

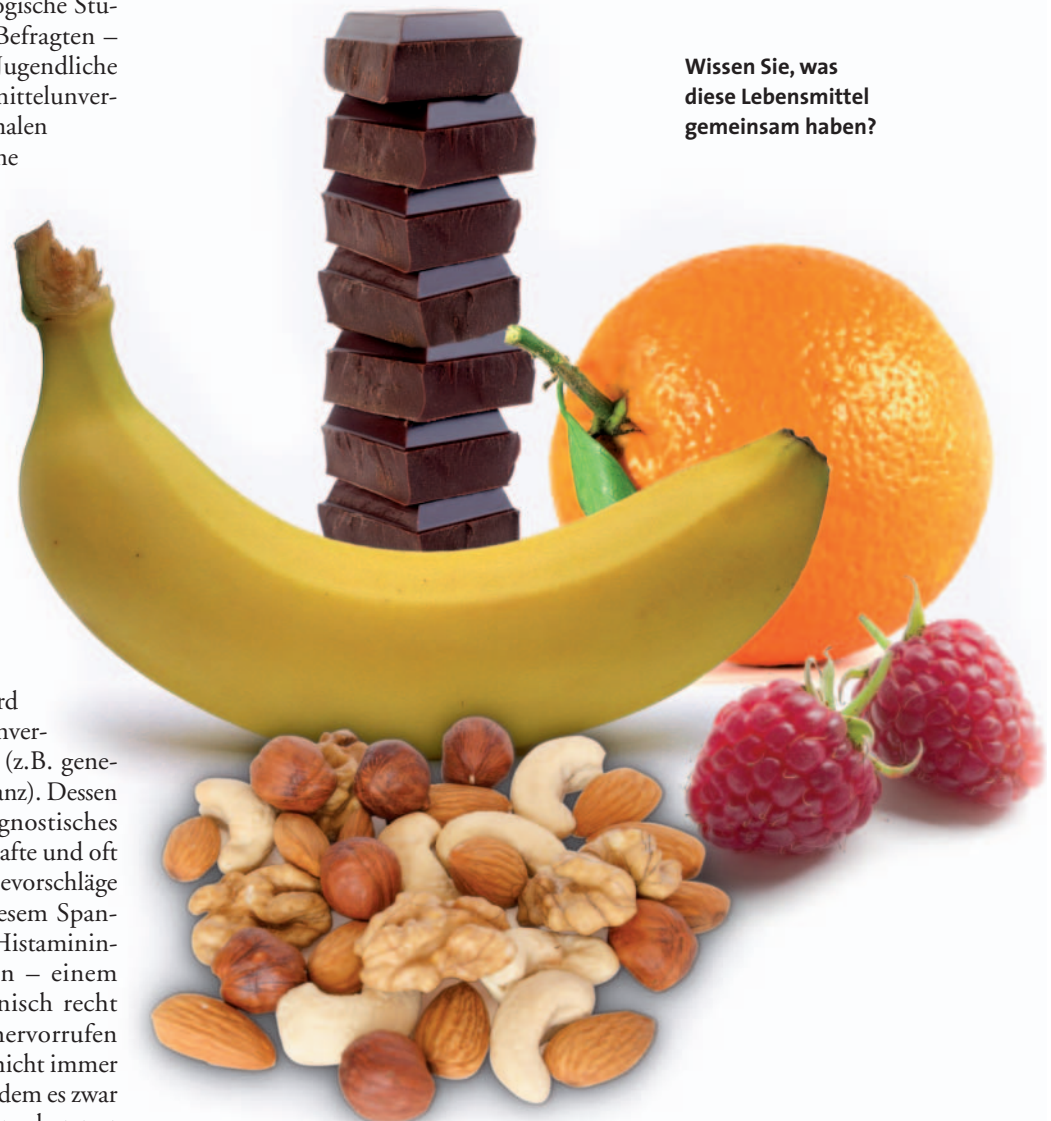
## Histaminintoleranz

# Facetten eines Enzymmangels

ALMUTHE HAUER

Eine Histaminintoleranz kann sich vielgestaltig und klinisch durchaus dramatisch präsentieren. Bisher sind die präzise Anamnese unter Berücksichtigung der Leitsymptome und der potenziell betroffenen Organsysteme sowie die eindeutige zeitliche Beziehung zur Aufnahme von histaminhaltigen Nahrungsmitteln oder Histaminliberatoren wesentliche Anhaltspunkte für die Diagnose.

