

Histaminintoleranz



Pathogenese und labordiagnostische Möglichkeiten

Dr. rer. nat. Sabine Schütt



Histaminintoleranz

=

vermehrte bzw. verlängerte Wirkung
von Histamin durch Missverhältnis zwischen

Abbau und **Zufuhr** von Histamin.



Prävalenz der Histaminintoleranz

ca. 1-5 % der Bevölkerung

ca. 80 % der Erkrankten sind Frauen

Während einer Schwangerschaft verschwinden die Symptome, treten jedoch nach der Schwangerschaft wieder auf.



Histamin-Rezeptoren befinden sich in allen Organsystemen !

H₁-Rezeptoren

Blutgefäße

Bronchien, Darm, Uterus

Gehirn

Nebenniere

Ovarien

Nerven

H₂-Rezeptoren

Magen

Herz

Skelettmuskel

Immunsystem

H₃ (H4)-Rezeptoren

Gehirn

Magen

Immunsystem



Histamin



Vasodilation



Histamin





ZNS

Schwindel
Kopfschmerz
Erbrechen



Vasodilation

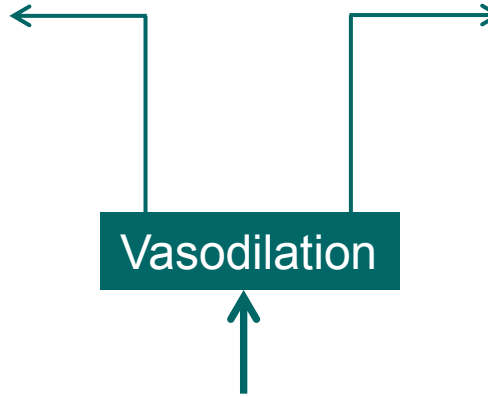


Histamin

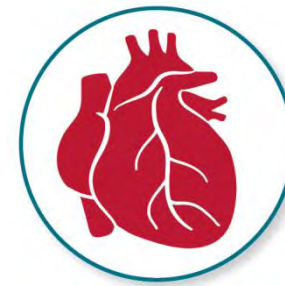




ZNS
Schwindel
Kopfschmerz
Erbrechen



Vasodilation



Herz-Kreislauf-System
Herzrhythmusstörungen
Hypotonie
Anaphylaxie

Histamin





ZNS

Schwindel
Kopfschmerz
Erbrechen



Herz-Kreislauf-System

Herzrhythmusstörungen
Hypotonie
Anaphylaxie



Vasodilation



Histamin



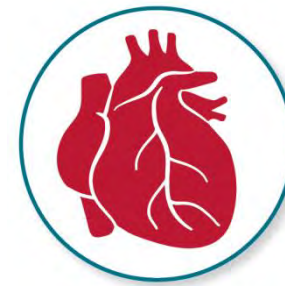
Endothelpermeabilität





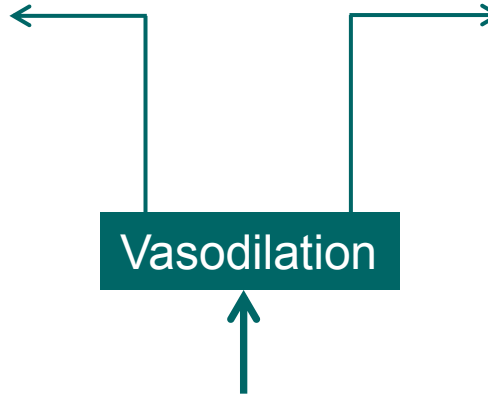
ZNS

Schwindel
Kopfschmerz
Erbrechen



Herz-Kreislauf-System

Herzrhythmusstörungen
Hypotonie
Anaphylaxie



Vasodilation

Histamin

Endothelpermeabilität



Haut

Juckreiz
Flush
Urticaria





ZNS

Schwindel
Kopfschmerz
Erbrechen



Herz-Kreislauf-System

Herzrhythmusstörungen
Hypotonie
Anaphylaxie

Vasodilation

Histamin

Endothelpermeabilität



Haut

Juckreiz
Flush
Urticaria

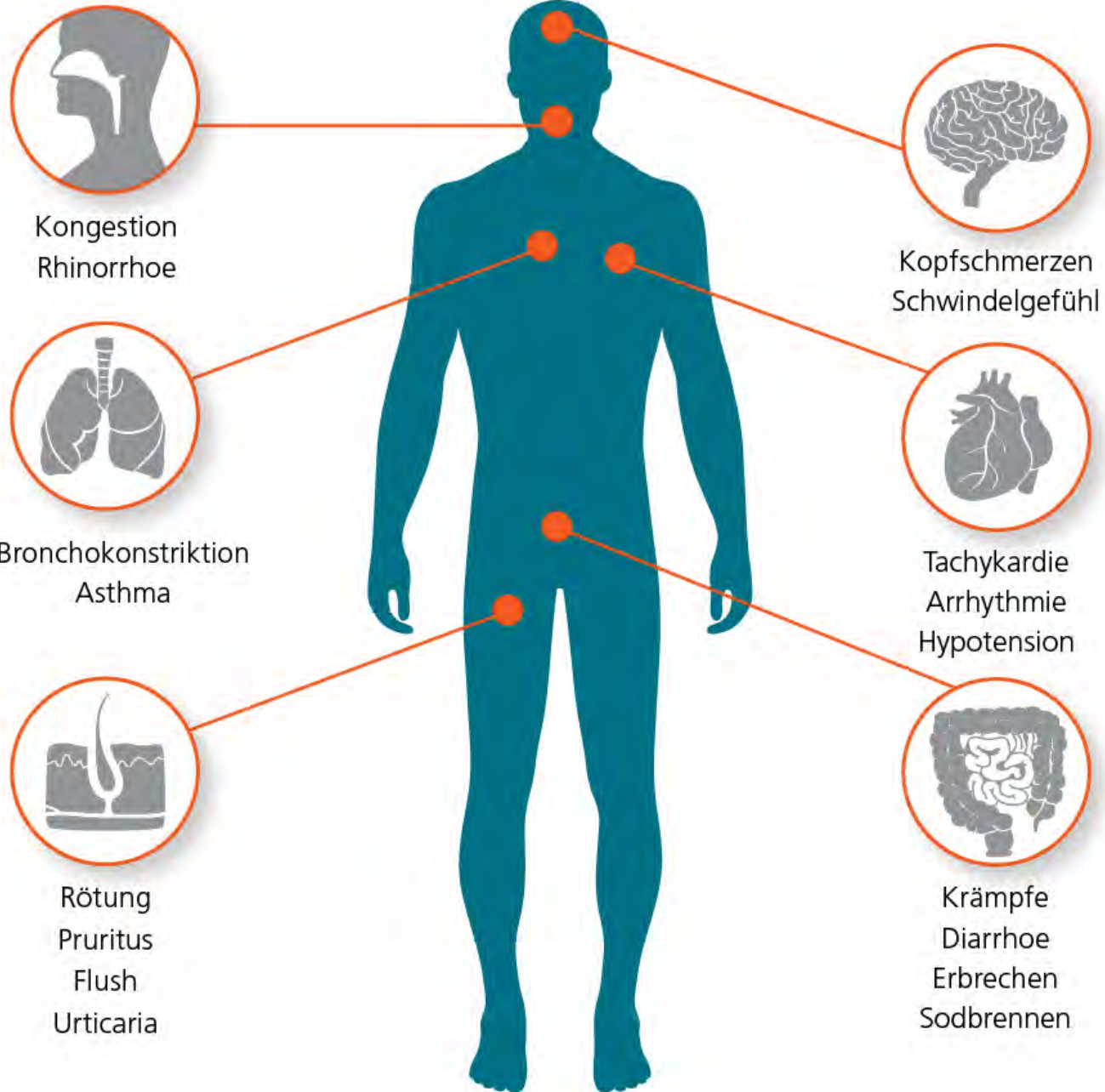


Respirationstrakt

