

AIHE Academic Institute for Higher Education
London Metropolitan University

MSc Psychologische Medizin und Komplementäre Medizin

**Welche Rolle spielt Histaminintoleranz bei der Entstehung
psychischer Beeinträchtigungen?
Systematisches Literaturreview**

Masterarbeit

Matrikelnummer: 24030478

Datum: 02.08.2025

Abstract

In der vorliegenden Arbeit werden der Einfluss der Histaminintoleranz (HIT) auf das Gleichgewicht von Neurotransmittern und mögliche Auswirkungen auf psychische Erkrankungen untersucht, wie Depressionen und Angststörungen. Im Fokus stehen dabei histamininduzierte Störungen des Stoffwechsels, neuroinflammatorische Prozesse sowie die Beeinflussung der Serotoninsynthese über die Kynureninroute. Damit soll die Forschungsfrage beantwortet werden: Wie trägt ein durch HIT bedingter Histaminüberschuss über die Modulation zentraler Neurotransmitter zur Entstehung psychischer Erkrankungen bei, wie Angststörungen und Depressionen?

Die Beantwortung erfolgte durch ein systematisches Literaturreview. Dabei wurden elf experimentelle, klinische und pharmakologische Studien berücksichtigt. Definierte Kriterien, wie methodische Qualität und Relevanz, waren für die Auswahl entscheidend. Durch die Analyse wird deutlich, dass ein Mangel an Diaminoxidase (DAO) die Histaminverarbeitung beeinträchtigen und neuroinflammatorische Prozesse fördern kann. Diese Entzündungen wirken sich unter anderem auf den Tryptophanstoffwechsel aus, wodurch weniger Serotonin synthetisiert wird – ein möglicher Mechanismus für die Entstehung affektiver Symptome. Auch Fehlregulationen in der Interaktion von Histamin mit Dopamin, Serotonin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Glutamat und N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren stehen in Zusammenhang mit emotionaler Dysregulation, Stressintoleranz und Angstzuständen. Zusätzlich wurden diagnostische Verfahren zur Erkennung von HIT und die potenzielle therapeutische Wirksamkeit einer DAO-Supplementierung analysiert. Anhand der Ergebnisse ist zu erkennen, dass weiterer Forschungsbedarf besteht, insbesondere im Hinblick auf die präzise Differenzierung histaminbedingter psychoneuroimmunologischer Mechanismen. Eine interdisziplinäre Kooperation zwischen Psychiatrie, Neurowissenschaften und Ernährungsmedizin ist erforderlich, um evidenzbasierte Therapiestrategien zu entwickeln und klinisch umzusetzen.

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	I
1. Einleitung	6
2. Fragestellung	9
3. Theoretischer Hintergrund.....	10
3.1 Histamin	10
3.2 Histaminrezeptoren und Neurotransmitter: Wirkung auf die Psyche	11
3.2.1 Schlüsselenzyme.....	12
3.2.2 Entstehungsursachen einer HIT.....	13
3.2.3 Diagnostik und Aussagekraft von DAO-Werten	14
3.3 Histaminintoleranz und Psyche	14
3.3.1 Konzentrationsstörungen	14
3.3.2 Angststörungen	14
3.3.3 Depressionen	15
3.3.4 Panikattacken	16
3.3.5 Schlafstörungen.....	16
3.4 Diagnostik	16
3.5 Therapien bei Histaminintoleranz	16
3.5.1 Phasenbasierte Ernährungstherapie bei Histaminintoleranz.....	17
3.5.2 Erweiterte Ansätze zur Ernährungsmodulation	17
3.5.3 Ergänzende Maßnahmen	17
4. Methode.....	19
4.1 Suchstrategie	19
4.2 Datenbanken und Bibliotheken.....	19
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien	20
4.3.1 Studienauswahl im Rahmen der PRISMA-Darstellung.....	20
4.3.2 Studienanzahl.....	21
4.3.3 Studienauswahl: Sonderfälle	21
4.4 Auswahl relevanter Literatur	21
4.4.1 Berger et al.: HIT, Angststörungen und Depression	22
4.4.2 Flik et al.: Histamin und Neurotransmitter	23
4.4.3 Hersey et al.: HIT-Serotonin-Interaktion bei Entzündungen	23
4.4.4 Izquierdo-Casas et al.: Migräne-Pathophysiologie	24
4.4.5 Meskanen et al.: H2R und Neuropsychiatrie	24
4.4.6 Munari et al.: Histamin und Antidepressiva	25
4.4.7 Nosková et al.: HIT und Angststörungen.....	26
4.4.8 Okutan et al.: Histamin, Fibromyalgie und Psyche	26

4.4.9 Peacock et al.: Neurotransmitterbalance bei Depression	27
4.4.10 Schnedel et al.: HIT und Symptomenkombinationen.....	28
4.4.11 Tao et al.: HIT und Depressionen	28
4.5 Evidenzbewertung.....	29
5. Ergebnisse.....	31
6. Diskussion	33
6.1 Methodische Schwächen der Studien.....	33
6.2 Bewertung der Evidenzqualität.....	33
6.3 Grenzen der Arbeit.....	34
6.4 Weiterführende Interpretation und klinische Perspektiven	34
6.4.1 Interpretation der Ergebnisse	35
6.4.2 Perspektiven für weiterführende Forschung.....	35
6.4.3 Klinische Relevanz und Therapieansätze	35
6.6 Neuroimmunologische Schnittstellen: Mastzellen, Blut-Hirn-Schranke und H3R	36
6.7 Histamin, Mikroglia und Kynureninsystem: erweiterter Erklärungsansatz	37
6.8 Fazit der kritischen Diskussion	37
7. Fazit: Histaminbalance als zentraler Faktor bei HIT und Neuromodulation.....	38
Literaturverzeichnis.....	40
Anhang A: PRISMA-Flussdiagramm	52
Anhang B: Vergleichende Übersicht der ausgewählten Studien (eigene Darstellung)	53

Abkürzungsverzeichnis

5-HTP	5-Hydroxytryptophan
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADP	affektive depressive Störung
ANOVA	Varianzanalyse
β-PEA	β-Phenylethylamin
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
CEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
CGI	Clinical Global Impression Scale
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
DA	Dopamin
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FSCV	Fast Scan Cyclic Voltammetry
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender
HDC	Histidindecarboxylase
HNMT	Histamin-N-Methyl-Transferase
H1R	Histamin-1-Rezeptor
H2R	Histamin-2-Rezeptor
H3R	Histamin-3-Rezeptor
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
LPS	Lipopolysaccharid-Injektionen
MDD	Major Depressive Disorder
NAS	nicht affektive depressive Störung

NE	Noradrenalin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PFC	Präfrontaler Cortex
RoB 2	Cochrane Risk of Bias Tool 2
ROC	Receiver Operating Characteristics
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RUR	Relative Uptake Ratio

1. Einleitung

Histaminintoleranz (HIT) ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch eine gestörte Histaminregulation gekennzeichnet ist und etwa 1-4 % der Bevölkerung betrifft. Dies gilt besonders häufig für Frauen über vierzig Jahre, was auf hormonelle Einflüsse zurückgeführt wird, wie Östrogen (Comas-Basté et al., 2020; Gabriel, 2015; Hrubisko et al., 2020; Jarisch, 2022; Reese et al., 2021). Diese Umstände hemmen die Aktivität der DAO, des Hauptenzym für den Histaminabbau (Wöhrl, 2018).

Aufgrund der Vielseitigkeit der Symptome kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt werden (Einecke et al., 2020). Entsprechend hat das wissenschaftliche Interesse an HIT in den vergangenen Jahren stetig zugenommen – vor allem hinsichtlich der Auswirkungen eines Histaminüberschusses auf das zentrale Nervensystem (ZNS) und die Psyche.

Histamin ist deutlich mehr als ein biogenes Amin mit immunologischen und gastroenterologischen Funktionen. Es wirkt zugleich als Neurotransmitter und beeinflusst dabei Emotionen, kognitive Prozesse und die neuronale Erregbarkeit (Schink et al., 2018; Qian et al., 2022). Histamin wird unter anderem von Neuronen im hinteren Hypothalamus synthetisiert und spielt eine Schlüsselrolle in der Gehirnentwicklung, da es bereits früh auf neuronale Zellen wirkt sowie deren Proliferation und Differenzierung beeinflusst (Comas-Basté et al., 2020; Molina-Hernández et al., 2012; Panula & Nuutinen, 2013; Panula et al., 2014). Es fördert die Entwicklung von Neuronen, die GABA oder Glutamat produzieren, und moduliert die Reifung von Dendriten und Axonen (Bernardino et al., 2012; Rodríguez-Martínez et al., 2012; Eiriz et al., 2014).

Besonders im Striatum, dem Hauptinput-Nukleus der Basalganglien, und im Rahmen der kortikalen Entwicklung wirkt Histamin als Neuromodulator. Seine Effekte sind altersabhängig: Während in frühen Entwicklungsstadien die NMDA-rezeptorabhängige synaptische Plastizität unkomplizierter wird, hemmt es sie später (Han et al., 2020; Calabresi et al., 1992b).

Für das Verständnis der HIT sowie ihrer körperlichen und psychischen Auswirkungen sollte das multifunktionale Histamin stets in Wechselwirkung mit seinen Rezeptoren betrachtet werden (Panula et al., 2015; Schneider et al., 2020; Okutan et al., 2023b). Die Hauptwirkung von Histamin auf Neuronen und Synapsen liegt in der Modulation ihrer Erregbarkeit über Histamin-1-Rezeptoren (H1R) und Histamin-2-Rezeptoren (H2R) sowie in der Regulation der Neurotransmitterfreisetzung durch Histamin-3-Rezeptoren (H3R) (Peng et al., 2023).

Histamin spielt eine entscheidende Rolle bei der Modulation von Angst, Stimmungen und der Schlafsteuerung (Hersey et al., 2021). Eine gestörte Regulation kann mit Neuroinflammationen und einer veränderten Darmgesundheit einhergehen sowie dadurch

psychische Belastungen begünstigen, wie Angststörungen und Depressionen (Schwelberger, 2017; Hrubisko et al., 2020). Besondere Aufmerksamkeit gilt den Wechselwirkungen zwischen Histamin und anderen Neurotransmittern, wie Dopamin und Serotonin, die für die psychische Gesundheit und neuronale Funktionalität von zentraler Bedeutung sind (Maintz & Novak, 2007; Reese et al., 2021).

Bereits Lorenz (1965) untersuchte die Rolle von Histamin sowie Histidindecaboxylase im ZNS und Verdauungstrakt. In späteren Studien an Schweinen sind erste Hinweise darauf zu finden, dass Antihistaminika Symptome signifikant verhindern können, sodass die essenzielle Bedeutung von Histamin für mehrere Körpersysteme bestätigt wird.

Mittels neuerer Forschung ist ersichtlich, dass ein erhöhter Histaminspiegel mit einer gesteigerten Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse korreliert und sich deutlich in Stressreaktionen von Betroffenen zeigt (Schwelberger, 2017; Hrubisko et al., 2020). Da Histamin nicht nur gastroenterologisch relevant ist, sondern auch als Neurotransmitter im ZNS agiert, werden HIT-Beschwerden häufig fälschlicherweise als allergologische, gastroenterologische oder psychische Erkrankungen eingeordnet.

Aufgrund dieser komplexen Symptomatik weist HIT diagnostische Überschneidungen mit zahlreichen Krankheitsbildern auf, wodurch die korrekte Differenzialdiagnostik erschwert wird (Maintz & Novak, 2007; Reese et al., 2022). Eine fehlerhafte Diagnose kann dazu führen, dass Betroffene über Jahre hinweg falsch behandelt werden, ohne dass ihre Beschwerden angemessen therapiert werden. Daher ist eine detaillierte wissenschaftliche Untersuchung der Histaminwirkung auf das ZNS notwendig (Hrubisko et al., 2020).

Anhand von Studien wird demonstriert, dass die Regulation von Neurotransmittern, wie Histamin, Serotonin und Dopamin, eine entscheidende Bedeutung für die Pathophysiologie der Depression hat und biochemische Dysregulationen zu schwerwiegenden affektiven Symptomen führen können (Peacock et al., 2017).

Bent et al. (2023) unterstreichen durch eine placebokontrollierte Histamin-Challenge, dass HIT bei der Mehrheit der Patienten und Patientinnen widerlegt werden kann. Auf diese Weise werden die diagnostische Unsicherheit von HIT und die Notwendigkeit kontrollierter Provokationsstudien zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen verdeutlicht.

Obwohl in zahlreichen Studien die körperlichen Auswirkungen einer HIT untersucht wurden (Maintz & Novak, 2007; Reese et al., 2022), gibt es bisher kaum wissenschaftliche Arbeiten zur möglichen psychischen Beeinträchtigung durch Histamin. Durch diese Forschungslücke werden die korrekte Diagnosestellung und Therapie erschwert, da die Wechselwirkungen zwischen HIT und Neurotransmittern, wie Serotonin, Dopamin und NMDA-Rezeptoren, noch nicht ausreichend erforscht wurden (Peacock et al., 2017). Bei der vorliegenden Arbeit wird daran angesetzt, um erste wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu diesem Zusammenhang zu bieten. Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein

systematisches Literaturreview gewählt, das sich methodisch an den Richtlinien des PRISMA-Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) orientiert. Die Literaturrecherche erfolgte in einschlägigen wissenschaftlichen Datenbanken und Bibliotheken unter Anwendung klar definierter Suchstrategien sowie transparenter Ein- und Ausschlusskriterien. Die Studienauswahl wurde gemäß den PRISMA-Vorgaben dokumentiert und erfolgt ausschließlich auf Grundlage von Einzelstudien, um eine direkte Auseinandersetzung mit Primärdaten und originalen Studiendesigns zu gewährleisten. Die bewusste Entscheidung gegen die Einbeziehung von Metaanalysen und klassischen Übersichtsarbeiten dient der methodischen Transparenz und erlaubt eine kritische, differenzierte Bewertung der Ergebnisse im Originalkontext.

Im Fokus der Literaturlauswertung stehen neurochemische Mechanismen der Histaminregulation sowie deren potenzieller Einfluss auf affektive Störungen. Die Auswahl relevanter Studien erfolgte theoriegeleitet und schließt Arbeiten von Berger et al., Flik et al., Hersey et al. und weiteren Autor:innen ein, die zentralen Aspekte wie Rezeptoraktivität, Serotonininteraktion, Migräne, Neuropsychiatrie und Psychopharmakologie untersuchen. Die wissenschaftliche Bewertung der Studien berücksichtigt sowohl inhaltliche Qualität als auch evidenzbasierte Relevanz und wird im Rahmen der strukturierten Methodendarstellung differenziert erläutert.

Die Arbeit gliedert sich in sechs Kapitel: Kapitel 1 führt in die Thematik ein und formuliert die Forschungsfrage. Kapitel 2 beschreibt die Zielsetzung. Kapitel 3 bietet eine theoretische Verankerung und erläutert zentrale Konzepte aus der Neurochemie, Immunologie und Psychiatrie. Kapitel 4 stellt das methodische Vorgehen im Detail dar – inklusive Suchstrategie, Datenquellen, PRISMA-Dokumentation, Auswahl einzelner Studien sowie ihrer kritischen Bewertung. Kapitel 5 diskutiert die Ergebnisse im Kontext der Forschungsfrage und ordnet sie in bestehende wissenschaftliche Diskurse ein. Kapitel 6 fasst die zentralen Erkenntnisse zusammen und eröffnet Perspektiven für Forschung und Praxis.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird folgende Frage untersucht: Wie trägt ein durch HIT bedingter Histaminüberschuss über die Modulation zentraler Neurotransmitter zur Entstehung psychischer Erkrankungen bei, wie Angststörungen und Depressionen?

Ziel ist es, die Mechanismen der Histaminwirkung und dessen Wechselwirkungen mit anderen Neurotransmittern im ZNS zu analysieren. Daraus sollen mögliche therapeutische Ansätze zur Regulierung des Histaminspiegels und zur Linderung psychischer Symptome abgeleitet werden (Cheng et al., 2021; Kovacova-Hanusikova et al., 2015; Comas-Basté et al., 2020).

3. Theoretischer Hintergrund

Bei HIT handelt es sich um ein vielschichtiges klinisches Phänomen, das durch eine gestörte Histaminverwertung im Körper geprägt ist. In diesem Kapitel werden die wissenschaftlichen Grundlagen der HIT sowie deren biochemischen und physiologischen Mechanismen beleuchtet. Dabei werden zentrale Aspekte analysiert, wie der Histaminmetabolismus, die Funktion der Rezeptoren, ernährungsphysiologische Einflüsse sowie neuropsychiatrische Effekte, um ein umfassendes Verständnis der Pathophysiologie und potenzieller therapeutischer Ansätze zu ermöglichen.

