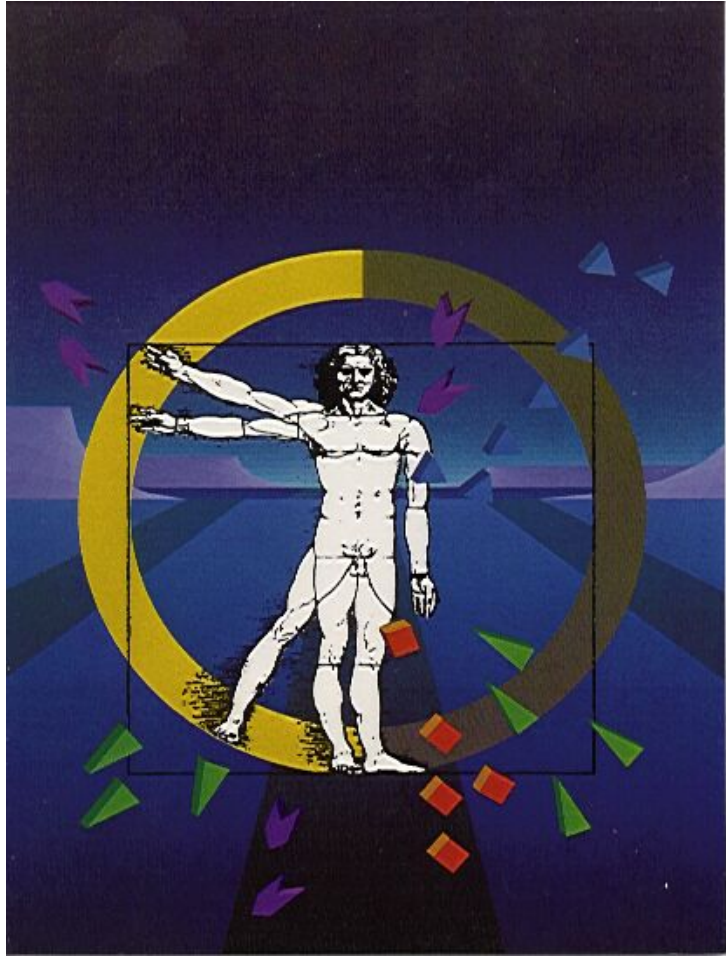
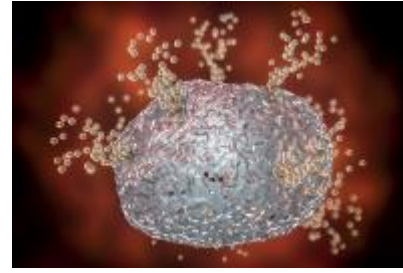


