

## „Diagnostik“ Histamin-Intoleranz

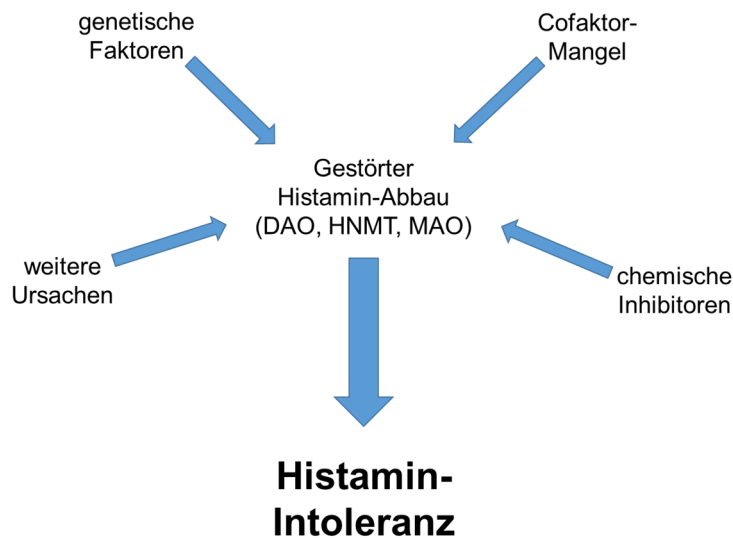
Histamin ist ein wichtiger Mediator allergischer und pseudoallergischer Reaktionen. Hier fällt es oft schwer zwischen einer allergischen und nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeit zu unterscheiden.

Der Begriff Histamin-Intoleranz (HIT) kann unterschiedlich definiert werden:

- im engeren Sinne als angeborene/erworbene Aktivitätsminderung der Diaminoxidase (DAO)
- als weiter gefasste Störung des Histamin Abbauweges (z.B. Missverhältnis zwischen Histamin und den beteiligten Enzymen)

Das Krankheitsbild der HIT ist charakterisiert durch das Überschreiten der individuellen Toleranzgrenze für Histamin und die ausgelösten Symptome hierdurch. Von dem Begriff der HIT sollte der Begriff Histaminose abgegrenzt werden. Dieser beschreibt ein Ungleichgewicht im Histamin-Stoffwechsel, z.B. durch Mastzellerkrankungen, die aufgrund allergischer (Heuschnupfen, Schimmelpilz-Allergie, u. a.) bzw. pseudo-allergischer Reaktionen sowie durch Nahrungsmittel- bzw. Nahrungsmittelfarbstoffe oder Medikamente, induziert werden können. Zusätzlich kann die HIT noch mit einer pathologischen Permeabilitätserhöhung des Darmepithels (Leaky gut) vergesellschaftet sein.

### Ursachen einer unzureichenden Aktivität der DAO:



- unzureichende DAO-Synthese in Darm oder Niere aufgrund gastrointestinaler Erkrankungen (auch bei Virushepatitis und Leberzirrhose) bzw. chronischer Niereninsuffizienz.
- kompetitive Hemmung der DAO durch Alkohol, Medikamente und biogene Amine
- Mangel an DAO-Kofaktoren wie Vitamin B6, Vitamin C und Kupfer
- genetisch bedingt durch DAO-Polymorphismen, die mit Nahrungsmittelallergien, Sprue, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Darmtumoren und einem Leaky gut assoziiert sein können

Eine übermäßige Histamin Zufuhr, v. a. durch mikrobiell hergestellte Nahrungsmittel wie z. B. Wein und Käse, kann sich klinisch ebenso manifestieren, da der Histamin-Überschuss trotz normaler DAO-Aktivität nicht ausreichend abgebaut werden kann.

