

Das Histaminintoleranzsyndrom: Bedeutung für die HNO-Heilkunde

Böttcher, I.; Klimek, L.

Anschrift der Autoren:

Prof. Dr. med. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie

An den Quellen 10

65183 Wiesbaden

Tel.: 0611 - 8904381

Fax: 0611 - 8904382

Zusammenfassung

Das Histaminintoleranzsyndrom ähnelt in der Symptomatik der allergischen, IgE-vermittelten Reaktion. Die betroffenen Patienten, meist Frauen mittleren Alters, leiden z.B. unter Kopfschmerzen und Fließschnupfen, insbesondere nach dem Verzehr histaminreicher Nahrungsmittel, dem Genuss alkoholischer Getränke oder der Einnahme bestimmter Medikamente. Neben diesen Symptomen sind ebenfalls lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen zu beobachten.

Der vorliegende Artikel beschreibt die biochemischen Prozesse und zellulären Hintergründe des HIS und zeigt die diagnostischen und therapeutischen Verfahren in der HNO-Heilkunde auf. Unser Ziel ist es, die Aufmerksamkeit auf dieses oft unerkannte Krankheitsbild zu lenken und zu einem vertieften immunologischen Verständnis beizutragen.

Abstract

The symptoms of Histamine Intolerance are similar to those of the IgE-mediated allergic immune response. Patients affected by this disease, mostly middle-aged women, suffer from i.e. headaches and rhinitis, in particular after the consumption of histamine rich foods, the indulgence of alcoholic beverages or the intake of certain pharmaceuticals. Moreover, life threatening anaphylactic reactions can be observed under this syndrome.

This article describes the biochemical processes and the cellular background of HIS and shows the diagnostic and therapeutic procedures within otorhinolaryngology. It is our goal to direct the attention to this often unrecognized clinical picture and to account for an intensified immunologic knowledge of this disease.

Histaminmetabolismus

Vor noch nicht ganz 100 Jahren wurde das biogene Amin Histamin (2-(4-imidazolyl)ethylamin) entdeckt[5] und 1932 als Mediator der anaphylaktischen Reaktion identifiziert[27]. Histamin ist eine einfache chemische Substanz, die mittels des Enzyms L-Histidin-Decarboxylase (HDC) durch Decarboxylierung der Aminosäure L-Histidin in einer Vielzahl von unterschiedlichen Zellen synthetisiert wird. Hierzu gehören die Basophilen Granulozyten, Thrombozyten, enterochromaffine Zellen, histaminerge Neurone und Mastzellen, in denen Histamin in intrazellulären Vesikeln gespeichert wird und auf einen Stimulus hin freigesetzt werden kann.

Die Liberation von Histamin in Mastzellen beruht auf deren Degranulation, die ihren Ursprung in der Kreuzvernetzung von FcεRI-Rezeptoren durch IgE-Antikörper nach Bindung eines Allergens findet. Neben diesem bekannten, IgE-abhängigen Weg, existieren einige weitere nichtimmunologische Stimuli, wie Neuropeptide, Komplementfaktoren, Zytokine, Lipoproteine, chemische und physikalische Faktoren, sowie einige Nahrungsmittel und Alkohol, die zu einer IgE-unabhängigen Freisetzung von Histamin führen können.

Für Histamin existieren beim Menschen vier verschiedene Histamin-Rezeptoren: Histamin-1-Rezeptor (H1R), H2R, H3R und H4R. Die hierdurch ausgelösten Effekte sind beispielsweise eine Kontraktion der glatten Muskelzellen, Vasodilatation, erhöhte Permeabilität der Gefäße in der Endzirkulation, eine Tachykardie, Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, erhöhte Sekretion von Magensäure und eine Stimulation nozizeptiver Nervenfasern. Darüber hinaus ist bekannt, dass Histamin unter anderem eine Rolle bei der Neurotransmission, Immunmodulation, Hämatopoese, Wundheilung und in der zirkadianen Rhythmik (Tag-Nacht-Rhythmus) spielt.

Die Inaktivierung von Histamin erfolgt mit Hilfe von zwei Enzymen: a) als oxidative Deaminierung durch das Enzym Diaminoxidase (DAO) und b) als Ringmethylierung durch das Enzym Histamin-N-methyltransferase (HNMT). DAO tritt als sekretorisches Protein auf und metabolisiert extrazelluläres Histamin, wohingegen HNMT als zytosolisches Enzym nur intrazellulär wirken kann. Hierin begründet sich die Vorreiterstellung des kupferhaltigen, homodimeren Glykoproteins DAO bei der Inaktivierung von endogenem und exogenem (über die Nahrung aufgenommenem) Histamin.

Histamin in Nahrungs- und Genussmitteln

Das biogene Amin Histamin und sein chemischer Ausgangsstoff Histidin kommen in unterschiedlichen Konzentrationen in fast allen Nahrungsmitteln vor (siehe Tabelle 1). Gerade die Reifungs- oder Gärungsprozesse bei der Herstellung mikrobiell produzierter Lebensmittel können zu erheblichen Konzentrationen von Histamin führen [4, 21]. Ursache hierfür ist die gesteigerte HDC-Aktivität vieler Hefen und Bakterien. Nahrungsmittel mit potentiell hohem Histamingehalt sind zum Beispiel geräucherter oder gepökelter Fisch, gereifte Käsesorten, haltbar gemachte Wurst und Salami, aber auch Gemüse wie Sauerkraut, Auberginen, Spinat und Tomaten[9]. Alkoholhaltige Genussmittel wie Weiß- und Rotwein[10, 26], Bier[7] und Champagner sind ebenfalls bekannt für den hohen Gehalt an Histamin und stehen zudem in Verdacht, das Enzym DAO zu blockieren[23, 30]. Tabelle 1 zeigt den Histamingehalt verschiedener Nahrungsmittel.

