Biogene Amine – Ernährung bei Histamin-Intoleranz

von *Andreas Steneberg*

Zusammenfassung

Nicht-allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel, deren Symptome (wie Kopfschmerzen, laufende Nase, Atemwegsbeschwerden, Verdauungsbeschwerden, Hautausschläge) Allergien ähneln, sind oftmals auf biogene Amine (wie Histamin) zurück zu führen. Das Ausmaß einer Histamin-Intoleranz (HIT) ist möglicherweise bisher unterschätzt worden. Bei der HIT kommt das Histamin zumeist aus der Nahrung und wird nicht unbedingt aus den Mediatorzellen höherer Organismen wie Mastzellen (MC), Schleimhaut-Mastzellen (MMC) und Basophile Granulozyten freigesetzt. Histamin und andere biogene Amine entstehen entweder im Verlaufe mikrobiellen Verderbs oder während der Verarbeitung von meist tierischen Nahrungsmitteln. Der Gehalt nimmt zu mit dem Reifungsgrad.

Hinzu kommt, dass eine Reihe von Medikamenten und Schadstoffen den Histaminabbau blockieren oder ebenso wie manche Nahrungsmittel zusätzlich zu einer direkten Histaminfreisetzung führen können.

Das relative Überangebot von Histamin

- **muss** durch eine (hist)aminarme Kost und
- **kann** zusätzlich medikamentös und mit Hilfe von Nährstoffen und Nahrungsergänzung

reduziert werden. Pizza und Rotwein als Histamincocktail sind tabu.

Stichworte: biogene Amine, Histamin-Intoleranz

Abstract

Biogenic amines – Histamine intolerance diet

Andreas Steneberg

Non-allergic reactions to food are often defined to be induced by biogenic amines (e.g. histamine), corresponding to symptoms like headache, rhinitis, respiratory, digestive complaints and eczema. The extent of Histamine intolerance (HIT) has possibly been underestimated.

HIT is the consequence of histamine rich nutrition and less important related to the histamine release from mediator cells like mast cells (MC), mucose mast cells (MMC) and basophil granulocytes in high developed species. Histamine and other biogenic amines are produced by microbial spoilage or during intended processing of food of primary animal origin and their presence increases with maturation.

Furthermore various drugs and others can inhibit histamine degradation or activate histamine release additionally.

Excessive supply of histamine

- *has to be reduced by a (hist)amine-poor diet and*
- *can be reduced additionally by drugs, nutrients and supplements.*

Pizza and red wine are taboo.

Keywords: biogenic amines, histamine intolerance

UMWELT & GESUNDHEIT 2 (2007) 47-56

Einleitung

Hippokrates von Kos, der berühmte vor 2.400 Jahren in Griechenland praktizierende Arzt, behandelte nach dem Leitsatz: „Eure Nahrungsmittel sollen Heilmittel und eure Heilmittel Nahrungsmittel sein." Zugrunde lag die Erkenntnis, dass eine gesunde Ernährung nicht nur Heilungsprozesse positiv beeinflussen, sondern mit ihr einer ganzen Reihe von Zivilisationskrankheiten vorbeugend entgegengewirkt werden kann. *Hippokrates* verschrieb auch Käse als Heilmittel, warnte aber auch vor übergroßem Genuss, weil Unbehagen, Hitzeanfälle, Kopfschmerz, Durchfall oder Hautausschläge eintreten. Auch Wein stand auf seiner Therapieliste weit oben. Aber auch hier hieß es, die Dosis macht das Gift!

Wer hat nicht schon mal nach Konsum dieser „Heilmittel" heftige Nebenwirkungen verspürt, und das nicht nur nach exzessivem Konsum?

Über die Unverträglichkeit einzelner, sonst im allgemeinen verträglicher Lebensmittel, wie Käse oder Wein wurde bereits im 18. Jahrhundert berichtet. (*Fothergill* 1784) Seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts weiß man auch, woran das liegen kann. *Blackwell* und *Mabbitt* (1965) identifizierten in langgereiften Nahrungsmitteln Abbauprodukte aus einzelnen Eiweißbausteinen, sogenannte biogene Amine. Das bekannteste davon ist das aus der Aminosäure Histidin gebildete Histamin.

Funktion von Histamin

Histamin (2-(4-Imidazolyl)-ethylamin) ist eine Substanz, die nahezu überall im Pflanzen- und Tierreich vorkommt. Im menschlichen oder tierischen Organismus übt Histamin vielzählige regulatorische Funktionen aus und wirkt als Gewebshormon und Neurotransmitter (Erregungsübertragung im Nervensystem). Es regelt unter anderem die Magensäureproduktion und Peristaltik

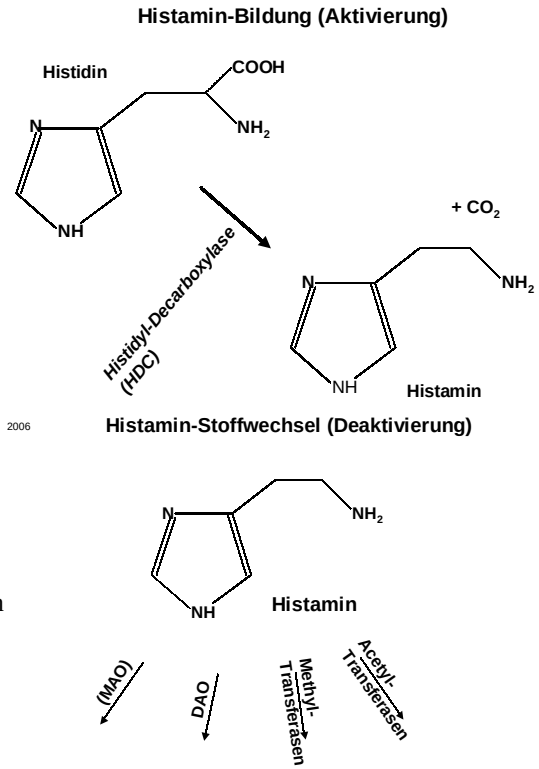

Abbildung 1: Histamin-Synthese und Abbau

im Verdauungstrakt sowie den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Appetitkontrolle.

Biogene Amine können entstehen durch:

1.) hydrolytische Spaltung stickstoffhaltiger Verbindungen

2.) Aminierung von Aldehyden und Ketonen

3.) Enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren (Hauptquelle)

Biochemisch gesehen ist Histamin ein biogenes Amin, das mittels des Enzyms Histidyl-Decarboxylase (HDC) aus der Aminosäure Histidin gebildet wird. Dieser Schritt ist der wohl einzig relevante Syntheseweg für die Histaminbildung (Abbildung 1).

Histamin wird vor allem in basophilen Granulozyten und Mastzellen gespeichert und kann bei Stimulation sehr schnell freigesetzt werden. Diese Reaktion kann auf drei Arten erfolgen (Abbildung 2):

- durch Immunreaktionen von allergenen Stoffen (Antigene) nach Verbindung mit IgE-Antikörpern an der Zelloberfläche
- durch direkte Histaminfreisetzung ohne spezifische Sensibilisierung (pseudo-allergische Reaktionen zum Beispiel auf Medikamente oder biogene Amine)
- durch physiko-chemische und mechanische Angriffe (Elektrolyte, Temperatur, Druck, Verletzungen)

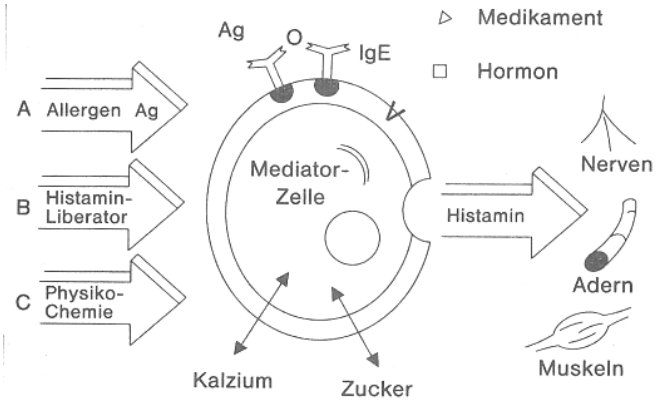

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mediatorzelle (nach *Diel* und *Diel* 1999)

Histaminwirkungen im Körper sind gut erforscht. Weniger Erkenntnisse gibt es jedoch darüber, ob exogenes (das heißt mit der Nahrung aufgenommenes oder von Darmbakterien gebildetes) Histamin gesundheitliche Auswirkungen hat. Als exogen wird Histamin bezeichnet, dass nicht durch den Körper selbst gebildet wird. Eine exogene Histaminbildung findet auch im Dickdarm statt, indem mit der Nahrung aufgenommenes Histidin durch die Darmflora decarboxliert wird. Eine exogene Histaminbildung findet im Dickdarm statt, indem mit der Nahrung aufgenommenes Histidin durch die Darmflora decarboxliert wird. Körpereigenes und Histamin aus Nahrungsmitteln wirken identisch.