# Histaminintoleranz und Diagnostik/ Therapie in der Praxis



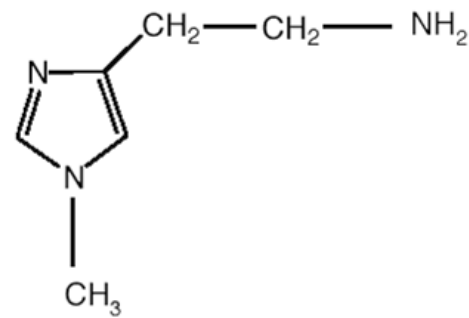
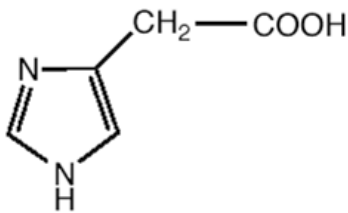
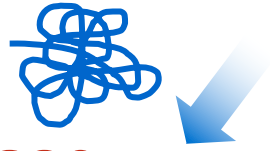
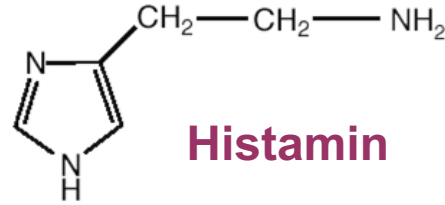
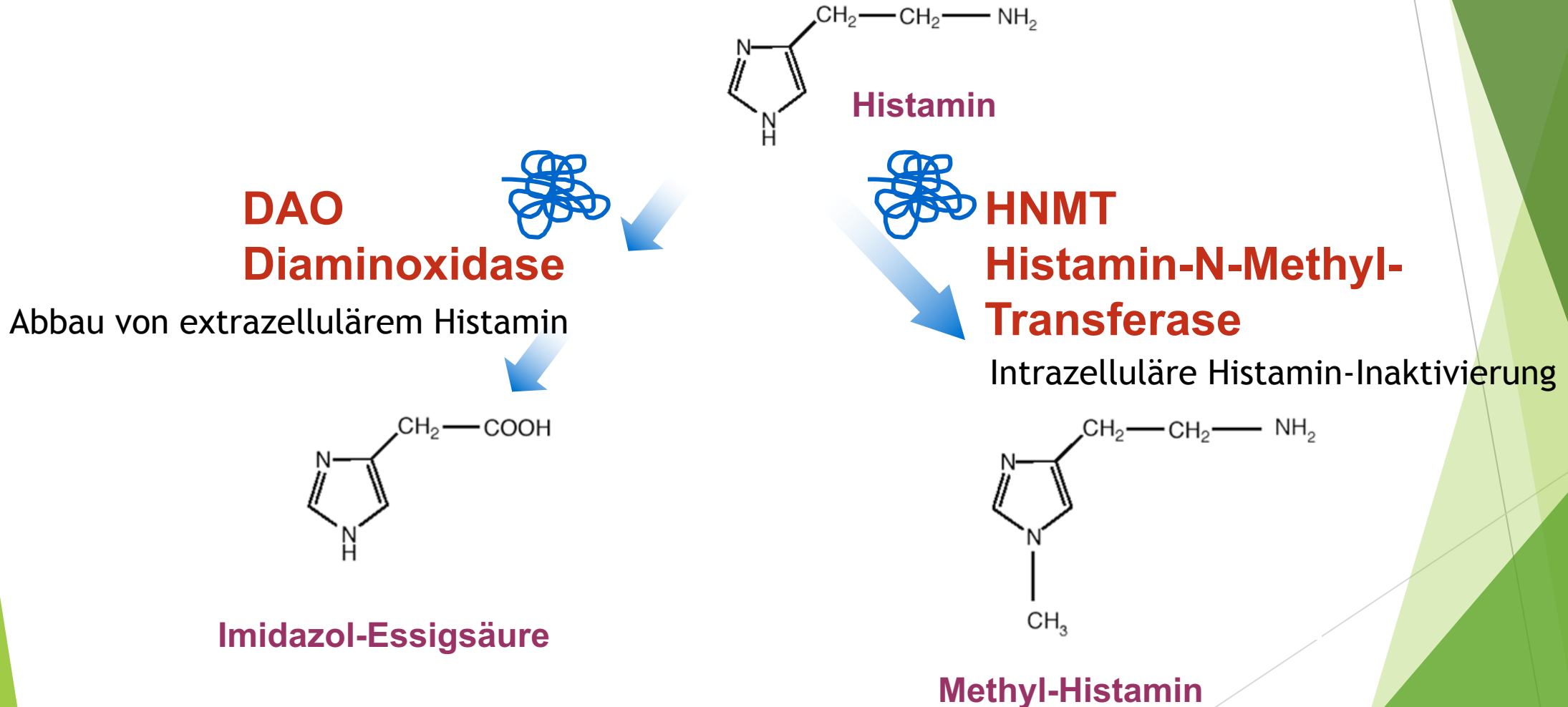
- Dr. med. Stephan Wey  
Laufbachstr. 38  
77886 Lauf
- Innere Medizin und  
Naturheilverfahren, Notfall-,  
Ernährungs-, Palliativmedizin
- Schwerpunkte:  
Komplementäre Krebstherapie  
Hyperthermie-Verfahren  
Orthomolekulare Medizin  
Nahrungsmittelunverträglichkeiten

# Histaminintoleranz



- ▶ erworbenes Krankheitsbild, ca. 1% der europäischen Bevölkerung betroffen, 80% Frauen (frgl. Einfluss von Progesteron auf den Histaminabbau)
- ▶ Chemisch handelt es sich bei Histamin um ein biogenes Amin, das aus der Aminosäure Histidin durch L-Histidin-Decarboxylase synthetisiert wird
- ▶ Unverträglichkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Histamin oder übermäßig ausgeschüttetem Histamin
- ▶ Ursache Mangel oder eine exogene Hemmung der Histamin abbauenden Enzyme Diaminoxidase (DAO) und/oder Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) bzw. ein Missverhältnis zwischen Zufuhr und Abbau des Histamins
- ▶ Histaminrezeptoren befinden sich in nahezu allen Organsystemen. Daher sind die Symptome einer Histaminintoleranz sehr vielfältig