Darüber hinaus gibt es Nahrungsmittel, bei denen histaminfreisetzende Eigenschaften vermutet werden. Hierzu gehören unter anderem Schokolade, Alkohol, Zitrusfrüchte, Schalentiere, Nüsse, Tomaten, Ananas und Erdbeeren, sowie Additiva und Gewürze. Dieses wird allerdings kontrovers diskutiert, da

in vivo Daten oder klinische Studien zur Histaminfreisetzungskapazität ausstehen[24].

Histamin und Medikamente

Einige Medikamente haben inhibitorische Wirkung auf die Diaminoxidase und führen so zu einem erhöhten Histaminspiegel. Zu diesen gehören unter anderem Broncholytika und Antiarrhythmika wie Aminophyllin und Propafenon und werden also zum Teil auch bei Symptomen eines erhöhten Histaminspiegels eingesetzt.

Neben den DAO-Hemmern gibt es, speziell bei den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), eine Reihe von Histaminliberatoren, z.B. Mefenaminsäure, Diclofenac, Indometacin, Flurbiprofen, Naproxen, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure. Die Einnahme dieser Substanzen führt ebenfalls zu erhöhten Blut- und Gewebsspiegeln an Histamin[8].

Das Histaminintoleranz-Syndrom (HIS)

Im Gegensatz zu klassischen, IgE-vermittelten allergischen Reaktionen zählt das Histaminintoleranz-Syndrom zu den sogenannten „Pseudoallergien“ oder „Intoleranz-Erkrankungen“ [8]. Die Ursache dieser Erkrankung kann einerseits ein quantitativer Mangel bzw. eine reduzierte Aktivität des Enzyms DAO (z.B. durch DAO-Inhibition) bei „normaler“ Histaminmenge, andererseits eine „normale“ DAO-Menge und –Aktivität bei erhöhtem Anfall von Histamin, bedingt z.B. durch die vermehrte Aufnahme von histaminreicher Nahrung, Histaminliberatoren oder andere Ursachen sein [16].

Die Symptomatik tritt dosisabhängig bereits beim Erstkontakt in Erscheinung; es existiert ein individueller Schwellenwert. Betroffen sind circa 3% der Weltbevölkerung, hiervon 80% Frauen mittleren Alters[9]. Die häufigsten Symptome oder Erkrankungskomplexe sind:

Quincke-artige Ödeme, chronisch-persistierende oder chronisch-rezidivierende Rhinitis; chronische RhinoSinusitis oder Polyposis nasi et sinuum, Cephalgien, Flush-Syndrome; Asthma bronchiale; Migräne, Arrhythmien, Hypotonie, rezidivierende Urticaria, Diarrhoe; unspezifische gastrointestinale Symptomaten; Vomitus und Dysmenorrhoe. Das Histaminintoleranz-Syndrom kann aber auch lebensbedrohliche Ausmaße annehmen und zum anaphylaktischen Schock führen.

Diagnostik der Histaminintoleranz

Bedingt durch die hohe Bandbreite an möglichen Symptomen ist eine detaillierte Anamnese nötig. Dies beinhaltet sowohl die detaillierte Befragung des Patienten zur Aufnahme histaminreicher Nahrungsmittel oder Einnahme von Medikamenten, die in den Histaminstoffwechsel eingreifen, als auch die diagnostische Abklärung gastrointestinaler Erkrankungen und IgE-vermittelter Allergien. Gerade die allergologische Diagnostik ist hierbei hervorzuheben, da die Symptome des HIS von den Symptomen einer Typ-I-Allergie kaum zu unterscheiden sind (siehe Tabelle 2).

Jarisch empfahl die Verwendung von Indikator-Symptomen[8] als anamnestischen Hinweis auf die Erkrankung. Treten diese auf und ist eine Verbesserung durch histaminfreie Diät oder die Einnahme von Antihistaminika sichtbar, so sollte ein Histaminintoleranz-Syndrom als Diagnose in Betracht gezogen werden.

Labordiagnostisch sind der Histaminspiegel im Serum und die DAO-Aktivität im peripheren Blut wegweisend. Die Aktivitätsbestimmung erfolgt enzymatisch mittels Radioextraktionsassays, bei denen radioaktiv markiertes Putrescindihydrochlorid als Substrat verwendet wird. Da die Aktivität der DAO normalerweise relativ gering ist, wird vor Blutentnahme Heparin gespritzt, um gewebegebundene DAO freizusetzen. Die postheparine Freisetzung der DAO ist allerdings höchst inkonsistent und weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf[14]. Neuere Methoden umgehen diesen

Schritt: Garcia-Martin et. al konnten einen sensitiven Assay etablieren, der auf der Oxidation von O-Dianisidin beruht und Cadaverindihydrochlorid als Substrat nutzt[6]. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass der Assay ohne radioaktive Markierung auskommt. Anhand der ermittelten enzymatischen Aktivität kann nun eine Aussage über das Vorliegen eines Histaminintoleranz-Syndroms getroffen werden: liegt die Aktivität bei ≥ 10 U/ml ist sie unwahrscheinlich, bei < 10 U/ml wahrscheinlich, ein Wert von < 3 U/ml ist nahezu beweisend für einen pathologischen Befund. Einschränkend ist dieses diagnostische Verfahren nicht bei schwangeren Frauen einsetzbar, da diese einen 500 – 1000fach höheren Spiegel an DAO als Nicht-Schwangere haben. Um falsch negative Befunde auszuschließen sollte bei Patienten, die klinische Merkmale des Histaminintoleranz-Syndroms aufweisen, zusätzlich der Histaminspiegel im Serum untersucht werden [10, 20, 22]. Hierfür existieren verschiedene Radio- und Enzym-Immunoassays. Weiterhin kann es sinnvoll sein, Kupfer, Vitamin B6 und Vitamin C zu bestimmen. Diese dienen der DAO als Kofaktoren und sind essentiell für die Funktion des Enzyms und damit für die Metabolisierung des Histamins. Bei pathologischen Befunden ist ggfls. eine Substitutionsbehandlung erforderlich.