Eine effektive Darmbarriere schützt den Körper vor dem Eindringen exogenen Histamins, das zudem innerhalb des Epithels intensiv verstoffwechselt wird. (*Ahrens* 2003) Bei gestörter Darmpermeabilität kann dieses oral aufgenommene oder durch Darmbakterien gebildete Histamin in den Körper gelangen. (*Sattler* und *Lorenz* 1990) Das Forscherteam von der Universität Marburg beschrieb die nahrungsbedingte Histaminose als neues Krankheitskonzept. (*Sattler* et al. 1988) Sie hemmten die Diaminooxidase (DAO) und führten Schweinen oral Histamin zu. Exogenes Histamin steigerte daraufhin den Histamin-Spiegel im Plasma auf krankmachende Dimensionen. Schon 60 mg wie in 100 g Käse führten zum Tod. Wenn die DAO nicht gehemmt wurde, vertrugen die Schweine selbst eine zehnfache Histaminmenge (600 mg) symptomlos. (*Sattler* und *Lorenz* 1990)

In der Regel ist eine geringe Histaminkonzentration im Darm völlig harmlos. Bei DAO-Blockade kann eine orale Histaminaufnahme durchaus klinisch relevant sein. Bei chronischen Darmentzündungen wie Morbus *Crohn* oder *Colitis ulcerosa* besteht aufgrund erhöhter Darmdurchlässigkeit und verminderter DAO-Konzentration die Gefahr der Histaminaufnahme in den Körper. Die Forscher wiesen darauf hin, dass 20 % der Bevölkerung DAO-hemmende Medikamente zu sich nehmen und die Histaminose durchaus ein epidemiologisches Problem darstellt. Alkohol und Amine sind weitere potentielle DAO-Gegenspieler. Durch Ursachenbeseitigung (Kostumstellung und andere Medikamente) kann die HIT reversibel sein.

Histamin-Abbau

Die Histamin-Inaktivierung erfolgt enzymatisch hauptsächlich durch

- Methylierung mittels der Histamin-N-Methyltransferase (HNMT)
- durch oxidativen Abbau mittels Aminooxidasen wie Monoaminooxidasen (MAO) und der Diaminooxidase (DAO)

Die DAO wird als wichtigstes Histamin abbauendes Enzym des Darms und Hauptbestandteil der Darmbarriere gegenüber exogenem Histamin angesehen.

Die DAO hat die Aufgabe, den Polyaminstoffwechsel zu regulieren und den Körper vor exogenem Histamin und Polyaminen aus dem Darm zu schützen. (*Nilsson* et al. 1996) Durch die Diaminoxidase (DAO) wird bevorzugt Histamin abgebaut, zudem auch Diamine wie Putrescin, Cadaverin und Spermidin. (*Bieganski* et al. 1983) Wenn eine Speise größere Mengen biogener Di- und Polyamine enthält, wird möglicherweise die DAO gehemmt und Histamin nicht mehr vollständig abgebaut. Die HIT wird auch durch die Diaminoxidasekonzentration (DAO) im Darmtrakt sowie deren Aktivität beeinflusst.

DAO ist bei chronischen Darmentzündungen (*Schmidt* et al. 1990) und Nahrungsmittelallergien vermindert. (*Raithel* et al. 1998) DAO – hauptsächlich im Darm gebildet – wird seit kurzem auch zur therapeutischen Unterstützung bei HIT als Nahrungsergänzungsmittel (zum Beispiel PelLind®, DAOPure®) eingesetzt, natürlich gewonnen aus den DAO-reichen Schweinenieren. Der therapeutische Einsatz wird derzeit wissenschaftlich untersucht. Bisher liegen lediglich einfache Beobachtungsstudien mit DAO-haltigen Kapseln vor. (*Pfisterer* 2006)

Wieviel Histamin verträgt der Mensch?

Histamin in höheren Konzentrationen ist für alle Menschen toxisch. Bei geringeren Dosen ist eine individuelle Toleranz entscheidend. Mit der Nahrung nehmen wir im Durchschnitt täglich etwa vier Milligramm Histamin zu uns. Normalerweise ist der Organismus in der Lage, auch größere Mengen Histamin abzubauen. Als kritische Grenze aus toxikologischer Sicht wird eine Histaminkon-

zentration von 100 bis 225 mg/kg (*Diel* et al. 1997) angesehen, obwohl auch schon Einzeldosen von 75 mg oral aufgenommenem Histamin bei gesunden Menschen sofortige oder verzögerte Reaktionen hervorrufen können. (*Wöhrl* et al. 2004)

Rechtlich bindende Höchstmengen bestehen nur für Fischerzeugnisse. Die EU-Verordnung Nr. 2073/2005 über mikrobiologische Kriterien für Lebensmittel legt einen maximalen Histamingehalt von 400 mg/kg für bestimmte Fischsorten fest. In den USA gelten 50 mg Histamin in 100 g Fisch als ein Gesundheitsrisiko.

In der Schweiz und Österreich liegt die empfohlene Höchstgrenze für Histamin in Wein bei 10 mg/l, Frankreich empfiehlt 8 mg/l und Deutschland 2 mg/l. (*Lehtonen* 2002) Histamin kann sensorisch nur sehr schwer identifiziert werden. (*Rohn* et al. 2005)

Die Summe der vasoaktiven Amine (Histamin, Tyramin, Tryptophan, ß-Phenylethylamin) sollte 200 mg/kg nicht überschreiten, wird in COST 917 empfohlen. (*Halász* und *Baráth* 2002)

Bei Vorliegen einer Histamin-Intoleranz sollen bereits 15 bis 30 µg Histamin Symptome hervorrufen können. (*Christl* 1998) Für diese Zahlen finden sich jedoch keine Angaben in der wissenschaftlichen Literatur. Diese Mengen sind schon in einem Viertel Liter Rotwein und einem kleinen Stück alten Gouda enthalten. Diese äußerst geringe quantitative Auslöseschwelle der Intoleranz kommt wohl nur beim Zusammenwirken mehrerer Faktoren zustande: dem Gehalt anderer biogener Amine in der Nahrung, die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und DAO-hemmender Medikamente. (Übersicht bei *Beutling* 1996)

Histamin-Intoleranz

Die Histamin-Intoleranz (HIT) – eigentlich eine Histamin-Abbaustörung – besteht auf einem Ungleichgewicht zwischen der Histaminmenge und der Möglichkeit, dieses abzubauen.

Die HIT (früher Histaminose) ist keine durch Immunoglobuline vermittelte und durch solche im Blut nachweisbare Allergie: Wegen der allergieähnlichen Beschwerdebilder kann man HIT auch zu den „Pseudoallergien“ zählen. Sie soll bei etwa einem Prozent der Bevölkerung vorkommen – in Deutschland sind etwa 800.000 Menschen, vor allem Frauen um die 40 Jahre davon betroffen. (*Jarisch* 2004) Diesen Zahlen liegen Schätzungen zugrunde, die – man wird den Verdacht nicht los – ansteigen, wenn sie von Herstellern von Diagnose- und Therapiemitteln vorgenommen werden.

Es gibt verschiedene Formen der Histamin-Intoleranz: Neben der seltenen angeborenen (primären) Histamin-Intoleranz entstehen erworbene (sekundäre) Formen

- bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus *Crohn* und *Colitis ulcerosa* oder während eines akuten Infektes der Darmschleimhaut. Im Schub kann es zu einem vorübergehenden DAO-Mangel kommen; die DAO-Enzymaktivität normalisiert sich in der Regel nach Abklingen des Infektes.
- durch medikamentös bedingte Verringerung der DAO-Aktivität oder
- durch Verzehr (hist)aminreicher oder histaminliberierender (freisetzender) Nahrungsmittel und alkoholischer Getränke wie Wein und Bier.

Zwei Krankheitsbilder im Zusammenhang mit HIT sind inzwischen in der internationalen Krankheitsnomenklatur (ICD10) erfasst: Histamin-Kopfschmerzen und Scombroid-Fischvergiftung. Die HIT als Krankheitsbild ist jedoch nicht anerkannt. Der ICD10 ist eine internationale Klassifikation von Diagnosen, vor allem zur Abrechnung mit den Krankenkassen. Der ICD10 Code für die Diagnose „Histamin-Kopfschmerzen“ beziehungsweise „Cluster-Kopfschmerzen“ lautet „G44.0“ „Scombroid-Fischvergiftung“ beziehungsweise „Histamin-ähnliches Syndrom“ ist mit „T61.1“ codiert. T61. umfasst „toxische Wirkung schädlicher Substanzen, die mit essbaren Meerestieren aufgenommen wurden.“ (DIMDI/ WHO 2006)

Die klassische Konstellation bei Histamin-Intoleranz besteht aus einem erhöhten Histamin-Spiegel sowie einem erniedrigten DAO- beziehungsweise Vitamin -Spiegel. **Aber auch zu niedrige Histamin-Spiegel können Beschwerden auslösen.**

Histapenie (zu niedrige Histamin-Werte) und **Histadelie** (zu hohe Histamin-Werte) sind nach Ansicht von *Carl C. Pfeiffe*r zwei Unterarten der Schizophrenie. (*Pfeiffer* 1972, 1984) Bei niedrigem Histaminspiegel besteht zudem eine geringere Histamintoleranz. Das orthomolekulare Behandlungskonzept basiert auf einer schrittweisen Erhöhung des Histaminspiegels und einer Reduktion des Abbaus durch Senkung des Kupferspiegels mit Hilfe der Nährstoffe Zink und Mangan, der Vitamine B3, B6, B12 und Folsäure, sowie einer histaminarmen Kost. (*Kamsteeg* 2005)

