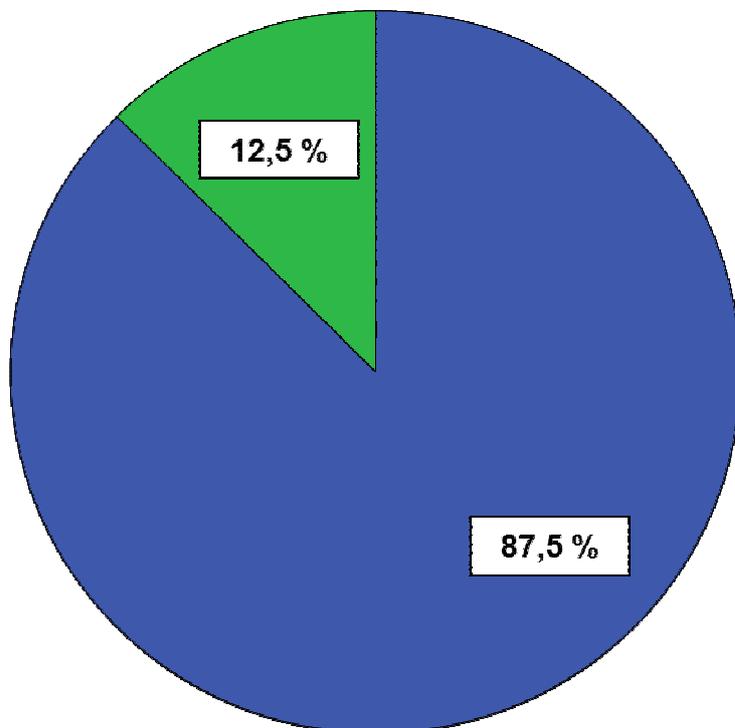


Abbildung 6: Quaddeln als Reaktion bei Verumgabe. Darstellung in Prozent. Blau: keine Quaddeln bei oraler Histaminprovokation. Grün: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation; n = 224

4.3.2. Ein Drittel aller csU Patienten reagierte mit körperlichen Symptomen auf die orale Histaminprovokation

In **Abbildung 7** ist dargestellt, wie viele der 241 csU Patienten überhaupt körperliche Symptome nach der Provokation zeigten. Fraglich war, wie viele Patienten einzig auf das Verum und wie viele körperliche Reaktionen auch nach Placebogabe zeigten. Hierbei wurden klinische Symptome jedes Organsystems des Körpers eingeschlossen, sofern sie als Reaktion auf die Gabe des Verums, des Placebos oder auf die Gabe von Verum und Placebo auftraten. Entscheidend war, dass sich klinische Symptome körperlichen Unbehagens nach Probengabe einstellten. **Abbildung 7** stellt die Verteilung der Reaktionen auf Verum, Placebo, sowie Verum und Placebo dar. 36,6% (82 Patienten) reagierten einzig auf das Verum. 58,9% (132 Patienten) zeigten keine Reaktion auf die orale Histaminprovokation und zwar weder bei Verum- noch Placebogabe. 2,7% (6 Patienten) reagierten einzig auf das Placebo. 1,8% (4 Patienten) zeigten eine Reaktion sowohl bei Verum als auch bei Placebogabe.

In der vorliegenden Dissertation wurden die 10 Patienten, die auf Verum und Placebo oder nur auf Placebo reagierten, bei der Analyse der Daten zur oralen Histaminprovokation nicht berücksichtigt.

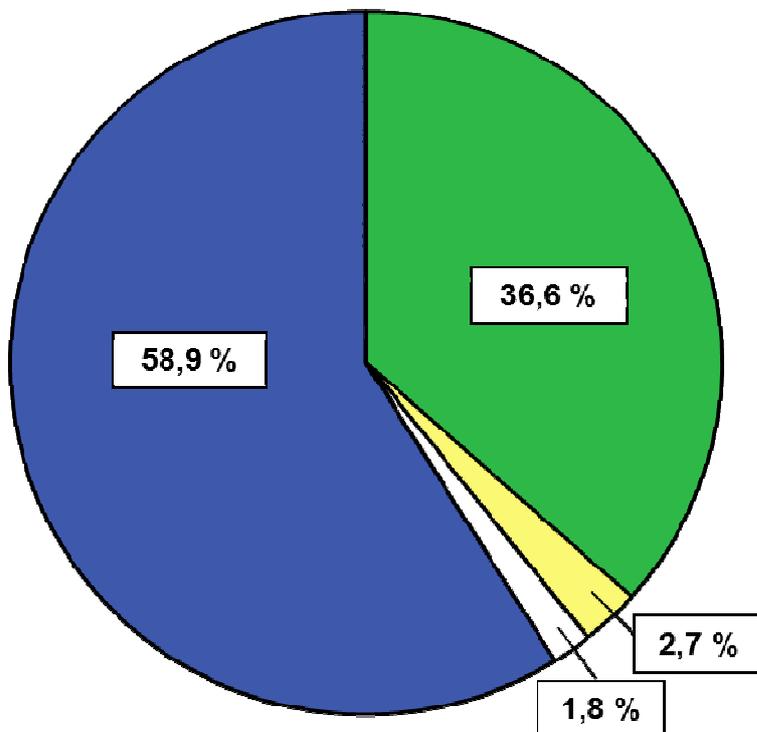


Abbildung 7: Auftreten körperlicher Symptome der csU Patienten nach oraler Provokation. Darstellung in Prozent. Grün: körperliche Symptome einzig bei Verumgabe, gelb: körperliche Symptome einzig bei Placebogabe, weiß: körperliche Symptome sowohl bei Placebo- als auch Verumgabe, blau: keinerlei körperliche Symptomatik weder bei Provokation mit Verum noch Placebo; n = 224

4.4. Jeder zehnte Patient mit anamnestischer Intoleranz zeigt Quaddeln bei oraler Histaminprovokation

66 Patienten aller 241 csU Patienten dieser Studie hatten im Erhebungsbogen angegeben, mit Quaddeln auf mindestens ein histaminreiches Nahrungsmittel reagiert zu haben (siehe 4.1. und Abbildung 2). Für diese Studie war von Interesse, ob sich diese selbstwahrgenommenen Assoziation zwischen Quaddeln und Histaminverzehr im Rahmen der oralen Histaminprovokation widerspiegelte.

Abbildung 8 zeigt, wie viele dieser 66 csU Patienten bei der oralen Histaminprovokation mit Quaddeln reagierten. 8 Patienten (12,1%) zeigten bei der Provokation mit Histamin Quaddeln, 58 Patienten (87,9%), die anamnestisch angegeben hatten, mit Quaddeln auf histaminreiche Nahrung zu reagieren, zeigten keine Quaddeln unter Provokation mit dem Verum.

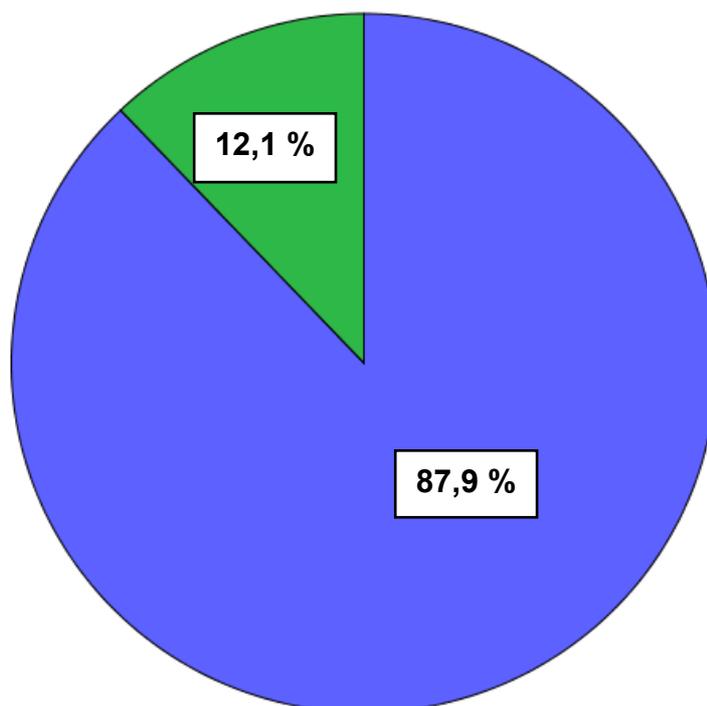


Abbildung 8: Quaddeln als Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel (anamnestisch erhoben) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation – Darstellung in Prozent. Blau: Quaddeln nach Verzehr histaminreicher Nahrung (anamnestisch erhoben) ohne Quaddeln bei oraler Histaminprovokation. Grün: Quaddeln nach Verzehr histaminreicher Nahrung (anamnestisch erhoben) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation, n=66

4.5. Jeder zehnte Patient mit deutlichem Diät - Benefit zeigt Quaddeln bei oraler Histaminprovokation

Von 241 csU Patienten hatten 100 Patienten unter der pseudoallergen- und histaminarmen Diät eine UAS Besserung von mindestens 30% gezeigt, sie hatten also von der histaminarmen Diät deutlich profitiert (siehe 4.2.2. und Abbildung 5). Von Interesse für diese Studie war, ob diese Patienten, deren Diät - Benefit eine erhöhte Sensibilität für Histamin nahelegt, diese Sensibilität auch bei der oralen Histaminprovokation zeigten.

In **Abbildung 9** ist in Prozent dargestellt, wie viele dieser 100 csU Patienten mit deutlicher UAS Besserung unter Diät Quaddeln bei Provokation zeigten. Von 100 csU Patienten zeigten 10% (10 Patienten) Quaddeln unter oraler Histaminprovokation, 90% der csU Patienten mit einer UAS Besserung von mindestens 30% unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät reagierten nicht mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation.

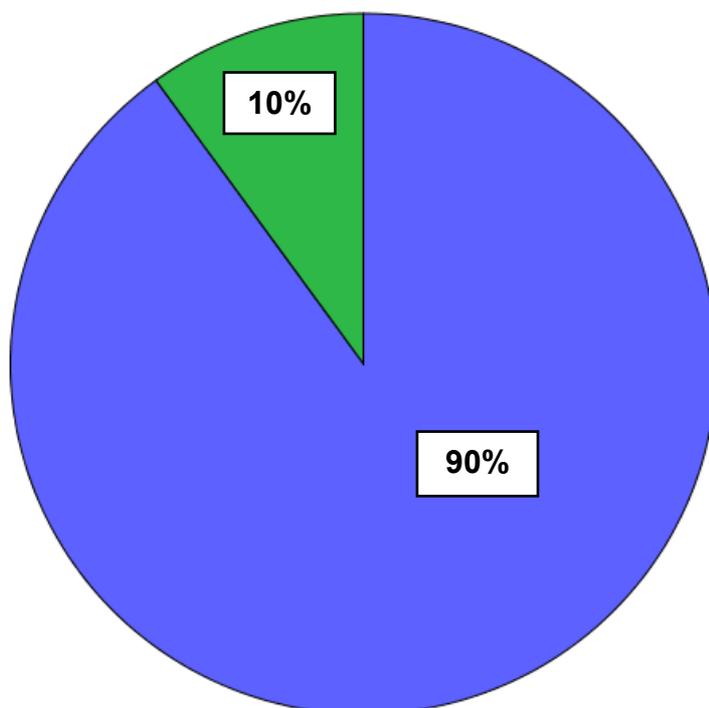


Abbildung 9: UAS Besserung $\geq 30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation – Darstellung in Prozent. Grün: UAS Besserung $\geq 30\%$ unter histamin- und pseudoallergenarmer Diät ohne Quaddeln bei oraler Histaminprovokation. Blau: UAS Besserung $\geq 30\%$ unter histamin- und pseudoallergenarmer Diät und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation; n=100

4.6. Ein Drittel aller Patienten mit Quaddeln bei oraler Histaminprovokation profitiert deutlich von der histaminarmen Diät

28 Patienten der 241 csU Patienten der vorliegenden Studie hatten mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation reagiert (siehe 4.3.1. und Abbildung 6). Fraglich war, ob unter den csU Patienten, die mit einem für die csU so spezifischen Symptom auf die orale Histaminprovokation reagierten, der Anteil, der deutlich von der histaminarmen Diät profitierte, besonders hoch war.

Abbildung 10 zeigt, dass von den 28 Patienten, die Quaddeln als Symptom bei oraler Histaminprovokation zeigten, 35,7% (10 Patienten) eine deutliche ($\geq 30\%$) UAS Besserung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät zeigten, bei 64,3% (20 Patienten) trat eine solche deutliche UAS Besserung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät nicht auf.