Als Goldstandard in der HIS-Diagnostik gilt der doppelblinde, placebokontrollierte orale Provokationstest (DBPCFC) nach histaminarmer Diät[25, 28]. Der Patient erhält dazu an aufeinanderfolgenden Tagen ein ernährungswissenschaftlich zusammengestelltes Menü. Im Gegensatz zu einer offenen Provokation ist hierbei weder dem Patienten noch dem Arzt bekannt, an welchem Tag histaminreiche Lebensmittel getestet werden. Der Histamingehalt der Speisen ist dabei entweder den ganzen Tag über hoch (Histaminprovokation) oder ausgesprochen niedrig (Placebokontrolle). Die Provokation ist zeitlich aufwendig, dafür verringert diese Vorgehensweise jedoch die Anzahl an falsch positiven Reaktionen.

Eine Übersicht über das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf Histaminintoleranz ist als Flussdiagramm in Abbildung 1 dargestellt.

Die Bestimmung der Serumtryptase kann hinsichtlich einer differentialdiagnostisch zu bedenkenden versteckten Mastozytose hilfreich sein[1].

Therapie des Histaminintoleranz-Syndroms

Bis heute ist kein Medikament bekannt, welches die Aktivität der Diaminoxidase signifikant erhöht. Einen anderen Ansatz bietet das diätetische Nahrungsmittel PelLind®, welches DAO enthält und diese im Körper substituieren soll. Studien über die Wirksamkeit hierzu stehen aber noch aus.

Sollte ein Mangel an Vitamin B6 - dem Coenzym der DAO - festgestellt werden, so ist eine Substitution von 0.5mg pro Tag und kg Körpergewicht als therapeutische Massnahme empfehlenswert. Besonders bei eiweißreicher Nahrungsaufnahme sollte generell vermehrt Vitamin B6 aufgenommen werden, da dieses zum Abbau von Proteinen benötigt wird[9].

(Dinatrium-) Cromoglicinsäure (DNCG) und andere Mastzellstabilisatoren können eine Reduktion der Histaminfreisetzung und damit verbunden des Gewebeghistaminspiegels bewirken; gute therapeutische Erfolge wurden insbesondere bei gastrointestinalen Beschwerden, bei Migräne sowie bei HIS-induzierten Hautveränderungen beschrieben[9]. DNCG erfordert bei HIS allerdings 4-6 Anwendungen täglich.

Bei Nedocromil handelt es sich um eine zu DNCG analog wirkende Substanz, ein Derivat der Pyranochinolindicarbonsäure. Es verfügt über eine stärkere und länger anhaltende Wirkung auf die Mediatorausschüttung aus Mastzellen und muss daher nur zweimal täglich angewendet werden. Allerdings ist Nedocromil in Deutschland

nur zur topischen Anwendung an Nase, Bronchien oder Konjunktiven verfügbar und ist daher nur sehr begrenzt bei Symptomen eines HIS einsetzbar.

Orale Antihistaminika (H1-Blocker) gelten als medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei HIS und sind einzuteilen in Äthylendiamine, Colamine, Propylamine und Phenothiazine. In Deutschland sind rund 50 Präparate aus dieser Substanzklasse zugelassen, ihr Wirkungseintritt erfolgt relativ rasch.

H1-Antihistaminika blockieren die Histamin-1-Rezeptoren und bewirken so eine verbesserte Verträglichkeit von Histamin, egal ob dieses durch die Nahrung aufgenommen oder durch endogene Reaktionen freigesetzt wird[9]. Antihistaminika der Ersten Generation ("sedierende Antihistaminika" z.B. Chlorphenoxamin; Clemastin; Dimetinden; Diphenylpyralin; Hydroxyzin; Ketotifen u.a.). Diese Präparate haben heute nur noch bei parenteraler Anwendung z.B. bei anaphylaktischen Reaktionen oder als orale Präparate bei erwünschten sedierender Wirkung (z.B. bei starkem Juckreiz) eine gewisse Bedeutung. Sie sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und wirken so direkt auf die H3-Rezeptoren im Gehirn, was zu einer Sedierung und einem reduzierten Reaktionsvermögen führt. Promethazin und Dimenhydrinat werden nur noch bei Vestibulopathien und Kinetosen eingesetzt und hemmen die Histamin-vermittelte Reizweiterleitung an das Brechzentrum des Gehirns[29].

Antihistaminika der zweiten Generation ("nichtsedierende Antihistaminika") sind z.B. Ceterizin, Loratadin, Acrivastin, Mizolastin, und Fexofenadin. Diese Präparate wurden seit Mitte der 80er Jahre für die antiallergische Therapie eingeführt. Sie sind deutlich weniger sedierend und rezeptorspezifischer als die Erstgenerationsantihistaminika. Die meisten Stoffe dieser Generation sind heute als Generika verfügbar.