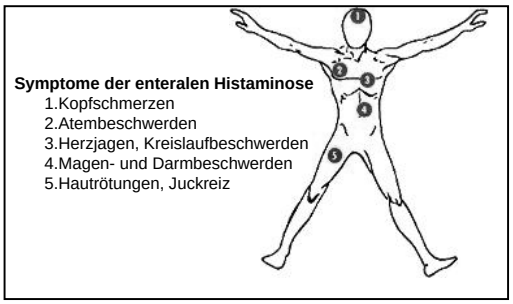

Abbildung 3: Symptome der Histamin-Intoleranz (Abbildung Biodyn CH)

Diagnose

1. Erhebung der Vorgeschichte (Anamnese)

Aus der Vorgeschichte kann der Therapeut bereits wichtige Schlüsse ziehen. Erfasst werden sollten die Symptome, Beschwerden und zugeführten Nahrungsmittel (einschließlich alkoholischer Getränke) und Medikamente (Art und Dauer der Medikamenteneinnahme). Kann der Patient die Beschwerden nicht in Zusammenhang zwischen den geschilderten Symptomen und der Nahrungsmittelzufuhr bringen, ist ein Tagebuch hilfreich. Erfasst werden sollten auch Risikofaktoren wie allergische Erkrankungen oder Magen-Darm-Erkrankungen.

Auffällig sind Beschwerden wie Kopfschmerzen und Migräne, sowie im Verdauungstrakt (Bauchschmerzen, Koliken, Flatulenz, Diarrhoe) nach Verzehr von Rotwein, Hartkäse, Dauer- oder Räucher-Wurst, Schokolade oder Tomaten. Typischerweise treten Beschwerden nach etwa 45 Minuten auf, und klingen nach acht bis zwölf Stunden wieder ab.

2. Blutuntersuchung

Wenn sich der Verdacht auf eine HIT erhärtet hat, kann die Aktivität des histaminabbauenden Enzyms DAO im Blut gemessen werden. Liegt der Wert

unter 3 U/ml ist von einer Histaminintoleranz auszugehen. Bis 10 U/ml ist eine Histaminintoleranz wahrscheinlich, bei Werten über 10 U/ml eher unwahrscheinlich. (*Mayer* et al. 2005) *Kofler* konnte jedoch die Aussagekraft der DAO-Aktivitätswerte in Bezug auf die klinische Symptomatik bei HIT-Patienten nicht bestätigen. Die Referenzwerte der DAO stimmten bei Untersuchung von 200 Patienten nicht gut mit der Diagnose überein. (*Kofler* 2007)

Bei Verdacht auf Histamin-Intoleranz kann zusätzlich im Blut der Histamin- und der Vitamin-B6-Spiegel bestimmt werden. Möglicherweise ist die DAO ein Vitamin B6-abhängiges Enzym, da die Plasma-DAO-Aktivität durch den Vitamin B6-Status beeinflusst wird, wie an einer Untersuchung von Schwangeren herausgefunden wurde. (*Martner-Hewes* et al. 1986) Zur weiteren Labordiagnostik kann die Bestimmung von Methyl-Histamin im Harn und ein Histaminreleasetest (HLT, *Diel* et al. 1981) für die Messung der spontanen Histaminfreisetzung herangezogen werden.

3. Hauttest

Heinz Kofler (Allergieambulanz Hall in Tirol) setzt einen Hauttest zur Erfassung einer HIT ein. Der H40-Test ist ein einfacher Prick-Test, wobei der Durchmesser der Histaminquaddel nach 40 Minuten bestimmt wird. Von den HIT-Patienten hatten noch 85 % eine messbare Quaddel und nur 15 % der Gesunden ($p<0{,}001$, OR 10). (*Kofler* 2007)

Der Durchmesser der Quaddel nach intradermaler Histamin-Injektion ist auch Bestandteil klinisch-ökologischer Testmethoden. Bei der Provokations-Neutralisations-Methode wird individuell eine neutralisierende Dosis (ND) bei Ausbleiben eines Quaddelwachstums ermittelt. Diese Histamin-ND kann subkutan als Therapielösung zum Abklingen histaminvermittelter Reaktionen eingesetzt werden. Der Anti-Histamin-Effekt wird damit begründet, dass kleinste Histaminmengen negativ auf die eigene Synthese wirken (*Runow* 1994)

4. Provokationstest

Nach zweiwöchiger histaminarmer Kost – und Absetzen von Antihistaminika und DAO-hemmenden Arzneimitteln – kann ein Esstest mit Hartkäse, histaminreichem Sekt (2 Sektproben à 0,2 l) oder Rotwein erfolgen. Im placebokontrollierten Blindtest wird eine Histaminprovokation (mit 1,5 mg Histamin/kg KG in verkapselter Form) durchgeführt. (*Irion* 2004) Treten die Beschwerden kurzfristig wieder auf, ist eine HIT wahrscheinlich.

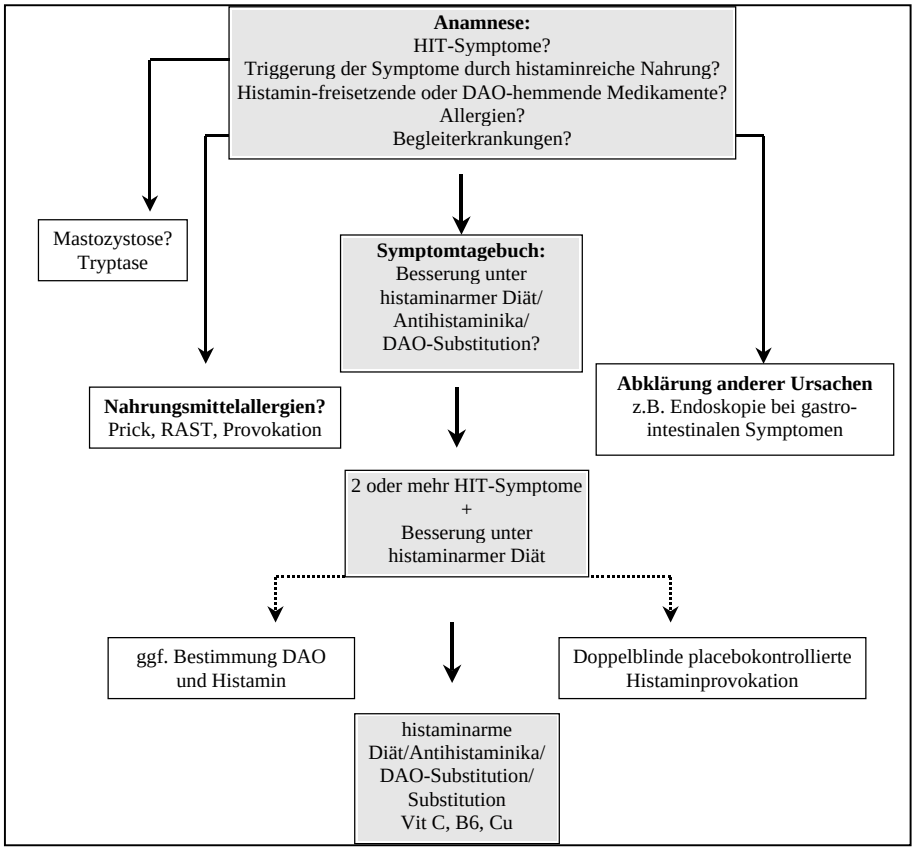

Abbildung 4: Diagnoseschritte bei Verdacht auf Histamin-Intoleranz
(modifiziert nach *Maintz* und *Novak* 2006)

Wissenschaftliche Studien zur HIT – Facts or fiction?

Ob es eine spezielle Histaminüberempfindlichkeit gibt (enterale Histaminose, Histamin-Intoleranz) wird unterschiedlich beurteilt.

Das Komitee der Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI) fordert kontrollierte klinische Studien (DBPCFC = Doppelblind Placebo-kontrollierte Lebensmittel-Aufnahme) mit einer großen Anzahl von Patienten um die klinische Rolle der Histamin-Intoleranz zu definieren. Hierin sollen Auslöseschwellen für die Symptom-Provokation festgelegt werden (*Ortolani* et al. 1999)

Es mangelt bisher an Beweisen für einen Zusammenhang zwischen oraler Aufnahme von biogenen Aminen und Nahrungsmittelintoleranz-Reaktionen. Daher besteht keine wissenschaftliche Basis für Diätempfehlungen für die Reduktion biogener Amine bei solchen Patienten. (*Jansen* et al. 2003) *Holzhammer* und *Wöber* kommen zu dem Schluss, dass parenteral verabreichtes Histamin zwar experimentell Kopfschmerzen auslösen kann, ein Beweis für Migräne oder Spannungs-Kopfschmerz verursacht durch Histamin in der Nahrung wurde bisher nicht erbracht. (*Holzhammer* und *Wöber* 2005) Eine **„Migränediät“** wird daher auch von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG) **nicht empfohlen**.

Neurodermitis und Urtikaria

Ionescu und *Kiel* beobachten bereits 1988 erhöhte Histaminspiegel im Plasma und erniedrigte Aktivitäten der Enzyme MAO und DAO bei Patienten mit atopischem Ekzem.

