

Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis?

B. Töndury¹, B. Wüthrich¹, P. Schmid-Grendelmeier¹, B. Seifert² und B.K. Ballmer-Weber¹

¹Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich,
²Abteilung Biostatistik, Universität Zürich

Schlüsselwörter

Histaminintoleranz – Diaminoxidase-Aktivität – histaminreiche Nahrungsmittel

Key words

Histamine intolerance – diamine oxidase activity – histamine rich food

Abkürzungen

DAO: Diaminoxidase, HDU: histamine degrading units (Histaminabbau-einheiten), HIT: Histaminintoleranz

Manuskript-Eingang
Received for publication
20. Juli 2008

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme
Accepted for publication
20. Juli 2008

Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis?

Hintergrund: Eine Nahrungsmittelunverträglichkeit kann durch einen verminderten enzymatischen Histaminabbau aufgrund einer verringerten Aktivität der Diaminoxidase (DAO) induziert sein (Histaminintoleranz (HIT)). **Zielsetzung:** Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob die DAO-Aktivität im Serum bei Patienten, deren Vorgeschichte eine HIT vermuten lässt, im Vergleich zu Patienten ohne eine Vorgeschichte mit HIT signifikant verringert ist. **Methoden:** Untersucht wurden 61 Patienten und 20 Kontrollen. Bei 26 Patienten (schwere HIT) lag eine Vorgeschichte mit mindestens zwei typischen HIT-Symptomen in Zusammenhang mit der Aufnahme von mindestens zwei histaminreichen Nahrungsmitteln vor. Bei 35 Patienten (mäßige HIT) war nach der Aufnahme von mindestens einem histaminreichen Nahrungsmittel mindestens ein HIT-Symptom aufgetreten. Die 20 gesunden Kontrollen zeigten keinerlei HIT-Symptome. Die Patienten wurden zur Art der klinischen Symptome und zum Zusammenhang der Symptome mit der Aufnahme der Nahrungsmittel befragt. Die DAO-Aktivität im Serum wurde mittels ELISA analysiert. **Ergebnisse:** Es konnten keine Unterschiede bezüglich der DAO-Konzentration im Serum zwischen den Gruppen festgestellt werden. **Schlussfolgerung:** Basierend auf der Anamnese mit allergieähnlichen Symptomen nach Aufnahme von histaminreichen Nahrungsmitteln bietet die Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis keine Hilfestellung für die Diagnose einer HIT.

Histamine intolerance: Is the determination of diamine oxidase activity in the serum useful in routine clinical practice?

Background: An intolerance to food might be induced by an impaired enzymatic histamine degradation due to a deficiency of diamine oxidase (DAO) activity (Histamine intolerance [HIT]). **Objective:** The aim of the study was to investigate if patients histories, that are suggestive to HIT have a significant reduced serum DAO activity compared to patients without history of HIT. **Methods:** 61 patients and 20 controls were studied. 26 patients (strong HIT) had a history of at least two typical symptoms of HIT with relation to the intake of at least two histamine rich foods. 35 patients (moderate HIT) had a history of at least one symptom after the intake of at least one histamine rich food (but not both). 20 healthy volunteers (control) did not have any symptoms of HIT. Patients were interviewed on type of clinical symptoms and the relation of symptoms to food ingestion. Sera were analysed for DAO activity by an ELISA test. **Results:** No difference of serum DAO levels could be found between groups of different history of HIT. **Conclusion:** Based on the patients history with allergy like symptoms occurring with intake of histamine rich food, determination of DAO activity in the serum does not facilitate diagnosis of HIT in routine clinical practice.