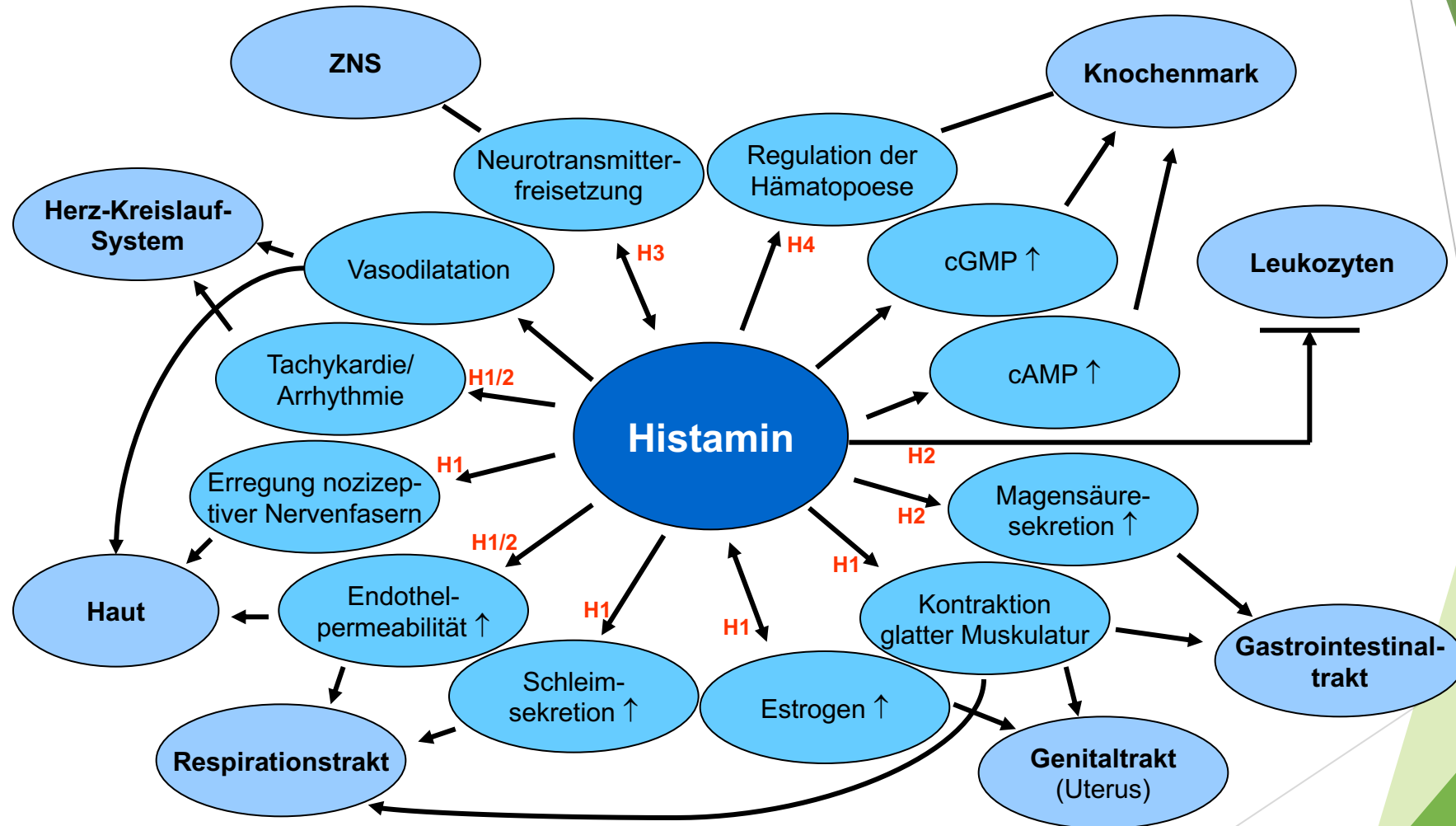
# Histaminmetabolismus - Enzyme



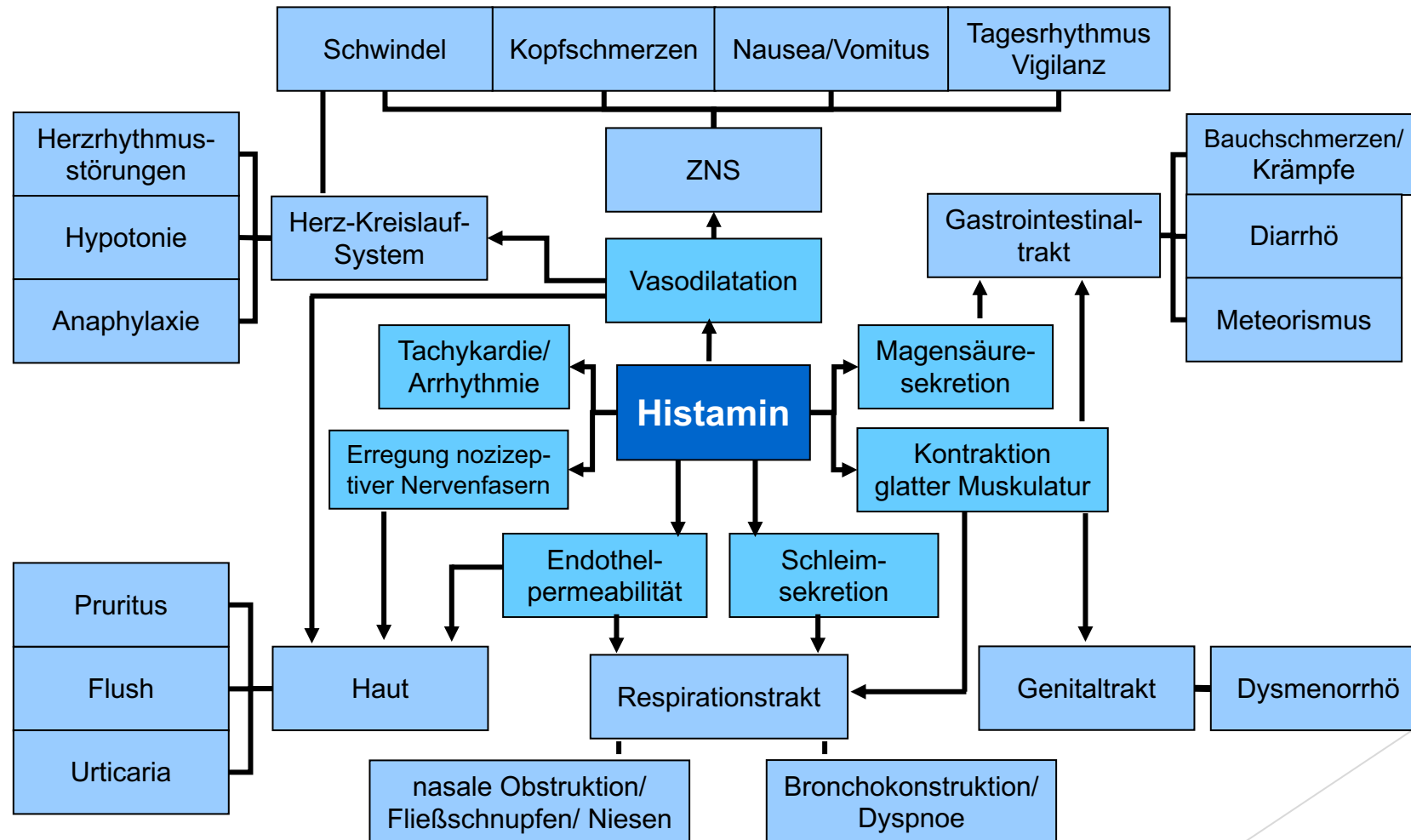
# Histaminintoleranz - Lebensmittel, Verursacher

- ▶ Histamin entsteht in bakteriell fermentierten Nahrungsmitteln, wie geräuchertem Fleisch, Salami, Schinken, Dosenwurst, Innereien, vielen Fischprodukten, insbesondere Fischkonserven, Meeresfrüchten, gereiften Käsesorten (je höher der Reifegrad, desto höher der Histamingehalt), Sauerkraut, Essig, essighaltigen Produkten wie Senf sowie in Essig eingelegten Lebensmitteln, Sauerteig, lange gelagerten Nüssen, Tomaten, Erdbeeren, Zitrusfrüchten, Ketchup und Pizza sowie anderen Fertigprodukten, Glutamat
- ▶ Eine exogene Histaminfreisetzung oder DAO-Hemmung ist durch Alkohol, Lebensmittelzusatzstoffe und diverse Medikamente möglich (NSAR, Metamizol, Morphin, Schleimlöser, MCP, ältere Antihypertensiva, Diuretika und Antidepressiva sowie Antibiotika wie Cefuroxim, Clavulan; Chloroquin, Cyclophosphamid u.v.a.)

