

Die Allergie-Hypothese – Fakt oder Fiktion?

Allergien – Korrelate einer schadstoffinduzierten Veränderung des Histaminstoffwechsels?

Jens Bielenberg

Zusammenfassung

Allergien haben in den vergangenen Jahrzehnten stark zugenommen – allerdings nicht weltweit im selben Maße, sondern vor allem in den Industrienationen. Dies deutet darauf hin, dass Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten für die Entstehung von Allergien eine wichtige Rolle spielen. Neuere Theorien sprechen davon, dass unser Hygieneanspruch sich bezüglich der Allergiehäufigkeit negativ auswirkt. Eine weitere Erklärung könnte aber auch eine Störung des Histaminstoffwechsels durch Schadstoffe sein. Der folgende Artikel stellt einige Hypothesen auf der Basis gesicherter Erkenntnisse auf und soll den Dialog eröffnen, um einem der großen medizinischen Probleme unserer Zeit auf die Spur zu kommen.

Schlüsselwörter: Allergien, Histaminmetabolismus, Schadstoffbelastungs-Hypothesen

Summary

Allergies have increased markedly in recent decades in Western industrialized countries. This indicates that environmental influences and habits play an important role in the development of allergies. Recent theories state that our hygienic practice has negative effects on the numbers of allergy cases. Another explanation might be that the histamine metabolism is disturbed by environmental contaminants or pollutants. The following article posits a number of hypotheses based on confirmed knowledge. It aims to open a dialogue in hopes of finding the root causes of one of the major medical problems of our times.

Key words: allergies, histamine metabolism, contaminant load hypotheses

Resumen

Las alergias han aumentado fuertemente en los últimos decenios en industrializados occidentales. Tal hecho denota que los influjos ambientales y los hábitos de la vida desempeñan un papel importante para el surgimiento de alergias. Algunas teorías más nuevas señalan que nuestras exigencias higiénicas tienen un impacto negativo con respecto a la frecuencia de alergias. Otra explicación, sin embargo, podría ser la perturbación del metabolismo histamínico causado por sustancias nocivas. El siguiente artículo establece algunas hipótesis en base a conocimientos seguros y pretende abrir el diálogo para descubrir el fondo de uno de los mayores problemas médicos de nuestro tiempo.

Claves: Alergias, metabolismo histamínico, carga contaminante, hipótesis

Kinder dürfen schmuddeln!

Die Verbesserung der Hygiene in allen Lebensbereichen ist einer der Gründe, warum sich unsere Lebenserwartung in den letzten hundert Jahren erheblich vergrößert hat. Neuere Studien haben jedoch belegt, dass vor allem zu Beginn des Lebens Umweltfaktoren für die spätere Allergieneigung eine große Rolle spielen. Sterile Wohnverhältnisse scheinen sich negativ auf die Entwicklung bestimmter allergischer Erkrankungen auszuwirken. Eine Untersuchung mit mehr als 1.000 Kindern aus der Schweiz, Süddeutschland und Österreich ergab, dass Kleinkinder, die bereits früh mit endogenen Toxinen in Kontakt kommen, ein geringeres Risiko haben, an einer Allergie zu erkranken, als Kinder, die mehr oder weniger steril aufwachsen. Ferner konnte eine Studie mit 2.283 Kindern zeigen, dass die Sensibilisierungsrate gegenüber Heuschnupfen und Asthma bei Stadtkindern deutlich höher ist als bei Kindern, die auf einem Bauernhof aufwachsen (10,3 % versus 1,3 %) (1). Als Gegenargument scheint die erhöhte Schadstoffbelastung von Stadtkindern ebenfalls plausible Interpretationsansätze zu liefern. In einer italienischen Untersuchung wurden an 20 Polizisten und Polizistinnen, die ihren Dienst in städtischen Ballungszentren versahen, in den Monaten Dezember und Januar die Schadstoffbelastung und deren Auswirkung auf den Bronchialtrakt und auf den Vitamin-C-Plasma-Spiegel untersucht. Bei den Luftschad-