Aus der Weiterentwicklung dieser Wirkstoffe gingen Antihistaminika der so genannten 3. Generation hervor[2, 3]. Sie zeichnen sich per Definition durch den spezifischen und potenten H1-Rezeptorantagonismus, Wirksamkeit über 24 Stunden und additive antiinflammatorische Effekte aus, ohne klinisch relevante sedierende oder kardiotoxische Effekte oder andere Nebenwirkungen wie Leber- und Nierentoxizität hervorzurufen [2]. Diese verschreibungspflichtigen Wirkstoffe wie Desloratadin, Levocetirizin und Fexofenadin [2] können somit gegenüber den als Generika verfügbaren älteren Antihistaminika klinische Vorteile bieten.

Derzeit stellen diese Präparate daher den Goldstandard der Therapie des HIS mit H1-Antagonisten dar.

Generell sollte Patienten mit einem HIS eine Karenz von Antiphlogistika/Analgetika mit folgenden Inhaltsstoffen empfohlen werden: Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Diclofenac, Indometacin und Acetylsalicylsäure. Andere Antiphlogistika/Analgetika hemmen dagegen eher die Histaminfreisetzung und werden auch bei Histaminintoleranz gut vertragen, u.a.: Fenbufen, Levamisol und Ibuprofen[9].

Grundsätzlich sollten Patienten mit einer Histaminintoleranz die Zufuhr von exogenem Histamin reduzieren und hierzu auf eine histaminarme Diät achten[25]. Bei konsequenter Einhaltung einer solchen Diät kann auf eine Einnahme von Antihistaminika verzichtet werden, da kein signifikant erhöhter additiver Effekt zu erkennen ist[22].

Bedeutung des Histaminintoleranz-Syndroms in der HNO-Heilkunde

Der HNO-Bereich ist eine der Hauptmanifestationsorte für das HIS.

Zahlreiche Symptomkomplexe in der HNO-Heilkunde können durch Defekte im Histamin-Stoffwechsel hervorgerufen sein und daher sollte ein Histaminintoleranz-

Syndrom bei den nachfolgend dargestellten Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Bei chronisch persistierenden oder chronisch-rezidivierenden nasalen Beschwerden im Sinne einer „allergischen“ Rhinitis ist differentialdiagnostisch selbstverständlich an erster Stelle eine Typ-I-vermittelte Inhalationsallergie zu beachten. Sollte die sorgfältige Allergiediagnostik negativ bleiben und weitere Differentialdiagnosen (ASS-Intoleranz-Syndrom u.a.) ausgeschlossen sein, kann die HIS-Diagnostik sinnvoll werden. In unserem Krankengut finden wir positive Befunde v.a. bei Patienten, die eine Rhinitis-Symptomatik nach Ingestion histaminreicher Nahrung (s.o.) aufweisen.

Auch die chronische Rhinosinusitis und sogar die Polyposis nasi kann mit einem HIS assoziiert sein. Hier ist allerdings unserer Erfahrung nach die alleinige Behandlung des HIS mittels Histamin-armer Diät, Antihistaminika, DAO-Substitution und ggfls. Substitution von Kupfer, Vitamin B6 und/oder Vitamin C nur selten ausreichend. Im Rahmen eines Gesamtkonzeptes – beispielsweise nach erfolgreicher operativer Sanierung der NNH – kann diese jedoch zur Rezidivprophylaxe sinnvoll sein.

Rezidivierende Quincke-artige Ödeme stellen eine weitere wichtige Differentialdiagnose des HIS im HNO-Bereich dar. Unserer Erfahrung nach ist ein HIS bei diesen Patienten sogar erheblich häufiger als die „klassische Ursache“ eines C1-Esterase-Inhibitor-Mangels. Hierbei kommen alle Varianten der Erkrankung vor. Von reinen Lippen- und Lidschwellungen bis zu Zungen- und Larynxödemen reichen hierbei die klinischen Erscheinungsformen des HIS. In unserem Krankengut finden sich Quincke-Ödeme bei HIS v.a. infolge der Einnahme von Medikamenten mit Eigenschaften einer DAO-Hemmung oder Histaminliberation.

Cephalgien bei HIS sind vielfältig und oftmals schwer einzuordnen. Häufig sind sie migränoid, können jedoch auch einem Spannungskopfschmerz gleichen. Eine

Histamin-arme Diät, evtl. in Kombination mit einem H1-Antihistaminikum zeigt erstaunlich oft eine gute Wirksamkeit.

Anaphylaktische Reaktionen kommen bei HIS gehäuft vor und manifestieren sich im Wesentlichen an Haut, Atemwegen, kardiovaskulärem System und Gastrointestinaltrakt. In der Regel besteht eine Augmentation oder Summation verschiedener Anaphylaxie-fördernder Faktoren [18].

Dies kann ein kombiniertes Einwirken verschiedener Reize wie z.B. Allergenexposition, physische Anstrengung („exercise-induced anaphylaxis“), mentaler oder emotionaler Stress, akute Infekte sowie Anwendung von Anaphylaxie-fördernden Medikamenten sein [11].

Innerhalb von Sekunden bis Minuten kommt es zu einer Permeabilitätserhöhung der Kapillaren mit nachfolgender Plasmaexsudation. Entsprechend der Intensität der klinischen Symptomatik der Anaphylaxie hat sich eine Einteilung in Schweregrade von I – IV nach Ring und Meßmer bewährt (siehe Tabelle 2).