Bei Patienten mit chronisch wieder auftretender Urtikaria konnte in 60 % der Fälle ein verzögerter Histaminabbau nachgewiesen werden, ebenso ist bei Patienten mit atopischem Ekzem die Enzymaktivität vermindert. (*Irion* 2004) *Maintz* und Mitarbeiter verglichen Symptome, Histaminspiegel im Plasma und DAO-Aktivität im Serum von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD), HIT

und gesunden Probanden. Ihre Beobachtung: AD-Patienten hatten im Vergleich zu gesunden niedrigere DAO-Spiegel und mehr HIT-Symptome wie chronischer Kopfschmerz, Dysmenorrhoe, Flush, Magen-Darmbeschwerden und Intoleranz nach Aufnahme histaminreicher Nahrungsmittel und Alkohol. Die Forscher empfahlen bei AD mit niedriger DAO-Aktivität eine histaminarme Diät zur Senkung der HIT- und Hautsymptome. (*Maintz* et al. 2006 a)

Oral aufgenommenes Histamin stellt einen Einflussfaktor für den Hautzustand bei Patienten mit atopischer Dermatitis dar, wie in einer weiteren Studie an der Berliner Charité bestätigt werden konnte. 36 AD-Probanden wurden nach zweiwöchiger histaminarmer Diät oral mit Histamin provoziert (0,75 und 1,5mg/kg KG) Nach der Diät besserten sich bei jedem Dritten die Hautbefunde, nach Histaminzufuhr verschlechterten sich Ekzeme oder weitere Beschwerden bei fast allen Probanden. (*Fiedler* et al. 2006)

Bei Konservierungs- und Azofarbstoffen ist eine direkte Histaminfreisetzung möglich. Benzoesäure und deren Salze können über eine pharmakologische Histaminfreisetzung Urtikaria und Kontaktdermatitis auslösen. (*Schaubschläger* et al 1991)

Menstruation und Schwangerschaft

Frauen mit HIT leiden häufig unter zyklusabhängigen Kopfschmerzen und Dysmenorrhoe. Ein Grund liegt daran, dass Histamin die Östradiolsynthese steigert. Zur Vorbeugung von krampfartigen Unterleibsschmerzen könnte eine Medikation mit einem H1-Antihistaminikum helfen. (*Maintz* 2006 b)

Die Plazenta produziert in der Schwangerschaft größere Mengen DAO. Durch diesen natürlichen Schutzmechanismus für den Uterus (unter anderem vor histaminreichen Speisen!) erleiden schwangere Frauen meist keine HIT. Nach der Geburt treten die Symptome meist wieder auf. Doch ist Histamin ebenso wichtig für eine erfolgreiche Schwangerschaft, wie eine erhöhte HDC-Aktivität in der Plazenta beweist. (*Pap* 2004)

Während der Schwangerschaft sollte eine Antihistaminika-Therapie unterlassen werden, denn Histamin ist ein geburtsauslösender Faktor. (*Pap* 2003, *Pap* et al. 2007)

Medikamente als DAO-Hemmer und Histamin-Liberatoren

Medikamente lösen häufig allergische (Sofort-)Reaktionen vom Typ I aus. Doch nicht immer liegt die Ursache einer Medikamentenunverträglichkeit in einer Allergie begründet: es kann sich auch um eine Histaminabbaustörung durch DAO-Blockade handeln, die zu einem Histaminstau führt. Unter den medikamentösen DAO-Hemmern finden sich auch solche Substanzen, die häufig gegen HIT-Symptome wie Bronchitis, Asthma und Herzbeschwerden eingesetzt werden (Tabelle 2) Etwa 20 % der Bevölkerung nimmt DAO-Blocker ein. Vor einem Absetzen der Medikamente sollte immer ein Arzt konsultiert werden. In jeder Indikationsgruppe gibt es jedoch auch Wirkstoffe, die keine Wirkung auf die DAO ausüben. (*Sattler* et al. 1985)

Tabelle 1: Medikamente als potentielle DAO-Hemmer (modifiziert nach *Sattler* et al. 1985 und *Beutling* 1996)

Medikament-Wirkstoff	**Wirkung als**	**Produktbeispiel®**
Acemitacin	Antirheumatikum	Rantudil
(Acetaldehyd)	Abbauprodukt von Alkohol	
Acetylcystein	Schleimlöser	ACC
Acriflavin	Antiseptikum	Panflavin
Ambroxol	Schleimlöser	Mucosolvan
Amitriptylin	Antidepressivum	Saroten
Chinidin	Herzmittel	Chinidin-Duriles
Chloroquin	Antirheumatikum	Resochin
Cimetidin	Ulcusmittel	Tagamet
Clavulansäure	Antibiotikum	Augmentan
D-Cycloserin	Antibiotikum	
Diazepam	Tranquilizer	Valium
Dihydralazin	Antihypertonikum	Nepresol
Framycetin	Antibiotikum	Leukase N
Furosemid	Diuretikum	Lasix
Haloperidol	Neuroleptikum	Haldol
Isoniazid	Tuberkulosemittel	Isozid
Metamizol	Schmerzmittel	Novalgin
Metoclopramid	Magen-Darm-Mittel	Paspertin
Pancuronium	Muskelrelaquans	Pancuronium
Theophyllin	Asthmamittel	Euphilin
Verapamil	Herz-Kreislauf-Mittel	Verahexal

Unter den DAO-Hemmern finden sich auch Vitamin B6-Antagonisten (beispielsweise Hydrazilin, Isoniazid, Cycloserin), die somit indirekt in den Histaminstoffwechsel eingreifen können.

Unter den Medikamenten gibt es eine Reihe von Histaminliberatoren wie Mefenaminsäure, Diclofenac, Indometacin, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure. Da auch Kontrastmittel und Muskelrelaxantien verstärkte Histaminfreisetzung auslösen können, sollten HIT-Patienten vor Röntgen-Kontrastmitteluntersuchungen und Operationen H1-Antihistaminika erhalten. (*Maintz* et al. 2006b) Von Opium und dem Pfeilgift Curare abgeleitete Medikamente (Codein, Morphin und d-Tubocurarin), sowie Barbiturathaltige Schlaf- und Narkosemittel können ebenso eine direkte Histamin-Freisetzung bewirken. Für Allergiker und Histamin-Intolerante empfehlen sich Schmerz- und Rheumamittel mit den Wirkstoffen Fenbufen und Ibuprofen, die die Histaminfreisetzung hemmen.

Nahrungsmittel als Auslöser der Unverträglichkeiten

In eiweißhaltigen Nahrungsmitteln ist so gut wie immer Histamin anzutreffen. Es entsteht entweder im Verlaufe mikrobiellen Verderbs oder während der Verarbeitung von Nahrungsmitteln, die einen bakteriellen Gärungs- und Reifungsprozess durchmachen. Durch kontrollierte Hygienemaßnahmen und die richtige Auswahl von nicht-Amin-bildenden Bakterien (mit einer niedrigen L-Histidin-Decarboxylase-Aktivität) als Starter- oder Prozesskulturen – zum Beispiel in der Jogurt-, Käse-, Wein- oder Wurstherstellung – kommt es erst gar nicht zu einer nennenswerten (Hist)amin-Bildung in Nahrungsmitteln. Histaminbildner sind Bakterien, die Histidin als Kohlenstoff-, Stickstoff- und Energiequelle nutzen: Das sind fast alle Darmbakterien mit Ausnahme von *E. coli*. (*Actis* et al. 1999) Milchsäurebakterien der Gattung *Streptococcus* und *Lactobacillus* gehören auch zur Darmflora. Zur Erzielung gesundheitsfördernder Effekte werden Milchsäurebakterien auch als Zusatz zu Nahrungsmitteln wie Jogurt eingesetzt. Diese Probiotika bilden keine biogenen Amine.

In Nahrungsmitteln läuft eine Fermentierung nicht immer geplant ab, wenn sich

potente Histaminbildner im Nahrungsmittel vermehren können. Im leicht sauren Milieu (pH 4,8) entfaltet die bakterielle HDC die höchste Aktivität. (*Schelp* et al. 2001) Mit zunehmender Lagerungsdauer steigt der Histamingehalt in Nahrungsmitteln an, womit die Streuungsbreite der Werte zu erklären ist. Histamin kann aufgrund seiner Hitzestabilität weder durch Tiefkühlen, noch durch Kochen, Grillen, Braten oder Backen zerstört werden.