3.1 Histamin

Histamin ist ein biogenes Amin, das sowohl als Neurotransmitter im ZNS als auch als Gewebehormon im peripheren Körper wirkt. Es wird durch das Enzym Histidindecaboxylase aus der Aminosäure Histidin synthetisiert sowie in spezialisierten Zellen gespeichert, wie Mastzellen, basophilen Granulozyten und histaminergen Neuronen (Maintz & Novak, 2007; Schwelberger, 2017; Shahid et al., 2010). Als vielseitiger Botenstoff spielt Histamin eine zentrale Rolle in biologischen Prozessen. Es übernimmt zentrale Funktionen in der Immunabwehr, indem es Entzündungsreaktionen und allergische Prozesse steuert. Zudem spielt es eine wesentliche Rolle in der Neurotransmission und beeinflusst die Magensäureproduktion, indem es die Salzsäuresekretion in den enterochromaffinähnlichen Belegzellen reguliert (Graefe et al., 2016; Schwelberger, 2017; Thangam et al., 2018). Dieses Gleichgewicht kann aufgrund einer enzymatischen Dysregulation erheblich gestört werden und es kann zu verschiedenen Krankheitsbildern führen (Maintz & Novak, 2007).

Mittels der Forschung von Nikolaus et al. (2017) wird deutlich, dass entzündliche Prozesse maßgeblich den Tryptophanstoffwechsel beeinflussen. Insbesondere bei Betroffenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde eine signifikante Reduktion der Tryptophanspiegel beobachtet, die mit einer verstärkten Krankheitsaktivität korrelierte. Da Histamin als proentzündlicher Mediator wirkt, könnte es eine indirekte Rolle bei der Beeinflussung des Tryptophanabbaus spielen, wodurch sich die Verfügbarkeit von Serotonin reduziert und neuropsychiatrische Symptome begünstigt werden könnten (Nikolaus et al., 2017).

Für den Abbau und die Homöostase von Histamin sind zwei Enzyme ursächlich: DAO und Histamin-N-Methyltransferase (HNMT). Ersteres baut extrazelluläres Histamin ab, insbesondere im Darm, wo es eine übermäßige Aufnahme aus der Nahrung verhindert. Es wird in epithelialen Zellen gespeichert und bei Bedarf in die Blutbahn abgegeben, um überschüssiges Histamin zu eliminieren (Shahid et al., 2010; Renz & Gierten, 2019). Dagegen ist HNMT für den intrazellulären Abbau relevant, da Histamin durch Methylierung am Imidazolring chemisch verändert und dessen Wirkung abgeschwächt wird. Besonders aktiv

ist HNMT in der Leber, den Nieren und im ZNS, wo eine präzise Regulierung der Histaminkonzentration notwendig ist (Renz & Gierten, 2019; Shahid et al., 2010).

3.2 Histaminrezeptoren und Neurotransmitter: Wirkung auf die Psyche

Histamin ist nicht nur ein zentraler Akteur bei allergischen Reaktionen, sondern nimmt auch in der Regulation psychischer Prozesse durch seine Wirkung auf Neurotransmittersysteme eine maßgebliche Rolle ein. Über seine Rezeptoren H1, H2, H3 und H4 beeinflusst es Kognition, Emotionen und neuronale Kommunikation, wodurch tief in die Mechanismen der Psyche eingegriffen wird (Fujimoto et al., 2020; Jarisch, 2022; Klimek et al., 2019; Kühnen, 2022; Neumann et al., 2021; Provensi et al., 2016; Schlicker, 2013; Thangam et al., 2018; Thomas et al., 2024; Tropmann, 2023).

Dabei wirken H1R im ZNS auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und beeinflussen den Appetit. Während ihre Aktivierung appetithemmend wirkt, kann ihre Blockade zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme führen, was wiederum psychische Auswirkungen haben kann (Schlicker, 2013; Jarisch, 2022; Provensi et al., 2016).

Die H2R sind vor allem in Hirnregionen präsent, wie dem Hippocampus und der Amygdala, wo sie neuronale Erregbarkeit und Plastizität modulieren. Ihre Aktivierung beeinflusst Lernprozesse sowie emotionale Verarbeitung und spielt damit eine bedeutende Rolle bei der Regulation von kognitiven und psychischen Funktionen (Neumann et al., 2021; Tropmann, 2023).

Von besonderer Bedeutung für die Neurotransmitterfreisetzung sind die H3R, die als Autorezeptoren die Ausschüttung von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin steuern. Da diese Neurotransmitter essenziell für die emotionale Stabilität, Motivation und kognitive Funktionen sind, nehmen sie eine Schlüsselrolle in der Feinabstimmung psychischer Prozesse ein. Zusätzlich hemmen sie neuroinflammatorische Prozesse, was Auswirkungen auf neurodegenerative Erkrankungen hat (Fujimoto et al., 2020; Thomas et al., 2024; Kühnen, 2022). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Histamin bei Schlafstörungen eine zentrale Rolle spielt. Als Wachheitsförderer im ZNS wirkt es über die H3R, die den Schlaf-Wach-Rhythmus regulieren. Eine Dysregulation dieser Signalwege kann zu Insomnie und damit verbundenen kognitiven Beeinträchtigungen führen (Thangam et al., 2018; Zhang et al., 2020).

Das histaminerge System reguliert eine Vielzahl zentralnervöser Prozesse und interagiert mit anderen Neurotransmittern, die eng mit der Pathophysiologie von Depressionen in Verbindung stehen. Insbesondere der Rezeptor H3R moduliert Serotonin, Dopamin und Glutamat und kann über diese Wechselwirkungen maßgeblich zur Entstehung depressiver Symptome beitragen (Qian et al., 2022). Durch diese Erkenntnisse liegt es nahe, dass

Histamin und seine Rezeptoren potenzielle therapeutische Zielstrukturen für neue Antidepressiva darstellen (Qian et al., 2022).

Nikolaus et al. (2017) zeigen auf, dass entzündliche Prozesse über den Kynureninsignalweg direkt die Serotoninverfügbarkeit beeinflussen können. Da Histamin als Entzündungsmediator fungiert, könnte eine erhöhte Histaminaktivität indirekt die Aktivierung des Kynureninsignalwegs verstärken, wodurch weniger Tryptophan für die Serotoninsynthese verfügbar ist. Diese Mechanismen könnten eine Erklärung für die häufig beobachteten psychischen Symptome darstellen, wie Angststörungen und Depressionen bei Betroffenen mit HIT.

Auch die H4-Rezeptoren (H4R) stehen in Zusammenhang mit psychischen Prozessen, obwohl sie primär in Immunzellen vorkommen. Ihre Modulation entzündlicher Mechanismen kann indirekt neuroinflammatorische Prozesse beeinflussen, die wiederum mit psychischen Erkrankungen verknüpft sein könnten (Klimek et al., 2019; Thangam et al., 2018).

3.2.1 Schlüsselenzyme

Der Histaminstoffwechsel wird von zwei Schlüsselenzymen reguliert: DAO und HNMT. Ersteres, das hauptsächlich im Darmepithel exprimiert wird, baut extrazelluläres Histamin ab. Eine reduzierte DAO-Aktivität, die genetisch oder durch externe Faktoren bedingt sein kann, wie Erkrankungen oder Medikamente, führt zur Akkumulation von Histamin im Körper. Infolgedessen kann es zu einer Vielzahl von Symptomen kommen, die unter dem Begriff HIT zusammengefasst werden (Wöhrl, 2018).

Letzteres betrifft etwa 1-3 % der Bevölkerung und ist durch gastrointestinale Symptome zu beobachten, wie Durchfall, Blähungen und Bauchschmerzen sowie durch kardiovaskuläre Symptome, wie Tachykardie und Blutdruckabfall. Hinzu kommen neurologische Beschwerden, wie Migräne und Schlafstörungen sowie dermatologische Symptome, wie Urtikaria und Juckreiz. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, was auf hormonelle Einflüsse, insbesondere auf Östrogen, zurückzuführen ist, das die DAO-Aktivität hemmt (Maintz & Novak, 2007).

Genetische Variationen im DAO-Gen, wie die Polymorphismen rs10156191 und rs1049793, sind mit einer verminderten enzymatischen Aktivität assoziiert und erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer HIT. Darüber hinaus können entzündliche Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, die Produktion von DAO beeinträchtigen und die Symptome verstärken. Die Rolle von HNMT, das intrazelluläres Histamin metabolisiert, wird ebenfalls intensiv untersucht. Anhand von Studien wird darauf hingedeutet, dass genetische Polymorphismen im HNMT-Gen die Regulation von Histamin im zentralen ZNS beeinflussen können, was insbesondere für neuropsychiatrische Störungen relevant ist (Thangam et al., 2018).

3.2.2 Entstehungsursachen einer HIT

Die HIT entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Histaminaufnahme und Abbaufähigkeit des Körpers. Hauptursache ist ein Mangel an DAO, dem Enzym, das Histamin im Darm abbaut. Weitere beeinflussende Faktoren sind entzündliche Prozesse, genetische Prädisposition, Medikamente sowie hormonelle Schwankungen und Lebensstil.

Nikolaus et al. (2017) zeigen auf, dass Entzündungen den Tryptophanstoffwechsel stören, etwa durch Aktivierung des Kynureninwegs. Da Histamin eine Rolle als Entzündungsmediator spielt, kann seine vermehrte Freisetzung diesen Prozess verstärken. Über Mastzellen werden Interferon-Gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α) ausgeschüttet, wodurch neuroinflammatorische Prozesse angestoßen werden (Nikolaus et al., 2017; Jürgens et al., 2009). Diese können die Serotoninsynthese beeinträchtigen und mit neuropsychiatrischen Störungen assoziiert sein (Croitoru-Lamoury et al., 2011; Kwidzinski & Bechmann, 2007).

Ein DAO-Mangel entsteht genetisch, pathologisch oder pharmakologisch. Genetisch relevante Polymorphismen, wie *rs10156191*, können die Enzymaktivität verringern. Betroffen sind ca. 10-13 % der Bevölkerung, vor allem Frauen mittleren Alters (Seidl et al., 2024). Entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn) und chirurgische Eingriffe hemmen die DAO-Produktion (Colombo et al., 2018; Reese et al., 2017). Zahlreiche Medikamente – etwa NSAR, Antidepressiva und Betäubungsmittel – wirken hemmend auf DAO. Das wird durch Alkohol verschärft, da er selbst Histamin enthält und mit DAO um Abbaukapazität konkurriert (Comas-Basté et al., 2020).

Chronischer Stress, histaminreiche Nahrung und Nährstoffmangel beeinträchtigen die DAO-Aktivität zusätzlich. Vitamin B6, C, Kupfer, Zink und Magnesium spielen als Cofaktoren eine zentrale Rolle (Jarisch, 2004; Maintz & Novak, 2007; Park et al., 2008). Vitamin C stabilisiert Mastzellen, Zink aktiviert B6, Magnesium wirkt entzündungshemmend. Fehlt einer dieser Faktoren, wird der Abbauprozess gestört.

Die DAO-Aktivität schwankt im Monatszyklus: Progesteron steigert sie, Östrogendominanz senkt sie – dadurch können zyklusabhängige Beschwerden erklärt werden (Hamada et al., 2013). Auch in der Schwangerschaft ist die DAO-Produktion erhöht, um das Ungeborene zu schützen (Reese et al., 2017). In den Wechseljahren kann ein relativer Östrogenüberschuss bei gleichzeitigem Progesteronabfall die Histaminempfindlichkeit erhöhen (Konturek et al., 2020). Mittels Studien wird darauf hingewiesen, dass Östrogen die Histaminausschüttung fördert, während Progesteron diese hemmt (Jarisch, 2022).

Somit ist die Entstehung einer HIT multifaktoriell. Genetik, Entzündungen, hormonelle Dysbalancen, Ernährung und Umweltfaktoren greifen ineinander. Eine ganzheitliche Betrachtung ist daher für eine erfolgreiche Diagnostik und Therapie essenziell.

3.2.3 Diagnostik und Aussagekraft von DAO-Werten

Die klinische Relevanz der DAO-Konzentration als potenzieller Biomarker für Histaminintoleranz wird weiterhin kontrovers diskutiert. Arith et al. (2023) untersuchten in einer populationsbasierten Studie, ob Serum-DAO-Werte zur diagnostischen Differenzierung geeignet sind. Mittels der Ergebnisse ist festzustellen, dass Betroffene mit hoher HIT-Wahrscheinlichkeit signifikant niedrigere DAO-Spiegel als gesunde Kontrollpersonen aufweisen ($p < .001$). Allerdings blieb die diagnostische Trennschärfe begrenzt: Während besonders niedrige DAO-Werte eine hohe Spezifität aufwiesen, war die Sensitivität unzureichend (2 % bei < 3 U/mL; AUC zwischen .667 und .872, je nach Cut-off). Damit wird bestätigt, dass DAO-Messungen zwar diagnostische Hinweise bieten, aber nicht als alleiniges Kriterium zur HIT-Diagnose geeignet sind.

3.3 Histaminintoleranz und Psyche

Histamin beeinflusst die Regulation der Stimmung, Emotionen und kognitiven Prozesse im ZNS. Eine gestörte Histaminregulation, wie sie bei HIT auftreten kann, wird mit psychischen Erkrankungen in Verbindung gebracht.

3.3.1 Konzentrationsstörungen

Histamin reguliert essenzielle Neurotransmitter, wie Dopamin und Noradrenalin, die eine Schlüsselrolle bei der Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit spielen. Eine Dysregulation durch HIT führt zu gestörten neurochemischen Prozessen, die die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen können. Betroffene berichten häufig über Schwierigkeiten, sich auf Aufgaben zu konzentrieren oder fokussiert zu bleiben, was den Alltag und die Leistungsfähigkeit negativ beeinflusst (Shulpekova et al., 2021; Thangam et al., 2018).

3.3.2 Angststörungen

Najjar et al. (2013) legen dar, dass die Aktivierung von Mastzellen und die damit verbundene Histaminfreisetzung die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) erhöhen. Dadurch können entzündungsfördernde Substanzen verstärkt ins ZNS gelangen und neuroinflammatorische Prozesse auslösen, die wiederum die Neurotransmitterbalance beeinflussen.

Diese Mechanismen sind besonders relevant für die Modulation von Neurotransmittern, die Angstreaktionen steuern. Histamin interagiert mit H1- und H2-Rezeptoren, um die Aktivität von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin zu beeinflussen. Dabei handelt es sich um entscheidende Botenstoffe für emotionale Regulation und Stressverarbeitung (Haas et al., 2008; Shulpekova et al., 2021).

Darüber hinaus beeinflusst eine erhöhte Histaminaktivität direkt die Amygdala, indem über H1-Rezeptoren die Verarbeitung von Bedrohungsreizen verstärkt wird. Dadurch könnte eine verstärkte Amygdala-Aktivierung erklärt werden – ein Mechanismus, der mit erhöhter Angestempfindlichkeit in Verbindung steht (Thangam et al., 2018).

3.3.3 Depressionen

Die Regulation des Histaminstoffwechsels spielt eine entscheidende Rolle in neuroinflammatorischen Prozessen und der Entwicklung depressiver Symptome. Najjar et al. (2013) stellen Hinweise darauf zusammen, dass die Aktivierung von Mastzellen und die damit verbundene Ausschüttung von Histamin sowie anderer entzündungsfördernder Substanzen die Durchlässigkeit der BHS erhöhen und somit neuroinflammatorische Prozesse verstärken können. Diese Prozesse beeinflussen wiederum die Neurotransmitterbalance, wodurch eine Dysregulation von Histamin durch HIT oder Mastzellaktivierung möglicherweise zur Pathophysiologie von Depressionen und Angststörungen beiträgt.

Die Wechselwirkungen zwischen Histamin und Serotonin sind dabei von besonderer Bedeutung. Histamin fungiert als Entzündungsmediator und kann über verschiedene Mechanismen den Tryptophanstoffwechsel beeinflussen, der wiederum für die Serotoninsynthese essenziell ist. Maintz und Novak (2007) weisen darauf hin, dass genetische Polymorphismen im DAO-Gen den Histaminabbau beeinflussen und dadurch depressive Symptome begünstigen können. Ein Histaminüberschuss kann neurochemische Prozesse verändern sowie Stimmungsschwankungen und Antriebslosigkeit verstärken (Maintz & Novak, 2007; Colombo et al., 2018).

Zusätzlich zeigen Nikolaus et al. (2017) auf, dass entzündliche Prozesse den Kynureninsignalweg aktivieren, wodurch die Verfügbarkeit von Tryptophan sinkt. Betroffene mit chronischen Entzündungen weisen deutlich reduzierte Tryptophanspiegel auf, was direkt mit der Krankheitsaktivität korreliert. Da Histamin eine Schlüsselrolle als Entzündungsmediator spielt, könnte seine übermäßige Freisetzung diesen Stoffwechselweg weiter aktivieren und die Serotoninproduktion weiter reduzieren.

Durch die verstärkte Aktivierung des Kynureninsignalwegs entsteht zudem Chinolinsäure, ein neurotoxischer Metabolit, der Entzündungsprozesse im Gehirn verstärkt. Dies könnte nicht nur die Serotoninverfügbarkeit senken, sondern auch zu neuroinflammatorischen Mechanismen beitragen, die sich negativ auf depressive Symptome auswirken.

Aufgrund der beschriebenen Mechanismen wird verdeutlicht, dass eine gestörte Histaminregulation – insbesondere durch entzündungsbedingte Stoffwechselveränderungen – die Entwicklung und Verstärkung von Depressionen begünstigen kann. Daher stellt die Verbindung zwischen Mastzellaktivierung, Histamindysregulation und der Beeinträchtigung

der Serotoninproduktion einen relevanten Ansatz dar, um den Zusammenhang zwischen HIT, Neuroinflammationen und depressiver Symptomatik zu verstehen.