stoffen handelte es sich in erster Linie um grob disperse Stäube und NO₂, deren 24-Stunden-Durchschnittswerte die empfohlenen Grenzwerte für die Luftqualität überschritten. Diese Schadstoffbelastung führte bei asthmatischen und nicht asthmatischen Probanden zu einer Bronchokonstriktion, die durch vermehrte Histaminfreisetzung und verminderte Freisetzung von vasodilatorischem Prostaglandin E₂ vermittelt wurde. Ferner führten die Luftschadstoffe zu einem geringfügigen, aber signifikanten Absinken des Ascorbinspiegels im Plasma. Die bronchokonstriktorisches Effekte konnten mit Vitamin C in hoher Dosierung verhindert oder abgeschwächt werden. Vitamin C beschleunigt den Abbau von Histamin, verlagert den Cyclooxygenasemetabolismus von der Synthese des bronchienverengenden PGF₂ zum bronchierweiternden PGE₂ hin und fungiert als Radikalfänger (2). Unter diesen Aspekten erscheint es sinnvoll, den Histaminstoffwechsel näher zu untersuchen.

Die Histaminfreisetzung und ihre Folgen

Eine Allergie wird im Laufe eines Lebens erworben – oft schon im Kleinkindalter. Die Vererbung kann für die Entstehung einer Allergie immer nur mitverantwortlich sein. Die Krankheit entwickelt sich durch wiederholten Kontakt mit dem allergieauslösenden Stoff. Der sensibilisierte Organismus beginnt nun Eiweißkörper gegen das Allergen zu bilden, so genannte Immunglobuline. Im Fall des Heuschnupfens spielt das Immunglobulin E (IgE) eine entscheidende Rolle. Das IgE sitzt auf der Oberfläche von Mastzellen. Dringen nun z.B. Blütenpollen über die Nasenschleimhaut in den Organismus ein, kommt es zu einer Reaktion zwischen den Pollen und dem auf der Zelloberfläche lokalisierten IgE. Diese Reaktion wirkt als Reiz auf die Mastzelle, Mediatoren auszuschütten, unter anderem das

Histamin, das die typischen Heuschnupfensymptome auslöst. Dere Mastzellstabilisierung bzw. -degranulation sowie dem Histaminmetabolismus unter dem Aspekt von Umweltschadstoffen soll im Folgenden das besondere Interesse gelten.

Der Histaminstoffwechsel unter dem Aspekt von Hypoascorbosen

Skorbut als Erscheinungsform eines Vitamin-C-Mangels war bereits antiken Ärzten bekannt. VASCO DA GAMA verlor auf der Suche nach Indien 100 von 160 Besatzungsmitgliedern an Skorbut. MAGELLAN büßte bei seiner Weltumrundung fünf Schiffsbesatzungen ein und kehrte mit nur 28 Mann zurück. Bis etwa Ende des 18. Jahrhunderts war das Auftreten des Skorbut bei den Völkern der kälteren Gebiete besonders gegen Ende des Winters und im Frühjahr sehr häufig, da nur Ascorbinsäure-arme Nahrung zur Verfügung stand. Es schlossen sich meist Infektionserkrankungen an und dezimierten mit dem Skorbut die Bevölkerung (5). In der medizinischen Literatur wird über interessante Zusammenhänge zwischen Skorbut und Histaminanstieg im Blut diskutiert. Dabei zeigt sich ein Histaminanstieg lange vor der Manifestierung der

klassischen Symptome des Skorbut, die bei Ascorbinsäurespiegeln im Plasma geringer als 0,2 mg/100 ml auftreten. Der Anstieg des Histaminspiegels beginnt bereits bei Plasma-Ascorbinsäurespiegeln zwischen 0,8 und 1,0 mg/100 ml und entwickelt sich dann sehr rasch ab 0,7 mg/100 ml (6). (Tab. 1)

Prof. Dr. JARISCH, Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Leiter des Florisdorfer Allergiezentrum, Wien, konnte mit allerdings unphysiologisch hohen Konzentrationen von Vitamin C die Plasma-Histamin-Konzentrationen mehr als halbieren. Anhand einer Humanuntersuchung mit Mastocytose-Patienten, d.h. mit Zellen, die eine erhöhte Histaminkonzentration aufweisen, wollte Prof. JARISCH die Ascorbinsäure-Hypothese belegen. Tatsächlich wiesen die Mastocytose-Patienten Vitamin-C-Plasmaspiegel auf, die nur 50 % der Normalbevölkerung entsprechen.