Einleitung

Histaminintoleranz (HIT) wird definiert als Nahrungsmittelintoleranz, verursacht durch einen eingeschränkten enzymatischen Histaminabbau, der wiederum durch eine defizitäre Aktivität der Diaminoxidase oder durch ein Ungleichgewicht zwischen akkumuliertem Histamin und der Kapazität zum

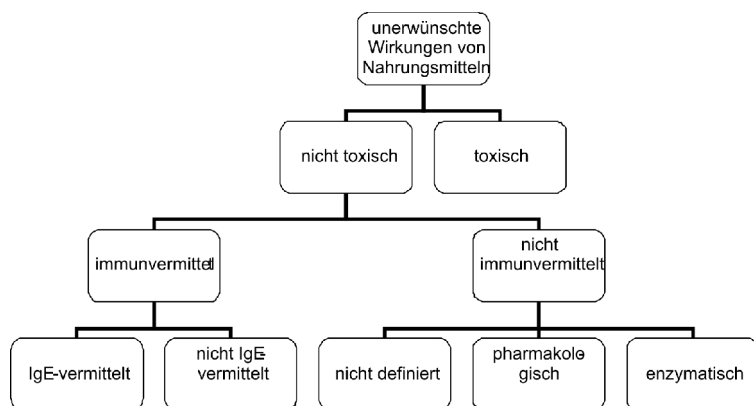


Abb. 1. Klassifikation der unerwünschten Wirkungen von Nahrungsmitteln (gemäß den EAACI [19]).

Histaminabbau bedingt ist [1, 2]. Verschiedenen Studien zufolge leiden vermutlich etwa 1 – 3% der Bevölkerung an HIT. Die meisten davon sind Frauen und 80% dieser Patienten befinden sich im mittleren Lebensalter [1, 2, 3]. Die Ursache für eine Histaminintoleranz kann eine erhöhte exogene Histaminzufuhr (z.B. durch histaminreiche Nahrungsmittel) oder ein eingeschränkter Histaminabbau aufgrund einer defizitären Diaminoxidase-Aktivität im Darm [4, 5] bzw. einer Hemmung des Enzyms durch verschiedene Stoffe (z.B. Alkohol) sein [6, 7]. Histamin ist ein biogenes Amin. Es wirkt als chemischer Vermittler von Allergien und spielt bei nicht allergischen Unverträglichkeitsreaktionen eine Rolle [2]. Es kommt in unterschiedlichen Mengen in verschiedenen Speisen und Getränken vor. Histamin entsteht beim Abbau von Histidin durch Mikroorganismen, und die Konzentration von Histamin steigt, je länger ein Lebensmittel gelagert wird [8]. Hohe Histaminmengen finden sich in alkoholischen Getränken, v.a. Rotwein [4, 9, 10], Tomaten, Pilzen, lange gereiftem Käse und anderen fermentierten Lebensmitteln [1, 8, 11]. Der Verzehr von histaminreichen Nahrungsmitteln verursacht verschiedene Symptome in mehreren Organen [6]. Das Leitsymptom sind gastrointestinale Störungen, z.B. Diarrhoe, diffuse Magenschmerzen, Kolik und Flatulenz. Aber auch Kopfschmerzen [10], Flush, nasale Kongestion, Niesen, Bronchospasmen [6, 12], Pruritus, Urtikaria, Dysmenorrhoe, Arrhythmie [13] und sogar Hypotonie werden nach dem Verzehr von histaminhaltigen Nahrungsmitteln beobachtet. Beim Gesunden findet die oxidative Desaminierung durch das

Enzym Diaminoxidase schnell statt, so dass normalerweise keine Symptome auftreten [2]. Die DAO, das Enzym das hauptsächlich für den Abbau von Histamin und anderen biogenen Aminen verantwortlich ist [2, 14, 15], wird in differenzierten Epithelzellen exprimiert. Die höchsten Aktivitäten liegen dabei in der Dünndarmschleimhaut und im Colon ascendens [2, 16, 17, 18]. Die DAO ist hauptsächlich im Darm aktiv und schützt so den Körper vor einem Histaminüberschuss.

Die vorliegende Studie konzentriert sich auf die durch eine Verringerung der DAO-Aktivität verursachte Histaminintoleranz. Da die beobachteten Symptome sehr unterschiedlich sind, wird die Histaminintoleranz weitgehend unterschätzt. Bei Patienten, die nach dem Verzehr von histaminreichen Nahrungsmitteln Symptome zeigen, wird eine HIT anhand einer quantitativen Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum diagnostiziert. In diesem Zusammenhang sollte hier untersucht werden, ob die Patientenanamnesen, die eine HIT vermuten lassen, mit einer verringerten DAO-Aktivität im Serum korrelieren und ob die Bestimmung der Serum-DAO-Aktivität in der alltäglichen klinischen Praxis als zuverlässiger diagnostischer Test für Patienten mit Verdacht auf HIT dienen kann.