Vor wenigen Jahren ergab eine deutsche epidemiologische Studie, dass 35% der Befragten – darunter viele Kinder und Jugendliche – glaubten, eine Nahrungsmittelunverträglichkeit mit gastrointestinalen Leitsymptomen zu haben. Eine Nahrungsmittelallergie vom Soforttyp wurde aber nur in knapp 3% mittels doppelblind-placebokontrollierter Nahrungsmittelbelastung nachgewiesen. Diese Diskrepanz zwischen subjektiven Beschwerden und eindeutiger Diagnose beobachten wir zunehmend im Kontext von Nahrungsmittelunverträglichkeiten: Einerseits werden diagnostisch gut umschriebene Entitäten neu erfasst (z.B. eosinophile Ösophagitis), andererseits wird die klinische Relevanz von Unverträglichkeiten überbewertet (z.B. genetisch bedingte Laktoseintoleranz). Dessen ungeachtet besteht ein diagnostisches Vakuum, sodass auf zweifelhafte und oft unnötige Tests und Therapievorschlüsse zurückgegriffen wird. In diesem Spannungsfeld ist die Frage der Histaminintoleranz (HIT) anzusiedeln – einem Phänomen, das sicher klinisch recht ausgeprägte Beschwerden hervorrufen kann, dessen Diagnose aber nicht immer eindeutig möglich ist und zu dem es zwar reichlich populäre Literatur, aber nur wenige seriöse Arbeiten gibt.



Wissen Sie, was diese Lebensmittel gemeinsam haben?

Pathomechanismen der Histaminintoleranz		
Gesteigerte Histaminverfügbarkeit	Empfindlichere Histaminrezeptoren	Gestörter enzymatischer Histaminabbau
<b>Endogen</b> — Gesteigerte Synthese (Mastozytose, Nahrungsmittel-Allergien) — Gesteigerte Aufnahme aufgrund erhöhter Permeabilität der Darmschleimhaut	Genetisch bedingt	Genetisch bedingt — Bzgl. Diaminoxidase — Bzgl. Histamin-N-Methyltransferase
<b>Exogen</b> — Erhöhte Histidinzufuhr — Erhöhte Histaminzufuhr (histaminhaltige Nahrungsmittel)	Erworben — Bei Infektionen — Bei Inflammation (chronisch entzündliche Darm-erkrankungen)	Erworben — Bzgl. Diaminoxidase — Bzgl. Histamin-N-Methyltransferase

Tabelle 1

### Histaminintoleranz – Definition und Epidemiologie

Die HIT ist eine nicht immunvermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeit und basiert auf dem pharmakologischen Effekt des Histamins, wobei auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet wurde. Prinzipiell besteht bei der HIT ein Ungleichgewicht zwischen anfallendem Histamin und Histaminabbau, das jeweils mehrere Ursachen haben kann (Tabelle 1). Einige Autoren gehen davon aus, dass ca. 1% der Bevölkerung an einer HIT leidet, aber präzise epidemiologische Daten, vor allem für Kinder und Jugendliche, fehlen bisher.

### Histamin – Struktur und Wirkung

Histamin ist ein biogenes Amin, das durch die Dekarboxylierung der Aminosäure Histidin im mikrobiellen, pflanzlichen oder tierischen Stoffwechsel entsteht. Es ist in vielen Nahrungsmitteln enthalten und kann durch Fermentierung, aber auch während der Lagerung und beim Verfall produziert werden. Daher haben Nahrungsmittel, die einen Reifungsprozess durchmachen, bei dem Bakterien eine Rolle spielen, häufig einen hohen Histamingehalt (Tabelle 2).