Tabelle 2: Bildung und Vorkommen biogener Amine in Nahrungsmitteln

Aminosäure	Biogenes Amin	Vorkommen
Histidin	Histamin	Fisch, Käse, Wein
Lysin	Cadaverin	Verdorbenes Fleisch
Ornithin	Putrescin (Spermidin, Spermin)	Verdorbenes Fleisch, Käse
Arginin	Agmatin	Käse
Tyrosin	Tyramin	Käse, Hering
Phenylalanin	Phenylethylamin	Schokolade, Käse

Die (Hist)amin-Bildung in Nahrungsmitteln ist Gegenstand aktueller Forschungen auf EU-Ebene. Mit der abgeschlossenen COST Aktion 917 wurde die wissenschaftliche Basis als Anleitung für Nahrungs- und Futtermittel-Produzenten zur Reduktion von Aminen erstellt. In der folgenden COST-Aktion 922 (2001 bis 2006) sollten die gesundheitlichen Auswirkungen von Aminen in Nahrungsmitteln untersucht werden. Bisher liegen nur Teilberichte vor. (*Bauer* et al. 2004)

Tabelle 3: Histaminreiche Nahrungsmittel und Alternativen (modifiziert nach *Beutling* 1996 und *Becker* 2006)

Nahrungsmittel	besonders histaminreich	Beispiele (in Klammern Amingehalt in mg/kg)	Alternativen
Fisch	geräuchert, gesalzen, mariniert	Tunfisch (0,1 – 13.000), Sardinen (110 – 1.500), Sardellen (176), Makrelen, geräuchert (0-300), Konserven	frischer Fisch (auch tiefgefroren)
Käse	lang gereifte oder Rohmilch-Käse , Sauermilchkäse	Hartkäse wie Parmesan (<10-580), alter Gouda (<10-900), Emmentaler (<10-1.500), Camembert (<10-600), Edelschimmelkäse (<10-2.000), Harzer (<10-390)	Frischmilchprodukte, Butterkäse, junger Gouda, Frischkäse
Wurst	getrocknet, geräuchert, gepökelt	Schinken roh (40-270), Salami (<10-280)	frische, wenig verarbeitete Wurstwaren, Kochwurst wie Leberwurst , Frischwurstaufschnitt
Gemüse	mikrobiell vergoren, in Essig mariniert	Sauerkraut (10-200), Spinat (20-60), Tomaten (22), Aubergine (26), Avocado (23)	Karotten, Blumenkohl, Broccoli, Lauch, Erbsen, Weißkohl
Alkoholika	Lang gereifte Weine, obergärige Biere	Rotwein (0,06-3,8), Champagner (0,02-6,7), Weizenbier (0,1-0,3)	in geringen Mengen klare Spirituosen, untergärige Biere Pils/Export, trockener Weißwein
Sonstiges	Würzsoßen, -pasten, Hefeextrakte	Sojasoße (<10-649), Ketchup (22-119), Sojapaste (6-321), Hefeextrakt (210-2830)	Gewürze, Salz

Fisch

Frischer Fisch ist nahezu (hist)aminfrei, sein Fleisch neigt aber zu schnellem mikrobiellen Verderb unter starker Histaminbildung (insbesondere Tunfisch und Makrele). Mit Histaminbelastung ist auch bei Räucherfisch und in Marinaden zu rechnen. Die Histaminproduktion in Fischen ist unter anderem abhängig von der Temperatur, bei der die Tiere in der Zeit zwischen Fang und Weiterverarbeitung gelagert werden.

Histamin-Intoxikationen sind die häufigste Art von „Fisch-Vergiftungen“. Durch Verzehr von Makrelen und Tunfisch (lat. *Scombroidae*), aber auch Heringe und Lachs, tritt diese meist mild verlaufende Erkrankung häufig auf. Die Fische weisen immer einen Histamingehalt von mehr als 50 mg/ 100 g Muskelgewebe auf, aber diese Tatsache erklärt nicht, warum Histamin in verdorbenem Fisch toxischer ist als die gleiche Menge oral aufgenommenen reinen Histamins. Das Gift, das histaminähnlich wirkt, wird als Scombrotoxin bezeichnet und enthält möglicherweise Urocansäure – ein Imidazol-Derivat, das in verdorbenem Fisch aus Histidin entsteht – als „missing factor“ bei Scombroid-Vergiftungen. Cis-Urocansäure gilt als Mastzell-Degranulator und so ist durch endogene Histaminausschüttung eine Verstärkung des Histaminverzehrs durch verdorbenen Fisch möglich. Diese Histamin-Potenzierungs-Theorie ist jedoch noch nicht eindeutig bewiesen. (*Lehane* und *Olley* 2000).

Histaminreicher Käse wird weit besser vertragen als histaminreicher Fisch. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass biogene Amine aus Käse im Magen-Darm-Trakt nur relativ langsam freigesetzt werden. Außerdem ist der Gehalt an ungebundenem Histidin im Gewebe von Makrelen- und Heringsfischen vergleichsweise hoch. Diese Aminosäure kann post mortem mikrobiell schnell in Histamin umgesetzt werden. Nicht ausgenommene Fische enthalten höhere Histaminmengen, da in inneren Organen ein Mehrfaches an Histamin im Vergleich zur Muskulatur (Filet) anzutreffen ist. (*Priebe* 2003) Eine Übertragung der für Makrelen- und Heringsfische geltenden Höchstmengen von 200 mg Histamin/kg beziehungsweise für enzymatisch gereifte (nicht ausgenommene) Salz-Sardellen 400 mg/kg Histamin (Fischhygiene-Verordnung) auf Käse ist nicht zulässig. (SKLM 1998)

Fleisch

Ebenso wie Fisch ist Fleisch (und Wurst) im rohen und gekochten Zustand (hist)aminarm. Da Fleisch jedoch ebenso häufig geräuchert, getrocknet oder nach einem mikrobiellen Reifeprozess verzehrt wird, nimmt die Menge an biogenen Aminen je nach Reifungsprozess unterschiedlich zu.

In fermentierten Rohwürsten (Streichwurst und Salami) ist mit Histamingehalten bis 150 mg/kg zu rechnen, insbesondere in italienischer Ware, wie im Lebensmittel-Monitoring 2005 ermittelt wurde. (BVL 2007)

Milchprodukte

Frischmilch und Frischmilchprodukte wie Buttermilch, Jogurt, Sahne, Quark oder Frischkäse enthalten nur wenig Histamin. Mit dem Reifegrad oder der Fermentierung (Sauermilchkäse!) steigt die Hist(Amin)bildung. Deshalb enthalten Hartkäse wie Emmentaler und alter Gouda, sowie Harzer in der Regel am meisten Histamin und sind wohl auch wegen der Verzehrsmenge neben alkoholischen Getränken der häufigste Auslöser von HIT.

Schokolade, Zitrusfrüchte und Nüsse

Der Histamingehalt dieser Nahrungsmittel ist eher gering, doch enthalten sie andere blutgefäßwirksame biogene Amine, die auch als Neurotransmitter wirken (wie Serotonin und ß-Phenylethyamin) oder beim Abbau durch die DAO mit dem Histamin konkurrieren (Putrescin, Spermin, Spermidin).

Histamin freisetzende Nahrungsmittel und -zusatzstoffe

Neben histaminreichen Nahrungsmitteln gibt es auch solche, die die Mastzellen unspezifisch anregen, Histamin freizusetzen (Histaminliberatoren). Als solche gelten unter anderem Erdbeeren, Zitrusfrüchte, Tomaten und Meeresfrüchte sowie auch Alkohol und Acetaldehyd.

Auch einige Zusatzstoffe wie die Konservierungsmittel E 210-9 (Benzoate und PHB-Ester), E 221-8 (Sulfite), Farbstoffe (E 100-4, 120, 123, 127) und Geschmacksverstärker (E 620-5 Glutaminsäure und -salze) werden als Histaminliberatoren diskutiert, da sie in der Lage sind möglicherweise pseudoallergische Reaktionen auszulösen. (*Ortolani* et al. 1999)

Alkoholika

Alkoholische Getränke weisen im Vergleich zu Käse, Wurst, Schinken und (verdorbenen) Fisch recht geringe Histaminmengen auf, gelten jedoch als häufige Auslöser von Beschwerden. Bei den Alkoholika scheint jedoch nicht der Alkohol per se Beschwerden zu verursachen, sondern die Darreichungsform. Rotwein scheint prinzipiell meist mehr Histamin als Weißwein zu enthalten – ein Beweis steht noch aus. Auf klare Spirituosen werden kaum Beschwerden berichtet. Methoden der Weinkelterung bei Kühlung und der Säureausbau können den Histamingehalt beeinflussen.

Intorre und Mitarbeiter aus Pisa untersuchten die Wirkung von Alkohol, Bier und Wein auf die Histaminfreisetzung im Hundemagen. Sie fanden heraus, dass Bier und Rotwein, nicht aber reiner Alkohol in Wasser potente Histaminfreisetzer sind, unabhängig vom Alkoholgehalt. (*Intorre* et al. 1996) Auch das Alkoholabbauprodukt Acetaldehyd gilt als Histaminliberator.

Auch eine Wein-Intoleranz ist auf Histamin zurückzuführen. Schnupfen, Rötungen, Kopfschmerzen, Durchfall, Juckreiz und Kurzatmigkeit sind Reaktionen auf ein Glas Rotwein. In einem Rotwein-Provokations-Test (125 ml, 50µg Histamin) konnten Bronchokonstriktionen (Verengung der Bronchien) und Kopfschmerzen ausgelöst werden. (*Wantke* et al. 1994)

Die Arbeitsgruppe um *Diel* (Hochschule Fulda) untersuchte den Gehalt an biogenen Aminen in deutschem Bier und deren Einfluss auf den Geschmack der Biere. Als mittlere Histaminkonzentration wurde in Flaschenbieren 0,5 mg/l und in gezapften Bieren 0,8 mg/l ermittelt. Andere Amine wie Tyramin, Cadaverin und Putrescin lagen teilweise in höheren Konzentrationen vor. Die Amine konnten allerdings geschmacklich nicht wahrgenommen werden. (*Diel* et al. 2006) In obergärigen Weizenbieren ist der höchste Histamingehalt möglich.