Material und Methoden

Patienten

In der Allergiestation an der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich wurden von Mai 2005 bis September 2007 Patienten mit Verdacht auf HIT rekrutiert. Für die Studie kamen Patienten in Betracht, die unsere Klinik mit HIT-verdächtigen Symptomen (Magenschmerzen, Kolik, Flatulenz, Diarrhoe, Flush, Urtikaria, Niesen, nasale Kongestion, Pruritus, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Tachykardie) nach dem Verzehr von histaminreichen Nahrungsmitteln (Rotwein, Tomaten, Käse, Schokolade, Zitrusfrüchte, Krustentiere, Räucherfleisch, Eier, Nüsse, Trockenhefe) aufgesucht hatten. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission genehmigt und alle Patienten stimmten der Teilnahme schriftlich zu. Von der Studie ausgeschlossen wurden Schwangere oder

Patienten mit allergieähnlichen Symptomen, die durch eine Typ-I-Allergie oder eine interistische Erkrankung hervorgerufen wurden. Die Patienten wurden zur Art der klinischen Symptome, zu den auslösenden Faktoren und zum Zusammenhang der Symptome mit der Aufnahme der Nahrungsmittel befragt. Bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie wurde ein Pricktest durchgeführt und das spezifische IgE gemessen. Patienten mit einer bestätigten Laktoseintoleranz oder anderen spezifischen gastrointestinalen Störungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Gruppe der Patienten mit schwerer HIT ($n = 26$) bestand aus Personen, bei denen mindestens zwei typische HIT-Symptome in Zusammenhang mit der Aufnahme von mindestens zwei histaminreichen Nahrungsmitteln aufgetreten waren. In die Gruppe der Patienten mit mäßiger HIT ($n = 35$) wurden die Personen eingeteilt, bei denen mindestens ein oder zwei typische HIT-Symptome nach dem Verzehr von mindestens je einem oder zwei histaminreichen Nahrungsmitteln (aber nicht beides) aufgetreten war. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe von 20 Freiwilligen rekrutiert, bei denen noch nie Symptome einer Histaminintoleranz aufgetreten waren. Basierend auf den Ergebnissen wurden die Patienten in folgende Kategorien eingeteilt: DAO-Aktivität < 40 HDU/ml, DAO-Aktivität $40 - 80$ HDU/ml und DAO-Aktivität > 80 HDU/ml. Der zweite Standardbereich des Tests lag bei $0 - 400$ HDU/ml. Als Nachweisgrenze wurden 15 HDU/ml berechnet.

Methoden

Von allen Patienten und Kontrollen wurden Blutproben in 10 ml-Röhrchen (BD Vacutainer® Systems, Preanalytical Solutions, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK) genommen. Das Serum wurde bei -20 °C gelagert. Die Histaminabbauaktivität durch die DAO wurde nach Herstellerangaben (Sciotec, Wien, Österreich) mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Histamine Degrading Units (HDU) pro ml angegeben. 1 HDU entspricht der DAO-Aktivität, durch die 1 pmol/ml ($0,11$ ng/ml) Histamin abgebaut wird. Im ersten Schritt wurden 50 µl der Pro-

