

Orthomedis Speziallabor AG

Biogene Amine

**Ihre Rolle in Gesundheit und Krankheit
und orthomolekulare Behandlungsmöglichkeiten**

Im Auftrag von Orthomedis Speziallabor AG

Autor: Milica Crnoglavac, Medizinstudentin

mit freundlicher Unterstützung von Dr. med. Roman Lietha

© 2004 by Orthomedis AG

1. Ausgabe 2004

Anmerkung

Diese Broschüre soll vor allem informativen Charakter für Ärzte, Therapeuten, Patienten und Interessierte haben. Die Behandlungskonzepte und Therapieansätze wurden aus der Literatur zusammengetragen und sorgfältig mit erfahrenen Ärzten auf dem Gebiet der orthomolekularen Medizin diskutiert. Die Informationen entsprechen dem zur Zeit der Herausgabe vorliegenden Wissensstand. Jegliche therapeutische Anwendung von Nährstoffen liegt in der Verantwortung des Betroffenen und sollte in jedem Fall zuerst mit dem behandelnden Arzt oder Therapeuten besprochen werden.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung biogene Amine	5
Histamin – Vorkommen, Synthese und Abbau	5
Histamin – Funktionen	7
Histamin bei psychischen Störungen – Histapenie und Histadelie	7
Histamin und intestinales Immunsystem	9
Histamin und Salzsäureproduktion	9
Histamin in der Schwangerschaft	9
Soforttyp-Allergie, Histamin und Anaphylaxie	10
Histamin-Intoleranz	11
Symptome der Histaminintoleranz	12
Histamin – Vorkommen in der Nahrung Ernährungsempfehlungen bei Überempfindlichkeit Histamingehalt verschiedener Lebensmittel	14
Diaminoxidase	15
Histamin als Ursache von Medikamentenallergien	16
Therapie von histaminbedingten Erkrankungen Indikationen für die Histaminbestimmung	17
Mögliche Rollen des Histamins im zentralen Nervensystem	19
Spermidin und Spermin - Synthese und Metabolismus	20
Spermidin – Funktionen	22
Resultate von Experimenten mit Polyamin-Inhibitoren	23
Spermidin – Überschuss	24
Spermidin – Mangel	25
Spermidin – Bestimmung	25
Spermin – Funktionen	26
Spermin – Mangel und nahrungsbedingte Hypoglykämie	26
Bestimmung der biogenen Amine im Orthomedis Speziallabor	28
Quellenverzeichnis und weiterführende Literatur	29
Das Orthomedis Speziallabor AG stellt sich vor	31

Einleitung biogene Amine

Zellen und extrazelluläre Flüssigkeiten von lebenden Organismen enthalten komplexe Gemische chemischer Substanzen, deren Bestandteile Amino-Gruppen besitzen wie z.B. Peptide, Aminosäuren und Amine. Im allgemeinen können biogene Amine (z.B. Serotonin, Cadaverin und Histamin) von Polyaminen (z.B. Spermin und Spermidin) unterschieden werden.

Neben aromatischen Aminen wie Pyrocatechol und Indol hat sich in den letzten 20 Jahren das Interesse auf aliphatische Polyamine konzentriert, welche durch Decarboxylierung der Aminosäure L-Ornithin gebildet werden. Das Diamin Putrescin, welches das Produkt dieser Reaktion ist, wird für die Synthese der Polyamine Spermidin und Spermin gebraucht. Diese aliphatischen Amine und verwandte Substanzen wie Histamin, Diaminopropan und Cadaverin sind natürliche Stoffwechselprodukte, welche in fast allen lebenden Organismen vorkommen.

Bis vor kurzem wusste man wenig über die biologische Funktion dieser organischen Verbindungen. Heute weiss man, dass Polyamine essentiell bei Zellwachstum und Zellteilung sind, weil ein Anstieg der Aktivität der Ornithin-Decarboxylase während des Wachstums beobachtet wird und gezeigt werden konnte, dass bei Krebs die Biosynthese von Polyaminen begünstigt ist. Es wurden auch viele Nachforschungen darüber angestellt, ob ein Zusammenhang zwischen der Polyamin-Konzentration und dem Grad des Tumorwachstums besteht.

In Nervenzellen und anderen erregbaren Zellen spielen Polyamine eine Rolle bei der Regulation der synaptischen Aktivität und der Regenerierung von Zellen.

In Lebensmitteln entstehen biogene Amine während der Lagerung, Verarbeitung und Reifung durch mikrobiologische Prozesse aus Eiweissstoffen und spielen eine Rolle als Geschmacks- und Aromastoffe. In Käse z.B. ist die Bildung von biogenen Aminen Bestandteil der üblichen Reifung, im Fisch zeigt sie einen fortschreitenden Verderb an.

Der Abbau von durch die Nahrung aufgenommenen biogenen Aminen erfolgt im Organismus mit Hilfe der Darmmucosa und ist individuell verschieden gut ausgebildet. Empfindliche Personen reagieren auf biogene Amine mit Pulsanstieg, Wärme- und Beklemmungsgefühl, bei grossen eingenommenen Mengen mit Fieber, Erbrechen, Hautrötung und Nesselsucht.

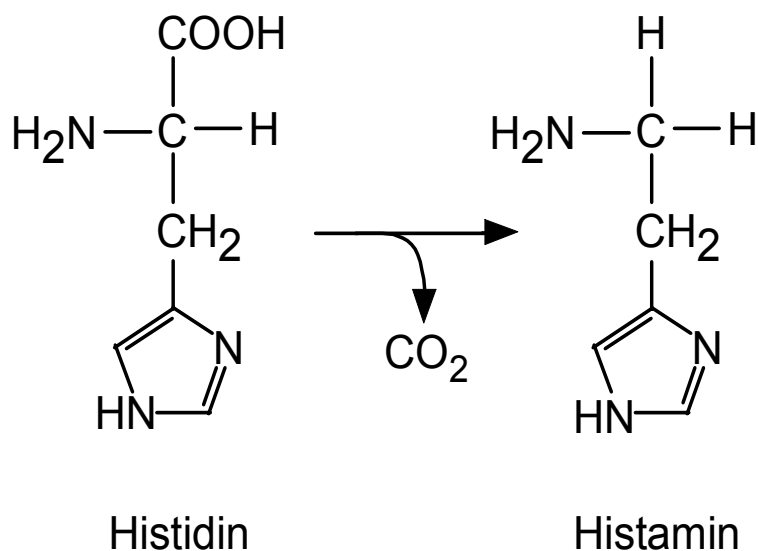
Histamin - Vorkommen, Synthese und Abbau

Dieses biogene Amin (1H-Imidazol-4-Äthylamin) ist als einer der wichtigsten interzellulär wirkenden Mediatoren beteiligt an vielen hochspezifischen Reaktionen der verschiedensten Zellen. Es wird in den Granula von Mastzellen und basophilen Zellen des Blutes gespeichert und erst bei Bedarf freigesetzt. Mastzellen finden sich vor allem im Bindegewebe, den Schleimhäuten des Magen-Darmtraktes und in der

Lunge. So kommt es, dass Histamin fast im ganzen Organismus in vielen verschiedenen Geweben vorkommt; Höchstkonzentrationen findet man in der Lunge. Histamin gehört zu den Gewebshormonen (oder aglanduläre Hormone), die von endokrin aktiven Zellen synthetisiert werden. Die basophilen Zellen bilden mit den Gewebsmastzellen eine funktionelle Einheit, wobei die sogenannten Basophilen die Rolle des Transportsystems übernehmen und die Mastzellen als Depotsystem fungieren.

Die Synthese des Histamins läuft über die Decarboxylierung der Aminosäure Histidin. Das dazu benötigte Enzym, die Histidin-Decarboxylase kommt im fetalen Gewebe, in der Plazenta, Magenmucosa und im Knochenmark vor; sie ist abhängig von Pyridoxalphosphat (Vitamin B₆). Histidin spielt eine wichtige Rolle beim Transport von resorbiertem Kupfer über das Blut in die Leber. Auch im Dickdarm findet Decarboxylierung von mit der Nahrung aufgenommenem Histidin durch die intestinale Darmflora statt. Ein weiteres Histamin-synthetisierendes Enzym ist die aromatische L-Aminosäuredecarboxylase im Gehirn, in den Nieren und der Leber.

Auch bei bakteriell verursachten Reifungsprozessen von Nahrungsmitteln kann Histamin erzeugt werden und bei sensibilisierten Personen eine Reihe von Unverträglichkeitsreaktionen verursachen mit Symptomen wie Schwindel, Schwäche, Hitzegefühl, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Hautveränderungen und Kreislaufschwäche (s. Seite 11 Histamin-Intoleranz).



Der Abbau von Histamin führt mit Hilfe des Enzyms Diaminoxidase (DAO, s. Seite 15) zum Aldehyd und weiter durch Dehydrierung zum Imidazolacetat. Ein zweiter Reaktionsweg ist die N-Methylierung und Oxidation des Histamins zum N-Methylimidazolacetat mittels der N-Methyl-transferase, dem zweiten Histamin-abbauenden Enzym. Die N-Methyltransferase wirkt in der Leber auf Histamin, das aus dem Darm über die Blutbahn aufgenommen wird.

Histamin - Funktionen

- Auslösen allergischer Reaktionen (Allergie Typ I = Soforttyp), Vermittlung der anaphylaktischen Reaktion.
- Förderung der lokalen Durchblutung durch Erweiterung der Kapillaren und Erhöhung der Permeabilität der Kapillarendothelien für Flüssigkeiten.
- Durch die Gefässerweiterung vermehrte Durchblutung des Gewebes, verminderter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz.
- Steigerung der Magensaftsekretion (durch Anbindung an H2-Rezeptoren von Belegzellen in der Magenmucosa) und Regelung der Sekretionsvorgänge im Darmtrakt.
- Kontraktionen der glatten Muskeln des Darmes und Verengung der glatten Muskeln der tiefen Luftwege (über H1-Rezeptoren), Kontraktion der Uterusmuskulatur.
- Anschwellen der Schleimhäute bei übermässiger Freisetzung. In der Luftröhre und den Bronchien kann das zu schweren Erstickungserscheinungen führen.
- Hormonfunktion bei der Reizübermittlung im zentralen Nervensystem, Neurotransmitterwirkung möglicher Weise über eine dritte Art von Rezeptoren (H3-Rezeptor), Mediator der Schmerzempfindung an freien Nervenendigungen.
- Regelung der Sekretionsvorgänge beim Gewebswachstum.