Im Jahr 1932 wurde Histamin als chemischer Mediator allergischer Reaktionen identifiziert: Histamin wird unter anderem in Mastzellen und Basophilen, aber auch einigen Neuronen produziert und intrazellulär in Vesikeln gespeichert, aus denen es bei Stimulation sofort freigesetzt wird: Man unterscheidet eine IgE-abhängige Freisetzung mit Mastzelldegranulation (z. B. bei einer allergischen Sofortreaktion) und eine IgE-unabhängige Histaminfreisetzung, die durch zyklische Nukleotide reguliert wird. Zusätzlich gibt es Triggerfaktoren wie adrenerge Stimuli, chemische und physikalische Reize (z. B. Hypoxie) und sogenannte Histaminliberatoren (Tabelle 3).

Nahrungsmittel mit hohem und niedrigem Histamingehalt	
Niedriger Histamingehalt	Hoher Histamingehalt
Käse	
Edamer	Emmentaler
Tilsiter	Parmesan
Quark, Hüttenkäse	Camembert, Brie, Roquefort
Joghurt, Buttermilch, Kefir, Sauermilch	Rohmilchkäse
Junger Gouda	Reifer Gouda
	Schmelzkäse (meist aus Emmentaler)
Fleisch & Wurst	
Frisches und tiefgekühltes Fleisch	Salami
Gekochter Schinken	Mettwurst
Knackwurst	Rohschinken (z. B. Parmaschinken)
	Geräucherter Speck
Fisch und Fischprodukte	
Ganz frischer und tiefgekühlter Fisch	Geräucherter und mariniertes Fisch
Ganz frische und tiefgekühlte Meeresfrüchte	Marinierte Meeresfrüchte
	Konserven: Sardinen, Sardellen, Thunfisch
Essig	
Alle Essigsorten außer →	Balsamicoessig
	Essiggemüse (z. B. Essiggurken, Kraut, ...)
Gemüse	
Alle übrigen frischen und tiefgekühlten Gemüsesorten	Tomaten und Tomatenerzeugnisse
	Spinat
	Auberginen
	Avocado
	Sauerkraut

Tabelle 2

Der Histaminabbau ist über zwei Wege möglich: Extrazelluläres, über die Nahrung aufgenommenes Histamin wird vom Enzym Diaminoxidase (DAO) abgebaut, dessen Spiegel im Plasma bestimmt und daher diagnostisch genutzt werden kann. Intrazelluläres Histamin wird in der Leber durch die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) inaktiviert. Die DAO wird kontinuierlich in Enterozyten, in der Leber und in der Plazenta produziert, weshalb die Aufnahme auch großer Histaminmengen in der Regel kein Problem für den Organismus darstellt. Aas, also verdorbenes und daher sehr histaminhaltiges Fleisch, wird von Löwen problemlos vertragen, da sie genügend DAO produzieren. Beim Menschen steigt die plazentare DAO-Produktion im dritten Trimenon auf das 300-Fache, damit der histaminsensible Uterus bezüglich Frühgeburtsbestrebungen geschützt ist.

### Klinische Wirkungen

Histamin hat viele Funktionen und kann in verschiedenen Organsystemen wirken (Tabelle 4). Die Wirkungspalette reicht von der Vasodilatation bis zur Kontraktion glatter Muskelzellen und zur Stimulation nozizeptiver Nervenfasern und kann das Zentralnervensystem, aber auch die Haut oder den Gas-

### Histaminliberatoren\*

Tabelle 3

- Zitrusfrüchte (Orangen, Grapefruit)
- Erdbeeren
- Himbeeren
- Ananas
- Bananen
- Papaya
- Birnen
- Kiwi
- Nüsse (Walnüsse, Cashewnüsse)
- Schokolade und Kakao
- Hülsenfrüchte
- Weizenkeime

\*können im Körper unspezifisch Histamine freisetzen

trointestinaltrakt betreffen. Entsprechend vielgestaltig sind die klinischen Manifestationen, sodass migräneartiger Kopfschmerz, aber auch kolikartige Bauchschmerzen oder akute Diarrhö Symptome einer HIT sein können.

