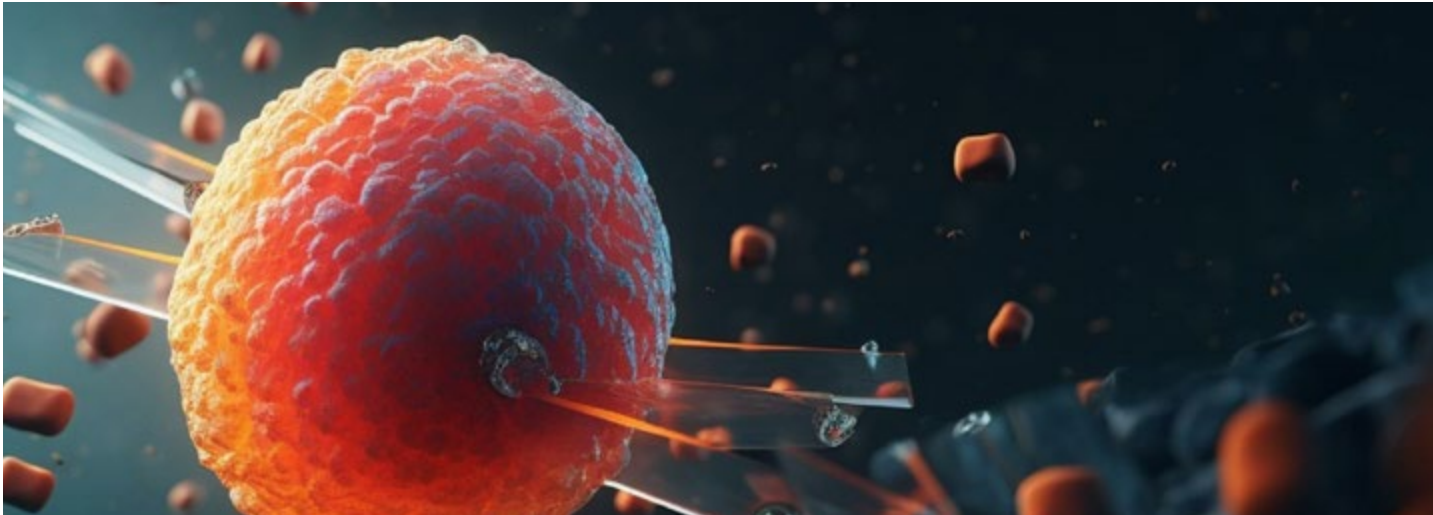


Komplementärmedizinische Basis-Genetik

Genetik des Histaminabbaus

Disposition zur verstärkten Histaminwirkung in der Peripherie und im ZNS



Die verstärkte Wirkung von Histamin wird für Krankheitssymptome in der Peripherie und im zentralen Nervensystem (ZNS) als ursächlich angesehen: in der Peripherie für den Symptomkomplex der klassischen ‚Histaminintoleranz‘, im ZNS u. a. für Schlafstörungen, ADHS-ähnliche Erkrankungen, Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis. **Genetische Varianten der histaminabbauenden Enzyme Diaminoxidase (DAO) und die Histamin-N-Methyl-Transferase (HNMT) mit verminderter Funktion prädisponieren zur verstärkten Wirkung des Histamins.** In der Peripherie wird Histamin über die DAO im Extrazellulärraum und über die HNMT im Intrazellulärraum abgebaut; im ZNS dagegen fungiert nur die HNMT. **Bei der Abklärung entsprechender klinischer Symptome ergeben sich aus der Bestimmung der genetischen Konstellation der histaminabbauenden Enzyme Hinweise auf eine Bedeutung des Histamins bei der Manifestation und Ausprägung der Symptomatik. Es können komplementärmedizinische Interventionsoptionen abgeleitet werden.**

Symptome bei verstärkter Wirkung von Histamin in der **Peripherie** (klassische Histaminintoleranz)

- Flush
- Juckreiz
- Übelkeit/Erbrechen
- Diarrhö und abdominelle Schmerzen
- Rhinitis
- Dyspnoe, Stimmstörung
- Blutdruckabfall, Schwindel, Tachykardie
- Kopfschmerzen/Migräne
- Müdigkeit/Schlafstörungen

Tab. 1a

Symptome bei verstärkter Wirkung von Histamin im **ZNS**

- Betroffene ‚kommen nie richtig zur Ruhe‘
- innere Anspannung und Unruhe
- geringe Aufmerksamkeitsspanne, ADHS
- Ängste, Zwangsneurosen
- geringe Stressresilienz
- Burnout
- Schlafstörungen
- depressive Verstimmung/Depressionen
- erhöhtes Suchtpotential

Tab. 1b

Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	Vorwert	Probenmaterial Methode
Genetik					
Histaminintoleranz-Profil (Genetik)					
Extrazellulärer Histamin-Abbau durch DAO (Genetik)					
Extrazellulärer Histamin-Abbau durch DAO					
<p>Rot : DAO-vermittelter Histamin-Abbau eingeschränkt Gelb: DAO-vermittelter Histamin-Abbau partiell eingeschränkt Grün: DAO-vermittelter Histamin-Abbau nicht eingeschränkt</p>					
DAO (rs2052129)	AA			●	E
DAO (rs2268999)	TT			●	E
DAO (rs10156191)	TT			●	E
DAO (rs1049742)	CT			●	E
Intrazellulärer Histamin-Abbau durch HNMT (Genetik)					
HNMT (rs11558538)	TT			●	E
MAO-B (rs1799836)	AA			●	E

Abb. 1 Im Genetikprofil, 'Histaminintoleranz' werden funktionell relevante genetische Polymorphismen der DAO, der HNMT und der MAO-B bestimmt. Die Ergebnisse werden übersichtlich dargestellt und durch eine Interpretation sowie Interventionsempfehlungen ergänzt.