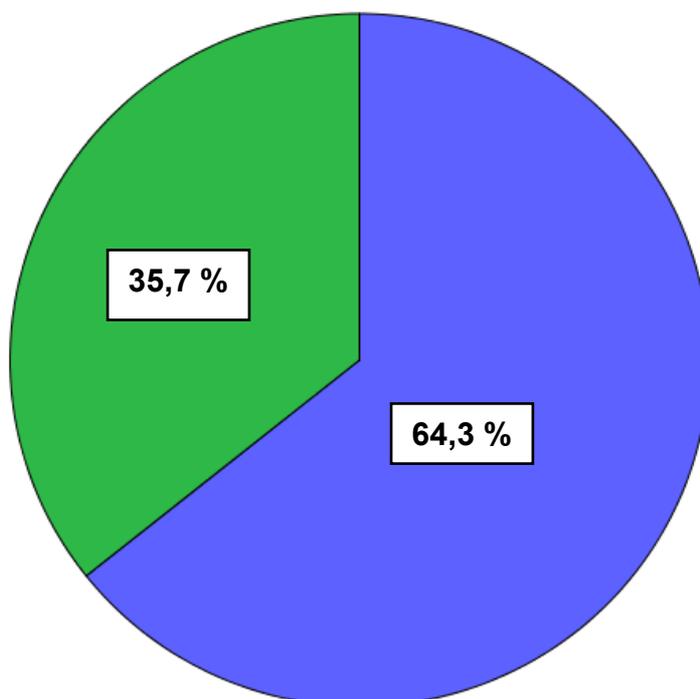


Abbildung 10: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation und UAS Besserung $\geq 30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät – Darstellung in Prozent. Blau: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation ohne deutliche Besserung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät. Grün: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation mit deutlicher ($\geq 30\%$) UAS Besserung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät; n=28

4.7. Ein Prozent aller csU Patienten zeigt eine Intoleranz gegenüber jeglicher oraler Histaminzufuhr

Fraglich war, wie viele der 241 csU Patienten auf jegliche Zufuhr von Histamin mit einer Aggravation und auf Histaminentzug mit Besserung der für ihre Krankheit spezifischen Symptomatik reagierten. Unter Histaminentzug wurde in der vorliegenden Studie die pseudoallergen- und histaminarme Diät verstanden, zur Histaminzufuhr zählten die orale Histaminprovokation und der anamnestisch erhobene Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel.

Abbildung 11 stellt dar, welche Schnittmengen es bei den csU Patienten gab zwischen einer deutlichen ($\geq 30\%$) UAS Besserung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät (vergleiche 4.2.2. und Abbildung 5), einer anamnestischen Intoleranz (vergleiche 4.1. und Abbildung 2) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation (siehe 4.3.1. und Abbildung 6). Von 241 csU Patienten konnten 195 Patienten einbezogen werden, bei 46 Patienten konnte bei mindestens einem der drei Untersuchungskriterien kein gültiger Wert erhoben werden. Es wurde eine Unterteilung vorgenommen zwischen Patienten mit ($\geq 30\%$) und ohne ($< 30\%$) deutlicher UAS Besserung bei Histaminentzug unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät. Anzahl und Prozent beziehen sich auf alle 195 einbeziehbaren csU Patienten.

Die ersten vier Balken stellen hierbei die 112 csU Patienten ohne deutliche UAS Besserung bei Histaminentzug dar. Von diesen 112 Patienten hatten 67 anamnestisch auf kein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert und zeigten unter Provokation ebenfalls keine Quaddeln. 13 Patienten waren, anamnestisch erhoben, ebenfalls tolerant, zeigten aber unter Provokation Quaddeln. 27 Patienten waren, anamnestisch erhoben, intolerant, zeigten aber unter Provokation keine Quaddeln. 5 der 112 Patienten ohne deutliche Besserung bei Histaminentzug waren, anamnestisch erhoben, intolerant und zeigten auch unter Provokation Quaddeln.

Die letzten vier Balken stellen die 83 csU Patienten mit einer deutlichen UAS Besserung bei Histaminentzug dar. Von diesen 83 Patienten hatten 45 Patienten anamnestisch auf kein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert und zeigten unter Provokation auch keine Quaddeln. 7 Patienten waren, anamnestisch erhoben, ebenfalls tolerant, zeigten unter Provokation aber Quaddeln. 28 Patienten waren, anamnestisch erhoben, intolerant, zeigten aber unter Provokation keine Quaddeln. 3 der 83 Patienten mit einer deutlichen Besserung bei Histaminentzug waren, anam-

nestisch erhoben, intolerant und zeigten unter Provokation Quaddeln. Der Chi-Quadrat Test ergab, dass keine statistische Signifikanz vorliegt, da der p-Wert >0,05 (exact p-value: 0,5) beträgt.

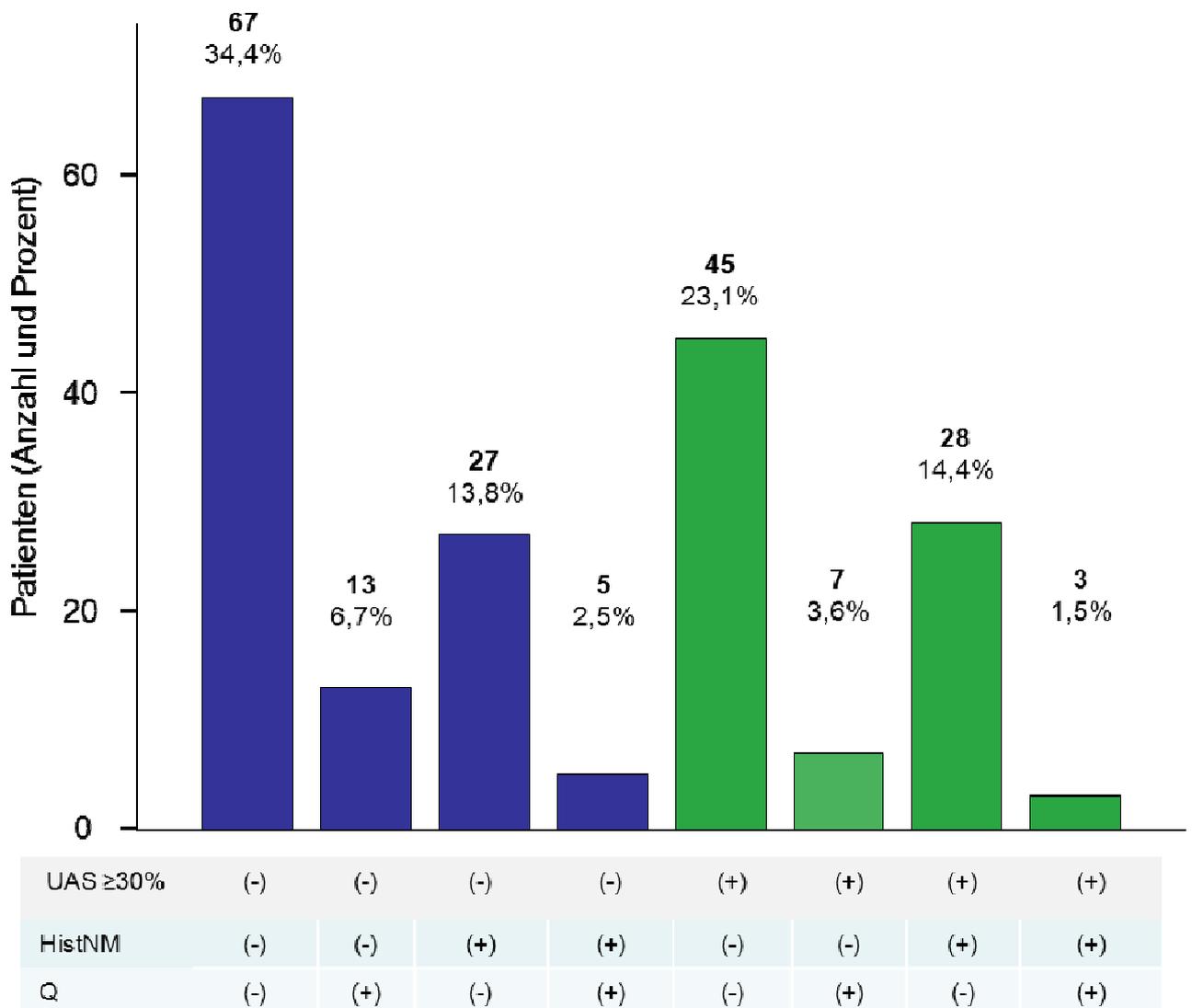


Abbildung 11: Schnittmengen zwischen UAS Besserung $\geq 30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät, Quaddeln als Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel (anamnestisch erhoben) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation. Darstellung in Anzahl und Prozent. UAS: Urticaria Activity Score; HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel; Q: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation; n = 195. *Exact p-value: 0,4986*

4.7.1. Der prozentuale Anteil an Patienten mit anamnestischer Intoleranz und Quaddeln bei Histaminprovokation unterscheidet sich kaum zwischen den csU Patienten mit deutlichen Diät-Benefit und solchen ohne deutlichen Benefit

Abbildung 11a und **Abbildung 11b** zeigt die Unterteilung zwischen Patienten mit ($\geq 30\%$) und ohne deutliche ($< 30\%$) UAS Besserung unter Histaminentzug in zwei

separaten Abbildungen. Die Anzahl an Patienten bleibt unverändert, aber die Prozent beziehen sich nun auf die jeweilige Grundgesamtheit aller 83 Patienten mit deutlicher Besserung bzw. aller 112 Patienten ohne deutliche Besserung unter histaminarmer Diät. Dabei zeigt sich, dass die prozentuale Verteilung annähernd gleich ist zwischen den Patienten mit deutlichem Diät-Benefit und Patienten ohne deutlichen Diät-Benefit.

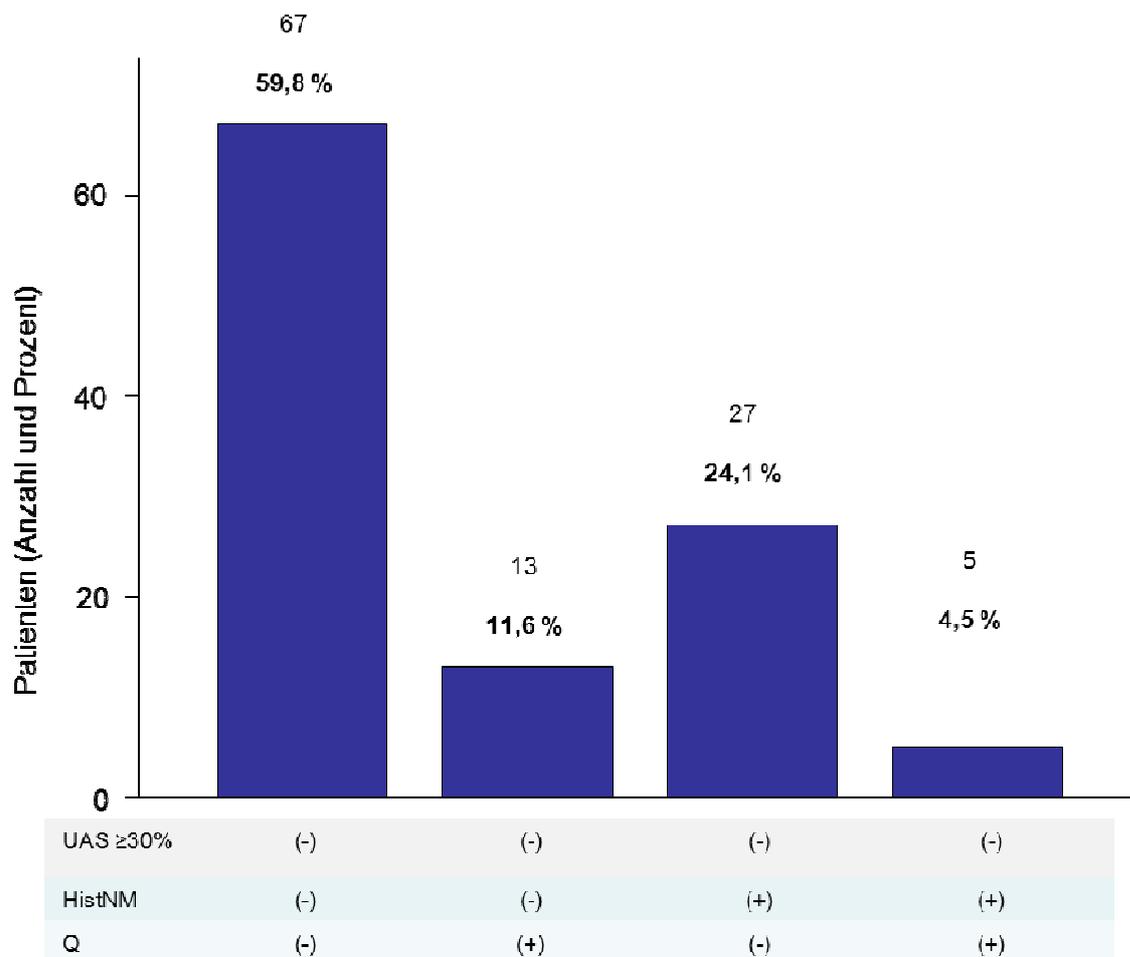


Abbildung 11a: Schnittmengen aller Patienten mit einer UAS Besserung $<30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät, Quaddeln als Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel (anamnestisch erhoben) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation. Darstellung in Anzahl und Prozent. UAS: Urticaria Activity Score; HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel; Q: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation; n=112