Folgende Parameter im Labor können hierbei eine diagnostische Hilfestellung bieten:

- Totale Histamin Abbaukapazität im Serum
- DAO-Konzentration im Serum
- Freies und totales Histamin im Plasma
- Histamin im Stuhl/ Urin

### **Totale Histamin-Abbaukapazität**

Die funktionelle Bestimmung der totalen Histamin-Abbaukapazität gibt Auskunft, ob das im Serum vorhandene Histamin (endogen oder exogen) in ausreichendem Maß abgebaut werden kann, unabhängig vom Abbaumechanismus bzw. der langen in vitro Stimulation, auch unabhängig von einer individuell unterschiedlichen schnell ablaufenden intrinsischen Abbaukapazität. Der große Vorteil dieses in vitro Messverfahren ist es, dass Patienten in vivo nicht provoziert werden müssen und sich Histamin frei weiterhin ernähren können. Im Vergleich zu anderen Diagnosemethoden muss auch eine akute Akut- Symptomatik nicht vorhanden sein.

**Anforderungskürzel:** THAKP

**Material:** 0,5 ml Serum

**Untersuchungsdauer:** einmal pro Woche

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	100,56 €*      GOP 2x 4069
	GOÄ 1,0 (IGeL):	87,44 €        GOP 2x 4069
	EBM:	<b>Keine Leistung nach EBM</b>

### **DAO-Konzentration**

Die Bestimmung der Konzentration der Diaminoxidase (DAO) im Blut ist der bekannteste Parameter. Laut Literatur ist dieses Verfahren aber alleine nicht aussagekräftig genug, um die Diagnose einer HIT stellen zu können. Die Produktion des Enzyms kann durch äußere Einflüsse zeitlich großen Schwankungen unterliegen und der DAO-Wert im Blut lässt kaum Rückschluss auf die Enzymaktivität im Dünndarm zu. Zudem muss ein Mangel nicht unbedingt zu klinischen Symptomen führen. Außerdem kann bei einem Defekt des DAO-Gens trotz normaler DAO-Konzentration das Enzym funktionsvermindert oder funktionsunfähig sein. Durch den ELISA Test wird die DAO quantitativ analysiert, ohne eine Aussage über ihre eigentliche Aktivität zu geben. Damit wird der häufig auftretende rein funktionelle DAO-Mangel nicht erfasst. Bei einer **eingeschränkten totalen Histaminabbaukapazität** kann die Messung der DAO-Konzentration jedoch Aufschluss geben, ob die verminderte Abbaukapazität durch eine verminderte DAO-Konzentration bedingt ist oder ob genetisch bedingt eine DAO-Variante mit verminderter Aktivität vorliegen könnte. Der Nachweis einer genetischen Variante kann mit diesem Test nicht abgeklärt werden, ist jedoch bei klinischer Symptomatik bzgl. der therapeutischen Intervention sinnvoll. Bis zu 40 Prozent der Patienten können einen primären DAO-Mangel aufgrund genetischer Polymorphismen aufweisen, der aufgrund einer unzureichenden Produktion in der Darmschleimhaut, zu einer eingeschränkten Enzymaktivität führt. Bei der überwiegenden Mehrzahl besteht ein behandelbarer, sekundär verursachter DAO-Mangel. Das Enzym ist dabei entweder funktionell blockiert oder wird passager zu wenig sezerniert. Hauptursache sind entzündliche oder degenerative Darmerkrankungen. Von einer sekundären Form spricht man aber auch, wenn durch Einwirkung von Medikamenten, Alkohol oder Toxinen die Aktivität der DAO gehemmt wird. Medikamente, die nachweislich die DAO hemmen, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Eine weitere Ursache für eine verminderte DAO-Aktivität kann ein Mangel der Cofaktoren wie Zink, Kupfer und Vitamin B6 sein. Die DAO-Bestimmung sollte daher immer zeitgleich mit einer Bestimmung des Gesamthistamins im Plasma erfolgen. Präanalytisch ist eine korrekte Blutabnahmetechnik bzw. ein gekühlter Laborversand zu beachten. Möglich ist auch, dass nicht der Abbauweg der DAO, sondern der intrazelluläre Abbau über die HNMT gestört ist, was dieser Test übersehen würde.