Die Symptomatik anaphylaktischer Reaktionen setzt akut ein und kann sehr rasch fortschreiten. So kann es innerhalb von Minuten zu einer Verstärkung der Schweregrade von I zu IV kommen. Bei einer Reaktion vom Schweregrad I ist die weitere Entwicklung und Dynamik der Reaktion zunächst primär nicht absehbar. Deshalb sind das Anlegen eines intravenösen Zugangs und die sorgfältige Beobachtung des Patienten unabdingbar. An Haut und Schleimhäuten können sich Juckreiz, Erythem (Flush), Urtikaria und Angio-Ödeme zeigen[12].

Leichtere Reaktionen machen sich zu Beginn lediglich durch Juckreiz bzw. Brennen an Handinnenflächen und Fußsohlen oder im Genitalbereich, metallischen Geschmack, Angstgefühle, Kopfschmerzen oder Desorientierung bemerkbar.

An der Lunge führen die verschiedenen Mediatoren zur Bronchokonstriktion mit Entwicklung von Dyspnoe, in unterschiedlichem Ausmaß auch zur Vasokonstriktion mit zum Teil extremer Erhöhung des pulmonalen vaskulären Widerstandes bis hin zur akuten respiratorischen Insuffizienz. Als Folge der Permeabilitätsstörung kann es auch zum Lungenödem kommen [17].

Die gastrointestinalen Symptome umfassen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Infolge der Permeabilitätsstörung mit Flüssigkeitsverlust ins Gewebe kommt es zu einer Hämokonzentration mit arterieller Hypotension. Es entwickelt sich eine Tachykardie, die durch den positiv-chronotropen Effekt von Histamin noch verstärkt wird [17].

Die therapeutischen Maßnahmen bei einer Anaphylaxie bei HIS sind detailliert in Tabelle 3 beschrieben.

Diskussion

Die Symptomatik der Histaminintoleranz ähnelt den Beschwerden der klassischen IgE-vermittelten allergischen Reaktion. Insbesondere das Auftreten von „Indikator-Symptomen“ nach dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel oder nach der Einnahme von gewissen Medikamenten erfordert eine weitergehende allergologische Diagnostik, bei der das Krankheitsbild der HIS in näheren Betracht gezogen werden sollte. Gerade im HNO-Bereich, der einen der Hauptmanifestationsorte der Beschwerden des HIS darstellt, ist es von Relevanz Defekte im Histamin-Stoffwechsel zu erkennen und über geeignete therapeutische Maßnahmen einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität bei betroffenen Patienten zu erzielen.

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenskonflikt.

Literaturverzeichnis

1. Akin C, Soto D, Brittain E, Chhabra A, Schwartz LB, Caughey GH, Metcalfe DD (2007) Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels. *Clin Immunol* 123:268-271
2. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Werninghaus G, Wahn U, Ring J (2003) Leitlinie der DGAI zur allergischen Rhinokonjunktivitis. *Allergologie* 26:147-162
3. Bachert C, Lange B (2002) Desloratadin: Profil eines modernen Antihistaminikums. *Allergologie* 25:24-33
4. Bodmer S, Imark C, Kneubuhl M (1999) Biogenic amines in foods: histamine and food processing. *Inflamm Res* 48:296-300
5. Dale HH, Laidlaw PP (1910) The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *J Physiol* 41:318-344
6. Garcia-Martin E, Ayuso P, Martinez C, Agundez JA (2007) Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clin Biochem* 40:1339-1341
7. Izquierdo-Pulido M, bala-Hurtado S, Marine-Font A, Vidal-Carou MC (1996) Biogenic amines in Spanish beers: differences among breweries. *Z Lebensm Unters Forsch* 203:507-511
8. Jarisch R (2004) Histamin-Intoleranz. *Aerztemagazin* 8:1-4
9. Jarisch R (2004) Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany
10. Jarisch R, Wantke F (1996) Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol* 110:7-12
11. Kemp SF, Lockey RF (2002) Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 110:341-348
12. Klimek L (2007) Anaphylaxie - Status Quo der Versorgung von Patienten. *Expertenforum Allergie*
13. Klimek L, Reske-Kunz AB, Saloga J (1999) Die spezifische Hyposensibilisierung, Immuntherapie. Thieme Verlag, Stuttgart
14. Klocker J, Perkmann R, Klein-Weigel P, Morsdorf G, Drasche A, Klingler A, Fraedrich G, Schwelberger HG (2004) Continuous administration of heparin in patients with deep vein thrombosis can increase plasma levels of diamine oxidase. *Vascul Pharmacol* 40:293-300
15. Maintz L, Bieber T, Novak N (2006) Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz. *Dtsch Arztebl* 103:3477-3483

16. Maintz L, Novak N (2007) Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 85:1185-1196
17. Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Pryzbilla B, Rebien W, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G (2007) Leitlinie: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo Journal* 16:420-434
18. Ring J, Darsow U (2002) Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2:40-45
19. Ring J, Messmer K (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1:466-469
20. Sattler J, Lorenz W (1990) Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J Neural Transm Suppl* 32:291-314
21. Silla Santos MH (1996) Biogenic amines: their importance in foods. *Int J Food Microbiol* 29:213-231
22. Steinbrecher I, Jarisch R (2005) Histamin und Kopfschmerz. (Histamine and headache). *Allergologie* 28:84-91
23. Vally H, Thompson PJ (2003) Allergic and asthmatic reactions to alcoholic drinks. *Addict Biol* 8:3-11
24. Vlieg-Boerstra BJ, van der HS, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE (2005) Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 63:244-249
25. Wantke F, Gotz M, Jarisch R (1993) Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 23:982-985
26. Wantke F, Hemmer W, Focke M, Haglmüller T, Gotz M, Jarisch R (1999) The red wine maximization test: drinking histamine rich wine induces a transient increase in plasma diamine oxidase activity in healthy volunteers. *Inflamm Res* 48:169-170
27. Weiss S, Robb GP, Ellis LB (1932) The systematic effects of histamine in man. *Arch Intern Med* 49:360-396
28. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R (2004) Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 25:305-311
29. Zajonc TP, Roland PS (2006) Vertigo and motion sickness. Part II: Pharmacologic treatment. *Ear Nose Throat J* 85:25-35
30. Zimatkin SM, Anichtchik OV (1999) Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol* 34:141-147

