

Histamine-intolerantie

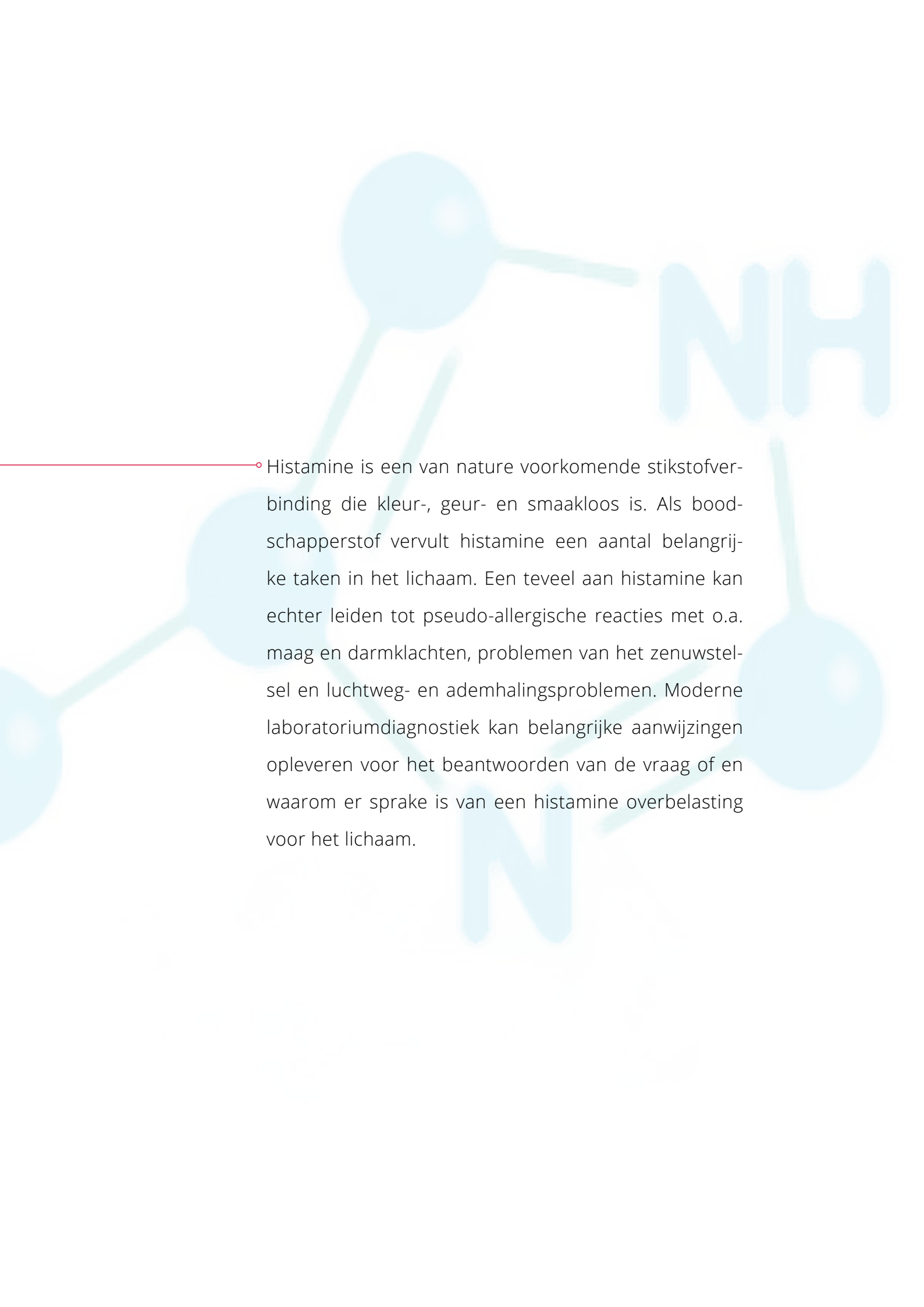


De histaminestatus in kaart brengen
met behulp van moderne diagnostiek

Histamine-intolerantie

H₂N



- 
- Histamine is een van nature voorkomende stikstofverbinding die kleur-, geur- en smaakloos is. Als boodschapperstof vervult histamine een aantal belangrijke taken in het lichaam. Een teveel aan histamine kan echter leiden tot pseudo-allergische reacties met o.a. maag en darmklachten, problemen van het zenuwstelsel en luchtweg- en ademhalingsproblemen. Moderne laboratoriumdiagnostiek kan belangrijke aanwijzingen opleveren voor het beantwoorden van de vraag of en waarom er sprake is van een histamine overbelasting voor het lichaam.