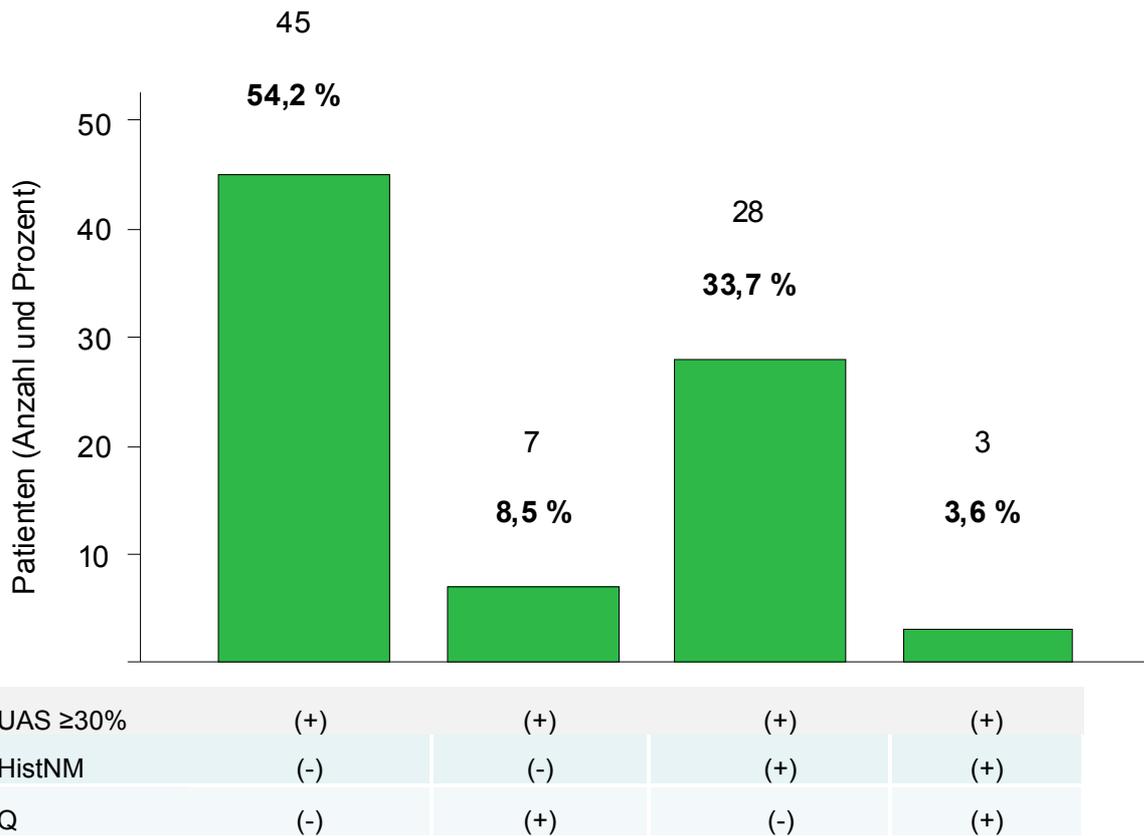


Abbildung 11b: Schnittmengen aller Patienten mit einer UAS-Besserung von $\geq 30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät, Quaddeln als Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel (anamnestisch erhoben) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation. Darstellung in Anzahl und Prozent. UAS: Urticaria Activity Score; HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel; Q: Quaddeln bei oraler Histaminprovokation; n=83

59,8% (67 Patienten) der Patienten ohne deutlichen Diät-Benefit hatten anamnestisch auf kein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert und zeigten unter Provokation auch keine Quaddeln. In der Gruppe der Patienten, die deutlich von der histaminarmen Diät profitierten, waren 54,2% (45 Patienten), anamnestisch erhoben, ebenfalls tolerant und zeigten auch unter Provokation keine Quaddeln.

11,6% (13 Patienten) der Patienten ohne deutlichen Diät-Benefit waren, anamnestisch erhoben, tolerant, zeigten aber unter Provokation Quaddeln. In der Gruppe der Patienten mit deutlichem Diät-Benefit waren 8,5% (7 Patienten) anamnestisch tolerant, zeigten unter Provokation aber Quaddeln.

24,1% (27 Patienten) der Patienten ohne deutlichen Diät-Benefit reagierten, anamnestisch erhoben, mit Quaddeln auf ein histaminreiches Nahrungsmittel, zeigten aber unter Provokation keine Quaddeln. In der Gruppe der Patienten mit deutlichem Diät-

Benefit waren 33,7% (28 Patienten) ebenfalls anamnestisch intolerant, zeigten aber unter Provokation keine Quaddeln.

Hervorzuheben sind jeweils die Patientengruppen, die anamnestisch mit Quaddeln auf histaminreiche Nahrung reagierten und unter Provokation ebenfalls Quaddeln zeigten, die also auf jegliche Histaminzufuhr mit csU spezifischen Symptome reagierten. Auch hier zeigt sich hingegen, dass sich die prozentuale Verteilung zwischen den Patienten, die deutlich von der pseudoallergen- und histaminarmen Diät profitierten und den Patienten ohne deutlichen Diät-Benefit, ähnelt. 4,5% (5 Patienten) ohne deutlichen Diät-Benefit waren, anamnestisch erhoben, intolerant und zeigten auch unter Provokation Quaddeln. In der Gruppe der Patienten mit deutlichem Diät-Benefit waren 3,6% (3 Patienten) anamnestisch intolerant und zeigten unter Provokation Quaddeln. Letztere ist die Gruppe csU Patienten, der bei der Frage der Histaminintoleranz als aggravierender Faktor bei der csU eine besondere Bedeutung zukommt. Die Patienten dieser Gruppe profitierten von der pseudoallergen- und histaminarmen Diät, indem es zu einer deutlichen Besserung des Schweregrades ihrer csU (UAS $\geq 30\%$) kam, Histaminentzug sich somit deutlich positiv auf ihren Krankheitszustand auswirkte. Darüber hinaus zeigten sie aber auch auf jegliche Art der oralen Histaminzufuhr, in histaminreichen Nahrungsmittel und im DBPC Histaminprovokationstest, eine Urtikaria spezifische Reaktion.

Zusammenfassend unterscheidet sich der prozentuale Anteil an Patienten mit anamnestischer Intoleranz und Quaddeln bei Histaminprovokation kaum zwischen den csU Patienten mit deutlichen Diät - Benefit und solchen ohne deutlichen Benefit. Es liegt, wie erwähnt (siehe 4.7.), keine statistische Signifikanz vor, da der p-Wert $>0,05$ beträgt.

4.7.2. Auf einen Blick: Nur drei Patienten aller 241 csU Patienten sind absolut histaminintolerant

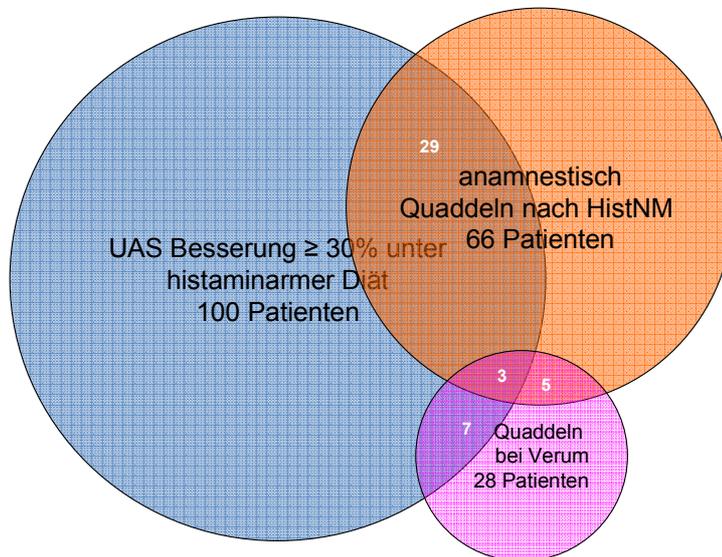


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Anzahl aller csU Patienten mit einer UAS Besserung $\geq 30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät (orangene Kreisfläche, 100 Patienten), anamnestischer Intoleranz (grüne Kreisfläche, 66 Patienten) und Quaddeln bei oraler Histaminprovokation (graue Kreisfläche, 28 Patienten). Die Schnittflächen zeigen die Überschneidungen zwischen den drei Teilmengen. Hierbei sind die absoluten Werte der jeweiligen Variablen aller 241 csU Patienten dargestellt, ohne dass diejenigen eradiziert wurden, die nicht bei allen drei Variablen gültige Werte aufwiesen. UAS: Urticaria Activity Score; HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel.

Abbildung 12 stellt auf einen Blick die absoluten Werte der drei Variablen sowie ihre Schnittmengen dar. Eine Kreisfläche zeigt alle der 241 csU Patienten, deren UAS sich um $\geq 30\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät besserte (100 Patienten). Eine weitere Kreisfläche stellt alle der 241 csU Patienten dar, die anamnestisch mit Quaddeln auf histaminreiche Nahrung reagierten (66 Patienten). Die dritte Kreisfläche stellt alle der 241 csU Patienten dar, die mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation reagierten (28 Patienten). Die Schnittmengen zwischen den Kreisflächen zeigen, wie viele Überschneidungen es zwischen den einzelnen Gruppen gab. Bei dieser Darstellung ist zu beachten, dass sie, anders als das vorige Balkendiagramm (Abbildung 11), keine statistische Zuverlässigkeit hat - zu einer Kreisfläche gezählt werden auch jene Patienten, die bei einer statistischen Korrelation nicht einbezogen wurden, da diese Patienten nicht zu allen drei Variablen gültige

Werte aufwiesen.

4.8. Selbsteinschätzung und UAS Veränderung

66 Patienten der 241 csU Patienten reagierten, anamnestisch erhoben, mit Quaddeln auf histaminreiche Nahrungsmittel (siehe 4.1.1. und Abbildung 2). Fraglich war, ob es zwischen der Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich ihrer Toleranz gegenüber histaminreichen Nahrungsmitteln und dem Ausmaß ihres Ansprechens auf die histaminarme Diät eine Übereinstimmung gab. Dies würde sich darin zeigen, dass die anamnestisch intoleranten Patienten gehäuft in den Gruppen mit einer deutlichen UAS Besserung von $\geq 30\%$ und $\geq 50\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät vertreten wären. In **Abbildung 13** ist dargestellt, wie sich die anamnestisch intoleranten Patienten im Vergleich zu anamnestisch Toleranten auf die einzelnen UAS Gruppen verteilen. Die gebildeten Gruppen basieren dabei auf der prozentualen UAS Veränderung unter der Diät (vergleiche 4.2.2, Abbildung 5). Anzahl und Prozent beziehen sich auf alle 208 csU Patienten, die einbezogen werden konnten, da sie über gültige Werte im Erhebungsbogen und in der UAS Veränderung unter Diät verfügten. 143 Patienten verneinten anamnestisch eine Intoleranz. 12 dieser Patienten zeigten unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät eine UAS Verschlechterung von $\geq 50\%$. Bei 21 dieser Patienten kam es zu einer UAS Verschlechterung $< 50\%$ unter Diät. Bei 14 dieser Patienten blieb der Urticaria Activity Score unter Diät gleich. Bei 37 anamnestisch toleranten Patienten trat unter Diät zwar eine UAS Besserung ein, jedoch blieb sie $< 30\%$. 19 anamnestisch tolerante Patienten profitierten von der Diät mit einer deutlichen UAS Besserung von $\geq 30\%$ aber $< 50\%$. Bei 40 anamnestisch toleranten Patienten trat unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät eine UAS Besserung von $\geq 50\%$ ein.