3.3.4 Panikattacken

Eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems durch hohe Histaminspiegel kann Panikattacken auslösen und verstärken (Comas-Basté et al., 2020).

3.3.5 Schlafstörungen

Histamin reguliert maßgeblich den Schlaf-Wach-Rhythmus. Überhöhte Histaminwerte können Schlafstörungen verstärken, wie Insomnie, da die Aktivität des beruhigenden Neurotransmitters GABA gehemmt wird. Betroffene berichten häufig über Schwierigkeiten dabei, zur Ruhe zu kommen, und von einem andauernden Gefühl der Erschöpfung (Colombo et al., 2018; Haas et al., 2008).

3.4 Diagnostik

Die Diagnose einer HIT stellt noch immer eine Herausforderung dar, da es bisher keine universellen Biomarker gibt. Neben Eliminationsdiäten und Provokationstests kommen spezielle Labormarker zur Anwendung, wie die DAO-Aktivität und Histaminspiegel. Eine präzise Differenzialdiagnose ist unerlässlich, um HIT von anderen Erkrankungen abzugrenzen, wie Nahrungsmittelunverträglichkeiten und allergischen Reaktionen (Maintz & Novak, 2007; Reese et al., 2012; Sánchez-Pérez et al., 2018). Eine Gesamtanalyse aller verfügbaren Testergebnisse, Symptome und Blutuntersuchungen der betroffenen Person ist wesentlich für die Diagnose (Sánchez-Pérez et al., 2018; Maintz & Novak, 2007). Dabei sollte eine ausführliche klinische Anamnese in Kombination mit einem detaillierten Symptomtagebuch durchgeführt werden, um die zeitlichen Zusammenhänge zwischen dem Konsum histaminreicher Lebensmittel und dem Auftreten unspezifischer Symptome zu klären. (Maintz & Novak, 2007; Reese et al., 2012). Ein Bluttest zur Bestimmung der DAO-Aktivität und des Plasmahistaminspiegels bietet entscheidende Hinweise auf die Fähigkeit des Körpers, Histamin abzubauen (Reese et al., 2012; Maintz & Novak, 2007; Sánchez-Pérez et al., 2018). Urintests spielen gegenüber genetischen Tests zur Feststellung primärer Ursachen eines DAO-Mangels lediglich eine untergeordnete Rolle bei der Diagnose einer HIT (Comas-Basté et al., 2020; Reese et al., 2012). Ein kontrollierter Provokationstest mit einer definierten Histamindosis kann unterstützend wirken, um histamininduzierte Symptome von anderen Krankheitsbildern zu unterscheiden (Reese et al., 2012; Sánchez-Pérez et al., 2018).

3.5 Therapien bei Histaminintoleranz

Die nachfolgenden Unterkapitel bieten einen detaillierten Überblick über die aktuellen Möglichkeiten, um eine Therapie bei Betroffenen mit HIT erfolgreich zu gestalten.

3.5.1 Phasenbasierte Ernährungstherapie bei Histaminintoleranz

Hauner (2016) formuliert einen strukturierten Ansatz zur Behandlung der HIT, der in klar definierte Phasen unterteilt ist. In der initialen Karenzphase, die einen Zeitraum von etwa vier Wochen umfasst, wird empfohlen, sämtliche histaminreichen und -liberierenden Lebensmittel strikt zu vermeiden. Hierzu zählen insbesondere gereifte Käsesorten, fermentierte sowie geräucherte Fleisch- und Fischprodukte sowie Lebensmittel, bei denen durch Reifungs- oder Zersetzungsprozesse vermehrt Histamin gebildet wird. Diese Phase ist darauf angelegt, akute Symptome zu reduzieren und den Körper zu entlasten, sodass eine Neubewertung der individuellen Histaminverträglichkeit vorgenommen werden kann (Hauner, 2016).

Im Anschluss an die Eliminationsphase folgt eine sechs- bis achtwöchige Testphase, in der die zuvor eliminierten Lebensmittel schrittweise und kontrolliert wieder eingeführt werden. Hierbei empfiehlt Hauner den systematischen Einsatz eines Ernährungstagebuchs, um die auftretenden Reaktionen zu dokumentieren und somit den individuellen Toleranzbereich zu bestimmen. Gleichzeitig wird die Bevorzugung von frischen und möglichst unverarbeiteten Lebensmitteln betont, da bei proteinreichen Produkten während der Lagerung und Verarbeitung eine vermehrte Histaminfreisetzung möglich ist. Eine kontinuierliche Einhaltung der Kühlkette und die zeitnahe Verarbeitung verderblicher Produkte werden daher als essenzielle Maßnahmen hervorgehoben (Hauner, 2016).

3.5.2 Erweiterte Ansätze zur Ernährungsmodulation

Li et al. (2016) demonstrieren, dass der gezielte Einsatz von Nahrungsmitteln, die reich an natürlichen Antioxidantien sind, wie Quercetin – beispielsweise Äpfel, rote Zwiebeln und Beeren – die endogene Histaminfreisetzung signifikant modulieren kann. Dabei hemmt Quercetin die Aktivierung von Mastzellen und trägt zur Verringerung chronischer Entzündungsprozesse bei (Li et al., 2016).

Darüber hinaus liegt es aufgrund der aktuellen Forschung nahe, dass probiotische Lebensmittel, die eine stabilisierende Wirkung auf die Darmmikrobiota ausüben, den enzymatischen Abbau von Histamin unterstützen können. Durch diese ergänzenden Erkenntnisse wird der klassische Ernährungsansatz erweitert, da nicht nur die akute Symptomatik adressiert wird, sondern auch langfristige positive Effekte auf den Gesamtstoffwechsel und die Lebensqualität gefördert werden (Konturek et al., 2020).

3.5.3 Ergänzende Maßnahmen

Zur Gewinnung belastbarer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Ergebnisse der analysierten Studien sind detailliert in einer Kombination aus Textform und tabellarischer Übersicht dargestellt; eine zusammenfassende Übersicht findet sich in Anhang A. Im folgenden Kapitel werden die

Suchstrategie, die verwendeten Datenbanken und Bibliotheken sowie die Kriterien zur Auswahl relevanter Studien erläutert. Darüber hinaus werden der Literatursuchprozess, der Analyseansatz und die Bewertung der Studienqualität vorgestellt, um die methodische Transparenz der Arbeit zu gewährleisten.

4. Methode

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Literatursuche basiert auf einer strukturierten und methodisch abgesicherten Recherche mit dem Ziel, belastbare wissenschaftliche Evidenz zu einem interdisziplinären Themenfeld zu identifizieren: dem Zusammenspiel von Histaminintoleranz, Neurotransmitterhaushalt und psychischen Störungen. In Kapitel 4 sind die Schritte des Literaturreviews klar nachvollziehbar gegliedert – von der digitalen Suchstrategie über die Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien bis hin zur PRISMA-gestützten Studienauswahl. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Qualität, Relevanz und methodische Robustheit der publizierten Studien gelegt. Die finalen dreizehn Studien bilden die Grundlage für die nachfolgende Analyse. Sie wurden nicht nur hinsichtlich ihrer inhaltlichen Aussagekraft und methodischen Struktur untersucht, sondern auch mit Blick auf Sonderfälle diskutiert, etwa wenn tierexperimentelle Daten und ältere Forschungsarbeiten entscheidende mechanistische Erkenntnisse boten.

4.1 Suchstrategie

Die Internetrecherche wurde mit den Begriffen und Operatoren ‚Histaminintoleranz OR Histamin AND Psyche AND Neurotransmitter‘, ‚HIT AND psychische Beeinträchtigung‘, ‚Histamin AND psychische Gesundheit‘, ‚Histamin AND Neurotransmitterbalance AND Gehirn‘, ‚Histaminintoleranz AND Serotonin AND Dopamin‘, ‚Histamin AND Einfluss auf Neurotransmitter‘, ‚Histamin-Stoffwechsel AND psychische Erkrankungen‘, ‚Mastzellenaktivität AND Neuroinflammationen AND Histamin‘, ‚Histamin AND Cortisol-Stressachse‘, ‚Diaminoxidase-Mangel AND psychische Symptome‘, ‚HIT AND zentrale Nervenfunktion‘, ‚Symptome AND Histaminintoleranz AND psychische Störungen‘, ‚Histaminintoleranz NOT Histamin AND Allergie‘, ‚HIT AND Stimmungsschwankungen AND Physiologie AND Psyche‘, ‚Histaminintoleranz AND Metaanalyse OR Studie AND peer-reviewed OR peer-reviewt‘ durchgeführt.

4.2 Datenbanken und Bibliotheken

Die Datenbankrecherche wurde mit einer AND-, OR- oder NOT-Verknüpfung vorgenommen. Alle Suchbegriffe wurden auch auf Englisch eingegeben. Der Untersuchungszeitraum beginnt im Jahr 2015 und endet im Jahr 2025. Die Berücksichtigung internationaler Literatur war zur Erstellung eines vergleichbaren Studienumfangs erforderlich. Um den aktuellen Wissensstand aus vertrauenswürdigen, peer-reviewten Quellen zu erfassen, erfolgte die Literaturrecherche über folgende Datenbanken und Bibliotheken: Public Medline (PubMed), Journal Storage (JSTOR), Frontiers, Scopus und Katalogplus-Recherche der Carl-von-Ossietzky-Universitätsbibliothek in Hamburg.

4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In diesem Literaturreview wird eine systematische Literaturrecherche vorausgesetzt, um relevante wissenschaftliche Publikationen zum Thema dieser Arbeit zu finden: Analyse des Zusammenhangs zwischen Stress, Immunsystem und Psyche. Ziel ist es, aktuelle Forschungsergebnisse zu diesem Thema zu vergleichen und zu bewerten. Hierfür wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien aufgestellt:

Einschlusskriterien für die Publikationen

- (1) Primärstudien;
- (2) Relevanz: Histaminintoleranz, Neurotransmitter und Psyche;
- (3) begutachtet;
- (4) Veröffentlichung nach 2015;
- (5) hoher Impact-Faktor;
- (6) anerkannte Expert:innen;
- (7) robustes Studiendesign (randomisierte kontrollierte Studien) und
- (8) signifikante Ergebnisse.

Ausschlusskriterien für die Publikationen

- (1) Sekundärstudien (systematische Reviews und Metaanalysen);
- (2) nicht begutachtete Veröffentlichungen, wie Preprints ohne Veröffentlichungen;
- (3) Publikationszeitraum vor 2015;
- (4) inhaltliche Irrelevanz zu den Forschungsthemen und
- (5) methodisch nicht belastbare Studien.

(Peters & Dörfler, 2019)

4.3.1 Studienauswahl im Rahmen der PRISMA-Darstellung

Die Auswahl der Studien erfolgte auf der Grundlage definierter Ein- und Ausschlusskriterien mit Fokus auf die Rolle von Histamin, Diaminoxidase (DAO) und Neurotransmittern im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen. Von den ursprünglich identifizierten 189 Arbeiten wurden dreizehn Duplikate und zwölf Titel ausgeschlossen, die thematisch nicht passten. Es verblieben 96 Publikationen, von denen im Screening weitere zwanzig Arbeiten ausgeschlossen wurden – meist, weil sie keinen Bezug zur histaminergen Signalübertragung, zur Psyche oder zur DAO-Aktivität im engeren Sinne aufwiesen.

Drei Studien konnten trotz mehrfacher Recherche nicht im Volltext beschafft werden, etwa aufgrund vergriffener Kongressabstracts, nicht zugänglicher Dissertationen oder nicht verfügbarer Originalveröffentlichungen. Die konkreten Ausschlussgründe in der Phase der Volltextprüfung waren an festgelegten methodischen und inhaltlichen Kriterien orientiert. Hierzu zählten unter anderem: fehlende Originaldaten, inadäquates Studiendesign (z. B.

Einzelfallberichte), keine Relevanz zur Forschungsfrage, mangelnde Verfügbarkeit des Volltexts sowie Veröffentlichungen außerhalb des definierten Zeitraums. Die endgültige Auswahl von dreizehn Studien wurde in die Analyse einbezogen. Eine Übersicht zur Anzahl und Klassifikation der Ausschlussgründe findet sich in der PRISMA-Darstellung im Anhang (Anhang A).

4.3.2 Studienanzahl

Da nur eine begrenzte Anzahl an Studien existiert, in denen explizit HIT, Neurotransmitterbalance sowie Depressionen und Angststörungen beleuchtet werden, wurden in diesem systematischen Literaturreview auch verwandte Studien einbezogen. In diesen erweiterten Quellen wird entweder die Wirkung von Histamin auf Neurotransmittersysteme, die Rolle von DAO-Mangel in neurologischen Prozessen oder die Wechselwirkungen von Histaminrezeptoren mit psychiatrischen Symptomen werden analysiert. Durch diese Einbeziehung lassen sich theoretische Ableitungen zu möglichen Mechanismen treffen und Forschungsbedarfe für zukünftige Arbeiten identifizieren.

4.3.3 Studienauswahl: Sonderfälle

Da die berücksichtigten Studien teilweise besondere methodische Merkmale aufweisen oder älter als zehn Jahre sind, wird ihre Einbindung in dieses Review gesondert erläutert. Tierexperimentelle Arbeiten, wie diejenigen von Flik et al. (2015), bieten grundlegende Erkenntnisse zur Wechselwirkung von Histamin mit dem Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminsystem sowie zu dessen potenzieller Rolle bei Depressionen. Obwohl ihre direkte Übertragbarkeit auf den Menschen begrenzt ist, wird durch diese wesentlich zum mechanistischen Verständnis beigetragen. Ältere Studien, wie von Meskanen et al. (2013) sowie Najjar et al. (2013), sind aufgrund ihrer einzigartigen Daten weiterhin relevant, da ihre Ergebnisse nicht in jüngeren Arbeiten repliziert wurden, jedoch zentrale Aspekte der Histamin-Neurotransmitter-Interaktion in diesen beleuchtet werden. Diese Sonderfälle wurden aufgenommen, weil entweder fundamentale Mechanismen erklärt werden oder weil sie eine wissenschaftliche Grundlage bieten, die trotz ihres Alters oder experimentellen Charakters für das Verständnis der Thematik essenziell bleibt.

4.4 Auswahl relevanter Literatur

Die Auswahl der relevanten Literatur erfolgt nach systematischen Kriterien, wobei insbesondere empirische Studien zur DAO als diagnostischem Marker für HIT sowie weiterführende Untersuchungen zur diagnostischen Genauigkeit und ihren möglichen Auswirkungen auf die Neurotransmitterbalance und psychische Gesundheit berücksichtigt werden.

4.4.1 Berger et al.: HIT, Angststörungen und Depression

Berger et al. (2022) untersuchten in ihrer Studie ‚Eine In-vivo-Definition der Histamindynamik im Gehirn zeigt eine entscheidende neuromodulatorische Rolle für diesen schwer fassbaren Botenstoff‘ die Echtzeitbewegung von Histamin im Gehirn. Gleichzeitig analysierten sie dessen Einfluss auf Serotonin mithilfe elektrischer und chemischer Methoden sowie durch den Einsatz spezifischer Medikamente. Unter kontrollierten Bedingungen wurde gezielt auf verschiedene Abläufe der Histaminregulation Einfluss genommen, darunter die Synthese, Speicherung, Autorezeptoren und Stoffwechselprozesse. Diese experimentelle Steuerung wurde über eine elektronische Echtzeitmessung dokumentiert.

In der Studie wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Histaminregulation untersucht und es wurde aufgezeigt, dass männliche Mäuse nach Lipopolysaccharid (LPS)-Injektion eine erhöhte Histaminfreisetzung aufwiesen, während bei weiblichen Mäusen keine signifikante Veränderung beobachtet wurde.

Neben der Rolle von Histamin in der Signalübertragung wurde in der Studie dessen Einfluss auf Serotonin analysiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Histamin die Konzentration von Serotonin reduziert, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Mäusen festgestellt wurde (42.5 ± 4.7 nM vs. 45.3 ± 4.7). Besonders auffällig war die Wirkung des H1-Rezeptor-Antagonisten Diphenhydramin, der in hoher Dosierung zu einem signifikanten Rückgang der Serotoninspiegel im Hippocampus führte (42 Min. nach Injektion: 60.7 ± 1.3 nM vs. 50.3 ± 8.4 nM, $p = .03$). Ein weiterer Fokus der Untersuchung lag auf der Mechanik der Histaminfreisetzung. So zeigten sich durch die Hemmung der vesikulären Speicherung mittels VMAT2-Inhibitoren, wie Tetrabenazin, deutliche Reduktionen der Histaminfreisetzung ($p < .05$). Die Wirkung von Tacrin als Histamin-N-Methyltransferase-Inhibitor auf die Histaminaufnahme war bei männlichen Mäusen signifikant länger, während weibliche Mäuse kaum Unterschiede aufwiesen. Auch die Regulation über den H3R erwies sich als geschlechtsspezifisch. Während der H3-Agonist Immapip die Histaminfreisetzung bei beiden Geschlechtern senkte, war beim H3-Antagonisten Thioperamid nur bei männlichen Mäusen eine verstärkte Ausschüttung von Histamin zu beobachten (Berger et al., 2022).