Mögliche Interventionen bei verstärkter Histaminwirkung

Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> Vermeidung der Zufuhr histaminreicher Nahrungsmittel und von Nahrungsmitteln mit histaminfreisetzender Wirkung
Gabe von Co-Faktoren der DAO	<ul style="list-style-type: none"> Vitamin B6 Vitamin C Kupfer Zink als Kombinationspräparat z. B. Histahit® von Arktis Biopharma
Gabe von Co-Faktoren der HNMT	<ul style="list-style-type: none"> S-Adenosyl-Methionin (SAME) Vitamin B12 (Cobalamin) Vitamin B9 (Folsäure, Folat) Vitamin B2 (Riboflavin, FAD) Magnesium
Gabe von Co-Faktoren der MAO-B	<ul style="list-style-type: none"> Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) (bioaktive Form des Vitamins B2, Riboflavin) Eisen (Fe2+)
Wenn möglich, Vermeidung (Substitution) von Medikamenten mit histaminfreisetzender Wirkung bzw. DAO- (und HNMT-) inhibierender Wirkung	<ul style="list-style-type: none"> s. Checkliste 3
Beeinflussung der Darm-Mikrobiota zur Reduktion histaminbildender Spezies	<ul style="list-style-type: none"> Probiotika Präbiotika Ernährungsumstellung
perorale Gabe von DAO-Enzym	<ul style="list-style-type: none"> Daosin® (enthält eine aus natürlichen Quellen gewonnene Form der DAO; Einnahme vor Mahlzeiten)
Histaminmodulation	<ul style="list-style-type: none"> Theanin

Histamin als löslicher Mediator („Gewebehormon“) in der Peripherie und als Neurotransmitter im ZNS

Histamin ist ein biogener Mediator („biogenes Amin“) und wird aus der Aminosäure Histidin auf dem Wege der Decarboxylierung durch das Enzym Histidin-Decarboxylase synthetisiert.

Histamin fungiert als Gewebehormon in der Peripherie und als Neurotransmitter im ZNS. Die Metabolismen des Histamins in der Peripherie und im ZNS sind deshalb prinzipiell getrennt zu betrachten.

Das Histamin in der Peripherie (außerhalb des ZNS) wird (i) auf der einen Seite durch körpereigene Mastzellen, basophile Granulozyten und Thrombozyten (Megakaryozyten) „endogen“ produziert. Es wird durch Degranulation freigesetzt, nachdem diese Zellen stimuliert worden sind. (ii) Auf der anderen Seite stammt Histamin in der Peripherie auch aus exogenen Quellen, nämlich aus Nahrungsmitteln und aus der Darm-Mikrobiota.

Ad (i): In der Peripherie fungiert Histamin als Gewebehormon also in direkter Nachbarschaft der Zellen, die das Histamin freisetzen. Physiologisch bewirkt Histamin die Kontraktion glatter Muskelzellen im Bronchialsystem und in Blutgefäßen („vasoaktiv“) und ist an der Regulation der Magensäuresekretion beteiligt. Eine verstärkte Wirkung des Histamins mit pathologischen Folgen beobachtet man bei Entzündungen, insbesondere in der Haut (Urtikaria) und in der Darmschleimhaut (Symptome sind etwa Bauchschmerzen, Krämpfe, Durchfall) sowie der Bronchialschleimhaut (Asthma). Störungen der histaminbildenden Zellen können die Bereitschaft zur Histaminfreisetzung steigern (Mastzell-Aktivierungssyndrom, Mastozytose) (Maintz und Novak 2007; Liebermann 2009; Comas-Basté et al. 2020).

Es können also mehrere Mechanismen zu einem erhöhten Spiegel und damit zu einer überschießenden Wirkung des Histamins in der Peripherie führen.

Ad (ii): Es gibt Nahrungsmittel, die reich an Histamin sind, und in der Darm-Mikrobiota Bakterien, die Histamin bilden. Die Wirkung des Histamins in der Nahrung wird insbesondere dann verstärkt, wenn dessen Abbau in der Darmschleimhaut oder in der Leber („First Pass“-Verarbeitung) vermindert ist. Das geschieht z. B., wenn die Aktivität der abbauenden Enzyme aufgrund von Varianten in den Genen, die ihre Bildung steuern („kodieren“), beeinträchtigt ist.

Ferner muss die Rolle von Histamin bei IgE-vermittelten allergisch bedingten Entzündungen erwähnt werden, bei denen allergenspezifisches IgE die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten auslöst (Sofort-Typ-Allergie). Die diagnostische Abklärung IgE-vermittelter Erkrankungen stützt sich primär auf In-vivo-Tests („Prick-Test“) und den In-vitro-Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper im Serum; diese Thematik ist nicht Gegenstand der vorliegenden Fachinformation; es sei auf die biovis-Fachinformation „Histaminunverträglichkeit“ verwiesen.

Wichtig: Das in der Peripherie vorliegende Histamin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und spielt im ZNS praktisch keine Rolle. Allerdings gibt es im ZNS spezialisierte Nervenzellen, die Histamin als Neurotransmitter produzieren (sog. „histaminerge Neurone“).