65 Patienten bejahten anamnestisch eine Intoleranz. 6 dieser Patienten zeigten unter der pseudoallergen- und histaminarmen Diät eine deutliche UAS Verschlechterung von $\geq 50\%$. Bei 8 dieser Patienten lag die UAS Verschlechterung $< 50\%$ unter Diät. Bei 2 Patienten mit anamnestischer Intoleranz blieb der Urticaria Activity Score unter Diät gleich. Bei 17 anamnestisch intoleranten Patienten trat unter Diät zwar eine UAS Besserung ein, jedoch blieb sie $< 30\%$. 10 Patienten mit anamnestischer Intoleranz profitierten von der Diät mit einer deutlichen UAS Besserung von $\geq 30\%$ aber $< 50\%$. Bei 22 anamnestisch intoleranten Patienten trat unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät eine UAS Besserung von $\geq 50\%$ ein.

Auch hier ergab der Chi - Quadrat Test, dass keine statistische Signifikanz vorliegt, da der p-Wert mit exact p-value 0,63 deutlich >0,05 betrug.

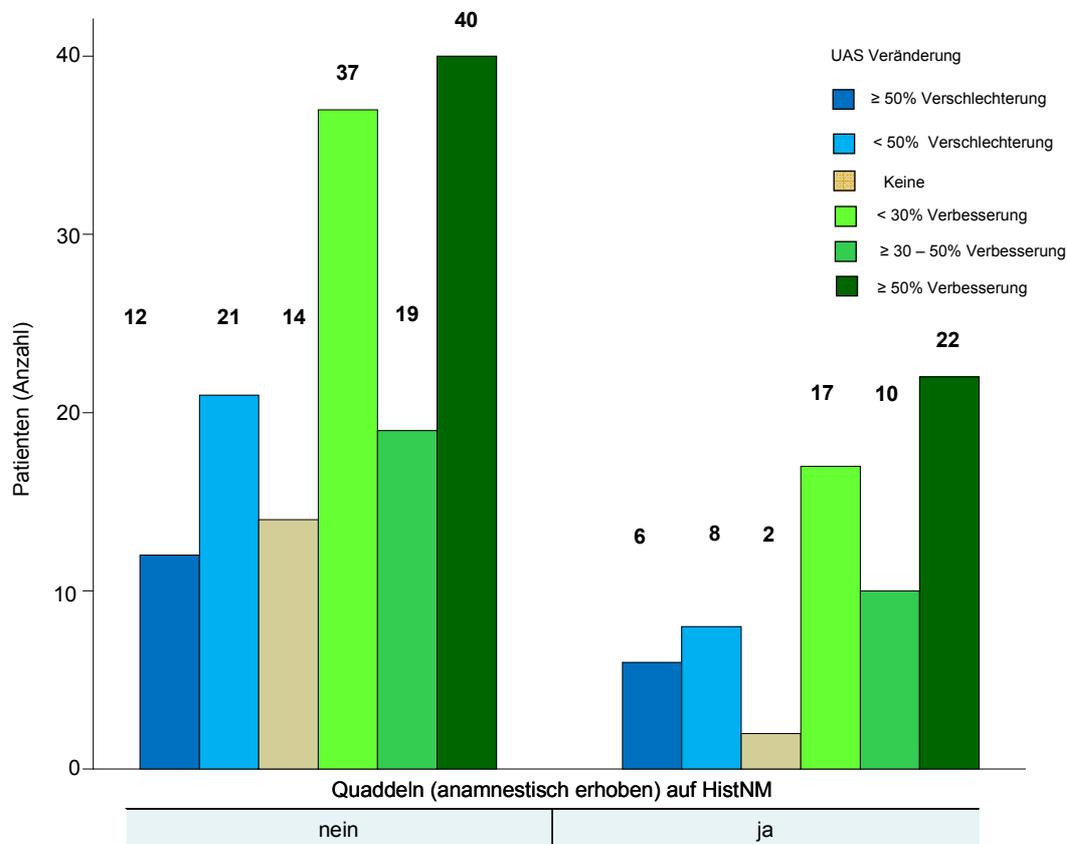


Abbildung 13: UAS Veränderung unter histaminarmer Diät und Quaddeln (anamnestisch erhoben) nach histaminreicher Nahrungsmittel – Darstellung der Anzahl. Die Gruppen wurden gebildet gemäß der prozentualen UAS Verschlechterung oder Verbesserung der csU Patienten unter Diät. HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel; UAS: Urticaria Activity Score; csU: Chronische spontane Urtikaria; n = 208. Exact p-value: 0,6325

4.8.1. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einer UAS Besserung oder Verschlechterung unter histaminarmer Diät ist annähernd gleich zwischen anamnestisch intoleranten und toleranten Patienten

Abbildung 13a und **Abbildung 13b** zeigt die Unterteilung zwischen anamnestisch intoleranten und toleranten Patienten und ihre Verteilung auf die UAS Gruppen in zwei separaten Abbildungen. Die Anzahl bleibt unverändert, dargestellt sind nun aber die Prozent bezogen auf die jeweilige Grundgesamtheit aller 143 anamnestisch Toleranten bzw. aller 65 anamnestisch Intoleranten. Dabei zeigt sich, dass die prozentua-

Die Verteilung innerhalb der gebildeten UAS Gruppen annähernd gleich ist zwischen den anamnestisch toleranten und den anamnestisch intoleranten Patienten.

Hatten in der Gruppe der anamnestisch Toleranten 8,4% (12 Patienten) eine UAS Verschlechterung von $\geq 50\%$ unter Diät, so waren es in der Gruppe der anamnestisch Intoleranten 9,2% (6 Patienten), die eine UAS Verschlechterung von $\geq 50\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät erfuhren. Eine UAS Verschlechterung $< 50\%$ erfuhren bei den anamnestisch Toleranten 14,7% (21 Patienten), bei den anamnestisch Intoleranten 12,3% (8 Patienten) unter Diät.

Den größten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es unter denjenigen Patienten, deren Urticaria Activity Score unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät unverändert blieb. Bei den anamnestisch Toleranten zeigten 9,8% (14 Patienten) keine UAS Veränderung unter Diät. Bei den anamnestisch Intoleranten zeigten 3,1% (2 Patienten) keine UAS Veränderung unter Diät.

Eine UAS Besserung $< 30\%$ unter Diät zeigten 25,8% (37 Patienten) der anamnestisch Toleranten. Bei den anamnestisch Intoleranten zeigten 26,1% (17 Patienten) eine UAS Besserung $< 30\%$ unter Diät. 13,3% (19 Patienten) der anamnestisch Toleranten hatten eine UAS Besserung $\geq 30\%$ aber $< 50\%$ unter Diät. Bei den anamnestisch Intoleranten erfuhren 15,4% (10 Patienten) unter Diät eine UAS Besserung $\geq 30\%$ aber $< 50\%$. Eine UAS Besserung von $\geq 50\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät zeigten 28% (40 Patienten) der anamnestisch toleranten Patienten. In der Gruppe der anamnestisch intoleranten Patienten erfuhren 33,9% (22 Patienten) eine UAS Besserung von $\geq 50\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät. Es liegt, wie erwähnt (siehe 4.8.), keine statistische Signifikanz vor, da der p-Wert $> 0,05$ beträgt.

Es besteht darüber hinaus auch keine statistische Signifikanz gemäß des Chi - Quadrat Tests, wenn die Unterteilung der einzelnen UAS Veränderungen zusammenfasst werden in UAS Verschlechterung (33 (=12+21) Toleranten vs. 14 (=6+8) Intoleranten), UAS unverändert (14 Tolerante vs. 2 Intolerante) und UAS Verbesserung (96 (=37+19+40) Tolerante vs. 49 (=17+10+22) Intolerante). Wird also bei der Unterteilung tolerante vs. intolerante Patienten nur nach UAS Verschlechterung, UAS unverändert oder UAS Verbesserung unterschieden ergibt der *exact p-value*: 0,2166, der p-Wert bleibt $> 0,05$.

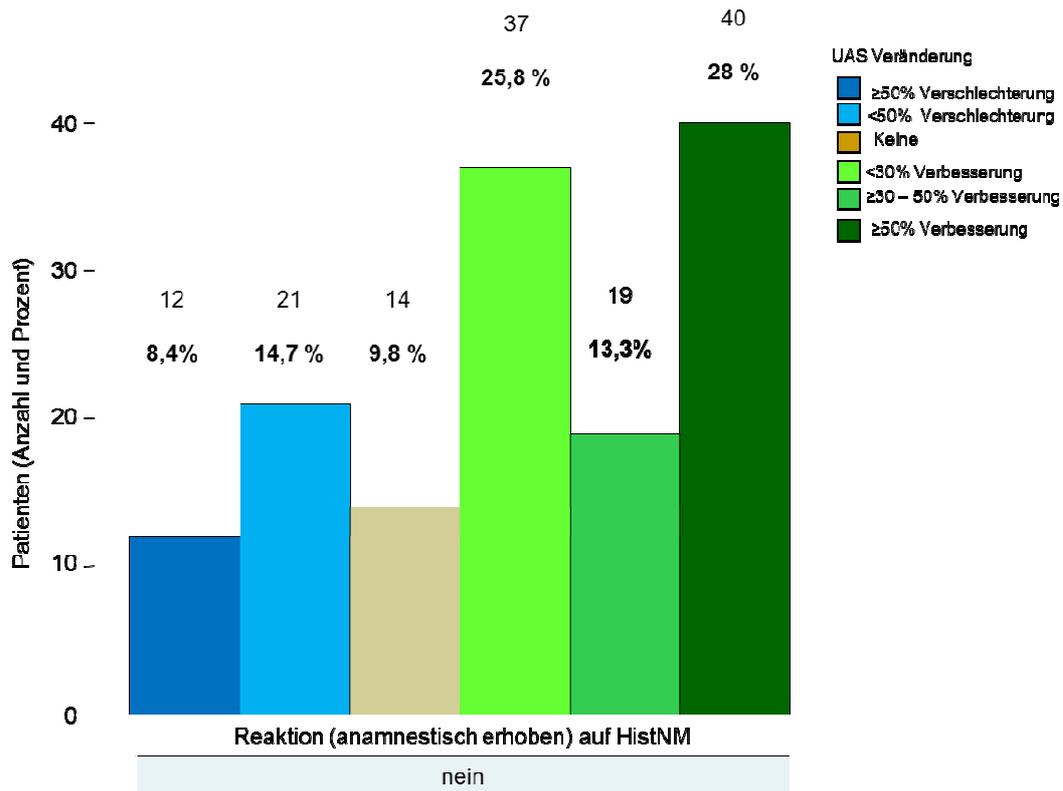


Abbildung 13a: Anamnestisch Tolerante und UAS Veränderung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät. Darstellung in Anzahl und Prozent. HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel; UAS: Urticaria Activity Score; n = 143

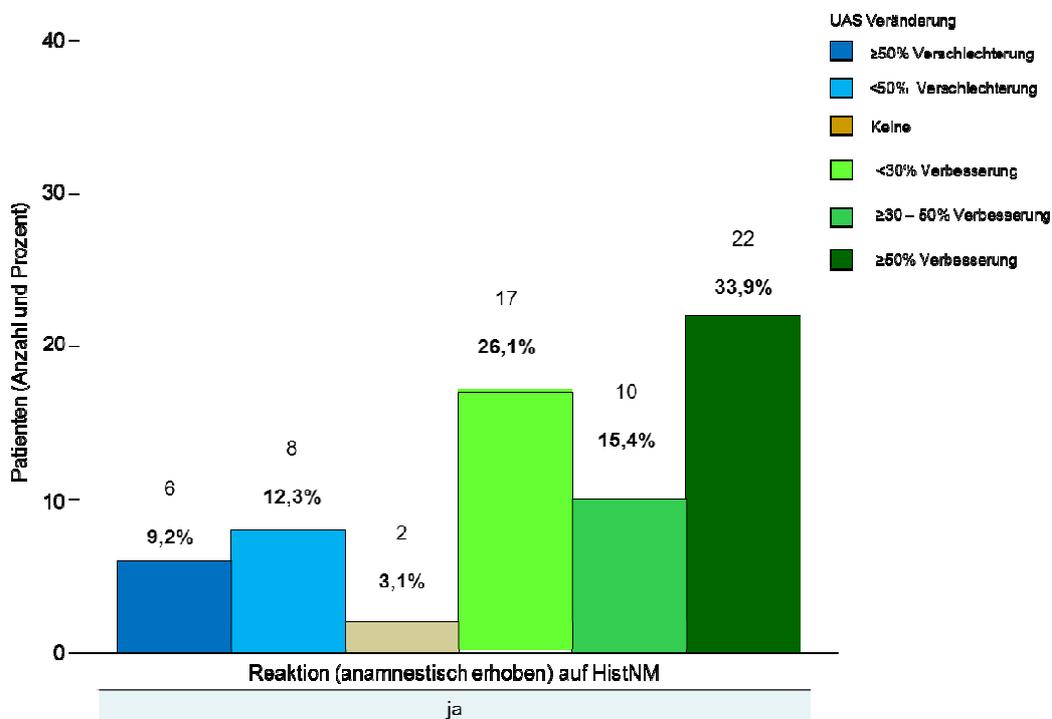


Abbildung 13b: Anamnestisch Intolerante und UAS Veränderung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät - Darstellung in Anzahl und Prozent. HistNM: histaminreiches Nahrungsmittel; UAS:Urticaria Activity Score; n = 65

4.8.2. Unabhängig vom tatsächlichen Ausmaß ihrer UAS Veränderung unter histaminarmer Diät sah ein Drittel aller csU Patienten einen Zusammenhang zwischen der csU und Histamin

Kreuztabelle 1 verdeutlicht, dass, unabhängig von der tatsächlichen UAS Veränderung, die die Patienten unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät erfuhren, sich immer ca. 1/3 der Patienten als intolerant gegenüber histaminreicher Nahrung einschätzte, 2/3 sich als tolerant einschätzte.