Pflanzliche Nahrungsmittel

Pflanzliche Nahrungsmittel enthalten von Natur aus nur geringe Histaminmengen, die bei der Zubereitung/Reifung jedoch beträchtlich anwachsen können. In Essigmarinaden eingelegte Nahrungsmittel wie Gurken und Mixed Pickles können ebenso einen erhöhten Histamingehalt aufweisen wie fermentierte Gemüse, Hefe- und Sojaerzeugnisse, sowie Tomatenketchup.

Sauerkraut wird aus feingeschnittenem Weißkohl in einer 2% igen Salzlake durch spontane Milchsäuregärung hergestellt. Am Gärprozess sind auch Histaminbildner beteiligt. Bei der Zubereitung von Sauerkraut kann durch Abtrennung der Lake eine deutliche Reduzierung des gesamten Amin-Gehalts erreicht werden. (VIS 2006)

In der ostasiatischen Küche sind fermentierte Sojaprodukte weit verbreitet. So enthalten Sojasauce (Tamari, Shoyu) und Sojapaste (Miso) erhebliche Histaminmengen. (*Chin* et al., *Baek* 1999) Ob jedoch auch das sogenannte China-Restaurant-Syndrom im Zusammenhang mit einer Intoleranz auf Histamin und dem häufig in der ostasiatischen Küche eingesetzten Geschmacksverstärker (E 620-5) steht, ist umstritten.

Histamin als Qualitätskriterium von Nahrungsmitteln

Lebensmittelchemiker und -technologen erachten heute den Nachweis von Histamin (und weiteren biogenen Aminen) in bestimmten Lebensmitteln als Qualitätskriterium. Gerade bei Lebensmitteln, bei denen Histamin während der Verarbeitung entsteht, kann es als Indikator für die Hygiene im Produktionsprozess herangezogen werden. So wurde von *Mietz* und *Karmas* bereits 1977 ein Index (**BAI = Biogenic Amine Index**) zur Bestimmung des Verderbnisgrades von Fisch eingeführt. Der BAI setzt fünf biogene Amine in ein Verhältnis nach der Formel:

$$\frac{\text{Histamin + Putrescin + Cadaverin}}{\text{1 + Spermin + Spermidin}}$$

Ein BAI-Wert >10 deutet auf eine mindere Qualität aufgrund von fortgeschrittenem Fäulnisgrad hin und kann auch als Kriterium für „Gammelfleisch“ herangezogen werden.

Ein hoher Histamingehalt im Wein deutet auf Beteiligung unerwünschter Bakterien beim biologischen Säureabbau. Bei sorgfältiger Auswahl der Rohstoffe und durch geeignete technologische Maßnahmen können Weine und Spirituosen heute frei von Histamin und anderen biogenen Aminen sein. Beispiele: der österreichische Sekt *Schlumberger* oder Sherry „*Tio Mateo*“. In der Schweiz gilt deshalb Histamin zu recht als Qualitätskriterium für Weine: Weine mit mehr als 10 mg Histamin pro Liter können als wertvermindert betrachtet und beanstandet werden.

Die histaminarme Weinherstellung ist ein Kapitel für sich und wird daher in einer der nächsten Ausgaben der UMWELT & GESUNDHEIT gesondert behandelt.

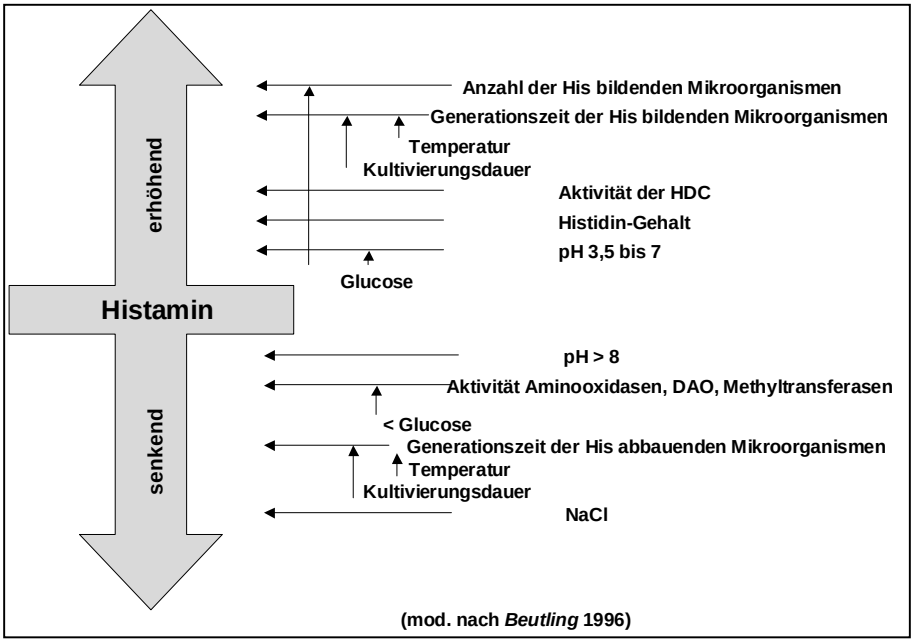

Abbildung 5: Faktoren für die Histaminproduktion (*Diel* 2006)

Cave: Resorption von Histamin und DAO-Hemmung können durch Alkohol allgemein verstärkt werden!

Wenn die HIT als fest umschriebenes und wissenschaftlich belegtes Krankheitsbild Anerkennung gefunden hat und der Gehalt an biogenen Aminen sich nicht nur an toxischen Schwellen orientiert, wird auch die Lebensmittelindustrie vermehrt Anstrengungen unternehmen, den Gehalt an Histamin zu reduzieren. Hier sollten Qualitätskriterien als Herausforderungen für die Hersteller geschaffen werden, die sich an möglichst niedrigen Histamingehalten orientieren. (*Bodmer* et al. 1999)

Da die Bedingungen für die (unerwünschte) Bildung von biogenen Aminen durch physikalische Verhältnisse wie Temperatur und pH bekannt und sind, (Abbildung 5) können die Herstellungs- und Lagerungsmethoden gezielt verbessert werden. Da das meiste exogene Histamin bakterieller Herkunft ist, können gezielt Starterkulturen eingesetzt werden, der pH erhöht und die Temperatur erniedrigt werden.

Therapeutische Maßnahmen bei Histamin-Intoleranz

1. Ernährung: (Hist)aminarme Kost

Als Therapieprinzip für die Histamin-Intoleranz gilt zunächst das Meiden von histaminhaltigen Nahrungsmitteln, die so genannte histaminfreie Diät. (*Wantke* et al. 1993, *Lämmel* 2006)

Dieser Begriff ist jedoch irreführend, da trotz gezielter Nahrungsauswahl Spuren von Histamin enthalten sein können. Auch die nachgewiesenen (Hist)amingehalte sind Momentaufnahmen und unterliegen einer großen Schwankungsbreite. (*Askar* und *Treptow* 1986) Obwohl in Bio- und konventioneller Kost mit ähnlichem (Hist)amingehalt zu rechnen ist, sollten die Nahrungsmittel möglichst aus kontrolliertem ökologischen Anbau und regionaler und saisonaler Produktion stammen. Synthetische Zusatzstoffe sind tabu.

Geeignete Nahrungsmittel (nach *Lämmel* 2006)

- Kartoffeln, Reis und Nudeln
- Getreideprodukte
- Frische Milchprodukte: Milch, Buttermilch, Jogurt, Quark, Sahne, Frischkäse, Butter, sehr junge Käsesorten
- Gemüsearten wie Blattsalate, Blumenkohl, Brokkoli, Chicorée, Feldsalat, Gurken, Karotten, Knoblauch, Kürbis, Mangold, Paprika, Pilze, Radieschen, Rhabarber, Spargel, Zucchini, Zwiebel
- Obstarten: Äpfel, Nektarinen, Pfirsiche, Pflaumen, Kirschen, Melonen, Bananen – nicht zu reif, Stachelbeeren, Blaubeeren, Zitronen
- Kräuter und Gewürze
- Pflanzenöl, Apfelessig, Essigessenz
- Fleisch, Geflügel, Fisch und Eier frisch oder tiefgefroren, Frischwurst
- Wasser, Kaffee und Tee

Ungeeignete Nahrungsmittel (nach *Lämmel* 2006)

- Gemüsearten: Sauerkraut, eingelegtes Gemüse, Tomaten, Tomatensaft, Tomatenmark, Spinat, Auberginen, Avocado, Walnüsse, Cashewnüsse
- Obstarten: überreife Bananen, Orangen, Grapefruit, Erdbeeren, Ananas, Kiwi, Papaya, Himbeeren
- Gereifte Käsesorten, wie Emmentaler, Bergkäse, Parmesan, alter Gouda, Camembert, Brie
- Schinken, Rohwurst (Cervelatwurst, Salami), Bündner Fleisch
- Tunfisch, Makrelen, Räucherfisch, Fischkonserven (Matjes, Rollmops)
- Tafelessig, Rotweinessig
- Hefeextrakte oder Hefepasten
- Kakao und Schokolade
- Alkoholische Getränke wie Wein, Sekt, Champagner, Bier

2. Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel

Begleitend zur Ernährungstherapie werden medikamentöse Ansätze und der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln diskutiert.