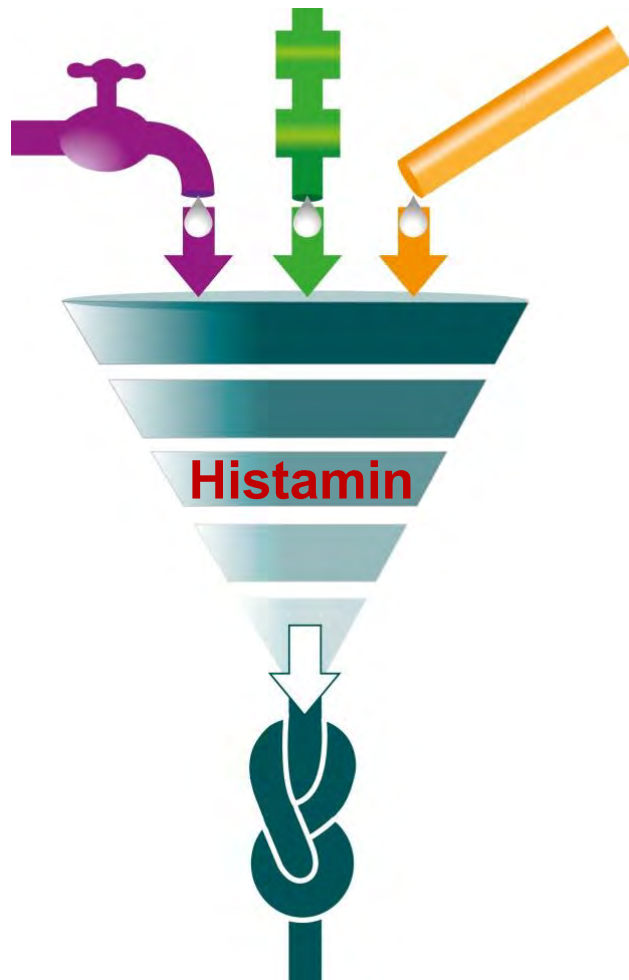
Nasale Obstruktion
Fließschnupfen
Bronchokonstriktion



HIT - Symptomatik



Histaminintoleranz = verlängerte Wirkung von Histamin

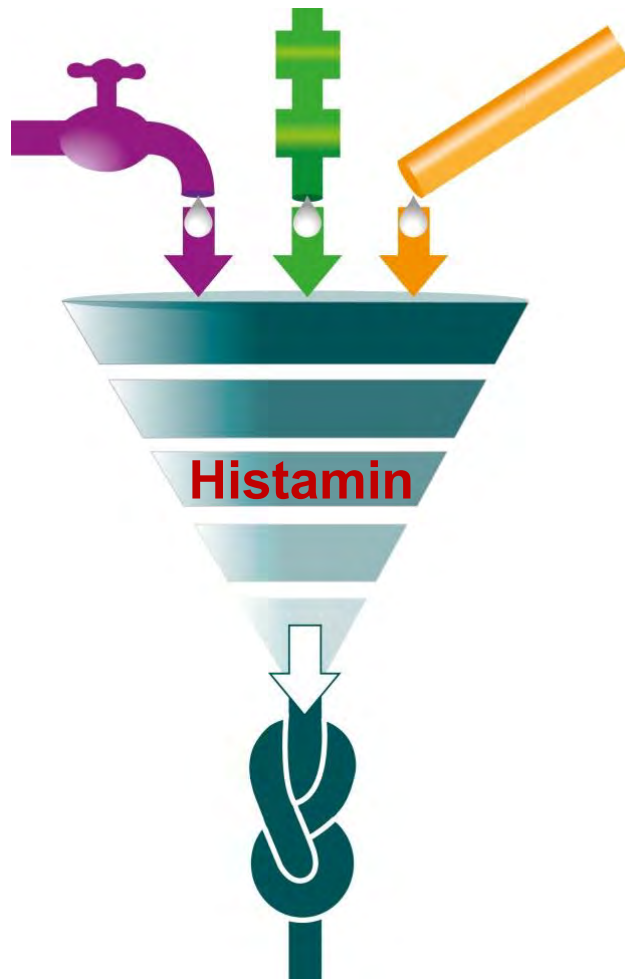


Zufuhr

Abbau



Histaminintoleranz = verlängerte Wirkung von Histamin



Zufuhr

Abbau



Histamin

extrazellulär

intrazellulär

Darm
Gewebe
Blut

DAO

Leber
Bronchialschleimhaut
ZNS

HNMT

Histamin

extrazellulär

intrazellulär

Darm
Gewebe
Blut

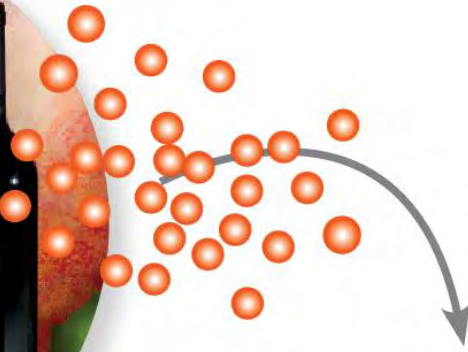
DAO

Leber
Bronchialschleimhaut
ZNS

HNMT

Der DAO-Weg ist der Haupt-Histamin-Abbauweg.

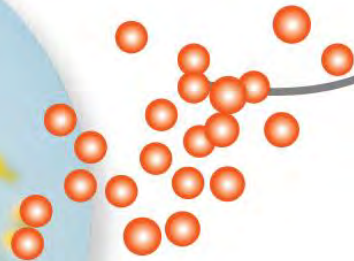
Histamin aus der Nahrung



Aktives
Histamin

→
Diaminooxidase

Inaktives
Histamin-Spaltprodukt



endogenes Histamin



Labordiagnostik bei Verdacht auf Histaminintoleranz

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i. S.	1,8	IU/ml	14-33
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.	176	ng/ml	< 75

Der Befund unterstützt den klinischen Verdacht auf eine Histaminintoleranz (HIT).

Möglich ist auch.....

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i. S.	19.0	IU/ml	14-33
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	195	ng/ml	< 75

Bei deutlich erhöhtem Histaminspiegel kann auch bei einer DAO-Aktivität im mittleren Normbereich eine Histamintoleranz vorliegen.

Erhöhte Histaminspiegel treten v. a. bei Typ I-Allergikern bei akuter allergener Belastung auf.



- DAO-Test muss Aktivitätstest sein und kein ELISA der nur die Enzymmenge bestimmt
- parallel Bestimmung des Histamin durchführen
- Histamin wegen der schwierigen Präanalytik nicht im Serum oder Plasma sondern im Heparinblut bestimmen



Warum keine Histaminbestimmung im Stuhl ?