**Anforderungskürzel:** DAO

**Material:** 0,5 ml Serum

**Untersuchungsdauer:** einmal pro Woche

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	19,44 €* 16,90 €	GOP 1x A3791 GOP 1x A9791
	GOÄ 1,0 (IGeL):		
	EBM:		<b>Keine Leistung nach EBM</b>

Die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) ist an dem Abbau von extrazellulärem Histamin kaum beteiligt. Ein HNMT-Mangel wirkt sich daher eher auf den Abbau des eher konstant anfallenden intrazellulären körpereigenen Histamins aus. Dies würde eine chronische Form der HIT bewirken, bei der vor allem das Nervensystem, aber auch die Bronchialschleimhäute und die Leber betroffen sind. Die HNMT-Aktivität kann genetisch oder medikamentös beeinträchtigt sein. Bekannte HNMT-Blocker sind z.B. Amodiaquine, Metoprine, Tacrine und Diphenhydramine (H1-Antihistaminika!). Bei Patienten mit normalem DAO-Wert, bei denen sich die Symptomatik nach Ernährungsfehlern erst nach Tagen verschlechtert bzw. nach Meiden der Auslöser die Symptome nur verzögert abklingen, muss auch an einen HNMT-Mangel gedacht werden. Eine Messung der intrazellulär vor allem in der Leber lokalisierten HNMT ist bis dato jedoch nicht möglich! Die Bestimmung einer genetischen Variante mit defizienter Aktivität wird bei uns im Labor derzeit nicht angeboten.

#### **Histamin-Konzentration in Plasma, Serum, Stuhl und Urin**

Die Histamin-Konzentration muss unter Berücksichtigung der großen Schwankungsbreite des Histamin-Spiegels in Plasma, Stuhl und Urin beurteilt werden. Die Kombination aus erhöhter Histamin-Belastung und eingeschränkter Histamin-Abbaukapazität verstärkt oftmals die Symptomatik noch. Der Histamin-Spiegel wird daher nicht nur durch die absolute Histamin-Konzentration (Mahlzeiten, mit zum Teil übermäßiger Histamin-Belastung) bzw. die Enzymaktivität von DAO und HNMT beeinflusst, sondern auch durch seine geringe Halbwertszeit und anderer Umweltfaktoren. Zusätzlich werden diese Effekte noch durch eine individuell unterschiedlich schnell ablaufende intrinsische Abbaukapazität von Histamin überlagert. Diese komplexe Problematik kann man durch die Analyse der **totalen Histamin-Abbaukapazität** umgehen. Die Auswahl des Probenmaterials richtet sich nach der klinischen Symptomatik, wobei bei gastrointestinalen Beschwerden Stuhl und Blut und bei systemischen Symptomen Blut und Urin bevorzugt werden sollten.

### Histamin im Urin

Methylhistamin ist ein Abbauprodukt des Histamins. Liegt ein DAO-Mangel vor, wird das Histamin vermehrt in den Zellen über die HNMT abgebaut. Entsprechend erhöht sich das Abbauprodukt Methylhistamin, welches über den Urin ausgeschieden wird. Nachweis über 0,5 ml 24-Stunden-Sammelurin mit 5-10 ml Eisessig. Allerdings hängt dieser Messwert zu stark vom Eiweißgehalt der Nahrung ab, so dass die Methylhistamin-Bestimmung als Histaminintoleranz-Test kritisch zu hinterfragen ist und allein nicht aussagekräftig genug ist, um eine HIT zu diagnostizieren. Auch bei Nahrungsmittelallergikern sammelt sich sehr viel Histamin im Magen-Darm-Trakt an, welches weitgehend über die Leber zum Methylhistamin abgebaut und über den Urin ausgeschieden wird.