Histamin bei psychischen Störungen

Die Rolle des Histamins im zentralen Nervensystem wird seit Jahren intensiv erforscht, trotzdem wurde sie bis jetzt noch zu wenig dokumentiert. Ein Zusammenhang zwischen Histaminüberschuss oder -mangel und Verhaltensstörungen ist jedoch eindeutig.

Vor allem Dr. C. C. Pfeiffer hat über die klinischen Symptome bei niedrigen (Histapenie) oder erhöhten (Histadelie) Histaminwerten berichtet. In seinem Brain Bio Center (USA) wurden routinemässig bei den Problempatienten die Histaminwerte im Blut bestimmt. Dabei fand man bei 50% der psychiatrischen Patienten niedrige Histaminspiegel im Blut, die jeweils anstiegen, wenn sich ihr Befinden besserte, während bei 20% zu hohe Histaminwerte nachgewiesen wurden. Pfeiffer untersuchte mehr als 20'000 Patienten mit Schizophrenie-Symptomen, davon konnten 90% in drei Gruppen unterteilt werden: Histapeniker, Histadeliker und Pyrrolurie-Patienten.

Histapenie

Bei Patienten mit Histapenie (zu niedrige Histamin-Werte) sind häufig Symptome der Schizophrenie inklusive Paranoia und Halluzinationen zu finden. Bei ihnen ist nicht nur der Histaminspiegel herabgesetzt, sondern meist auch der Kupferspiegel stark erhöht. Eine der ersten Studien über den hohen Kupferwert bei Schizophrenie stammt von Heilmeyer et al. (1941). Sie wiesen bei 32 von 37 Schizophrenen erhöhte Kupferwerte im Serum nach. Auch kommen bei diesen Patienten niedrige Zink- und Manganspiegel und hohe Eisen- und Bleikonzentrationen vor. Weil Histaminabbauende Enzyme Kupfer enthalten, ist der hohe Kupferwert ein so wichtiger Faktor bei Histapenie und auftretender Paranoia.

Weitere Symptome der Histapenie sind gestörter Gedankenlauf, Gedankenjagen und ausgeprägte Depression, verursacht durch die hohen Kupferwerte. Ein Mangel an Histamin lässt eher das Zerfahrene, Weitschweifige, Inkonsequente in einem Charakter hervortreten, in günstigeren Fällen mit Einfallsreichtum und Eigenständigkeit gepaart, unter krankhaften Umständen aber unbestimmte Ängste, Grandiositätsgefühle, Argwohn oder gar Beziehungswahn hervorbringend.

Hohe Kupferspiegel können eine ähnliche Psychose wie bei Pellagra auslösen, und der kombinierte Mangel an Niacin und Vitamin C kann synergistisch die Kupferspiegel ansteigen lassen. Oral verabreichtes Mangan und Zink bewirken die Ausscheidung von Kupfer (s. Seite 17).

Histadelie

Psychiatrische Symptome bei Histadelie-Patienten (zu hohe Histamin-Blutwerte) sind Missempfindungen, Störungen im Gedankenablauf, Geistesabwesenheit, abnorme Ängste, häufige Tränenausbrüche, ständige suizidale Depression, Verwirrtheit, Wahnvorstellungen und Zwangshandlungen. Histadelie-Patienten leiden an der schwersten Schlaflosigkeit jeder Untergruppe der Schizophrenen. Histamin beschleunigt die Oxidation der Nahrung, so dass der Histadelie-Patient meist ein schlanker Nimmersatt ist. Diese Patienten nehmen meistens übermäßig viel Zucker zum Kaffee oder Tee, klagen über Allergien und periodischen Kopfschmerzen und haben oft eine sehr niedrige Schmerzgrenze, weil Histamin als Botenstoff bei der Schmerzvermittlung wirkt.

Zu hohe Histaminwerte veranlassen die Menschen zu Zielstrebigkeit, Durchsetzungskraft, aber auch zu Borniertheit, Zwanghaftigkeit und Depressionen, sogar zu Selbsterstörungsneigung auch z.B. in Form von Süchten.

Drogenabhängige leiden häufig an Histadelie, da sowohl Heroin als auch Methadon in starkem Masse Histamin freisetzen und deshalb subjektiv als günstig empfunden werden.

Histamin und intestinales Immunsystem

Nach Infektion mit Mikroorganismen setzen Mastzellen unter der Epithelzellschicht im Darm eine grosse Zahl von Mediatorstoffen frei, darunter Prostaglandine, Leukotriene, Serotonin und Histamin; es kommt zu einer Entzündungsreaktion und die freigesetzten Stoffe lösen an den Darmepithelzellen eine starke Chlorid- und Wassersekretion aus. Durch nachfolgende Kontraktion der glatten Muskulatur kommt es zu Durchfall oder Erbrechen und somit zur Ausschwemmung des Antigens bzw. Eliminierung des infektiösen Agens.

Das intestinale Immunsystem ist besonders effektiv gegen Parasiten. Da jedoch die primäre Immunantwort IgE vermittelt ist, besteht die Gefahr von hyperergischen Reaktionen allgemein, insbesondere von Nahrungsmittelallergien.

Histamin und Salzsäureproduktion

In den Belegzellen des Magenfundus kommt es zur Salzsäureproduktion unter Einwirkung von Histamin, welches von den enterochromaffin-ähnlichen (ECL) Zellen der Mucosa nach Stimulierung mit Gastrin oder Acetylcholin freigesetzt wird. Dies erfolgt über H₂-Rezeptoren in den Belegzellen und einen Adenylatcyclase-stimulierten, noch unbekanntem Mechanismus.

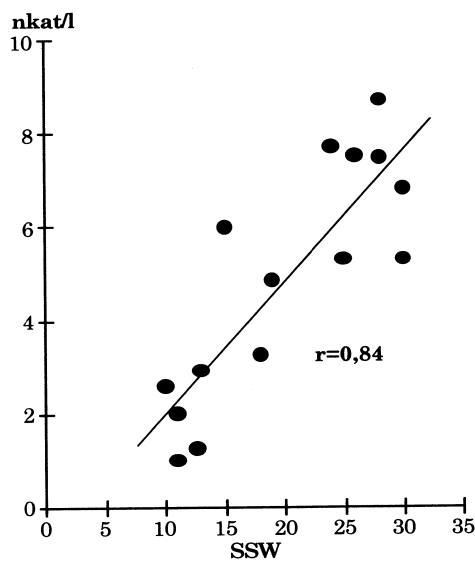
Somatostatin andererseits hemmt die Histaminfreisetzung durch ECL-Zellen und damit die Salzsäureproduktion durch Belegzellen.

Wenn die Antwort der Belegzellen auf Histamin-Reiz gesteigert ist oder die Histamin-Stimuli zu viele sind, dann kommt es zur übermässigen Salzsäureproduktion und möglicherweise zu Ulcusbildung.

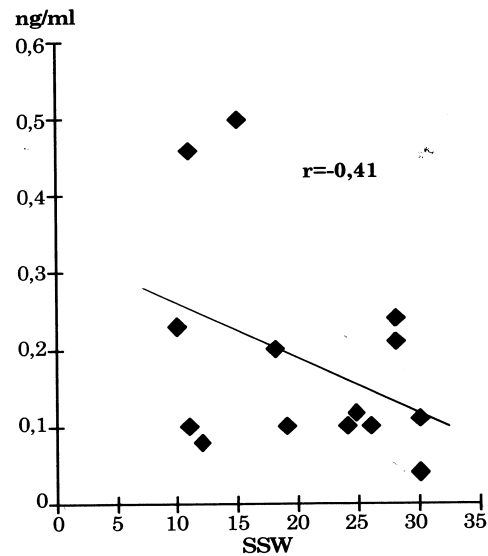
Histamin in der Schwangerschaft

Ab dem dritten Schwangerschaftsmonat wird in der Plazenta 300 bis 500 mal mehr Diaminoxidase produziert mit dem Ziel den Histamin-sensiblen Uterus vor allfälligen Histamineinwirkungen (Uteruskontraktion) zu schützen, ausgelöst durch z.B. Aufnahme von histaminhaltigen Speisen. Viele schwangere Frauen, die normalerweise allergisch sind, machen die Erfahrung, dass ab dem dritten Schwangerschaftsmonat ihre allergischen Beschwerden wie Heuschnupfen oder Asthma völlig verschwinden und nach der Geburt wieder auftreten. Wenn man bei ihnen den Histamingehalt im Blut misst, stellt man einen deutlichen Abfall während der Schwangerschaft fest. Die Schwangerschaft ist auch geprägt durch eine merkliche Kupfer-Erhöhung im Serum.

Die folgenden Grafiken zeigen den Diaminoxidase (DAO)- und Histaminspiegel in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW) bei 15 Schwangeren; aus [2].



Serum DAO



Plasmahistamin

Soforttyp-Allergie, Histamin und Anaphylaxie

Histamin ist der wichtigste Entzündungs-Mediator bei allergischen Erkrankungen des Typ I wie Rhinitis allergica (saisonalen Schnupfen) und Asthma bronchiale. Es ist Auslöser der Urticaria (Nesselausschlag), verantwortlich für die Schwellung der Augenlider bei Conjunctivitis (Bindehautentzündung) und spielt eine wichtige Rolle bei Medikamentenallergien bzw. -unverträglichkeiten.

Beim ersten Kontakt des Organismus mit einem Antigen werden allergenspezifische B-Zellen induziert, spezifische Antikörper der Klasse IgE zu produzieren. Mastzellen und Basophile verfügen über Membranrezeptoren für IgE, die in unterschiedlicher Dichte von zirkulierendem IgE besetzt werden. Nach erstmaliger Sensibilisierung durch ein Antigen werden die Membranrezeptoren zunehmend mit IgE beladen. Erneuter Kontakt führt über die Anbindung des Antigens an membrangebundenes IgE zur Lyse der Histaminhaltenden Granula und damit Freisetzung von Histamin. Zytokine (IL-4, IL-5, IL-10) aus mononukleären Zellen können auch ohne IgE-Vermittlung spontane Histaminfreisetzung bewirken und so den IgE-Allergen-Mechanismus sensibilisierter Personen unterstützen.

