Histaminintoleranz: Fakt oder Fiktion?

Klinisch ist sie eine Realität, die objektive Diagnostik ist aber noch schwierig

Brunello Wüthrich

Bei der Histaminintoleranz handelt es sich um ein Krankheitsbild, das fallweise durch Hauterytheme, Juckreiz und Quaddelbildung, Übelkeit bis hin zu Erbrechen, Durchfall, Magenkrämpfe, Herzrasen, Schwindel, Rhinorrhö, Asthma und migräneartige Kopfschmerzen charakterisiert ist. Die Symptome entstehen infolge einer erhöhten Belastung durch Histamin und andere biogene Amine. Diese Belastung beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen Histamin und dem Enzym, das es abbauen soll, der Diaminooxidase (DAO). Das Ungleichgewicht kann durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden. Die Diagnostik besteht in erster Linie aus der Anamnese (Besserung der Symptomatik nach histaminarmer Kost). Therapeutisch kommen vor allem eine Eliminationsdiät (inklusive Alkohol), die Vermeidung der verschiedenen Kofaktoren, die Gabe von Antihistaminika und die DAO-Substitution mit einem entsprechenden Enzympräparat infrage.

Prof. Dr. med. Brunello Wüthrich

Gemäss den Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) und der World Allergy Organisation (WAO) spricht man von einer Nahrungsmittelhypersensitivität, wenn beim Betroffenen nach Einnahme eines definierten Nahrungsmittels, das von Gesunden problemlos toleriert wird, objektive und reproduzierbare Überempfindlichkeitssymptome auftreten. Man unterscheidet ferner eine Nahrungsmittelallergie (eine immunologisch bedingte Hypersensitivität auf Nahrungsmittel, die zu klinischen Symptomen führt) und eine Nahrungsmittelintoleranz (eine nicht immunologisch bedingte Nahrungsmittelhypersensitivität).

Die Nahrungsmittelintoleranzen werden pathogenetisch in enzymatische (z.B. Laktoseintoleranz), pharmakologische (z.B. auf biogene Amine) und unbekannte intoleranzerzeugende Mechanismen (z.B. auf gewisse Nahrungsmittelzusätze, wie Benzoesäure oder Sulfite) eingeteilt (*Abbildung 1*).

Biogene Amine

Biogene Amine, wie zum Beispiel Tyramin (4-Hydroxy-phenylethylamin), Phenylethylamin (2-Phenyl-1-aminoethan), Serotonin, Putrescin (1,4-Diaminobutan), Cadaverin (1,5-Diaminopentan) und andere sind natürliche Stoffwechselprodukte in menschlichen, pflanzlichen und tierischen Zellen (*Tabelle*). Sie wirken beispielsweise als Hormone, Aroma- und Geschmacksstoffe sowie als Verderbnisindikatoren. Durch mikrobiell bedingten Verderb von Lebensmitteln (Fisch, Fleisch und Wurst) sowie durch mikrobiell hergestellte Lebensmittel (Käse, Wein, Sauerkraut, Salami usw.) können hohe Konzentrationen biogener Amine entstehen.

Auch Histamin gehört zu den biogenen Aminen. Histamin wird einerseits vom Körper selbst produziert und in den Mastzellen (Haut) sowie den basophilen Granulozyten (Blut) gespeichert. Eine Freisetzung aus diesem Speicher kann durch verschiedene endogene und exogene, immunologische (IgE-bedingte) und pharmakologische Faktoren erfolgen. Histamin löst bekanntlich die Frühsymptomatik der Soforttyp-Allergie mit Juckreiz, Urtikaria, Rhinitis, Asthma, Erbrechen, Durchfall, Tachykardie und Schock aus. Histamin wird auch in hohen Konzentrationen in verdorbenen Fischen bei der sogenannten Skombroidvergiftung («Fischvergiftung») nachgewiesen, bei der es nach Genuss verdorbenen Fisches zu den typischen Erscheinungen einer «Histaminvergiftung» kommt. Aber auch normalerweise kommt Histamin in gewissen Nahrungsmitteln vor, die (zu) lang gelagert oder gereift sind, wie Hartkäse, Sauerkraut, Salami, Rotwein oder Sekt. Andere Nahrungsmittel wie zum Beispiel Schokolade, Erdbeeren, Zitrusfrüchte, Tomaten oder Krebstiere, neben gewissen Medikamenten (Röntgenkontrastmittel, Morphin, Kodein, Acetylsalicylsäure u.a.; sogenannte unspezifische Histaminliberatoren) können im Körper aus Mastzellen beziehungsweise Blutbasophilen das Histamin freisetzen.