**Anforderungskürzel:** MHISMU Spezialröhrchen (Versand)

**Anforderungskürzel:** HSMU

**Material:** 0,5 ml Urin

**Untersuchungsdauer:** einmal pro Woche

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	50,28 €*	GOP 1x 4069
	GOÄ 1,0 (IGeL):	43,72 €	GOP 1x 4069
	EBM:		<b>Keine Leistung nach EBM</b>

### Histamin in der Stuhlprobe

Mit der Bestimmung von Histamin im Stuhl mittels eines Spezialröhrchens kann die akute Histamin Belastung erfasst werden. Diese Menge zeigt jedoch nur an, wieviel Histamin nicht im Darm abgebaut wurde. Diese Konzentration ist abhängig je nachdem, wie hoch die mit der Nahrung zugeführte Histamin Menge war und variiert mit der individuellen Bakterienflora im Darm. Insbesondere Laktobazillen sezernieren zum Teil große Mengen an Histamin. Damit wird die Aussagekraft der oftmals als pathologisch eingeschätzten hohen Histamin Werte im Stuhl in Frage gestellt. Die Analyse des im Stuhl vorhandenen Histamins erlaubt Rückschlüsse über die Stabilität des mikroökologischen Milieus. Bei Fehlernährung und Verdrängung der normalen Flora, kann sich eine Fäulnisflora ausbreiten und bedeutende Konzentrationen von Histamin produzieren. Proteolytische Mikroben decarboxylieren dabei das in Nahrungs- oder Entzündungseiweiß enthaltene Histidin zu Histamin. Eine verstärkte Freisetzung von Histamin aus Mastzellen des Darmepithels kann zusätzlich durch Toxine von z.B. Clostridien Stämmen getriggert werden. Durch einen Nachweis von hohen Histamin Konzentrationen im Stuhl kann nicht zwischen einer Histaminintoleranz oder IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie differenziert werden. Auch Histamin produzierende Erkrankungen sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen können als Ursache in Betracht kommen. Weitere Ursachen können eine Hemmung des Enzyms durch Medikamente oder Nahrungsmittelinhaltsstoffe sein.

Die isolierten Messwerte im Stuhl sind somit für die Diagnosestellung einer HIT deshalb ebenso wenig aussagekräftig, jedoch lässt sich über eine regelmäßige Bestimmung von Histamin im Stuhl der Erfolg einer Eliminationsdiät sicher beurteilen.

**Anforderungskürzel:** HISST

**Material:** Stuhlspezialröhrchen

**Untersuchungsdauer:** einmal pro Monat

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	50,28 €*	GOP 1x 4069
	GOÄ 1,0 (IGeL):	43,70 €	GOP 1x 4069
	EBM:		<b>Keine Leistung nach EBM</b>

### Messung der Histamin-Menge im Blutplasma

Eine Störung der Histaminfreisetzung sowie des Histaminabbaus kann zu einem Histaminanstieg im Blutplasma führen. Im Plasma kann zudem zwischen freiem und totalem Histamin unterschieden werden. Das freie Histamin spiegelt, unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von Histamin, den Zustand zum Zeitpunkt der Blutabnahme wider. Die Bedeutung der Bestimmung des freien Histamingehalts im Plasma ist wissenschaftlich umstritten und wegen der geringen Stabilität als Routineparameter ungeeignet. Die Bestimmung des totalen Histamins gibt Auskunft über vorhandene Histamin Reserven, welche durch Histaminliberatoren freigesetzt werden und dann zu entsprechenden Beschwerden führen können. Auffällige Messwerte können, neben einer Histaminose, auch viele andere Ursachen haben. Bei Mastozytose ist das Gesamthistamin ebenfalls deutlich erhöht.