Die histaminergen Neurone liegen im Hypothalamus. Von dort wirken sie über neuronale Netzwerke auch in anderen Bereichen des Gehirns. Sie spielen eine Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Aufmerksamkeit. Sie wirken auch auf serotoninerge Synapsen, wodurch sich eine Verbindung zu Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis ergibt (Hough et al. 1999; Lieberman 2009; Passani et al. 2014).

Klinische Manifestationen einer verstärkten Wirkung des Histamins in der Peripherie bzw. im ZNS

Hinsichtlich der klinischen Manifestation einer verstärkten Wirkung des Histamins sind die peripheren von den zentralnervösen Symptomen aus den o. g. Gründen zunächst grundsätzlich zu unterscheiden (Tab.1a + 1b), auch wenn sie sich bisweilen überschneiden.

In der Peripherie manifestiert sich eine übermäßige Wirkung entweder als die klassische ‚Histaminintoleranz‘. Dabei werden Krankheitssymptome auf erhöhte Histaminspiegel zurückgeführt, die – wie oben schon ausgeführt – in erster Linie im Zusammenhang mit der Aufnahme von Histamin aus der Nahrung stehen. Mit anderen Worten: Eine Histaminintoleranz ist charakterisiert durch überschießende Wirkungen exogen zugeführten Histamins; die Symptome sind im Wesentlichen assoziiert mit der Zufuhr bestimmter Nahrungsmittel (s. Checklisten 1 und 2).

Wie schon oben erwähnt, kann die Darm-Mikrobiota über eine vermehrte Produktion an Histamin dazu beitragen, dass verstärkt Histamin über den Darm aufgenommen wird. Konkret ist dies auf bakterielle Spezies zurückzuführen, die das o. g. Enzym Histidin-Decarboxylase produzieren und damit das in der Nahrung vorhandene Histidin in Histamin umwandeln, welches dann resorbiert und aufgenommen wird.

Dazu kommt, dass die genetisch bedingte Aktivitätsminderung histaminabbauender Enzyme die Disposition zur klinischen Manifestation einer Histaminintoleranz verstärkt.

Dies gilt insbesondere für die enzymatische Ausstattung des Darms und der Leber. Zunächst wird das Histamin im Darm durch die DAO in der Darmschleimhaut abgebaut. Die Leber baut im Sinne des ‚First Pass‘- Effekts mittels DAO und HNMT das Histamin ab, das aus dem Nahrungsbrei anfällt und über die Pfortader in die Leber transportiert wird.

Im ZNS beeinflusst Histamin neben dem Wachzustand und Schlaf auch die Stimmung, die Konzentrationsfähigkeit und die allgemeine Gehirnfunktion. Daher ist es nicht verwunderlich, dass ein zu hoher Histamingehalt im ZNS das Risiko von Schlafstörungen (Schlaflosigkeit) erhöht; interessanterweise wirken mehr als die Hälfte aller Schlafmittel über die Hemmung von Histamin im ZNS! (Alstadhaug 2014).

Eine Auflistung von Symptomen einer verstärkten Wirkung des Histamins im ZNS findet sich in Tabelle 1b.

Diese umfassen nicht nur die Neigung zu Schlafstörungen, zur Hyperaktivität und zur verminderten Stressresistenz, sondern auch die Neigung zum Burnout und zu Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis, insbesondere dann, wenn eine zusätzliche verstärkende genetische Disposition und/oder entsprechende Lebensumstände hinzukommen.

Bei dem Abbau von Histamin in der Peripherie spielen zwei Enzyme eine Hauptrolle: die Diaminoxidase und die Histamin-N-Methyl-Transferase (HNMT) – im ZNS dagegen fungiert nur die HNMT.

Diaminoxidase (DAO) wird als sekretorisches Protein von Zellen (insbesondere der Darmschleimhaut) produziert und ausgeschieden und baut das Histamin außerhalb der Zellen (insbesondere das im Nahrungsbrei enthaltene Histamin) ab. DAO liegt auch im Blut vor. Wichtig: DAO ist im ZNS nicht in nennenswertem Maß vorhanden (s. Abb. 1).

Histamin-N-Methyl-Transferase (HNMT) ist ein intrazelluläres (zytosolisches) Protein und baut das Histamin im Innern der Zellen ab. Die HNMT wird besonders stark in der Leber, den Nieren und der Bronchialschleimhaut produziert. HNMT wird aber auch im ZNS durch Astrozyten produziert (Yoshikawa et al. 2019) (s. Abb. 2).

Daraus folgt, dass der Histaminabbau im Gehirn nicht über die DAO stattfindet, sondern praktisch nur über die HNMT (s. Abb. 3).

Das Enzym Monoaminoxidase B (MAO-B) reduziert die Feedback-Hemmung der HNMT und ist damit indirekt am Histaminabbau beteiligt.

Wie in der Abb. 3 ersichtlich, übt das durch die HNMT generierte Histamin-Abbauprodukt N-Methylhistamin eine Feedback-Hemmung auf die HNMT aus. Die Monoaminoxidase B (MAO-B) baut N-Methylhistamin weiter ab und reduziert damit diese Feedback-Hemmung und spielt so eine indirekte Rolle beim intrazellulären Histamin-Abbau (Maintz, Novak 2006).

