

FACHINFORMATION

SPERMIDIN

1. EINLEITUNG

Polyamine sind in allen lebenden Organismen vorhanden. Diese Moleküle umfassen Putrescin (Diamin), Spermidin (Triamin) und Spermin (Tetraamin) (1). Der erste und geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Biosynthese von Polyaminen ist die Bildung von Putrescin aus dem Vorläufer Ornithin durch das Enzym Ornithin-Decarboxylase. Dann wird Spermidin aus Putrescin unter Verwendung einer Aminopropylgruppe aus decarboxyliertem S-Adenosyl-L-methionin (SAM) synthetisiert. Diese Reaktion wird durch die Spermidinsynthase katalysiert. Darüber hinaus wird Spermin aus der Reaktion von Spermidin mit SAM in Gegenwart des Enzyms Sperminsynthase synthetisiert (Abbildung 1).

Diese Reaktionen sind miteinander vertauschbar. Somit kann Spermidin auch durch oxidativen Abbau von Spermin synthetisiert werden.

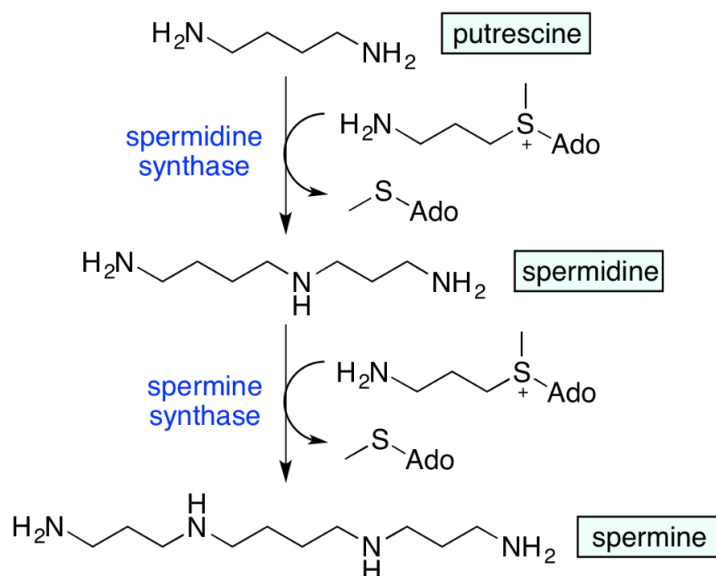


Abbildung 1. Biosynthese von Spermidin und Spermin aus Putrescin. Ado = 5'-Adenosyl (Aus Wikipedia)

Diese Übersicht konzentriert sich auf Spermidin, welches auch als N-(3-Aminopropyl)butan-1,4-diamin bekannt ist. Es ist eine niedermolekulare organische Base (C₇H₁₉N₃, MW 145 g/mol, CAS 124-20-9). Bei Raumtemperatur (22-25°C) ist Spermidin ein weißes Pulver. Unter physiologischen Bedingungen ist das Spermidinmolekül ein polyvalentes Kation.

Aufgrund seiner kationischen Natur kann Spermidin durch elektrostatische Bindung mit Nukleinsäuren, Proteinen, ATP und anderen Polyanionen interagieren. Weiterhin ist es an mehreren Prozessen beteiligt, wie der Aufrechterhaltung der genomischen DNA-Homöostase, der Gentranskriptions- und Translations-Regulation sowie der Regulation der Zellproliferation und der **Aufrechterhaltung des Zellüberlebens** (2).

Spermidin ist in bestimmten Lebensmitteln wie Reiskleie, Sojabohnen, gereiftem Käse, Pilzen und Brokkoli sowie in *Spirulina platensis* und der Muttermilch reichlich vorhanden (3). Spermidin ist das Polyamin, das ohne Darmstoffwechsel am leichtesten aus dem menschlichen Darm resorbiert wird (40–80%), während Putrescin fast vollständig metabolisiert wird.

Die Polyaminkonzentrationen in Säugetieren werden durch ihre Nährstoffversorgung, Synthese durch die Darmmikrobiota, Aufnahme, zelluläre Biosynthese, Katabolismus und Urinausscheidung bestimmt (Abbildung 2). Spermidin wird von unserem Organismus in der Jugend in ausreichenden Mengen synthetisiert, jedoch nicht im Alter. Man kann also argumentieren, dass sich Spermidin mit zunehmendem Alter zum Vitamin entwickelt und daher aus externen Quellen ergänzt werden muss (4). Niedrige Spermidinkonzentrationen können zumindest teilweise auf eine Abnahme der Biosyntheseaktivitäten von Polyamin produzierenden Enzymen zurückzuführen sein (5, 6).