1.

Unkontrollierter Abbau und Neusynthese durch im Stuhl vorhandene Bakterien auf dem Transport ins Labor



Warum keine Histaminbestimmung im Stuhl ?

1.

Unkontrollierter Abbau und Neusynthese durch im Stuhl vorhandene Bakterien auf dem Transport ins Labor

2.

Wert erlaubt nur Aussage über Verhältnis von Bildung und Abbau im Darmlumen



Warum keine Histaminbestimmung im Stuhl ?

1.

Unkontrollierter Abbau und Neusynthese durch im Stuhl vorhandene Bakterien auf dem Transport ins Labor

2.

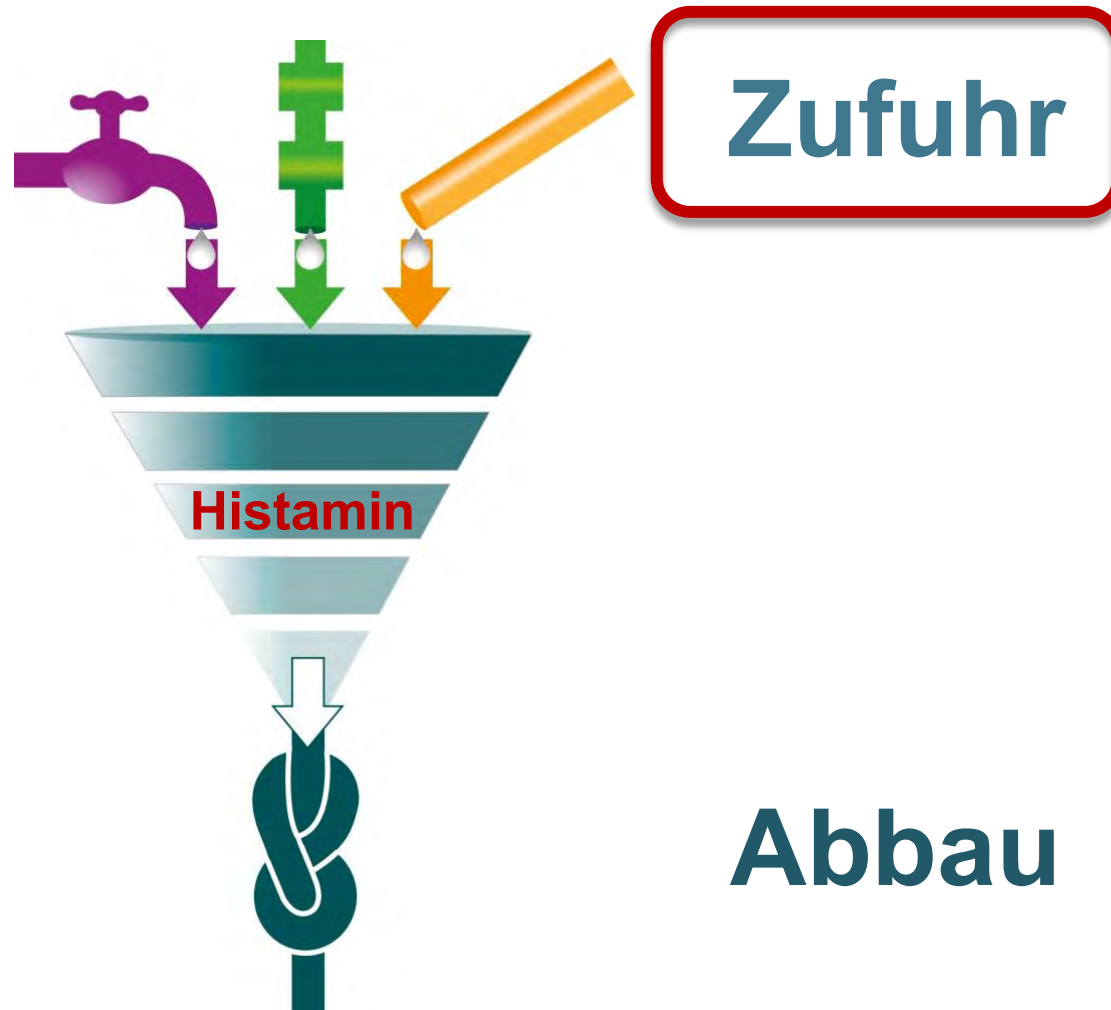
Wert erlaubt nur Aussage über Verhältnis von Bildung und Abbau im Darmlumen

3.

Wert im Stuhl würde endogen gebildetes Histamin nicht mit erfassen



Histaminintoleranz = verlängerte Wirkung von Histamin



Was verursacht ein erhöhtes Histamin im Blut ?