Auch bei MAO-B kennt man eine genetische Variante mit verminderter Funktion. Bei Vorliegen dieser funktionsverminderten Variante wird eine möglicherweise schwach aktive HNMT durch die verstärkte Feedback-Hemmung noch weiter in ihrer Funktion beeinträchtigt. Die Bestimmung der genetischen MAO-B-Variante ist deshalb Teil des Profils ‚Genetik des Histaminabbaus‘.

Ursprung und Abbau des Histamins in der Peripherie (außerhalb des ZNS)

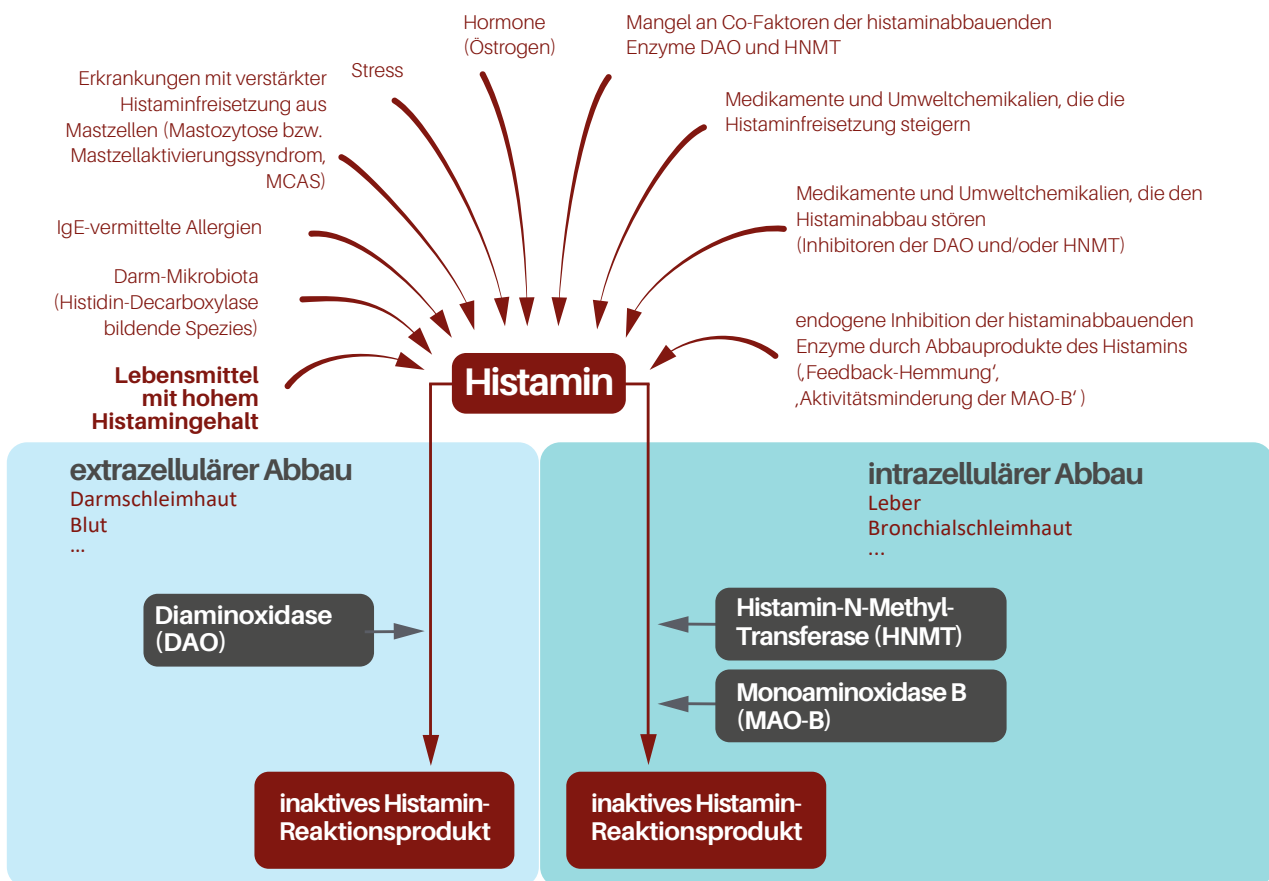
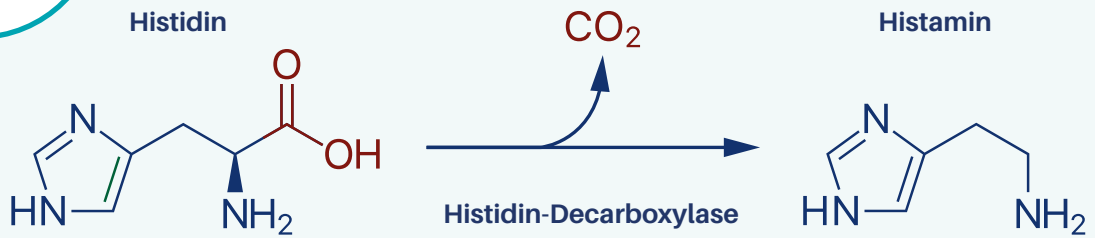


Abb. 2 Zahlreiche Prozesse und Faktoren tragen zu einem verstärkten Anfall von Histamin im Organismus bei. Im Vordergrund steht dabei die Aufnahme von außen, insbesondere durch Nahrungsmittel. Insofern ist im konkreten Fall immer durch eine ausführliche Anamnese abzuklären, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der klinischen Symptomatik und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel (‚Ernährungstagebuch‘) oder Medikamente. Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang mit der Exposition gegenüber bestimmten Umweltschadstoffen (z. B. Pestiziden). Der Abbau des in der Peripherie anfallenden Histamins erfolgt extrazellulär durch Diaminoxidase (DAO) und intrazellulär durch Histamin-N-Methyltransferase (HNMT). Die durch HNMT gebildeten Abbauprodukte werden durch die Monoaminoxidase B weiter abgebaut.