Die Fehlfunktion bei Atopikern (Asthma bronchiale, atopische Dermatitis) liegt in der spontanen Hyperreagibilität gegenüber spezifischen aber auch gegenüber unspezifischen Stimuli wie Hitze, Stress, körperliche Arbeit, Lösungsmittel usw. Erst bei rascher Freisetzung grösserer Mengen von Histamin kommt es zur echten

allergischen Reaktion. Symptome sind am häufigsten die durch Erweiterung und Permeabilitätssteigerung der Blutkapillaren bedingte Ödembildung und Spasmen der glatten Muskulatur.

Auch bei Personen ohne Allergien kommt es bei physikalischer Gewebsverletzung z.B. durch Sonnenbestrahlung oder Verbrennung zu verstärkter Histaminausschüttung mit Hautrötung als Folge erhöhter Durchblutung. Histamin kann auch durch schockartige Ereignisse, Unfälle, Schläge, aber auch grosse Angst oder Schmerzen, selbst während chirurgischen Operationen im Übermass freigesetzt werden. Damit es während Operationen bei Allergikern nicht zu unerwartetem Blutdruckabfall oder Atemstörungen kommt, ist die Gabe von H1-Rezeptorblockern vor Operationen ratsam.

Als Nachweis für kurz zurückliegende Allergenbelastung oder spezifische Sensibilisierung im Provokationstest kann im Urin Methyl-Histamin bestimmt werden; denn nur 3% des im Körper zirkulierenden Histamins werden unverändert ausgeschieden, mehr als 70% werden innert kurzem zu Methyl-Histamin metabolisiert.

Histamin-Intoleranz

Histamin-Intoleranzreaktionen, dazu gehören viele Nahrungsmittelunverträglichkeiten, sind keine echten allergischen Reaktionen, da sie nicht IgE-vermittelt sind. Die Ursache für Histamin-Intoleranz, also die Unverträglichkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Histamin, ist ein absoluter Mangel des histaminabbauenden Enzyms Diaminoxidase (DAO) oder ein relatives Missverhältnis zwischen der DAO und Histamin. 1% der Gesamtbevölkerung, davon 80% Frauen leiden an Histamin-Intoleranz; 5% der Bevölkerung an allgemeiner Schwächung der Darmenzyme darunter der DAO.

Symptome der Histamin-Intoleranz sind häufige Kopfschmerzen bis Migräne, verstopfte oder rinnende Nase, Atemwegsbeschwerden bis zum Asthma bronchiale, Herzrhythmusstörungen, chronisch niedriger Blutdruck, Müdigkeit und Erschöpfung, Magen- und Darmbeschwerden, die zu weichem Stuhl oder Durchfall führen können, Juckreiz und Quaddelbildung der Haut. Auf diese und andere Symptome soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Mechanismen, die zur Histamin-Intoleranz führen, können verschieden sein. Zum einen kommt ein Mangel an DAO vor, weil die Zellen in der Darmmucosa erkrankter Personen weniger DAO enthalten oder produzieren als die von Gesunden, zum anderen kann die DAO in inaktiver Form vorliegen. Wenige Menschen haben einen angeborenen DAO-Mangel, eher tritt ein vorübergehender Mangel als Folge eines Infektes auf, normalisiert sich aber auch wieder nach Abheilen des Infektes.

Die abbauende Wirkung der DAO beschränkt sich nicht nur auf Histamin. Auch andere biogene Amine wie Putrescin, Cadaverin, Spermin und Spermidin werden von der DAO metabolisiert. Wenn eine Speise grössere Mengen dieser biogenen Amine

enthält, kann das dazu führen, dass DAO verbraucht wird und dann für den Abbau von Histamin nicht mehr genügend zur Verfügung steht.

Symptome der Histamin-Intoleranz

Bei Verdacht auf Histamin-Intoleranz kann die Diagnose erhärtet werden, wenn der Patient die meisten der folgenden Fragen mit ja beantworten kann; aus [2].

1. Häufige Kopfschmerzen oder Migräne?
2. Unverträglichkeit von Rotwein und anderen alkoholischen Getränken?
3. Unverträglichkeit von Hartkäse, haltbar gemachten Würsten, Tomaten, Schokolade?
4. Magen-Darmstörungen, insbesondere mit weichem Stuhl und Durchfällen über längere Zeit?
5. Niedriger Blutdruck?
6. Herzprobleme im Sinne von erhöhtem Pulsschlag bzw. Herzrhythmusstörungen?
7. Bei Frauen: Schmerzen am ersten Tag der Regel (Dysmenorrhoe)?

Kopfschmerzen und Migräne

In einer dänischen Studie wurde untersucht, inwieweit die Inhalation von Histamin bei Migränepatienten zu Kopfschmerzen führen kann. 15 Migränepatienten sowie 15 Kontrollpersonen inhalierten Histamin in steigender Dosis mit dem Resultat, dass bei 11 Migränepatienten aber auch bei 8 gesunden Kontrollpatienten Kopfschmerzen auftraten. Daraus geht hervor, dass Histamin die Beschwerden von Migränepatienten hervorrufen kann, jedoch auch bei gesunden Menschen Kopfschmerzen verursacht und ihr Auftreten nur eine Frage der Dosis ist.

Patienten mit immer wiederkehrenden Kopfschmerzen, insbesondere diejenigen, bei denen sämtliche bisherigen Untersuchungen erfolglos waren, sollten über mehrere Wochen hindurch Nahrungsmittel und alkoholische Getränke, die Histamin und andere biogene Amine enthalten, ausnahmslos meiden. Zusätzlich sollte eine Blutuntersuchung hinsichtlich Histamin, Diaminoxidase und Vitamin B₆ durchgeführt werden.

Asthma bronchiale

Um die Diagnose des allergischen Asthma bronchiale sicherstellen zu können führt man neben einer Lungenfunktionsanalyse eine Provokation der Lunge des Patienten mittels Einatmen von Histamin durch. Dieses führt bei Asthma-Patienten zu Verengung der Atemwege, Atemnot bzw. zu einem Asthmaanfall. Durch die Nahrung in die Blutbahn aufgenommenes Histamin wirkt genauso auf die Lunge als

wäre es inhaliert worden. Deshalb sollte Asthma-Patienten das strikte Einhalten einer histaminfreien Diät empfohlen werden.

Mit Antihistaminika kann eine Asthmaerkrankung nicht behandelt werden, aber sie verhindern, dass durch die Nahrung aufgenommenes aber auch im Körper selbst produziertes Histamin in der Lunge wirksam wird.

Magenbeschwerden

Wenn bei Patienten mit Reizmagenproblematik keine immunologisch nachweisbaren Überempfindlichkeitsreaktionen diagnostiziert werden können, handelt es sich in den meisten Fällen um Intoleranz gegenüber Histamin und anderen biogenen Aminen.

An Intoleranzerkrankungen sollte, wenn alle anderen Untersuchungen unauffällig bleiben, genauso häufig gedacht werden wie an psychische Ursachen, denn Histamin-Überempfindlichkeit kommt immerhin bei 1 bis 5% der Gesamtbevölkerung vor. Wenn sie unerkannt bleibt, kann sie zu jahrelang anhaltenden Beschwerden mit Gewichtsverlust, Durchfällen, Schmerzattacken, Darmentzündungen sowie entsprechender Beeinträchtigung des Berufslebens und der Lebensqualität führen.

Dennoch scheint der Magen mit einer Überproduktion von Histamin besser zurechtzukommen als die unteren Darmabschnitte. Der Grund dafür ist, dass der Magen sehr gut mit Histaminabbauenden Enzymen ausgestattet ist, weil Histamin die Salzsäurebildung und -sekretion reguliert.

Reizdarmproblematik

Bei zuviel Histamin im Darm kommt es zu Blähungen, Flatulenz, weichem Stuhl bis hin zu Diarrhoen. Eine Reduktion der Histaminabbaufähigkeit findet man nicht nur primär als isolierte Erkrankung, sondern auch sekundär erworben als Folge anderer Erkrankungsprozesse z.B. von gastrointestinalen Allergien und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und anderen.

Der Verlust der Diaminoxidase im entzündeten Darm während der aktiven Erkrankungsphase bei Morbus Crohn ist ein gutes Beispiel für die entzündungsassoziierte Verminderung des Histaminkatabolismus. Nach Behandlung mit Cortison steigt die Aktivität der DAO in der nicht mehr entzündeten Schleimhaut wieder an. Wenn gleichzeitig in der Entzündungsphase eine Aminreduzierte oder -freie Diät eingehalten wird, verläuft die Genesung der Patienten viel effektiver.

Dysmenorrhoe

Die Auslösung von Uterus-Krämpfen kann Histamin-bedingt sein, weil die Uterus-Muskulatur H1-Rezeptoren besitzt. Man vermutet, dass der uterine Histamingehalt durch Östrogene (vor allem Östradiol) beeinflusst wird. Bei Dysmenorrhoe-

Patientinnen wurden signifikant höhere Östradiolkonzentrationen gefunden als bei beschwerdefreien Frauen. Die Gabe von H1-Rezeptorblockern am ersten Tag der Menstruation kann Schmerzen verhindern.

Histamin - Vorkommen in der Nahrung

Histamin findet sich vor allem in leicht verderblichen Lebensmitteln oder in solchen, die einer mikrobiellen Reifung unterzogen werden:

- bestimmte Käsesorten (Emmentaler, Gruyère)
- Rohwurst (Salami), roher Schinken
- Sauerkraut
- Spinat, Hefeextrakte
- Fisch (Makrele, Thunfisch, marinierter Hering)
- Wein, Bier

Histidin, der Vorläufer des Histamins ist Bestandteil praktisch aller tierischen und pflanzlichen Proteine. Die Umwandlung zu Histamin geschieht im Zuge der Weiterverarbeitung, Haltbarmachung oder mikrobiellen Reifung in Nahrungsmitteln sowie durch natürliche Alterungsprozesse. Besonders viel Histamin enthalten sehr lange oder unsachgemäß gelagerte Produkte, da der Histamingehalt mit zunehmender Reifezeit und durch Überreifung stark ansteigt.