- ✓ Ernährung

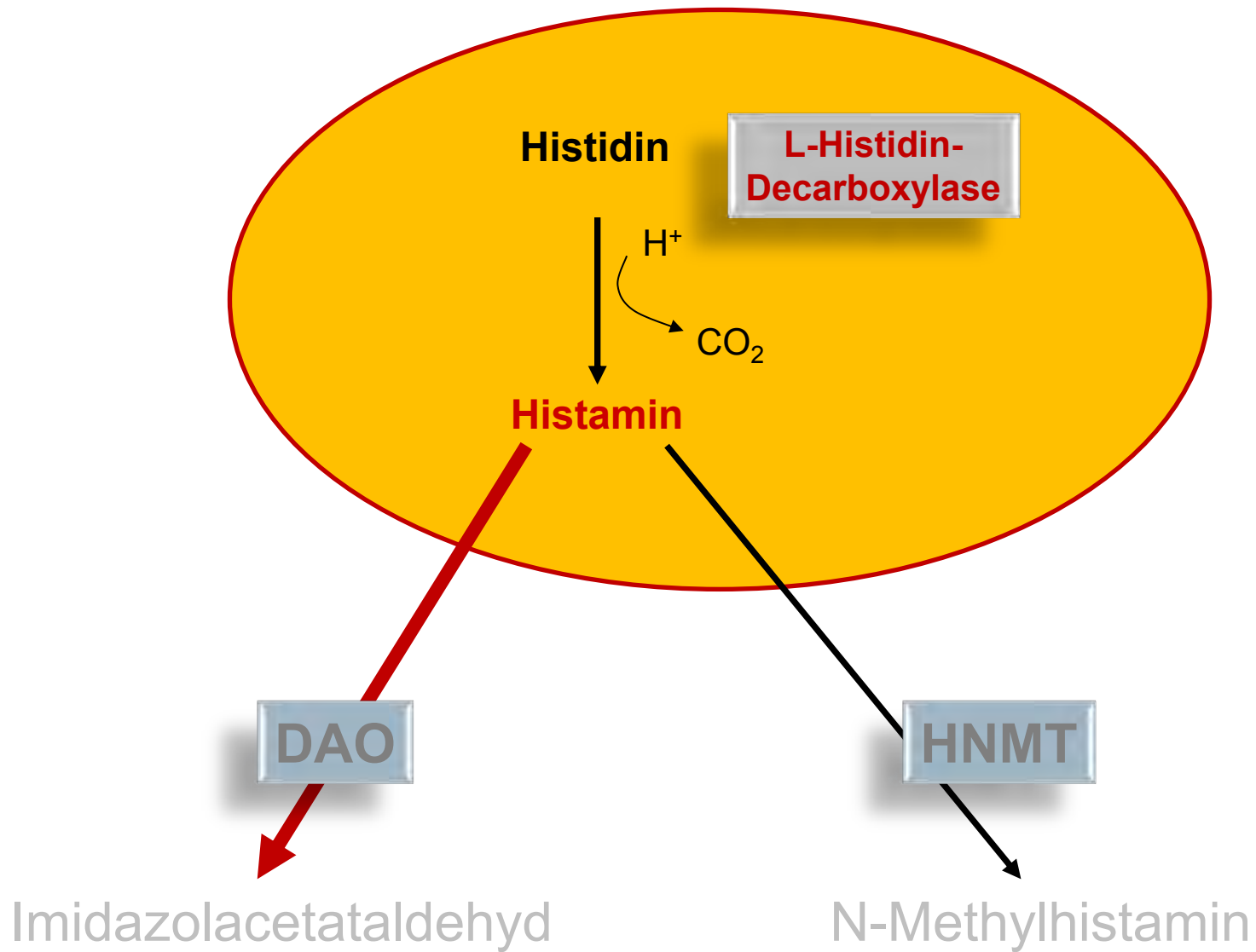


Typischerweise ausgelöst durch Genuss von Histaminreichen Nahrungsmitteln:

- Rotwein, Weizenbier, Sekt, Champagner
- Fisch: Thunfisch, Makrelen (Histidin-reiches weißes Fischfleisch)
- Hartkäse
- Salami, Rohwürste
- Sauerkraut
- Gepökeltes
- Nüsse

Die Gehalte können je nach Alter und Herstellungsverfahren stark variieren.









Kühlung ist das Wichtigste !!!

Typischerweise ausgelöst durch Genuss von

Histamin-reichen Nahrungsmitteln:

- Rotwein, Weizenbier, Sekt, Champagner
- Fisch: Thunfisch, Makrelen (Histidin-reiches weißes Fischfleisch)
- Hartkäse
- Salami, Rohwürzte,
- Sauerkraut
- Gepökeltes
- Nüsse

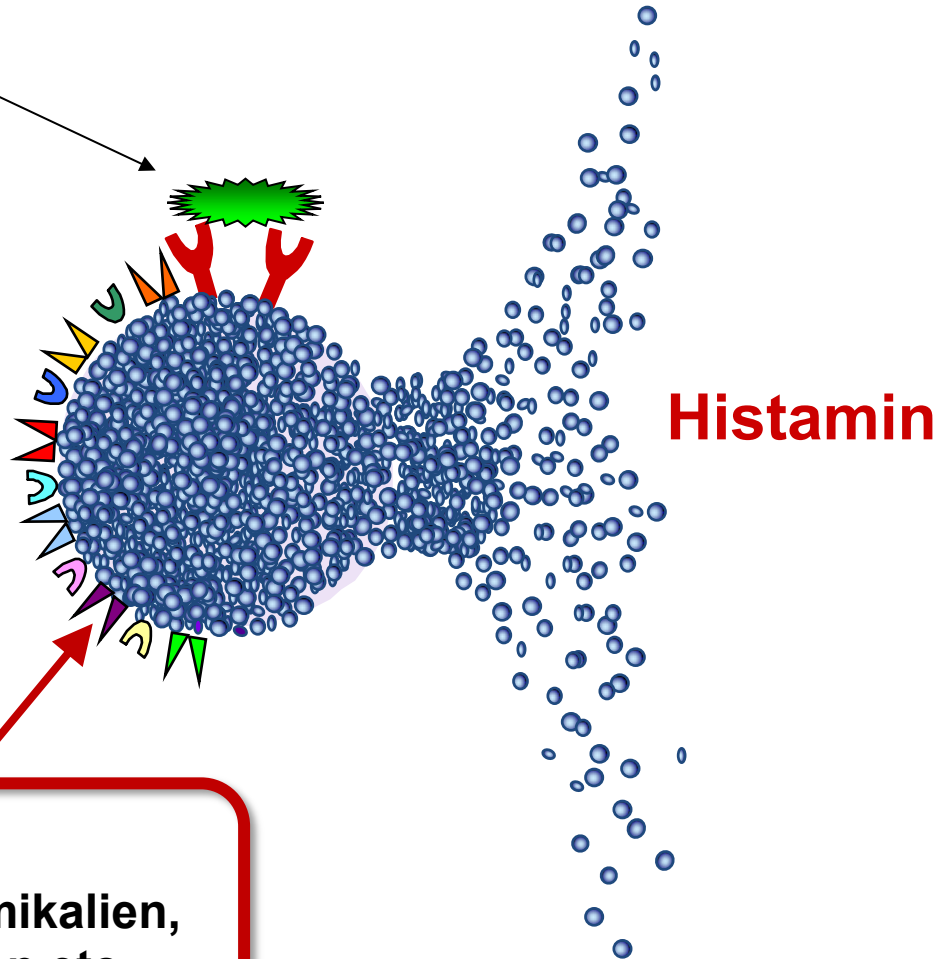
und / oder Histamin-freisetzenden Nahrungsmitteln

- Zitrusfrüchte, Papaya, Erdbeeren, Ananas
- Lakritz und „scharfe“ Gewürze



Cave: Individuelle Überempfindlichkeit auf Histaminliberatoren

Allergene bei Bindung an Mastzell-
gebundenes IgE



Histamin-Liberatoren

Kontrastmittel, ASS Chemikalien,
Lektine aus z.B. Erdbeeren etc.



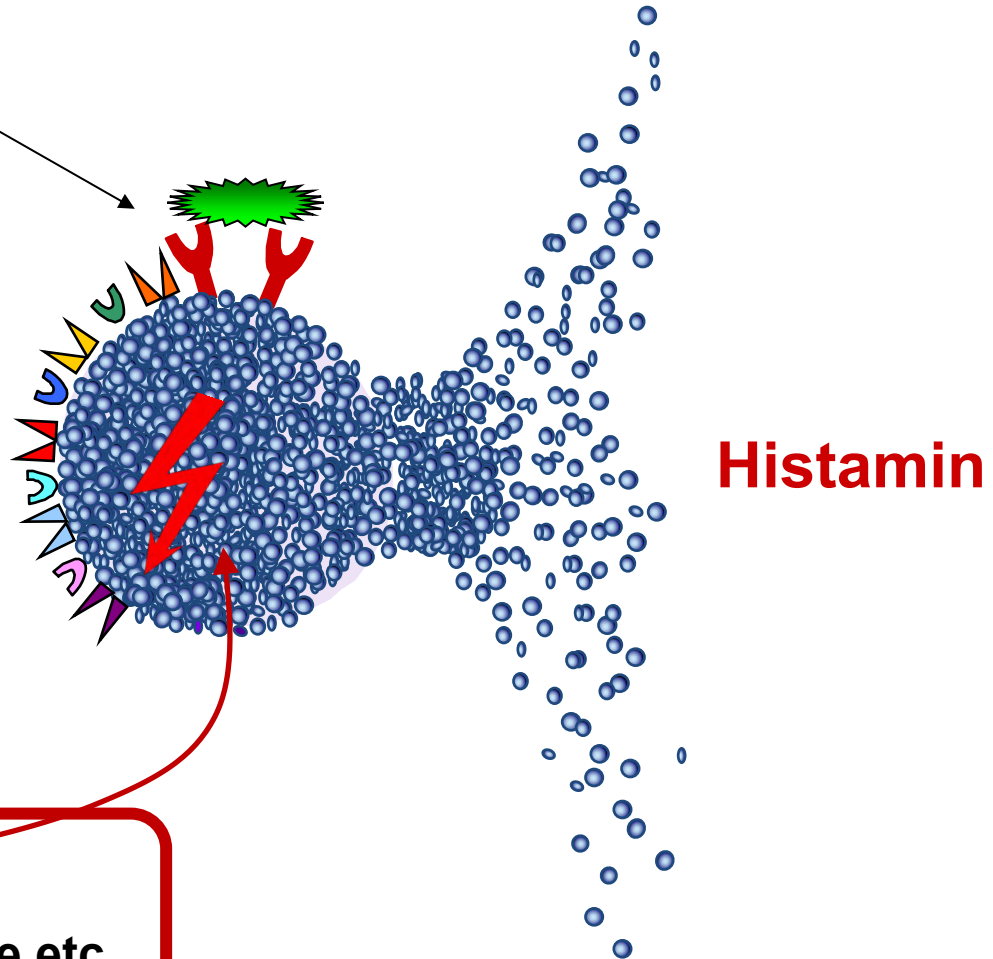
Was verursacht ein erhöhtes Histamin im Blut ?