Medikamente:

Zu meiden sind DAO-Hemmer und Medikamente, die Histamin freisetzen können (Histaminliberatoren) nach Absprache mit dem Arzt.

Antihistaminika: Diese „Antiallergika" hemmen überschießende Histaminwirkungen. Besonders geeignet sind Antihistaminika vom Typ-H1-Rezeptorblocker (wie Astemizol, Cetirizin, Loratidin, Terfenadin) zur kurzfristigen Symptomunterdrückung. Dauerhaft sollten Antihistaminika nur bei erhöhtem Histaminspiegel im Serum eingesetzt werden. Sie wirken bei Symptomen wie Schnupfen, asthmatischen und Hautbeschwerden, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen. Gegen Beschwerden des Magen-Darm-Trakts helfe der Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure (DNCG) bei Bauchschmerzen ein H_2-Antihistaminikum. (*Maintz* 2006)

Nährstoffe/Nahrungsergänzungsmittel:

Vitamin B6: bei Histamin-intoleranten Personen liegt häufig ein Mangel an diesem Vitamin vor. Da Vitamin B6 als Coenzym im Aminosäurestoffwechsel von großer Bedeutung ist, ist der Bedarf proteinreicher Kost erhöht.

Vitamin C (Ascorbinsäure): kann Histamin möglicherweise chemisch inaktivieren beziehungsweise den **Histaminabbau** begünstigen

DAO (Diaminooxidase): Durch Nahrungsergänzungsmittel mit dem Enzym DAO (zum Beispiel Pellind®, DaoPure®) kann möglicherweise der Verlauf der Histamin-Intoleranz günstig beeinflusst werden. Hierzu liegen allerdings noch keine gesicherten Studienergebnisse vor.

Puffersalz: Eine Kombination von Hydrogencarbonaten ($NaHCO_3$ und $KHCO_3$ 2:1) in Verbindung mit Vitamin C wirkt über die Regulation des Säure-Basen-Haushalts.

3. Schwangerschaft

Für Männer und weibliche Personen vor der Pubertät und nach der Menopause ungeeignete Maßnahme.

Fazit und Ausblick

Es gibt zweifellos eine Vielzahl von Menschen, die auf biogene Amine in Nahrungsmitteln mit multiplen Symptomen reagieren. Das Ausmaß einer Histamin-Intoleranz (HIT) ist möglicherweise bisher unterschätzt worden. Ergänzend zu den Praxisbeobachtungen sind wissenschaftliche Studien auf der Basis doppelblinder, plazebo-kontrollierter Provokationen notwendig.

Zur Behandlung der HIT gilt als oberstes Ziel das Meiden (hist)aminreicher und -freisetzender Nahrungmittel. Diese Kostform (Auswahl und Zubereitung frischer, kurz gereifter Nahrungsmittel) ist allen weiteren Therapiemaßnahmen weit überlegen. Die Kost kann durchaus schmackhaft sein und ist nicht so einschneidend wie eine Elimierungsdiät aufgrund von „echten“ Nahrungsmittelallergien, die oftmals ein Leben lang eingehalten werden muss.

Die Nahrungsmittelindustrie sollte aufgefordert werden, den Histamingehalt durch gezielte Steuerung der Produktionsprozesse und Einsatz histaminarmer Technologien so weit wie möglich zu kontrollieren und wenn nötig zu senken (niedriger Histamin-Gehalt als Qualitätskriterium).

Dipl. oec. troph. *Andreas Steneberg*
Walter-Jost-Str. 20
58638 Iserlohn
Email: a.steneberg@onlinehome.de

Vertiefende Literatur:

Actis LA, Smoot JC, Barancin CE, Findllay RH: Comparison of differential plating media and two chromatography techniques for the detection of histamine production in bacteria. J Microbiol Methods **39** 1 (1999) 79-90

Ahrens F: Wirkung, Permeation und Katabolismus von Histamin an isolierten Dickdarmepithelien des Schweins. Inaugural-Dissertation (Leipzig 2003)

Askar A, Treptow H: Biogene Amine in Lebensmitteln, Ulmer Verlag (Stuttgart 1986)

Baek IG: Analytik von Aminosäuren und biogenen Aminen in fermentierten Lebensmitteln mittels HPLC und GC. Dissertation (Gießen 1999)

Bauer F, Paulsen P, Hagen U, Wasserbacher R, Elmadfa I, Ralph A, Bardocz S: The intake of biogenic amines in the diet. In: Wallace, H.M. and Hughes, H.(Eds.) Health implication of dietary amines. COST 922. (Luxembourg 2004) 149-56

Becker C: Histaminintoleranz – Wenn Käse und Wein kein Genuss sind. Pharmazeutische Zeitung 9 (2006) http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=821

Beutling DM: Biogene Amine in der Ernährung. Springer Verlag (Berlin 1996)

Bieganski T, Kusche J, Lorenz W, Hesterberg R, Stahlknecht CD, Feussner KD: Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. Biochim Biophys Acta **756** 2 (1983) 196-203

Blackwell B, Mabbitt LA: Tyramine in cheese related to hypertensitive crises after monoamine oxidase inhibition. Lancet **62** (1965) 938-40

Bodmer S, Imark C, Kneubuhl M: Biogenic amines in foods: histamine and food processing. Inflamm Res. **48** 6 (1999) 296-300

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL): Lebensmittel-Monitoring Bericht 2005. Birkhäuser Verlag (Basel 2007)

Chin KW, Garriga MM, Metcalfe DD: The histamine content of oriental foods. Food Chem Toxicol **27** 5 (1989) 283-7

Christl N: Die histaminfreie Ernährung. Ernährung/ Nutrition **221** 1 (1998) 212-3

DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM): Biogene Amine in Käse und Fisch. Beschluss vom 14./15. Dezember 1998

Diel F, Neidhart B, Opree W: Application of rat mast cell incubatesas a possible short-time test for sensitizing occupational chemicals. Int Arch Occupat Environ Health **48** (1981) 369-373

Diel E, Bayas N, Stibbe A, Muller S, Bott A, Schrimpf D, Diel F: Histamine containing food: establishment of a German Food Intolerance Databank (NFID). Inflamm Res **46** Suppl 1 (1997) S87-8

Diel F, Diel E: Allergien. Pabel Möwig (Rastatt 1999)

Diel F, Wackes C, Herwald M, Borck H, Diel E, Page L, Horr B, Rohn L: Histamine in selected beer samples. Inflamm Res **55** Suppl 1 (2006) S67-8

Diel F: Histamin – ein Schlüsselregulator in Mikroorganismen, Lebensmitteln und Mensch. Vortrag 17. Jahrestagung AVE e.V. Fulda, 30. September 2006

DIMDI/WHO: DIMDI-ICD-10-GM (2006) Onlinezugriff http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/ icd10/

Fiedler EM, Zuberbier T, Worm M: Atopische Dermatitis und Histaminintoleranz. Haut **17** 2 (2006) 62-4

Fothergill J: Remarks on that complaint commonly known under the name of the sick headache. Med Observ Enquir **6** (1784) 103-37 zitiert in *Askar* und Treptow (1986)

Halász A, Baráth Á: Toxicity of biogenic amines-the present knowledge, Food science and technology COST 917 Biogenically active amines in food, Vol VI; EC Publication (Luxembourg 2002) 131-41

Holzhammer J, Wöber C: Alimentäre Triggerfunktion bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. Der Schmerz **20** 2 (2005) 151-9

Intorre L, Bertini S, Luchetti E, Mengozzi G, Crema F, Soldani G: The effect of ethanol, beer, and wine on histamine release from the dog stomach. Alcohol **13** 6 (1996) 547-51

Ionescu G, Kiehl R: Monoamine and diamine oxidase activities in atopic eczema. Allergy. **43** 4 (1988) 318-9

Irion R: Alles zur Allergologie. Biogene Amine - Auslöser von pseudoallergischen Reaktionen. Bonmed (Lorch 2004)

Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE: Intolerance to dietary biogenic amines: a review. Ann Allergy Asthma Immunol **91** 3 (2003) 233-40

Jarisch R: Histamin-Intoleranz - Histamin und Seekrankheit. 2. Auflage, Thieme Verlag (Stuttgart 2004)

Jarisch R, Wantke F: Wine and headache. Int Arch Allergy Immunol **110** 1 (1996) 7-12

Kamsteeg J: HPU und dann...? Beschwerden und Erkrankungen infolge von Pyrrolurie. KEAC (Weert 2005) 119-120

Kofler H: Patienten Informationsblatt Histaminunverträglichkeit & Histaminreduzierte Ernährung. http://www.kofler-allergie.at/pdf/HistaminNM Merkblatt2007.DOC

Lämmel S: Ernährung ohne biogene Amine – wie geht das? AID-Infodienst vom 17. August 2006, http://www.was-wir-essen.de/infosfuer/histamin_ intoleranz_6495.php

Lehane L, Olley J: 2000. Histamine fish poisoning revisited. Int J Food Microbiology **58** (2000) 1-37