An den Ergebnissen der Studie wird die Komplexität der Histaminregulation deutlich, auch im Hinblick auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede. Durch die Ergebnisse von Berger et al. (2022) liegt es nahe, dass Histamin nicht nur ein Randakteur, sondern ein zentraler Regulator im neurochemischen Gleichgewicht sein könnte – insbesondere im Zusammenspiel mit Serotonin. Auffällig ist dabei die geschlechtsspezifische Wirkung, durch die neue therapeutische Perspektiven eröffnet werden.

4.4.2 Flik et al.: Histamin und Neurotransmitter

Flik et al. (2015) untersuchten in ihrer experimentellen Tierstudie ‚Die Wechselwirkungen zwischen Histamin und den Neurotransmittersystemen von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin‘ die Mechanismen, durch die Histamin diese Neurotransmitter reguliert, und mögliche Implikationen für neuropsychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depressionen.

Die Autor:innen nutzten eine In-vivo-Mikrodialyse zur Messung der Neurotransmitterfreisetzung sowie Elektrophysiologie zur Analyse der neuronalen Feuerrate. Dadurch wurden die Aktivierung von Dopaminneuronen und die Stimulierung der Monoaminübertragung im ZNS erfasst. Es wurde festgestellt, dass Thioperamid, ein inverser Agonist der H3R, die extrazellulären Konzentrationen von 5-Hydroxytryptamin (5-HT), Noradrenalin (NE) und Dopamin (DA) im präfrontalen Cortex (PFC) signifikant erhöhte (5-HT: $F(18, 154) = 1.799$, $p = .032$; NE: $F(18, 153) = 2.048$, $p < .001$; DA: $F(2, 17) = 33.82$, $p < .001$). Im Tuberomammillarkern (TMN) wurden ebenfalls erhöhte Konzentrationen von NE und DA beobachtet (DA: $F(18, 149) = 1.746$, $p = .037$), während die 5-HT-Konzentration unverändert blieb (Flik et al., 2015).

Im Gegensatz dazu waren bei Immapip, einem selektiven H3R-Agonisten, keine signifikanten Effekte auf die Monoaminkonzentrationen zu beobachten. Thioperamid hingegen stimulierte die Feuerrate von DA-Neuronen im ventralen Tegmentum (VTA) signifikant ($F(8, 32) = 2.37$, $p < .05$) – ein Effekt, der durch Immapip vollständig aufgehoben wurde. Die Feuerraten von 5-HT-Neuronen im dorsalen Raphekern sowie von NE-Neuronen im Locus coeruleus blieben unbeeinflusst. Darüber hinaus führte die lokale Verabreichung von Histamin im VTA zu einer signifikanten Stimulation der Feuerrate von DA-Neuronen ($p < .05$) (Flik et al., 2015).

4.4.3 Hersey et al.: HIT-Serotonin-Interaktion bei Entzündungen

Mittels der Betrachtung früherer Studien konnte beobachtet werden, dass Entzündungen neurochemische Prozesse beeinflussen können. Dies nahmen Hersey et al. (2021) zum Anlass, ihre experimentelle Tierstudie mit dem Titel ‚Inflammation-Induced Histamine Impairs the Capacity of Escitalopram to Increase Hippocampal Extracellular Serotonin‘ durchzuführen. Dabei sollte die Frage geklärt werden, welche Rolle Histamin bei Entzündungen spielt, insbesondere in Bezug auf die Modulation serotonerger Mechanismen. Ihr Ziel war es, die Wechselwirkungen zwischen Histamin, Serotonin und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) unter Entzündungsbedingungen zu erforschen.

Sie untersuchten, wie eine durch Lipopolysaccharid (LPS)-Injektionen induzierte Entzündungsreaktion die Serotoninkonzentration im Gehirn beeinflusst und ob eine erhöhte Histaminaktivität die SSRI-Wirkung abschwächt.

Anhand der Studie ist deutlich zu erkennen, dass Entzündungen durch Histamin die Wirksamkeit von SSRIs beeinträchtigen. Eine duale pharmakologische Behandlung, die sowohl Histamin als auch Serotonin gezielt beeinflusst, kann die chemische Wirksamkeit von SSRIs während akuter Entzündungen wiederherstellen (Hersey et al., 2021).

4.4.4 Izquierdo-Casas et al.: Migräne-Pathophysiologie

Izquierdo-Casas et al. (2018) weisen in ihrer Studie ‚Niedrige Serum-Diaminoxidase (DAO)-Aktivität bei Patienten mit Migräne‘ darauf hin, dass HIT zu Kopfschmerzen und Migräne führen kann.

Gemessen wurde die DAO-Aktivität durch einen ELISA-Test. Werte unter 80 HDU/ml galten als Hinweis auf einen Enzymmangel. Durch die anschließende statistische Auswertung war anhand der Ergebnisse zu erkennen, dass die durchschnittliche DAO-Aktivität bei Migränebetroffenen deutlich niedriger als bei gesunden Versuchspersonen war ($64,5 \pm 33,5$ HDU/ml vs. $91,9 \pm 44,3$ HDU/ml; $p < 0,0001$). Zudem wiesen 87 % der Migränebetroffenen einen DAO-Mangel auf, während dies bei 44 % der Kontrollgruppe der Fall war. Aufgrund dieser Beobachtungen ist anzunehmen, dass ein DAO-Mangel ein bedeutender Faktor in der Pathophysiologie der Migräne sein könnte (Izquierdo-Casas et al., 2018).

4.4.5 Meskanen et al.: H2R und Neuropsychiatrie

In der Studie von Meskanen et al. (2013) mit dem Titel ‚Eine randomisierte klinische Studie zum H2R-Antagonismus bei behandlungsresistenter Schizophrenie‘ wird die Wirkung des H2R-Antagonisten Famotidin auf die Symptome von behandlungsresistenter Schizophrenie fokussiert.

Die Interventionsgruppe ($n = 16$) erhielt Famotidin in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich, während die Placebogruppe ($n = 14$) ein Placebo erhielt. Beide Gruppen setzten ihre bestehende Medikation fort. Über vier Wochen erfolgte eine wöchentliche Bewertung der betroffenen Personen anhand der Skala zur Beurteilung negativer Symptome (SANS), der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) sowie der Clinical Global Impression (CGI)Scale (Meskanen et al., 2013).

Durch die Ergebnisse ist ersichtlich, dass Famotidin im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der Symptome bewirkte. Dies zeigte sich insbesondere in der PANSS-Gesamtpunktzahl (Reduktion um 11 % vs. 1 %; $p = .041$) sowie in der CGI-Skala (Reduktion um 7 % vs. Anstieg um 4 %; $p = .001$). Die SANS-Punktzahl verringerte sich in der Famotidin-Gruppe um 9 %, während sie in der Placebogruppe unverändert blieb; dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = .134$). Die berechneten Effektstärken (Cohen's d) lagen bei .43 für die PANSS-Gesamtpunktzahl und bei .88 für die CGI-Skala.

Nach Ausschluss eines Ausreißers in der Famotidin-Gruppe stiegen die Effektstärken auf bis zu 1.15 (Meskanen et al., 2013).

Die übrigen dreißig Teilnehmenden mit einem DAO-Wert von ≥ 10 U/ml wiesen in vierzehn Fällen eine genetische Prädisposition auf, während in sechzehn Fällen keine festgestellt wurde. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Prävalenz von HIT bei Patient:innen mit Angststörungen höher als in der Allgemeinbevölkerung sein könnte (Meskanen et al., 2013).

4.4.6 Munari et al.: Histamin und Antidepressiva

In ihrer tierexperimentellen Studie mit dem Titel ‚Brain Histamine Is Crucial for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors‘ Behavioral and Neurochemical‘ untersuchten Munari et al. (2015), ob Histamin eine essenzielle Rolle für die antidepressiven Effekte von SSRIs spielt und ob dessen Mangel zu einer fehlenden Wirkung dieser Medikamente führen kann. Die Autor:innen führten eine Reihe von experimentellen Untersuchungen an Mäusen durch. Durch die Ergebnisse konnte beobachtet werden, dass die Wirkung von SSRIs, wie Citalopram und Paroxetin, auf das Verhalten und die Neurochemie von Mäusen entscheidend von der Integrität des histaminergen Systems abhängt.

Im Tail-Suspension-Test (TST) reduzierte Citalopram die Immobilitätszeit signifikant bei Histidindecaboxylase (HDC)+/+ -Mäusen ($F(3, 54) = 13.948, p < .0001$), jedoch nicht bei HDC-/- -Mäusen. Paroxetin wies ähnliche Ergebnisse auf ($F(3, 38) = 7.824, p < .0001$). Im Gegensatz dazu waren andere Antidepressiva, wie Imipramin ($F(3, 44) = 43.217, p < .0001$) und Reboxetin ($F(4, 54) = 12.172, p < .0001$), bei beiden Genotypen wirksam (Munari et al., 2015).

Die serotonerge Funktion blieb bei HDC-/- -Mäusen intakt, da Citalopram die extraneuronalen 5-HT-Werte im Hippocampus bei beiden Genotypen gleichermaßen erhöhte ($F(9, 70) = 13.08, p < .0001$). Die hypothermische Reaktion auf den 5-HT_{1A}-Agonisten 8-OH-DPAT war ebenfalls bei beiden Genotypen vergleichbar ($F(5, 115) = 57.06, p < .0001$), während Citalopram diese Reaktion bei beiden Genotypen abschwächte ($F(3, 115) = 14.85, p < .0001$) (Munari et al., 2015).

Mäuse, die durch α -FMHis akut von Histamin (HA) depriviert wurden, verloren ihre Sensitivität gegenüber Citalopram, während die Wirkung von Reboxetin unverändert blieb ($F(13, 116) = 22.101, p < .0001$). Die systemische Verabreichung von Citalopram erhöhte die extraneuronalen HA-Werte im Cortex signifikant ($F(9, 59) = 26.12, p < .0001$), was durch systemische Methysergid-Gabe antagonisiert, jedoch nicht durch lokale Verabreichung im Cortex beeinflusst wurde (Munari et al., 2015).

Die CREB-Phosphorylierung im Hippocampus, ein molekularer Mechanismus der SSRI-Wirkung, wurde durch wiederholte Citalopram-Gaben bei HDC+/- -Mäusen erhöht

($F(3,28) = 4.89, p < .05$), jedoch nicht bei HDC-/-Mäusen. Die Verabreichung von 8-Br-cAMP erhöhte die CREB-Phosphorylierung bei beiden Genotypen ($F(3, 15) = 6.301, p < .05$) und reduzierte die Immobilitätszeit im TST ($F(3, 32) = 9.896, p < .05$) (Munari et al., 2015).

Zusammenfassend ist durch die Studie zu beobachten, dass das histaminerge System für die Wirksamkeit von SSRIs entscheidend ist, während andere Antidepressiva unabhängig von Histamin wirken. Die Ergebnisse bieten wesentliche Hinweise auf die funktionelle Interaktion zwischen serotonergen und histaminergen Systemen (Munari et al., 2015).

4.4.7 Nosková et al.: HIT und Angststörungen

Die Studie von Nosková et al. (2022) mit dem Titel ‚Histaminintoleranz und Angststörungen: Pilot-Querschnittsstudie zur Prävalenz der HIT in einer Kohorte von Personen mit Angststörungen‘ war darauf ausgerichtet, die Prävalenz von HIT bei Betroffenen mit Angststörungen zu bewerten. Da durch HIT Angstsymptome imitiert werden können, stellt sich die Frage, ob diese Stoffwechselstörung bei Personen mit diesen Störungen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vorkommt. Von 113 Teilnehmenden, die den HIT-Fragebogen ausfüllten, erhielten 35,4 % (vierzig Personen) ein positives Screeningergebnis. Bei diesen Betroffenen wurden Biomarker für HIT untersucht. Dabei wiesen zehn Personen (8,8 %) eine HIT mit einem DAO-Wert unter 10 U/ml auf. Von diesen hatten fünf eine primäre, genetisch bedingte HIT und fünf eine sekundäre HIT ohne genetische Prädisposition. Von den übrigen dreißig Teilnehmenden mit einem DAO-Wert von ≥ 10 U/ml war bei vierzehn eine genetische Prädisposition zu beobachten, während bei sechzehn keine festgestellt wurde. Aufgrund der Ergebnisse liegt es nahe, dass die Prävalenz von HIT bei Personen mit Angststörungen höher als in der Allgemeinbevölkerung sein könnte (Nosková et al., 2022).

Die Autor:innen zeigen in ihrer Arbeit, dass die Prävalenz von HIT bei Betroffenen mit Angststörungen tatsächlich erhöht ist. Daraus lässt sich eine klinische Verbindung zwischen HIT und Angststörungen als vorstellbar ableiten. Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt, ist der Rückschluss eines direkten kausalen Zusammenhangs zwischen HIT und Angststörungen nicht möglich. Dennoch beinhalten die Daten wertvolle Hinweise auf eine potenzielle Verbindung zwischen einem Histaminstoffwechsel und psychischen Symptomen (Nosková et al., 2022).

4.4.8 Okutan et al.: Histamin, Fibromyalgie und Psyche

Okutan et al. (2023b) untersuchten in ihrer Studie ‚Exogene Supplementierung mit DAO-Enzym bei Frauen mit Fibromyalgie: Eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie‘, ob durch eine achtwöchige DAO-Supplementierung bei Betroffenen mit Fibromyalgie eine Linderung der Symptome hervorgerufen wird. Diese erleben im Alltag durch chronische Muskel- und Gelenkschmerzen, Bewegungseinschränkungen und psychische Belastungen eine starke Beeinträchtigung. Da Histamin durch DAO abgebaut wird, könnte ein erblicher

oder erworbener DAO-Mangel eine überschüssige Ansammlung von Histamin verursachen, die mit Fibromyalgiesymptomen vergleichbar ist.

Anhand der Untersuchung von hundert Frauen ergab sich, dass beide Gruppen während der Studie positive Veränderungen erfuhren. Besonders in der DAO-Gruppe waren die Verbesserungen im PCS-Fragebogen deutlicher ausgeprägt. Darüber hinaus berichteten Betroffene in der DAO-Supplementierungsgruppe über weniger Müdigkeit, Angstzustände, Depressionen, Brennen sowie Grübeln, Verstärkung und Hilflosigkeit. Diese Studie bietet erste Hinweise darauf, dass die DAO-Supplementierung eine sinnvolle Ergänzung zur Behandlung von Fibromyalgie sein könnte, vor allem in Bezug auf die Reduzierung histaminbedingter Symptome (Okutan et al., 2023b).

4.4.9 Peacock et al.: Neurotransmitterbalance bei Depression

Peacock et al. (2016) untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse ‚Biomolecular aspects of depression: A retrospective analysis‘ die neurobiologischen Mechanismen der Depression sowie die potenzielle Rolle von Biomarkern in Diagnostik und Therapieüberwachung. Grundlage war ein Datensatz von 1399 Patient:innen mit depressiven Symptomen – wie Hoffnungslosigkeit, Isolation und allgemeine Traurigkeit – erhoben im Zeitraum vom Juli 2009 bis Juli 2015.

Analysiert wurde eine Vielzahl neurochemischer und immunologischer Biomarker, darunter Neurotransmitter und Catecholamine, wie Dopamin, Epinephrin, Histamin, Kynureninsäure, Noradrenalin, β -Phenylethylamin und Serotonin. Zusätzlich wurden Hormonspiegel (z. B. Cortisol, Melatonin) sowie immunologische Parameter erfasst, wie Interleukine (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), Monocyte Chemoattractant Protein-1, Granulocyte Colony-Stimulating Factor und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (Peacock et al., 2017).

Zum Vergleich wurden die Werte einer Kontrollgruppe von 2395 gesunden Teilnehmenden herangezogen. Die Auswertung basierte auf Mittelwertdifferenzen, p -Werten und Effektstärken (Cohen's d), wobei sowohl die statistische als auch die klinische Signifikanz berücksichtigt wurden.

Durch die Ergebnisse waren signifikante Unterschiede in mehreren Biomarkern zu beobachten. Patient:innen mit Depression wiesen zu allen Tageszeiten erhöhte Werte für peripheres Cortisol auf – mit einer Zunahme des Unterschieds gegenüber der Kontrollgruppe im Tagesverlauf (15 % am Morgen und bis zu 37 % am Abend; Cohen's $d = 0.4$). Gleichzeitig waren die Melatoninwerte in der depressiven Gruppe um 33 % reduziert (Cohen's $d = -0.6$).

Auch periphere Neurotransmitter- und Catecholaminwerte waren signifikant erhöht: Dopamin (+21 %, $d = 0.5$), Epinephrin (+113 %, $d = 0.5$), Histamin (+35 %, $d = 0.8$), Kynureninsäure (+30 %, $d = 0.5$), Noradrenalin (+32 %, $d = 0.6$), β -Phenylethylamin (+33 %, $d = 0.6$) und Serotonin (+42 %, $d = 0.6$) (Peacock et al., 2017).

Zusammenfassend sind die Befunde ein Hinweis auf eine ausgeprägte Dysregulation hormoneller, neurochemischer und immunologischer Systeme bei Depression, was auf komplexe Wechselwirkungen zwischen dem sympathischen Nervensystem und dem Immunsystem schließen lässt. Chronischer Stress und entzündliche Prozesse könnten diese pathophysiologischen Veränderungen zusätzlich verstärken (Peacock et al., 2017).