- ✓ Ernährung (bei maximaler Belastung bis maximal 20%)
- ✓ **Allergie**
 - saisonal / ganzjährig
 - Pollen (oft bekannt)
 - Hausstaub
 - Tierepithelien
 - Schimmelpilze
 - Acrylate



Pseudoallergien beachten !

Allergene bei Bindung an Mastzell-
gebundenes IgE



Pseudoallergene
Nahrungsmittelzusatzstoffe etc.



Nahrungsmitteladditiva als Trigger

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Basophilen-Degranulationstest (BDT)			
c101 Lebensmittelfarbmischung I Die Mischung enthält: Amaranth (E123, Azorubin (E122), Chinolin-Gelb (E104), Cochinelle-Rot A (E124), Gelb-Orange/ Sunset-Yellow (E110)	<50	pg/ml	< 200
c102 Lebensmittelfarbmischung II Die Mischung enthält: Erythrosin (E127), Patent-Blau (E131), Indigocarmin (E132), Brillant-Schwarz (E151)	<50	pg/ml	< 200
c103 Nahrungsmittelzusatzstoffe 1 Die Mischung enthält: Tartrazin, Natrium-Benzoat, Natrium- Nitrit, K-Metabisulfit, Na-Salicylat	<50	pg/ml	< 200
c104 Nahrungsmittelzusatzstoffe 2 Die Mischung enthält: Benzoesäure, Glutamat, Propyl-p-Hydroxybenzoat	822	pg/ml	< 200

Nahrungsmitteladditiva als Trigger

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Basophilen-Degranulationstest (BDT)			
c101 Lebensmittelfarbmischung I Die Mischung enthält: Amaranth (E123, Azorubin (E122), Chinolin-Gelb (E104), Cochinelle-Rot A (E124), Gelb-Orange/Sunset-Yellow (E110)	<50	pg/ml	< 200
c102 Lebensmittelfarbmischung II Die Mischung enthält: Erythrosin (E127), Patent-Blau (E131), Indigocarmin (E132), Brillant-Schwarz (E151)	<50	pg/ml	< 200
c103 Nahrungsmittelzusatzstoffe 1 Die Mischung enthält: Tartrazin, Natrium-Benzoat, Natrium-Nitrit, K-Metabisulfit, Na-Salicylat	<50	pg/ml	< 200
c104 Nahrungsmittelzusatzstoffe 2 Die Mischung enthält: Benzoesäure, Glutamat, Propyl-p-Hydroxybenzoat	822	pg/ml	< 200

Folgeuntersuchung

Allergen 1 Glutamat	788	pg/ml	< 200
------------------------	------------	-------	-------

Interpretation

Nachweis einer deutlichen individuellen Hyperreaktivität auf Glutamat. Der Befund unterstützt den klinischen Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion.

Was verursacht ein erhöhtes Histamin im Blut ?

- ✓ Ernährung (bei maximaler Belastung bis maximal 20%)
- ✓ Allergie
 - saisonal / ganzjährig
 - Pollen (oft bekannt)
 - Hausstaub
 - Tierepithelien
 - Schimmelpilze
 - Acrylate
- ✓ **Parasiteninfektion**



Was verursacht ein erhöhtes Histamin im Blut ?

- ✓ Ernährung (bei maximaler Belastung bis maximal 20%)
- ✓ Allergie
 - saisonal / ganzjährig
 - Pollen (oft bekannt)
 - Hausstaub
 - Tierepithelien
 - Schimmelpilze
 - Acrylate
- ✓ Parasiteninfektion
- ✓ **Mastozytose (durch normale Tryptase auszuschließen)**
- ✓ **Mastzelleukämie (Blutbild)**
- ✓ **„Mastzellaktivierungssyndrom“**



Was verursacht ein erhöhtes Histamin im Blut ?

- ✓ Ernährung (bei maximaler Belastung bis maximal 20%)
- ✓ Allergie
 - saisonal / ganzjährig
 - Pollen (oft bekannt)
 - Hausstaub
 - Tierepithelien
 - Schimmelpilze
 - Acrylate
- ✓ Parasiteninfektion
- ✓ Mastozytose (durch normale Tryptase auszuschließen)
- ✓ Mastzelleukämie (Blutbild)
- ✓ „Mastzellaktivierungssyndrom“
- ✓ **DAO-Aktivitätsstörung**





Untersuchung

Ergebnis

Einheit

Referenzbereich

Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i. S.

1,8

IU/ml

14-33

Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.

176

ng/ml

< 75

Der Befund unterstützt den klinischen Verdacht auf eine Histaminintoleranz (HIT).

URSACHE ?

HIT durch Diaminoxidase-Mangel

primär

sekundär

genetisch geprägter Mangel
Enzymopathie

erworbene Ursachen

lebenslang

vorübergehend



Vier Sequenzvarianten des DAO-Gens führen jeweils zu einer reduzierten DAO-Aktivität.

rs 10156191 C/T
rs 1049742 C/T
rs 2052129 G/T
rs 2268999 A/T

Prävalenz

26 %

6 %

17 %

26 %



Reduzierte DAO-Aktivität



erhöhte Histamin-Plasmaspiegel



Die genetische Untersuchung der DAO eignet sich nicht zur Diagnosestellung

ABER

zur Differenzierung
zwischen **primärer** und **sekundärer** Form der HIT



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i.S.	3.6	IU/ml	14 - 33

Molekulardiagnostik/-Genetik

Diaminoxidase-Genetik (PCR)

rs2052129	G/T	(DAO-Genregion)	CT
rs2268999	A/T	(DAO-Gen)	AA
rs10156191	C/T	(DAO-Gen)	CT
rs1049742	C/T	(DAO-Gen)	CT

Gesamtbeurteilung

Für den Patienten wurde die genetische Prädisposition für eine verminderte DAO-Aktivität nachgewiesen.

Die molekulargenetische Untersuchung im Diaminoxidase-Gen (DAO) ergab das Vorliegen der Sequenzvarianten rs2052129, rs10156191 und rs1049742 in heterozygot veränderter Form. Die Sequenzvariante rs2268999 liegt in unveränderter Form vor.