Tabelle 1:Histamingehalt verschiedener Nahrungsmittel (nach <http://www.daab.de>, Stand 2008)

a) Milch- und Milchprodukte

Lebensmittel	Histamin [mg/100g]	Tyramin [mg/kg]
Rohmilch	0 – 0,1	0 – 0,1
Vollmilch	0,06 – 0,31	0,04 – 0,23
Fettarme Milch	0,08	0,11
Buttermilch	0,23	0,04 – 0,23
Milchpulver	0,04	0,13 – 0,17
Joghurt	0,21	
Quark	0 – 0,3	1,75
Sahne	0,21	0,17
Sahneeis	0,04	0,16
Käse		
Brie	3,5	0 – 26
Camembert	0,04 – 7	1,3 – 200
Cheddar	1,2 – 2,1	7,2 – 153
Chester	2,18	7,7
Cottage	0,11 – 2,8	0,7 – 1,0
Edamer	0 – 3,5	0 – 36
Emmentaler	0,01 -250	25,6 – 310
Gorgonzola	0,17 – 18	100
Gouda	1,3 – 85	1 – 670
Gruyère	0 -25	6,43 – 51,6
Harzer	39	3,0 – 8,43
Mozzarella	1,6 - 5	16
Munster	0,02	14
Parmesan	1,3 - 58	0,5 – 29
Rahmkäse	0,3	27
Roquefort	0,01 - 230	2,7 – 110
Schafskäse	0,43 – 6,07	0,1 – 1
Stilton	15,8	46,6 – 217
Tilsiter	0,14 - 6	221

b) Fleisch, Wurst, Geflügel und diverse Lebensmittel

Lebensmittel	Histamin [mg/100g]	Tyramin [mg/kg]	
Fleisch			
Hackfleisch	0,8	3,9	
Rindfleisch	0,01 – 0,9	2,35	
Rindsleber	6,5	27,4	
Schweinefleisch, frisch	0,03 – 4,5	1,1 – 1,9	
Schweinefleisch, gekocht	0,6	0,4	
Schweinsleber	22,5		
Wurst			
Bologna Wurst	0,55	0 – 33	
Bratwurst	0,6	2,9	
Bündener Fleisch	0,66	13,7	
Cervelatwurst	5,5 – 9,6	20,9	
Fleischsalat	0,9 – 31	6 – 9	
Landjäger	0,01	22,4	
Leberwurst	0,36	2,5 – 7,3	
Mettwurst	8,2	13,5	
Rauchfleisch	0,05 – 1,1	1 -11	
Salami	0,1 - 45	22,6	
Schinken	0,2 – 15,9	1,0 – 61,8	
Streichwurst	0,41	3,0 – 6,5	
Teewurst	1,4 – 4,5	7,8 – 17,5	
Thüringer Wurst	1,19	16,5	
Geflügel			
Ente		0,26	
Huhn	0,01 - 12	0,44	
Hühnerleber		5 – 10	
Pute	0 – 0,26		
Lebensmittel	Histamin [mg/100g]	Tyramin [mg/kg]	Serotonin [mg/100g]
Diverse Lebensmittel			
Essig		0,2	
Hefe	166	150	
Hefeextrakt	20 – 283	6,6 – 225	
Kakaopulver	0,44	1,65 – 8,3	0,18
Reismehl	2,8	2,5	
Schokolade		0,01 – 1,2	0,1 – 2,72
Sojamehl	0,24	0,04	0,5
Sojasauce		0,2 – 88,2	
Weizenmehl	0,35	0,03	

c) Fisch

Lebensmittel	Histamin [mg/100g]	Tyramin [mg/kg]
Anchovis, frisch	4,4	
Anchovis, Dose	125	0,2 – 35
Brassen, tiefgekühlt	0,01	
Bücling, frisch	2	2
Bücling, geräuchert	0,5	0,5
Dorsch, tiefgekühlt	0,01	0,01
Fischstäbchen	0 – 0,01	0 – 0,01
Forelle	33,3	
Goldbarsch, frisch	0,66	0,01
Hering	35	300 – 464
Hering in Tomatensauce	50 - 300	303
Heringsalat	50 - 143	9
Hummer (Pastete)	0,08	
Kabeljau, frisch	0,01 – 7,7	0,01
Kabeljau, tiefgekühlt	0 – 6	
Knurrhahn	33,3	
Krabben (Pastete)	0,8	
Krebs (Pastete)	0,07	
Lachs	0,02	13,7
Makrele, frisch	0,032 – 700 (≙ verdorben)	
Makrele, geräuchert	8 – 57,6	2,5
Makrele, Dose	11,4 – 28,8	0 – 25
Makrele, tiefgekühlt	0,01	0,01
Rollmops	0,77 - 8	0,4 – 60
Sardinen	1,58 – 150	0,4 – 60
Sardellen, Dose	3,45 – 17,6	0,37 – 5,87
Sardellen, frisch	17,6	
Schellfisch	0,77	
Scholle, frisch	0,01	0,1
Seehecht, tiefgekühlt	0 – 0,24	0,01
Seelachs, tiefgekühlt	0,1	0,1
Seezunge	1,15	
Sprotte	0,5 - 700	0 – 0,5
Thunfisch, frisch	0,01 – 1300 (≙ verdorben)	57,45
Thunfisch, tiefgekühlt	0 – 6	
Thunfisch, Dose	2 – 64	0,07 – 5
Tintenfisch	0,22	
Fischmarinaden	240	