62 Patienten zeigten eine UAS Besserung von mindestens 50% unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät, von denen ,anamnestisch erhoben, 64,5%, nicht auf histaminreiche Nahrung reagierten, 35,5% mit Quaddeln auf ein histaminreiches Nahrungsmittel reagierten. Bei den 29 Patienten, deren UAS Besserung unter Diät mindestens bei 30% aber unter 50% lag, waren 65,5% anamnestisch tolerant, 34,5% anamnestisch intolerant. 54 Patienten zeigten eine UAS Besserung um weniger als 30% unter Diät. Von diesen waren anamnestisch 68,5% tolerante, 31,5% intolerante Patienten.

Eine Ausnahme bildete die Gruppe, deren Urticaria Activity Score sich unter der Diät nicht veränderte. Von diesen 16 Patienten waren 87,5% anamnestisch tolerant, 12,5% anamnestisch intolerant.

Bei den Patienten, deren UAS sich unter der pseudoallergen- und histaminarmen Diät verschlechterte, gab es eine ähnliche Verteilung wie unter den Patienten, deren UAS sich unter der Diät verbesserte. Bei den 29 Patienten, deren UAS sich unter der Diät um weniger als 50% verschlechterte, waren anamenstisch 72,4% tolerant, 27,6% intolerant. Von den 18 Patienten, deren UAS sich unter der Diät um mindestens 50% verschlechterte, hatten 66,7% im Erhebungsbogen angegeben, nicht auf ein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert zu haben, 33,3% hatten dies bejaht.

Kreuztabelle 1: UAS Veränderung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät und Quaddeln (anamnestisch erhoben) nach Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel

		Anamnestische Intoleranz gegenüber histaminreicher Nahrung		
		Nein	Ja	Gesamt
UAS Veränderung	Verschlechterung UAS $\geq 50\%$	Anzahl 12 66,7%	6 33,3%	18 100,0%
	Verschlechterung UAS $< 50\%$	Anzahl 21 72,4%	8 27,6%	29 100,0%
	keine Veränderung	Anzahl 14 87,5%	2 12,5%	16 100,0%
	Verbesserung UAS $< 30\%$	Anzahl 37 68,5%	17 31,5%	54 100,0%
	Verbesserung UAS ≥ 30 und $< 50\%$	Anzahl 19 65,5%	10 34,5%	29 100,0%
	Verbesserung UAS $\geq 50\%$	Anzahl 40 64,5%	22 35,5%	62 100,0%
Gesamt		Anzahl 143 68,8%	65 31,3%	208 100,0%

Kreuztabelle 1: UAS Veränderung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät und Quaddeln als Reaktion auf histaminreiche Nahrungsmittel (anamnestisch erhoben). Darstellung der Verteilung der anamnestisch toleranten und intoleranten Patienten innerhalb der UAS Gruppen in Anzahl und Prozent. Die Prozentwerte beziehen sich auf die jeweilige UAS Gruppe (Zeilenprozente). UAS: Urticaria Activity Score; n = 208

5. Diskussion

Ein Drittel aller csU Patienten dieser Studie ist überzeugt, dass histaminreiche Nahrungsmittel ihre Symptome erzeugen oder verschlimmern. Bei zwei Dritteln aller csU Patienten verbessert sich der Schweregrad ihrer Krankheit deutlich unter der pseudoallergen- und histaminarmen Diät. Dabei sagt die Selbsteinschätzung bezüglich einer Histamin assoziierten Intoleranz nichts über einen möglichen Diät-Benefit aus. Nur ein Zehntel aller csU Patienten zeigt Quaddeln, wenn sie oral mit Histamin provoziert werden. Dieser Anteil divergiert weder in Abhängigkeit einer anamnestischen Intoleranz noch in Abhängigkeit eines deutlichen Diät-Benefits. Anders ausgedrückt: wie ein csU Patient auf Histaminzug reagiert, sagt nichts darüber aus, ob er unter Histaminzufuhr quaddeln wird. Nur etwa ein Prozent aller csU Patienten dieser Studie reagiert auf jegliche Zufuhr von Histamin mit einer Aggravation und auf Histaminzug mit Besserung der csU Symptomatik. Diese Patienten reagieren hinsichtlich ihrer csU Symptomatik sensibel auf jegliche Veränderung ihres Histaminhaushaltes. Die Rolle von Nahrungsmitteln, insbesondere histaminreicher Nahrungsmittel, als Auslöser der csU wird seit längerem diskutiert [17, 43, 46, 49, 50, 58]. Eine reduzierte Toleranz gegenüber oral zugeführtem Histamin wird bei csU Patienten als ursächlicher und/oder aggravierender Faktor ihrer Krankheit vermutet [15, 29]. Zum Nachweis einer Histaminintoleranz werden insbesondere drei diagnostische Kriterien angeführt: 1) die Angaben von Beschwerden seitens der Patienten nach dem Genuss histaminreicher Nahrungsmittel 2) eine Verbesserung des Hautzustandes unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät und 3) als Goldstandard ein DBPC oraler Histaminprovokationstest [28, 42]. Bisher fehlten Studien, die ein größeres csU Patientenkollektiv allen drei Untersuchungskriterien unterzogen.

30,3% der csU Patienten gaben **laut Erhebungsbogen** an, mit Quaddeln auf ein histaminreiches Nahrungsmittel reagiert zu haben. 9,2% hatten im Erhebungsbogen angegeben, auf mindestens drei histaminreiche Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert zu haben, waren also gemäß ihrer Selbstwahrnehmung besonders empfindlich gegenüber histaminreicher Nahrung.

Die Häufigkeit, mit der csU Patienten im Erhebungsbogen angegeben hatten, eine nahrungsmittelassoziierte Reaktion an sich beobachtet zu haben, entsprach der Häufigkeit, mit der in der Bevölkerung nahrungsmittelassoziierte Beschwerden angege-

ben wurden. Bei einer repräsentativen Befragung (Querschnittsstudie) unter 4093 Berlinern gaben 34,9% an, unter nahrungsmittelassoziierten Beschwerden zu leiden [56]. Unsere Ergebnisse decken sich ferner mit den Befunden in der Literatur, wonach zwischen 30-40% der Patienten Nahrungsmittel als Auslöser ihrer chronischen Urtikaria angegeben hatten [19]. In der Studie von Jarisch et al. gaben 10% der untersuchten Urtikaria - Patienten Nahrungsmittel als Auslöser ihrer Urtikaria an [17]. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass sich diese Studie nicht auf Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria beschränkt. Nur 13% der untersuchten Patienten mit wiederkehrender („rekurrenter“) Urtikaria litten laut Jarisch et al. unter „chronischer Urtikaria“ [17]. Ferner ist hierbei zu beachten, dass bei verschiedenen älteren Studien die Definitionen einer chronischen Urtikaria noch divergieren, was die Vergleichbarkeit erschwert.

69,9% der csU Patienten profitierten von der **pseudoallergen- und histaminarmen Diät**, indem sich ihr Urticaria Activity Score besserte. Bei 43,7% bestand eine deutliche Besserung (UAS Besserung $\geq 30\%$). Bei 29,3% kam es unter Diät sogar zu einer UAS Besserung von $\geq 50\%$. Auch hier stimmen unsere Befunde mit dem gegenwärtigen Erkenntnisstand in der Literatur überein. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Patienten mit chronischer Urtikaria von einer Diät profitieren (siehe Übersicht in [58]). Zwar variieren die Patientenkollektive (respektive Einschlusskriterien) zwischen den einzelnen Studien, die zum Teil nicht nur Patienten mit csU sondern auch solche mit akuter spontaner oder physikalischer Urtikaria einbeziehen. Dennoch steht ein Benefit der Diät außer Frage. Wantke et al. konnten 1993 bei 58% der untersuchten Urtikaria - Patienten einen therapeutischen Benefit einer histaminarmen Diät verzeichnen [46]. Henz et al. stellten 1998 fest, dass 73% der Patienten mit chronischer Urtikaria von einer pseudoallergenarmen Diät profitierten [11]. Guida et al. untersuchten 10 Patienten mit „chronisch idiopathischer Urtikaria“, von denen alle auf eine histaminarme Diät mit einer Reduktion ihrer Symptome, zum Teil mit vollständiger oder teilweiser Remission, reagierten [9]. 2010 zeigten Magerl et al., dass einer von drei csU Patienten den Schweregrad seiner Erkrankung durch die Einhaltung einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät deutlich verbessern konnte [27]. Wedi et al. wiesen allerdings darauf hin, dass bisher noch nicht untersucht wurde, welchen Einfluss der Placeboeffekt bei den positiven Ergebnissen einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät hat [49].

36,6% der von uns untersuchten csU Patienten zeigten eine Reaktion auf die **orale Histaminprovokation**. 12,5% reagierten mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation, zeigten also eine Urtikaria spezifische Reaktion auf die DBPC Histamintestung. Die Quaddeln, die in Folge der Provokation mit dem Verum auftraten, indizieren eine systemische Wirkung von Histamin. In der Literatur gibt es divergierende Befunde zur Histaminprovokation. Hierbei besteht ein Problem der Vergleichbarkeit der einzelnen Studien durch die Mannigfaltigkeit der applizierten Tests und Testverfahren sowie der untersuchten Studienkollektive [42]. In der Literatur fehlt es an Studien, die ein größeres csU Patientenkollektiv einer oralen Provokationstestung mit 75 mg Histamin – einer Dosis, welche in einer durchschnittlichen Mahlzeit enthalten ist [51] – unterziehen.

Kanny et al. provozierten mittels DHC (DHC = Digestive histamine challenge) 25 Patienten mit chronischer Urtikaria, indem sie ihnen 120 mg Histamin intraduodenal über einen (duodenalen – jejunalen) Tubus zuführten. 84% (21/25) reagierten mit Symptomen auf die Provokation. 64% (16/25) der so provozierten Patienten zeigten Urtikaria nach Provokation [21]. Hierbei ist zu bedenken, dass die Applikationsform über den duodenal-jejunalen Tubus, die relativ hohe Dosis von 120 mg und auch die von Kanny vorgenommene Unterscheidung zwischen Frühsymptomen („Early-onset“: innerhalb der ersten Stunde nach DHC) und Spätsymptomen („Late-onset“: Symptome, die nach einer bis zwölf Stunden auftraten) eine Vergleichbarkeit erschwert. Ferner lag neben dem Auftreten von Symptomen, zu denen ein Anstieg der Herzfrequenz, ein Blutdruckabfall, Urtikaria, Rötung und gastrointestinale Beschwerden zählten, ein Fokus von Kanny et al. auf der Messung des Plasma Histaminspiegels.