4.4.10 Schnedel et al.: HIT und Symptomenkombinationen

In der retrospektiven Studie von Schnedel et al. (2019) mit dem Titel ‚Abklärung von Symptomen und Symptomenkombinationen bei Histaminintoleranz‘ werden die Vielfalt und Häufigkeit gastrointestinaler und extraintestinaler Beschwerden bei Personen mit HIT untersucht. In einer Analyse ambulanter Krankenakten wurden 133 Betroffene mit Verdacht auf HIT identifiziert. Alle wiesen wiederkehrende funktionelle gastro- und extraintestinale Beschwerden auf und zeigten einen DAO-Wert unter 10 U/ml. Die Teilnehmenden erhielten einen standardisierten anonymen Fragebogen, der auf bekannten Symptomen basierte und in dem Beschwerden in Bezug auf die vier Histaminrezeptoren (gastrointestinale, kardiovaskuläre, respiratorische und dermatologische Symptome) berücksichtigt wurden. Die Zustellung der Fragebögen erfolgte postalisch. Die statistische Auswertung fand im Anschluss statt (Schnedel et al., 2019). Von den 62 Teilnehmenden, die den Fragebogen ausfüllten, waren Blähungen das häufigste und schwerwiegendste Symptom. Weitere häufig berichtete gastrointestinale Beschwerden waren postprandiales Völlegefühl (73 %), Durchfall (71 %), Bauchschmerzen (68 %) und Verstopfung (55 %). Durch die Analyse wurde eine hohe Variabilität der Symptome deutlich: Die Teilnehmenden präsentierten 1975 Kombinationen von möglichen 204 symptomatischen Konstellationen. Das Vorhandensein von mindestens zwei Symptomen aus einer Liste von 24 führte zu 276 Symptomenkombinationen (Schnedel et al., 2019).

4.4.11 Tao et al.: HIT und Depressionen

Tao et al. (2019) untersuchten in ihrer Studie ‚Chronic Food Antigen-Specific IgG-Mediated Hypersensitivity Reaction as a Risk Factor for Adolescent Depressive Disorder‘, ob erhöhte Histaminwerte im Blut einen Einfluss auf depressive Störungen haben können. Zu diesem Zweck analysierten sie die Konzentrationen verschiedener Marker – darunter Histamin, Immunglobulin E (IgE), DAO und Entzündungsfaktoren – bei Jugendlichen mit Major Depressive Disorder (MDD) im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen.

Die Stichprobe bestand aus 184 Jugendlichen mit depressiver Störung (ADP) und 184 gesunden Kontrollpersonen (NAS). In der ADP-Gruppe wurden signifikant höhere Serum-Histaminwerte festgestellt (12,35 ng/ml vs. 9,73 ng/ml; $p < .001$). Die Konzentration des Enzyms DAO, das Histamin abbaut, unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen (209,24 pg/ml vs. 193,64 pg/ml; $p = .117$). Zudem wiesen 35,87 % der ADP-Gruppe

erhöhte IgE-Werte (> 100 kU/l) auf, verglichen mit 22,83 % in der NAS-Gruppe ($p < .001$). Auch die Positivrate für lebensmittelspezifisches Immunglobulin G (IgG) war in der ADP-Gruppe deutlich höher (89,67 % vs. 13,04 %; $p < .001$) (Tao et al., 2019).

Darüber hinaus waren bei der ADP-Gruppe erhöhte Werte des Biomarkers S100B zu beobachten, die ein Hinweis auf eine gesteigerte Durchlässigkeit der BHS sind (901,97 ng/l vs. 725,17 ng/l; $p < .001$). Auch die Homocysteinwerte waren signifikant erhöht (24,00 μ M vs. 9,55 μ M; $p < .001$). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die systemischen Entzündungsmarker – hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP; 0,50 mg/l vs. 0,41 mg/l; $p = .321$) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α ; 6,5 pg/ml vs. 6,35 pg/ml; $p = .408$) – nicht signifikant zwischen den Gruppen (Tao et al., 2019).

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass erhöhte Histaminspiegel und IgG-vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten eine Rolle in der Pathogenese jugendlicher Depression spielen könnten, während systemische Entzündungen eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen.

4.5 Evidenzbewertung

Zur systematischen Beurteilung der berücksichtigten Studien wurde eine tabellarische Übersicht erstellt. In dieser werden zentrale Merkmale zusammengefasst: Studiendesign, Stichprobengröße, Analysemethoden, Effektstärken sowie die jeweilige Relevanz im Kontext von Histamin und psychischen Prozessen. Die Bewertung der wissenschaftlichen Aussagekraft erfolgte anhand von zwei Indikatoren: Evidenzstufe und Verzerrungsrisiko (Bias). Die Evidenzklassifikation basierte auf der Einordnung nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Zwei randomisierte kontrollierte Studien – Meskanen et al. (2013) und Okutan et al. (2023b) – wurden der Evidenzstufe 1b zugeordnet. Beobachtungsstudien, wie von Izquierdo-Casas et al. (2018) und Tao et al., (2019) sowie retrospektive Analysen (Peacock et al., 2017; Schnedl et al., 2019), wurden als Evidenzstufe 3 klassifiziert. Die drei präklinischen Tierstudien von Berger et al. (2022), Flik et al. (2015) und Munari et al. (2015) wurden der Evidenzstufe 4 zugeordnet. Die Biasbewertung erfolgte studienspezifisch: Für die beiden RCTs von Meskanen et al. (2013) und Okutan et al. (2023b) wurde das Cochrane Risk of Bias Tool 2 (RoB 2) verwendet. Nicht randomisierte humanmedizinische Studien – darunter diejenige von Izquierdo-Casas et al. (2018), Peacock et al. (2017) und Nosková et al. (2022) – wurden mit dem ROBINS-I-Instrument bewertet. Die tierexperimentellen Arbeiten von Hersey et al. (2021), Munari et al. (2015) und Berger et al. (2022) wurden anhand adaptierter Qualitätskriterien beurteilt, in denen Aspekte wie Randomisierung, Verblindung und standardisierte Laborbedingungen berücksichtigt wurden. Die konkreten Ergebnisse der Bewertung sind in Tabelle 1 im Ergebnisteil zusammengefasst; eine ausführlichere Darstellung ist Anhang B zu entnehmen.

Tabelle 1:*Bewertung der Evidenz und des Verzerrungsrisikos*

Nr.	Autor:innen, Jahr	Studiendesign, Analysemethoden	Stich- probe	Effektstärke <i>p</i> -Wert	Bias- bewertung	Evidenz- stufe (CEBM)
1	Berger et al. (2022)	In-vivo-Tierstudie	20 weibliche, 20 männliche Mäuse	$p = .34$ $p = .84$	niedrig (angepasste Tierkriterien)	Stufe 4
2	Flik et al. (2015)	Tierstudie (ANOVA, Bonferroni)	n = 20 n = 6	$p < .05$	unklar (keine Angaben)	Stufe 4
3	Hersey et al. (2021)	Tierstudie (ANOVA, t-Test, Korrelation)	4 Mäuse pro Gruppe	$p < .001$	gering (angepasste Tierkriterien)	Stufe 4
4	Izquierdo-Casas et al. (2018)	Beobachtungs- studie (Mann- Whitney)	n = 198	$p < .001$	moderat (ROBINS-I)	Stufe 3
5	Meskanen et al. (2013)	RCT (gemischte Modelle, MCMC)	n = 30	CGI: $p = .001$	moderat (RoB 2)	Stufe 1b
6	Munari et al. (2015)	Tierstudie (ANOVA, Microdialyse)	CD1- Mäuse	$p < .001$	gering (angepasste Tierkriterien)	Stufe 4
7	Nosková et al. (2022)	Querschnitt/Pilot- studie	n = 113	n. v.	mittel (ROBINS-I)	Stufe 3 vorläufig
8	Okutan et al. (2023b)	RCT (doppelblind, placebo- kontrolliert)	n = 100	$p = .03$	niedrig (RoB 2)	Stufe 1b
9	Peacock et al. (2017)	Retrospektive Analyse (ANOVA, d)	n = 3794	$p < .05$	moderat (ROBINS-I)	Stufe 3
10	Schnedl et al. (2019)	Retrospektive Analyse	n = 133	n. v.	hoch (Recall-Bias)	Stufe 3
11	Tao et al. (2019)	Fall-Kontroll-Studie	n = 368	$p < .001$ (mehrfach)	mittel (ROBINS-I)	Stufe 3

Anmerkung. Eigene Darstellung basierend auf den analysierten Studien (n = 13).

5. Ergebnisse

Durch das systematische Literaturreview wird ersichtlich, dass Histamin und das Enzym DAO eine zentrale Rolle in physiologischen und pathologischen Prozessen spielen. Niedrige DAO-Werte wurden als potenzieller Marker für HIT identifiziert, wobei deren diagnostische Aussagekraft begrenzt bleibt (Arith et al., 2023). Bei Betroffenen mit HIT ist eine Vielzahl von Symptomen festzustellen, insbesondere gastrointestinale Beschwerden, wie Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen (Schnedl et al., 2019). Genetische Prädispositionen für HIT wurden ebenfalls beobachtet, wobei sowohl primäre als auch sekundäre Formen der HIT existieren (Nosková et al., 2022). Ein DAO-Mangel wurde zudem mit Migräne in Verbindung gebracht, da Personen mit Migräne signifikant niedrigere DAO-Werte aufweisen (Izquierdo-Casas et al., 2018).

Histamin spielt darüber hinaus eine wesentliche Rolle in der Pathogenese psychischer Erkrankungen, wie Depressionen und Angststörungen. Erhöhte Histaminwerte wurden sowohl bei depressiven Betroffenen als auch bei Jugendlichen mit depressiver Störung nachgewiesen. Personen mit Angststörungen weisen zudem eine erhöhte Prävalenz von HIT auf. Die Interaktion zwischen Histamin und Serotonin ist für die Wirkung von selektiven SSRIs entscheidend, wobei das histaminerge System die Wirksamkeit dieser Medikamente beeinflusst (Munari et al., 2015). Histamin moduliert zudem die Monoamin-Neurotransmission über H3R, insbesondere die Aktivität von Dopaminneuronen, was für die Behandlung von Depressionen relevant sein könnte (Flik et al., 2015). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Histaminregulation und deren Einfluss auf Serotonin wurden ebenfalls dokumentiert, wodurch neue therapeutische Ansätze eröffnet werden könnten (Berger et al., 2022).

Entzündungsprozesse, wie sie durch LPS-induzierte Entzündungen ausgelöst werden, beeinflussen die Serotonindynamik durch Histamin und können die Wirksamkeit von SSRIs beeinträchtigen. Mittels der Kombination von SSRIs mit Histamin-Synthese-Inhibitoren könnten diese Effekte umgekehrt werden (Hersey et al., 2021). Genetische Varianten des AOC1-Gens, die die DAO-Aktivität beeinflussen, korrelieren mit bestimmten Symptomen, wie trockener Haut und Stuhlveränderungen, weisen jedoch keine signifikanten Zusammenhänge mit anderen Fibromyalgiesymptomen auf (Okutan et al., 2023a).

Therapeutisch waren durch Famotidin, einem H2R-Antagonist, vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von Schizophrenie zu erkennen, insbesondere bei therapieresistenten Patient:innen (Meskanen et al., 2013). Zu den Symptomen dieser Erkrankung gehören auch Depressionen und Angst (Lin et al., 2023). Die Wirkung von Famotidin könnte darauf zurückzuführen sein, dass dieses Medikament histaminvermittelte Mechanismen moduliert, die mit psychischen Symptomen und HIT in Verbindung stehen (Lin et al., 2023). Die Modulation von Histamin durch Antihistaminika und H3R-Antagonisten

könnte zudem neue Ansätze für die Behandlung von Depressionen und anderen neurologischen Erkrankungen bieten (Flik et al., 2015).

Insgesamt wird durch die Ergebnisse deutlich, dass Histamin und DAO zentrale Akteure der Pathophysiologie von HIT, Migräne, Depressionen sowie weiteren neurologischen und entzündlichen Erkrankungen sind. Die Interaktion zwischen Histamin und Serotonin sowie genetische und geschlechtsspezifische Unterschiede bieten neue Perspektiven für diagnostische und therapeutische Ansätze. Um die Zusammenhänge genauer zu verstehen und klinisch nutzbar zu gestalten, sind weitere Studien mit umfangreicheren Stichproben und Kontrollgruppen erforderlich.

Zur Einschätzung der wissenschaftlichen Aussagekraft der einbezogenen Studien wurde eine systematische Evidenz- und Biasbewertung vorgenommen. Die Einordnung der Evidenzstufen erfolgte gemäß der Klassifikation des CEBM. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien (Meskanen et al., 2013; Okutan et al., 2023) erfüllten die Kriterien für die Evidenzstufe 1b. Der Großteil der Studien bestand aus Beobachtungs- und retrospektiven Analysen (z. B. Izquierdo-Casas et al., 2018; Peacock et al., 2017), die als Evidenzstufe 3 klassifiziert wurden. Drei tierexperimentelle Studien (Berger et al., 2022; Flik et al., 2015; Munari et al., 2015) wurden aufgrund ihres präklinischen Designs der Stufe 4 zugeordnet.

Die Biasbewertung erfolgte studienspezifisch: Für die beiden RCTs wurde das Cochrane Risk of Bias Tool 2 (RoB 2) verwendet, für nicht randomisierte Humanstudien das ROBINS-I-Instrument. Tierexperimentelle Studien wurden anhand adaptierter Kriterien beurteilt, in denen Aspekte wie Randomisierung, Verblindung und standardisierte Laborbedingungen berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der Bewertung sind in Tabelle 1 dargestellt; eine ausführlichere Übersicht findet sich im Anhang B.

6. Diskussion

Die Diskussion der vorliegenden Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung sowohl inhaltlicher als auch methodischer Aspekte. Ziel ist es, die Befunde kritisch einzuordnen, ihre Aussagekraft im Kontext bestehender Literatur zu bewerten und Implikationen für Forschung und Praxis abzuleiten.

6.1 Methodische Schwächen der Studien

Mittels der vorliegenden Ergebnisse wird die zentrale Rolle von Histamin und DAO in physiologischen und pathologischen Prozessen verdeutlicht. Insbesondere die Assoziation zwischen niedrigen DAO-Werten und HIT wurde in mehreren Studien bestätigt, wenngleich die diagnostische Aussagekraft weiterhin begrenzt bleibt. Auch aufgrund der Verbindung zwischen einem DAO-Mangel und Migräne sowie der erhöhten Prävalenz von HIT bei Personen mit Angststörungen wird die Annahme eines systemischen Einflusses histaminergischer Mechanismen gestützt. Darüber hinaus wird durch präklinische und klinische Studien ersichtlich, dass Histamin über H3R die Monoamin-Neurotransmission beeinflusst und somit potenziell an der Pathogenese depressiver Störungen beteiligt ist. Die Interaktion zwischen Histamin und Serotonin könnte zudem die Wirksamkeit von SSRIs modulieren. Insgesamt sind die Befunde ein Hinweis auf ein komplexes, bislang unzureichend verstandenes Zusammenspiel zwischen Histamin, DAO und psychischen Beschwerden.

6.2 Bewertung der Evidenzqualität

Die Aussagekraft der Befunde ist auch im Lichte der systematisch bewerteten Evidenzstufen und Verzerrungsrisiken zu interpretieren. Die methodische Einordnung erfolgte nach dem Schema des CEBM sowie mithilfe etablierter Instrumente zur Biasbewertung (RoB 2, ROBINS-I und angepasste Tierkriterien).

Zwei randomisierte kontrollierte Studien erfüllten die Kriterien der Evidenzstufe 1b (Meskanen et al., 2013; Okutan et al., 2023) und bildeten somit die methodisch robusteste Grundlage der ausgewerteten Literatur. Der Großteil der berücksichtigten Studien (n = 6) wurde hingegen der Evidenzstufe 3 zugeordnet, darunter mehrere Beobachtungs- und retrospektive Analysen (Peacock et al., 2017; Tao et al., 2019). Drei tierexperimentelle Studien zählen zur Stufe 4 und beinhalten primär präklinische Hinweise, deren klinische Übertragbarkeit begrenzt ist.

Das Verzerrungsrisiko variierte zwischen den Studien. Ein Teil davon wies ein niedriges Biasniveau auf (Okutan et al., 2023), bei anderen waren signifikante methodische Schwächen zu erkennen, wie eine fehlende Randomisierung, das Fehlen einer Kontrollgruppe (Nosková et al., 2022) oder ein mögliches Recall-Bias (Schnedl et al., 2019).

Diese Unterschiede sind bei der Interpretation und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu berücksichtigen. Insgesamt wird anhand der Evidenz- und Biasbewertung die Notwendigkeit weiterer methodisch hochwertiger Studien betont, insbesondere kontrollierter Interventionsstudien mit adäquater Verblindung, Randomisierung und ausreichender Stichprobengröße.