NEU
Graphical
Abstract

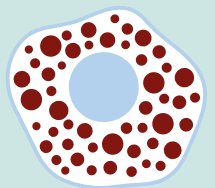


Histamin entsteht durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin.

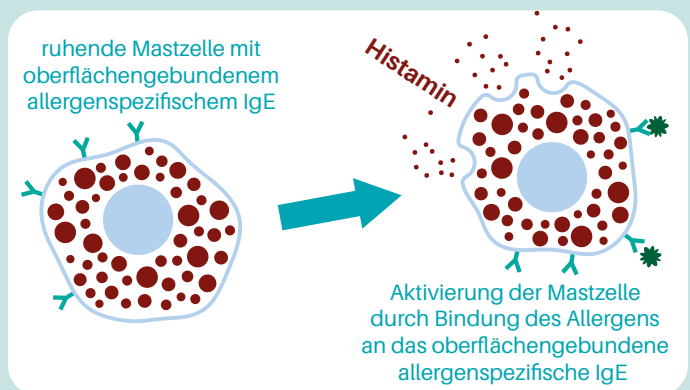


Der Nahrungsbrei im Darm ist eine Hauptquelle für Histamin, welches bereits in Lebensmitteln aufgrund des Herstellungsprozesses (Fermentierung) vorliegt oder von der Darm-Mikrobiota („Histamin-Bildner“) aus der Aminosäure Histidin in der Nahrung gebildet wird („exogenes Histamin“).

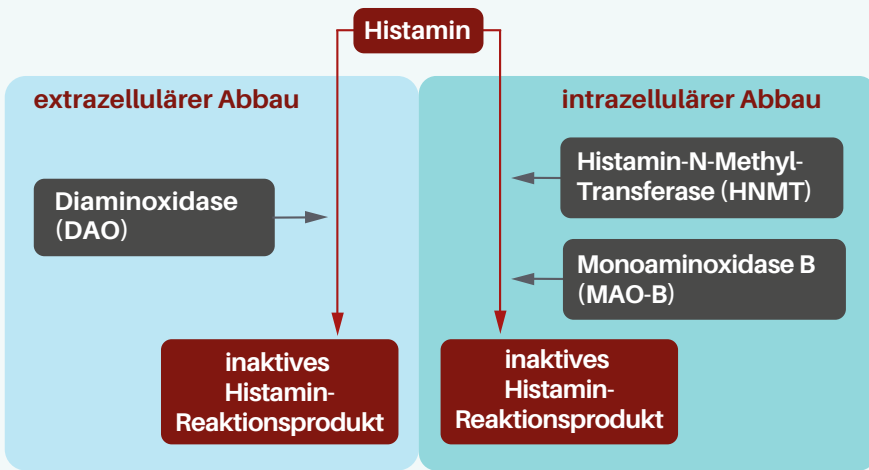
Körpereigenes „endogenes“ Histamin wird durch Mastzellen und basophile Granulozyten produziert, in Granula gespeichert und aufgrund verschiedener Auslöser lokal im Gewebe freigesetzt.



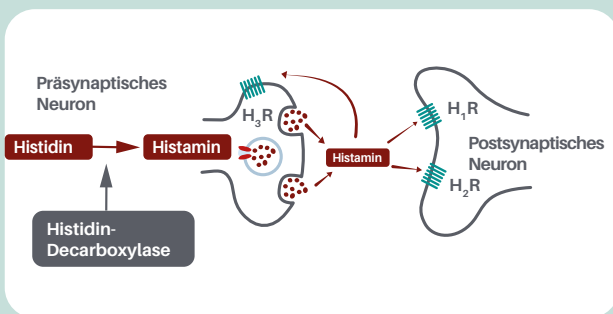
Die Freisetzung des Histamins aus Mastzellen und basophilen Granulozyten kann u. a. durch bestimmte Nahrungsmittel, Medikamente, aber auch Umweltchemikalien und nicht zuletzt durch physikalische (Kratzen, Druck, Temperatur) und psychische (Stress) Reize bewirkt werden.



Darüber hinaus sind zahlreiche Erkrankungen mit unterschiedlichen pathogenen Mechanismen bekannt, die zu einer verstärkten Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten führen: Ein prominentes Beispiel ist die IgE-vermittelte Sofort-Typ-Allergie.