Ein Blick auf die Verstoffwechslung von Histamin liefert einen Ansatzpunkt, dieses Phänomen zu erklären. In der Literatur werden in erster Linie die Acetylierung zum Acetylhistamin, die Oxidation der Seitenkette über eine Diaminoxidase zum Imidazolylacetaldehyd sowie die Methylierung durch die Histaminmethyltransferase beschrieben (7). Bereits 1978 formulierte SUBRAMANIAN jedoch die Theorie, dass Vitamin C ein Cofaktor von Hydroxylierungsreaktionen ist, die Histamin in die Hydantoinpropionsäure überführen, analog dem Histidinabbau in Hydantoinpropionat (8). (Abb. 1)

1989 konnten UCHIDA et al. nachweisen, dass Ascorbat in Gegenwart von molekularem Sauerstoff und Cu(2)-Ionen Histamin fast komplett abbauen kann. Diese Reaktion fand an der Imidazol-Gruppe und nicht am primären Amin statt (3).

Histamine werden in den Granula der Mastzellen gespeichert in einer Konzentration von 3×10^{-1} mol/l. Nach Freisetzung erfolgt eine rasche Umverteilung in den extrazellulären

Tab. 1: Zusammenhang zwischen Plasma-Ascorbinsäure- und Blut-Histamin-Spiegel. Messung an 437 Humanblutproben [CLEMETSON, 1980]

Plasma-Ascorbinsäure (mg/100 ml)	Vollblut-Histamin (ng/ml)
0,00 – 0,19	59,0
0,20 – 0,39	36,5
0,40 – 0,59	27,9
0,60 – 0,79	21,0
0,80 – 0,99	19,2
1,00 – 1,19	16,8
1,20 – 1,39	18,1
1,40 – 1,59	17,1
1,60 – 2,59	12,0 – 17,0

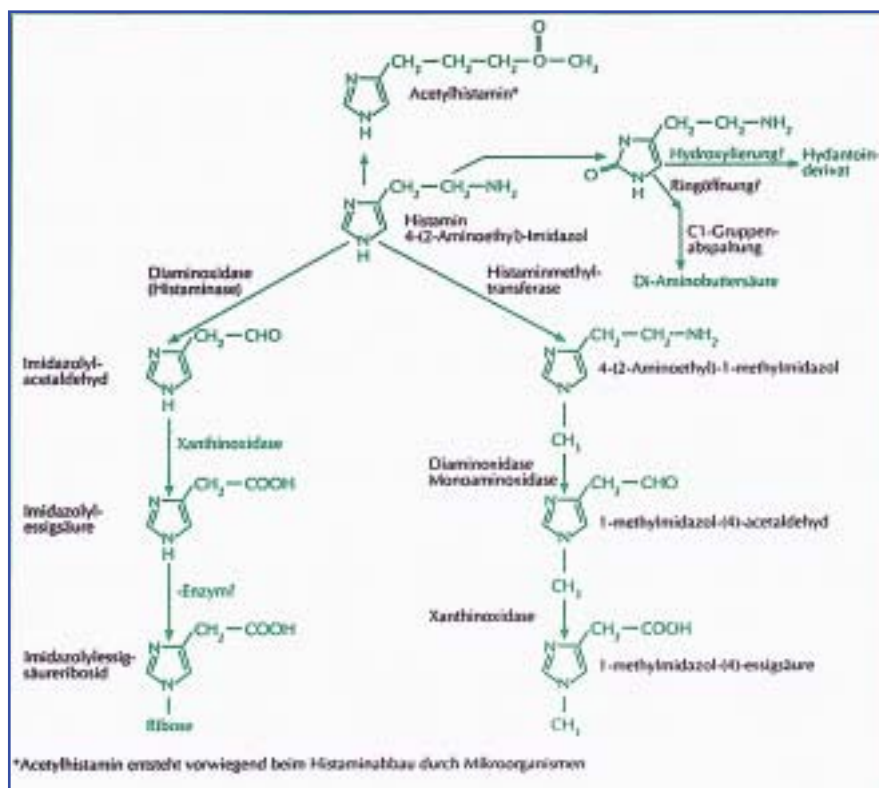


Abb. 1: **Abbauwege des Histamins** [mod. n. Forth, 1996]