**Anforderungskürzel:** HISV (totales Histamin)

**Material:** 0,5 ml Natriumheparinblut (ungefugt!)

**Untersuchungsdauer:** einmal pro Woche

<b>Abrechnung:</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	50,28 €* 43,70 €	GOP 1x 4069 GOP 1x 4069
	GOÄ 1,0 (IGeL):		
	EBM:		<b>Keine Leistung nach EBM</b>

**Hinweis:** Die Bestimmung des freien Histamins wird in unserem Labor nicht mehr durchgeführt und durch die Bestimmung des totalen Histamins ersetzt.

### Bedeutung von Medikamenten

Bei bestehendem Verdacht auf eine Histamin-Intoleranz bzw. einer geplanten Messung der Histamin-Konzentration gilt es auch zu beachten, dass bestimmte Medikamente den Histamin-Haushalt beeinflussen können. Einer Reihe von Medikamenten wurde ein negativer Einfluss auf die Histamin abbauenden Enzyme, primär auf die DAO, zugeschrieben. Medikamente können auch zusätzlich Histamin freisetzen.

\*zzgl. Auslagen nach § 10 der GOÄ

## Liste unverträglicher Medikamentenwirkstoffe bei HIT

### DAO Blocker bzw. HNMT(\*)-Blocker

Acemetacin	Fenpiverinium Framycetin
Acetylcystein	Furosemid
Acriflavin	Haloperidol
Alcuronium	Isoniazid
Alprenol Ambroxol	Metamizol, Dipyrone
Aminocyclin	Metoclopramid Metoprine(*)
Aminophyllin	Neomycin
Amiphenazol	Novaminsulfon
Amitriptylin	Orciprenalin Pancuronium
Amodiaquine (*)	Pentamidin
Carbocromen	Pirenzepin
Cefotiam	Prilocain
Chinidin	Promethazin
Chloroquin(*)	Propafenon
Cimetidin	Propanidid
Clavulansäure	SSRI (unverträglich!)
Colistin mesilat	Tacrin(*)
D-Cycloserin	Tetroxoprim
Diazepam	Thiamin (Vit. B1)
Dihydralazin	Verapamil
Diphen- hydramine (*)	

### Histaminlibratoren

Acetylsalicylsäure, Methohexital	
β-Adrenozeptoren B.	Mivacurium
Amphetamin	Morphin
Amphotericin B	Naproxen
Atracurium	Nefopam
Atropin	Noscapin
Barbiturate	Opiate, Opioide
Bupropion	NS Antiphlogistika
Carbamazepin	Papaverin
Chlortetrazykline	Pethidin, Meperidine
Ciprofloxacin	Phenobarbital
Codein	Pilocarpin
Decamethonium	Polymyxin B
Dextrane Diclofenac	Polyvinylpyrrolidon (E1201) Procain
Flurbiprofen	Protamin
Gadolinium- Chelate	Quinin
Gallamine	Reserpine
Gallensäuren, Gallensalze	Rifampicin
Gelatine	Rifaximin
Glyceroltrinitrat, Nitroglycerin,...	Röntgenkontrastmittel
Heroin	Scopolamin
Hydralazin	Stilbamidin
Hydroxyethylst.	Teicoplanin
Indometacin Ketoprofen	Tetracain
Indometacin Ketoprofen	Thiamin (Vit. B1)
Levofloxacin	
Meclofenamin- säure	Farbstoffe wasserunlösli. Hilfsstoffe

**Gut verträgliche Alternativen**

Empfehlenswert für Allergiker und Histaminintolerante sind Schmerzmittel und Rheumamittel mit den Wirkstoffen Ibuprofen, Fenbufen oder Levamisol, welche die Histaminfreisetzung hemmen.

Weitere Laborinformationen finden Sie auf unserer Website [www.labor-muenchen-zentrum.de](http://www.labor-muenchen-zentrum.de)

Totale Histaminabbaukapazität, DAO und Histamin-Intoleranz

<b>Ansprechpartner:</b>	Frau Dr. hum. biol. M. Penz	Telefon: 089 54308-0
<b>Ansprechpartner:</b>	Frau T. Eichhorn	Telefon: 089 54308-0