Da jede der o.g. Sequenzvarianten unabhängig voneinander mit einer reduzierten DAO-Aktivität assoziiert ist und der Patient drei dieser Sequenzvarianten heterozygot verändert trägt, geht die vorliegende genetische Konstellation mit einer reduzierten DAO-Aktivität einher.

Daher ist es wahrscheinlich, dass die vorliegende reduzierte DAO-Aktivität primär, d.h. genetisch bedingt ist.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminooxidase-Aktivität (DAO) i.S.	3.6	IU/ml	14 - 33

Molekulardiagnostik/-Genetik

Diaminooxidase-Genetik (PCR)

rs2052129	G/T	(DAO-Genregion)	CT
rs2268999	A/T	(DAO-Gen)	AA
rs10156191	C/T	(DAO-Gen)	CT
rs1049742	C/T	(DAO-Gen)	CT

Gesamtbeurteilung

Für den Patienten wurde die genetische Prädisposition für eine verminderte DAO-Aktivität nachgewiesen.

Die molekulargenetische Untersuchung im Diaminooxidase-Gen (DAO) ergab das Vorliegen der Sequenzvarianten rs2052129, rs10156191 und rs1049742 in heterozygot veränderter Form. Die Sequenzvariante rs2268999 liegt in unveränderter Form vor.

Da jede der o.g. Sequenzvarianten unabhängig voneinander mit einer reduzierten DAO-Aktivität assoziiert ist und der Patient drei dieser Sequenzvarianten heterozygot verändert trägt, geht die vorliegende genetische Konstellation mit einer reduzierten DAO-Aktivität einher.

Daher ist es wahrscheinlich, dass die vorliegende reduzierte DAO-Aktivität primär, d.h. genetisch bedingt ist.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminooxidase-Aktivität (DAO) i.S.	2.6	IU/ml	14 - 33

Molekulardiagnostik/-Genetik

Diaminooxidase-Genetik

rs2052129 (DAO-Genregion)	G/G
rs2268999 (DAO-Gen)	A/A
rs10156191 (DAO-Gen)	C/C
rs1049742 (DAO-Gen)	C/C

Gesamtbeurteilung

Der vorliegende genetische Befund stellt den "Normalbefund" dar, da der Patient alle untersuchten Sequenzvarianten im Diamonooxidase-Gen (DAO) in homozygot unveränderter Form trägt. Da diese genetische Konstellation mit einer normalen DAO-Aktivität assoziiert ist, kann dieser Befund ...

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i.S.	2.6	IU/ml	14 - 33

Molekulardiagnostik/-Genetik

Diaminoxidase-Genetik

rs2052129 (DAO-Genregion)	G/G
rs2268999 (DAO-Gen)	A/A
rs10156191 (DAO-Gen)	C/C
rs1049742 (DAO-Gen)	C/C

Gesamtbeurteilung

Der vorliegende genetische Befund stellt den "Normalbefund" dar, da der Patient alle untersuchten Sequenzvarianten im Diamonoxidase-Gen (DAO) in homozygot unveränderter Form trägt. Da diese genetische Konstellation mit einer normalen DAO-Aktivität assoziiert ist, kann dieser Befund ...



kann dieser Befund nicht die hier vorliegende verminderte DAO-Aktivität erklären.



Liegen die für einen DAO-Mangel prädisponierenden genetischen Varianten nicht vor, muss man.....

..... sekundäre Ursachen abklären !



HIT durch Diaminoxidase-Mangel

primär

genetisch geprägter Mangel
Enzymopathie

sekundär

erworbene Ursachen

**Hemmung der DAO
durch z.B. Alkohol,
Medikamente**



Welche Medikamente hemmen die DAO ?

Bekannte DAO – Blocker sind u.a.

Acetylcystein

Alcuronium

Alprenolol

Ambroxol

Amilorid

Aminophyllin

Amitriptylin

Cefotiam

Cefuroxim

Chloroquin

Cimetidin

Clavulansäure (z.B. Augmentan®)

Cyclophosphamid

Dihydralazin

Dobutamin

Isoniazid

Metamizol (z.B. Buscopan®, Novalgin®)

Metoclopramid

Metronidazol

Morphin

Pancuronium

Pentamidin

Pethidin

Prilocain

Propafenon

Thiopental

Thiamin

Verapamil

Patienten, die mit den angeführten
Medikamenten behandelt werden,
sollten in jedem Fall
histaminhaltige Speisen meiden !

HIT durch Diaminoxidase-Mangel

primär

genetisch geprägter Mangel
Enzymopathie

sekundär

erworbene Ursachen

Hemmung der DAO durch
z.B. Alkohol, Medikamente

gestörte Darmepithelfunktion
(50-70 % der DAO wird
im Darm produziert)



Zonulin als Marker für leaky gut

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminoxidase-Aktivität (DAO) i.S.	6.8	IU/ml	14 - 33
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	91.0	ng/ml	< 75

Das erhöhte Histamin bei gleichzeitig verminderter Aktivität des Histamin-abbauenden Enzyms Diaminoxidase (DAO) ist vereinbar mit dem klinischen Verdacht auf eine Histaminintoleranz.

Zonulin i.S. (EIA)	53.8	ng/ml	< 38
--------------------	------	-------	------

Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut").

DAO-Mangel als Folge einer Zöliakie

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Diaminoxidase-Aktivität (DAO)	2.1	IU/ml	14 - 33
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.	133	ng/ml	< 75

Der Befund unterstützt den klinischen Verdacht auf eine Histaminintoleranz (HIT).

Ak gg. deamidiertes Gliadin IgA i.S.	110	U/ml	< 7.0
Endomysium-IgA Ak i.S.	1:320		< 1:10
Ak gg. Transglutaminase IgA i.S.	76.3	U/ml	< 7.0

Interpretation der Zöliakie

Die nachgewiesene Antikörperkonstellation ist vereinbar mit dem klinischen Verdacht auf eine Zöliakie.

Wir empfehlen zur Diagnosesicherung ggf. eine Jejunalbiopsie.

HIT durch Diaminoxidase-Mangel

primär

genetisch geprägter Mangel
Enzymopathie

sekundär

erworbene Ursachen

Hemmung der DAO durch
z.B. Alkohol, Medikamente

gestörte Darmepithelfunktion
(50-70 % der DAO wird im
Darm produziert)

Kupfermangel



Kupfer ist das Zentralatom der DAO



Bei Kupfermangel ist die Funktion der DAO gehemmt.