Da Histamin hitzestabil ist, kann es weder durch Kochen, Braten, Backen oder Mikrowellen, noch durch Tiefkühlen zerstört werden. Alkohol kann die Beschwerden verschlimmern, weil Histamin in Alkohol gelöst schneller durch die Darmwand in die Blutbahn gelangt und Alkohol zusätzlich die DAO-Bildung schwächt. Aus diesen Gründen werden alkoholische Getränke am häufigsten als Auslöser von Beschwerden genannt, obwohl sie im Vergleich zu z.B. Käse, Würsten oder Fisch geringe Histaminmengen enthalten. Besonders häufig zu Intoleranzreaktionen führt der gleichzeitige Konsum von Alkohol und histaminreichen Nahrungsmitteln, z.B. Käse und Rotwein. Auch Bienengift und Brennesselsekret enthalten Histamin.

Ernährungsempfehlungen bei Überempfindlichkeit:

- Nur ganz frischen Fisch verzehren oder auf Fischprodukte verzichten.
- Hartkäse, Rohwurst, Schinken und Sauerkraut möglichst meiden.
- Wein (besonders junge Weine) und Bier mit Vorsicht genießen.
- Alkoholische Getränke allgemein nur in Massen konsumieren.

Zu Beschwerden führen neben histaminreichen Nahrungsmitteln sogenannte Histamin-Liberatoren, Speisen, die von sich aus unspezifisch Histamin freisetzen können wie z.B. Erdbeeren und Zitrusfrüchte. Auch andere biogene Amine wie Cadaverin, Spermin und Spermidin, auch Salicylate und Kodein sind Histamin-

Liberatoren. Normalerweise Histamin-tolerante Personen können ebenfalls auf Histamin-Liberatoren empfindlich reagieren.

Histamingehalt verschiedener Lebensmittel

Fisch:	Histamingehalt in mg/kg	Wurst:	Histamingehalt in mg/kg
Thunfisch	bis 13000	Osso collo	bis 320
Sardine	bis 1500	Salami	bis 280
Sardellen	180	Westfälischer Schinken	40-160
Käse:		Gemüse:	
Emmentaler	550-2500	Sauerkraut	6-200
Harzer	400	Spinat	30
Gouda	30-180	Tomaten (Ketchup)	20
Stilton	160		
Gorgonzola	158	Getränke:	in µg/l
Tilsiter	50-60	Rotwein	60-3800
Camembert	40-60	Dessertwein	80-400
		Bier	20-300
Essig:		Weisswein	5-120
Rotweinessig	4000 µg/l	Sekt	15-80

Diese Werte sind mit Vorsicht zu betrachten da der Histamingehalt verschiedener Nahrungsmittel je nach Lagerungsdauer und Reifungszustand erheblichen Schwankungen unterliegen kann. Der Histamingehalt von Emmentaler Käse aus dem Lebensmittelgeschäft z.B. schwankt zwischen 0.1 mg/kg und 2500 mg/kg. In Fischen und Meeresfrüchten ist der Histamingehalt zuverlässiger Indikator für fortgeschrittenen Verderb und sehr häufig sind sogenannte Fischvergiftungen auf Unverträglichkeit des exzessiv gebildeten Histamins zurückzuführen.

Diaminoxidase

Histamin für sich genommen ist im Grunde nicht gefährlich, sondern für den Organismus lebenswichtig, aber sobald entsprechende Abbaumechanismen fehlen kommt es zu Intoleranzreaktionen. Die Diaminoxidase (DAO) ist das wichtigste Histamin-abbauende Enzym und wird vor allem in den Zellen der Dünndarmmucosa gebildet. Sie baut sowohl durch Nahrung aufgenommenes Histamin ab, als auch Histamin, welches von Darmbakterien gebildet wird. Weiter findet man die DAO in der Leber, in den Nieren, im Blut in weissen Blutzellen und in der Plazenta bei Schwangeren. Ihr Gehalt ist bei entzündlichen Darmerkrankungen deutlich vermindert.

DAO enthält Kupfer, woraus sich die Histapenie, der Histaminmangel (s. Seite 8) bei hohen Kupferspiegeln erklären lässt. Co-Faktoren der DAO sind 6-Hydroxydopa und Pyridoxalphosphat (Vitamin B₆). Im klassischen Fall findet man deshalb bei

Histamin-intoleranten Patienten neben erhöhten Histaminwerten und erniedrigter DAO zusätzlich niedrige Vitamin B₆-Spiegel. Andere biogene Amine, Alkohol und sein Abbauprodukt Acetaldehyd und verschiedene Medikamente hemmen die Aktivität der DAO.

Histamin als Ursache von Medikamenten-Allergien

Bei Medikamenten-Allergien, die sich in verschiedenen Hautausschlägen äussern, bei denen weder durch den Bluttest noch den Hauttest signifikant erhöhte IgE-Spiegel zu finden sind, sollte an Histamin-Wirkung gedacht werden. Zahlreiche Medikamente sind Hemmer der Diaminoxidase. Paradoxerweise werden sie zur Bekämpfung von Symptomen eingesetzt, die auch bei der histamininduzierten Allergie vorkommen. Dadurch dass die histaminabbauende Wirkung der DAO gehemmt wird, verstärken sich die allergieähnlichen Symptome, die eigentlich durch das jeweilige Medikament bekämpft werden sollten; z.B. Medikamente, die gegen eine obstruktive Bronchitis oder gegen Asthma eingesetzt werden, können DAO-Hemmer sein. Weiter können entzündungs- und schmerzhemmende Medikamente z.B. Antirheumatika eine verstärkte Histamin-Wirkung hervorrufen. Sie können bei allergischen Personen zusätzlich Histamin freisetzen und auf diese Weise Entzündungsprozesse fördern. Solche Medikamente sollten bei Allergikern nur unter gleichzeitiger Gabe von H1-Rezeptorblockern verschrieben werden.

DAO-Hemmer

Folgende Tabelle zeigt Wirkstoffe (und Medikamentenbeispiele), welche die Aktivität der Diaminoxidase hemmen und so Histamin-Intoleranzreaktionen begünstigen; aus [2].

Wirkstoff	Beispiele
Ambroxol	Mucosolvan (Hustenmittel)
Aminophyllin	Euphyllin (Asthmamittel)
Amitriptylin	Saroten, Tryptizol, Limbritol (Antidepressiva)
Chloroquin	Resochin (Malariamittel)
Clavulansäure	Augmentin (Antibiotikum)
Isoniazid	Myambutol + INH (Tuberkulosemittel)
Metamizol	Novalgine (Antirheumamittel)
Metoclopramid	Paspertase, Paspertin (Magen/Darm-Regulierung)
Propafenon	Rytmonorma (Herzmittel)
Verapamil	Isoptin (Herzmittel)

Therapie von histaminbedingten Erkrankungen

Bis heute ist kein Medikament bekannt, das die DAO-Aktivität deutlich zu erhöhen vermag. Die beste Wirkung in der Therapie aller histaminbedingten Beschwerden, seien es Allergien, Histamin-Intoleranz oder psychische Beschwerden zeigt eine streng histaminfreie Diät sowie Antihistaminika und Supplementierung mit Vitaminen und Spurenelementen.

Antihistaminika sind H1- und H2-Rezeptorantagonisten, diejenigen des Typs H1 blockieren insbesondere die Histamin-Wirkung auf die glatte Muskulatur. Die histaminfreie Diät bewirkt, dass die im Körper aktuell vorhandenen Histaminmengen einen kritischen Schwellenwert gar nicht erst übersteigen.

Mastzellen-stabilisierende Medikamente wie Cromoglycinsäure, Ketotifen, Fexofenadin und Loratadin bringen bei Histamin-Intoleranz nicht die erwünschten Effekte, weil keine Aktivitätssteigerung der Mastzellen vorliegt. Sie sind nur bei rein allergischen oder entzündlichen Erkrankungen sinnvoll.

- Bei Histaminmangel ist die Supplementierung mit Zink, Mangan, Vitamin C, Vitamin B₃ (Niacin bzw. Niacinamid), Vitamin B₁₂ und Folsäure sehr erfolgreich. Die Folsäure, zusammen mit Vitamin B₁₂, erhöht das Histamin im Blut und Zink ermöglicht die normale Speicherung von Histamin in den Basophilen und im Gehirn. Zink und Mangan, zusammen mit Vitamin C, vertreiben Kupfer aus den Gewebszellen. Dadurch kann in der ersten Zeit das Kupfer im Blutserum zunehmen und unangenehme Symptome verstärken. Falls dieser negative Effekt eintritt, sollte die Zinkdosis verringert werden, da dieser „Ausspüleffekt“ dadurch weniger stark wird. Patienten mit Histaminmangel erfahren auch eine Verschlechterung durch Multivitaminkapseln, welche zuviel Kupfer enthalten.
- Bei den Histadelie-Patienten (zu viel Histamin) verschlechtert sich der Zustand nach Verabreichung von Folsäure eindeutig. Diese Patienten erfahren eine Verschlechterung durch Multivitamin-Präparate, die zuviel Folsäure enthalten, weshalb diese gemieden werden sollten. Sie sprechen jedoch gut auf Supplementierung mit Methionin und Kalzium, kombiniert mit Mangan und Zink an.
- Die wirksamste Ernährung für Patienten mit hohem Histamin dürfte eine eiweissarme, Vitamin C reiche Kost mit ausreichend Gemüse und Obst sein. Auch die Einnahme von Vitamin B₁₂, das natürlicher Antagonist der Folsäure ist, kann hilfreich sein, in schweren Fällen gibt man Phenytoin (ein Antikrampfmittel) als Folsäure-Hemmer.
- Kupfer spielt als Bestandteil zahlreicher Enzyme (Superoxiddismutase, Monoaminoxidase, Ceruloplasmin, Ferroxidase II, Cytochrom-C-Oxidase usw.) eine wichtige Rolle als Schutzfaktor gegen freie Radikale, im Eisen- und Bindegewebstoffwechsel und für die Funktionsfähigkeit des Immunsystems und der Energiegewinnung. Da das Kupfer den Abbau von Serotonin, Dopamin und Histamin fördert, kann man einen zu hohen Histamin-Blutwert mit vorsichtiger

Kupfer-Supplementierung (maximal 1mg/Tag) und gleichzeitigen Zink- und Mangan-Gaben reduzieren.

- Oligomeres Procyanidin (OPC) ist das wirksamste Antioxidationsmittel überhaupt. 1985 konnte in einer japanischen Studie gezeigt werden, dass OPC die Freisetzung und Synthese von Histamin verhindert, indem es die Aktivität des Enzyms Histidin-Decarboxylase hemmt.
- Weihrauchextrakt mit Boswelliasäure kann als entzündungshemmender Naturstoff verhindern, dass Entzündungsmediatoren (auch Histamin) synthetisiert oder freigesetzt werden. Boswelliasäure hemmt auch das Enzym 5-Lipoxygenase und dadurch die Synthese von Leukotrienen, die eine wichtige Rolle als Entzündungsvermittler spielen, und erzielt so sehr gute Resultate bei der Behandlung von allergischen Erkrankungen.