Raum und Metabolisierung, da die Histaminkonzentration auf 10^{-4} mol/l absinkt. Ascorbinsäure hat einen mastzellstabilisierenden Effekt, der entweder auf einer Hemmung der Phosphodiesterase oder aus der Aktivierung des Katecholaminstoffwechsels beruht (9). Bereits 1804 beobachtete REISSEISSEN Symptome eines „konvulsiven Asthmas“ bei Patienten mit Skorbut. Die Beteiligung von Katecholaminen am Vitamin-C-Effekt konnte in einer Versuchsreihe an Meerschweinchen, die ebenso wie der Mensch kein Vitamin synthetisieren können, belegt werden. So konnte die Gabe von 500 mg Vitamin C die Histamin-induzierte Bronchokonstriktion aufheben. Dieser Effekt wurde durch Propranolol antagonisiert (10). Die Tatsache, dass Ascorbinsäure ferner den Serotonin- und Bradykinin-Effekt antagonisieren konnte, belegt die Assoziation, dass Vitamin C nicht direkt an der glatten Muskulatur antagonistisch wirkt, sondern über die

Stabilisierung der Mastzellmembran. Bei einem Kollektiv von 16 Patienten mit allergischer Rhinitis konnte doppelblind ein Effekt von 2 g Vitamin C auf die Empfindlichkeit der Atemwege auf Histamin nach Inhalation nachgewiesen werden (2).

Neben dem oxidativen Histaminabbau zum Hydantoin, der jedoch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, stellt die Methylierung des Imidazolstickstoffs einen Hauptabbauweg des Histamins dar. Hauptmethylgruppendonator für heterozyklische Stickstoffatome ist Adenosylmethionin, dessen Konzentration in entscheidender Weise von der Aktivität der Adenosylmethioninsynthese abhängt. Glutathion ist ein Modulator der Aktivität dieses Enzyms (11). Glutathion besitzt ferner reduzierende Eigenschaften für Dehydroascorbinsäure und vermag die oxidierte Vitamin-C-Form in einem nicht enzymatischen Prozess (Abb. 2) spontan zu „recyclen“, d.h. in einem Zustand oxidi-

dativen Stresses dient Glutathion nicht nur zur Entgiftung und Eliminierung von Radikalen, sondern es regeneriert Vitamin C für denselben Zweck (12). Ein Absinken des Quotienten von reduziertem zu oxidiertem Glutathion hemmt die Aktivität der Adenosylmethioninsynthese und senkt den Pool von übertragbaren Methylgruppen, z.B. auf den Imidazolstickstoff des Histamins. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass Adenosylmethionin Donator einer Aminopropyl-Gruppe ist, die das Diamin Putrescin, ein 1,4-Diaminobutan, in das Spermidin überführt (13). Diamine gelten als Histaminliberatoren. HUI und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass die gleichzeitige Gabe von den Diaminen Cadaverin und Putrescin sowie Aminoguanidin, Isoniazid, Tyramin und β -Phenylethylamin zusammen mit (C14-) Histamin zu einem erhöhten Spiegel an unmetabolisiertem Histamin und vermindertem Wirkspiegel von Histaminmetaboliten führt (4). Daraus lässt sich die Fragestellung ableiten:

Führt oxidativer Stress mit dem Korrelat abnehmender Ascorbinsäure und Glutathion(red)-Plasmaspiegel zu einer Zunahme von Histaminliberatoren wie Diaminen?