Mineralstoffanalyse im EDTA-Vollblut (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten EDTA-Vollblut zur Beurteilung der Versorgungslage mit intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelementen.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	
Magnesium	31,5 mg/l	30 - 40	
Selen	115 µg/l	85 - 147	
Zink	9,4 mg/l	4,5 - 7,5	
Chrom	0,3 µg/l	0,2 - 0,6	
Kobalt	0,43 µg/l	0,3 - 1,20	
Kupfer	0,56 mg/l	0,70 - 1,39	
Mangan	9,2 µg/l	7,5 - 20	
Molybdän	0,7 µg/l	0,3 - 1,3	

Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Cadmium	0,3 µg/l	< 0,6	
Nickel	1,3 µg/l	< 3,8	



Mineralstoffanalyse im EDTA-Vollblut (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten EDTA-Vollblut zur Beurteilung der Versorgungslage mit intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelementen.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	
Magnesium	31,5 mg/l	30 - 40	
Selen	115 µg/l	85 - 147	
Zink	9,4 mg/l	4,5 - 7,5	
Chrom	0,3 µg/l	0,2 - 0,6	
Kobalt	0,43 µg/l	0,3 - 1,20	
Kupfer	0,56 mg/l	0,70 - 1,39	
Mangan	9,2 µg/l	7,5 - 20	
Molybdän	0,7 µg/l	0,3 - 1,3	

Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Cadmium	0,3 µg/l	< 0,6	
Nickel	1,3 µg/l	< 3,8	

Zink hemmt die Resorption von Kupfer im Darm

HIT durch Diaminoxidase-Mangel

primär

genetisch geprägter Mangel
Enzymopathie

sekundär

erworbene Ursachen

Hemmung der DAO durch z.B. Alkohol,
Medikamente

gestörte Darmepithelfunktion (50-70 %
der DAO wird im Darm produziert)

Kupfermangel

Vitamin B6-Mangel



Vitamin B6 ist ein Koenzym der Diaminoxidase

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B1 i. EDTA-Blut (HPLC)	67.5	µg/l	> 49
Vitamin B2 i. EDTA-Blut (HPLC)	211	µg/l	180 - 295
Vitamin B6 i. EDTA-Blut (HPLC)	11.5	µg/l	8.7 - 27.2

Bioaktive Vitaminanalytik

Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatorbakterien.

Vitamin B1 bioaktiv i. EDTA Blut	57.6	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	146	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	1.33	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	859	ng/l	> 358
Folsäure bioaktiv i.S.	28.2	µg/l	> 8.8

Das Vitamin B6 liegt funktionell auf zu niedrigem Niveau.
Bei den anderen Vitaminen des Vitamin B-Komplex zeigen sich keine Hinweise auf einen Mangel an Bioaktivität.

Vitamin B6 ist ein Koenzym der Diaminooxidase

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Vitamin B1 i. EDTA-Blut (HPLC)	67.5	µg/l	> 49
Vitamin B2 i. EDTA-Blut (HPLC)	211	µg/l	180 - 295
Vitamin B6 i. EDTA-Blut (HPLC)	11.5	µg/l	8.7 - 27.2

Bioaktive Vitaminanalytik

Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatorbakterien.

Vitamin B1 bioaktiv i. EDTA Blut	57.6	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	146	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	1.33	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	859	ng/l	> 358
Folsäure bioaktiv i.S.	28.2	µg/l	> 8.8

Das Vitamin B6 liegt funktionell auf zu niedrigem Niveau.
Bei den anderen Vitaminen des Vitamin B-Komplex zeigen sich keine Hinweise auf einen Mangel an Bioaktivität.

Normale Vitamin B-Spiegel im Plasma oder intrazellulär garantieren nicht die Vitamin-Bioaktivität.

HIT durch Diaminoxidase-Mangel

primär

genetisch geprägter Mangel

Enzymopathie

sekundär

erworbene Ursachen

Hemmung der DAO durch
z.B. Alkohol, Medikamente

gestörte Darmepithelfunktion
(50-70 % der DAO wird im Darm
produziert)

Kupfermangel

Vitamin B6-Mangel



Diaminoxidase-Mangel

primär

genetisch geprägter Mangel
Enzymopathie

sekundär

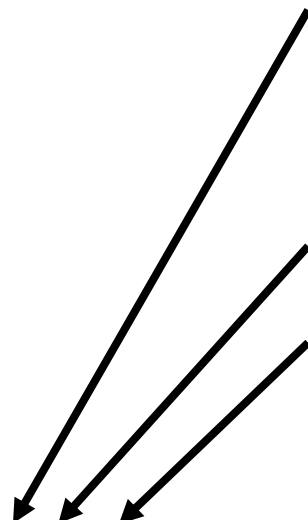
erworbene Ursachen

**Hemmung der DAO durch z.B. Alkohol,
Medikamente**

gestörte Darmepithelfunktion (50-70 % der
DAO wird im Darm produziert)

Kupfermangel

Vitamin B6-Mangel



**Diese Formen werden nur durch
einen DAO-Aktivitätstest erfasst.**



Histamin

extrazellulär

intrazellulär

Darm
Gewebe
Blut

DAO

Leber
Bronchialschleimhaut
ZNS

HNMT



Histamin

extrazellulär

intrazellulär

Darm
Gewebe
Blut

DAO

Leber
Bronchialschleimhaut
ZNS

HNMT

Klinik: eher schubweise

eher chronisch



Bei diesen Symptomen....

- Unruhe
- Muskelzuckungen
- Schlafstörungen
- Müdigkeit
- Schwindel
- Angstzustände
- Asthma
- Atopische Dermatitis

... muss auch an einen HNMT-Mangel gedacht werden.



HNMT-Mangel

primär

genetisch bedingter Mangel

Enzymopathie

- C314T-Polymorphismus

sekundär

erworbene Ursachen

Hemmung durch Medikamente:

- Amodiaquine
- Metoprine
- Tacrine
- Diphenhydramine
(H1-Anti-histaminikum!)

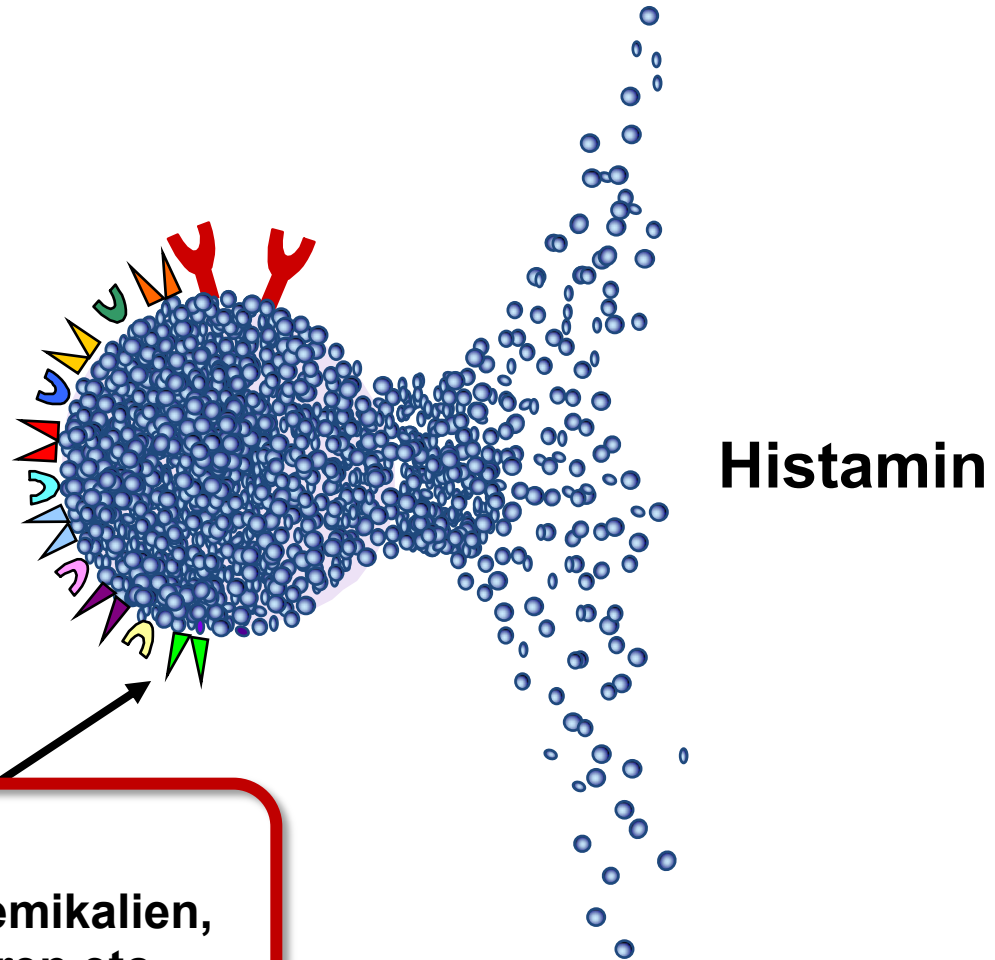


HNMT-Genetik - vor allem wenn neurologische und psychiatrische Symptome vorherrschend sind