In der DBPC Studie von Giera et al. wurden 14 Patienten mit gastrointestinalen und/oder extraintestinalen Symptomen sowie 4 gesunde Probanden einem oralen Histaminprovokationstest mit 75 mg Histamin unterzogen, und es zeigten 65% (11/17) Symptome [7]. Die Symptome umfassten u.a. Kopfschmerzen, Hitzegefühl, gastrointestinale Symptome und Rötung, keine Quaddeln. Hierbei ist zu beachten, dass sich das Patientenkollektiv deutlich von dem der vorliegenden Studie unterscheidet, da bei Giera et al. ein Schwerpunkt auf gastrointestinalen Symptomen lag und nicht erkennbar war, wie viele der Patienten mit „extraintestinalen Symptomen“ z.B. unter chronischen Hautsymptomen bzw. Hauterkrankungen litten, da die Patientenkollektive nicht genauer beschrieben werden. Auch ist das Patientenkollektiv deutlich kleiner. Ferner handelte es sich bei den Symptomen, die nach oraler Provokation

auftraten, vornehmlich um subjektiv berichtete, nicht - objektivierbare Symptome wie Kopfschmerzen, Bauschmerzen und Schwindel. Des Weiteren unterschied sich die kurze (24h) Dauer der pseudoallergenarmen Diät, der sich die Patienten unterzogen, von anderen Studien. Giera et al. legt darüber hinaus, ebenso wie Kanny et al., einen Fokus auf die Messung des Plasma Histaminspiegels und definierte eine Intoleranz gegenüber Histamin in Abhängigkeit eines Anstieges des Histaminspiegels um mindestens 40% zum Anfangswert nach oraler Histaminprovokation sowie des Auftretens von mindestens einem subjektiv berichteten oder objektiv wahrgenommenen Symptom. Dies erschwert eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Pfrommer et al. und Zuberbier et al. fanden, dass, während im Rahmen eines DBPC Provokationstests 18% der Patienten mit chronischer Urtikaria eine Reaktion auf Nahrungsmittelergänzungstoffe zeigten, auf die Provokation mit Histamin, Protein und Salicylaten deutlich weniger (7%) reagierten [36, 58, 60]. Die Patientenkollektive waren auch hier etwas kleiner (n=64) als bei der vorliegenden Studie, dafür hatten sich alle Patienten für einen längeren Zeitraum (drei Wochen) als bei anderen Studien wie z.B. Giera et al. einer pseudoallergenarmen Diät unterzogen.

Wöhrl et al. stellten in ihrer Studie bei 50% der gesunden Probanden ohne Vorgeschichte einer Histaminintoleranz im Rahmen einer DBPC oralen Histamintestung mit 75 mg Histamin Symptome wie Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden fest [51]. Urtikaria traten bei keinem der Probanden auf. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Probanden bei Wöhrl et al. von denen anderer Studien insofern deutlich unterscheiden, als dass es sich bei Wöhrl et al. ausschließlich um gesunde Frauen handelte, die im Durchschnitt mit 29 Jahren auch deutlich jünger waren, als bei den meisten anderen Studien. Insbesondere hormonelle Einflüsse müssen somit beachtet werden. Ferner handelte es sich erneut um ein deutlich kleineres Studienkollektiv. Desweiteren unterschied sich erneut die kurze Dauer der pseudoallergenarmen Diät vor Provokation, der sich die Patienten unterzogen, von der vorliegenden Studien, da die Probanden nur 24 Stunden vor Provokation mit einer pseudoallergenarmen Diät begannen.

Pollock et al. testeten 5 Patienten mit chronischer Urtikaria, 5 Patienten mit atopischem Ekzem und 5 gesunde Probanden, indem Histamin in unterschiedlichen Konzentrationen intravenös verabreicht wurde. Alle Probanden zeigten Symptome wie Kopfschmerzen und Rötung, wobei Quaddeln entweder nicht auftraten oder nicht erhoben wurden [37]. Bei der Studie von Pollock et al. unterscheiden sich durch die intravenö-

se Applikation die Verabreichungsform und das Studienkollektiv, da neben Atopikern Patienten mit „chronischer“ (leider war hierfür keine Definition angegeben) und „wiederkehrend idiopathischer“ Urtikaria einbezogen wurden. Auch folgten die Probanden, soweit erkennbar, keiner pseudoallergenen Diät vor der Testung. Ein Schwerpunkt von Pollock's Studie lag ferner auf der kontinuierlichen Dosissteigerung der Histamininfusion sowie der Messung der Histaminhalbwertszeit im Blut der Probanden.

Komericki et al. unterzogen 39 Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Histaminintoleranz bestand, einer DBPC oralen Histaminprovokation (cross-over Design mit Kombinationen aus histaminfreiem und histaminreichem Tee (75 mg flüssiges Histamin) mit Diaminoxidase- und Placebo-Kapseln). Haupt- und Nebensymptome waren dabei nicht reproduzierbar [22]. In der Studie von Komericki et al. unterscheidet sich u.a. das Studienkollektiv. Bei den Probanden handelte es sich um Patienten verschiedener österreichischer allergologischer Abteilungen dermatologischer Kliniken, die eine Vorgeschichte von Beschwerden hatten, die mit „Histaminintoleranz vereinbar“ waren. Diesen Patienten wurde zunächst in Tee aufgelöstes Histamin verabreicht. Solche Patienten, die hierbei Symptome des Gastrointestinaltraktes, Kopfschmerz, Hautsymptome oder auch Reaktion der Schleimhaut zeigten und an Hand dessen eine „Histaminsensitivität“ gezeigt hatten, wurden dann in die DBPC orale Histaminprovokationsstudie eingeschlossen. Es handelte sich also nicht primär um csU Patienten. Ferner folgten auch hier die Patienten nur für 24h vor Provokation einer histaminfreien Diät. Darüber hinaus lag ein Schwerpunkt bei Komericki et al., wie erwähnt, auf der Wirksamkeit bzw. das Ansprechen verschiedener Probanden auf die verabreichten Diaminoxidase – Kapseln.

Jansen et al. fanden bei der Evaluierung von 13 oralen Provokationsstudien zur Frage, ob biogene Amine Intoleranzreaktionen hervorrufen könnten, keine Evidenz für die Hypothese, dass Histamin eine Nahrungsmittelintoleranzreaktion in sensiblen Probanden verursachen könne [14]. Hierbei stellen Jansen et al. sehr übersichtlich die unterschiedlichen Studiendesigns, Einschlusskriterien und damit Vergleichbarkeit der Ergebnisse dar.

In der vorliegenden Studie sind insbesondere die csU Patienten hervorzuheben, die auf jegliche Art der oralen Histaminzufuhr mit einer Aggravation und auf Histaminentzug mit Besserung ihrer Symptomatik reagierten und die daher die deut-

lichsten Hinweise auf eine durch eine Histaminintoleranz induzierte csU lieferten. 3 csU Patienten (1,5%) dieser Studie erfüllten alle drei diagnostischen Kriterien einer durch eine Histaminintoleranz induzierten csU, indem sie mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation reagierten, eine deutliche ($\geq 30\%$) UAS-Besserung unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät zeigten und im Erhebungsbogen angegeben hatten, auf mindestens ein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert zu haben. Diese im Vergleich zu den oben erwähnten Studien niedrige Zahl muss im Zusammenhang mit den oben erwähnten methodischen Unterschieden in Studiendesign, Studienkollektiv und Kriterien der Positivität gesehen werden. Ferner wäre von Interesse, wie groß der Anteil unter der gesunden Normalbevölkerung ist, der, nachdem er sich einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät entsprechender Dauer unterzieht, auf orale Histaminprovokation mit einem so spezifischen klinischen Symptom wie Quaddeln reagiert. Eine deutliche Assoziation zwischen dem Histaminverzehr und der csU drängt sich zumindest auf Grund des geringen Prozentsatzes nicht auf. Ferner ist der Anteil der Patienten, die auf die orale Histaminprovokation mit Quaddeln reagieren, unter den Patienten, die deutlich von einer histaminarmen Diät profitieren, nicht erhöht. Und umgekehrt sprechen unter den csU-Patienten, die nach Histaminprovokation Quaddeln zeigen, genauso viele (ein Drittel) deutlich auf die histaminarme Diät an wie im Gesamtkollektiv aller csU-Patienten.

Eine Schwäche der vorliegenden Studie liegt sicher in der Tatsache, dass die DAO-Aktivität und der Histaminspiegel nicht in die Bewertung einbezogen wurden. Nicht einbezogen wurden ferner die DAO-Kofaktoren Vitamin B6, Kupfer und Vitamin C. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Möglich wäre, dass bei den 1,5%, die alle drei Untersuchungskriterien erfüllten, eine verringerte DAO-Aktivität oder sogar ein genetischer DAO- oder HMT-Polymorphismus vorliegt [28, 42]. Welchen Einfluss eine verringerte DAO-Aktivität, ein erhöhter Histaminspiegel und/oder eine verringerte HMT-Aktivität bei histaminassoziierten Erkrankungen wie Urtikaria haben, wird kontrovers diskutiert [7, 9, 21, 24, 25, 28, 29]. Giera et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen einem Anstieg des Plasma-Histaminspiegels und Symptomen [7]. Andere Studien haben gezeigt, dass Histaminintoleranz auch bei isoliert erhöhtem Histaminspiegel oder isoliert erniedrigten DAO-Werten vorliegen kann [16]. Grundsätzlich spricht eine DAO-Aktivität von $< 3 \text{ U/mL}$ für eine Histaminintoleranz [15]. Den-

noch werden bei klinisch diagnostizierter Histaminintoleranz auch normale DAO-Aktivitäten beobachtet [29]. Der Nachweis, dass oral aufgenommenes Histamin und/oder eine gestörte Enzymbarrierefunktionen ursächlich sind für die auftretenden Symptome, steht noch aus [43].

Verschiedene Faktoren können das Ansprechen eines Patienten auf die Diät beeinflussen. Es besteht bei einer Diät, selbst unter kontrollierten Bedingungen, immer die Möglichkeit, dass Patienten beabsichtigt oder unbeabsichtigt von den vorgegebenen Lebensmitteln abweichen. In beinahe allen Nahrungsmitteln ist ferner Histamin, sein Vorläufer Histidin und andere biogene Amine in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten, so dass es sich immer um eine histaminarme, nicht aber um eine vollständig histaminfreie Diät handelt [29]. Daher sollten hier im Hinblick auf eine Histamin-assoziierte csU auch jene 5 csU Patienten (2,5%) hervorgehoben werden, die zwei diagnostische Kriterien erfüllten, da sie laut Erhebungsbogen auf ein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagierten und unter Provokation Quaddeln zeigten, aber auf die histaminarme Diät nicht mit einer UAS-Besserung >30% ansprachen.

Eine Schwäche des Erhebungsbogens ist u.a., dass die Möglichkeit besteht, dass Patienten histaminreiche Nahrungsmittel meiden, weil sie den Geschmack nicht mögen oder hingegen die Verbindung zwischen einem Nahrungsmittel und dem Auftreten von Quaddeln nicht herstellen. Ferner spielt die Menge der konsumierten histaminreichen Nahrungsmittel eine Rolle. Daher sollten auch die Patienten hervorgehoben werden, die im Erhebungsbogen angegeben hatten, nicht auf histaminreiche Nahrungsmittel zu reagieren, im Rahmen der Studie aber auf die kontrollierte Histaminzufuhr (orale Histaminprovokation bzw. histaminarme Diät) symptomatisch reagierten. 7 csU Patienten (3,6%) profitierten deutlich (UAS-Besserung $\geq 30\%$) von der histaminarmen Diät und reagierten mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation, ohne aber im Erhebungsbogen eine Reaktion auf histaminreiche Nahrungsmittel vermerkt zu haben.

Dissens besteht über die Frage, ob die Prävalenz der Histaminintoleranz als eigenständiges Krankheitsbild und als ursächlicher Faktor bei der csU über- oder unterschätzt wird [1, 28, 43]. Gegenwärtig besteht in der Literatur keine Einigkeit über die Definition der Histaminintoleranz, eine Vielzahl divergierender Testverfahren werden zum Nachweis genutzt [22, 43]. Jarisch versteht unter „Histamin-Intoleranz (...) die Unverträglichkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Histamin, deren Ursache ein

Mangel des histaminabbauenden Enzyms Diaminoxidase (DAO) oder ein Missverhältnis zwischen Histamin und der DAO ist“ [15]. Symptome der Histaminintoleranz treten auf, wenn mehr Histamin im Organismus vorhanden ist, als abgebaut werden kann, wobei es unerheblich ist, ob das Histamin durch histaminreiche Nahrung aufgenommen wird oder von Blut- oder Gewebezellen stammt [15]. In der Literatur wird davon ausgegangen, dass 1% der Bevölkerung unter Histaminintoleranz leiden [15, 29, 53]. Diese Einschätzung basiert auf den Daten einer Studie, bei der Personen zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten befragt wurden [15]. Die Prävalenz der Histaminintoleranz, von der im gegenwärtigen wissenschaftlichen Diskurs ausgegangen wird, basiert somit auf den subjektive Angaben über Beschwerden, die von den Befragten in Zusammenhang mit einer Nahrungsmittelintoleranz gebracht wurden. Zuberbier et al. kamen durch Rückschlüsse aus ihrer repräsentativen Querschnittsstudie der Berliner Bevölkerung zu der Ansicht, dass 2,6% der gesamten deutschen Bevölkerung unter Nahrungsmittelunverträglichkeiten litten, verdeutlichten aber auch, um wie viel höher dieser Wert lag, wird nicht eine DBPC Testung sondern eine Befragung mittels Erhebungsbogen zu Grunde gelegt [56]. Auch Wedi et al. wiesen auf die große Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung einer Nahrungsmittelunverträglichkeit und der tatsächlich klinisch gesicherten Nahrungsmittelunverträglichkeit hin [49]. Komericki et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Selbsteinschätzung von Patienten und die Reaktion nach DBPC Provokationstest deutlich divergierten. Sie zeigten ferner, dass deutlich mehr Patienten auf Histaminprovokation reagierten, wenn die Patienten wussten, dass sie mit Histamin provoziert wurden als bei einer verblindeten Testung [22]. Vor diesem Hintergrund wie auch vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse, bei denen ebenfalls eine große Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung und der klinischen gesicherten Reaktion bestand, ist zu hinterfragen, wie hoch die tatsächliche Histaminintoleranz in der Gesamtbevölkerung und im Vergleich dazu unter csU Patienten ist.