be auf eine MicroWell-Platte mit Histamin aufgebracht. Während der über Nacht bei Raumtemperatur ($18 - 26$ °C) stattfindenden Inkubation wurde das Histamin durch die in der Probe vorhandene DAO abgebaut. Im nächsten Schritt wurde das verbleibende Histamin acetyliert. Ein Teil des Reaktionsgemisches wurde auf die ELISA-Platte aufgebracht und ein Anti-Histamin-Antikörper wurde hinzugefügt. Die acetylierten Histamine und das Histamin auf der Platte konkurrierten um die Bindungsstellen des Antikörpers. Anschließend wurden alle nicht gebundenen Substanzen durch Waschen entfernt. Die Menge an gebundenem Antikörper wurde mit einem mit Meerrettichperoxidase markiertem zweiten Antikörper (Konjugat) ermittelt. Das Signal war direkt proportional zu der DAO-Aktivität in der Probe [20]. Das Serum aller Patienten wurde 2-mal analysiert. Die Fehlerrate lag bei 10% . Zusätzlich wurde eine standardisiertes, keimfreies humanes Kontrollserum getestet. Die Intra-Assay-Variabilität lag bei $< 10\%$, die Inter-Assay-Variabilität bei $< 15\%$. Nach Herstellerangaben (Sciotec, Wien, Österreich) wurden folgende Definitionen verwendet: HIT bei DAO < 40 HDU/ml, HIT bei DAO $40 - 80$ HDU/ml sehr wahrscheinlich und HIT bei DAO > 80 HDU/ml wenig wahrscheinlich.

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 12.0.1 für Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert Standardabweichung (SD) oder gegebenenfalls als Medianwert mit Interquartilbereich (IQR) angegeben. Zum Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen wurde der χ^2 -Test angewandt. Anhand des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann-Whitney-Tests wurden das Alter und die DAO-Werte zwischen den Studiengruppen bzw. nach Geschlecht und Atopie verglichen. Mittels Spearman-Rangkorrelation wurde der Zusammenhang zwischen Alter und DAO-Werten analysiert. Ein p-Wert von $= 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Tab. 1. Charakteristika der Teilnehmer.

	schwere HIT	mäßige HIT	Kontrollen
Alter (Jahre, Mittelwert SD)	42,2 17,1	43,9 12,3	39 11,5
Geschlecht (männlich/weiblich)	4/22	8/27	5/15
Atopiker	16	20	6
Urtikaria	6	13	0
DAO			
– Median (HDU/ml)	61,5	59	73
– Interquartilbereich	[34, 187]	[39, 128]	[34, 93]

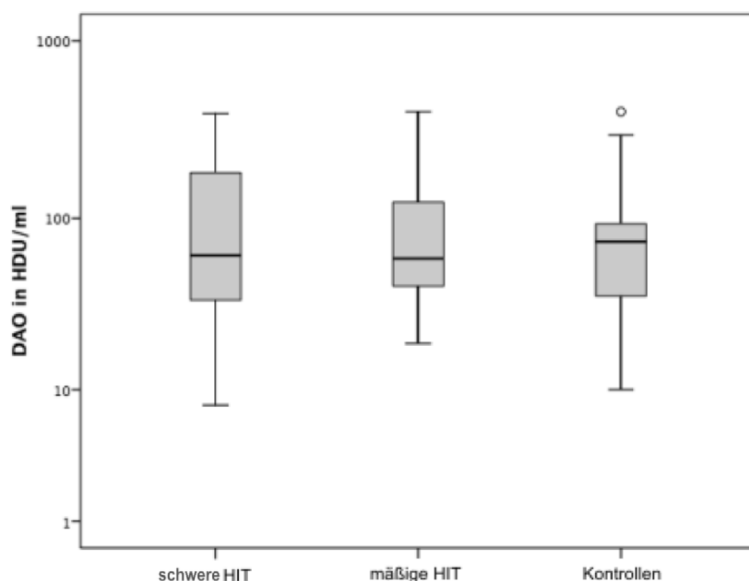


Abb. 2. DAO-Konzentrationen im Serum von Patienten und Kontrollen.

Ergebnisse

61 Patienten mit mindestens einem typischen HIT-Symptom nach Verzehr von mindestens einem histaminreichen Nahrungsmittel und 20 gesunde Kontrollen wurden in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wiesen Symptome auf, die nicht durch eine Typ-I-Allergie oder eine internistische Erkrankung erklärbar waren. Dies wurde durch einen Pricktest, eine Messung des spezifischen IgEs und einer Untersuchung auf andere internistische Erkrankungen überprüft. Die Hauptcharakteristika der Teilnehmer finden sich in Tabelle 1. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den DAO-Konzentrationen zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern ($p = 0,41$) und keine signifikante Abhängigkeit von Geschlecht (weiblich: 65,5 (53,5, 115);