# Histaminvermittelte Symptome



# Histaminvermittelte (pseudo-allergische) Symptome



# Histaminintoleranz - Diagnostik

- ▶ ANAMNESE (Ernährungs- und Symptomtagebuch)
- ▶ DAO im Serum / DAO-Gentest, HNMT-Gentest (experimentell)
- ▶ Histamin im (Morgen)Urin und Stuhl, (Serum)
- ▶ Histidin, Imidazol-4-yl-Essigsäure, N-Methylhistamin und N-Methylimidazol-4-yl-Essigsäure im (Morgen)Urin
- ▶ Die Diaminoxidase-Aktivität wiederum ist abhängig von **Vitamin B6, Vitamin C und Zink**
- ▶ **Mikrobiologische Diagnostik**
  
- ▶ Differentialdiagnostik:
- ▶ Tryptase im Serum (Mastozytose)
- ▶ Klassische Allergiediagnostik (IgE): Prick, RAST, Provokation
- ▶ Endoskopie, Atemtest's, Gluten-AK bei gastrointest. Symptomen

# Veränderte intestinale bakterielle Zusammensetzung bei Patienten mit Histaminintoleranz

- ▶ 18 Probanden (30,2±12,5 Jahre, 94,4% weiblich) wurden in die Studie eingeschlossen
- ▶ Diese umfassten Patienten mit HIT (n=8; 28,9 Jahre) und gesunde Kontrollen (n=10; 31,3 Jahre) an der Uni Erlangen
- ▶ Innerhalb der Studiengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede in der Histaminkonzentration im Stuhl festgestellt, wohingegen die HIT-Patienten tendenziell **erhöhte Zonulinkonzentration im Stuhl** aufwiesen
- ▶ Die Mikrobiomanalyse zeigte eine **erniedrigte bakterielle  $\alpha$ -Diversität (p=0,05)**, **einen erhöhten Anteil von Proteobacteria** und einen **erniedrigten Anteil an Butyrat-produzierenden Bakterien**
- ▶ **Hinweise auf mögliche Dysbiose oder eine gestörte Darmbarriere**
- ▶ Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Neurath MF, Zopf Y. Differences in the Bacterial Pattern of Patients with Histamine Intolerance. Aktuelle Ernährungsmedizin 2019; 44: 311-321



# „Sektprovokationstest“

- ▶ Eine Gruppe von 40 Patienten, bei denen anamnestisch der Verdacht einer enteralen Histaminose bestand, nahmen an einer doppelblinden plazebokontrollierten Histaminprovokation teil.
- ▶ Die Provokation erfolgte mit Sektproben von jeweils 0,2 l. Der als Plazeboprobe verwendete äußerst histaminarme Sekt wies einen Histamingehalt von  $< 0,02$  mg/l auf, was einer oralen Provokation von weniger als 0,004 mg Histamin entsprach. Der gleiche Sekt wurde durch Zusatz von Histamin auf einen Histamingehalt von 20,0 mg/l eingestellt (Versuchsprobe), entsprechend einer oralen Provokation von 4 mg Histamin.
- ▶ Von den 40 Probanden entwickelten 12 deutliche Symptome unter der histaminhaltigen Sektprobe, nicht jedoch unter dem Plazebosekt. Bei 27 Teilnehmern war kein Unterschied zwischen der histaminhaltigen und der histaminfreien Probe zu beobachten. Ein Proband entwickelte Symptome unter Plazebo, nicht jedoch unter der Histaminprobe.
- ▶ Literatur: Menne A, Bodmer S, Amon U. Der Sektprovokationstest in der Diagnostik einer enteralen Histaminose. Akt Dermatol 2001; 27: 58-62

# Histaminintoleranz - Therapie

- ▶ Vitamin B6, Vitamin C und Zink / Wirkspiegel?!
- ▶ Histaminhaltige oder -auslösende Ernährung sowie Medikamente reduzieren/meiden
- ▶ Mikrobiologische Therapie
  