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
<u>Molekulardiagnostik/-Genetik</u>			
HNMT C314T Genotyp (PCR)			
Der Patient ist homozygoter Träger des C314T-Polymorphismus, weshalb im vorliegenden Fall eine deutliche Aktivitätsminderung des Histamin-abbauenden Enzyms HNMT anzunehmen ist.			
Anmerkung:			
Der C314T-Polymorphismus mindert die HNMT-Enzymaktivität um ca. 30% bis 50%. Die Prävalenz dieser genetischen Variante beträgt ca. 7% und sie wurde in Studien mit Erkrankungen wie Asthma und atopischer Dermatitis assoziiert.			

7 % der Bevölkerung tragen diesen Polymorphismus

Bei einem HNMT-Mangel immer auf Histaminliberatoren achten !



Histamin-Liberatoren

Kontrastmittel, ASS Chemikalien,
Lektine aus z.B. Erdbeeren etc.



Therapie der Histamin-Intoleranz

- ✓ weglassen von Histamin-haltigen und Histamin-freisetzenden Nahrungsmitteln (evtl. Kartoffel-Reis-Diät)
- ✓ strenge Nahrungsmittelhygiene (richtige Lagerung, wenig aufheben)
- ✓ ggf. prophylaktische Einnahme von H1- und H2-Rezeptorblockern
- ✓ v.a. bei hohem Histamin v.a. und/oder gastrointestinalen Symptomen auch Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure)
- ✓ Gabe von Vitamin B6 und Vitamin C (ggf. Kupfer)
- ✓ Daosin (diätetisches Lebensmittel)
- ✓ Kontrolle der Medikamentenanamnese
- ✓ Limitierung endogener Histamin-Quellen: konsequente Allergiediagnostik
- ✓ ggf. Abklärung und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen



Histaminintoleranz

Diaminooxidase-mangel



IMD
Labor Berlin-Potsdam

waren]. Mit zunehmender Lagerungsdauer steigt durch die bakteriellen Umbauprozesse der Histamingehalt in Nahrungsmitteln an, womit die Streubreite der Werte zu erklären ist. Sehr hohe Spiegel sind in bakteriell verdorbenen Lebensmitteln messbar. Histamin kann aufgrund seiner Hitzestabilität weder durch Tiefkühlen, noch durch Kochen, Grillen, Braten oder Backen zerstört werden.

Bei nachgewiesenem Mangel des Enzyms Diaminooxidase im Blut ist die Vermeidung der nachfolgend genannten histaminreichen Lebensmittel die wichtigste Therapiemaßnahme.

o!

er Histamingehalt mit der Lagerung steigt, Lebensmittel und Speisen rasch verarbeiten, nicht lagern und nicht mehrmals aufwärmen!

und andere Alkoholika

entsteht auch bei der alkoholischen Gärung, z. B. Eiweißstoffe durch bestimmte Bakterien werden. Milchsäurebakterien der Spezies *Saccharomyces cerevisiae* wurden hierbei als Histaminproduzenten identifiziert. Sie spielen auch bei der Herstellung von Wein eine große Rolle. Der Gehalt an Histamin ist ein Qualitätskriterium der Weine, wobei der Gehalt immer maßgeblich ist. Rotweine weisen höhere Werte auf. So können durchaus Histaminwerte im Wein gefunden werden – das sind dann jene, welche die typischen Spannungskopfschmerzen hervorrufen können. Das Ganze ist von der Frage „Wein ja oder nein?“ völlig unabhängig, sondern eine Frage der Sorgfalt bei der Traubenbehandlung und der Weinherstellung.

Durchschnittliche Histamingehalte:

- Rotwein: 60 - 3800 µg/l
- Champagner: bis 670 µg/l
- Sekt: 15 - 80 µg/l
- Dessertwein: 80 - 400 µg/l
- Weißwein: 3 - 120 µg/l
- Bier: 20 - 300 µg/l (Starkbier > Lagerbier, Alt > Pils)

Fisch



Die Fischarten, nach deren Verzehr häufig Vergiftungserscheinungen auftreten, gehören hauptsächlich zu den Familien der Scombridae (Makrelen). So kommt es, dass die Vergiftungsfälle in der Literatur häufig unter dem Namen „scombroid poisoning“ beschrieben werden. Diese Fischarten (v. a. Thunfische und Makrelen) weisen einen großen Anteil an dunklem Muskelfleisch auf, das einen hohen Gehalt an Histamin besitzen kann.

Es wurden jedoch auch bei anderen Fischarten höhere Histaminmengen gemessen. Dazu gehören Heringe, Sardinen und Sardellen. Die Histaminproduktion in Fischfleisch ist unter anderem abhängig von der Temperatur, bei der dieses in der Zeit zwischen Fang und Weiterverarbeitung gelagert wurde. In vielen Fällen, in denen große Mengen an Histamin in Dosentunfisch oder geräucherter Makrele gefunden wurden, haben Nachforschungen ergeben, dass der Fisch vor der Verarbeitung

längere Zeit ohne erforderliche Kühlung transportiert oder gelagert wurde. Erstaunlicherweise fanden sich in den zugehörigen Marinaden – häufiger als im Fischfleisch selbst – größere Mengen an Histamin.

- Thunfisch: bis 8000 mg/kg
- Makrele geräuchert: bis 788 mg/kg
- Makrele (Konserven): bis 15 mg/kg
- Sardine: bis 1500 mg/kg
- Sardellen: bis 180 mg/kg
- Hering: bis 12 mg/kg (v.a. mariniert)

Milch und Käse

Während Roh- bzw. Trinkmilch nur minimale Mengen an Histamin enthält, weisen einige Käsesorten recht beachtliche Werte auf. Allgemein lässt sich sagen, dass der Gehalt an Histamin mit der Länge der Reifung bzw. Lagerung zunimmt. Als verursachende Bakterien kommen vor allem verschiedene Laktobazillen und Streptokokken in Frage.

- Emmentaler: 10 - 500 mg/kg
- Harzer Käse: bis 400 mg/kg
- Stilton englisch (Blauschimmelkäse): bis 160 mg/kg
- Tilsiter: 10 - 60 mg/kg
- Gorgonzola: bis 160 mg/kg
- Gouda: 10 - 200 mg/kg
- Camembert: 10 - 300 mg/kg
- Cheddar: 10 - 60 mg/kg
- Parmesan: 10 - 580 mg/kg