6.3 Grenzen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit bietet wertvolle Einblicke in die Rolle der HIT bei der Entstehung psychischer Beeinträchtigungen, weist jedoch mehrere methodische und inhaltliche Grenzen auf. Eine zentrale Herausforderung liegt in der begrenzten Anzahl verfügbarer Studien, in denen explizit die Verbindung zwischen HIT und psychischen Erkrankungen beleuchtet wird. Dies führte dazu, dass auch verwandte Studien einbezogen wurden, deren Ergebnisse teilweise nur indirekt auf die Forschungsfrage anwendbar sind.

Ein weiterer Punkt betrifft die methodischen Schwächen der berücksichtigten Studien. Zahlreiche Arbeiten weisen kleine Stichprobengrößen auf, sodass die Aussagekraft und Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt wird. Zudem ist ein Teil der Studien tierexperimentell, wodurch die direkte Übertragbarkeit auf den Menschen begrenzt ist. Diese Einschränkungen wurden bereits in den vorangegangenen Abschnitten zur methodischen Bewertung der Studien wiedergegeben und sollten bei der Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden.

Die Auswahl der Studien erfolgte nach klar definierten Kriterien, die auf randomisierte kontrollierte Studien und Veröffentlichungen nach 2015 fokussiert waren. Während diese Kriterien nachvollziehbar sind, könnten ältere Studien oder alternative Studiendesigns potenziell relevante Erkenntnisse bieten, die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Dies stellt eine methodische Grenze dar, die durch zukünftige Forschung adressiert werden könnte.

Darüber hinaus bleibt die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen Histamin, Neurotransmittern und psychischen Symptomen ein zentraler Punkt, der in der vorliegenden Arbeit nur teilweise beleuchtet werden konnte. Die Mechanismen sind oft spekulativ und erfordern weitere empirische Untersuchungen, um die Zusammenhänge präziser zu verstehen.

6.4 Weiterführende Interpretation und klinische Perspektiven

Die folgenden Abschnitte erweitern die bisherigen Befunde um vertiefende Überlegungen zur theoretischen Einordnung sowie zur klinischen Relevanz. Dabei werden zentrale Fragestellungen aufgegriffen, die im Rahmen dieser Arbeit nur ansatzweise behandelt werden konnten, deren weiterführende wissenschaftliche Bearbeitung jedoch von

besonderer Bedeutung erscheint. Die Betrachtung richtet sich sowohl auf die konzeptuelle Bewertung der Ergebnisse als auch auf potenzielle Implikationen für Diagnostik und Therapie.

6.4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Analyse der ausgewählten Einzelstudien verdeutlicht, dass Histamin über verschiedene Rezeptorsubtypen mit serotonergen und dopaminergen Prozessen interagieren kann, was potenzielle Implikationen für affektive Störungen nahelegt. Die zentrale Rolle von H1R und H3R bei der Modulation emotionaler Reaktivität erscheint insbesondere bei Patient:innen mit Histaminintoleranz relevant. Gleichzeitig bleiben die zugrunde liegenden Mechanismen bislang nur unzureichend erforscht. Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf ein komplexes Zusammenspiel zwischen histaminergen Signalwegen und anderen neurochemischen Systemen hin, das über einfache Rezeptorinteraktionen hinausgeht. Zukünftige Forschung könnte daher alternative Erklärungsansätze prüfen, etwa genetische Dispositionen, epigenetische Prozesse oder Umweltfaktoren wie Ernährung, Stressbelastung und mikrobielle Veränderungen.

6.4.2 Perspektiven für weiterführende Forschung

Die aufgezeigten Wechselwirkungen zwischen Histamin und neuropsychiatrisch relevanten Systemen eröffnen zahlreiche Fragen, die über den Umfang dieser Arbeit hinausgehen. So wäre es etwa denkbar, die Rezeptorexpression in neuronalen Subpopulationen unter HIT-Bedingungen näher zu untersuchen oder funktionelle Bildgebungsverfahren zur Visualisierung histaminergener Aktivität bei affektiven Störungen einzusetzen. Auch die systematische Erhebung komorbider Belastungen – etwa Migräne, Reizdarmsyndrom oder Fibromyalgie – könnte helfen, histaminassoziierte Symptomkonstellationen besser zu verstehen und differenziert zu klassifizieren. Da einzelne Studien teils widersprüchliche Ergebnisse liefern, erscheint eine Metaanalyse langfristig sinnvoll, um die Effektstärken histaminergener Einflüsse auf affektive Symptome quantitativ zu erfassen. Die vorliegende Arbeit bietet hierfür erste konzeptionelle Anhaltspunkte und schärft das Bewusstsein für die Vielschichtigkeit des Forschungsfelds.

6.4.3 Klinische Relevanz und Therapieansätze

Die klinische Relevanz histaminassoziiierter Befunde wurde im Rahmen der ausgewerteten Studien vielfach betont, bleibt jedoch in der praktischen Umsetzung bislang vage. Eine weiterführende Forschung erscheint notwendig, um konkrete diagnostische und therapeutische Empfehlungen abzuleiten. Denkbar wäre beispielsweise die Entwicklung spezifischer diagnostischer Marker für histaminbezogene neuropsychiatrische Symptome sowie eine systematische Evaluation geeigneter Therapieformen.

Besonders die potenzielle Anwendung von DAO-Supplementierung im Kontext affektiver Beschwerden verdient nähere Betrachtung. Zwar verweisen einzelne Studien auf mögliche positive Effekte, doch sind weiterführende Untersuchungen zu Dosierung, Anwendungsdauer und Nebenwirkungen erforderlich. Gleiches gilt für H3R-Antagonisten, die als pharmakologische Option mit antidepressivem Potenzial diskutiert werden. Auch hier bestehen bislang nur begrenzte klinische Erkenntnisse. Neben dem therapeutischen Nutzen müssen mögliche Risiken, individuelle Unterschiede in der Wirkstoffverträglichkeit sowie kombinierte Effekte mit anderen Psychopharmaka berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die präsentierten Befunde eine klinische Anschlussfähigkeit besitzen, deren konkrete Operationalisierung jedoch weiterführender Forschung bedarf. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern hierfür erste konzeptionelle Impulse und unterstreichen die Relevanz einer stärkeren Integration histaminassoziierter Mechanismen in die psychiatrisch-klinische Praxis.

6.6 Neuroimmunologische Schnittstellen: Mastzellen, Blut-Hirn-Schranke und H3R

Neben klassischen monoaminergen Transmittern, wie Serotonin und Dopamin, rückt Histamin zunehmend als neuroimmunologischer Schlüsselfaktor in den Fokus. Histaminerge Prozesse wirken über H₃-Rezeptoren nicht nur auf die Freisetzung zentraler Neurotransmitter, sondern stehen auch in Wechselwirkung mit der Mastzellaktivität und der Permeabilität der BHS (Najjar et al., 2013; Panula & Nuutinen, 2013; Hersey et al., 2021). Aufgrund dieser Zusammenhänge liegt es nahe, dass Histamin nicht nur als Neurotransmitter, sondern als zentraler Vermittler zwischen dem Immunsystem und dem ZNS fungiert. Insofern sind psychische Symptome, wie Angst und Depression, auch als Ausdruck neuroinflammatorischer Reaktionen mit der Beteiligung histaminerger Signalwege denkbar.

Besonders bei Patient:innen mit Histaminintoleranz oder erhöhter Histaminfreisetzung zeigen sich klinische Parallelen zu den beschriebenen Prozessen (Comas-Basté et al., 2020; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015). Daraus ergibt sich die Hypothese, dass neurovaskuläre und immunologische Schnittstellen in der psychiatrischen Forschung stärker berücksichtigt werden sollten – etwa durch die gezielte Modulation von H3R oder die Stabilisierung mastzellvermittelter Entzündungsprozesse.

Dass neuroinflammatorische Veränderungen bei affektiven Störungen auch unabhängig von Histamin eine Rolle spielen, wird durch die Befunde von Najjar et al. illustriert (2013). In einer prospektiven Studie belegten die Autor:innen, dass eine erhöhte Permeabilität der BHS, oxidativer Stress und proapoptotische Endothelzellaktivität mit Major Depression assoziiert sind, was Indizien für eine neurovaskuläre Dysfunktion darstellt. Diese Mechanismen könnten auch im Rahmen einer Histaminintoleranz über systemische

Entzündungsprozesse vermittelt werden und somit Ansatzpunkte für neue therapeutische Strategien bieten.

6.7 Histamin, Mikroglia und Kynureninsystem: erweiterter Erklärungsansatz

Ein weiterer vielversprechender Mechanismus, über den Histamin in die Pathophysiologie psychischer Erkrankungen eingreifen könnte, betrifft die Aktivierung von Mikroglia und die nachgelagerten Effekte auf das Kynureninsystem. Durch neuere Studien wird illustriert, dass Histamin neuroinflammatorische Prozesse verstärken kann, wodurch die Mikroglia zur Produktion von Kynureninmetaboliten angeregt wird (Carthy & Ellender, 2021; Ferreira et al., 2012). Diese Metabolite – vor allem Quinolinat und Kynureninsäure – beeinflussen das Gleichgewicht zwischen neurotoxischen und -protektiven Prozessen im Gehirn (Cervenka et al., 2017; Nikolaus et al., 2017). Angesichts der Verschiebung dieser Balance könnte erklärt werden, warum Betroffene mit HIT oder chronisch erhöhter Histaminfreisetzung nicht nur gastrointestinale Beschwerden, sondern auch verstärkte depressive und ängstliche Symptome aufweisen. Damit ergänzt das Kynureninsystem bestehende Modelle affektiver Störungen um eine immunologische Komponente mit histaminerner Beteiligung – ein Befund, der in der bisherigen Literatur häufig übersehen wurde und daher als relevanter Forschungsschwerpunkt gelten sollte.

6.8 Fazit der kritischen Diskussion

Die vorliegende Arbeit bietet wertvolle Einblicke in die Rolle von Histamin bei psychischen Erkrankungen, doch die methodischen Schwächen der Studien und die Grenzen der eigenen Arbeit sollte in zukünftigen Arbeiten stärker berücksichtigt werden. Mittels einer differenzierteren Diskussion der Ergebnisse und einer klareren Abgrenzung der Evidenzstufen könnte die Aussagekraft der Arbeit erheblich gesteigert werden. In zukünftiger Forschung sollten größere Stichproben, längere Studiendauern und eine stärkere Berücksichtigung von Biasfaktoren einbezogen werden, um die Zusammenhänge zwischen HIT und psychischen Erkrankungen genauer zu verstehen.

7. Fazit: Histaminbalance als zentraler Faktor bei HIT und Neuromodulation

Durch die analysierten Studien kann eine Antwort auf die Frage gegeben werden, ob ein durch HIT bedingter Histaminüberschuss über die Modulation zentraler Neurotransmitter zur Entstehung psychischer Erkrankungen beiträgt, wie Angststörungen und Depressionen: Es wird deutlich, dass ein erhöhter Histaminspiegel die Neurotransmitterbalance beeinflusst und möglicherweise einen entscheidenden Faktor für die Entstehung psychischer Erkrankungen darstellt. Besonders infolge der Wechselwirkungen mit Dopamin und Serotonin könnte erklärt werden, warum eine gestörte Histaminregulation mit Symptomen wie Angstzuständen und Depressionen in Verbindung steht. Peacock et al. (2017) und Tao et al. (2019) berichten über signifikante Veränderungen der Neurotransmitterkonzentrationen, die durch eine Dysregulation von Histamin verursacht sein könnten. In der Studie von Izquierdo-Casas et al. (2018) wird diese Annahme gestützt, indem aufgezeigt wird, dass eine verminderte DAO-Aktivität mit einem erhöhten Histaminspiegel korreliert, sodass die enzymatische Verarbeitung von Histamin als möglicher neurobiologischer Einflussfaktor bestätigt wird. Zudem wird infolge experimenteller Studien bestätigt, wie diejenige von Munari et al. (2015), dass histaminerge Mechanismen Verhaltensänderungen beeinflussen können.

Neben der direkten Regulation von Neurotransmittern ist festzuhalten, dass Histamin an neuroinflammatorischen Prozessen beteiligt ist. Carthy und Ellender (2021) sowie Ferreira et al. (2012) weisen darauf hin, dass Histamin die Mikroglia-Aktivität moduliert, was zu langfristigen strukturellen Veränderungen im Gehirn führen kann. Diese Prozesse könnten eine bisher unterschätzte Rolle in der Entstehung psychischer Erkrankungen spielen und durch diese könnten neue therapeutische Ansätze ermöglicht werden. Besonders die Wechselwirkung mit dem H3-Rezeptor erscheint als zentraler Mechanismus für die Modulation verschiedener Neurotransmitter (Munari et al., 2015; Rocha et al., 2016). In früheren Studien wurde die Rolle von Histamin als bedeutender Regulator kognitiver und emotionaler Prozesse bestätigt (Panula & Nuutinen, 2013; Hersey et al., 2021). Auch seine Verbindung zur Mastzellaktivität und zur BHS könnte neue Erklärungsansätze für die Pathophysiologie der Major-Depression darstellen (Najjar et al., 2013). Anhand dieser Erkenntnisse kommt zum Ausdruck, dass neurovaskuläre und immunologische Prozesse stärker in psychiatrische und neurologische Forschung einbezogen werden sollten. Während die klassische monoaminerge Hypothese der Depression vor allem auf Dysregulationen von Serotonin und Dopamin fokussiert ist, liegt es aufgrund aktueller Befunde nahe, dass auch Histamin und seine Wechselwirkungen mit Mastzellen eine zentrale Rolle spielen könnten. Besonders bei HIT oder einer erhöhten Histaminfreisetzung sind Parallelen zu den beschriebenen Mechanismen erkennbar (Comas-Basté et al., 2020; Kovacova-Hanuszkova et al., 2015). Über seine Rezeptoren beeinflusst Histamin zahlreiche physiologische Prozesse, darunter die Regulation von Neurotransmittern, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die

Energiehomöostase und die synaptische Plastizität (Scammell et al., 2019; Khouma et al., 2023).

Ergänzend zur Forschungslücke und Kynurenin ist anzumerken, dass zusätzlich zu den direkten Wechselwirkungen mit Neurotransmittern Histamin über Neuroinflammationen indirekt Einfluss auf serotonerge und glutamaterge Systeme nehmen kann. Besonders die Aktivierung der Mikroglia durch Histamin könnte über das Kynureninsystem die Balance zwischen neuroprotektiven und -toxischen Metaboliten verschieben, was für die Pathophysiologie von Angststörungen und Depressionen von Bedeutung sein könnte (Cervenka et al., 2017; Nikolaus et al., 2017). Dieser Mechanismus bildet eine weitere Erklärung dafür, wie HIT psychische Beschwerden verstärken könnte, und dadurch wird die Notwendigkeit weiterer Forschung zur präzisen Differenzierung histaminbedingter Neuroinflammationen von anderen pathophysiologischen Prozessen unterstrichen.

Durch den aktuellen Wissensstand wird deutlich, dass weitere Forschung notwendig ist, um die bisherigen Therapiekonzepte zu erweitern. Dies betrifft sowohl depressive Erkrankungen als auch histaminbedingte neurologische Beschwerden (Maintz & Novak, 2007; Zhang et al., 2020; Thomas et al., 2024). Mittels der vorliegenden Arbeit wird zur Schließung dieser Forschungslücke beigetragen, da bestehende neurobiologische Erkenntnisse mit klinischen Beobachtungen zur HIT verknüpft werden. Dennoch bleibt weiterer Forschungsbedarf, vornehmlich hinsichtlich der spezifischen Mechanismen und potenzieller therapeutischer Strategien zur Regulierung des Histaminspiegels und zur Linderung psychischer Beschwerden.