- ▶ DAOsin oder DAOZym (incl. L-Glutamin) Kapseln: nur darm-wirksam, 1-2 Kps. VOR dem Essen; enzymatischer Abbau von Nahrungshistamin
- ▶ Antihistaminika
- ▶ Mastzellstabilisatoren: -Cromoglicinsäure z.B. Allergoval bis 4x2 Kps. tgl.  
-Ketotifen 1mg bis 4 Tbl. tgl.  
-oder je als Augentropfen (auch Nedocromil oder N-Acetyl-aspartyl-Glutaminsäure)

# Therapie - DAOsin Kapseln

- ▶ Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Einnahme von DAO-haltigen Kapseln, vier Studienzentren, Österreich
- ▶ Statistisch signifikante Reduktion histamin-assoziiierter Symptome ( $p = 0,014$ )
- ▶ Missbichler, A., Mayer, I., Pongracz, C., Gaboer, F., & Komericki, P. (2010, March). Supplementation of enteric coated diamine oxidase improves intestinal degradation of food-borne biogenic amines in case of histamine intolerance. In Clin Nutr Suppl. 6th Annual Conference of the European Nutraceutical Association (ENA)

# Zink I

- ▶ Essentielles Spurenelement. Bestandteil von weit über 200 Enzymen, u.a. für die **DAO und Aktivierung von Vit. B6**
- ▶ Baustein der intrazellulären Synthese von Nukleinsäuren und Proteinen und dient der **Verbesserung der humoralen und zellulären Immunität**
- ▶ Immunologische Folgen eines Mangels sind Verschlechterungen des zellulären und humoralen Immunstatus: schlechtere Phagozytose, Komplementaktivierung, Antikörperproduktion, Lymphozytopenie, reduzierter NK-Zell-Aktivität Verschiebung hin zu den „katabolen“ inflammatorischen Zytokinen IL 1 $\beta$ , IL 6, NF $\kappa$ B, TNF-alpha, Cortisol und Adrenalin
- ▶ Zahlreiche Störfaktoren für die Zinkresorption und -verstoffwechslung

# Zink II

- ▶ mangelnde Zufuhr bei Reduktionsdiäten, Vegetariern
- ▶ Verluste über Stuhl, Urin und Schweiß / Nikotinabusus
- ▶ Medikamente (Zinkkomplexe durch Cortison, Chelatbildner, Tetracycline, verschiedene Diuretika, ACE-Hemmer / Hemmung der Zinkresorption durch Phosphat, Calcium, Alkohol, Laxantienabusus, Phenytoin / außerdem durch Antacida, Zytostatika, Antidepressiva, Antirheumatika)
- ▶ Klinische Symptome: gestörte Insulinsekretion, -freigabe und gestörte Glukoseutilisation. Müdigkeit, Erschöpfung, Wundheilungsstörung, Xerodermie, Immunschwäche, Myopathie, Appetitlosigkeit, gestörter Geschmacks- und Geruchssinn, verzögerte Rekonvaleszenz, Depression
- ▶ Therapie: 10 mg/Tag dauerhaft und bis 50 mg/Tag bei akuten Mängeln oder Erkrankungen, organische Präparate mit guter Resorptionsfähigkeit (Orotat, Gluconat) bevorzugen - **KEIN Zink-HISTIDIN verwenden!**

# Vitamin B6

- ▶ „Mangelernährung kaum zu erwarten“, da in zahlreichen Lebensmitteln enthalten
- ▶ Coenzym in etwa 100 enzymatischen Reaktionen (Aminosäurestoffwechsel, Nervensystem, Zelldifferenzierung, **DAO, Dekarboxylierung von Histamin**)  
... erhöhter Verbrauch bei chronischen Erkrankungen?
- ▶ Symptome: Appetitverlust, Zungenbrennen, Dermatitis, mikrozytär-hypochromer Anämie, Ataxie, unklare Krämpfe, Angststörungen
- ▶ Therapie: 5-20 mg täglich, bei Mangel kurzzeitig höher

# Vitamin C

- ▶ Vitamin C ist für Immunkompetenz (z. B. IL-2), Bindung von Schwermetallen und freien Radikalen und zur Blockade von Tumorstoffen (TGF- $\beta$  u. a.) notwendig
- ▶ **Abbau von Histamin: Diaminooxidase**
- ▶ Ein Mangel kann durch Mangelernährung und ist in Deutschland sehr selten
- ▶ Übliche Aufnahme durch ausreichende Mengen frisches Obst, Gemüse, Salate