männlich: 59 (36,146), $p = 0,93$) oder Alter (Spearman-Rho 0,005, $p = 0,97$). Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter ($p = 0,36$), Geschlecht ($p = 0,68$) und DAO-Wert ($p = 0,95$). Die Gruppe der Personen mit schwerer HIT bestand aus 26 Patienten, 4 (15%) waren männlich und 22 (85%) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 42,2 17,1 Jahren (Range: 17 – 79 Jahre). 16 Patienten (62%) waren Atopiker. 6 Patienten (23%) litten an chronisch- oder akut-intermittierender Urtikaria. Die DAO-Konzentrationen bewegten sich in einem großen Bereich von 8 – 390 HDU/ml. Die mittlere DAO-Konzentration lag bei 61,5 HDU/ml [34, 187]. Bei 9 Patienten (35%) wurde eine DAO-Aktivität von < 40 HDU/ml gemessen, bei 7 Patienten (27%) lag sie bei 40 – 80 HDU/ml und bei 10 Patienten (38%) bei > 80 HDU/ml. Die Gruppe der Personen mit mäßiger HIT bestand aus 35 Patienten, davon waren 8 (23%) männlich und 27 (77%) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 43,9 12,3 Jahren (Range: 23 – 78 Jahre). 20 Patienten (57%) waren Atopiker, 13 Patienten (37%) litten an chronisch- oder akut-intermittierender Urtikaria. Die DAO-Konzentrationen bewegten sich zwischen 19 und 400 HDU/ml. Die mittlere DAO-Konzentration lag bei 59 HDU/ml [39, 128]. Bei 9 Patienten (26%) wurde eine DAO-Aktivität von < 40 HDU/ml gemessen, bei 13 Patienten (37%) lag sie bei 40 – 80 HDU/ml und bei 13 Patienten (37%) bei > 80 HDU/ml. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Freiwilligen, 15 (75%) waren weiblich und 5 (25%) männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 39 11,5 Jahren (Range: 24 – 59 Jahre). 6 Freiwillige (30%) waren Atopiker, keiner davon litt an chronisch- oder akut-intermittierender Urtikaria. Die DAO-Konzentrationen lagen zwischen 10 HDU/ml und > 400

HDU/ml. Die mittlere DAO-Konzentration lag bei 73 HDU/ml [34, 93]. Bei 6 Kontrollen (30%) wurde eine DAO-Aktivität von < 40 HDU/ml gemessen, bei 6 Kontrollen (30%) lag sie bei 40–80 HDU/ml und bei 8 Kontrollen (40%) bei > 80 HDU/ml.

Diskussion

Es wurden schon viele Studien zum Thema Histaminintoleranz und Korrelation zu einer reduzierten DAO-Aktivität veröffentlicht [15, 18, 20, 21]. Die Diagnose HIT wird normalerweise gestellt, wenn typische HIT-Symptome auftreten, die sich nach einer histaminfreien Diät bessern [22]. Vor einigen Jahren war die am häufigsten genutzte Methode zur in vitro-Messung der DAO-Aktivität die von Beaven und Jacobsen [23, 24] beschriebene ¹⁴C-Putrescin-Methode. Diese Untersuchungsmethode basierte auf der spontanen nicht enzymatischen Cyclisierung von γ -Aminobutyraldehyd, wobei die DAO-Aktivität durch Messung der Radioaktivität des γ -Pyrrolins, dem Produkt des DAO-katalysierten Abbaus, ermittelt wurde. Heute zieht man eine enzymatische Methode vor. Dafür gibt es mehrere Gründe. Erstens besteht keine Gefahr einer radioaktiven Kontamination. Aus diesem Grund ist eine nicht radioaktive Methode weniger gefährlich und es wird kein spezielles Labor mit kontrolliertem Bereich benötigt. Des Weiteren ist die enzymatische Methode leichter durchzuführen und produziert weniger Abfall als die frühere Untersuchungsmethode.