Fraglich ist, welches Kriterium bzw. welche Kombination von Kriterien als gültiger Hinweis einer durch eine Histaminintoleranz induzierten csU gewertet werden können. Die vorliegende Studie verdeutlicht, welche Diskrepanz besteht zwischen der Häufigkeit des Vorkommens einer Histaminunverträglichkeit als ursächlicher Faktor der csU unter den csU Patienten in Abhängigkeit der zugrunde gelegten Kriterien. Wird einzig die Befragung nach Unverträglichkeitsreaktionen zugrunde gelegt, läge

bei etwa 1/3 unseres Studienkollektivs die Vermutung einer durch Histaminsensibilität induzierten csU nahe. Fraglich wäre dann, ob nur ein histaminreiches Nahrungsmittel ausreicht als Indiz einer durch Histaminintoleranz induzierten csU oder ob mehrere histaminreiche Nahrungsmittel nicht vertragen werden dürften. Wird eine Besserung unter histaminarmer Diät als Kriterium zugrunde gelegt, ergäbe sich bei etwa 2/3 ein Hinweis auf eine Sensibilität. Fraglich wäre dann, welcher Grad der Besserung als gravierend genug angesehen würde, um als Indikator einer durch eine Histaminsensibilität induzierten csU gewertet werden zu können. Wird als Kriterium die Reaktion auf den DBPC Histaminprovokationstest zugrunde gelegt, läge bei etwa 1/3 unserer Studienpopulation eine Histaminsensibilität vor. Fraglich wäre dann, welche Art der Reaktion als Hinweis für eine Urtikaria spezifische Histaminsensibilität gewertet werden kann. Setzt man voraus, dass die Reaktion auf die Histaminprovokation in einer csU-spezifischen Reaktion, namentlich Quaddeln, bestehen muss, würden etwa 1/10 unserer Studienpopulation Hinweise einer durch eine Histaminintoleranz induzierten csU bieten. Wenn alle drei Kriterien zugrunde gelegt werden, böten 1,5% unserer Studienpopulation deutliche Hinweise einer durch eine Histaminintoleranz induzierten csU.

Die bemerkenswerte Diskrepanz zwischen den Einzelkriterien und der Korrelation der Einzelkriterien zeigt, dass nicht immer die gleichen Patienten reagieren, dass also nicht zwangsläufig die Patienten, die unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät eine Besserung erleben, auch auf die Histaminprovokation reagieren oder in der Befragung angaben, auf histaminreiche Nahrungsmittel reagiert zu haben. Hierbei ist natürlich der Tatsache Rechnung zu tragen, dass es bei der Korrelation von Variablen immer zu statistischen Ausfällen kommt, da z.B. Patienten, die eine Reaktion bei der Provokation zeigten, den Erhebungsbogen fehlerhaft ausgefüllt hatten und daher bei der Korrelation nicht einbezogen werden konnten.

Komericki et al. hatten die Möglichkeit erörtert, dass Patienten, die histaminsensibel sind, zu unterschiedlichen Zeiten mit unterschiedlichen Symptomen reagieren könnten [22]. Dann müssten weitere Kriterien neben einer reinen Reproduzierbarkeit definierter Symptome wie Quaddeln zur Sicherung einer Histaminintoleranz definiert werden [22].

Eine mögliche weitere Erklärung für die Diskrepanz wäre, dass es abhängig von der Histamindosis ist, welche Symptome auftreten [20, 28, 37]. Urtikaria zählt danach zu den Symptomen, die erst bei höheren Plasma-Histaminkonzentrationen auftreten [28,

53]. Dies könnte das Auftreten oder Ausbleiben von Symptomen beim Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel erklären, jeweils in Abhängigkeit der Menge der verzehrten histaminreichen Nahrungsmittel. Bedingt erklären könnte es auch das Ansprechen auf die pseudoallergen- und histaminarme Diät, da den Patienten zwar die Art der Lebensmittel vorgeschrieben wurde, nicht jedoch die Menge und da, wie bereits oben erwähnt, eine vollständig histaminfreie Diät nicht möglich ist. Die Abhängigkeit von Histamindosis und Symptomen könnte jedoch das Ausbleiben oder Auftreten von Quaddeln bei der oralen Histaminprovokation nicht automatisch erklären, da hier jeweils dieselbe Dosis verwendet wurde. Zu überlegen wäre, inwiefern das Körpergewicht der Patienten eine Rolle spielte. Einige Autoren spekulierten, dass 75 mg Histamin eine zu geringe Dosis zur Provokation reproduzierbarer Symptome sein könnte [22]. Überlegt wurde auch, ob von einem „histaminsensiblen Gesamtorganismus“ ausgegangen werden müsste, so dass histaminsensitive Personen „als Gesamtorganismus“ auf Histamin reagierten, aber möglicherweise nicht immer mit demselben Organ(en) [51]. Hier scheint es einen erneuten Hinweis auf eine individuelle Histaminintoleranzschwelle zu geben. Erst die Summierung des Histamins im Körper und das Überschreiten der individuellen Histaminintoleranzschwelle führt zu histaminvermittelten Symptomen [15, 29]. Jarisch schreibt hierzu in seinem Buch *Histamin – Intoleranz*: „Bei einigen Personen wird nach der Aufnahme von Histamin zusätzlich zur zugeführten Menge aufgrund eines bisher noch unbekanntes Stimulus aus dem Körper Histamin freigesetzt, was zu einem drastischen Anstieg der Histaminkonzentration führt“ [15]. Durch was diese Schwelle ausgemacht wird und durch welchen Stimulus nach der Aufnahme von Histamin endogenes Histamin freigesetzt wird, bedarf weiterer Forschung [7]. In jedem Fall bestehen auf Grund der heterogenen Symptome und kontroversen Befunde nach DBPC-Histaminprovokation der Bedarf für weitere Studien an größeren csU-Patientenkollektiven.

Viele csU-Patienten glauben, dass histaminreiche Nahrungsmittel ihre Beschwerden erzeugen oder verschlimmern [9, 19]. Auch in unserer Studie sahen etwa 1/3 (30,3%) der csU-Patienten eine Verbindung zwischen ihren Beschwerden und Histamin. Fraglich war, ob die Patienten, die sich als histaminsensibel einschätzten und im Erhebungsbogen angegeben hatten, auf mindestens ein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln reagiert zu haben, verstärkt auf die pseudoallergen- und histaminarme Diät ansprachen. Dies würde sich darin zeigen, dass diese Patienten besonders

stark profitierten von einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät (deutliche UAS Besserung von $\geq 30\%$ und $\geq 50\%$). Fraglich war, ob sich in der Gruppe der Patienten mit einer UAS Besserung von $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät vermehrt Patienten finden würden, die im Erhebungsbogen angegeben hatten, auf histaminreiche Nahrungsmittel zu reagieren.

62 Patienten zeigten eine UAS Besserung um mindestens 50%. Von diesen Patienten reagierten 2/3 (64,5%) nicht auf ein histaminreiches Nahrungsmittel laut Erhebungsbogen, ca. 1/3 (35,5%) hatte laut Erhebungsbogen mit Quaddeln auf ein histaminreiches Nahrungsmittel reagiert. 29 Patienten profitierten von der Diät mit einer UAS Besserung von mindestens 30% aber weniger als 50%. Auch hier reagierten laut Erhebungsbogen wieder etwa 2/3 (65,5%) der Patienten nicht auf ein histaminreiches Nahrungsmittel und ca. 1/3 (34,5%) zeigte laut Erhebungsbogen Quaddeln als Reaktion auf mindestens ein histaminreiches Nahrungsmittel. Auch bei den 54 Patienten, deren UAS Besserung $< 30\%$ unter Diät lag, schätzen sich ca. 1/3 (31,5%) der Patienten als histaminsensibel ein und reagierte laut Erhebungsbogen auf ein histaminreiches Nahrungsmittel mit Quaddeln, 2/3 (68,5%) verneinten dies.

Zusammenfassend zeigte sich, dass unabhängig von der UAS Veränderungen der Patienten unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät etwa 1/3 angegeben hatten, auf histaminreiche Nahrungsmittel mit Quaddeln zu reagieren und 2/3 dies verneinten. Insgesamt entsprachen die Häufigkeiten einer selbst wahrgenommenen Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel innerhalb der einzelnen UAS-Gruppen in etwa der Häufigkeit selbst wahrgenommener Histaminsensitivität des Gesamtkollektivs aller csU Patienten. Eine Ausnahme bildete nur die Gruppe, deren Urticaria Activity Score sich unter der Diät nicht veränderte. Hier verneinten laut Erhebungsbogen 87,5% eine Reaktion auf ein histaminreiches Nahrungsmittel, 12,5% gaben an, auf histaminreiche Nahrung mit Quaddeln reagiert zu haben.

Die Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich einer Histaminsensibilität ließ also noch keinen Rückschluss darüber zu, wie stark ein Patient von einer histaminarmen Diät profitierte. Einerseits könnte dies an den schon beschriebenen, zwangsläufigen Schwächen des Erhebungsbogens und der Befolgung einer pseudoallergen- und histaminarmen Diät liegen, was zu Verzerrungen in den Ergebnissen geführt haben könnte. Auch ist die Fähigkeit der Selbstbeobachtung eine individuelle Größe, so dass der eine Patient einen Zusammenhang zwischen der Reaktivierung der csU und einem Nahrungsmittel sieht, ein anderer Patient diese Verbindung nicht herstellt.

Komericki et al. wiesen auf die Bedeutung von gesteigerter Erwartungshaltung und Symptomen bei der Histaminunverträglichkeit hin [22]. Nicht zuletzt mag dies aber auch der Tatsache geschuldet sein, dass die csU eine Erkrankung ist, die mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht und für die den Patienten bis heute noch keine eindeutige Ursache genannt werden kann. Das Kausalitätsbedürfnis eines jeden Menschen ist eine nicht zu unterschätzende Größe. Und insbesondere Patienten, die unter einer chronischen Krankheit unbekannter Ursache leiden, mag der Glaube, dass der Verzehr oder die Meidung eines bestimmten Nahrungsmittels ihr Leiden beeinflussen kann, ein gewisses Gefühl der Kontrolle zurückgeben, was sie durch die Krankheit verloren zu haben meinen.

Als Schlussfolgerung lässt sich festhalten, dass allein durch Befragung der Patienten noch nicht auf eine Histaminintoleranz, die ursächlich für die csU ist, geschlossen werden kann. Eine histaminarme Diät birgt die Chance einer Besserung der Symptomatik. Die orale Histaminprovokation sollte weiterhin bei csU Patienten durchgeführt werden, da sie die objektivierbarsten Ergebnisse liefert. Eine Assoziation zwischen einer Histaminintoleranz und der csU wurde durch diese Studie nicht ausgeschlossen. Eine solche Assoziation könnte bestehen, aber es bedarf geeigneterer Untersuchungskriterien, um die csU Patienten zu erkennen, bei denen das oral aufgenommene Histamin als Hauptfaktor für die Verschlechterung ihres Zustandes ursächlich ist.

6. Zusammenfassung

Bei der Urtikaria handelt es sich um eine der häufigsten Hauterkrankungen. Die chronisch spontane Form der Nesselsucht dauert mindestens 6 Wochen an, ohne dass der Auslöser der juckenden Quaddeln bekannt ist. Nahrungsmittelunverträglichkeiten, insbesondere eine vermutete Histaminintoleranz, werden häufig auch seitens der csU Patienten als ursächlich angesehen. In dieser Untersuchung wurden 241 csU Patienten mittels eines Erhebungsbogens, der Veränderung des Urticaria Activity Scores (UAS) unter pseudoallergen- und histaminarmer Diät und eines DBPC Histaminprovokationstests evaluiert.