# Vitamin D

- ▶ Vitamin D3 wirkt in allen Körperzellen (pleiotrop) über eigene Rezeptoren (VDR) als Steroidhormon:
- ▶ Immunfunktion: u.a. Stimulation diverser Immunzellen, Reduzierung autoimmuner Prozesse
- ▶ Hormonsekretion und Stoffwechsel: u.a. Cofaktor von Enzymen
- ▶ **Stabilisierung der Mastzellmembran durch Optimierung des Calcium-Stoffwechsels**
- ▶ **Vitamin D3 hemmt mittels Bindung an Vitamin-D-Rezeptoren die IgE-vermittelte Mastzellaktivierung**

Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C. et al Mechanisms of vitamin D3 metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. J Allergy Clin Immunol 2014; 133 (05) 1356-1364

- ▶ **Dosis:** 0 bis 4000 IE täglich
- ▶ **Ziel:** Wirkspiegel > 75 nmol/l bzw. 30 pg/ml



# Histaminintoleranz - Häufung Autoimmunerkrankungen?

- ▶ **Der sogenannte „Histamin-Rezeptor 4“ spielt bei Chemotaxis und Immunmodulation z.B. in Mastzellen, Eosinophilen, Dendritischen Zellen und T-Zellen eine wichtige Rolle** (Nent E et al. Histamine 4 receptor plays an important role in auto-antibody-induced arthritis. Int Immunol 2013; 25: 437-443)
- ▶ **Vermehrte Bildung des proinflammatorischen IL 17, welches mit diversen Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht wird** (Cowden JM et al. The histamine H4 receptor mediates inflammation and Th17 responses in preclinical models of arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2014; 73: 600-608)
- ▶ **In den entzündeten Gelenksgeweben (Pannusgewebe) von Patienten, die an rheumatoider Arthritis leiden, befinden sich auch Mastzellen und eine erhöhte Histaminkonzentration korrelierend mit der rheumatischen Inflammation** (Tomić-Lucić AP, Pantović SB, Rosić GL et al. Histamine index and clinical expression of rheumatoid arthritis activity. Vojnosanit Pregl 2010; 67: 286-290)

# Autoimmunität und Histaminintoleranz - eine Praxiskasuistik I

- ▶ Wey S. Erfolgreiche Differenzialtherapie in der komplementären Praxis bei Autoimmunität. EHK 2014; 63: 347-352
- ▶ Frau S. H., geb. 8.9.1995, klagt seit Mitte April 2013 zunehmend über **Schmerzen und Schwellung linkes Knie** nach täglicher hoher sportlicher Überlastung („Rope-Skipping“). Schonung hilft nicht, eine orthopädische Abklärung und Borrelien-Serologie sind ohne richtungsweisenden Befund
- ▶ Im Juli (und September) 2013 zusätzlich **starke Kopfschmerzen, Augenschwellung links, Schleimhautödem Pharynx**. Allergietestungen sind unauffällig
- ▶ Wenige Tage später wieder Zunahme der Knieschwellung und -schmerzen, jetzt auch rechts. Knienpunktat ohne Befund. Ende Juli erstmalig rheumatologische Vorstellung mit u. g. auffälligen Leberwerten, ANA und CRP. Antibiose mit Doxycyclin 200 mg für 14 Tage, Decortin i. a., Krankengymnastik bringen keine Hilfe

# Autoimmunität und Histaminintoleranz - eine Praxiskasuistik II

- ▶ Im September bei zusätzlichen nächtlichen BWS-LWS-Schmerzen und Durchschlafstörung Ausschluss Sakroiliitis bei neg. MRT Becken und neg. HLA B27, Ausschluss HIV und Hepatitis
- ▶ In Uniklinik Freiburg dann **Diagnose einer „undifferenzierten Kollagenose“ bei erhöhtem C3d von 9,3** (Norm < 9 mg/l) und **ANA-Titer von 1 : 800** mit homogener Kern- und Chromosomenfluoreszenz. Alle übrigen Immunparameter und die Leberonografie der Uniklinik sind unauffällig. **Empfehlung zur Einnahme von Hydroxychloroquin 200 mg / Abend**
- ▶ Bei der Erstvorstellung am 12.11.2013 dringender Wunsch nach erweiterter komplementärer Abklärung mit dem Versuch einer Therapie unter Verzicht auf die von der Uniklinik empfohlene Immunsuppression
- ▶ Die Patientin berichtet von einer sehr einseitigen Ernährung mit reichlich verarbeiteten tierischen Lebensmitteln, Weißmehlprodukten, wenig Fleisch und einer geringen Sonnenexposition. Letzte Therapie Ibuprofen