Histamine - een belangrijk stofje

De naam histamine is afkomstig uit het Latijn en betekent 'een stikstofhoudende verbinding in het weefsel'.

Histamine is een biogene amine die wordt gevormd uit het aminozuur histidine en in menselijk, dierlijk en plantaardig weefsel voorkomt. Het wordt voornamelijk in de mestcellen opgeslagen en staat vooral bekend als afweer en ontstekingsmediator tegen lichaamsvreemde en potentieel schadelijke stoffen. Iedereen die ooit in aanraking is gekomen met de brandharen van brandnetels, kent het effect van histamine: de huid wordt rood, jeukt, is pijnlijk en er treden zwellingen op.

Ook mensen met een allergie zullen deze reacties herkennen. Bij hen komt histamine vrij in reactie op vermeend schadelijke, lichaamsvreemde stoffen hetgeen kan leiden tot reacties van o.a. de huid, de slijmvliezen en het maag-darmstelsel.

Naast de beschermende afweer- en ontstekingsreacties is histamine als neurotransmitter, weefselhormoon en boodschapperstof verantwoordelijk voor tal van andere belangrijke functies, zoals het stimuleren van de aanmaak van maagzuur, het verlagen van de bloeddruk en het regelen van het slaap-waakritme en de eetlust⁽¹⁾.

Een bepaalde hoeveelheid histamine is belangrijk. Een teveel geeft echter klachten – “De dosis maakt het vergif!”

Hoe komt histamine in het lichaam terecht en hoe scheiden we het uit?

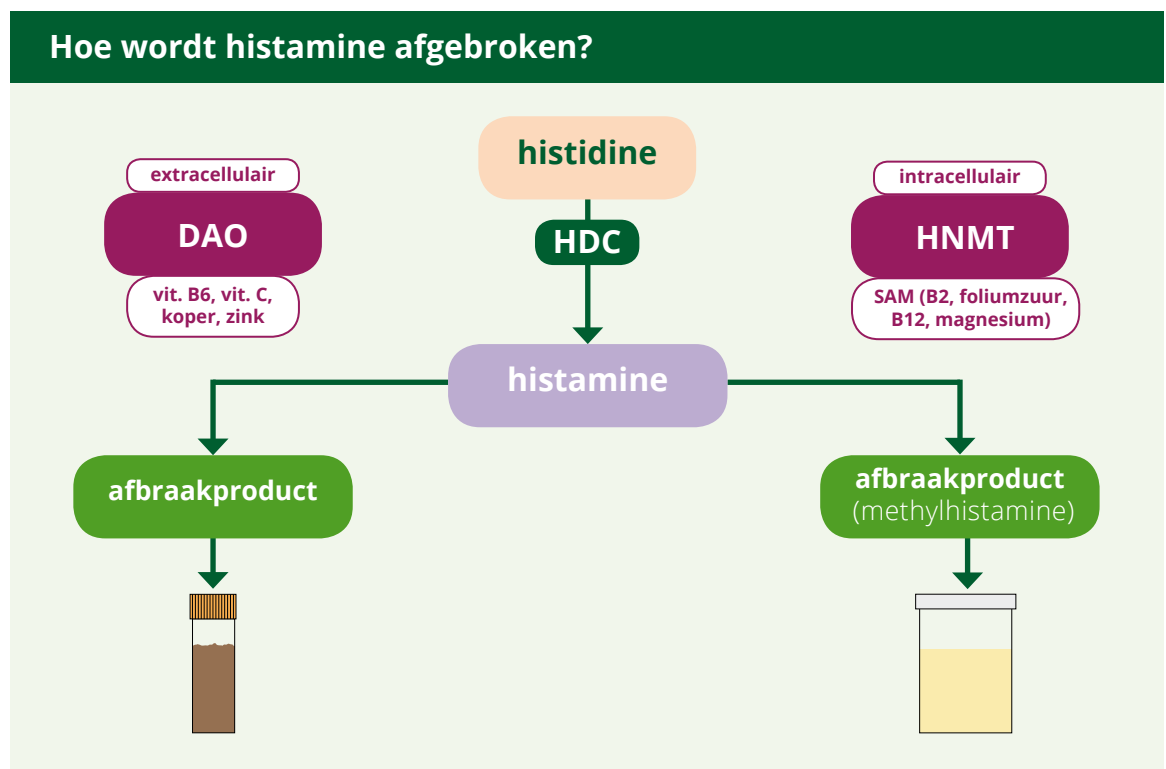
In principe zijn er twee manieren waarop histamine in het lichaam terecht komt. Enerzijds wordt histamine door het lichaam zelf aangemaakt (endogene synthese) en anderzijds wordt het van buitenaf aangevoerd. Naast de fysiologische endogene synthese is er ook een pathologische synthese die gepaard gaat met een overproductie van histamine (mastocytose). De exogene aanvoer vindt plaats via de voeding of via histaminevormende bacteriën die normaal gesproken niet of slechts in geringe hoeveelheden voorkomen in de darm⁽²⁾.