Pharmakologische Intoleranz auf biogene Amine inklusive Histaminintoleranz: Gibt es sie überhaupt?

Die Histaminintoleranz umfasst ein breites Spektrum allergieähnlicher Symptome, deshalb wird sie auch als «Pseudoallergie» bezeichnet. Je nach persönlicher Verfassung treten die folgenden Beschwerden auf: Juckreiz, Erytheme,

Tabelle: Biogene Amine in Nahrungsmitteln (Auswahl)

Tyramin und Phenylethylamin	
Käse, Schokolade, Rotwein, Wurst, Hering, Sardellen, Leber, Sauerkraut, Himbeeren, Avocado, Bohnen	
Serotonin	
Bananen, Ananas, Walnüsse, Tomaten, Pflaumen, Avocado	
Putrescin, Cadaverin, Spermidin, Spermin	
fermentierte Produkte und (schwere) Rotweine	
Histamin*	
Fleisch:	Wurstwaren, gepökelte Waren
Fisch:	Thunfisch, Makrele, Sardinen, Sardellen (besonders als Konserve und Räucherfisch), Hering
Krustentiere:	Krebs, Scampi, Hummer usw.
Käse:	alle überalterten Käse, Cheddar, Emmentaler, Gruyère, Parmesan, Sbrinz, Tilsiter, Provolone
Gemüse:	Sauerkraut, Spinat, Tomaten, Auberginen
Pilze:	Steinpilze, Morcheln
Früchte:	Erdbeeren, Zitrusfrüchte
Getränke:	Rotwein, Weisswein, Bier, Trockenhefe

* Die Schwankungsbreite des Histamingehalts in Nahrungsmitteln ist sehr hoch (Wein/Käse: 0,4–250 mg Histamin pro 100 g) und abhängig von Frische, Reife und Sorte des Nahrungsmittels.

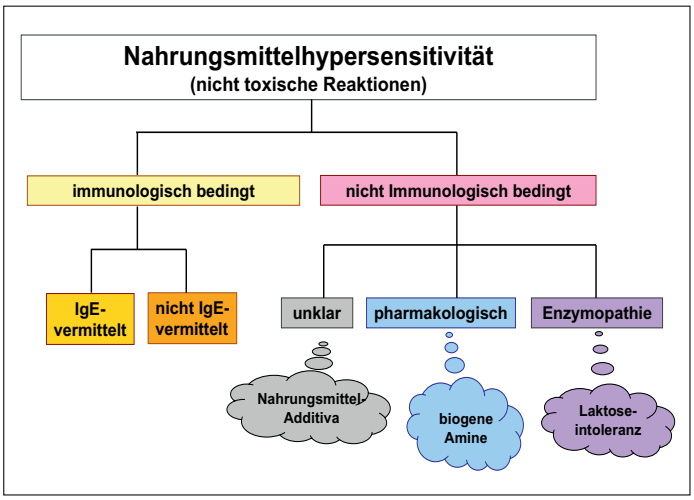

Abbildung 1: Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel, basierend auf pathogenetischen Mechanismen, gemäss den Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) und der World Allergy Organisation (WAO).

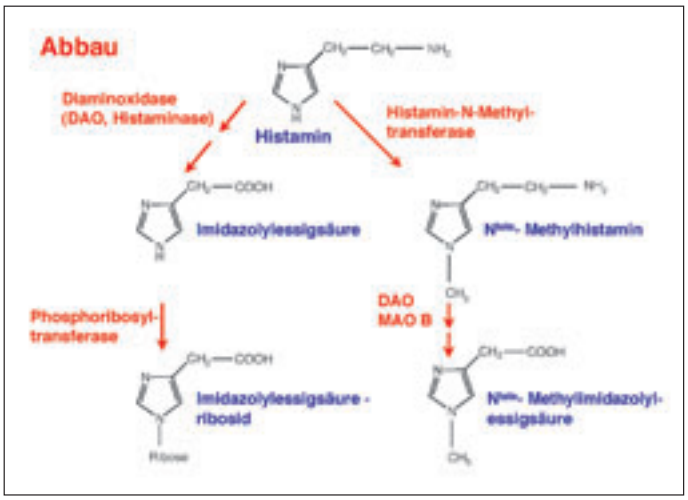

Abbildung 2: Abbaumechanismen von Histamin

Urtikaria, Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma, Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall, Übelkeit, Tachykardie, Schwindelgefühle und Kopfschmerzen (migräneartig). Dementsprechend

> **„Die Histaminintoleranz umfasst ein breites Spektrum allergieähnlicher Symptome."**

wird Patienten mit Verdacht auf Histaminintoleranz eine Diät arm an Histamin, biogenen Aminen und Histaminliberatoren verschrieben. Die Autoren einer Übersichtsarbeit auf der Grundlage einer Medline-Recherche nach Artikeln in englischer Sprache, erschienen zwischen Januar 1966 und August 2001 in Peer-reviewed-Zeitschriften, kommen allerdings zu folgender Schlussfolgerung: «The current scientific literature shows no relation between the oral ingestion of biogenic amines and food intolerance reactions ... there is therefore no scientific basis for dietary recommendations concerning biogenic amines in such patients.» (1). Die Autoren analysierten 13 Studien, bei welchen bei Gesunden und bei Patienten mit Verdacht auf Intoleranz gegenüber biogenen Aminen orale Provokationstests mit Histamin, Tyramin und/oder Phenylethylamin durchführt wurden. 5 Studien zeigten positive, 8 Studien negative Resultate. Allerdings wurden 3 Studien mit positiven Tests aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da sie nicht den strengen wissenschaftlichen Kriterien entsprachen, und 6 Studien waren nicht verwertbar. Die 4 schlüssigen Studien berichteten über negative Ergebnisse. In 1 Studie wurde keine Korrelation zwischen dem Gehalt an biogenen Aminen in Rotwein und einer Weinintoleranz festgestellt. 2 weitere Studien fanden keinen Effekt von Tyramin auf die Migräne und die 4. Studie fand keine Beziehung zwischen der Menge an Phenylethylamin in der Schokolade und der Auslösung von Migräneattacken bei Patienten mit Migräne.

Im Gegensatz zu dieser negativen Beurteilung ist die Histaminintoleranz im deutschen Schrifttum gut etabliert, und die tägliche Praxis zeigt, dass dieses Syndrom eine klinische Realität darstellt (2, 3). Wie ist eine solche Diskrepanz zu erklären? Wie wir unten sehen werden, ist dies auf die Tatsache zurückzuführen, dass die wissenschaftliche Diagnostik noch nicht genügend etabliert ist.

Diaminooxidase-(DAO-)Mangel: die Ursache der Histaminintoleranz

Histamin entsteht durch Decarboxylierung aus der Aminosäure Histidin. Der Abbau von endogen freigesetztem und exogenem, mit der Nahrung aufgenommenem Histamin erfolgt durch die Enzyme Diaminooxidase (DAO) und N-Methyltransferase (*Abbildung 2*). Die Letztere ist vor allem in der Leber anzutreffen. DAO wird in der Dünndarmschleimhaut kontinuierlich produziert und ins Darmlumen ausgeschieden. Das terminale Ileum hat die höchste DAO-Aktivität (4). Daneben findet man DAO noch in der Leber, im Nierenparenchym und in den Mastzellen.

Während der Schwangerschaft wird ab dem zweiten Trimenon zum Schutz des Ungeborenen von der Plazenta DAO im Übermass (100- bis 300-Faches des Normalwerts) produziert, um eine durch Histamin verursachte Kontraktion des Uterus nach Genuss histaminreicher Speisen zu verhindern. Aus diesem Grund wurde bei vielen allergischen Schwangeren beobachtet, dass sich ab dem dritten Schwangerschaftsmonat allergische Erkrankungen wie Heuschnupfen, Asthma und Neurodermitis verbessern oder gar verschwinden, nach der Geburt aber wieder auftreten.

Es wurde bioptisch nachgewiesen, dass Patienten mit einer Nahrungsmittelintoleranz eine signifikant tiefere Darmmukosa-DAO-Aktivität* aufweisen als gesunde Kontrollpersonen (49,7 ± 41,3; n = 85 versus 93,4 ± 56; n = 76; $p < 0{,}0001$) (5). Das Schwein als Allesfresser hat eine sehr hohe DAO-Aktivität im Darmtrakt und in der Niere. Dass DAO tatsächlich einen Schutz gegen eine Histaminvergiftung ausübt, wurde mit einem Experiment am Schwein untersucht. Schweinen wurden 65 mg Histamin p.o. appliziert, bei einem Schwein wurde DAO im Darm inhibiert. Bei diesem Schwein erfolgte der Exitus als Folge des Histaminschocks (6). Experimentell wurde ferner nachgewiesen, dass Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an biogenen Aminen eine Hemmung der DAO im Darm auslösen können und dass auch hohe Konzentrationen von biogenen Aminen die Aktivität der DAO hemmen (6). DAO baut deshalb nicht nur Histamin ab, sondern auch die meisten biogenen Amine. Problematisch ist hierbei, dass diese biogenen Amine beim Abbau dem Histamin vorgezogen werden.

Das Enzym DAO besteht aus zwei identischen Untereinheiten, welche Kupferionen enthal-

* Die DAO-Aktivität wurde in homogenisiertem Darmmukosa-Biopsiematerial mithilfe eines Radioassays gemessen in cpm/h x mg Homogenat (wet weight).

ten. Soweit untersucht, haben die Enzyme alle die gleiche Substratcharakteristik. Die DAO-Aktivität im Serum soll in einem direkten Zusammenhang mit der Aktivität im Darm stehen (6).

Pathogenese der Histaminintoleranz

Normalerweise führt die Histamindioxidase (DAO) zu einem raschen Histaminabbau. Es gibt aber Personen mit einer verringerten Histamintoleranz, vorwiegend durch eine verringerte DAO-Aktivität. Bei etwa 1 Prozent der Bevölkerung findet sich eine Histaminintoleranz, bei Frauen häufiger als bei Männern (2). Ein DAO-Defizit kann angeboren sein. Wesentlich häufiger ist es erworben und meist temporär, beispielsweise als Folge einer Entzündung der Darmschleimhaut (auch vermehrte Resorption). Manche Medikamente hemmen den Histaminabbau, zum Beispiel MAO-Hemmer, Aminophyllin, Imipramin, INH, Metimazol, Pancuronium und Verapamil. Nicht zu unterschätzen ist die Rolle von Alkohol: Äthylalkohol reduziert die DAO-Aktivität, ist ein Trigger für die Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen und beansprucht das Enzym Acetaldehyddehydrogenase in der Leber. Bei Mangel an Acetaldehyddehydrogenase kommt es bekanntlich zu metabolisch bedingten Flushreaktionen.

Neben den oben genannten sind in der Regel weitere Faktoren für das Manifestwerden einer Histaminintoleranz notwendig, so übermässige Zufuhr von Histamin mit der Nahrung, die gesteigerte Bildung von Histamin im Darm (z.B. durch Entzündung, Blutung oder Bakterien), die unspezifische Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und Basophilen durch bestimmte Lebensmittel oder Medikamente (Histaminliberatoren sind z.B. Erdbeeren, Zitrusfrüchte, Bananen, Stress, Angst), eine vermehrte «releasibility» von Histamin bei Atopikern mit Neurodermitis oder bei Patienten mit Urticaria factitia und der zusätzliche Verzehr weiterer biogener Amine, wie die in Käse und Rotwein vorhandenen Putrescin und Tyramin, die das DAO im Darm blockieren können. Diese Situation findet man typischerweise bei «la grande bouffe» am Buffet.

Diagnose der Histaminintoleranz

Bezüglich Diagnostik einer Histaminintoleranz gibt es keine etablierte Testmethode. Wichtig ist zunächst, daran zu denken, dass eine solche vorliegen könnte. Eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie oder andere pathologische Situationen (Darmerkrankungen, Urticaria factitia usw.) müssen ausgeschlossen werden. Ein ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch bezüglich Symptomatik und Umständen beziehungsweise Zusammenhang derselben mit der Einnahme gewisser Nahrungsmittel und Getränke steht an erster Stelle jeder Diagnostik.

Eine Eliminationsdiät ist oft die Methode der Wahl. Dabei wird der Patient auf eine histaminarme Kost gesetzt, die er rund vier Wochen einhalten muss (*Tabelle 1*). Bei einer vorhandenen Histaminintoleranz erfolgt eine relativ rasche Symptombesserung, bei (massiver) Reexposition ein Rezidiv. Eine doppelblinde, plazebokontrollierte, orale Provokation mit Histaminlösungen, histaminreichen Weinen oder mit einer mit Histamin angereicherten Testmahlzeit nach vorheriger histaminarmer Kost kann unter klinischen Bedingungen erfolgen, entspricht jedoch nicht immer der täglichen Situation und kann somit auch falschnegativ ausfallen.

Der Stellenwert einer DAO-Aktivitäts-Bestimmung im Serum und einer Plasma-Histamin-Bestimmung wird kontrovers beurteilt, verschiedene Laboratorien geben verschiedene Normwerte an (7–9). Frisch abgenommene Proben (EDTA-Plasma oder Serum) müssen unmittelbar nach der Blutabnahme zentrifugiert und gekühlt aufbewahrt werden. Lipämische Proben können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. In einer Studie an der Allergiestation des Universitätsspitals Zürich konnten keine Unterschiede bezüglich der DAO-Konzentration im Serum zwischen einer Gruppe von 20 gesunden Kontrollen und 61 Patienten mit klinischem Verdacht auf Histaminintoleranz (HIT), davon 26 mit schwerer HIT und 35 mit mässiger HIT, festgestellt werden (9). Demnach bietet die Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis keine Hilfestellung für die Diagnose einer HIT, auch wenn in der Anamnese allergieähnliche Symptome nach Aufnahme von histaminreichen Nahrungsmitteln gefunden wurden.

> **“Zur Diagnostik einer Histaminintoleranz gibt es keine etablierte Testmethode. Eine Eliminationsdiät ist oft die Methode der Wahl.”**

Therapie der Histaminintoleranz

Wird eine Histaminintoleranz angenommen, sollten Alkohol, histaminreiche Nahrungsmittel und solche, die Histamin unspezifisch freisetzen können, gemieden werden, ebenfalls die oben erwähnten Medikamente. Darüber hinaus können Antihistaminika in höherer Dosierung zur Unterstützung oder für den akuten Fall gegeben werden. Seit einiger Zeit ist in Deutschland und Österreich ein DAO-haltiges Präparat erhältlich (Daosin), das dem Körper zusätzliche Diaminooxidase zuführt. Das Präparat wird nicht von den Krankenkassen übernommen. Die Einnahme des Enzyms bedeutet aber nicht das Aussetzen der Diät. Es sollte vorwiegend prophylaktisch (2 Kapseln eine halbe Stunde vor der Mahlzeit) beim Auswärtsessen oder probeweise therapeutisch (zusammen mit einem Antihistaminikum) in der Dosierung von 3 × 1 eine Kapsel täglich eingenommen werden. Meine Praxiserfahrungen sind zum Teil sehr positiv, auch wenn die relativ hohen Kosten des Präparats für einzelne Patienten ein Hindernis für eine länger dauernde Substitution darstellen. ◆

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Brunello Wüthrich
Facharzt FMH für Allergologie,
klinische Immunologie und Dermatologie
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstrasse 20
8125 Zollikerberg
E-Mail: brunello.wuethrich@spitalzollikerberg.ch
und bs.wuethrich@bluewin.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Jansen S.C. et al.: Intolerance to dietary biogenic amines: a review. Annals Allergy, Asthma and Immunology 2003; 91: 233.

2. Jarisch R. (Hrsg). Histamin-Intoleranz – Histamin und Seekrankheit. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme, Stuttgart – New York 2004.

3. Nespethal K.: Histaminintoleranz. Unverträglichkeit mit vielen Gesichtern. UGB-Forum 2007; 4: 166. (www.ugb.de/histamin).

4. Bieganski T., Kusche J., Lorenz W.: Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. Bioch Biophys Acta 1983; 756 (2): 156.

5. Raithel M., Ulrich P., Keymling J., Hanh E.G.: Analysis and topographical distribution of gut diamino oxidase activity in patients with food allergy. Inflammation Research Suppl 1999; 48: S75.

6. www.sciotec.com/download/dhit_d_08.PDF

7. Maintz L., Bieber T., Novak N.: Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. Konsequenzen für die Praxis. Dtsch Arztebl 2006; 103 (51–52): A3477.

8. Pfisterer M., Mayer I.: Histaminintoleranz – aktueller Stand der Technik von Diagnose und Therapie. EHK 2008; 57: 110.

9. Töndury B., Wüthrich B., Schmid-Grendelmeier P., Seifert B., Ballmer-Weber B.K.: Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die Bestimmung der Diaminooxidase-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis? Allergologie 2008; 31: 350.