Das Ansprechen des Patienten auf alle diese Therapiemaßnahmen ist langsam, aber sicher. Es können sechs bis neun Monate erforderlich sein, um Obsessionen, Rituale und Phobien zu korrigieren, eine Depression hingegen bekommt man oft in vier bis sechs Wochen weg. Die biochemischen Störungen kehren gewöhnlich zurück, wenn das Zusatz-Ernährungs-Programm abgebrochen wird.

Indikationen für die Histaminbestimmung

Bei folgenden Fragestellungen ist die Bestimmung von Histamin erforderlich:

- a) Nachweis anaphylaktischer Reaktionen:
 - Differenzierung exogener/endogener Histaminbelastung
 - Erhöhte Spontansekretion
 - Allergen-Identifizierung in vitro/Allergen-induzierter Histaminrelease
 - Provokationstest mit Methyl-Histaminbestimmung im Urin
 - Verlaufskontrolle nach Allergen-Elimination
- b) Nachweis einer Histamin-Intoleranz mit zusätzlicher Bestimmung der DAO-Aktivität
- c) Biochemische Differenzierung von Depressionen und Psychose-Formen
- d) Kryptogener Schmerz und Verkrampfungszustände

Mögliche Rollen des Histamins im zentralen Nervensystem

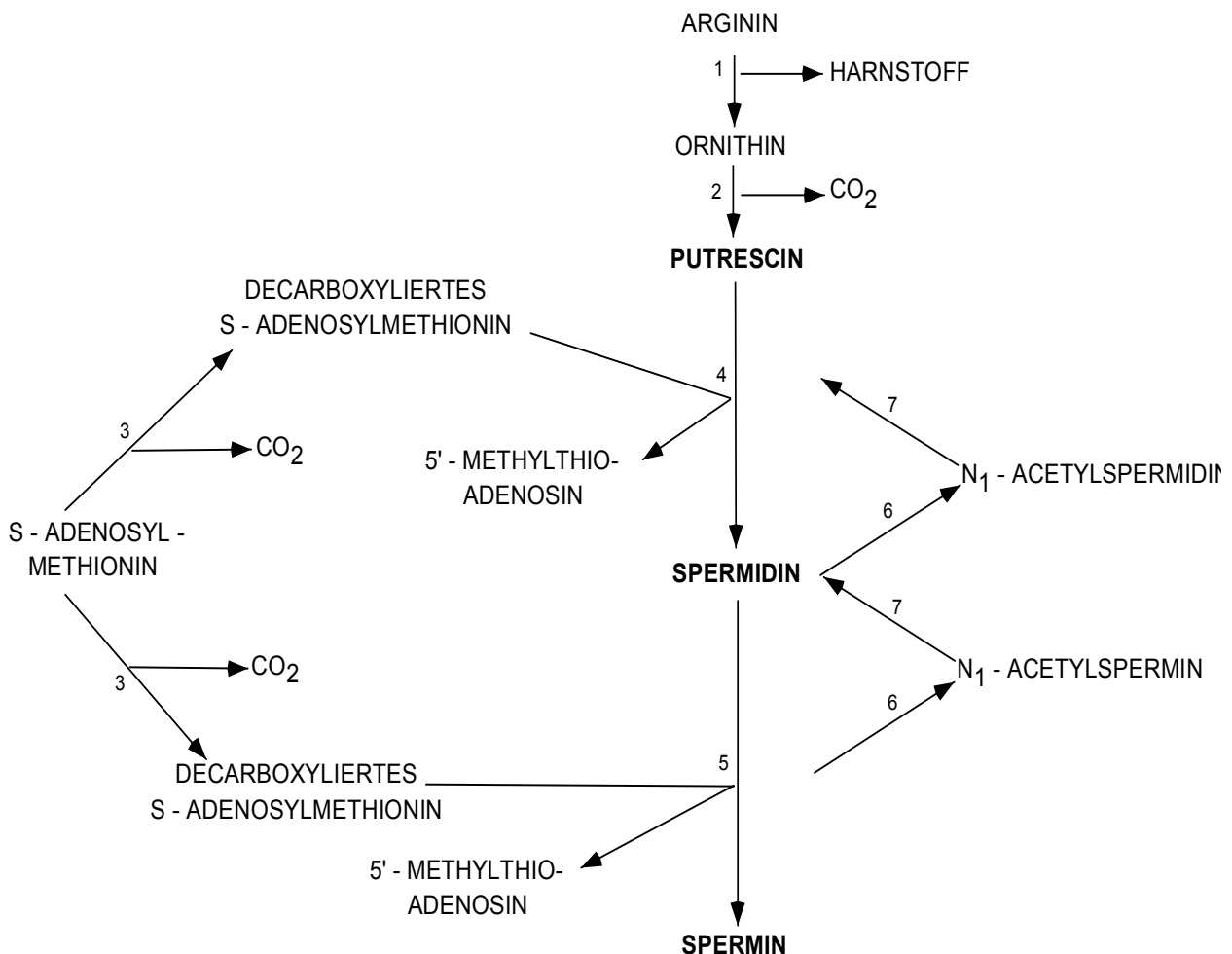
Ein Experiment mit Ratten an der Polish Academy of Sciences zeigte 1987 [4], dass in Astrozyten die aktive Histaminaufnahme viel grösser ist als in Nervenendigungen. Wahrscheinlich sind die Astrozyten verantwortlich für die Entfernung des Histamins aus dem synaptischen Spalt. Gleichzeitig ist die Histidinaufnahme weniger stark als in den Nervenendigungen, jedoch die Aktivität der Histamin-Methyl-Transferase stark erhöht, was auf einen stärkeren Abbau hindeutet. In den Nervenendigungen findet man eine verstärkte Histidinaufnahme im Vergleich zu den Astrozyten, was auf eine vermehrte Synthese hinweist und darauf, dass Histamin-Vorläufer aus extraneuralen Quellen stammen.

Eine Studie aus England [5] zeigte 1984, dass die Histamin-Akkumulation in Blutplättchen von depressiven Patienten niedriger ist, als die Akkumulation in Blutplättchen der gesunden Kontrollgruppe. Die Werte von mit Lithium behandelten Patienten liegen dazwischen. Man konnte jedoch keinen Unterschied in der Histamin-Akkumulationsrate zwischen unbehandelten depressiven Patienten feststellen und solchen, die mit anderen psychotherapeutischen Medikamenten ausser Lithium behandelt wurden. Lithium stimuliert anscheinend in millimolaren Konzentrationen die Aufnahme von Histamin in die Blutplättchen.

Kanot und Greengard fanden 1978 heraus, dass Antidepressiva (z.B. Amitrypilin, Mianserin) die Histamin-sensitive Adenyl-Cyclase-Aktivität inhibieren können. Diese Hemmung könnte zu Änderungen der postsynaptischen Rezeptor-Sensitivität führen.

Spermidin und Spermin - Synthese und Metabolismus

Der Ausgangspunkt für die Synthese von Spermidin und Spermin ist die Aminosäure Ornithin. Durch Decarboxylierung mit Hilfe des Enzyms Ornithin-Decarboxylase (ODC, ist Pyridoxal-Phosphat-abhängig) wird Ornithin zu Putrescin umgewandelt, ebenfalls einem Polyamin und Vorläufer von Spermidin und Spermin. Für die weiteren Reaktionen wird decarboxyliertes S-Adenosylmethionin gebraucht, welches unter der Wirkung der Spermidin- und Spermin-Synthase jeweils eine Aminopropylgruppe auf Putrescin oder Spermidin überträgt und so die beiden Polyamine synthetisiert. Die Spermidin- und Spermin-Synthasen sind somit Aminopropyl-transferasen, deren Aktivität in Abhängigkeit von Hormonen, Zellregeneration und Wachstumsfaktoren ändert. Vereinfacht kann die Synthese als das Zusammenfügen von Decarboxylierungs-Produkten der Aminosäuren Ornithin und S-Adenosylmethionin beschrieben werden.



1) Arginase, 2) ODC, 3) SAMDC, 4) Spermidin-Synthase, 5) Spermin-Synthase, 6) Spermidin N₁-acetyltransferase

Spermin kann auch zurück in Spermidin und dieses wiederum in Putrescin umgewandelt werden, obwohl die Synthese-Reaktionen irreversibel sind. Die Rückreaktion macht einen Umweg über die Enzyme Spermidin-N₁-acetyltransferase und Polyamin-Oxidase. Die Stimuli dafür sind vor allem toxische Agentien aber auch länger andauerndes Fasten und erhöhte Werte von Spermidin selbst. Die physiologische Bedeutung dieser Rückreaktion liegt wahrscheinlich darin, dass verhindert werden soll, dass die Spermidin- und Sperminwerte gewisse Limiten übersteigen.

Vor jedem Zellteilungszyklus nehmen die Ornithinmengen stark zu und während eines Zyklus nimmt der Gehalt zuerst von Putrescin, dann von Spermidin und zuletzt von Spermin progressiv zu, was die Reihenfolge der Biosynthese reflektiert. Das Synthesemaximum kann während der DNA-Synthese (zu Beginn der S-Phase) beobachtet werden, danach nehmen die Polyamin-Konzentrationen wieder ab, bis sie kurz vor der Zellteilung ein zweites Maximum erreichen.

Genauso verhält es sich mit der Syntheseaktivität der ODC, die während des Zellzyklus zwei Peaks erreicht, in der S-Phase und zu Beginn der Mitose. Dieses Schlüsselenzym der Polyamin-Synthese hat eine sehr kurze Lebensdauer von einigen Minuten und ist in ruhenden Zellen normalerweise nur in Spuren vorhanden.

ODC ist auch ein tumorales Enzym, stark exprimiert in allen Krebsarten induziert es die zelluläre Proliferation und Transformation oder aktiviert über die Polyamine die Transkription von Onkogenen (Krebsgene, welche die Tumorigenese fördern), die wiederum rückwirkend die Neusynthese von ODC stimulieren.

Das Acetyl-Putrescin im Urin kann als globaler Index der ODC-Aktivität im gesamten Organismus bei der Überwachung von Behandlungen nachgewiesen werden, die Tumorbildung verursachen können (z.B. substitutive Anti-Aging Hormontherapien mit z.B. Steroiden, Wachstumsfaktoren, GH und anderen). Die Acetyl-Putrescin-Bestimmung im Urin kann man wie die Spermin-, Spermidin- und Histaminbestimmung mit der HPLC-Methode durchführen.

Putrescin: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

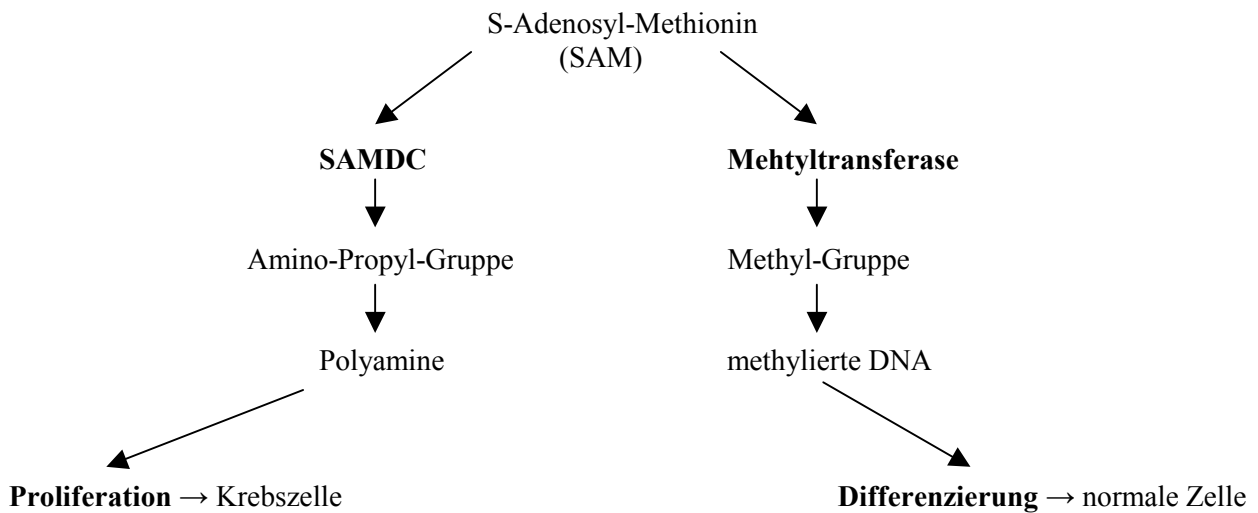
Spermidin: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$

Spermin: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

Ein weiteres limitierendes Schlüsselenzym der Polyaminsynthese ist die S-Adenosylmethionin-Decarboxylase (SAMDC). Sie ist auch in tumoralen Zellen übermäßig exprimiert und ihre Inhibitoren CGP 48644 (4-amidinoindan-1-on-2-amidohydraton) und MGBG (methylglyoxal-bis-guanylhydrazon) reduzieren den Gehalt an intraerythrozytären Polyaminen um 90%.

Die canceröse Proliferation induziert durch SAMDC hat das selbe Substrat zur Verfügung wie die Differenzierung zu gesunden Zellen. Diese beiden

entgegengesetzten Prozesse laufen jedoch normalerweise zeitlich und räumlich getrennt ab und durch unterschiedliche Verarbeitung des gemeinsamen Substrates.



Spermidin - Funktionen

Die Hauptfunktion von Spermidin ist die Unterstützung von wachsenden Zellen bei der Produktion von Nucleinsäure und Eiweiss. Spermidin ist wie auch Spermin und Putrescin ein essentieller Faktor bei der Zellproliferation und Differenzierung, indem es bei der Induktion von Gewebswachstum eine wichtige Rolle spielt. Ebenfalls wird diesen drei Polyaminen eine Bedeutung beim programmierten Zelltod zugeschrieben. Man findet Spermidin in fast allen tierischen Geweben, im Sperma, in Ribosomen und in Nahrungsmitteln hauptsächlich im Verbund mit Eiweissen.

1982 konnte in einer amerikanischen Studie mit Zelllinien aus Gehirntumoren von Ratten gezeigt werden [6], dass sich der Spermidin-Gehalt von Zellkulturen direkt linear zur spezifischen Wachstumsgeschwindigkeit der Zellen verhält. Daraus erkannte man, dass Spermidin und auch Putrescin essentiell für die Regulation der Geschwindigkeit des Zellwachstums sind, und dass Spermidin-Akkumulation mit dem Prozess der Zell-Replikation assoziiert ist.

Spermidin spielt im Zellzyklus eine Rolle bei der Struktur und Funktion der Mikrofilamente während der Zellteilung. Hamsterzellen mit genetischen Defekten, denen Ornithin-Decarboxylase fehlt (ODC⁻) und die keine Polyamine synthetisieren können, haben keine Mikrotubuli und es fehlen ihnen 90% der Actin-Filamente.

Desweiteren kann Spermidin als Index der Erneuerung von muskulären Proteinen angesehen werden und Putrescin als Marker der Proteinneusynthese im Muskel.

Das sogenannte proliferative Spermidin (in Tumorgewebe) vermindert die Expression von DNA-Heterochromatin aber stimuliert die Transkription von Onkogenen. Es favorisiert deren Duplikation indem es die Fragmente der

angefangenen Replikation sequentiell auf dem Chromosom assoziiert und die Mitose, indem es die Aktinfilamente polymerisiert, die für die Cytodierese notwendig sind. Ein Ziel der Krebsforschung ist schon seit 30 Jahren die Befreiung des Organismus von Polyaminen durch Medikamente, die die Polyaminsynthese in Tumorzellen blockieren können, um so die zelluläre Proliferation zu verlangsamen oder sogar zu stoppen. Die ersten Versuche mit diesen Produkten zeigten ein gemischtes Ergebnis, denn in gewissen Fällen kompensierte der Organismus die therapeutisch induzierte Polyaminabnahme durch verstärkte intestinale Absorption der Polyamine aus den Nahrungsmitteln.

Erwiesen ist, dass Anti-Polyamin-Chemotherapien, während denen eine Polyaminarme Diät durchgeführt wird, viel effizientere Therapieerfolge erzielen.

Stark polyaminhaltige Speisen, die bei polyaminarmer Diät zu meiden sind:

Fisch: Calamare, Krabben, Hummer, Austern, Miesmuschel

Gewürze: Knoblauch, Estragon, Senf, Petersilien, Gewürzgurken

Käse: Roquefort, Hartkäse

Gemüse: Tomaten, Kartoffelpüree, Spinat, Linsen, Broccoli, Blumenkohl, Auberginen, Erbsen, Champignons, Sauerkraut, Zucchini

Früchte: Bananen, Orangen

Wurstwaren: Cervelats, Leberpastete, Entenpastete, Salami

Nüsse: Haselnüsse, Mandeln, Pistazien, Erdnüsse

Resultate von Experimenten mit Polyamin-Inhibitoren

Experimente, bei denen in wachsende Lymphozyten Inhibitoren der Spermidin-Synthase (Methyl-glyoxal-bis-guanylhydrazon, MGBG) injiziert wurden [7] zeigten, dass auch die DNA-Synthese blockiert wurde. Bei erneuter Zugabe von Spermidin war die Blockierung der DNA-Synthese vollkommen reversibel. Die erhöhten Spermidin- und Sperminwerte in schnell proliferierenden Zellen, können also mit der Zunahme der Geschwindigkeit der DNA-Replikation erklärt werden.

Auch mit den kompetitiven Inhibitoren der Ornithin-Decarboxylase (α -Difluoromethyl-Ornithin, DFMO und α -Methylornithin) konnte in zur Proliferation induzierten Lebertumorzellen von Ratten (ex vivo) die DNA-Synthese und Zellproliferation gestoppt werden. In vivo zeigen Experimente mit Polyamin-Inhibitoren ähnliche Wirkung, z.B. konnte mit DFMO das Wachstum von Prostata- und Testistumoren von Ratten vollständig gehemmt werden. DFMO unterdrückt auch das normale altersbedingte, hypertrophische und hyperplastische Wachstum der Ratten-Prostata.

Weil die Polyamine die Antriebssubstanzen für die Konstruktion von Nukleinsäuren bei der Zellvermehrung sind, werden ihre Inhibitoren bei der anticancerösen Chemotherapie eingesetzt.

Bei menschlichen kleinzelligen Lungenkarzinomen in Zellkulturen bewirkt die DFMO neben der verminderten Proliferation und dem Polyamin-Verlust auch Zellschwund. DFMO zusammen mit MGBG zeigen synergistische und therapeutische Wirkung auf menschliche Leukämie-Zellen. Ebenfalls synergistische Wirkung hatte DFMO zusammen mit cytotoxischen Medikamenten wie z.B. Cytosin-Arabinosid [8]. ODC-Inhibitoren wie Efflornithin (Antipolyamin) verhindern die endogene Polyamin-Synthese in Krebszellen, welche darauf erstaunlicher Weise den Import von Polyaminen aus dem Verdauungstrakt erhöhen. Deshalb sollte bei der Behandlung eine erweiterte Therapie eingesetzt werden mit ODC-Inhibitoren und Polyamin-Oxidase-Inhibitoren (oxidativ retrokonvertierendes Enzym von acetylierten Polyaminen), polyaminarmer Ernährung und einer Therapie mit Neomycin zur Verhinderung der Polyaminzufuhr aus der intestinalen Flora. In Tierversuchen verursachte diese Behandlung eine Verlangsamung der Tumorprogression bis zu 90%.

Spermidin - Überschuss

Erhöhte Spermidinwerte im Blut weisen auf beschleunigten Stoffwechsel hin, wie dies unter normalen Bedingungen bei Wachstum, Schwangerschaft, Reparatur von Muskelzellen nach starker sportlicher Anstrengung und Regenerierung der roten Blutkörperchen nach Blutverlust bzw. -armut oder längeren Höheng Aufenthalten vorkommt.

Verschiedenste Krankheiten, die grosse Reparaturen der Gewebe oder eine Zunahme von Zellen verursachen, führen zu höheren Spermidinwerten: z.B. chronische Entzündungen der Gelenke, der Leber (Hepatitis), des Darmes (Colitis) und der Haut (Schmerz, Psoriasis, Ekzeme).