### Diagnostik

**Anamnese, Leitsymptome, Differenzialdiagnosen:** Wesentlich ist die Erfassung der Leitsymptome und der beteiligten Organsysteme in zeitlich nahem (maximal 24 Stunden betra-

gendem) Abstand zum Genuss eines histaminhaltigen Nahrungsmittels (bzw. Histaminliberators). Zudem muss erfragt werden, ob der Patient DAO-blockierende oder histaminfreisetzungsfördernde Medikamente genommen hat. Da die Allergie vom Soforttyp differenzialdiagnostisch bedeutsam ist, ist evtl. eine entsprechende In-vitro- (RIST/RAST) und In-vivo-Diagnostik (Hautprick) wichtig. Gastrointestinale Grunderkrankungen sollten ausgeschlossen werden (gastrointestinale Nahrungsmittelallergien, Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen). Wegweisend ist ein präzises Symptomtagebuch während einer vier Wochen dauernden histaminarmen Diät, da eine Symptombesserung in dieser Zeit diagnostisch wertvoll sein kann. Bisher gilt, dass eine HIT dann vermutet werden kann, wenn ursprünglich zumindest zwei unterschiedliche Symptome bestanden haben, die sich unter histaminarmer Diät deutlich besserten.

**Spezifische Labordiagnostik:** Bei einem Serum-DAO-Wert von unter 3 U/ml kann eine HIT vorliegen, bei Werten über 10 U/ml ist sie wenig wahrscheinlich. Zwar können auch der Histaminspiegel im Serum und der Methylhistaminwert im Harn bestimmt und mit dem DAO-Wert im Serum korreliert werden, aber die Relevanz der angeführten Tests ist bisher noch fraglich (Tabelle 5). Die Toleranzschwelle für Histamin variiert individuell sehr stark. Es wurde aber festgestellt, dass der nicht-toxische Schwellenwert für Histamin zwischen 100 mg und 225 mg Histamin/kg Körpergewicht beträgt, und auch, dass

### Histaminwirkungen und Symptomkorrelationen

Tabelle 4

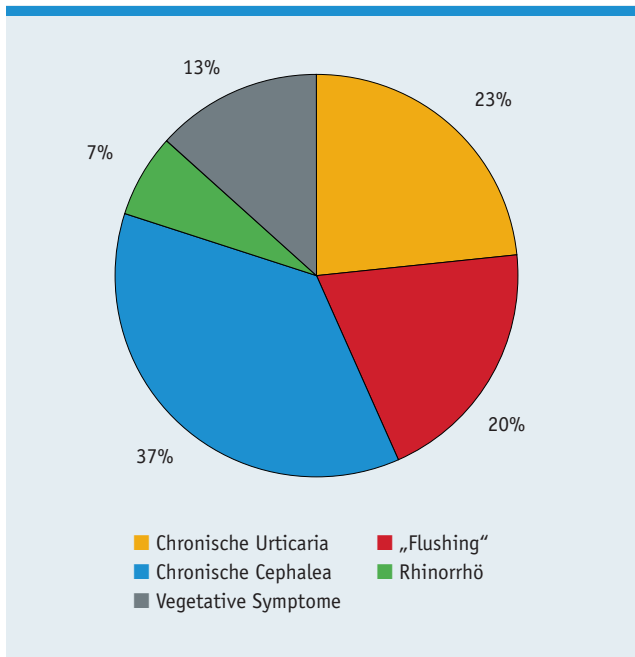
Histaminwirkung	Betroffene Organsysteme	Klinische Symptome
Vasodilatation	Zentrales Nervensystem	Migräneartige Cephaläe
Tachykardie/Arrhythmie	Kardiovaskuläres System	Herzrhythmusstörungen
Stimulation nozizeptiver Nervenfasern	Haut	Urtikaria
— Erhöhung endothelialer Permeabilität — Schleimsekretion	Respirationstrakt	Rhinorrhö
Sekretion von Magensäure	Gastrointestinaltrakt	— Abdominale Schmerzen — Meteorismus — Diarrhö
Kontraktion glatter Muskelzellen	Genitaltrakt	Frühgeburtsbestrebungen

### Mögliche Konstellationen der spezifischen Laborbefunde \*

Tabelle 5

DAO	Histamin (Serum)	Histamin (Harn)	Erklärung
Erniedrigt	Evtl. erhöht	Evtl. erhöht	— „Klassische“ Konstellation — Cave: gastrointestinale Erkrankung (DAO bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Mukosa erniedrigt!)
Normal	Erhöht	Evtl. erhöht	— Histaminüberladung — Rasche Histaminaufnahme
Normal	Normal	Normal	— Histaminrezeptorüberempfindlichkeit

\*Histamin-Toleranzschwelle ist individuell unterschiedlich.