Verschiedene Studien zeigten, dass etwa 1–3% der Gesamtbevölkerung an Histaminintoleranz leiden. Hauptsächlich sind Frauen betroffen und 80% der Patienten sind mittleren Alters [1, 2]. Für die vorliegende Studie wurde bei 61 Patienten mit Verdacht auf HIT und bei 20 gesunden Kontrollen die DAO-Aktivität im Serum mit einem neuartigen ELISA-Test, dem so genannten D-HIT, gemessen. Die Diaminoxidase wurde nach der von Sciotec [25] entwickelten Methode gemessen. Anhand ihrer Vorgeschichte teilten wir unsere Patienten in drei Gruppen ein: Patienten, deren klinische Vorgeschichte stark auf HIT schließen lässt (schwere HIT); Patienten, deren klinische Vorgeschichte vermutlich mit der Diagnose HIT in Zusammenhang

steht (mäßige HIT) und Personen ohne jegliche HIT-Vorgeschichte (Kontrollen).

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die Vorgeschichten der Probanden bezüglich der HIT in der alltäglichen klinischen Praxis mit der DAO-Aktivität im Serum korrelieren. Unsere Studie zeigt eindeutig, dass die Vorgeschichten der Patienten, bei denen beim Verzehr von histaminreichen Nahrungsmitteln allergieähnliche Symptome aufgetreten waren, nicht mit der Diaminoxidase-Aktivität im Serum korrelieren. Es bestand kein signifikanter Unterschied zur DAO-Aktivität im Serum der 20 Kontrollpersonen.

Die Gruppe der Patienten mit starker HIT (n = 26), d.h. der Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an HIT litten, also nach dem Verzehr von mindestens zwei histaminreichen Nahrungsmitteln mindestens zwei typische HIT-Symptome zeigten, bestand aus 22 Frauen (85%) und 4 Männern (15%) mit einem Durchschnittsalter von 42,2 Jahren. Diese klinischen Charakteristika entsprechen denen anderer Studien zu histaminintoleranten Patienten [1, 2].

Es gibt einige Hypothesen, die erklären könnten, warum nur eine geringe Korrelation zwischen einer verringerten Diaminoxidase-Aktivität im Serum von Patienten und deren klinischer Vorgeschichte einer Histaminintoleranz besteht. Zunächst einmal ist zu bedenken, dass die HIT als Folge einer eingeschränkten DAO-Aktivität auftreten kann, aber auch infolge eines Ungleichgewichts zwischen akkumuliertem Histamin und der Kapazität zum Histaminabbau. Patienten mit normaler DAO-Aktivität, bei denen jedoch die Histaminkonzentration erhöht ist, werden also bei der Messung der DAO-Aktivität im Serum nicht erfasst [3]. Auch andere Autoren [2] machten ähnliche Beobachtungen bezüglich der DAO-Aktivität von Patienten, deren klinische Vorgeschichte eindeutig auf HIT schließen ließ. Als besseren Ansatz zur HIT-Diagnose schlugen Jarisch und Mitarbeiter [2, 10] vor, die DAO-Konzentrationen mit den Histaminkonzentration im Plasma zu korrelieren.

Eine weitere Erklärung für die geringe Korrelation zwischen der Vorgeschichte der Patienten und den Serum-DAO-Konzentrationen könnte in der Art der Nahrungsmittel begründet sein. Möglicherweise hatten einige unserer Patienten zum Zeitpunkt der Bestim-

mung der DAO-Aktivität bereits auf histaminreiche Nahrungsmittel verzichtet, da sie selbst unerwünschte Auswirkungen solcher Nahrungsmittel auf ihr Befinden bemerkt hatten. Bei Patienten, die sich histaminfrei ernähren, könnte die Aktivität der Diaminoxidase im Serum im normalen Bereich liegen. Des Weiteren sind bestimmte Medikamente und Alkohol spezifische Inhibitoren der DAO und könnten somit zu falschen DAO-Messungen führen [26]. Beispielsweise hemmen Dihydralazin und Cimetidin die DAO-Aktivität, während Diphenhydramin die DAO-Aktivität erhöht. Auch Alkohol, vor allem Rotwein, ist ein wirksamer DAO-Inhibitor [2]. Allerdings hatte keiner unserer Patienten Dihydralazin, Cimetidin oder Diphenhydramin erhalten.