Andere Zustände, bei denen höhere Spermidinwerte resultieren, sind regenerierende Leberzellen nach einer akuten Alkohol- oder Chemikalien-Vergiftung, Nikotinmissbrauch, aber auch schnell wachsende Krebsgewebe. Der Spermidinwert ist ein sehr empfindlicher Test, und wechselnde Werte können Hinweise auf den Fortschritt oder Rückgang einer Krankheit geben.

Ein erhöhter Spermidinwert kann das erste Anzeichen eines Krebsgeschehens im Körper sein. Auch die Ausscheidung von Spermidin im Urin ist bei Krebs erhöht. Nach Einnahmen von 10 g und mehr Vitamin C pro Tag konnte bei vielen Krebspatienten beobachtet werden, dass ihre erhöhten Spermidinwerte auf Normalwerte zurückgingen.

Eine Therapie bei erhöhtem Spermidin sollte zuerst die Grundstörung behandeln, wobei oft Antioxidantien, wie Vitamin E, Vitamin C, OPC, Carotin, Zink, Selen u. a. die beste therapieergänzende Wirkung erzielen.

Spermidin - Mangel

Niedrige Spermidinwerte findet man bei Personen, bei denen der Stoffwechsel gebremst oder geschwächt ist, oft z.B. nach überstandenen Leberschäden oder Infektionskrankheiten. Häufigste Folge von verlangsamtem Stoffwechsel ist chronische Müdigkeit, meistens verursacht durch eine schlechte Ernährung, worin zu wenig Vitamine und Mineralstoffe, z.B. Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ oder Zink vorkommen, Malabsorption, Abmagerungskuren oder Hungern.

Bestimmte Arten von Gedächtnisstörung, verursacht durch chronische Belastung mit Umweltchemikalien (z.B. Hexachlorophen), gehen ebenfalls mit erniedrigtem Spermidin einher.

Chronischer Vitamin B₆- und Zinkmangel bewirkt ebenso niedrige Spermidinwerte und es kommt zum Krankheitsbild der Pyrrolurie (erhöhte Kryptopyrrol-Werte im Urin, siehe separate Broschüre „Kryptopyrrol-Test“).

Zur Behandlung von zu niedrigem Spermidin sollte man genügend Vitamine des B-Komplexes, besonders Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ einnehmen, zusammen mit Magnesium, Zink und eventuell anderen Mineralstoffen sowie den Aminosäuren Methionin (noch besser wäre S-Adenosyl-Methionin) und Taurin.

Spermidin - Bestimmung

Die Spermidin-Messung im Vollblut ist ein zuverlässiger Test, um degenerierende und regenerierende Gewebe (insbesondere des Gastrointestinal-Traktes) festzustellen. Normalwerte liegen zwischen 0,6–0,8 µg/ml. Der Heilungsvorgang einer sich regenerierenden Leber, sich regenerierendes Hämoglobin oder ein zurückgehender Tumor können leicht überwacht werden, indem regelmässig der Spermidinwert im Blut bestimmt wird.

Zusätzlich ist es sehr ratsam, bei niedrigen Testergebnissen der Spermidin-Bestimmung auch einen Kryptopyrrol-Test durchführen zu lassen, da so auch die Pyrrolurie als Zusatzerkrankung diagnostiziert und behandelt werden kann.

Spermin - Funktionen

Spermin spielt ebenso wie Spermidin eine Rolle als neutralisierende Substanz im Nukleinsäurehaushalt, und ist ein wichtiger Indikator für die nahrungsbedingte, funktionelle Hypoglykämie (s. Seite 26/27), seine Funktion ist bis anhin jedoch noch sehr wenig erforscht.

Man weiss, dass Spermin als antiinflammatorischer Mediator bei dem Beenden von Entzündungen wirkt. Es akkumuliert an Orten von Gewebsverletzungen und Infektionen und hemmt die Makrophagenaktivierung und deren Zytokinsynthese, sobald ihre Aufgabe getan ist, damit durch ihre Produkte (z.B. TNF, NO) gesunde Zellen nicht verletzt werden.

Beim programmierten Zelltod hemmt das sogenannte antiapoptotische Spermin die Fragmentierung der DNA während der Apoptose, indem es sie vor Endonucleasen schützt.

Während vielen Jahren wurden die Ergebnisse von Spermin-Bestimmungen mit denen von 5-Stunden-Glukosetoleranz-Tests verglichen und eine starke Korrelation zwischen funktioneller Hypoglykämie und niedrigen Sperminwerten festgestellt. Heute weiss man, dass die Bestimmung von Spermin im Vollblut als klinisch zuverlässige Untersuchung an Stelle des für den Patienten sehr aufwendigen Glukosetoleranz-Tests eingesetzt werden kann.

Die Normalwerte für Spermin betragen 1,2-1,5 µg/ml, Werte unter 1,0 µg/ml weisen auf eine chronische Hypoglykämie hin.

Sperminwerte von Hypoglykämie-Patienten im Vergleich mit einer gesunden Normalpopulation

	Mittelwerte in µg/ml	Standard- abweichung
Frauen (10), gesund	1,27	0,48
Männer (19), gesund	1,48	0,34
Frauen (71), Hypoglykämie	0,79	0,16
Männer (35), Hypoglykämie	0,81	0,16

[Data: unpublished, C. C. Pfeiffer et al., Brain Bio Center, Princeton USA,
überlassen von Dr. R. Lietha]

Spermin - Mangel und nahrungsbedingte Hypoglykämie

Gestörter Glukosestoffwechsel kann durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufen werden, wie z.B. durch eine Leberschädigung durch Alkohol, Tabak oder eine Infektion, Enzephalitis, einen Insulin-sezernierenden Tumor der Inselzellen des Pankreas oder durch kongenitale Leberenzymdefekte. Man spricht dann von

Nüchtern-Hypoglykämie (zu niedrige oder stark schwankende Blutzucker-Spiegel). Weitaus häufiger ist die sogenannte nahrungsbedingte oder Sättigungs-Hypoglykämie, bei der Defekte im Glukosestoffwechsel vorliegen, die auf sekundären Faktoren beruhen. Ein solcher Faktor ist anhaltender physischer oder psychischer Stress. Dabei setzt die Nebenniere laufend Adrenalin frei, welches als Antagonist zum Glukose-abbauenden Hormon Insulin wirkt. Zunächst wird dadurch der Blutzuckerspiegel erhöht um zusätzliche Energie für die Bekämpfung von Stress-Folgen zu liefern, langfristig wird die Nebenniere jedoch durch den ständigen Bedarf erschöpft. Bei Belastungen kann sie nicht mehr genügend Adrenalin produzieren und es kommt zur Hypoglykämie.

Ein weiterer Mechanismus führt über erhöhte Einnahmen von raffinierten Zuckern ohne Spurenelemente zur Sensibilisierung des Pankreas. Wenn das Pankreas wiederholt gezwungen wird grosse Glukosemengen zu verarbeiten, kommt es bei jeder erneuten Zuckereinnahme zu Überreaktionen mit übermässiger Insulin-Freisetzung. Die Nebenniere wird erschöpft und der Blutzucker sinkt nach einer Mahlzeit sogar unter den Nüchternblutzuckerwert.

Zucker kann nicht ohne Minerale gespeichert werden, der Glukosetoleranzfaktor (GTF) z.B. enthält Chrom. Zahlreiche Vitamine und Spurenelemente wie Vitamin C, die B-Komplex-Vitamine, Kalzium, Kalium, Magnesium, Zink, Chrom, Mangan und Phosphor sind am Glukosestoffwechsel beteiligt. Die Haaranalyse ist neben der Spermin-Bestimmung der aussagefähigste Test um die nahrungsbedingte Hypoglykämie nachzuweisen. Dabei findet man niedrige Zink-, Mangan-, und Chromspiegel und erhöhte Kalzium- und Magnesiumwerte, weil diese beiden Mineralstoffe bei unzureichender Ernährung mobilisiert werden, um die im Überschuss aufgenommene Glukose abzubauen.

Symptome der nahrungsbedingten Hypoglykämie sind allgemeiner Leistungsabfall v.a. am Nachmittag, niedriger Blutdruck und Hypothermie, die sich besonders in kalten Händen und Füssen äussert. Besonders betroffen sind die Zellen des zentralen Nervensystems, da diese keine Glukose speichern können und deshalb auf eine ständige Versorgung zur Energieerzeugung angewiesen sind. Psychische Symptome der nahrungsbedingten Hypoglykämie sind Abgeschlagenheit, Reizbarkeit, Nervosität, Depression, Weinkrämpfe, Schwindelgefühl, Ohnmachtsgefühl, Schlaflosigkeit, geistige Verwirrung oder Vergesslichkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Angstgefühle, Phobien, Wahrnehmungsstörungen, destruktive Ausbrüche mit Aggressionen und Kopfschmerzen. Die Symptome treffen vor allem als Nüchtern-Hypoglykämie am späten Abend oder frühen Morgen auf.

Die Behandlung der Hypoglykämie hat zum Ziel, den Blutzuckerspiegel ständig auf einem möglichst gleich hohen Wert zu halten. Es sollte eine spezielle Diät eingehalten werden, ohne Zucker, Koffein oder Teein, mit wenig reinen Kohlenhydraten (v. a. keine Weissmehlprodukte), mit viel Gemüse und relativ viel Eiweiss, verteilt auf sechs kleine Mahlzeiten pro Tag. Regelmässige körperliche Betätigung und Sport sind wichtig.

Als Nahrungsergänzung ist der gesamte Vitamin-B-Komplex besonders wichtig für die richtige Verarbeitung von Zucker im Körper zusammen mit den Spurenelementen Zink und Mangan und dem Chrom enthaltenden Glukosetoleranzfaktor.

Bestimmung der biogenen Amine im Orthomedis Speziallabor

Die Bestimmung der biogenen Amine Histamin, Spermidin und Spermin wird aus dem Vollblut mittels der HPLC-Methode (High pressure liquid chromatography) mit Hilfe der Nachsäulen-derivatisierung und Fluoreszenzdetektion durchgeführt.

Die Trennung der Polyamine erfolgt auf einer Reversed-Phase-Säule (Säule-Nucleosil 120-5C18). Wir arbeiten mit Reaktions- und Gradientpumpe und Fluoreszenzdetektor von Hewlett&Packard (HPLC-1046). Ein integrierter Autosampler ermöglicht 19 Blutproben, Kontrolle und Standard innert 24 Stunden zu analysieren (45 Minuten pro einzelne Blutprobe). Für die Integration kleiner Mengen von Polyaminen verwenden wir ein Datensystem mit geeigneter Integrations-Software der Firma Varian (STAR Chromatographie Software). Diese einmalig zusammengesetzten, vollautomatischen Geräte und diese Methode verwenden wir seit mehr als 10 Jahren.