30,3% der csU Patienten reagierten laut Erhebungsbogen auf den Verzehr histaminreicher Nahrung mit Quaddeln. Der UAS wurde vor Beginn und nach Beendigung der dreiwöchigen pseudoallergen- und histaminarmen Diät basierend auf einem Symptomtagebuch erstellt. 69,9% der csU Patienten profitierten von der pseudoallergen- und histaminarmen Diät. 43,7% erfuhren eine deutliche UAS Besserung von $\geq 30\%$ unter Diät, 29,3% erreichten sogar eine UAS Besserung von $\geq 50\%$. Nach der Diät wurden die stationär aufgenommenen 241 csU Patienten mit Histamin oder Placebo an zwei aufeinander folgenden Tagen oral und verblindet provoziert. 36,6% reagierten auf die orale Provokation einzig bei Verum. 12,5% der csU Patienten reagierten auf die orale Histaminprovokation mit Quaddeln, zeigten also eine Urtikaria spezifische Reaktion. 1,5% der csU Patienten profitierten deutlich (UAS Besserung $\geq 30\%$) von der pseudoallergen- und histaminarmen Diät, reagierten mit Quaddeln auf die orale Histaminprovokation und hatten laut Erhebungsbogen mit Quaddeln auf histaminreiche Nahrung reagiert. Diese Patienten boten erste Hinweise auf eine durch eine Histaminintoleranz induzierte csU. Sie waren histaminsensibel, da sich jegliche Art der oralen Histaminzufuhr und jegliche Art des Histaminentzugs auf ihre Urtikaria auswirkten. Welche Faktoren bei diesen Patienten zu einer Hypersensibilität gegenüber oral aufgenommenem Histamin führen, ist Zielstellung weiterer Untersuchungen. Die Selbsteinschätzung der csU Patienten, histaminreiche Nahrungsmittel würden ihre csU verschlimmern, stand nicht im Zusammenhang mit dem Ausmaß der von ihnen unter histaminarmer Diät erreichten UAS Besserung. Ob und wie viel ein Patient von einer pseudoallergen, histaminarmen Diät profitierte, konnte nicht durch eine Befragung vor Beginn der Diät erschlossen werden. Die weiterhin notwendige Erfragung vermeintlicher, ernährungsbedingter Auslöser kann weitere Untersuchungen hinsichtlich histaminreicher Nahrungsmittel als Auslöser der csU nicht ersetzen.

7. Literaturverzeichnis

1. Amon U, Bangha E, Küster T, Menne A, Vollrath IB, Gibbs BF. Enteral histaminosis: Clinical implications. *Inflammation research* 1999;48:291-295.
2. Bachert C. Bedeutung von Histamin als Entzündungsmediator bei allergischen Erkrankungen. *Allergologie* 2002;25:74-80.
3. Bachert C. Lange Histamin und Leukotrien bei der allergischen Rhinitis. *Allergologie* 1999;22:492-507.
4. Bodmer S, Imark C, Kneubühl M. Biogenic amines in foods: Histamine and food processing. *Inflammation research* 1999;48:296-300.
5. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-635.
6. Charlesworth EN. Chronic urticaria: background, evaluation and treatment. *Current Allergy and Asthma Reports* 2001;1:342-347.
7. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithel M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflammation research* 2008;57 Supplement 1:73-74.
8. Greaves MW. Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1767-1772.
9. Guida B, De Martino C, De Martino S, Tritto G, Patella V, Trio R, D'Agostino C, Pecoraro P, D'Agostino L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000;54:155-158.
10. Henz BM, Zuberbier T. Schlusswort – Unterschiede in den Kollektiven der chronischen Urtikaria als Erklärung abweichender Ergebnisse bei der Ursachensuche. *Der Hautarzt* 2001;3:253-254.
11. Henz BM, Zuberbier T. Most chronic urticaria is food-dependent, and not idiopathic. *Experimental Dermatology* 1998;7:139-142.
12. Ind PW, Brown MJ, Lhoste FJ, Macquin I, Dollery CT. Concentration effect of infused histamine in normal volunteers. *Agents Actions* 1982;12:12-16.
13. Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber B, Vieths S (Hrsg.). *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3.Auflage, München. Urban & Fischer Verlag 2008.

14. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2003;91:233-241.
15. Jarisch R (Hrsg). *Histamin-Intoleranz: Histamin und Seekrankheit*. 2.Auflage Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag 2004.
16. Jarisch R. *Histamin-Intoleranz*. *Ärztemagazin* 2004;8:1-4.
17. Jarisch R, Beringer K, Hemmer W. Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria. *Current problems in dermatology* 1999;28:64-73.
18. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
19. Juhlin L. Recurrent urticaria: findings in 330 cases seen from 1974-1978. *British Journal of Dermatology* 1981;104:369-381.
20. Kaliner M, Shelhamer JH, Ottesen EA. Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1982;69:283-289.
21. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clinical and Experimental Allergy* 1993;23:1015-1020.
22. Komericki P, Klein G, Rieder N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R, Kranzlbinder B, Aberer W. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double – blind placebo – controlled cross – over study. *Wiener klinische Wochenschrift* 2011;123:15-20.
23. Lessof MH. Food intolerance and the scientific trap. *Clinical and Experimental Allergy* 1993;23:971-972.
24. Lessof MH. Food, food additives and urticaria. *Clinical and Experimental Allergy* 1991;21 Supplement 1:316-320.

25. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clinical and Experimental Allergy* 1990;20:373-376.
26. MacDonald BR, Robertson DA. Diamine oxidase, urticaria and intestinal oedema. *Clinical and Experimental Allergy* 1990;20:341-342.
27. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65:78-83.
28. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85:1185-1196.
29. Maintz L, Bieber T, Novak N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103:A3477-3483.
30. Maurer M, Grabbe J. Urtikaria – gezielte Anamnese und ursachenorientierte Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;105:458-466.
31. Maurer M, Zuberbier T. Immer wieder Urtikaria. *Der Deutsche Dermatologe* 2004;7:1-4.
32. Maurer M, Hanau A, Metz M, Magerl M, Staubach P. Relevanz von Nahrungsmittelallergien und –intoleranzreaktionen als Ursachen von Urtikaria. *Der Hautarzt* 2003;54:138-143.
33. Melnik B, Szliska C, Nöhle M, Schwanitz HJ. Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Pseudoallergische Reaktionen durch biogene Amine. *Allergologie* 1997;20:163-167.
34. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-780.
35. Ortolani C, Vighi G. Definition of adverse reactions to food. *Allergy* 1995;50 Supplement 20:8-13.
36. Pfrommer C, Bastl R, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticarial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996;97:367 (Abstract).
37. Pollock I, Murdoch RD, Lessof MH. Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents and Actions* 1991;32:359-365.

38. Raithel M, Konturek PC, Wildner S et al. Evaluation der immunologischen Effekte von Bauchspeicheldrüsenenzymen bei gastrointestinal vermittelten Allergien (GMA) mittels doppelblind placebokontrollierter Provokationstestung, ex vivo Mukosaosygenation und der in vitro Allergendegradation. *Allergo Journal* 2005;14:41.
39. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdman S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie, dem Ärzteverband Deutscher Allergologen und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie. AWMF online – Leitlinie Nr.061/005. letzte Überarbeitung:2008.[Gesichtet 21 September 2011, unter URL:]
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-005_S1_Diagnostisches_Vorgehen_bei_Verdacht_auf_eine_pseudoallergische_Reaktion_durch_Nahrungsmittelinhaltsstoffe_04-2008_12-2011.pdf
40. 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;27:212-214.
41. Sattler J, Häfner 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;23:361-365.
42. Schwelberger HG. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflammation research* 2010;59:219-221.
43. Schwelberger HG. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? *Inflammation research* 2009;58 Supplement 1:51-52.
44. Silla Santos MH. Biogenic amines: their importance in foods. *International journal of food microbiology* 1996;29:213-231.
45. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clinical and experimental allergy* 1993;23:982-985.
46. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Die histaminfreie Diät. *Der Hautarzt* 1993;44:512-516.
47. Wedi B, Zuberbier T. Update Urtikaria. *Der Hautarzt* 2010;61:735-736.

48. Wedi B, Kapp A. Urtikaria. *Der Hautarzt* 2007;58:300-301.
49. Wedi B, Kapp A. Aktuelle Positionsbestimmung zur Bedeutung von Nahrungsmittelallergien und –unverträglichkeiten bei der Urtikaria. *Der Hautarzt* 2006;57:101-107.
50. Werfel T, Wedi B, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Saloga J, Sennekamp J et al. Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *Allergo Journal* 1999;8:135-141.
51. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy and Asthma Proceedings* 2004;25:305-311.
52. Zopf Y. Correspondence: in reply. *Deutsches Ärzteblatt international* 2010;107:40-41.
53. Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. Differentialdiagnose von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. *Deutsches Ärzteblatt international* 2009;106:359-369.
54. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K et al. S3 – Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft unter der Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie, der Schweizer Gesellschaft für Allergologie und Immunologie, der Ärztesverbandes Deutscher Allergologen und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin. *Allergo Journal* 2011; 20:249-258.
55. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-1426.
56. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr C, Bergmann K, Niggemann B. Prevalence of adverse reaction to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338-345.
57. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseu-

doallergic reactions in chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:343-348.

58. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *Journal of investigative dermatology. Symposium proceedings* 2001;6:132-134.
59. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, Stingl G, Henz BM. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *Journal of investigative dermatology* 2001;6:123-127.
60. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Dermatol Venerol.* 1995;75:484-487.
61. Zuberbier T. Czarnetzki BM. Nahrungsmittelunverträglichkeit (II). *Der Hautarzt* 1993;44:57-62.

8. Anhang

Anhang 1: Histamin – Provokationstestung (DBPC)

Anlage

HISTAMINPROVOKATION KAPSEL A TAG 1

im Rahmen der stationären Ursachen-/Auslösersuche bei chronischer Urtikaria

Patientenaufkleber oder
Name/Geb.dat.

KAPSEL A

Provokation durchgeführt durch:

PLACEBO
 HISTAMIN
(durch USS)

Hautsymptome

Juckreiz nein ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der Provokation
 gelegentlich
 >2 Minuten
 Exkoriationen (aufgekratzt)
 ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der

Rötungen nein ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der Provokation
 vereinzelt
 mäßig (<50% KOF)
 generalisiert (>50% KOF)
 ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der

Quaddeln nein ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der Provokation
 <3
 3-10
 >10

Angioödem nein ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der Provokation
 1
 2
 3 oder mehr

Parästhesien/ Kribbeln nein ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der Provokation
 Was ist passiert? _____

Hitzegefühl nein ja, und zwar Beginn ___ h und Ende ___ h nach Abschluss der Provokation
 Was ist passiert? _____

Allgemeinsymptome

Allgemeinbefinden beeinträchtigt	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Husten	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Temperatur (>38°C)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Schluckbeschwerden	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Tachykardie (>130 +/- Zunahme um >20)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Arthralgien Arthritis	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Blutdruck (Abfall um >30mmHg)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Meteorismus Flatulenz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Kopfschmerz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Diarrhoe	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Niesen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Bauchschmerzen Krämpfe	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Augen Jucken/Brennen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Übelkeit Erbrechen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Bindehaut Rötung/Schwellung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Sehstörungen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?
Nase Sekretion	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?	Heiserkeit	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, Beginn nach ___ h und Ende nach ___ h was ist passiert?

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. M. Maurer, stellvertretender Leiter des Allergie-Centrum-Charité und Leiter der Sprechstunden für Urtikaria, Mastozytose, Pruritus und Hereditäres Angioödem für die Überlassung des Themas sowie die hilfreiche und prompte fachliche Unterstützung während der Schaffenszeit.

Herrn Dr. F. Siebenhaar, dessen hervorragender Unterricht Anstoß zu dieser Dissertation gab, möchte ich für seine Ausdauer in der Betreuung, sowie seine Unterstützung in praktischen und theoretischen Fragen danken.

Ich bedanke mich bei dem gesamten Team des Allergie-Centrum-Charité, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Marcus Maurer für die sehr gute Zusammenarbeit und freundliche Arbeitsatmosphäre.

Mein Dank gebührt Herrn Prof. I. Chahoud, Leiter des WHO Collaborating Centre for Developmental Toxicology, dessen unerschütterlicher Glaube und fortwährende, ermutigende Unterstützung diese Arbeit ermöglichten.

Meinen Freunden, allen voran Frau Jenny Althoff und Frau Anna Schubert, möchte ich für den immerwährenden, geduldigen Zuspruch und den Humor danken.

Meinem Onkel und meinem Stiefvater möchte ich für die praktische Unterstützung danken. Der größte Dank jedoch gebührt meiner Mutter, Frau Heidi Bleker, deren Mitgefühl und Empathie mein Vorbild und die Grundlage dieses Projektes waren.

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Erklärung

„Ich, Annika Melde, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Untersuchung zur Histaminintoleranz bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

30.8.2012

Datum

Unterschrift