

» Der Sektprovokationstest in der Diagnostik einer enteralen Histaminose

Eine Pilotstudie

Zusammenfassung. Alkoholische Getränke wie Wein, Sekt und Bier gehören zu den Lebens- und Genussmitteln mit potenziell erhöhtem Histamingehalt. 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. Bei den 12 Testpersonen, die deutliche Symptome unter der histaminhaltigen Probe entwickelten, unterschieden sich Blutdruck und Puls, jeweils 15 und 30 min nach der Provokation mit der histaminhaltigen Probe, nicht signifikant (5% Vertrauensgrenze) von Blutdruck und Puls unter Plazebo. Für die Diagnose einer enteralen Histaminose müssen Blutdruckabfall und Anstieg der Herzfrequenz keine obligaten Symptome sein. Bereits vergleichsweise geringe Mengen Histamin können jedoch durch den synergetischen Effekt des Alkohols Auslöser einer Histaminintoleranz sein.

The Champagne Provocation Test as a Diagnostic Tool in Enteral Histaminosis – A Pilot Study. Alcoholic beverages such as wine, champagne or beer may contain relevant amounts of histamine. In the present study a group of 40 patients with suspected histamine intolerance (enteral histaminosis) were included in an oral histamine provocation test using a double-blind, placebo-controlled design. Patients were challenged with sparkling wine samples (0.2 l) containing negligible amounts of histamine (< 0.02 mg/l and < 0.004 mg histamine per provocation sample) and identical sparkling wine samples containing 20 mg/l histamine (4 mg histamine per provocation sample),

Astrid Menne¹, S. Bodmer², U. Amon¹

¹ Interdisziplinäres Therapiezentrum PsoriSol GmbH, Akut- und Rehabilitationsklinik für Dermatologie und Allergologie Hersbruck (Ärztl. Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. U. Amon)

² Biodyn GmbH, Dietlikon, Schweiz

respectively. 12 out of 40 patients demonstrated clear clinical symptoms following provocation with verum but not placebo. However, blood pressure and heart rate of these patients did not differ significantly between both samples 15 and 30 min after provocation. Only one patient showed symptoms following placebo. 27 patients did not demonstrate differences between both samples. The study shows that even low amounts of histamine in alcoholic beverages may induce clinical symptoms in patients with enteral histaminosis.

Einleitung

Unter einer enteralen Histaminose (Histaminintoleranz) versteht man die durch ein Überangebot von Histamin im Darm-lumen (z. B. durch Nahrungsmittel) und meist gleichzeitig vorliegender Aktivitätsminderung histaminabbauender Enzyme (z. B. die Diaminoxidase, DAO) verursachten systemischen Symptome, die denen einer klassischen IgE-vermittelten Sofortreaktion vergleichbar sind [1–3]. Symptome einer enteralen Histaminose können sein: Erytheme (Flush), vor allem im Gesicht, Juckreiz und Urticae, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Magenkrämpfe, Herzrasen, Schwindel, Empfindungsstörungen, Rhinitis, Asthma, Kopfschmerzen und Migräne.

In der konventionellen allergologischen Diagnostik spielen nicht-immunologisch vermittelte Nahrungsmittelreaktionen eine bislang eher untergeordnete Rolle. Da bei der enteralen Histaminose nicht die IgE-vermittelte, aus Mastzellen und basophilen Granulozyten stammende, sondern die pharmakologische Wirkung exogenen Histamins pathogenetisch verantwortlich ist, kann die konventionelle Diagnostik allenfalls zum Ausschluss einer IgE-vermittelten Reaktion herangezogen werden. In der praktischen Diagnostik der enteralen Histaminose besitzen die ausführliche Anamnese und die orale Provokation einen hohen Stellenwert [1, 4–6].

Während hohe Dosen Histamin obligat toxisch sind, ist bislang wenig hinsichtlich der Toleranz und der Symptome gegenüber geringen Histaminkonzentrationen in Nahrungs- und Genussmitteln bekannt. Alkohol kann im vorliegenden Zusammenhang einen synergetischen Effekt haben, da dieser, ebenso wie zahlreiche Medikamente, die Aktivität der DAO hemmen und zu einer zusätzlichen, nicht IgE-vermittelten Freisetzung von Histamin führen kann [7–9]. Aus tierexperimentellen Studien

ist bekannt, dass bei DAO-Blockade die Histamingabe über Nahrungsmittel zu Blutdruckabfall und Pulsanstieg führt [3].

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit sich bei Patienten mit Verdacht auf enterale Histaminose mittels histaminhaltigen und histaminfreien Sektproben eine Differenzierung der Symptome im doppelblinden, plazebokontrollierten Testdesign vornehmen lässt.

Patienten und Methodik

Die Studie umfasst 40 Patienten im Zeitraum von Januar bis Mai 1998. In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die sich während des stationären Aufenthaltes bei den Ökotrophologen vorstellten und bei denen die Anamnese Hinweise auf Vorliegen einer enteralen Histaminose gab. Als Hinweise wurden gewertet, wenn Lebensmittel mit potenziell erhöhtem Histamingehalt als unverträglich genannt wurden, wie z.B. Schokolade, Rotwein, Tomaten und Käse, oder wenn Patienten über Symptome wie Migräne, Flush, Durchfall, Übelkeit oder Schwindel unklarer Ursache klagten. Tab. 1 enthält eine Übersicht der Aufnahmediagnosen der Patienten.

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten, bei denen die Ursache für eine Nahrungsmittelunverträglichkeit eindeutig auf eine IgE-vermittelte Allergie zurückgeführt werden konnte (z. B. Reaktion auf Tomaten bei Getreidepollensensibilisierung).

Die orale Histaminprovokation erfolgte doppelblind und plazebokontrolliert mit jeweils zwei Sektproben à 0,2 l auf der Basis eines österreichischen Qualitätssektes. Die Sektproben wurden von der Firma Biodyn GmbH, Dietlikon, Schweiz, auf ihren Histamingehalt geprüft bzw. eingestellt. Der Histamingehalt der einen Probenserie war mit < 0,02 mg/l Histamin äußerst gering (Negativkontrolle), die zweite Probenserie (Versuchsprobe) hatte einen erhöhten Histamingehalt von 20 mg/l, was einer oralen Provokation von 4 mg Histamin ent-

sprach. Dieser erhöhte Histamingehalt in der Versuchsprobe wurde durch Zusatz von Histamindichlorid, reinst DAB PhEur, zu dem als Negativkontrolle verwendeten Sekt eingestellt. Mit Ausnahme des Histamingehaltes waren beide Proben (Negativkontrolle und Versuchsprobe) identisch.

Die 40 Probanden erhielten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils zwei Stunden nach dem Mittagessen eine der beiden Sektproben. Die Sektprobe wurde innerhalb von 5 – 15 min getrunken. Diätetisch wurden die Testpersonen vor und während der Provokation auf eine spezielle gewürz- und zusatzstofffreie, histaminarme Diät umgestellt. Voraussetzung für die Provokation war Symptomfreiheit. Antihistaminika wurden mindestens 3 Tage vor der Provokation abgesetzt. Die Teilnehmer durften keine Medikamente mit DAO-hemmender Wirkung [3, 7] einnehmen.

Blutdruck und Pulsfrequenz der Patienten wurden am Provokationstag jeweils vor der Provokation (t_0), 15 min nach der Provokation (t_{15}) und 30 min nach der Provokation (t_{30}) durch das Pflegepersonal protokolliert. Zusätzlich führten die Patienten an den beiden Provokationstagen ein Symptomtagebuch.

Statistisch ausgewertet wurden die Werte für Blutdruck und Pulsfrequenz mittels parametrischem t-Test für verbundene Stichproben.

Ergebnisse

Von den 40 Patienten traten bei 27 unter den Provokationen entweder keine Symptome auf, oder die beobachteten Symptome waren bei beiden Sektproben gleich (Tab. 1). Als häufigste Beschwerden wurden dabei Benommenheit, Müdigkeit und Schwindel genannt.

Bei 12 Patienten traten unter der histaminhaltigen Probe im Vergleich zur Plazebokontrolle deutliche Symptome auf. Von den Patienten wurden dabei mindestens zwei oder mehr

Tab. 1 Ergebnisse der doppelblinden plazebokontrollierten Provokation mit histaminhaltigem gegenüber histaminfreiem Sekt (n = 40) und numerische Auflistung der Aufnahmediagnosen nach Häufigkeit

Reaktion auf Sektproben	Anzahl	Aufnahmediagnose (n)
kein Unterschied zwischen histaminhaltiger und histaminfreier Sektprobe	27	atopische Dermatitis (17) Typ IV-Sensibilisierungen (14) chron. rezidivierende Urtikaria (2) chron. allergisches Kontaktekzem (1) Pyrazolon/-Derivate-Intoleranz (1) Latexallergie (1) Quincke-Ödem (1) Prurigo simplex subacuta (1)
Beschwerden unter histaminhaltiger Probe, keine Beschwerden unter histaminfreier Probe	12	atopische Dermatitis (7) Typ IV-Sensibilisierungen (5) chronisch rezidivierende Urtikaria (2) Zusatzstoffintoleranz auf Benzoesäure (1) Acetylsalicylsäureintoleranz (1) Urticaria facticia (1) Migräne (1) intrinsisches Asthma bronchiale (1)
keine Beschwerden unter histaminhaltiger Probe, Beschwerden unter histaminfreier Probe	1	atopische Dermatitis (1) Typ IV-Sensibilisierung (1) Latexallergie (1)

Symptome genannt. Tab. 2 zeigt eine Zusammenstellung aller genannten Symptome. Sofern es sich um objektivierbare Beschwerden handelte, wurden diese ärztlicherseits bestätigt bzw. dokumentiert. Bei einer Patientin mit chronischer Urtikaria traten unter der histaminfreien, nicht jedoch unter der histaminhaltigen Probe, isolierte Quaddeln am Unterarm auf.

Tab. 2 Symptome nach oraler Provokation mit einer 4 mg Histamin enthaltenden Sektprobe in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit (n = 12, mindestens 2 Symptome pro Patient)

Symptom	Häufigkeit
Benommenheit	5
Kopfschmerz	5
Übelkeit	4
pelzige Zunge	3
Juckreiz	3
Gesicht heiß und gerötet	2
Gesichtsschwellung am nächsten Morgen	2
Erytheme	2
Atemnot	2
Globusgefühl	2
pelziges Gesicht	1
Quaddeln	1
Hustenreiz	1
Aufstoßen	1
Unwohlsein	1
Erbrechen mehrfach	1
Müdigkeit	1
weiche Knie	1
Blutdruckabfall	1
Schweißausbruch	1
schweres Krankheitsgefühl	1

Bei den 12 Testpersonen, die anhand der Symptome eine Reaktion auf die histaminhaltige Sektprobe gezeigt hatten, wurden jeweils der systolische Blutdruck, der diastolische Blutdruck sowie der Puls miteinander verglichen. Unter der Annahme, dass der Sekt bzw. Alkohol bereits ohne Histaminzusatz Blutdruck und Pulsfrequenz beeinflussen können, wurden die Parameter jeweils nach beiden Sektproben zu den Zeitpunkten t_{15} und t_{30} verglichen. Blutdruck und Pulsfrequenz unterschieden sich vor den Provokationen (t_0) mit den jeweiligen Sektproben bei einem 95%-Konfidenzintervall nicht statistisch signifikant voneinander. Somit war die Voraussetzung für eine gleiche Ausgangssituation vor der Testung gegeben. Zu den Zeitpunkten t_0 , t_{15} und t_{30} ergaben sich für den systolischen und diastolischen Blutdruck und den Puls bei einem 95%-Vertrauensintervall keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Sektproben.

Diskussion

Histamin ist ein wichtiger Mediator der allergischen Typ-I-Reaktion. Endogenes Histamin wird besonders aus den sekretorischen Granula von Mastzellen und basophilen Granulozyten

freigesetzt. Im Darm kann Histamin aus der Aminosäure L-Histidin durch bakterielle Decarboxylierung gebildet werden.

Exogenes, aus der Nahrung zugeführtes Histamin entsteht im Lebensmittel durch bakterielle Decarboxylierung von L-Histidin [10].

Die Toleranz gegenüber Histamin hängt vor allem von den zur Verfügung stehenden Histaminabbaumechanismen ab [2,3]. Das wichtigste histaminabbauende Enzym ist die in der Dünndarmmukosa lokalisierte Diaminoxidase (DAO). Wird endogenes oder exogen zugeführtes Histamin nicht adäquat metabolisiert, steigt dessen Konzentration im Darmlumen an, was eine vermehrte Resorption mit entsprechend gesteigertem Plasmahistaminspiegel zur Folge hat [2]. Der Histaminabbau erfolgt im Normalfall sehr schnell. Bereits 30 min nach einer systemischen anaphylaktischen Schockreaktion sind wieder normale Plasmahistaminspiegel zu beobachten [11]. Eine Histaminintoleranz kann durch eine verminderte Enzymaktivität der DAO erklärt werden [2, 3]. Wantke et al. [5] konnten bei Patienten mit einer Histaminintoleranz bereits im Nüchternblut erhöhte Histaminspiegel nachweisen.

Verschiedene Medikamente [3,8] wie Ambroxol oder Acetylcystein (Tab. 3) können eine Blockade der DAO verursachen und damit zu einer Histaminintoleranz beitragen. Alkohol mindert die Enzymaktivität der DAO, verstärkt die Resorption von Histamin, und führt gleichzeitig zu einer nicht IgE-vermittelten Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten [8].

Tab. 3 Verbrauch an DAO-blockierenden Medikamenten in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 1996

Wirkstoff (INN)	verordnete Menge Packungen
Pirenzepin (Ulkus-Therapeutikum)	239 700
Promethazin (Psychoph./Antihistaminikum)	1 697 000
Amitriptylin (Antidepressivum)	2 595 700
Verapamil (Antihypertonikum)	7 079 700
Metocopramid (Magen-Darm-Mittel)	9 041 900
Ambroxol (Expektorans)	12 467 100
Acetylcystein (Mukolytikum)	19 746 800

Quelle: Arzneiverordnungsreport 1997

Bei normaler DAO-Aktivität ist die Histaminintoleranz sehr hoch. So konnte gezeigt werden, dass bis zu 2,75 mg Histamin pro kg Körpergewicht toleriert werden [12]. Die Aufnahme von 4 mg Histamin entspricht einer durchaus alltagsrelevanten Menge [13].

Für die Diagnose einer enteralen Histaminose sind vor allem die ausführliche Anamnese und die orale Provokation von zentraler Bedeutung. Die allergologische Diagnostik mit Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und Hauttestungen ist bei einer nicht-immunologischen Reaktion nicht geeignet. Differenzialdiagnostisch sollte sie zum Ausschluss einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie durchgeführt werden.

Für eine gesicherte Diagnose ist eine genaue Dokumentation der Symptome unabdingbar. Die Variationsbreite der subjektiven und objektiven Symptome kann dabei sehr groß sein. Zur Objektivierung können Parameter wie Blutdruck, Puls und Peak-Flow-Messungen hilfreich sein.

Um die Diagnose zu bestätigen, können auch aufwendigere Verfahren wie die Histaminbestimmungen im Plasma [5] und im Urin herangezogen werden.

In der vorliegenden Studie konnte die Hypothese, dass der Blutdruck bei einer eindeutigen Reaktion auf Histamin (Probe 1) fallen und der Puls steigen würde, nicht bestätigt werden. Blutdruckabfall und Anstieg der Herzfrequenz müssen keine obligaten Symptome sein. Möglicherweise sind diese Symptome erst bei höheren Dosen Histamin, höheren Dosen Alkohol bei gleicher Menge Histamin oder aber durch den synergetischen Effekt weiterer biogener Amine in Lebensmitteln zu beobachten.

Wantke et al. [5] konnten bereits mit 50 µg Histamin in 125 ml Rotwein eine Intoleranzreaktion auslösen. Im Gegensatz zu unserer Versuchsreihe wurden die Patienten dabei vormittags auf nüchternen Magen provoziert.

Alkoholische Getränke sind als häufige Auslöser einer Histaminintoleranz bekannt, fallen im Vergleich zu Käse und Fisch jedoch nicht durch ihren hohen Histamingehalt auf. Ein Histamingehalt von 4 mg, wie in unserem Versuch, kann einer durchaus alltäglichen Menge entsprechen.

Die Histaminkonzentrationen in Rotwein sind durchschnittlich höher als in vergleichbaren Weißweinen. Bei einer Untersuchung von über 400 Schweizer Weinen wurden durchschnittlich 1,2 mg/l Histamin in Weißweinen und 3,3 – 3,8 mg/l in Rotweinen gefunden [14].

In schwedischen Bieren wurden 2,6 – 4,7 mg/l Histamin, in dänischen Bieren 3,2 – 15 mg/l nachgewiesen [15]. Unter Berücksichtigung der durchschnittlich höheren Verzehrsmenge bei Bier im Vergleich zum Wein, kann es hier zur Aufnahme beachtlicher Histaminmengen kommen.

Neben Histamin kommt in Wein und Bier auch eine ganze Reihe anderer biogener Amine mit möglicher synergetischer Wirkung, wie Tyramin, Putrescin, β-Phenylethyl-amin oder Cadaverin, vor.

Die Deklaration biogener Amine ist in Lebensmitteln bislang nicht gesetzlich vorgeschrieben. Für alkoholische Getränke wäre dies wünschenswert.