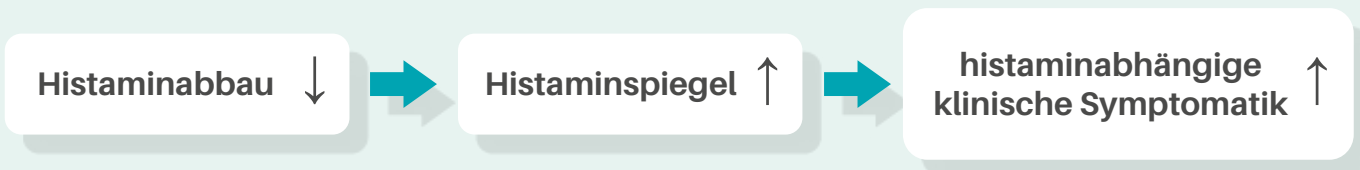
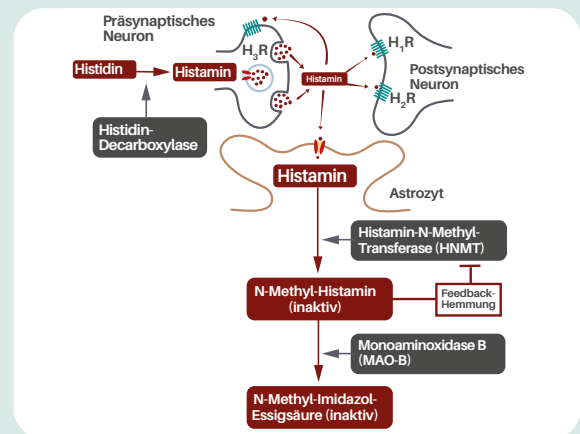


In der Peripherie spielen zwei Enzyme eine Hauptrolle beim Abbau von Histamin: die Diaminoxidase (DAO; extrazellulär; hauptsächlich im Darm) und die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT; intrazellulär; hauptsächlich in der Leber).



Histamin im ZNS stammt nicht aus der Nahrung oder den Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten, sondern wird von spezialisierten Nervenzellen („histaminergen Neuronen“) gebildet und wirkt über „histaminerge Synapsen“ auf andere Nervenzellen im ZNS.

Im ZNS wird das Histamin dagegen praktisch nur durch die HNMT abgebaut: Nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt wird das Histamin von Astrozyten aufgenommen und intrazellulär durch HNMT abgebaut.



Genetische Varianten der histaminabbauenden Enzyme mit verminderter Funktion prädisponieren zur verstärkten Wirkung des Histamins und verstärken die Neigung zu histaminabhängiger klinischer Symptomatik in der Peripherie bzw. im ZNS.

Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	Vorwert
Genetik				
Histaminintoleranz-Profil (Genetik)				
Extrazellulärer Histamin-Abbau durch DAO (Genetik)				
Extrazellulärer Histamin-Abbau durch DAO				
Rot: DAO-vermittelter Histamin-Abbau eingeschränkt Gelb: DAO-vermittelter Histamin-Abbau partiell eingeschränkt Grün: DAO-vermittelter Histamin-Abbau nicht eingeschränkt				
DAO (rs2052129)	AA			5
DAO (rs2268999)	TT			5
DAO (rs10156191)	TT			5
DAO (rs1049742)	CT			5
Intrazellulärer Histamin-Abbau durch HNMT (Genetik)				
HNMT (rs11558538)	TT			5
MAO-B (rs1799836)	AA			5

Im Profil „Genetik des Histaminabbaus“ werden funktionell relevante genetische Polymorphismen der DAO, der HNMT und der MAO-B bestimmt. Die Ergebnisse werden übersichtlich dargestellt und durch eine Interpretation sowie Interventionsempfehlungen ergänzt.

Genetische Varianten der histaminabbauenden Enzyme DAO, HNMT und MAO-B mit verminderter Funktion prädisponieren zur verstärkten Wirkung des Histamins.

Man kennt sowohl für die DAO als auch die HNMT genetische Varianten, die eine verminderte Funktion des gebildeten Enzyms zur Folge haben. Liegen diese Varianten vor, so prädisponieren sie für erhöhte Histaminspiegel und damit für eine verstärkte Histaminwirkung bis zur Manifestation von Krankheitssymptomen (Preuss et al. 1998; Garcia-Martin 2009; Stevenson et al. 2010; Maintz et al. 2011; Heidari et al. 2015; Jones et al. 2017; Verhoeven et al. 2020).

Aus den o. g. Gründen folgt: Hinsichtlich der Manifestation von Symptomen einer verstärkten Wirkung des Histamins in der Peripherie müssen die genetischen Varianten der DAO und der HNMT betrachtet werden.

Hinsichtlich der Manifestationen im ZNS ist primär nur die HNMT-Variante zu betrachten.

Nota bene: Funktionelle Tests zur Messung der Abbaukapazität können nur den extrazellulären Abbau des Histamins in ausgesuchtem Probenmaterial aus der Peripherie erfassen (Blut, Stuhl). Die intrazelluläre Abbaukapazität jedoch (insbesondere im ZNS) lässt sich derzeit lediglich aufgrund der genetischen Typisierung der HNMT abschätzen.

Nota bene: Wichtig ist auch, dass die Genetik des Histamin-Metabolismus in der Peripherie und im ZNS zunächst separat betrachtet und bewertet werden sollte, aber dass sich das individuelle klinische Symptombild eines Betroffenen mit HNMT-bedingter Abbaustörung sowohl mit Symptomen in der Peripherie als auch im ZNS manifestieren kann (s. Tab. 1a + 1b).