**Abb. 1:** Zusätzliche extraintestinale Symptome bei 30 pädiatrischen Patienten mit HIT und gastrointestinalen Leitsymptomen

der Histaminspiegel im Serum während einer histaminarmen Diät sinken kann.

**Klinische Studien zur Diagnose der HIT:** Zehn gesunde Frauen (mittleres Alter 29,1 Jahre) wurden randomisiert einer doppelblind-placebokontrollierten Histaminprovokation unterzogen: Nach histaminfreier, allergenreduzierter Diät erhielten die Probandinnen 75 mg flüssiges Histamin (124 mg Histamindihydrochlorid) in Pfefferminztee oder nur Pfefferminztee mit Placebo. Bei allen Frauen wurden Herzfrequenz, Blutdruck, Peak-Flow und Körpertemperatur sowie Histamin- und DAO-Spiegel im Serum in zehnminütigen Abständen über 80 Minuten registriert, und ab dann stündlich über 24 Stunden. Die Hälfte der Probandinnen zeigte keine Reaktion, während die andere Hälfte innerhalb von 24 Stunden Symptome wie wässrige Diarrhö, Meteorismus und abdominale Schmerzen, Cephalaea, Rhinorrhö, Pruritus oder auch Tachykardie und Blutdruckabfall entwickelte. Am häufigsten waren die gastrointestinalen Symptome. Sowohl Histamin- als auch DAO-Spiegel änderten sich während der Messphase kaum.

### Therapie

Es gibt bisher keine kontrollierten klinischen Studien zur Gabe von Antihistaminika oder zur DAO-Substitution, aber einige positive klinische Erfahrungsberichte zu histaminarmer Diät bei betroffenen Erwachsenen: In einer randomisierten Studie wurden 19 Patienten mit chronischer Urtikaria zuerst zwei Wochen beobachtet und anschließend erhielten zehn Patienten eine histaminarme Diät und neun Patienten nicht. Die diätetisch behandelten Patienten benötigten im Weiteren signifikant we-

niger Antihistaminika und ihre Symptome haben sich klinisch deutlich gebessert.

In einer eigenen prospektiven Untersuchung von 298 Kindern und Jugendlichen mit chronisch rezidivierenden abdominalen Beschwerden vermuteten wir bei 10% der Patienten nach Einhaltung der geschilderten diagnostischen Vorgehensweise eine HIT. Außer den gastrointestinalen Leitsymptomen zeigten alle Patienten Beschwerden, die zumindest ein weiteres Organsystem betrafen (Verteilung der extraintestinalen Symptome; Abb. 1). Den Patienten wurde eine histaminarme Diät empfohlen und sie wurden gebeten, während der Diät ein präzises Symptomprotokoll inklusive Quantifizierung der Beschwerden anhand einer einfachen Befindlichkeitsskala zu führen. Wir konstatierten eine signifikante Symptombesserung bei jenen Patienten, die die histaminarme Diät konsequent umsetzten.

### Fazit

Eine HIT kann sich vielgestaltig und klinisch durchaus dramatisch präsentieren. Bisher sind die präzise Anamnese unter Berücksichtigung der Leitsymptome, der potenziell betroffenen Organsysteme und die eindeutige zeitliche Beziehung zur Aufnahme von histaminhaltigen Nahrungsmitteln oder Histaminliberatoren wesentlich. Nach Ausschluss differenzialdiagnostisch relevanter Erkrankungen ist die eindeutige Besserung der Symptome (Symptomprotokoll!) während einer mindestens vierwöchigen histaminfreien oder zumindest histaminarmen Diät das bisher relevanteste Diagnostikum, da die DAO-Werte starken Schwankungen unterliegen und nicht immer konklusiv sind.

### Literatur

Der Beitrag inklusive Literatur ist als PDF-Datei unter [www.paediatric-hautnah.de](http://www.paediatric-hautnah.de) abrufbar.

### Univ.-Prof. Dr. med. Almuthe Christine Hauer

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie  
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
 Auenbruggerplatz 30  
 8036 Graz  
 Österreich