Für die mitochondrialen Cytochrom-P450-Isoenzyme der Cytochrom-II-Familie galt bisher eine strikte Substratspezifität für die Biosynthese von Steroiden. 1995 konnte zum ersten Mal am pharmakologischen und toxikologischen Institut des Biomedizinischen Zentrums in Uppsala nachgewiesen werden, dass der adrenotoxische Umweltschadstoff 3-Methylsulfonyl -2,2- bis (4-chlorophenyl) 1,1 dichloroethen über das Cytochrom P450-CII-Isoenzym metabolisiert wird, so dass nach Aussage der Verfasser der Interaktion zwischen Xenobiotika und der Glucocorticoidsynthese in Zukunft mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte (14).

Frage: Können Umweltschadstoffe durch Interaktion mit der Biosynthese von Glucocorticoiden die Mastzellfunktion verändern?

Wirkung von Glucocorticoiden auf Mastzellen

Mastzellen repräsentieren eine heterogene Zellpopulation, die in unterschiedlichen Geweben vorkommt, wie im Gesicht, den unteren und oberen Atemwegen, im Gastrointestinaltrakt sowie auf anderen Schleimhäuten. Es wurde das Konzept entwickelt, dass Mastzellen durch Induktion entzündlicher Prozesse Abwehrmechanismen stimulieren, wenn toxische Agenzien die Mucosa des Organismus durchschritten haben. Die Aktivierung pulmonaler Mastzellen durch IgE-abhängige Prozesse führt zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandinen und Cysteinyl-Leukotrienen, die Kontraktionen der glatten Muskulatur verursachen, die Schleimproduktion und die Gefäßpermeabilität erhöhen. Der Effekt von Glucocorticoiden auf Mast-

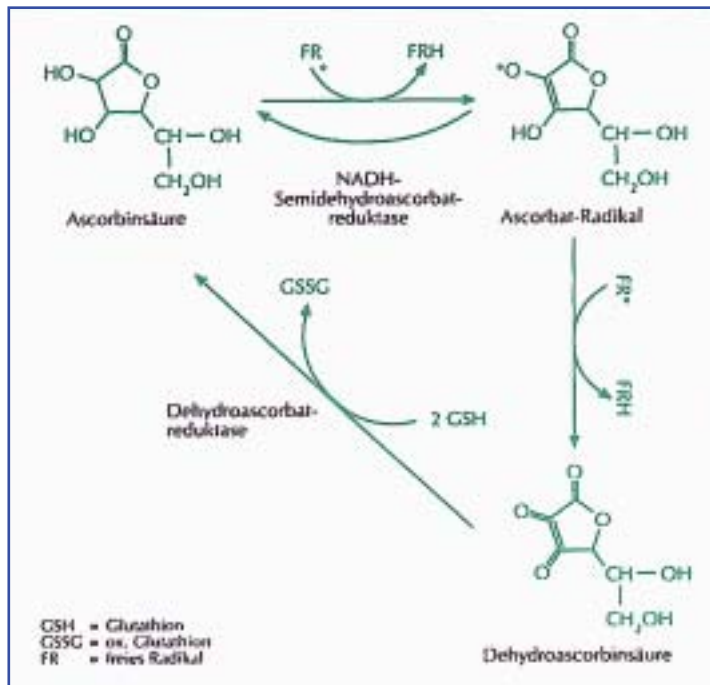


Abb. 2: Redoxsystem Ascorbinsäure / Dehydroascorbinsäure [BAYER und SCHMIDT, 1991]

zellen scheint nicht auf einer Hemmung der IgE-abhängigen Freisetzung von Histamin und Mastzellen zu beruhen, was die Inkubation von menschlichen Lungenmastzellen mit physiologischen Konzentrationen von Glucocorticoiden belegt, sondern bei Patienten mit allergischer Rhinitis konnte eine Abnahme der saisonal induzierten Zunahme der nasalen Mucosamastzellen durch Glucocorticoide beobachtet werden. Ferner konnte die Antigen-induzierte Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen gehemmt werden (15). Es stellt sich daher die Frage, **ob eine Hemmung der physiologischen Glucocorticoidbiosynthese durch Aktivitätsabnahme von Cytochromen innerhalb einer Hypoascorbose die**

Mastzellkonzentration in der Bronchialmucosa und die Empfindlichkeit auf Antigene erhöht.

Histaminabbau durch Diaminoxidasen

Das wichtigste Substrat der Diaminoxidase ist Histamin. Die Aminoxidasen haben die Funktion, die biologisch oft hochwirksamen biogenen Amine zu inaktivieren. Hierzu werden die Amine zu den entsprechenden Iminen dehydriert. Die Diaminoxidase wandelt das Histamin zum Imidazolylacetaldehyd um. Die Aminoxidasen sind Flavoprotein-oxidasen, d.h. sie sind Riboflavin-abhängig. Ver-

schiedene Grunderkrankungen können einen Riboflavin-Mangel begünstigen. Bei einer Schilddrüsenüberfunktion ist die Riboflavinresorption vermindert, die Flavokinaseaktivität erhöht, bei einer Schilddrüsenunterfunktion ist die Resorption von Riboflavin erhöht, die Flavokinaseaktivität aber erniedrigt. Die Flavokinasen wandeln Riboflavin in die katalytisch aktiven FMN und FAD um. Daraus folgt, dass Funktionsstörungen der Schilddrüse den Histaminabbau beeinflussen können. Viele Umweltschadstoffe können die Schilddrüsenfunktion verändern. VAN DEN BERG und Mitarbeiter vom Medical Biological Laboratory, Rijswijk, Niederlande, konnten ca. 40 Substanzen aus 12 verschiedenen Stoffklassen nachweisen, die über einen kompetitiven Mechanismus die Bindung von T4 an das Transportprotein Transthyretin hemmen. Dies gilt besonders für Chlorphenole, Chlorphenoxy-säuren und Nitrophenole (Tab. 2 / Abb. 3) (16). Auch die Desinfektionsmittel Chlor, Monochloramin und Chlordioxyd im Trinkwasser wirken nach verschiedenen Untersuchungen strumigen. In Arealen mit vielen Baumschulen in Südschleswig-Holstein mussten zahlreiche Brunnen geschlossen werden, weil die Kontamination des Trinkwassers mit aliphatischen Chlorverbindungen aus Pestiziden zu hoch war. Damit schließt sich hier der Kreis. Wie eingangs in diesem Artikel bereits dargestellt, postulieren verschiedene Wissenschaftler, dass sterile Wohnverhältnisse eher das Auftreten von Allergien fördern. Die Autoren führen dies auf eine fehlende mikrobielle Exposition zurück. Es stellt sich aber auch die Frage, **ob Funktionsstörungen der Schilddrüse infolge vermehrter Belastung mit Chlorverbindungen den Histaminstoffwechsel verändern.**

Der vierte Abbauweg des Histamins erfolgt über eine Acetylierung. Dieser Abbauweg scheint aber eine untergeordnete Rolle zu spielen. HUI konnte bei Ratten mithilfe radioaktiv markierten Histamins nachweisen,

Tab. 2: Bindungsstärke bzw. Verdrängungskapazität einiger Chemikalien für die T4-Bindungsstelle am Transthyretin [VAN DEN BERG, KJ, et al.: Arch. Toxikol. (1991) 65: 15-19 Thyroxine (T4)]

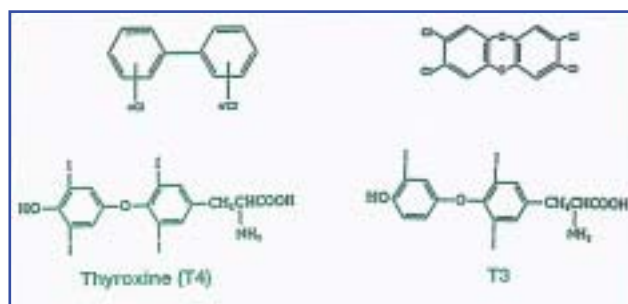
Chemical Group	Nr.*	Competition			
		-	+	++	+++
Chlorophenols	10	11		22	73
Phenoxy acids	8			14	75
Nitrophenols	3				36
Chlorobenzene	3	17		18	19
DDTs	4	110	211		112
Organophosphates	5	213	114	215	
Biphenyls	3		216	117	
Chloroalkanes	9	718	119	120	
Phenyldimethylurea	5	321	122	123	
Phenols	8	724		125	
Organotin	2	226			
Others	5	227	128		229
Totals	65	26	8	10	2

* Nr. = Number of compounds tested

a- <10 %, + = 11-40 %, ++ = 41-70 %, +++ = 71-100 % competition

Abb. 3: Strukturelle Ähnlichkeit von Thyroxin und Trijodthyronin mit polychlorierten Biphenylen und Dioxin

[PORTERFIELD, S.; Environmental Healthy Perspectives 102 (1994) 125-9]



dass ca. 10 % der Gesamtdosis Histamin über die Faeces ausgeschieden werden. Die Analyse des 4-Stunden-Urins ergab, dass Imidazolylelessigsäure (60,6%-Diaminoxidase) der Hauptmetabolit war, gefolgt von N-Methylimidazol-essigsäure (8,69 %-Methyltransferase), N-Methylhistamin (7,6 %-Methyltransferase) und N-Acetylhistamin (4,5 %). Die Acetylierung erfolgt über N-Acetyltransferase.

Abschließend sollte auch die Frage gestellt werden, ob genetische Polymorphismen in der Expression der Acetyltransferasen eine individuelle Prädisposition zur Entwicklung einer Allergie verursachen.

Literatur

- 1) Wichmann, HE. Ein wenig Dreck schadet nicht! Allergieprävention. Fortbildungskongress der Apothekerkammer BRD, 4.10.2002 auf Mallorca, Deutsche Apothekerzeitung, 142 (41); 4977: 2002
- 2) Bucca, C; Farina, JC; Rolla, G. Vitamin C und Bronchoreaktivität. Vitaminspur 7, 80-89: 1992
- 3) Uchida, K; Mitsui, M; Kawakishi, S. Monooxygenation of N-Acetylhistamine mediated by ascorbate. Biochem. biophys Acta. 991(2), 377-9: 1989
- 4) Hui, JY; Taylor, SL. Inhibition of in vivo histamine metabolism in rats by footborne and pharmacologic inhibitors of diamineoxidase, histamin N-Methyltransferase, and monoaminoxidase. Toxicol Appl Pharmacol 81(2), 241-9: 1985
- 5) Stone, I: The healing factor Vitamin C against disease. Grosset and Dunlap, New York (1977)
- 6) Clementson, CAB. Nutrition 110, 662: 1980
- 7) Forth, W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage, Heidelberg, 321: 1996
- 8) Karlson. Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag, S. 158
- 9) Bayer, W; Schmidt, KH. Vitamine in Prävention und Therapie. Stuttgart (1991)
- 10) Zuskin, E; et al. Inhibition of histamine-induced airway constriction by ascorbic acid. J. Allergy Clin. Immun. 51, 218-26 (1973)
- 11) Pajares, M; et al. Modulation of Rat Liver S-Adenosylmethionine Synthetase Activity by Glutathione. The J of Biological Biochemie, 267, 17598-17605: 1992
- 12) Bigley, R; Riddle, M; Layman, D. Biochem. Biophys. Acta. 659, 15: 1981
- 13) Chiang, PK; et al. S-Adenosylmethionine and methylation. The Faseb-Journal. 10, 471-80: 1996
- 14) Lund, BO; Lund J. Novel involvement of a mitochondrial steroidhydroxylase (P450 CII) in xenobiotic metabolism. Biol. Chem. 270/36, 20895-897: 1995
- 15) Taylor, IK; Shaw, RJ. The mechanism of action of corticosteroids in asthma respiratory medicine. 87, 216-77: 1993
- 16) van den Berg, KJ. Arch. Toxicol 65, 15-19: 1991



Jens Bielenberg
Raphael-Apotheke
Bahnhofstraße 53
25364 Westerhorn

Jens.Bielenberg@t-online.de