Voor gezonde personen vormt histamine geen enkel probleem, want bij hen blijft de aanvoer en de afbraak van histamine met behulp van enzymen die histamine afbreken doorgaans in evenwicht. Wanneer deze balans echter verstoord is kan histamine behoorlijke klachten veroorzaken. Dit kan ofwel worden veroorzaakt door een overbelasting van de afbraakcapaciteit van het lichaam door een te hoge histamineconcentratie (bijvoorbeeld na het eten van bedorven vis)⁽²⁾ of door een verminderde werking van de histamine afbrekende enzymen⁽³⁾.

Bij de afbraak van histamine (zie afb. 1) spelen twee enzymen een centrale rol: diamine-oxidase (DAO) en histamine-N-methyltransferase (HNMT). DAO is voornamelijk extracellulair (in de darm) en HNMT intracellulair (o.a. in de lever, longen, nieren, bronchiën) actief^(3, 4). De reden voor een verminderde afbraak door enzymen kan zijn dat de hoeveelheid enzymen en/of de capaciteit van de enzymen te gering is. Het laatste zou het gevolg kunnen zijn van een tekort aan zogenaamde cofactoren. Cofactoren van DAO zijn vitamine B6, vitamine C, koper en zink⁽²⁾. Voor HNMT is s-adenosylmethionine (SAMe) de bepalende factor⁽⁵⁾ en in verband met de methionine-/homocysteïne- en foliumzuurcyclus, indirect dus ook B12, magnesium, foliumzuur⁽⁶⁾ en B2⁽⁷⁾. Indien de hoeveelheid danwel de capaciteit van DAO of HNMT verminderd is, wordt histamine in onvoldoende mate afgebroken en treedt er accumulatie op. Overtollig histamine hecht zich aan specifieke histaminereceptoren (H1R, H2R, H3R en H4R) en stelt vervolgens bepaalde mechanismen in werking die kunnen leiden tot tal van klachten^(2, 4).

Afbeelding 1

Afbraak van histamine door enzymen (mod. volgens 4,7)

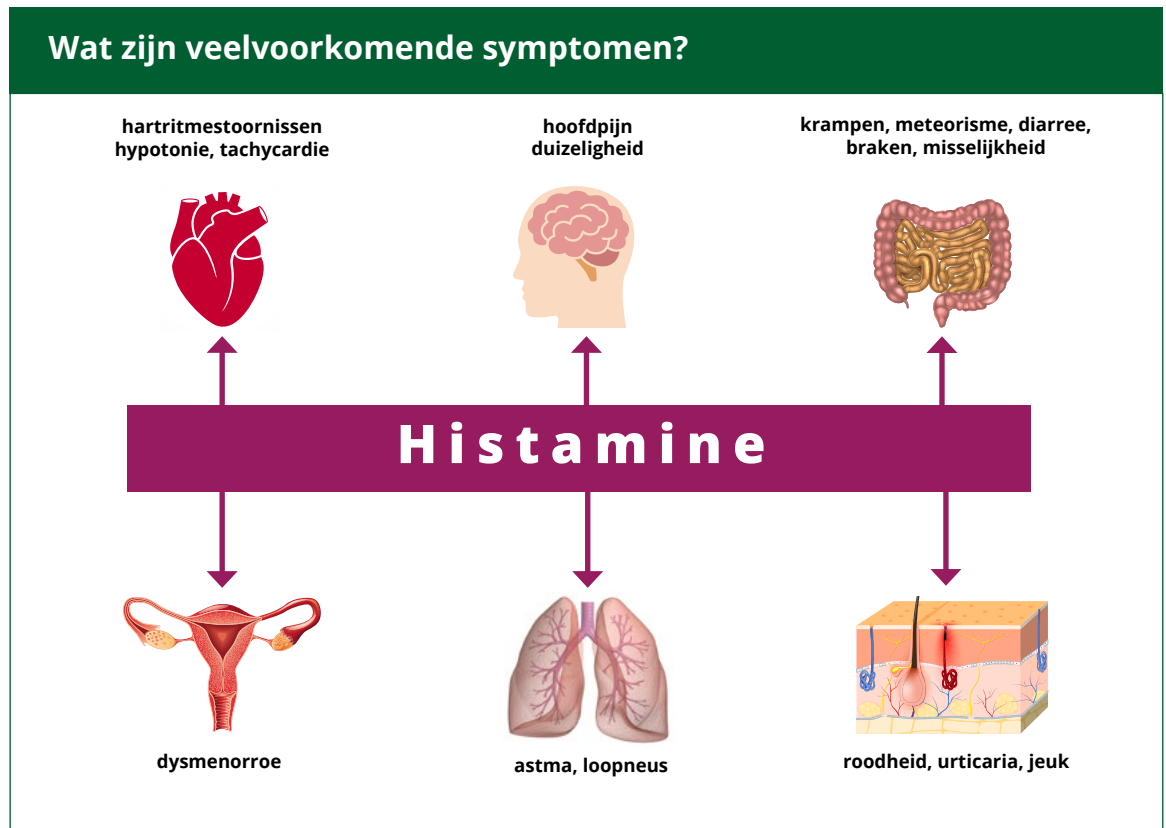


Histaminose, histamine overgevoeligheid of histamine-intolerantie?

Soms is er wat verwarring over de terminologie die wordt gebruikt om histamine gerelateerde klachten te duiden. Histaminose is een overkoepelende term en betekent niets anders dan: “het hebben van een overschot aan histamine”, ongeacht wat daarvan de oorzaak is. Aan een histamine-intolerantie ligt doorgaans een enzymdefect of -deficiëntie ten grondslag. Dat wil zeggen dat bij een ‘histamine-intolerantie’ de vereiste enzymen voor het afbreken van histamine niet of slechts in onvoldoende mate werken, of in een verlaagde concentratie aanwezig zijn waardoor de histamine niet snel genoeg kan worden afgebroken. Bij mensen met een histamine-intolerantie kan dan ook een stoornis van de enzymatische afbraak worden aangetoond⁽⁸⁾. Klachten kunnen echter ook ontstaan door een te hoge endogene afgifte, door een te hoge inname via voeding, een voedselvergiftiging of een probleem in de afbraak van histamine die niet te wijten is aan een enzym deficiëntie. Men spreekt dan van een histamine overgevoeligheid. Histamine intolerantie kan dus de oorzaak van een overgevoeligheid zijn, maar dat is niet per definitie het geval.

Typische symptomen van histamine-intolerantie

Het maakt niet uit of er sprake is van een histaminose, overgevoeligheid voor histamine of histamine-intolerantie want de consequenties zijn in alle gevallen hetzelfde: er is een verhoogde histamine-concentratie in bloed of feces of een scheve verhouding tussen het vrijkomen van histamine en de afbraak ervan. Welke klachten dat met zich mee kan brengen, is te zien in de volgende afbeelding.



Afbeelding 2

Mogelijke symptomen bij histamine-intolerantie (mod. volgens 4,9)

Het traject naar de diagnose "histamine-intolerantie"

Bij patiënten die minimaal twee van de genoemde symptomen vertonen en bij wie allergie, auto-immuunaandoening of darmziekte is uitgesloten, kan een histamine-intolerantie de boosdoener zijn. Er zijn een aantal beproefde diagnostische opties:

Aantonen van een verhoogde histamine-concentratie in feces

Materiaal: testset 909

Histamine die in de darm vrijkomt en niet wordt afgebroken, wordt met de ontlasting uitgescheiden. Een verhoogde histamine-concentratie in feces kan o.a. worden veroorzaakt door het eten van histaminerijke voedingsmiddelen, maar ook door een voedselallergie, overmatige stress, histamine producerende bacteriën of een afbraakstoornis. Bij een positief testresultaat moet eigenlijk altijd aanvullende diagnostiek worden verricht om de juiste oorzaak te achterhalen.

Aantonen van een verhoogde histamine-concentratie in urine

Materiaal: testset 908

Aan een verhoogde histaminebelasting in urine kan een verminderde histamineafbraak door de HNMT ten grondslag liggen. Maar de oorzaak kan ook worden gezocht in een allergie, parasitaire infectie of endocriene tumor.

Aantonen van een verminderde totale histamine-afbraakcapaciteit (THAK)

Materiaal: serum

Er zijn patiënten die bij een histaminevrij dieet symptoomvrij zijn, maar bij wie de oorzaak echter niet gevonden kan worden in een verminderde hoeveelheid DAO of een verlaagde DAO-concentratie. Er wordt dan ook aangenomen dat er nog meer, tot dusver onbekende, afbraak- en neutralisatiereacties zijn. Het onderzoek van de totale histamine-afbraakcapaciteit histamine-afbraakcapaciteit beperkt zich niet tot een bepaald enzym, maar richt zich op mogelijke afbraakmechanismen. Een speciaal dieet of een histamineprovocatie is bij deze test niet vereist.

Aantonen van een verlaagde DAO-concentratie

Materiaal: serum

Indien de histamineconcentratie in feces is verhoogd, moet worden gedacht aan een te lage DAO-concentratie. Als deze verdenking wordt bevestigd, moet mee worden gewogen dat de darm de belangrijkste locatie voor de aanmaak van DAO is. Een DAO-deficiëntie kan dan ook duiden op een beschadiging van het darmslijmvlies. Een aantasting van de gezondheid van de darm, bijvoorbeeld door een ontsteking of een lekkende darm, moet in elk geval worden uitgesloten, voordat eventueel een DAO-substitutie therapie wordt ingeleid ⁽¹⁰⁾.

Aantonen van een verlaagde concentratie van DAO-cofactoren

Materiaal: EDTA, heparine

De oorzaak van een verhoogde histamineconcentratie in feces is mogelijk een verminderde activiteit van het enzym DAO. Een tekort aan cofactoren kan leiden tot een beperking van de enzymcapaciteit. Als een tekort kan worden aangetoond, zullen de cofactoren moeten worden aangevuld voor het optimaliseren van de werking van DAO.

Aantonen van een verhoogde concentratie histaminevormende bacteriën

Materiaal: feces

Histaminevormende bacteriën kunnen histidine omzetten in histamine. Een verhoogde concentratie van histaminevormende bacteriën in de darm, bijvoorbeeld *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* en *Hafnia alvei*, kan dan ook de oorzaak zijn van een verhoogde histamineconcentratie in feces⁽¹¹⁾. In dit geval moet de therapie in eerste instantie gericht zijn op het verbeteren van de samenstelling van het darmbioom.

Wat moet bij histamine-intolerantie worden vermeden?

1. Voedingsmiddelen die histamine bevatten

Histamine komt van nature voor in verschillende plantaardige voedingsmiddelen. Er zijn echter ook producten die pas na hun verwerking, conservering of rijping veel histamine bevatten. Dit kan worden toegeschreven aan micro-organismen die in staat zijn het aminozuur histidine om te zetten in histamine⁽¹⁾. Deze micro-organismen kunnen al in het oorspronkelijke product voorkomen, maar het is ook mogelijk dat ze pas tijdens het productieproces worden toegevoegd. Verse en onbewerkte voedingsmiddelen worden over het algemeen dan ook beter verdragen.

2. Biogene aminen

Door enzymatische conversie worden uit verschillende aminozuren diverse biogene aminen gevormd. Dit proces wordt door bacteriën bewerkstelligd. Dat wil zeggen dat biogene aminen voornamelijk voorkomen in eiwitrijke, gefermenteerde voedingsmiddelen, maar ook in bijvoorbeeld graankiemen, walnoten, ananas en bananen. Naast histamine zijn er nog tal van andere biogene aminen, bijvoorbeeld tyramine, fenylethylamine en serotonine ⁽¹⁾. Alle biogene aminen worden via hetzelfde stofwisselingstraject als histamine afgebroken en daardoor is er dus sprake van concurrentie voor de afbraak. Histamine heeft minder affiniteit met DAO, waardoor andere biogene aminen voorrang krijgen in het afbraakproces ⁽¹²⁾.



3. Histamineliberatoren

Er zijn substanties die de eigenschap hebben histamine uit de lichaamseigen opslagcellen vrij te zetten. Deze zogenaamde histamineliberatoren beschikken zelf niet over histamine, maar zorgen wel voor een aanzienlijke stijging van de histaminespiegel, zodat er een potentiële overbelasting van de afbraakcapaciteit optreedt. Enkele voorbeelden zijn: alcohol, bepaalde voedingsmiddelen (aardbeien, noten, chocolade en citrusvruchten), maar ook verschillende werkzame stoffen in medicijnen ^(2,9).



4. Diamine-oxidaseblokker

DAO-blokkers blokkeren DAO, zodat de afbraak van histamine/biogene aminen wordt geremd. Potentiële DAO-remmers zijn vooral alcohol, nicotine en verschillende werkzame stoffen in medicijnen ^(9,13).

Voedingsadvies bij histamine-intolerantie

Het voedingspatroon bij histamine-intolerantie wordt in belangrijke mate bepaald door de tolerantiegrens. Er zijn patiënten die al bij een minimale histamineconcentratie symptomen ontwikkelen, terwijl andere patiënten best met mate histaminebevattende producten kunnen hebben. Over het algemeen moet worden getracht om de consumptie van





voedingsmiddelen die histamine, biogene aminen en histamineliberatoren bevatten zo veel mogelijk te beperken. Alcohol vormt in dit kader een geval apart, omdat alcohol niet alleen een histamineliberator maar ook een DAO-blokker is. Alcohol zorgt ervoor dat er grote hoeveelheden histamine vrijkomen en belemmert ook nog eens de afbraak ervan. Alcohol moet dan ook volledig worden geschrapt. Bij gebruik van medicijnen met een werkzame stof die onder de histamineliberatoren dan wel DAO-blokkers valt, moet in overleg met de behandelend arts naar een alternatief worden gezocht.

Bronvermelding



(1) Steneberg, A. Biogene Amine - Ernährung bei Histamin-Intoleranz. *Umwelt & Gesundheit*. 2 2007, S. 47-56.

(2) Kovacova-Hanusikova, E., et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol*. 2015, 43 (5): 498-506.

(3) Smolinska, S., et al. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014, S. 273-281.

(4) Maintz, L. und Novak, N. Histamine and histamine intolerance. *American Society for Nutrition*. 07. 11 2007, S. 85: 1185 - 96.

(5) Schwelberger, H.G., et al. Histamine Metabolism. [Hrsg.] Holger Stark. Histamine H4 receptor: a Novel Drug Target For Immunoregulation and Inflammation. *London : Versita*, 2013, S. 63-102.

(6) Miller, A. L., N.D. und Kelly, G. S., N.D. Homocysteine Metabolism: Nutritional Modulation and Impact on Health and Disease. *Alternative Medicine Review*. 1997, S. 234-254.

(7) McNulty, H., et al. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*. Februar 2017, S. 2-9.

(8) Reese, I., et al. Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. *Allergo J Int*. 2017, S. 72-79.

(9) Maintz, L., Bieber, T. und Novak, N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz - Konsequenz für die Praxis. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006, Jg. 103 Heft 51 - 52, Seite 3477 - 3483.

(10) Gabriel, N. A. A. Untersuchungen zur histaminstimulierbaren Radikalproduktion im Mäuse-darm: Funktionelle und morphologische Darstellung der Diaminoxidase im muralen Intestinum. *Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde der Medizinischen Fakultät*. 2015.

(11) Pugin, B., et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017, 28.

(12) Weiß, C. Biogene Amine. *Ernährungs Umschau*. 3 2009, S. 172-179.

(13) Sattler, J., et al. 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* 23. April 1988, S. 361-365.

Illustratieverantwoording:

- © Tesgro Tessieri – stock.adobe.com
- © martialred – stock.adobe.com
- © designma – stock.adobe.com
- © Sebastian Kaulitz – stock.adobe.com
- © La Gorda – stock.adobe.com
- © Arcady – stock.adobe.com
- © Chistos Geourgliou – stock.adobe.com
- © rdnzl – stock.adobe.com
- © Natika – stock.adobe.com
- © Klemml25 – stock.adobe.com
- © mates – stock.adobe.com
- © ExQuisine – stock.adobe.com

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0
Fax: +49/64 31/2 12 48-66
info@biovis.de
www.biovis.de