Lehtonen P: Biogenic amines in wine. In: *Morgan DML* et al. (eds.): Food Science and Technology COST 917, Biogenically active amines in food. Vol IV; EC Publication (Luxembourg 2002) 165-70

Maintz L, Bieber T, Novak N: Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. Dt Ärztebl **103** 51-2 (2006a) 3477-83

Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N: Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol **117** 5 (2006b) 1106-12

Martner-Hewes PM, Hunt IF, Murphy NJ, Swendseid ME, Settlage RH: Vitamin B-6 nutriture and plasma diamine oxidase activity in pregnant Hispanic teenagers. Am J Clin Nutr **44** 6 (1986) 907-13

Mayer I, Missbichler A, Wantke F, Focke M, Reichl H, Winter M, Jarisch R: Optimierter Radioextraktionsassay zur quantitativen Bestimmung der Aktivität von Diaminooxidase (DAO) in humanem Serum und Plasma. Allergologie **28** 1 (2005) 1-8

Mietz JL, Karmas E: Chemical quality index of canned tuna as determined by high-pressure liquid chromatography. J Food Sci **42** (1977) 155-8

Nilsson BO, Kockum I, Rosengren E: Inhibition of diamine oxidase promotes uptake of putrescine from rat small intestine. Inflamm Res **45** 10 (1996) 513-8

Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Host A, Ispano M, Jarish R, Madsen C, Nekam K, Paganelli R, Poulsen LK, Wuthrich B: Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. Allergy **54** 1 (1999) 27-45

Pap E: Histamin und Schwangerschaft. Vortrag auf der 14. Jahrestagung des AVE e.V. am 14. Juni 2003 in Bad Wildungen

Pap E: Connections between histamine and sexual-steroids. In *Falus A* (Ed.): Histamine biology and medical aspects, Karger SpringMed (Budapest 2004)

Pap E, Falus A, Mihalyi D, Borck H, Diel F, Pallinger E: Histamine regulates placental cytokine expression--in vivo study on HDC knockout mice. Placenta **28** 2-3 (2007) 239-44

Pfeiffer CC: Blood histamines, basophil counts and trace elements of the schiziophrenias. Rev Can Biol **37** (1972) 23-6

Pfeiffer CC: Spurenelemente und Histamin bei Geisteskrankheiten. In: *Calatin A* (Hrsg.): Ernährung und Psyche, Alternative Konzepte 43, CF Müller (Karlsruhe 1984) 21-35

Pfisterer M: Anwendungsbeobachtung Pellind. http://www.sciotec.com/download/AWB_PelLind_Pfisterer_2006a_de.pdf

Priebe K: Fischhygiene. Skript Tierhochschule Hannover vom 26. Mai 2003; http://www.tiho-hannover.de/einricht/lmmikro/fisch.doc

Raithel M, Ulrich P, Keymling J, Hahn EG: Analysis and topographical distribution of gut diamine oxidase activity in patients with food allergy. Ann NY Acad Sci **859** (1998) 258-61

Rohn L, Page L, Borck H, Horr B, Diel F: Can histamine be tasted in wine? Inflamm Res **54** Suppl (2005) 66-7

Runow KD: Klinische Ökologie – angewandte Umweltmedizin. 2. Auflage, Hipprokrates Verlag (Stuttgart 1994) 109-20

Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK: Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). Agents Actions **23** 3-4 (1988) 361-5

Sattler J und *Lorenz W*: Intestinal diamine oxidase and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. J Neural Transm Suppl **32** (1990) 291-314

Sattler J, Hesterberg R, Lorenz W, Schmidt U, Crombach M, Stahlknecht CD: Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? Agents Actions **16** 3-4 (1985) 91–4

Schaubschläger WW, Becker WM, Schade U, Zabel P, Schlaak M: Release of mediators from human gastric mucosa and blood in adverse reactions to benzoate. Int Arch Allergy Appl Immunol **96** 2 (1991) 97-101

Schelp E, Worley S, Monzingo AF, Ernst S, Robertus JD: pH-induced structural changes regulate histidine decarboxylase activity in Lactobacillus 30a. J Mol Biol **306** 4 (2001) 727-32

Schmidt WU, Sattler J, Hesterberg R, Roher HD, Zoedler T, Sitter H, Lorenz W: Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? Agents Actions **30** 1-2 (1990) 267-70

VIS (Verbraucherinformationssystem Bayern): http://www.vis-ernaehrung.bayern.de/de/left/ fachinformationen/verbraucherschutz/ unerwuenschte_stoffe/biogene_amine.htm

Wantke F, Götz M, Jarisch R: The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. Allergy Proc **15** 1 (1994) 27-32

Wantke F, Götz M, Jarisch R: Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. Clin Exp Allergy **23** 12 (1993) 982-5

Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R: Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. Allergy Asthma Proc **25** 5 (2004) 305-11

Histaminvergiftung nach Verzehr von Fischbouletten

Am 18. Mai 2005 gab es für die Schüler einer privaten Grundschule im Berliner Stadtbezirk Charlottenburg-Wilmersdorf und die Kinder einer Kindertagsstätte (Kita) desselben Trägers zum Mittagessen Fischbouletten, Kartoffeln, Soße und Salat mit Dressing. Bereits nach zwei Stunden traten bei den ersten von insgesamt 12 Personen Hautjucken und/oder Brennen im Mund auf. Weitere 105 Personen entwickelten noch innerhalb zwei Tagen für eine Histaminvergiftung typischen Symptome. Das zuständige Veterinär- und Lebensmittelaufsichtsamt (VetLeb-Amt) und das Gesundheitsamt wurden informiert/eingeschaltet.

Insgesamt wurden von der Schulküche zirka 500 Portionen (350 für die Schulmensa, 150 für die Kita) zur Verfügung gestellt. Zur Identifizierung weiterer Erkrankungen und von Risikofaktoren für die Erkrankung führte das *Robert-Koch*-Institut in Berlin eine Kohortenstudie durch.

Methodik der Kohortenstudie

Zunächst erstellte das zuständige Gesundheitsamt auf der Grundlage der in der Schulküche zubereiteten Speisen einen Fragebogen, mit dem der Verzehr der einzelnen Komponenten sowie Informationen über die Symptome und mögliche ursächliche Faktoren erfasst werden sollten. Von den 500 an die Essenteilnehmer ausgegebenen Fragebögen wurden 189 ausgefüllt zurückgegeben. Von Küchenpersonal, Erzieherinnen und Lehrern sowie von insgesamt fünf Erkrankten wurden Stuhlproben mikrobiologisch untersucht. Das VetLeb-Amt stellte Rückstellproben der Speisen sicher. Die Proben wurden mikrobiologisch und auf ihren Histamingehalt untersucht. Weiterhin wurden in der Schulküche Abstriche von Kücheneinrichtung und Gegenständen genommen und auf pathogene Keime untersucht.

Ergebnisse und Auswertung

Die Auswertung der Fragebögen ergab als häufigstes Krankheitssymptom Bauchschmerzen, gefolgt von Übelkeit, Kopfschmerzen und Durchfall.

Tabelle 1: Häufigkeit des Auftretens verschiedener Symptome bei allen erkrankten Essenteilnehmern (n =123)

Symptome	Anzahl	%
Bauchschmerzen	76	61
Übelkeit	66	54
Kopfschmerzen	58	47
Durchfall	46	38
Erbrechen	38	21
Fieber	21	12
Brennen im Mund	12	10
Hautausschlag	12	10

Die meisten Teilnehmer erkrankten am Tag des Mittagessens. Der Verlauf war überwiegend leicht. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug im Durchschnitt zwei Tage.

Die Fischbouletten wurden aus Filets von tiefgefrorenem Butterfisch (95 %) und frischem Lachs (5 %) hergestellt. Der Fisch wurde nach der Anlieferung lediglich im Kühlhaus gelagert. Im Fischfleisch fand sich mit 1.810 mg/kg Fisch eine fast zehnfache Überschreitung des zulässigen Histamingehaltes von 200 mg/kg. Außerdem wurde Norovirus-RNA nachgewiesen. Noroviren fanden sich auch in 11 von 18 untersuchten Stuhlproben. In der Küche waren keine krankmachenden Keime nachweisbar.

Schlussfolgerung und Diskussion

Die Ursache der Histaminvergiftung lag in der Verwendung von unsachgemäß gelagertem, mikrobiell hochgradig kontaminiertem Fisch. Hautjucken und Brennen im Mund sind als typische Symptome einer Histaminose (HIT) zu werten und im Zusammenhang mit der stark erhöhten Histaminkonzentration zu erklären. Bei allen anderen Symptomen kann nicht ausgeschlossen werden, ob sie Ausdruck einer Norovirusinfektion sind.
Es ist nicht nachvollziehbar, warum schon am Geruch als verdorben erkennbarer Fisch zu 500 Mahlzeiten verarbeitet und an Kinder ausgegeben wurde.

Quellen:

Robert Koch Institut Berlin (Hrsg.): Histaminvergiftung und Gastroenteritis nach Verzehr von Fischbouletten. Epidemiologisches Bulletin **2** (2006) 11-4

Sinn G: Histaminvergiftung und Gastroenteritis-Ausbruch nach Teilnahme an einer Schulspeisung mit Fischbouletten. Gesundheitswesen **68** 3 (2006)