d) Obst und Gemüse

Lebensmittel	Histamin [mg/100g]	Tyramin [mg/kg]	Serotonin [mg/100g]
Gemüse			
Aubergine		0,3	
Blumenkohl		40	
Bohnen		5 – 20	
Champignons		24,4 – 120	
Erdnusskerne	0,11		
Karotten		11,9	
Kartoffel		0,1 – 84	
Kohlrabi		9,3	
Kohlarten		67	
Paprika		26,6	
Radieschen		20	
Rote Rübe	0,5	16	
Sauerkraut	0,6 - 20	2 – 31	
Schnittbohnen		16	
Sojabohnen		9,5	
Spinat	0,2 – 3,8	28,6	
Spinat, tiefgekühlt	0,02		
Tomaten	1,1 – 2,2	3 - 25	0,15 – 1,2
Tomaten, Dose			0,28 – 0,56
Tomatensaft			0,2 – 0,5
Obst			
Ananas			1,7 – 6,5
Ananas, Dose			1,9 – 3,5
Ananassaft			1,6 – 2,1
Apfel	0,07	2,3	
Aprikose			0,03 – 0,08
Avocado		2,3	1
Bananen		0,1 – 9,5	2,1 – 7,5
Erdbeeren		0 - 5	
Feigen		0,82	
Himbeeren		1,28 – 9,25	
Johannisbeeren	0,1	0,1	
Kirschen		0 – 0,1	0,03 – 0,06
Orangen		0 – 1	1,9
Pfirsich		0,04 – 0,16	
Pflaume		0,1 – 9,3	0,8 – 1,0
Traubensaft	0,03	0,04	1,7 – 6,5
Walnuss			17 – 55
Wassermelone	0,1	46	
Zitrone		0,2 – 2,5	

e) alkoholische Getränke

Getränk	Histamin [mg/l]	Tyramin [mg/l]
Rotwein		
Amerika	7,3	8,64
Deutschland	2,1	
Frankreich	1,1 – 8,1	5,4 – 7,27
Italien	0,2 – 4,1	0,24 – 4,05
Kanada	3,7	4,27
Österreich	4 – 7,4	15,64
Portugal	1,2	
Schweiz	3,3 – 3,8	
Spanien	5,8	3,51 – 10,1
Ungarn	4,9 – 6,6	
Weißwein		
Amerika	3,56	3,18
Deutschland	3,71	5,87
- Riesling	0,6	1,2
Frankreich	4,35	6,54
- Champagner	10,78	13,7
Spanien	2,06 – 6,8	1,26
Schweiz	1,1 – 1,2	
Ungarn	2,39 – 3,2	
Sekt		
Henkel Brut	0,062	
MM Sekt	0,078	
Pommery Frankreich	0,670	
Fruchtwein	0,56	
Bier	0,15 – 30	1,13 – 11,2
Diverses		
Portwein	0,2 – 3,48	2,17
Sherry	0,2 – 5,5	

Tabelle 2:
Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach [19])

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Nausea, Krämpfe	Rhinorrhö Heiterkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg 20/min) Hypotension (Abfall 20 mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

* Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat).

Tabelle 3: Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen bei HIS

Allgemeine Maßnahmen:

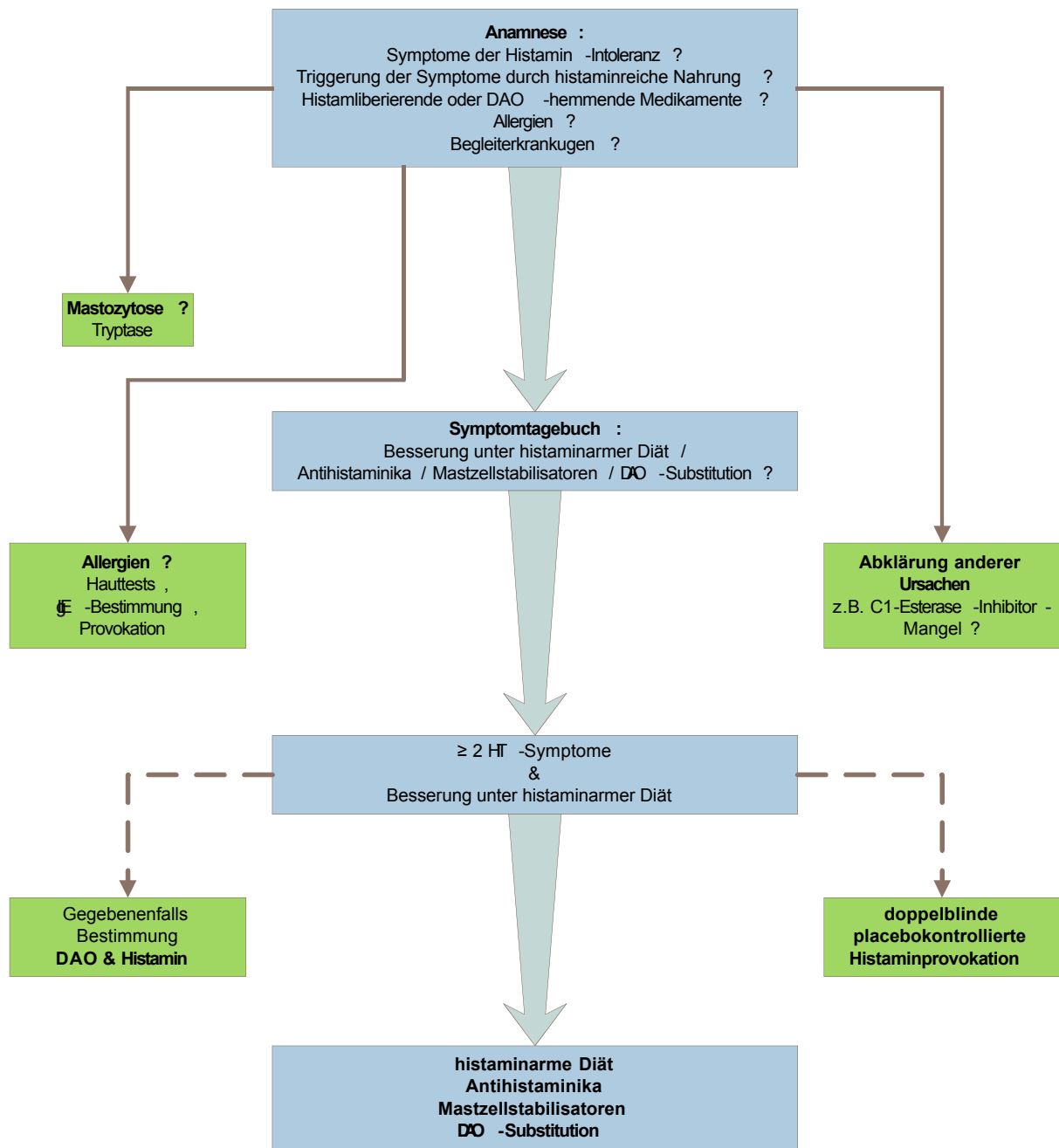
- ⌚ Sauerstoffzufuhr
- ⌚ großlumigen i.v. Zugang legen
- ⌚ Flach- oder Trendelenburg-Lagerung des Patienten (Ausnahme: Lungenödem)