Quellenverzeichnis und weiterführende Literatur

1. Dr. rer. nat. Dr. med. Carl C. Pfeiffer, Nährstofftherapie bei psychischen Störungen, Haug Verlag, Heidelberg, 1993
2. Univ.-Doz. Dr. Reinhart Jarisch, Histamin-Intoleranz, Thieme Verlag, Stuttgart, 1999
3. Pegg A. E., McCann P. P., Polyamine metabolism and function, Am. J. Physiol. 243 (Cell Physiol. 12), the American Physiological Society, 1982
4. Rafalowska U., Waskiewicz J., Albrecht J., Is neurotransmitter histamine predominantly inactivated in astrocytes?, Polish Academy of Sciences, Warschau, 1987
5. Wood K., Harwood J., Coppen A., Platelet accumulation of histamine in controls, depressed and lithium-treated Patients, Neuropsychiatry research laboratory, West Park Hospital, Epsom, Surrey GB, 1984
6. Heby O., Marton L. J., Wilson C. B., Martinez H. M., Polyamin metabolism in a rat brain tumor cell line: its relationship to the growth rate, J. Cell. Physiol. 86, USA, 1982
7. Fillingame R. H., Jorstad C. M., Morris D. R., Increased cellular levels of spermidine or spermine are required for optimal DNA synthesis in lymphocytes activated by concanavalin, A. Proc. Natl. Acad. Sci. 72, USA, 1975
8. Pohjanpelto P., Virtanen I., Hölttä E., Polyamine starvation causes disappearance of actin filaments and microtubules in polyamine-auxotrophic CHO cells, Nature, London 293, 1981
9. Pataracchia R. J., Nutritional management of Schizophrenia, Naturopathic medical research clinic, Toronto, Ontario, 2002
10. Zhang M., Borovikova L. V., Wang H., Metz C., Tracey K. J., Spermine inhibition of monocyte activation and inflammation, The Picower Institute for Medical Research, Manhasset, New York, 1999
11. Schwabl H., Späni D., Das entzündliche Geschehen: Ganzheitsmedizinische Ansätze für die Therapie, Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin 15, 226-232, Verlag für Ganzheits-Medizin, Basel, 2003
12. Amella M., et al., Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and bioflavonoids, Planta Medica, 5116-20, 1989
13. Reiman H. J., Lorenz M., Fischer R., Frolich H., Meyer J., Histamine and acute haemorrhagic lesions in rat gastric mucosa: prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro, Dirkhauser Verlag, Vol. 7/1, 1977
14. Kazimierzczak W., Maslinski C., Histamine release from mast cells by compound 48/80. The membrane action of zinc, Department of Biogenic Amines, Molecular Research Center, Polish Academy of Sciences
15. Sohler A., Ph.D., Pfeiffer C.C., M.D., Ph.D., Oral zinc in normal subjects: Effect on serum copper, iron, calcium and histidine levels, The Journal of Orthomolecular Psychiatry, Vol. 9 Nr.1, 1980
16. Sohler A., Ph.D., Pfeiffer C.C., M.D., Ph.D., The absolute basophile count and blood histamine levels, Princeton Brain Bio Center, New Jersey, USA
17. Pfeiffer C.C., M.D., Ph.D., Blood histamine, basophil counts and trace elements in the schizophrenias, Rev. Can. Biol. 31, 1972
18. Pfeiffer C.C., M.D., Ph.D., Whole blood polyamine and serum trace metal levels in hypoglycemic patients, Princeton Brain Bio Center, New Jersey, USA
19. Iliev V., Nichols R.E., Pfeiffer C.C., Combined chromatographic and fluorometric method for sequential determination of histamine, spermidine and spermine, The Pharmacologist 9, 1967
20. Kremzner L.T., Iliev V., Starr R. M., Histamine and spermidine in the central nervous system, Department of Neuropharmacology, Bureau of Research in Neurology and Psychiatry, New Jersey Neuropsychiatric Institute, Princeton, USA

21. Simkin P. A., Zinc sulphate in rheumatoid arthritis, Progress in clinical and biological research, Vol. 14, 1977
22. Suso F. A., Edwards H. M., Binding of EDTA, histidine, and acetylsalicylic acid to zinc protein complex in intestinal content, intestinal mucosa and blood plasma, Nature 1972
23. Roclin Ross E. Role of histamine as a modulator of cellular immune function, Allergy Division, Department of Medicine, New England Medical Centre Hospital, Boston, Mass.
24. Wihl J-A., Nüchel Petersen B., Mygind N., The role of histamine in non-allergic perennial rhinitis, Department of Otorhinolaryngology, University of Lund, Malmö General Hospital, Sweden
25. Die Rolle der Polyamine (Spermidin, Spermin, Putrescin) bei gut- und bösartigen Wachstumsprozessen im Magen-Darmtrakt, Universität Kiel, Deutschland
26. Green J. P., Prell G. D., Khandelwal J. K., Blandina P., Aspects of histamine metabolism, Department of Pharmacology, Mount Sinai School of Medicine, of the City University of New York, Agents and Actions, Vol. 22 1/ 2, 1987
27. Seiler N., Polyamines, Journal of Chromatography, 379 157-176, 1986
28. Groesbac C., D'Asaro B., Nigro C., Polyamine levels in jail inmates, Orthomolecular Psychiatry, Vol. 4
29. Proctor M. S., Wilkinson D. I., Orenberg E. K., Farber E. M., lowered cutaneous and urinary levels of polyamines with clinical improvement in treated psoriasis, Arch. Dermatol. Vol. 115
30. Bury Th., Radermecker M., Histamine: From neuron-mast cell to allergy, The UCB Institute of Allergy, Université de Liège, Liège, Belgium
31. Tabor H., Tabor C.W., Polyamines, Academic Press, New York 1983
32. Quemener V., Les Polyamines: rôle diagnostique et cible thérapeutique en cancerologie, Médecines Sciences, 15: 1078-85, 1959
33. Paridaens R., Uges DR., Barbet N., Choi L., et al., A phase I study of a new polyamine biosynthesis inhibitor, SAM486A, in cancer patients with solid tumours, 83:5,594-601, 2000.
34. Marton, Polyamines as target for therapeutic intervention, 1995.
35. Simoneau A. R., Gerner E. W., Phung M., McLaren C. E., Meyskens F. L., Alpha-difluoromethylornithine and polyamine levels in the human prostate, 93, 2001.
36. Timmerman H., van der Goot Hendrikus, New perspectives in histmine research, Berlin, 1991 (ISBN 3-7643-2507-0)

Das ORTHOMEDIS Speziallabor AG stellt sich vor

Im Jahre 1982 wurde unser Laboratorium unter dem Namen „Medizinisch chemisches Labor des Institutes für angewandte Biologie“ von Dr. med. R. Lietha und Dr. L. Burgerstein gegründet. Wie man aus dem heutigen Namen ORTHOMEDIS Speziallabor (seit 1997 umbenannt) entnehmen kann, befassen wir uns ausschliesslich mit speziellen Analysen wie z.B.:

- *Bestimmungen von Spurenelementen: Kupfer, Zink, Selen, Mangan usw.*
- *Bestimmungen von toxischen Metallen: Blei, Cadmium, Aluminium, Quecksilber usw.*

Neben diesen Analysen haben wir uns auch auf die Bestimmung der biogenen Amine (Histamin, Spermidin, Spermin) aus Vollblut und die Bestimmung von Kryptopyrrol aus Urin spezialisiert.

Alle Bestimmungen im ORTHOMEDIS Speziallabor führt qualifiziertes Laborpersonal durch. Zur Qualitätssicherungskontrolle beteiligen wir uns erfolgreich zweimal jährlich an den obligatorischen Ringversuchen der INSTAND e.V. Düsseldorf (Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Labor).

In den letzten Jahren haben wir ein stetig wachsendes Interesse für unser Arbeitsgebiet bei Ärzten, wie auch bei anderen Labors oder Spitälern, die von verschiedenen Dienstleistungen unseres Labors profitieren, festgestellt. Es ist auch eine Tatsache, dass unser Labor eines von wenigen in der Schweiz ist, das nicht nur die Möglichkeit hat an einem Ort eine breite Palette von Einzelanalysen, sondern auch ganze Profile für verschiedene Erkrankungen zu erstellen. Wir sind gesamtschweizerisch aber auch für verschiedene andere europäische Länder wie Italien, Deutschland, Frankreich, Holland, Österreich tätig.

Unsere speziellen Analyse-Möglichkeiten sind nicht nur wichtige Ergänzung zu den klassisch-medizinischen Analysen, die einen wichtigen Grundstein für jegliche Diagnostik darstellen, sie sind auch eine sehr gute Hilfe zum Verständnis von Ursprung und Entstehen, von Veränderungen verschiedener Prozesse oder Materien im Körper und den daraus resultierenden Erkrankungen.

Der Mangel verschiedener Mineralien, Spurenelemente, oder Vitamine, wie auch die Belastungen mit toxischen Schwermetallen lösen Kettenreaktionen aus, die zu enormer Disharmonie im Körper, bis hin zu schweren Störungen und Krankheiten auf allen Ebenen der menschliche Physis und Psyche führen können.

Durch Zuführen verschiedener Mineralien sowie Supplementierung bestimmter Spurenelemente oder Vitamine in richtiger Dosierung wird eine Wiederherstellung des Gleichgewichtes ermöglicht. Dadurch wird das Befreien des Körpers von toxischen Belastungen begünstigt und es entsteht eine optimale Basis für die nötigen therapeutischen Massnahmen.

Laborleitung

J. Pecelj, Dipl. Chemikerin

ORTHOMEDIS Speziallabor AG, Fluhstrasse 30, CH 8640 Rapperswil

Tel. : ++ 41 55 210 24 68, Fax: ++ 41 55 210 05 43, E-Mail: orthomedis@bluewin.ch

www.orthomedis.ch

Medizinische Beratung

Dr. med. R. Lietha, Zürcherstr. 146, CH 8640 Rapperswil, Fax: ++ 41 55 210 70 45