Literaturverzeichnis

- Afify, S. M., & Pali-Schöll, I. (2017). Adverse reactions to food: the female dominance – A secondary publication and update. *World Allergy Organization Journal*, 10, Article 43. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0174-z>
- Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). Jüngste Fortschritte bei den potenziellen gesundheitlichen Vorteilen von Quercetin. *Pharmazie (Basel, Schweiz)*, 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
- Arih, K., Đorđević, N., Košnik, M., & Rijavec, M. (2023). Evaluation of Serum Diamine Oxidase as a Diagnostic Test for Histamine Intolerance. *Nutrients*, 15(19), 4246. <https://doi.org/10.3390/nu15194246>
- Bent, R. K., Kugler, C., Faihs, V., Darsow, U., Biedermann, T., & Brockow, K. (2023). Placebo-controlled histamine challenge disproves suspicion of histamine intolerance. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(12), 3724-3731.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.08.030>
- Berger, S. N., Baumberger, B., Samaranayake, S., Hersey, M., Mena, S., Bain, I., Duncan, W., Reed, M. C., Nijhout, H. F., Best, J., & Hashemi, P. (2022). Eine In-vivo-Definition der Histamindynamik im Gehirn zeigt eine entscheidende neuromodulatorische Rolle für diesen schwer fassbaren Botenstoff. *Internationale Zeitschrift für Molekularwissenschaften*, 23(23), 14862. <https://doi.org/10.3390/ijms232314862>
- Bernardino, L., Eiriz, M. F., Santos, T., Xapelli, S., Grade, S., Rosa, A. I., Cortes, L., Ferreira, R., Bragança, J., Agasse, F., Ferreira, L., & Malva, J. O. (2012). Histamine stimulates neurogenesis in the rodent subventricular zone. *Stem Cells*, 30(4), 773–784. <https://doi.org/10.1002/stem.1042>
- Booth, A., Sutton, A., Clowes, M., & Martyn-St James, M. (2021). *Systematic approaches to a successful literature review* (3rd ed.). Sage Publications.
- Cacabelos, R., Torrellas, C., Fernández-Novoa, L., & López-Muñoz, F. (2016). Histamine and immune biomarkers in CNS disorders. *Mediators of Inflammation*, 2016, Article ID 1924603. <https://doi.org/10.1155/2016/1924603>

- Carthy, E., & Ellender, T. (2021). Histamine, neuroinflammation and neurodevelopment: A review. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 680214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680214>
- Cervenka, I., Agudelo, L. Z., & Ruas, J. L. (2017). *Kynurenine: Tryptophan metabolite in exercise, inflammation, and mental health*. *Science*, 357(6349), eaaf9794. <https://doi.org/10.1126/science.aaf9794>
- Cheng, L., Liu, J., & Chen, Z. (2021). *The histaminergic system in neuropsychiatric disorders*. *Biomolecules*, 11(9), 1345. <https://doi.org/10.3390/biom11091345>
- Colombo, F. M., Cattaneo, P., Confalonieri, E., & Bernardi, C. (2018). *Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(7), 1131–1151. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1242476>
- Comas-Basté, O., Sánchez-Pérez, S., Veciana-Nogués, M. T., Latorre-Moratalla, M., & Vidal-Carou, M. d. C. (2020). *Histamine Intolerance: The Current State of the Art*. *Biomolecules*, *Biomoleküle*, 10(8), 1181. <https://doi.org/10.3390/biom10081181>
- Croitoru-Lamoury, J., Guillemin, G. J., & Hunt, N. H. (2011). Interferon- γ Regulates the Proliferation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells via Activation of Indoleamine 2,3 Dioxygenase (IDO). *PLOS One*, 6(2), e14698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014698>
- Einecke, D. (2020). Heilerde bindet biogene Amine. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 162(12), 62. <https://doi.org/10.1007/s15006-020-0621-6>
- Eiriz, M. F., Valero, J., Malva, J. O., & Bernardino, L. (2014). Neue Erkenntnisse über die Rolle von Histamin bei der Neurogenese von subventrikulärer Zone und Riechkolben. *Grenzen der Neurowissenschaften*, 8, 142. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00142>
- Ferreira, R., Santos, T., Gonçalves, J., Baltazar, G., Ferreira, L., Agasse, F., & Bernardino, L. (2012). Histamine modulates microglia function. *Journal of Neuroinflammation*, 9(90). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-90>

- Flik, Gunnar; Folgering, Joost H. A.; Cremers, Thomas I. H. F.; Westerink, Ben H. C.; Dremencov, Eliyahu (2015). Wechselwirkung zwischen Histamin im Gehirn und Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminsystemen: In-vivo-Mikrodialyse und Elektrophysiologie-Studie. *Zeitschrift für Molekulare Neurowissenschaften*, 56(2), 320–328. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0536-3>
- Gabriel, N. A. A. (2015). *Untersuchungen zur histaminstimulierbaren Radikalproduktion im Mäusedarm: Funktionelle und morphologische Darstellung der Diaminoxidase im muralen Intestinum*. (Inaugural-Dissertation). Eberhard-Karls-Universität Tübingen. https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/66588/DoktorarbeitFINAL_V2.pdf
- Gasmi, A., Nasreen, A., Menzel, A., Gasmi Benahmed, A., Pivina, L., Noor, S., Peana, M., Chirumbolo, S., & Bjørklund, G. (2023). Neurotransmitters regulation and food intake: The role of dietary sources in neurotransmission. *Molecules*, 28(1), 210. <https://doi.org/10.3390/molecules28010210>
- Graefe, K.-H., Lutz, W., & Bönisch, H. (2016). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme.
- Haas, H. L., Sergeeva, O. A., & Selbach, O. (2008). Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews*, 88(3), 1183–1241. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2007>
- Haller, D., & Hörmannspurger, G. (2015). Die Interaktion zwischen Darmbakterien und Mensch als zentraler Faktor für die Darmgesundheit. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 58(1), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-2095-0>
- Hamada, Y., Shinohara, Y., Yano, M., Yamamoto, M., Yoshio, M., Satake, K., Toda, A., Hirai, M., & Usami, M. (2013). Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1463–1466. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013>

- Han, S., Márquez-Gómez, R., Woodman, M., & Ellender, T. (2020). Histaminergic control of corticostriatal synaptic plasticity during early postnatal development. *The Journal of Neuroscience*, 40(34), 6557–6571. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0740-20.2020>
- Hauner, H. (2016). Ernährung bei Histaminintoleranz. *Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München*. https://www.mri.tum.de/sites/default/files/2023-07/histaminintoleranz_essen_und_trinken.pdf
- Hersey, M., Samaranayake, S., Berger, S. N., Tavakoli, N., Mena, S., Nijhout, H. F., Reed, M. C., Best, J., Blakely, R. D., Reagan, L. P., & Hashemi, P. (2021). Inflammation-induced histamine disrupts escitalopram's ability to elevate extracellular serotonin in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 41(30), 6564–6577. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2618-20.2021>
- Hrubisko, M., Danis, R., Huorka, M., & Wawruch, M. (2021). Histaminintoleranz - Je mehr wir wissen, desto weniger wissen wir. Ein Rückblick. *Nährstoffe*, 13(7), 2228. <https://doi.org/10.3390/nu13072228>
- IMD Berlin. (2025). *Histaminintoleranz: Genetische Untersuchungen zur DAO-Aktivität*. Institut für medizinische Diagnostik. <https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/nahrungsmittelshyunvertraeglichkeiten/histaminintoleranz>
- Izquierdo-Casas, J., Comas-Basté, O., Latorre-Moratalla, M. L., Lorente-Gascón, M., Duelo, A., Vidal-Carou, M. C., & Soler-Singla, L. (2018). Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 74(1), 93–99. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0571-3>
- Jarisch, R. (2022). *Histamin Intoleranz* (1. Aufl.). Trias.
- Jarisch, R. (2014). Histamin-Intoleranz. *Aktuelle Dermatologie*, 40(7), 275–282. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367613>
- Jürgens, B., Schulz, A., & Petersen, M. (2009). Interferon- γ -triggered indoleamine 2,3-dioxygenase competence in human monocyte-derived dendritic cells induces regulatory activity in allogeneic T cells. *Blood*, 114(15), 3235–3243. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195073>

- Khouma, A., Minbashi Moeini, M., Plamondon, J., Richard, D., Caron, A., & Michael, N. J. (2023). Histaminergic regulation of food intake. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1202089. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1202089>
- Konturek, P. C., Konturek, K., & Zopf, Y. (2020). Stress und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *MMW – Fortschritte der Medizin*, 162(Suppl 5), 3–6. <https://doi.org/10.1007/s15006-020-0657-7>
- Kovacova-Hanuszkova, E., Buday, T., Gavliakova, S., & Plevkova, J. (2015). Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia*, 43(5), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.001>
- Kwidzinski, E., & Bechmann, I. (2007). IDO expression in the brain: a double-edged sword. *Journal of Molecular Medicine*, 85, 1351–1359. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0229-7>
- Lin, W., Yu, X., & Zhu, X. (2024). Targeting the Central Histamine H₂ Receptor: New Hope for Schizophrenia? *Neuroscience Bulletin*, 40, 143–145 <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01122-w>
- Lorenz, W. (1965). *Histamin und Histidindecaboxylase im Zentralnervensystem und oberen Verdauungstrakt* (Dissertation). Universität München.
- Maintz, L., & Novak, N. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(5), 1185–1196. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>
- McGrath, A. P., Hilmer, K. M., Collyer, C. A., Dooley, D. M., & Guss, J. M. (2010). A new crystal form of human diamine oxidase. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, 66(Pt 2), 137–142. <https://doi.org/10.1107/S1744309109052130>
- Meskanen, K., Ekelund, H., Laitinen, J., Neuvonen, P. J., Haukka, J., Panula, P., & Ekelund, J. (2013). A Randomized Clinical Trial of Histamine 2 Receptor Antagonism in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(4), 472–478. <https://doi:10.1097/JCP.0b013e3182970490>

- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Molina-Hernández, A., Díaz, N. F., & Arias-Montaño, J. A. (2012). Histamine in brain development. *Journal of neurochemistry*, 122(5), 872-882. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07863.x>
- Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B., & Schwarz, M. J. (2015). The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 372. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>
- Munari, L., Provensi, G., Passani, M. B., Galeotti, N., Cassano, T., Benetti, F., Corradetti, R., & Blandina, P. (2015). Brain histamine is crucial for selective serotonin reuptake inhibitors' behavioral and neurochemical effects. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(10), 1–10. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv045>
- Najjar, S., Pearlman, D. M., Devinsky, O., Najjar, A., & Zagzag, D. (2013). Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: A review of clinical and experimental evidence. *Journal of Neuroinflammation*, 10(142). <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-10-142>
- Neumann, J., Kirchhefer, U., Dhein, S., Hofmann, B., & Gergs, U. (2021). The roles of cardiovascular H₂-histamine receptors under normal and pathophysiological conditions. *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article 732842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732842>
- Nikolaus, S., Schulte, B., Al-Massad, N., Thieme, F., Schulte, D. M., Bethge, J., Rehman, A., Tran, F., Aden, K., Häsler, R., Moll, N., Schütze, G., Schwarz, M. J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Krawczak, M., Szymczak, S., & Schreiber, S. (2017). Ein erhöhter

- Tryptophan-Metabolismus ist mit der Aktivität von entzündlichen Darmerkrankungen verbunden. *Gastroenterologie*, 153(6), 1504–1516.e2.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.028>
- Nosková, E., Vochoskova, K., Knop, V., Stopková, P., & Kopeček, M. (2022). Histamine intolerance and anxiety disorders: Pilot cross-sectional study of histamine intolerance prevalence in a cohort of patients with anxiety disorders. *European Psychiatry*, 65, 387–388. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.980>
- Okutan, G., Perucho Alcalde, T., Ruiz Casares, E., Penadés, B. F., Sánchez Niño, G. M., Terrén Lora, A., López Oliva, S., Torrente Estríngana, L., Duelo, A., & San Mauro Martín, I. (2023a). Cumulative effect of AOC1 gene variants on symptoms and pathological conditions in adult women with fibromyalgia: A pilot study. *Frontiers in Genetics*, 14, 1180777. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1180777>
- Okutan, G., Sánchez Niño, G. M., Terrén Lora, A., López Oliva, S., & San Mauro Martín, I. (2023b). Exogenous supplementation with DAO enzyme in women with fibromyalgia: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Medicine*, 12(20), 6449. <https://doi.org/10.3390/jcm12206449>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Panula, P., & Nuutinen, S. (2013). The histaminergic network in the brain: Basic organization and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 365–378. <https://doi.org/10.1038/nrn3526>
- Panula, P., Chazot, P. L., Cowart, M., Gutzmer, R., Leurs, R., Liu, W. L., Stark, H., Thurmond, R. L., & Haas, H. L. (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology.

- XCVIII: Histamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 67(3), 601–655.
<https://doi.org/10.1124/pr.114.010249>
- Park, H. H., Lee, S., Sohn, H. Y., Park, S. B., Kim, M. S., Choi, E. J., Singh, T. S., Ha, J. H., Lee, M. G., Kim, J. E., Hyun, M. C., Kwon, T. K., Kim, Y. H., & Kim, S. H. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Archives of Pharmacal Research*, 31(10), 1303–1311.
<https://doi.org/10.1007/s12272-001-2110-5>
- Peacock, B. N., Scheiderer, D. J., & Kellermann, G. H. (2017). Biomolecular aspects of depression: A retrospective analysis. *Comprehensive Psychiatry*, 73, 168–180.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.11.002>
- Pehar, M., Hewitt, M., Wagner, A., Sandhu, J. K., Khalili, A., Wang, X., Cho, J.-Y., Sim, V. L., & Kulka, M. (2024). Histamin stimuliert menschliche Mikroglia, die zelluläre Prionenproteinexpression über den HRH2R-Histaminrezeptor zu verändern. *Scientific Reports*, 14, 25519. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75982-1>
- Peng, J.-Y., Shen, K.-L., Fan, X.-J., Qi, Z.-X., Huang, H.-W., Jiang, J.-L., Lu, J.-H., Wang, X.-Q., Fang, X.-X., Yuan, W.-R., Deng, Q.-X., Chen, S., Chen, L., & Zhuang, Q.-X. (2023). Receptor and ionic mechanism of histamine on mouse dorsolateral striatal neurons. *Molecular Neurobiology*, 60(1), 183–202. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03076-y>
- Peters, J. H., & Dörfler, T. (2019). *Schreiben und Gestalten von Abschlussarbeiten in der Psychologie und den Sozialwissenschaften* (2. aktualisierte und erweiterte Auflage). Pearson. <https://fis.uni-bamberg.de/handle/uniba/55202>
- Pfisterer, M., & Mayer, I. (2008). Histaminintoleranz – aktueller Stand der Technik von Diagnose und Therapie. *Erfahrungsheilkunde*, 57(2), 110–114.
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1044021>
- Piche, T., Saint-Paul, M. C., Dainese, R., Marine-Barjoan, E., Iannelli, A., Montoya, M. L., Peyron, J. F., Czerucka, D., Cherikh, F., Filippi, J., Tran, A., & Hébuterne, X. (2008). Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlate with fatigue and depression

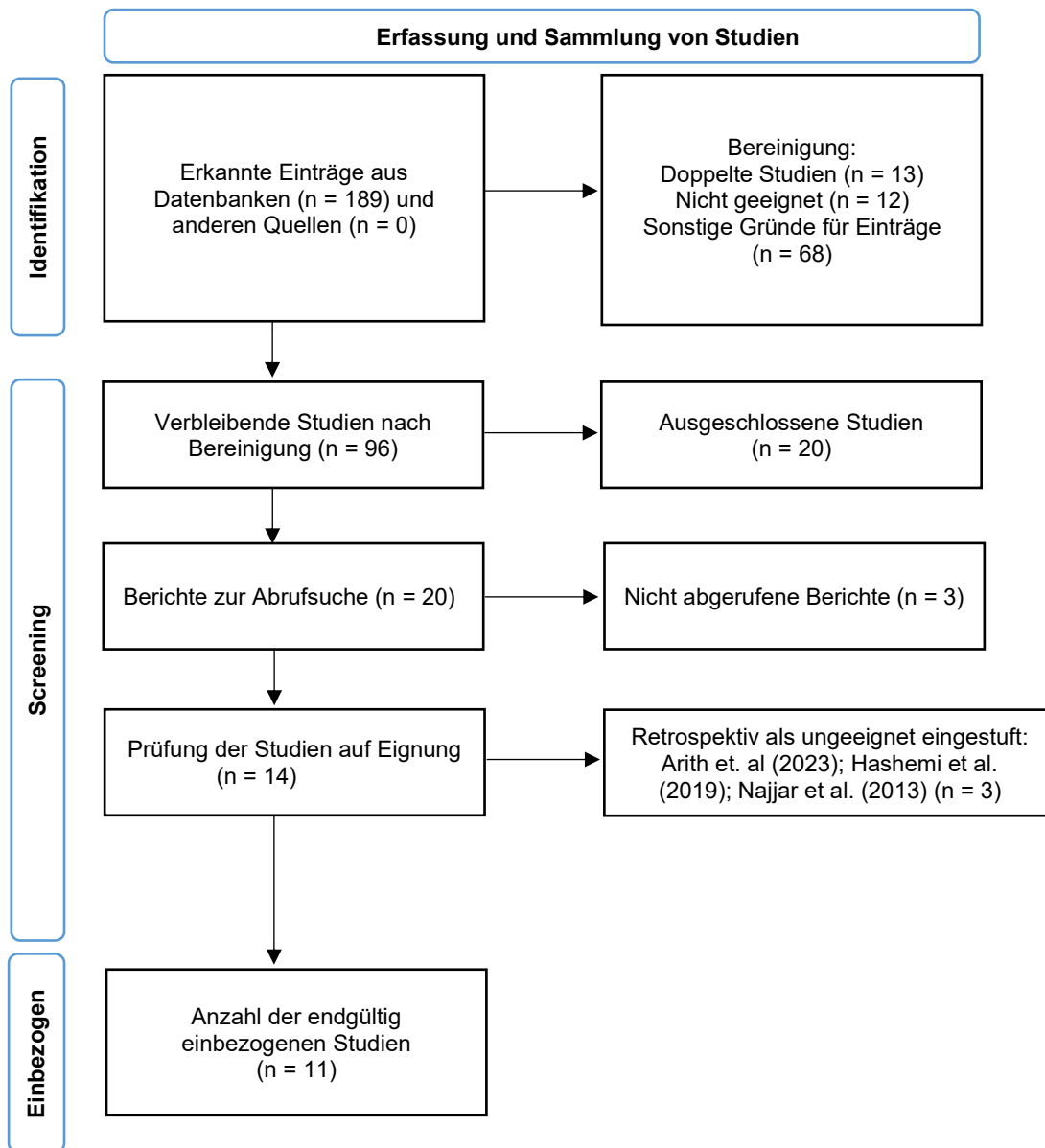
- in irritable bowel syndrome. *Gut*, 57(4), 468–473. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1044021>
- Plank, N. (2016). *Dimeric histamine H2 receptor agonists as molecular tools and genetically engineered HEK293T cells as an assay platform to unravel signaling pathways of H1R and hH2R* (Dissertation). Universität Regensburg. <https://doi.org/10.5283/epub.31862>
- Provensi, G., Blandina, P., & Passani, M. B. (2016). Histamine and Appetite. In *Histamine Receptors* (pp. 341–360). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40308-3_15
- Qian, H., Shu, C., Xiao, L., & Wang, G. (2022). Histamin- und Histaminrezeptoren: Rollen bei schweren depressiven Störungen. *Grenzen in der Psychiatrie*, 13, 825591. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.825591>
- Reese, I., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Dölle-Bierke, S., Kleine-Tebbe, J., Klimek, L., Lämmel, S., Lepp, U., Saloga, J., Schäfer, C., Szepfalusi, Z., Treudler, R., Werfel, T., Zuberbier, T., & Worm, M. (2021). Leitlinie zum Umgang mit vermuteten Nebenwirkungen auf aufgenommenes Histamin: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Ärztekammer Deutscher Allergologen (AeDA) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI). *Allergologie Select*, 5, 305–314. <https://doi.org/10.5414/ALX02269E>
- Renz, H., & Gierten, B. (2019). Histamin. In Gressner, A. M., & Arndt, T. (Hrsg.), *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (Springer Reference Medizin). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1452
- Rocha, S. M., Saraiva, T., Cristóvão, A. C., Ferreira, R., Santos, T., Esteves, M., Saraiva, C., Je, G., Cortes, L., Valero, J., Alves, G., Klibanov, A., Kim, Y.-S., & Bernardino, L. (2016). Histamine induces microglia activation and dopaminergic neuronal toxicity via H1R receptor activation. *Journal of Neuroinflammation*, 13, Article 137. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0600-0>