Ursprung und Abbau des Histamins im Zentralnervensystem (ZNS)

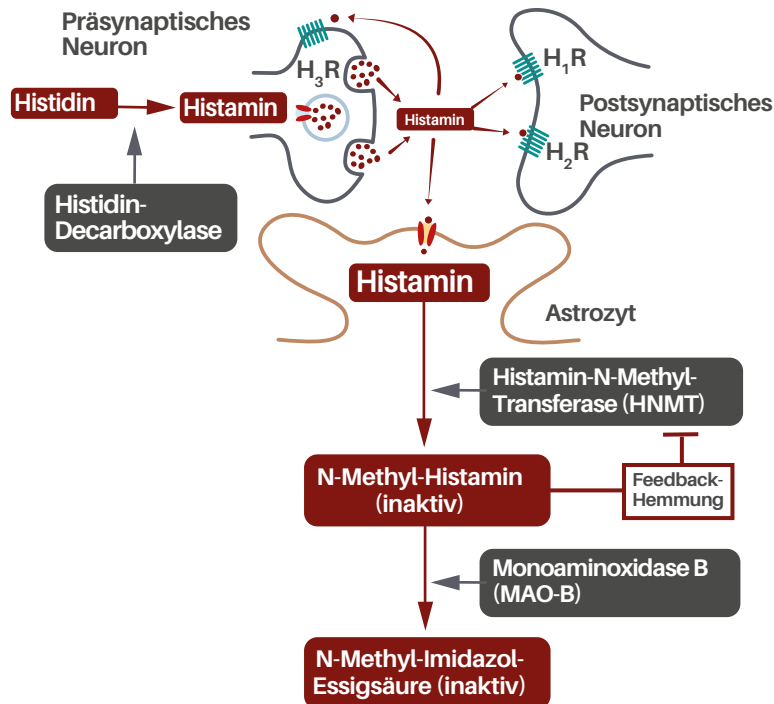


Abb. 3 Im ZNS fungiert Histamin als Neurotransmitter in sog. ‚histaminergen Neuronen‘. Der Abbau des Histamins im ZNS erfolgt nach Aufnahme durch Astrozyten intrazellulär über HNMT und MAO-B. Den primären Abbauschritt leistet die HNMT. MAO-B baut in einem zweiten Schritt das primäre Abbauprodukt N-Methyl-Histamin weiter ab. Das ist insofern wichtig, als dass das von HNMT generierte Produkt N-Methyl-Histamin im Sinne einer ‚Feedback-Hemmung‘ die Aktivität der HNMT inhibiert, H₁R - H₃R: Histamin-Rezeptor 1-3.

Die nachfolgenden Tabellen sind als Checklisten vorgesehen, um die Anamnese bei PatientInnen zu unterstützen, bei denen aufgrund der Symptomatik der begründete Verdacht auf eine Histaminunverträglichkeit besteht.

Histaminreiche Nahrungsmittel	
Käse	insbesondere lange gereifte/gelagerte Käsesorten wie Blauschimmelkäse Cheddar Gouda Stilton Brie Camembert Schweizer Käse Parmesan
Fisch (verarbeitet!)	geräucherter Fisch oder fermentierte Meeresfrüchte Makrele Sardine Hering Thunfisch
Fleisch (verarbeitet!)	verschiedene Arten von verarbeitetem Fleisch, einschließlich Schinken Salami Würstchen Speck Räucherfleisch
Gemüse (verarbeitet!)	Sauerkraut Spinat Aubergine Tomatenketchup Rotweinessig
alkoholische Getränke	Rotwein Bier (besonders Starkbiere und Bier auf der Hefe) Sherry Liköre
weitere Lebensmittel	Hefeextrakte überreife Bananen Avocados Auberginen rote Pflaumen Himbeeren Ananas Tomaten Nüsse

Checkliste 1 Auch in Lebensmitteln entsteht Histamin durch Decarboxylierung aus Histidin. Je nachdem, in welchem Ausmaß die für die Verarbeitung (insbesondere die Fermentierung) der Lebensmittel eingesetzten Bakterien- oder Hefestämme Histidin-Decarboxylase bilden („Histamin-Bildner“), kann der Histamingehalt der individuellen Produkte sehr stark variieren. Zusätzlich spielen die Lagerung und letztendlich die Zubereitungsform eine Rolle.

Histaminfreisetzende Nahrungsmittel	
pflanzlich	Zitrusfrüchte Papaya Erdbeeren Ananas Nüsse Tomaten Spinat Schokolade
tierisch	Fisch Schalentiere (Krabben, Hummer, Garnelen, Muscheln, Austern, Schnecken, Tintenfisch) Schweinefleisch Eiweiß-Supplemente/Shakes (!)
Gewürze	Zimt Nelken Chili-Pulver Paprika Muskatnuss
Nahrungsmittel-zusatzstoffe (Additiva)	Konservierungsstoffe Farbstoffe Emulgatoren Stabilisatoren Verdickungsmittel Geschmacksverstärker wie konkret der gelbe Lebensmittelfarbstoff Tartrazin (E102), das Verdickungsmittel Polysorbat 80 oder der oft als Geschmacksverstärker eingesetzte Hefeextrakt
andere	Lakritz

Checkliste 2 Ausgesuchte Beispiele für Nahrungsmittel, die die Histaminfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten („endogenes Histamin“) befördern können.

Die Checklisten erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Hier ggf. weitere Nahrungsmittel und Substanzen (z. B. Medikamente) eintragen, für die sich aus der Anamnese Hinweise ergeben, dass sie histaminbedingte Symptome auslösen.