# Allgemeines und Routinelabor

Labor.	23.7.13	18.9.13	5.11.13	12.11.13	20.12.13	4.3.14	16.7.14	16.9.14	Norm / Einheit
CRP	1,98	1,67	3,60	-	2,50	1,80	◀ 0,5	◀ 0,5	◀ 0,5 mg / dl
GPT	62	108	478	-	209	13	14	21	10-35 U / l
GOT	31	34	198	-	92	24	19	25	10-35 U / l
Hb	12,5	12,7	12,2	11,2	11,8	11,5	13,6	13,5	1 12 g / dl
MCV	81,6	80,5	83	78	78	74	85	84	82-96 fl
Thrombozyten	457	475	562	477	368	396	306	307	◀ 360 Tsd. / µl
Ferritin					15,3		43,8	38	1 13 µg / l
ANA-IgG	1 : 320	1 : 800	-	1 : 80					◀ 1 : 80
C3d		9,3				7,9		5,7	◀ 9 mg / l

# Komplementäres Labor

Speziallabor.	12.11.13	9.9.14	Norm / Einheit
Diaminoxidase (EIA) mit 10,1 im Graubereich von 7-15 IU / ml.			
Zusätzlich waren LTT-Borrelien, Allergoscreen IgG4 auf Nahrungsmittel sowie Gluten-AK unauffällig.			
Vitamin B6 i. S.	17,5	-	16,4-80,4 µg / l
Vitamin B12 i. S.	382	258	211-911 ng / l
25-OH-Vitamin D i. S.	30	72	75-150 nmol/l
Magnesium i. VB	33,1	29,3	31-38 mg / l
Zink i. VB	4,36	3,68	5,4-7,2 mg / l
Selen i. VB	85	105	93-157 µg / l
Coenzym Q 10 (EDTA)	1,14		1 0,67 mg / l
Coenzym Q 10 chol. korr.	0,343		1 0,2

# Autoimmunität und Histaminintoleranz - eine Praxiskasuistik III

- ▶ **Therapie seit 12.11.2013**
- ▶ Ausgleich orthomolekulare Mängel: Vitamin D, Omega-3, Selen, Zink, Magnesium, Vitamin B12, Eisen
- ▶ Erhöhte Transaminasen: Mariendistel Kapseln 156 mg 2×1/Tag
- ▶ Teufelskralle Tbl. 480 mg, später Weihrauch Kapseln 400 mg
- ▶ Retterspitz „äußerlich“ Wickel Knie
- ▶ konsequente Umstellung auf eine histaminarme Ernährung
- ▶ körperliche Aktivität auf Gymnastik, Radfahren und Krafttraining geändert

# Autoimmunität und Histaminintoleranz - eine Praxiskasuistik IV

- ▶ **Verlauf bis Juli 2019**
- ▶ Im Verlauf von 3 Monaten langsame Besserung der Beschwerden von Rücken und Knie mit rückläufiger Schwellung der Knie. Die Transaminasen und CRP stabilisieren sich
- ▶ Mit den Pfeilern gezielte orthomolekulare Medizin, Ernährungsumstellung und Phytotherapie konnte eine immunsuppressive Therapie bei der erst 18-jährigen Patientin vermieden werden
- ▶ Die Uniklinik hat nach dem beschriebenen Verlauf im September 2014 ihre Therapieempfehlung mit Chloroquin für die junge Patientin zurückgezogen
- ▶ Bei weiteren klinischen und laborchemischen Kontrollen bis heute keine Beschwerden mehr, weitere Einnahme von Zink, Vit. B12, D, Omega-3



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!





# Aktuelle Publikation und Übersicht zur Histaminintoleranz

- ▶ Simon Feldhaus

Refresher Histaminintoleranz: Mangel und Überfluss

Zeitschrift für Komplementärmedizin 2019; 11(04): 58-62

© Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG