



Histamin Intoleranz



Diagnostik zur Bestimmung der totalen Histamin Abbaukapazität

Ein Krankheitsbild, das in den letzten Jahren vermehrt beobachtet wird, ist die Histaminintoleranz. Schätzungsweise 1-3% der Gesamtbevölkerung sind davon betroffen.

Die Patienten leiden unter Magen-Darm-Beschwerden, Durchfällen, Übelkeit, migräneartigen Kopfschmerzen, Hautrötungen, Juckreiz, Hitze-wallungen, Schnupfen oder ähnlichen Symptomen wie Gliederschmerzen oder Müdigkeit

Histamin wurde erstmals 1910 als endogene Substanz pharmakologisch beschrieben. Als basisches, biogenes Amin wird es aus der Aminosäure Histidin synthetisiert. Es ist ein wichtiger und hochaktiver Mediator vieler biologischer Reaktionen im Körper, bekannt als Vermittler allergischer und pseudoallergischer Reaktionen.

Die Konzentration von freiem Histamin wird sowohl intra- als auch extrazellulär über verschiedene Mechanismen sehr stringent geregelt. Die physiologische Aktivität oder Wirksamkeit wird im menschlichen Organismus über vier verschiedene Rezeptoren gesteuert. Histamin wird primär von zwei Enzymen abgebaut:

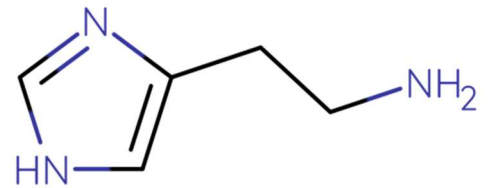
der Diaminoxidase (DAO) und der Histamin N-Methyltransferase (HNMT).

Die DAO katalysiert die oxidative Deaminierung von Histamin zu Imidazolazetaldehyd; HNMT katalysiert die N-Methylierung zu N-Methylhistamin. Beide Systeme ergänzen sich, da die DAO mehr für die Regulation extrazellulär angefallenen Histamins zuständig ist und die HNMT vorrangig für die intrazelluläre Regulation im Zytosol zuständig ist. Über die Regelung der beiden Enzyme ebenso wie über Mechanismen der Steuerung der Histamin-Produktion sowie der Histamin-Ausschüttung von Mastzellen oder des Histamin-Abbaus sind bis dato erstaunlicherweise kaum wissenschaftlich verwertbare Daten vorhanden. Die beiden Enzyme können auch die meisten anderen natürlich vorkommenden biogenen Amine metabolisieren, wie Putrescin, Cadaverin, Spermin, Spermidine, Tyramin und Phenylethylamin, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß.

Durch verschiedene Faktoren kann im Körper die Histamin-Konzentration beeinflusst werden. Zum einen wird Histamin vom Körper selbst gebildet, zum anderen über Nahrung aufgenommen. Bestimmte Nahrungsmittel können außerdem im Körper gespeichertes Histamin freisetzen.

Ausgangskonzentration oder Basalkonzentration von Histamin in biologischen Proben sind hohen Schwankungen unterworfen. Überlagert wird dieser Effekt zusätzlich bis dato durch eine wenig erforschte, probenspezifische, unterschiedlich schnell ablaufende intrinsische Abbaukapazität von Histamin.

Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass die Histamin-Abbaukapazität u.a. auch stark von den Ernährungsgewohnheiten der betroffenen Personen abhängig ist. Die geschilderte Abhängigkeit der Histamin-Abbaukapazität von dem individuellen Ernährungsstatus eines Probanden mag der Tatsache geschuldet sein, dass - im Gegensatz zur weit verbreiteten Meinung - Histamin bei weitem nicht das häufigste biogene Amin in Lebensmitteln ist. In der Praxis ist es de facto aber bedauerlicherweise unmöglich, einen aktuellen Einfluss des Ernährungsstatus der Probanden zu ermitteln, um den potenziellen Einfluss anderer biogener Amine auf den Histamin Abbau zu berücksichtigen.

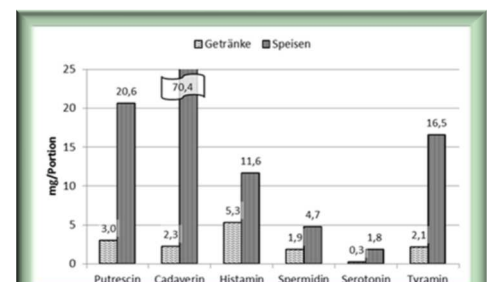


Histamin



Symptome:

- Magen- Darm- Beschwerden
- Bauchkrämpfe, Durchfälle
- Kopfschmerzen, Migräne
- Hautrötungen
- Hautausschläge
- Juckreiz
- Schnupfen
- Gliederschmerzen
- Bleierne Müdigkeit



In der Grafik ist in mg/Portion Nahrungsmittel, die Menge an verschiedenen biogenen Aminen in Getränken und Speisen dargestellt, darunter auch Histamin. Bei den dargestellten biogenen Aminen ist das Amin Cadaverin bei Speisen signifikant bei weitem am höchsten mengenmäßig vertreten, gefolgt von den Aminen, Putrescin und Tyramin. Demgegenüber ist im Vergleich Histamin in Speisen mengenmäßig etwa im Mittelfeld bei den untersuchten Aminen angesiedelt. In Getränken stellt Histamin jedoch die signifikant höchste Menge im Vergleich zu den anderen untersuchten Aminen.



FROST Diagnostika GmbH

Speyerer Str. 74 – 67166 Otterstadt Tel: +49 (0)6232 600 487 0 Fax: +49 (0)6232 600 487 60
www.frostdiagnostika.de mail: info@frostdiagnostika.de



FD THAK/THDC ELISA



ELISA zur Bestimmung der Totalen Histamin-Abbaukapazität im Human Serum

Histamin wird von der Diaminoxidase (DAO) und Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) abgebaut. Der derzeitige wissenschaftliche Stand ist, dass im Darm und im Blut hauptsächlich die DAO vorkommt, während die HNMT eher zellulär arbeitet. Eine Hypothese ist, dass die Konzentration im Blut und im Darm korrelieren. Verschiedene wissenschaftliche Arbeitsgruppen zweifeln das aber an. Es könnte durchaus sein, dass noch andere unbekannte Abbau- oder Neutralisationsreaktionen im Blut stattfinden.

Unser neu entwickelter **FD THAK/THDC Elisa** misst die totale Abbaukapazität von Histamin im Serum unabhängig davon, wie das Histamin abgebaut wird. Hierbei wird nicht die Enzymaktivität gemessen, sondern probenspezifisch wieviel Histamin abgebaut wird.

Bisherige Methoden konnten nur einen Abbau von Histamin im Patienten unter klinischen Symptomen erfassen. Meistens musste der Patient mit histaminhaltigen Lebensmitteln, oder histaminhaltigen Infusionslösungen provoziert werden, um eine Histamin Intoleranz zu diagnostizieren. Den Patienten im richtigen Messzeitraum zu erfassen ist sehr problematisch und mit Risiken behaftet.

Sie finden in unserem Elisa ein optimales Verhältnis zwischen Histamin und Probe. Es ist bekannt, dass die DAO bei einer zu hohen Histamin Konzentration, welche allerdings physiologisch nicht vorkommt (außer eventuell bei einem anaphylaktischen Schock), aufgrund einer Substrathemmung nur reduzierte Aktivität zeigen kann. Auch die Geschwindigkeit der Abbaureaktion ist bei jeder Probe unterschiedlich. Geringe Konzentrationen von Histamin in der Probenmatrix können von pathologischen Faktoren abgebaut bzw. adsorptiv gebunden werden, so dass es zu falschen diagnostischen Aussagen kommen kann. Auch hat jede Probe einen unterschiedlichen Eigengehalt an Histamin. Deshalb wird jede einzelne Probe patientenspezifisch diagnostiziert.

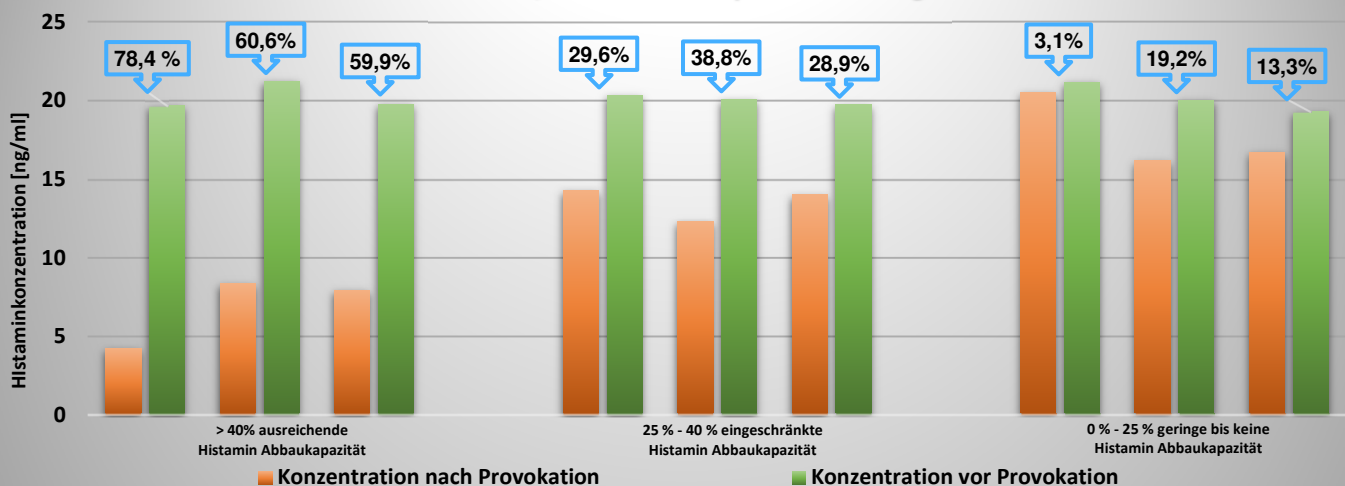
Mit unserem patentierten **FD THAK/THDC ELISA Elisa** erfasst man die totale Histamin-Abbaukapazität des Patienten, ohne dass der Patient Symptome haben muss. Es muss keine Provokation am Patienten stattfinden, der Patient kann sich sogar histaminfrei ernähren. Sämtliche Faktoren des Histamin Abbaus werden mit einbezogen. In unserem Test wird das Patientenserum während des Testes provoziert und probenspezifisch der Abbau von Histamin in jeder Patientenprobe gemessen.



Vorteile:

- Provokation der Probe, nicht des Patienten
- Patient kann symptomfrei sein. Diagnostik trotz histaminfreier Ernährung möglich
- Eine Patienten Probe
Messung VOR und NACH Provokation, ohne Abnahme einer zweiten Probe
- Pro Patient zwei abrechnungsfähige Histamin Bestimmungen. Histamin Konzentration Messung VOR und NACH Provokation sowie die gesamte prozentuale Abbau-Kapazität
- Stabilität THAK in der Serumprobe sowohl beim Transport als auch bei der Lagerung
- Doppel-ELISA mit 192 Bestimmungen

THAK/THDC - Beispielmessung



Pro Patient liefert der FD THAK/THDC ELISA ein Ergebnis „Konzentration vor Provokation“ und „Konzentration nach Provokation“ aus denen anschließend der prozentuale Abbau errechnet wird. Eine Messung der Ausgangs-Konzentration jeder Probe ist aufgrund der unterschiedlichen Histamin-Basalwerte unabdingbar.



FD THAK/THDC ELISA



ELISA zur Bestimmung der Totalen Histamin-Abbaukapazität im Human Serum

Der **FD THAK / THDC ELISA** bestimmt erstmals die Abbaukapazität von Histamin in der Serumprobe, unabhängig von der Art des Abbaus. Dies ist insofern von Bedeutung, da diese Abbaukapazität die Problematik der Histamin Intoleranz darstellt. Basale Histamin Konzentrationen in Serumproben zeigen hohe Konzentrationsschwankungen, umso wichtiger ist es deshalb die probenspezifische Histamin-Abbaukapazität zu bestimmen. Mit der Messung der Histamin Konzentration vor und nach der Provokation liefert somit der Test einen zuverlässigen Hinweis auf eine mögliche Histamin Intoleranz beim Patienten.

Die Durchführung des Tests verlangt keine Histamin Zufuhr oder Histamin Provokation beim Patienten. Der Patient kann sich sogar histaminfrei ernähren und muss keine akuten Symptome nachweisen. Es erfolgt im Test eine In-vitro Provokation der Serumprobe.

Der **FD THAK / THDC ELISA** Test basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion und gehört somit zu den enzymatischen Immunabsorptionsverfahren (EIA). Der Test enthält Materialien, um die Histamin-Abbaukapazität von Serumproben zu bestimmen.

Die Serumproben werden geteilt und in Einfach-Bestimmung in eine **Inkubationsplatte** pipettiert (Probenreihe A). Anschließend wird eine Histamin Provokationslösung zugegeben.

Danach wird die **Inkubationsplatte mit Probenreihe A** für **24 h bei 37 °C inkubiert**.

Nach 24 h wird die Serumprobe in **Probenreihe B** parallel zur Probenreihe A in die **Inkubationsplatte** pipettiert. Danach wird ebenfalls die gleiche Menge Histamin Provokationslösung auf Probenreihe B gegeben. Die Proben werden anschließend in die **Acylierungsplatte** überführt.

Es folgt ein einfacher Acylierungsschritt der Inkubationsplatte. Nach der Acylierung werden die Proben in die **Elisa-Platte** überführt und es wird der **FD THAK/THDC Elisa** Test durchgeführt.

Durch die Messung mit dem **FD THAK / THDC ELISA** wird die Histamin Konzentration **VOR Provokation** und **NACH Provokation** pro Patientenprobe gemessen und der prozentuale Histamin Abbau berechnet.

Beispielauswertung

	Probe A nach Provokation [OD 450]	Probe B vor Provokation [OD 450]	Probe A nach Provokation [ng/ml]	Probe B vor Provokation [ng/ml]	% Abbau
1	2,283	1,046	3,099	14,32	78,359
2	1,13	0,975	11,579	16,367	29,254
3	1,022	0,985	15,091	16,112	6,337

Legende – diagnostische Bewertung

	> 40%: ausreichende Histamin Abbaukapazität
	25 % - 40%: eingeschränkte Histamin Abbaukapazität
	0 % - 25 %: geringe bis keine Histamin Abbaukapazität

Einfache Berechnung:

$$\% \text{ Abbau} = \frac{\text{Probe B} - \text{Probe A}}{\text{Probe B} / 100}$$



Artikelnummer	FD-THAK-192
Parameter	Histamin Konzentration % Abbaukapazität
Packungsgröße	192 Bestimmungen
Inkubation	24h / 30 min / 25 min / 15 min
Probenvolumen	200 µl
Probenmatrix	Serum
Methode	Enzymimmunoassay

Inkubationsplatte – Beispielbelegung für Probenreihe A und B									
Probenreihe A	Probenreihe B	Probenreihe A	Probenreihe B	Probenreihe A	Probenreihe B	Probenreihe A	Probenreihe B	Probenreihe A	Probenreihe B



FD THAK/THDC ELISA



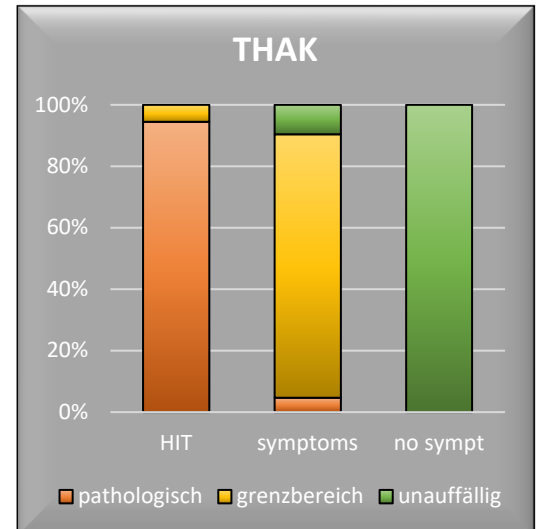
ELISA zur Bestimmung der Totalen Histamin-Abbaukapazität im Human Serum

In einer klinischen Studie von 2018 DKLM, *Characterization and Potential Clinical Application of a Novel Test System for the Quantification of Histamine Degradation Activity in Human*, wurde eine außergewöhnlich gute Korrelation zur Klinik vom FD THAK/THDC Elisa Test gezeigt.

Es konnte gezeigt werden, dass der FD THAK mit 94,4 % zur Klinik, von Patienten mit einer eindeutig diagnostizierten Histamin Intoleranz, korreliert. Patienten, die zeitweise unter Symptomen leiden, aber keine eindeutigen histaminintoleranten Patienten sind, wurden mit 85,7 % mit einer beeinträchtigten Funktion detektiert. Es wurden 9,5 % der gesunden Patienten im Grenzbereich gefunden.

Gesunde Patienten oder Patienten ohne Krankheitsbild wurden zu 100% bestätigt.

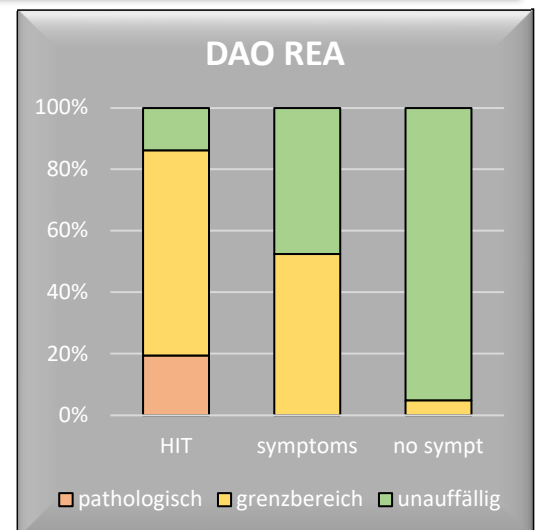
	pathologisch	grenzbereich	unauffällig
HIT	94,4%	5,6%	0,0%
symptoms	4,8%	85,7%	9,5%
no sympt	0,0%	0,0%	100,0%



Die gemessenen DAO-REA Werte zeigen bei den Proben mit eindeutiger Histamin Intoleranz nur 19,4 % im diagnostischen Histamin Intoleranz Bereich an. Patienten mit Symptomen jedoch keiner diagnostizierten Histamin Intoleranz wurden im Grenzbereich zu 52,4% und mit 47,6% als unauffällig diagnostiziert.

Bei den gesunden Patienten wurden 95,2% bestätigt.

	pathologisch	grenzbereich	unauffällig
HIT	19,4%	66,7%	13,9%
symptoms	0,0%	52,4%	47,6%
no sympt	0,0%	4,8%	95,2%



Der DAO-Gesamt ELISA zeigte bei den Histamin intolerant diagnostizierten Patienten nur eine Korrelation von 5,6 %. Hier wurden 77,8 % im Grenzbereich gefunden und 16,7 % als gesund diagnostiziert. Bei Patienten mit Symptomen wurden 47,6 % mit Grenzbereich detektiert sowie 52,4 % als gesund eingestuft.

Gesunde Patienten ohne Symptome wurden mit 77,4 % als gesund diagnostiziert und mit 22,6 % im Grenzbereich.

	pathologisch	grenzbereich	unauffällig
HIT	5,6%	77,8%	16,7%
symptoms	0,0%	47,6%	52,4%
no sympt	0,0%	22,6%	77,4%