Patienten mit atopischen Dermatitis- und Nahrungsmittelallergien zeigen, im Vergleich zu Nichtatopikern und Neurodermitikern, Nahrungsmittelallergien, in vitro eine erhöhte spontane Freisetzungsrates von Histamin aus basophilen Granulozyten. Durch eine adäquate Diät konnte bei diesen Patienten die Histaminfreisetzungsrates deutlich gesenkt werden [16]. Die Aufnahmediagnosen der reagierenden Patienten unterschieden sich nicht von den Aufnahmediagnosen der anderen Patienten. Aufgrund der kleinen Stichprobe können hieraus keine Schlüsse gezogen werden. Bei keinem der Atopiker

konnte jedoch eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie nachgewiesen werden.

Unsere 12 Patienten erhielten Merkblätter zu den Lebensmitteln, die häufig einen erhöhten Gehalt an Histamin aufweisen, und Lebensmitteln, die als eher unbedenklich eingestuft werden können. Die Diät Empfehlung orientierte sich an der Ausprägung der Intoleranzreaktion.

Der Gesamtgehalt an biogenen Aminen vor allem in Lebensmittelkombinationen kann selten genau vorhergesagt werden. Für besondere Anlässe, bei Restaurantbesuchen oder Einladungen (z.B. Raclette mit Rotwein) kann die Gabe eines H1/H2-Rezeptorenblockers sinnvoll sein. Nicht zu vergessen ist außerdem ein Hinweis auf Medikamente mit möglicher DAO-blockierender Nebenaktivität.

Im Hinblick auf die Komplexität einer enteralen Histaminose ist eine gemeinsame medizinische und ökotrophologische Betreuung von entscheidender Bedeutung für eine korrekte Diagnosestellung.

Danksagung

Wir bedanken uns für die exzellente Unterstützung durch Frau Dr. oec. troph. R. Schönhöfer-Rempt und Frau Dipl. troph. K. Müssig.

Literatur

- 1 Amon U, Bangha E, Küster T, Menne A, Vollrath IB, Gibbs BF. Enteral histaminosis: Clinical implications. *Inflam Res* 1999; 48: 291 – 295
- 2 Götz M, Wantke F, Focke M, et al. Histaminintoleranz und Diaminoxidasemangel. *Allergologie* 1996; 9: 394 – 398
- 3 Sattler J, Lorenz W. Nahrungsmittelinduzierte Histaminose. Ein Krankheitsbild mit Diaminoxidasehemmung verschiedener Herkunft. *Münch Med Wschr* 1987; 129: 551 – 556
- 4 Hugo T, Gall H. Nahrungsmittelinduzierte Histaminose (Histaminintoleranz). *AllergoJ* 1998; 7: 139 – 142
- 5 Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc* 1994; 15: 27 – 32
- 6 Wantke F, Hemmer W, Halmüller T, Götz M, Jarisch R. Histamine in wine: bronchoconstriction after a double blind placebo controlled red wine provocation test. A case report. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 397 – 400
- 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: 92 – 94
- 8 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. *Agents Actions* 1988; 23: 361 – 365
- 9 Sattler J, Lorenz W, Kubo K, Schmal A, Sauer S, Lüben L. Food-induced histaminosis under diamine oxidase (DAO) blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents Actions* 1989; 27: 212 – 214
- 10 Bodmer S, Imark C, Kneubühl M. Biogenic amines in food, histamine and food processing. *Inflam Res* 1999; 48: 296 – 300

- ¹¹ Schwartz LB. Preformed Mediators of Human Mast Cells and Basophils. In: Holgate, ST (ed). *Mast Cells, Mediators and Disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988: 129 – 147
- ¹² Monert-Vautrin DA, Viniaker J, Biossel P, Noel M, Kim K. Effets de L'instillation d'histamin dans l'intestin grêle chez l'homme. I. Variations de l'histaminémie portale et périphérique. *Ann Gastroénerol Hépatol* 1981; 17: 395 – 400
- ¹³ Kielwein G, Treptow H, Askar A, Dross A, Wittkowski R. Biogene Amine in Lebensmitteln. In: Beutling, DM (Hrsg). *Biogene Amine in der Ernährung*. Berlin: Springer, 1996: 104 – 191
- ¹⁴ Mayer K, Pause G. Untersuchungen zum Histamin-Gehalt in Weinen. *Mitt Geb Lebensmitt Unters Hyg* 1968; 59: 572 – 578
- ¹⁵ Granerus S, Svensson SE, Wetterquist M. Histamine in alcoholic drinks. *Lancet* 1969; I: 1320
- ¹⁶ Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1989; 321: 228 – 232

Dipl. oec. troph. Astrid Menne

Interdisziplinäres Therapiezentrum PsoriSol GmbH
Akut- und Rehabilitationsklinik
für Dermatologie und Allergologie
Mühlstraße 31
91217 Hersbruck