

M. Kühnert, H. Knauf - Huminsäuren zur oralen Anwendung

Huminstoffe sind Abbauprodukte von Biopolymeren und stammen vorwiegend von Pflanzen [1]. Sie zeigen sowohl im Boden als auch im Wasser eine erstaunliche chemische Reaktionsbreite und eine bemerkenswerte Vielfalt in den physikalischen Eigenschaften. Sie binden Schwermetalle, Pestizide und Herbizide und inaktivieren mikrobielle Enzyme, was im Pflanzenbau sowie in der biologischen Abwasserreinigung und Trinkwasseraufbereitung genutzt wird. Medizinisch werden Huminstoffe traditionell in der Balneologie angewandt, so bei rheumatischen Erkrankungen. Eine Zubereitung aus Huminsäuren, die ihre Wirkung überwiegend auf physikalischem Wege entfaltet und als Medizinprodukt im Verkehr ist, wird bei Verdauungsstörungen eingesetzt.

Huminstoffe sind weit verbreitet; sie haben einen Anteil von 8% am organisch gebundenen Kohlenstoff der Erde. Demgegenüber umfassen beispielsweise die Cellulosen nur 1% und biologisch aktive Verbindungen wie Antibiotika und Hormone weniger als 0,001%.

Die Huminstoffe sind chemisch heterogen zusammengesetzt. Auf der Grundlage ihrer Löslichkeit sowie ihrer Molmassenverteilung werden Humine, Fulvosäuren und Huminsäuren unterschieden (Abb. 1).

Chemische und physikalische Eigenschaften Huminsäuren sind in verdünnten Basen löslich und nach Zugabe von Mineralsäuren fällbar (Abb. 1); sie kommen in humushaltigem Boden, Torf, Gewässern, Klärschlamm und Braunkohle vor [4, 5]. Auch in gerösteten Lebensmitteln wie Kaffee, Tee, Brotkrusten oder gebratenem Fleisch sind sie in geringen Mengen zu finden. Ferner wird angenommen, dass Huminsäuren im Darmtrakt von Warmblütern gebildet werden können [6, 7].

Nach gegenwärtiger Auffassung sind Huminstoffe stereochemisch nicht eindeutig definierbar und besitzen eine "chaotische" Anordnung im Raum. Gemeinsam ist ihnen der chemische Grundaufbau.

Huminsäuren sind dreidimensionale Makromoleküle mit relativen Molmassen von 10.000 bis etwa 200.000 D; ihre Bausteine sind teils aromatische, teils aliphatische Kohlenwasserstoffe, die mit Hydroxyl-, Carbonyl- und Carboxylgruppen sowie mit Amino- und Sulfhydrylgruppen substituiert sind (Abb. 2). Sie weisen sogar flavonoide Seitenketten auf (u. a. Fisetin, Quercetin, Flavone, Xanthine).

Die elementare Zusammensetzung von Huminsäuren aus fossilen Lagerstätten schwankt nur geringfügig (Tab. 1). Durch Variation der Aufbereitung kann man aus identischem Ausgangsmaterial unterschiedliche Produkte erhalten, so zum Beispiel höhermolekulare, nicht wasserlösliche oder niedermolekulare, wasserlösliche Huminsäuren.

Huminsäuren besitzen eine polyionische Struktur. Je nach physikalischer Beschaffenheit (spezifische Oberflächen) variieren ihre Adsorptionseigenschaften und Ionenaustauscheffekte gegenüber biologisch aktiven Substanzen sehr stark.

Präparate Mit Huminsäuren und ihren teilweise als Tierarzneimitteln zugelassenen Spezialitäten (z. B. Humocarb, Dysticum, Vertinal) liegen langjährige tierexperimentelle und veterinärmedizinische Untersuchungen vor [11]. Die überwiegend höhermolekulare Huminsäure WH 67 ist auch als Medizinprodukt (Activomin®) im Verkehr; der Wirkstoff befindet sich hier in einer oral zu applizierenden Cellulosekapsel verpackt.

Resorption Während niedermolekulare Huminsäuren in das subepitheliale Gewebe von Schleimhaut und auch äußerer Haut diffundieren, verbleiben höhermolekulare Huminsäuren nach enteraler Applikation nahezu vollständig im Magen-Darm-Kanal. So konnte an der Ratte nach oraler Gabe niedermolekularer Huminsäuren eine erheblich erhöhte Konzentration von Huminsäuren im Blut nachgewiesen werden, während die Gabe von WH 67 einen relativ geringen Effekt zeigte (Abb. 3, [10]).

Schleimhautabdeckende und regenerierende Wirkung Während Medizinische Kohle (Abb. 4) und andere Adsorbentien (bestimmte Silicate und Tonminerale) als kompakte Konglomerate auf der Darmschleimhaut liegen, gleiten die Huminsäuren auch in die Zwischenzottenräume und zwischen einzelne Epithelzellen (Abb. 5). Sie legen einen schützenden Film über dieses empfindliche Gewebe, das z. B. bei enteralen Virusinfekten leicht nekrotisieren kann [12].

Die duodenale Darmwand von gesunden Ferkeln, die an 35 Tage mit Huminsäure WH 67 gefüttert wurden, wies mehr als doppelt so viele Becherzellen im Epithel auf wie die Kontrolle; zudem waren die Lumina der zentralen Zottenlymphgefäße weiter. Auffällig im Vergleich zur Kontrollgruppe war das gut ausgebildete Epithel. Die Regeneration zerstörter Darmzotten scheint hiernach möglich.

Bei der Badbehandlung von Goldfischen (deren äußere Haut entspricht der Schleimhaut bei Säugern) mit Huminsäure WH 67 heilten Flossenrandnekrosen, Kiemennekrosen und Hautläsionen innerhalb kurzer Zeit.

Antiresorptive und adsorptive Wirkung WH 67 S (Huminsäure-Konzentrat und -Salze) bindet die der Darmwand adhärenen Escherichia coli-Keime zu 94% und neutralisiert durch interionische Bindung deren Endotoxine (Proteine) zu 82%. Einmal an die Huminsäure gebunden, werden die Bakterien und Toxine über die Fäzes ausgeschieden. Eine hohe Adsorption wurde auch bei Schwermetallen, Nitrat, Nitrit, Fluorid, Organophosphaten (z. B. Parathionmethyl [11]), chlororganischen Insektiziden, Carbaryl und Warfarin nachgewiesen. Da die Adsorption sowohl auf physikalischen als auch chemischen Reaktionen wie Komplexbildung und Ionenaustausch beruht, ist sie intensiver als bei rein physikalischen Adsorbentien wie Medizinischer Kohle.

Fungizide Wirkung Die fungizide Wirkung von WH 67 konnte u. a. in Versuchen an Karpfeneiern gezeigt werden, bei denen der Wasserschimmel (Saprolegnia) hohe Verluste verursacht. Die Ergebnisse waren ähnlich gut wie mit dem ökotoxikologisch bedenklichen und Rückstände bildenden Malachitgrünoxalat.

Bei Säugetieren und beim Menschen konnte WH 67 den Befall des Darms mit Candida albicans deutlich zurückdrängen.

Antibakterielle und viruzide Wirkung WH 67 S beeinflusst katalytisch den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel von Bakterien und hemmt deren Folsäuresynthese. In verschiedenen Testsystemen hemmte es Vermehrung mehrerer Spezies (E. coli, Salmonella typhi, S. choleraesuis, Staph. aureus SG 511 u. a.) signifikant. Zudem hemmt WH 67 S das Herpes-simplex-Virus Typ 1, Adenovirus 2, Rota-Virus und ECHO-Viren [11].

In vitro sind die viruziden Effekte deutlicher ausgeprägt als die antibakteriellen, doch in vivo verstärkt die Immuninduktion im Wirtsorganismus die antibakteriellen Effekte.

Besonders günstig beeinflussen Huminsäuren den Verlauf von Herpes-simplex-Virus-Infektionen.

Antiphlogistische und paramunologische Wirkung WH 67 wirkt nach dermalen, oraler oder auch subkutaner Applikation antiphlogistisch. Experimentell nachgewiesen wurde die antiphlogistische Wirksamkeit im Hühnerei-Embryonen-Test und im Rattenpfotenödemtest, wo zudem die Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung belegt wurde (Abb. 6).

WH 67 stimuliert über die Peyerschen Plaques (lymphatische Aggregate des Dünndarms) das Immunsystem, sodass die Phagozytoseaktivität signifikant zunimmt.

Verdauungsfördernde Wirkung Unter dem Einfluss von WH 67 verweilt der Nahrungsbrei länger im Verdauungstrakt, ohne dass es zur Obstipation kommt. Die Resorption der Nahrung wird verbessert.

Indem der Anteil unverdauter Nahrung sinkt, wird Fäulnis- und Gärungsprozessen im Darm vorgebeugt. Die Bildung von Gasen im Darm verringert sich, wodurch penetranten Blähungsbeschwerden die Basis entzogen wird.

Toxizität Die akute Toxizität von WH 67 bei oraler Applikation ist praktisch nicht zu ermitteln. Die orale LD50 an der Ratte liegt über 11.500 mg/kg Körpermasse. Auch bei oraler Dauerapplikation sind keinerlei Nebenwirkungen, Allergien oder Resistenzen festzustellen. WH 67 ist weder teratogen noch mutagen. Infolge der geringen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt bildet WH 67 auch keine Rückstände im Organismus.

Damit sind diese Huminsäuren bei oraler Anwendung als nicht toxisch einzustufen.

Wechselwirkungen Wechselwirkungen oral applizierter Huminsäuren mit Arzneistoffen sind aufgrund der Adsorption möglich. Deshalb müssen Huminsäurepräparate immer solitär oder zeitlich versetzt zu anderen Präparaten angewendet werden.

Medizinische Anwendung von Huminsäuren Höhermolekulare Huminsäuren werden kaum resorbiert, sondern durch den Darm ausgeschieden. Indem sie Schadstoffe binden, entfernen sie diese aus dem Darm, sodass sie nicht in die Blutbahn übertreten.

Für die innerliche Anwendung am Menschen eignen sich besonders die aus Braunkohle gewonnenen Huminsäuren [12, 13]. Aus Torf oder anderen pflanzlichen Abbauprodukten gewonnene Präparate sollten lediglich äußerlich, z. B. als Wickel und für Bäder, angewendet werden.

Die orale Gabe von Huminsäuren hat sich bei Verdauungsstörungen bewährt:

- Sie stellen den Darm ruhig, sodass der Nahrungsbrei länger in ihm verbleibt und besser resorbiert wird. Die Stuhlgangfrequenz bei einer Colitis oder Diarrhö nimmt ab, und die Darmschleimhaut regeneriert sich schneller.
- Sie binden Viren und Bakterien sowie deren Toxine, die mit ihnen ausgeschieden werden. Infektionen verlaufen dadurch weniger aggressiv.
- Sie stimulieren das Immunsystem.

Zwar ist die orale Anwendung von Huminsäuren am Menschen noch relativ selten. Sie hat sich jedoch bei entzündlichen Darmerkrankungen als effektiv erwiesen, ohne dass Nebenwirkungen auftreten – auch nicht bei Applikation über mehrere Wochen.