Weitere Beobachtung des Patienten!

Reaktion	Behandlung
<p>Leichte Allgemeinreaktion (Stadium 1): allgemeine Hautrötung, Urtikaria, Pruritus (insbesondere an den Handtellern und Fußsohlen), Schleimhautreaktionen (z.B. Nase, Konjunktiven); Allgemeinreaktionen (z.B. Unruhe, Kopfschmerz)</p>	<p>⌚ Allgemeine Maßnahmen (s.o.) zusätzlich: ⌚ Blutdruck und Pulskontrolle ⌚ Gabe eines H₁-Antihistaminikums und eines H₂-Antihistaminikums (z.B. Dimetindenmaleat 8 mg und Cimetidin 400 mg, jeweils i.v.) und eines Kortikosteroids (50-125 mg Prednisolon oder Äquivalente i.v.).</p>
<p>Ausgeprägte Allgemeinreaktion (Stadium 2): Kreislaufdysregulation (Blutdruck-, Pulsveränderung); Atemnot (leichte Dyspnoe, beginnender Broncho-spasmus); Stuhl- bzw. Urindrang; Angstgefühl</p>	<p>bei pulmonaler Reaktion: ⌚ Inhalation eines Betasympathomimetikums oder Adrenalin ⌚ Bei Progredienz: Adrenalin 1 mg/10ml: 0,1 mg/min. i.v. bei kardiovaskulärer Reaktion: ⌚ Ringer-Laktat-Lösung ≥ 500 ml i.v. weiterhin wie bei Stadium 1, aber: ⌚ 250-500 mg eines Kortikosteroids i.v.</p>
<p>Starke Allgemeinreaktion (Stadium 3): (sehr selten, aber u.U. innerhalb von Sekunden nach der Injektion): Schock (schwere Hypotension, Blässe); Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe; Bewußtseinstrübung oder -verlust, ggf. mit Stuhl-bzw. Urinabgang</p>	<p>bei pulmonaler Reaktion: ⌚ wie bei Stadium 2, bei unzureichendem Therapieeffekt zusätzlich Theophyllin initial 5 mg/kg Körpergewicht i.v. bei kardiovaskulärer Reaktion zusätzlich: ⌚ Ringer-Laktat-Lösung ≥ 2000 ml i.v. ⌚ Kolloide (z.B. HES 200.000, bis zu 2000ml i.v.) ⌚ Adrenalin 1 mg/10ml: 0,1 mg/min. i.v. (evtl. Autoinjektor) oder Dopamin 2,5-5 mg/70 kg/min. i.v., ⌚ Bei Progredienz nach etwa 1 mg Adrenalin: 1. Noradrenalin 0,05-1 mg/min. 2. H₁-Antagonist+ H₂-Antagonist i.v. (Dosis s. Stadium 1) anschließend: 1000 mg Prednisolon oder Äquivalente i.v.</p>
<p>Vitales Organversagen (Stadium 4): manifestes Versagen der Vitalfunktionen (Atem- / Kreislaufstillstand)</p>	<p>⌚ Reanimation (Intubation, Beatmung, externe Herzdruckmassage) ⌚ Adrenalin (+ Dopamin + Noradrenalin) ⌚ weitere Volumensubstitution</p>

Aus: [13]. Die Dosierungsempfehlungen gelten für Erwachsene. Bei Kindern müssen die Dosierungen dem Körpergewicht entsprechend angepasst werden.

Abbildung 1:



Flussdiagramm zum diagnostischen Vorgehen bei V.a. Histaminintoleranz-Syndrom in der HNO-Heilkunde (modifiziert nach [15])