Und schließlich bezieht sich der derzeit erhältliche DAO-Test auf die DAO-Aktivität im Serum, und es ist fraglich, inwieweit die DAO-Aktivität im Serum tatsächlich mit der intestinalen DAO-Aktivität korreliert [26]. In Tierstudien konnte eine signifikante Korrelation zwischen der DAO-Aktivität im Plasma und der in den Zotten der Dünndarmschleimhaut gezeigt werden [27, 28, 29, 30]. Allerdings wiesen Wolvecamp und Mitarbeiter [17] darauf hin, dass die Serum-Histaminkonzentration in sehr geringen Mengen im Kreislauf präsent ist. Es wurden jedoch bislang keine ähnlichen Studien an Menschen durchgeführt. Daher betonte Jarisch [22], dass das Auftreten von mindestens zwei typischen HIT-Symptomen in zeitlichem Zusammenhang mit der Aufnahme von histaminhaltigen Nahrungsmitteln und die Besserung dieser Symptome nach einer histaminfreien Diät die Kriterien für die Diagnose einer HIT darstellen.

Da es sich bei der Histaminintoleranz letzten Endes vermutlich um eine Erkrankung der Darmschleimhaut handelt, ist es sehr wahrscheinlich, dass eine endgültige Diagnose nur durch die Messung der intestinalen DAO-Aktivität mit Hilfe einer Gewebebiopsie möglich ist [26, 31, 32].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass – basierend auf einer Patientenanamnese mit allergieähnlichen Symptomen nach Aufnahme von histaminreichen Nahrungsmitteln – die Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis keine Hilfestellung für die Diagnose einer HIT

bietet. Für die Diagnose einer HIT ist eine detaillierte Vorgeschichte mit histaminvermittelten Symptomen nach der Aufnahme von histaminreichen Nahrungsmitteln unabdingbar [2]. Ein weiterer wichtiger Diagnoseparameter ist die Besserung der Symptome nach einer histaminfreien Diät [2]. Bislang gibt es keinen gängigen *in vivo*- oder *in vitro*-Test zur Diagnose einer Histaminintoleranz. Ob ein Provokationstest mit Wein oder ein doppelblinder, plazebokontrollierter Histaminprovokationstest die Diagnose erleichtern würden, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [2, 4, 12, 33]. Weitere prospektive Studien zur Histaminintoleranz, bei denen standardisierte Fragebögen verwendet werden und bei denen die DAO-Konzentrationen in Serum oder Plasma sowie die Histaminkonzentrationen mit und ohne eine histaminarme Diät vor und nach einer DAO-Substitution gemessen werden sind vorgesehen.

Interessenskonflikte

Kein Autor hatte persönliche oder finanzielle Interessenskonflikte.

Danksagungen

Wir danken dem Pflegepersonal der Allergiestation für seine Unterstützung bei diesem Projekt. Unser besonderer Dank gilt Frau I. Cuhat und Frau S. Marti für ihre unschätzbare Hilfe und Dr. B. Mühleisen für seine Hilfe bei den statistischen Analysen. Ebenfalls bedanken wir uns bei Sciotec, Wien, für die Lieferung der DAO-Tests.

Literatur

- [1] *Beineke M.* Diaminoxidase (DAO) – Der Marker zur Diagnose einer Histamin-Intoleranz. *BioScientia*. 2006; 7: 1-5.
- [2] *Maintz L, Novak N.* Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 1185-1196.
- [3] *Missbichler A.* Diagnostischer Nachweis der Aktivität von Diaminoxidase in Serum oder Plasma. In: Jarisch R. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. Stuttgart: Thieme; 2004, 8-17.
- [4] *Wantke F, Gotz M, Jarisch R.* The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc*. 1994; 15: 27-32.
- [5] *Wantke F, Gotz M, Jarisch R.* Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food in-

- tolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 982-985.
- [6] Sattler J, Hafner 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*. 1988; 23: 361-365.
- [7] 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*. 1985; 16: 91-94.
- [8] Bodmer S, Imark C, Kneubühl M. Biogenic amines in foods: histamine and food processing. *Inflamm Res*. 1999; 48: 296-300.
- [9] Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-Histamine Interactions. *Alcohol and Alcoholism*. 1999; 34: 141-147.
- [10] Jarisch R, Wanke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 110: 7-12.
- [11] Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20: 467-483.
- [12] Wantke F, Hemmer W, Halgmueller T, Gotz M, Jarisch R. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 110: 397-400.
- [13] Curtis MJ, Pugsley MK, Walker MJ. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res*. 1993; 27: 703-719.
- [14] Hesterberg R, Sattler J, Lorenz W, Stahlknecht CD, Barth H, Crombach M, Weber D. Histamine content, diamine oxidase activity and histamine methyltransferase activity in human tissues: fact or fictions? *Agents Actions*. 1984; 14: 325-334.
- [15] Bieganski T, Kusche J, Feussner KD, Hesterberg R, Richter H, Lorenz W. Human intestinal diamine oxidase: substrate specificity and comparative inhibitor study. *Agents Actions*. 1980; 10: 108-110.
- [16] Schwelberger HG, Stalzer B, Maier H, Bodner E. Expression and cellular localisation of diamine oxidase in the gastrointestinal tract of pigs. *Inflamm Res*. 1998; 47: 62-63.
- [17] Wolvekamp MC, de Bruin RW. Diamine Oxidase: An Overview of Historical, Biochemical and Functional Aspects. *Dig Dis*. 1994; 12: 2-14.
- [18] Bieganski T. Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiol Pol*. 1983; 34: 139-154.
- [19] Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindlev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. *Allergy*. 1995; 50: 623-635.
- [20] 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*. 1983; 756: 196-203.
- [21] Bieganski T, Kusche J, Feussner KD, Hesterberg R, Richter H, Lorenz W. The importance of human intestinal diamine oxidase in the oxidation of histamine and/or putrescine. *Arch Immunol Ther Exp*. 1980; 28: 901-906.
- [22] Jarisch R. Histamin-Intoleranz. *Aerztemagazin*. 2004; 8: 1-4.
- [23] Beaven MA, Jacobsen S, Horakova Z. Modification of the enzymatic isotopic assay of histamine and its application to measurement of histamine in tissues, serum and urine. *Clin Chim Acta*. 1972; 37: 91-103.
- [24] Beaven MA, Jacobsen S. A new assay for histaminase activity: Measurement of tritiated water from β (side chain label)-H₃-histamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1971; 176: 52-64.
- [25] Sciotec Diagnostic Technologies GmbH. Enzyme-immunoassay for the quantitative determination of histamine-degradation activity by DiamineOxidase (DAO) in serum and plasma.
- [26] Wantke F, Proud D, Siekierski E, Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H₁ and H₂ blockers: A critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm*. 1998; 14: 396-400.
- [27] Moriyama K, Kouchi Y, Morinaga H, Imamura K, Hayashi T, Ohuchida A, Goto T, Yoshizawa Y. Diamine oxidase, a plasma biomarker in rats to GI tract toxicity of oral fluorouracil anti-cancer drugs. *Toxicology*. 2006; 217: 233-239.
- [28] Luk GD, Bayless TM, Baylin SB. Diamine oxidase (histaminase): A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity. *J Clin Invest*. 1980; 66: 66-70.
- [29] Luk GD, Bayless TM, Baylin SB. Plasma Post-heparin Diamine Oxidase. Sensitive provocative test for quantitating length of acute intestinal mucosal injury in the rat. *J Clin Invest*. 1983; 71: 1308-1315.
- [30] Tsujikawa T, Uda K, Ihara T, Inoue T, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T. Changes in serum diamine oxidase activity during chemotherapy in patients with haematological malignancies. *Cancer Lett*. 1999; 147: 195-198.
- [31] Raithel M, Ulrich P, Hochberger J, Hahn EG. Measurement of gut diamine oxidase activity. Diamine oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 17: 262-266.
- [32] Klaus A, Weiss H, Nguyen J, Margreiter R, Obrist P, Schwelberger H. Histamine-degrading enzymes as cellular markers of acute small bowel allograft rejection. *Transpl Int*. 2003; 16: 572-770.
- [33] Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc*. 2004; 25: 305-311.

Dr. med. Bettina Töndury
Allergiestation/Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich
e-mail: toendurybettina@hotmail.com