- Rodríguez-Martínez, G., Velasco, I., Garcia-Lopez, G., Solis, K. H., Flores-Herrera, H., Diaz, N. F., & Castro, F. D. (2012). Histamine is required during neural stem cell proliferation to increase neuron differentiation. *Neuroscience*, *216*, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.049>
- Sánchez-Pérez, S., Bover-Cid, S., Veciana-Nogués, M. T., & Vidal-Carou, M. C. (2018). Biogenic amines in plant-origin foods: Are they frequently underestimated in low-histamine diets? *Foods*, *7*(12), 205. <https://doi.org/10.3390/foods7120205>
- Santarelli, G., Innocenti, M., Faggi, V., Miglietta, V., Colpizzi, I., Galassi, F., Castellini, G., & Ricca, V. (2022). The role of Theory of Mind and Empathy levels in Anxiety Disorders Symptomatology. *European Psychiatry*, *65*(S1), S387–S885. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.97>
- Scammell, T. E., Jackson, A. C., Franks, N. P., Wisden, W., & Dauvilliers, Y. (2019). Histamine: Neural circuits and new medications. *Sleep*, *42*(1), <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy183>
- Schink, M., Konturek, P. C., Tietz, E., Dieterich, W., Pinzer, T. C., Wirtz, S., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2018). Mikrobielle Muster bei Patienten mit Histaminintoleranz. *Zeitschrift für Physiologie und Pharmakologie: die offizielle Zeitschrift der Polnischen Physiologischen Gesellschaft*, *69*(4), [10.26402/jpp.2018.4.09](https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09>
- Schlicker, E. (2013). Pharmakologie des Histamins. In K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann & K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (11. Aufl.), S. 199–206. Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-42523-3.00006-3>
- Schnedl, W. J., Lackner, S., Enko, D., Schenk, M., Holasek, S. J., & Mangge, H. (2019). Abklärung von Symptomen und Symptomkombinationen bei Histaminintoleranz. *Darmforschung*, *17*(3), 427–433. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00152>

- Schwelberger, H. G. (2017). Histamine intolerance: A metabolic disease? *Inflammation Research*, 66(1), 17–20. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0987-2>
- Seidl, H., Kellner, K., & Maier, D. (2024). Unraveling histamine intolerance: Exploring DAO quantity, elimination ratios, and cofactor influences. *Clinical Chemistry*, 70(Suppl. 1), hvae106.433. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae106.433>
- Shahid, M., Tripathi, T., Khardori, N., & Khan, R. A. (2010). Ein Überblick über die Histaminsynthese, -regulation und den Metabolismus sowie ihre klinischen Aspekte im biologischen System. In Khardori, N., Khan, R., & Tripathi, T. (Hrsg.), *Biomedizinische Aspekte von Histamin*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9349-3_1
- Shulpekova, Y. O., Netschajew, V. M., Popova, I. R., Deeva, T. A., Kopylov, A. T., Malsagova, K. A., Kaysheva, A. L., & Ivashkin, V. T. (2021). Nahrungsmittelunverträglichkeit: Die Rolle von Histamin. *Nährstoffe*, 13(9), 3207. <https://doi.org/10.3390/nu13093207>
- Tao, R., Fu, Z., & Xiao, L. (2019). Chronic Food Antigen-Specific IgG-Mediated Hypersensitivity Reaction as A Risk Factor for Adolescent Depressive Disorder. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 17(2), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.05.002>
- Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., Kirche, M. K., & Saluja, R. (2018). Die Rolle von Histamin und Histaminrezeptoren bei Mastzell-vermittelten Allergien und Entzündungen: Die Suche nach neuen therapeutischen Zielen. *Grenzen der Immunologie*, 9, 1873. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>
- Theoharides, T. C., & Konstantinidou, A. D. (2007). Corticotropin-releasing hormone and the blood–brain barrier. *Frontiers in Bioscience*, 12, 1615–1628. <https://doi.org/10.2741/2162>
- Theoharides, T. C., & Zhang, B. (2011). Neuro-inflammation, blood–brain barrier, seizures and autism. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 168. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-168>
- Thomas, S. D., Abdalla, S., Eissa, N., Akour, A., Jha, N. K., Ojha, S., & Sadek, B. (2024). Ausrichtung auf Mikroglia bei Neuroinflammationen: H3-Rezeptor-Antagonisten als

- neuartiger therapeutischer Ansatz für die Alzheimer-Krankheit, die Parkinson-Krankheit und die Autismus-Spektrum-Störung. *Pharmazeutika*, 17(7), Art. 831. <https://doi.org/10.3390/ph17070831>
- Tropmann, K. (2023). *A Step Forward to Unravel Open Histamine H2 Receptor Questions: Synthesis and Biological Evaluation of Novel H2R Ligands Including Radio- and Fluorescence-Labeled Pharmacological Tools (Dissertation)*. Universität Regensburg. <https://doi:10.5283/epub.46091>
- Weidenhiller, M., Layritz, C., Hagel, A. F., Kuefner, M., Zopf, Y., & Raithel, M. (2012). Histaminintoleranz-Syndrom (HIS): Vielfalt der Mechanismen von physiologischer, pathophysiologischer und toxischer Wirkung und deren Unterscheidung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 50(12), 1302–1309. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325487>
- Witkin, J., Knutson, D., Rodriguez, G., & Shi, S. (2018). Rapid-acting antidepressants. *Current Pharmaceutical Design*, 24. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
- World Health Organization (2020). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th rev.)*. WHO. <https://icd.who.int>
- Wick-Urban, B. (2014). *Hoch effektiv gegen Entzündungen: Interleukin-Antagonisten*. Pharmazeutische Zeitung.
- Zhang, W., Zhang, X., Qu, C., Zhou, X., & Zhang, S. (2020). Histamine induces microglia activation and the release of proinflammatory mediators in rat brain via H1R or H4R. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(280–291). <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09887-6>
- Zheng, Y., & Chen, Z. (2021). Targeting histamine and histamine receptors for the precise regulation of feeding. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 59, 355–387. https://doi.org/10.1007/7854_2021_258

Anhang A: PRISMA-Flussdiagramm



Anhang B: Vergleichende Übersicht der ausgewählten Studien (eigene Darstellung)

Autor(en), Jahr	Forschungsfrage	Studien- design	Stichprobe	Methodik	Ergebnisse	Schlussfolgerung	Vergleichs- faktoren	Relevanz für HIT
1 Berger et al. (2022)	Wie beeinflusst Histamin die Serotonin-Modulation im Gehirn?	Experimentelle In-vivo-Analyse	Männliche und weibliche Mäuse	Elektrochemische Echtzeitmessung der Histamin-freisetzung, pharmakologische Manipulation der Histamin-regulation und Analyse der Serotonin-Modulation	Geschlechts-spezifische Unterschiede in der Histaminfreisetzung und deren Einfluss auf die Serotonin-Modulation im Gehirn	Bedeutung von Histamin für Neuromodulation und Therapieansätze	Geschlechts-spezifische Regulation, Pharmakologische Manipulation	Hohe Relevanz für Histamin-gezielte Therapeutika
2 Flik et al. (2015)	Untersuchung der Rolle von Histamin bei der Regulation von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin sowie mögliche Implikationen für Depressionen	Experimentelle Tierstudie	Keine menschlichen Teilnehmenden, Untersuchung an Tieren	In-vivo-Mikrodialyse zur Messung der Neurotransmitter-freisetzung & Elektrophysiologie zur Analyse der neuronalen Feuerrate	Histamin erhöht die Feuerrate von Dopamin-Neuronen und verstärkt die Signalübertragung von 5-HT, NE und DA.	Histamin spielt eine zentrale Rolle in der Monoamin-Übertragung, H3R-Antagonisten könnten therapeutisch relevant für Depressionen sein.	Untersuchung der Neurotransmitter-balance, Zusammenhang mit Depression und therapeutischen Möglichkeiten	Indirekte Relevanz: Histamin-mechanismen könnten auch bei HIT relevant sein.
3 Hersey et al. (2022)	Kann ein DAO-Mangel zur SSRI-Resistenz beitragen?	Klinische Studie	112 Patient:innen mit behandlungs-resistenter Depression	DAO- und Serotonin-Messung, Korrelation mit SSRI-Wirksamkeit	Patient:innen mit einem niedrigen DAO hatten höhere HIT-Symptome und eine geringere SSRI-Ansprechrare.	DAO könnte ein Einflussfaktor bei SSRI-Resistenz sein; möglicher Mechanismus über Histamin-Serotonin-Wechselwirkung.	DAO-Mangel als Einflussfaktor auf SSRI-Resistenz	Direkte Relevanz: Zusammenhang zwischen DAO-Mangel, HIT und Psyche untersucht
4 Izquierdo-Casas et al. (2018)	Gibt es einen Zusammenhang zwischen der DAO-Aktivität und neurologischen/psychischen Symptomen?	Beobachtungs-studie	Patienten mit Migräne	Bluttests zur DAO-Messung	Niedrige DAO-Aktivität könnte mit neurologischen Symptomen korrelieren.	DAO könnte eine Rolle bei psychischen Erkrankungen spielen.	Vergleich zwischen Patient:innen mit niedriger und normaler DAO-Aktivität	Indirekte Relevanz: DAO-Aktivität als möglicher Faktor für HIT und psychische Symptome
5	Kann der H2-Rezeptor-	Doppelblind, placebo-	30 Teilnehmende mit Schizophrenie	100 mg Famotidin zweimal täglich	Famotidin führte zu Verbesserungen in	Der H2R-Antagonismus	Vergleich mit früheren offenen	Indirekte Relevanz:

Meskanen et al. (2013)	Antagonismus durch Famotidin die Symptome der behandlungs-resistenten Schizophrenie verbessern?	kontrolliert, randomisiert	(Famotidin-Gruppe: n = 16, Placebogruppe: n = 14)	über vier Wochen, wöchentliche Bewertung mit SANS, PANSS, CGI; Mann-Whitney-U-Test, Mixed Models, Monte-Carlo-Stimulationen	PANSS & CGI, SANS zeigte keine signifikante Veränderung.	könnte eine neue therapeutische Option für Schizophrenie darstellen.	Studien und Fallberichten zur Wirkung von H2-Antagonisten auf Negativsymptome	Untersuchung von Histaminrezeptor-Antagonismus, mögliche Verbindung zu HIT und Histaminstoffwechsel
6 Munari et al. (2015)	Ist das Gehirn-Histamin-System notwendig für die Wirkung von SSRIs?	Experimentelle pharmakologische Studie	Mäuse (Wildtyp und histamindefiziente HDC -/- Mäuse)	Verhaltenstests TST, In vivo Mikro-Dialyse, Western Blot-Analyse	SSRIs (Citalopram, Paroxetin) zeigten keine antidepressive Wirkung bei histamindefizienten Mäusen, obwohl ihr serotonerges System funktional war. Histamin beeinflusst die CREB-Phosphorylierung und serotonerge Aktivität.	Die Wirkung von SSRIs erfordert ein intaktes Gehirn-Histamin-System. Histamin könnte eine Schlüsselrolle in der antidepressiven Wirkung von SSRIs spielen.	Vergleich zwischen Wildtyp- und histamindefizienten Mäusen hinsichtlich SSRI-Wirkung und Neurotransmitteraktivität	Indirekte Relevanz: Untersuchung von Histaminmechanismen, mögliche Verbindung zur HIT und Neurotransmitterbalance
7 Nosková et al. (2022)	Gibt es eine erhöhte Prävalenz von HIT bei Patienten mit Angststörungen?	Beobachtende Querschnittsstudie	Angstpatient:innen	Fragebogen zur HIT, Serum-DAO-Test, genetische Analyse	Höhere Prävalenz von HIT bei Angstpatient:innen als in der Allgemeinbevölkerung Die DAO-Gruppe zeigte eine Verbesserung der PCS-Scores sowie geringere Werte bei Fatigue, Angst, Depression und Schmerzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.	HIT könnte ein biologischer Faktor für Angstsymptome sein.	Vergleich mit Allgemeinbevölkerung hinsichtlich HIT-Rate	Direkte Relevanz: Untersuchung der Prävalenz von HIT bei Angstpatient:innen
8 Okutan et al. (2023b)	Kann die Supplementierung mit DAO-Enzym bei Frauen mit Fibromyalgie deren Symptome verbessern?	Doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie	Hundert Frauen mit Fibromyalgie (Alter: 33-61 Jahre)	Achtwöchige DAO-Supplementierung, Vergleich mit Kontrollgruppe, Anwendung von FIQ und PCS zur Bewertung von Symptomen	Die DAO-Gruppe zeigte eine Verbesserung der PCS-Scores sowie geringere Werte bei Fatigue, Angst, Depression und Schmerzen im Vergleich zur Kontrollgruppe.	DAO-Supplementierung könnte eine vielversprechende ergänzende Behandlung für Fibromyalgie sein, insbesondere bei Histaminüberschuss.	Vergleich mit Placebogruppe, Einfluss von Analgetika, Antidepressiva und Anxiolytika auf die Ergebnisse	Indirekte Relevanz: DAO-Supplementierung bei Histaminüberschuss könnte auch für HIT irrelevant sein.
9 Peacock et al. (2017)	Wie beeinflussen biogene Amine, wie Histamin,	Retrospektive Analyse,	1399 depressive Patient:innen,	Urinanalyse von Neurotransmittern und	Dysregulation von Histamin und	Histamin könnte über Wechselwirkungen	Histamin-Dopamin-	Indirekte Relevanz: Biogene Amine,

	depressive Symptome?	Biochemischer Marker	gesunde Kontrollpersonen	Katecholaminen, Speicheltests für Hormone, Immunzytokinanalyse im Blut	anderen Biomarkern bei Depression	mit anderen Neurotransmittern zur Depressionentwicklung beitragen.	Serotonin-Verknüpfung	wie Histamin, könnten auch bei HIT einen Einfluss haben.
10 Schnedl et al. (2019)	Welche Symptome und Symptomkombinationen treten bei HIT auf?	Retrospektive Analyse	133 Patient:innen mit HIT (DAO-Wert <10 U/ml)	Krankenaktenauswertung, standardisierter Fragebogen, statistische Analyse	Große Variabilität der Symptome, häufigste Beschwerden: Blähungen, Völlegefühl, Durchfall, Bauchschmerzen	HIT-Symptome sind unspezifisch, Diagnose schwierig, klinische Identifikation durch genauere Symptommuster möglich	Vergleich der Kombinationen von gastrointestinalen, kardiovaskulären, respiratorischen und dermatologischen Beschwerden	Direkte Relevanz: detaillierte Untersuchung der Symptomvielfalt und diagnostischen Herausforderungen bei HIT
11 Tao et al. (2019)	Können hohe Serum-Histaminspiegel ein Risikofaktor für depressive Störungen sein?	Querschnittsstudie	184 Jugendliche mit MDD, 184 gesunde Kontrollpersonen	Messung von Histamin, IgE, DAO, Entzündungsmarkern, IgG-vermittelter Nahrungsmittelreaktion	Patient:innen mit Depression hatten signifikant höhere Histaminwerte als Kontrollen.	Chronisch erhöhte Histaminspiegel könnten zur Pathogenese der Depression beitragen.	Vergleich zwischen depressiven und gesunden Jugendlichen hinsichtlich Histaminspiegel	Indirekte Relevanz: Erhöhte Histaminwerte können auch bei HIT relevant sein.