Histaminfreisetzende und DAO-hemmende Medikamente	
Röntgenkontrastmittel	
Antibiotika	Vancomycin („Roter-Mann-Syndrom“) Chloramphenicol Metronidazol Cefuroxim Cefotiam Isoniazid Pentamidin Clavulansäure Chloroquin
Muskelrelaxantien	Tubocurarin Pancuronium Alcuronium
Narkotika	Thiopental
Lokalanästhetika	Prilocain
Opiate	Morphin Codein
Analgetika	Morphin Pethidin Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) Metamizol Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Antidepressiva	insbesondere trizyklische Antidepressiva, z. B. Amityptilin Monoaminoxidase-Hemmer
Antipsychotika	Phenothiazine
Antihypotonika	Dobutamin
Prokinetika	Metoclopramid
Mukolytika	Acetylcystein Ambroxol
Broncholytika	Aminophyllin
H ₂ -Rezeptorantagonisten	Cimetidin Ranitidin
Zytostatika	Cyclophosphamid
Antiarrhythmika	Propafenon Verapamil

Checkliste 3 Beispiele für histaminfreisetzende und DAO-hemmende Medikamente. Bei einigen Wirksubstanzen/ Medikamenten liegen Hinweise vor, dass sie sowohl eine verstärkte Histaminfreisetzung als auch eine DAO-Inhibition bewirken. In dieser Checkliste wird nicht zwischen den beiden Mechanismen differenziert.

Die Datenlage bezüglich HNMT-hemmender Medikamente ist nicht sehr belastbar. Es wurde jedoch beobachtet, dass einige Substanzen, darunter Metoprin, Quercetin und Diphenhydramin, die Aktivität von HNMT in vitro hemmen können. Zu diesem Thema sind weitere Forschungsergebnisse abzuwarten.

Literaturverzeichnis

Alstadhaug, Karl B. "Histamine in migraine and brain." *Headache* vol. 54,2 (2014): 246-59. doi:10.1111/head.12293.

Comas-Basté, Oriol et al. "Histamine Intolerance: The Current State of the Art." *Biomolecules* vol. 10,8 1181. 14 Aug. 2020, doi:10.3390/biom10081181.

García-Martin, Elena et al. "Histamine pharmacogenomics." *Pharmacogenomics* vol. 10,5 (2009): 867-83. doi:10.2217/pgs.09.26.

Heidari, Abolfazl et al. "Mutations in the histamine N-methyltransferase gene, HNMT, are associated with nonsyndromic autosomal recessive intellectual disability." *Human molecular genetics* vol. 24,20 (2015): 5697-710. doi:10.1093/hmg/ddv286.

Hough LB. Chapter 14: Histamine. In *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular, and Medical Aspects*; edited by G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R.W. Albers, S.K. Fisher, and M.D. Uhler, sixth edition, Lipincott-Raven, Philadelphia, 1999, ISBN 0-397-51820-X.

Jiménez-Jiménez, Félix Javier et al. "Thr105Ile (rs11558538) polymorphism in the histamine N-methyltransferase (HNMT) gene and risk for Parkinson disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis." *Medicine* vol. 95,27 (2016): e4147. doi:10.1097/MD.0000000000004147.

Jones, Bridgette L et al. "Genetic Variation in the Histamine Production, Response, and Degradation Pathway Is Associated with Histamine Pharmacodynamic Response in Children with Asthma." *Frontiers in pharmacology* vol. 7 524. 4 Jan. 2017, doi:10.3389/fphar.2016.00524.

Kim, N H et al. "Theanine is a candidate amino acid for pharmacological stabilization of mast cells." *Amino acids* vol. 42,5 (2012): 1609-18. doi:10.1007/s00726-011-0847-9.

Lieberman, Philip. "Histamine, antihistamines, and the central nervous system." *Allergy and asthma proceedings* vol. 30,5 (2009): 482-6. doi:10.2500/aap.2009.30.3264.

Maintz L et al. "Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities." *Allergy* vol. 66,7 (2011): 893-902. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x.

Maintz L, Novak N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz, *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103/51: 3477-3483.

Maintz, Laura, and Natalija Novak. "Histamine and histamine intolerance." *The American journal of clinical nutrition* vol. 85,5 (2007): 1185-96. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185.

Passani, M Beatrice et al. "Histamine in the brain." *Frontiers in systems neuroscience* vol. 8 64. 28 Apr. 2014, doi:10.3389/fnsys.2014.00064.

Preuss, C V et al. "Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity." *Molecular pharmacology* vol. 53,4 (1998): 708-17. doi:10.1124/mol.53.4.708.

Reese, Imke et al. "Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI)." *Allergologie select* vol. 5 305-314. 5 Oct. 2021, doi:10.5414/ALX02269E.

Stevenson, Jim et al. "The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms." *The American journal of psychiatry* vol. 167,9 (2010): 1108-15. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101529.

Verhoeven, Willem M A et al. "Adult male patient with severe intellectual disability caused by a homozygous mutation in the HNMT gene." *BMJ case reports* vol. 13,12 e235972. 12 Dec. 2020, doi:10.1136/bcr-2020-235972.

Yoshikawa, Takeo et al. "Histamine N-Methyltransferase in the Brain." *International journal of molecular sciences* vol. 20,3 737. 10 Feb. 2019, doi:10.3390/ijms20030737.

Bildnachweise:

- © supamas - stock.adobe.com
- © Tim UR - stock.adobe.com
- © Brigitte Bonaposta - stock.adobe.com
- © Oporty786 - stock.adobe.com
- © TinPong - stock.adobe.com
- © 611500603 - stock.adobe.com
- © biovis Diagnostik MVZ GmbH

**Haben Sie noch Fragen?
Bitte rufen Sie uns an, wir freuen uns auf Sie!**

Tel.: +49 6431 21248 0

E-Mail: info@biovis.de

biovis Diagnostik MVZ GmbH
Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen