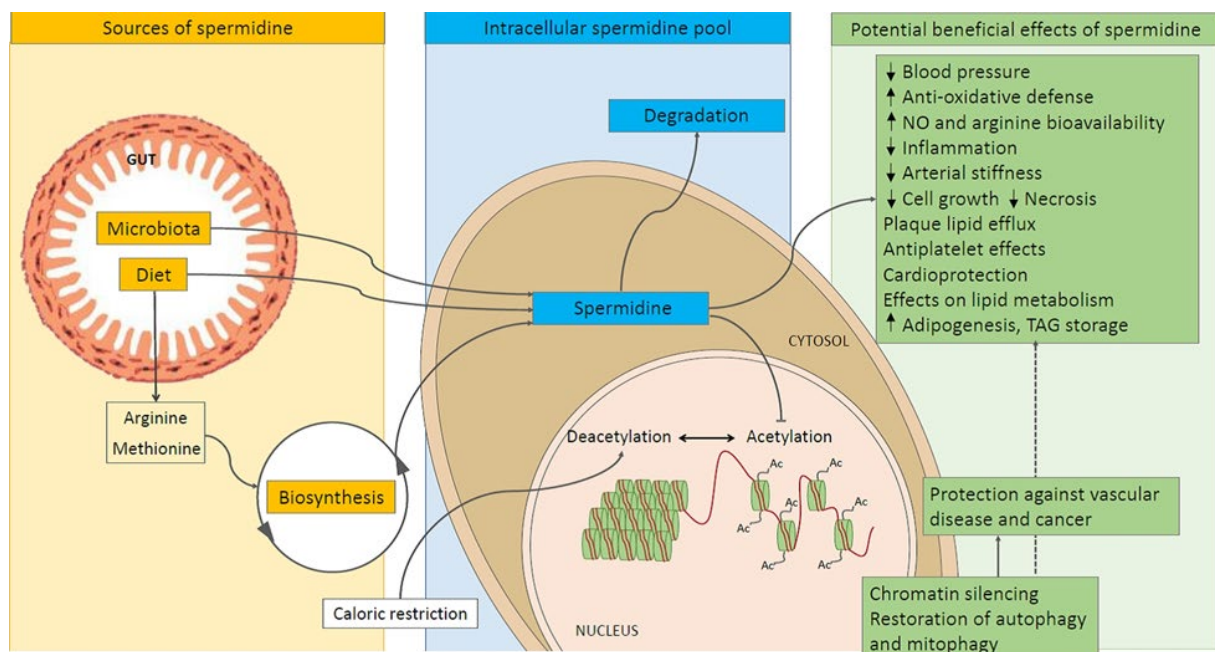


Abbildung 2. Quellen für Spermidin, Spermidinstoffwechsel und vorteilhafte Wirkungen von Spermidin beim Menschen. Die Spermidin-Homöostase unterliegt einer Regulierung, die die Aufnahme über die Nahrung, die Darmsynthese durch die Darmmikrobiota, die endogene Biosynthese, den Abbau und aktive Transportersysteme zwischen den Kompartimenten umfasst. Spermidin führt zu einer Histonhypoacetylierung mit Chromatin-Stummschaltung durch Hemmung der Histonacetyltransferasen. Es wurde gezeigt, dass Spermidin den Lipidstoffwechsel beeinflusst, schädliche Entzündungsprozesse unterdrückt, den Blutdruck senkt, Herzschutz bietet und thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen ausübt. Ac, Acetyl; NO, Stickoxid; TAG, Triacylglycerin (Aus Kiechl et al. 2018 (7)).

Spermidin erhöht die Resistenz der Zellen gegen Stressbedingungen, **beseitigt durch Mitophagie dysfunktionelle Mitochondrien**, reduziert Entzündungen und stellt die Bioverfügbarkeit von Stickoxid (NO) wieder her (8). Einige Berichte deuteten auf eine blutplättchenhemmende Wirkung von Spermidin bei Kaninchen hin (9). Spermidin spielt auch eine Rolle bei der antioxidativen Abwehr in menschlichen Endothelzellen und im Lipidstoffwechsel, einschließlich des Lipidausflusses aus fortgeschrittenen arteriosklerotischen Plaques bei Mäusen (10). Eine Studie fand eine blutdrucksenkende und kardioprotektive Wirkung von Spermidin bei Mäusen und Ratten, die möglicherweise durch eine verbesserte globale Bioverfügbarkeit von Arginin und eine **verbesserte Herzzellen-Autophagie und Mitophagie** vermittelt wird (11).

Arginin ist als einzige Quelle für die Biosynthese des Vasodilatators NO bekannt. Eisenberg et al. 2017 (12) schlugen vor, dass Spermidin die sich überschneidenden zellulären Wege des Arginin- und Polyamin-Metabolismus reguliert. Infolge dieser Manipulation kann Arginin für die NO-Produktion anstatt für die Polyaminbiosynthese verwendet werden.

2. POLYAMINE UND MITOCHONDRIEN

Zelluläre Polyaminkonzentrationen sind stark reguliert. Eine hohe intrazelluläre Akkumulation von Polyaminen kann in verschiedenen Zelltypen Apoptose induzieren, was eine enge Beziehung zwischen Mitochondrien und Polyaminen aufzeigt.

Mitochondrien haben keinen Polyamin-Biosyntheseweg, dennoch wurden erhebliche Mengen an Spermin und Spermidin in der mitochondrialen Matrix nachgewiesen und ein spezifischer mitochondrialer Polyamintransporter beschrieben.

Die natürlichen Polyamine Spermin, Spermidin und Putrescin interagieren mit Mitochondrienmembranen an zwei spezifischen Bindungsstellen, die unterschiedliche Affinität und Bindungskapazität aufweisen. In der mitochondrialen Matrix angesammeltes Spermidin kann durch einen elektroneutralen Mechanismus austreten. Dieser Prozess fördert den bidirektionalen Transport von Polyaminen in und aus den Mitochondrien, angetrieben durch das elektrische Potential bzw. den pH-Gradienten (1, 13).

Polyamine werden durch cytosolische und mitochondriale Aminoxygenasen unter Bildung von Wasserstoffperoxid und Aldehyden oxidiert, die an der Induktion und Amplifikation der **mitochondrialen Permeabilitätstransition (MPT)** beteiligt sind. Die MPT ist durch die Öffnung eines Kanals, der Übergangspore, gekennzeichnet. Dieser Kanal ermöglicht einen unspezifischen bidirektionalen Verkehr von gelösten Stoffen durch die innere Membran, was zu einer Schwellung der Organelle und zur Freisetzung von Cytochrom C und apoptose-induzierenden Faktoren führt. Diese

Proteine aktivieren wiederum die Caspase-Kaskade, die den apoptotischen Weg auslöst. In Abhängigkeit von ihren cytosolischen Konzentrationen, Stoffwechselbedingungen und dem Zelltyp wirken Polyamine als fördernde, modulierende oder schützende Mittel bei der **mitochondrial vermittelten Apoptose**. Während die MPT und das Verbleiben von Cytochrom C die Schutzwirkung von Polyaminen gegen die Apoptose widerspiegeln, kann die apoptosefördernde Wirkung durch die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies erklärt werden, die den entgegengesetzten Effekt auf die Freisetzung von MPT und Cytochrom C induzieren (13). Die Möglichkeit der Verwendung von gereinigter Rinderserum-Aminooxidase in Gegenwart von exogenen oder endogenen Polyaminen wurde zur Induktion der Zytotoxizität in mehreren menschlichen Tumorzelllinien *in vitro* oder in Tumoren *in vivo* beschrieben (14).

3. SPERMIDIN UND AUTOPHAGIE

Spermidin zeigt pleiotrope Wirkungen, die kardioprotektive und antikrebs-Effekte sowie die entzündungshemmende, blutplättchenaggregationshemmende, Anti-Aging- und antioxidative Eigenschaften umfassen. Spermidin verbessert auch die **mitochondriale Stoffwechselfunktion und Atmung**.

Viele Wirkungen von Spermidin hängen mit der Fähigkeit dieses Polyamins zusammen, eine **zytoprotektive Autophagie** zu induzieren. Durch kontrollierte Sequestrierung von zytoplasmatischem Material in Autophagosomen, die von einer Doppelmembran umschlossen sind, lenkt die Autophagie Makromoleküle (einschließlich Proteine, Lipide und Nukleinsäuren) oder ganze Organellen zum lysosomalen Abbau. Dieser Prozess entgiftet und recycelt potenziell schädliches Material, das sich während Entzündungen und Alterung ansammelt (6). Altersbedingte Degenerationsprozesse und neurodegenerative Erkrankungen sowie Leber-, Herz- und Muskel-Erkrankungen sind nur einige der pathologischen Zustände, **bei denen die deregulierte Autophagie zu den pathophysiologischen Defekten** beiträgt, was die Relevanz des **Autophagie-Lysosomensystems** für die Homöostase von Organen und Gewebe bestätigt (15). Die systemische oder gewebespezifische Deletion autophagiebezogener Gene in verschiedenen Organismen, einschließlich Mäusen, kann zu schwerwiegenden Missbildungen und sogar zum Tod führen. Dies unterstützt die Hypothese, dass **Autophagie ein wesentlicher Prozess ist, der zur Gesundheit und zum allgemeinen Wohlbefinden beiträgt** (16).

Spermidin induziert die Autophagie durch die **Hemmung** mehrerer Acetyltransferasen, einschließlich EP300 (17). Spermidin hemmt auch die Histonacetyltransferaseaktivität und führt zu einer globalen Hypoacetylierung von Histon H3 an allen Acetylierungsstellen am Aminoterminus des Histons. Zusätzlich wird durch Induktion der autophagierelevanten Gentranskription eine anhaltende autophagische Kontrolle durch Spermidin vermittelt. Die **Wirksamkeit von Spermidin** wurde als gleichwertig

mit der von **Rapamycin**, einem von der FDA zugelassenen Immunsuppressivum mit schützenden und autophagiestimulierenden Eigenschaften, dargestellt (4, 18).

Es wurden jedoch zusätzliche, Autophagie-unabhängige Mechanismen vorgeschlagen, um die vorteilhaften Wirkungen von Spermidin zu erklären. Diese Mechanismen umfassen eine direkte antioxidative Wirkung sowie Effekte auf die Bioverfügbarkeit von Arginin und die NO-Produktion, wie vorher erwähnt.

4. PRÄKLINISCHE STUDIEN

In mehreren Tiermodellen konnte eine verlängerte Lebensdauer und verbesserte Gesundheit durch eine Nahrungsergänzung mit Spermidin erreicht werden. Im Versuch konnten die Tiere vor einer Reihe von alterbedingten Pathologien geschützt werden (Abbildung 3). Spermidin konnte den schädlichen Folgen des Alterns vorbeugen (19) und die Überlebensrate steigern (7).

Es wurde gezeigt, dass die Polyaminproduktion eine leicht entzündliche Erkrankung im Dickdarm unterdrückt, die Darmbarrierefunktion wiederherstellt und vor altersabhängigen Gedächtnisstörungen bei Mäusen schützt (20).

Die orale Verabreichung von Spermidin schützte Fliegen auch vor altersbedingter Gedächtnisstörung (21). Spermidin übt eine schützende Wirkung gegen den neuronalen oxidativen Stress, die Entzündung und die lokale Ischämie bei Fruchtfliegen aus, indem es die Histon-Acetyltransferase-Aktivität hemmt. Durch dieses Enzym wird die Histon-3-Acetylierung verringert und spezifische Genexpression reguliert (19). In Anbetracht dieser Ergebnisse wird eine Spermidin-Supplementierung vorgeschlagen, um einen neuen Weg zur Verhinderung von Gedächtnisverlust bei älteren Personen mit Demenzneigung zu eröffnen.

Eine signifikante Verbesserung in der mit Herzalterung verbundenen Schlüsselmerkmale, einschließlich linksventrikulärer (LV) Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion und erhöhter LV-Steifheit wurde in mit Spermidin gefütterten Mäusen gezeigt. Insbesondere war dieser Effekt unabhängig von der Auswirkung auf Blutdruck, Lipidprofil, Insulinsensitivität und Körperzusammensetzung, was darauf hindeutet, dass Spermidin das Herz direkt beeinflusst (22). Spermidin induziert Autophagie und Mitophagie im Herzen. Für die kardioprotektive Wirkung von Spermidin ist die Autophagie erforderlich. Dies unterstützt den starken Zusammenhang zwischen Autophagie und Herzalterung und weist darauf hin, dass die Wiederherstellung oder Potenzierung der Autophagie durch Spermidin ein wirksamer Weg zur Bekämpfung von alterbedingten Pathologien sein könnte (23). Die Ergänzung von Spermidin **kehrt die altersbedingte Versteifung großer elastischer Arterien** um, ein Zustand, der die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herzerkrankungen signifikant verbessern kann (16). Die Supplementierung mit

Spermidin verzögerte auch die Entwicklung einer **hypertensiven Herzerkrankung** und schützte sie vor **bluthochdruck-assoziierten Nierenschäden** (7, 11).

Zusätzlich kann die Muskelpathologie von Mäusen mit Kollagen-VI-Mangel verbessert werden, indem die Autophagie durch Spermidin-Supplementierung reaktiviert wird (25). Die Fähigkeit zur Reaktivierung der Autophagie in Muskeln mit Kollagen-VI-Mangel in Verbindung mit ihrer geringen Toxizität weist auf Spermidin als Nahrungsergänzungsmittel mit potenziellen Vorteilen für die **Behandlung dieser Muskelerkrankungen** hin.

Spermidin kann auch eine **Leberfibrose** und hepatozelluläres Karzinom (HCC) verhindern, indem es die Mikrotubuli assoziierte Protein 1S (MAP1S) -vermittelte Autophagie aktiviert. MAP1S ist eines der Proteine, deren Acetylierung bei Exposition gegenüber Spermidin signifikant erhöht war. Alle Vorteile von Spermidin bei Leberfibrose und HCC hängen vom Vorhandensein von MAP1S ab und zeigen sich bei Mäusen mit MAP1S-Mangel nicht (26).

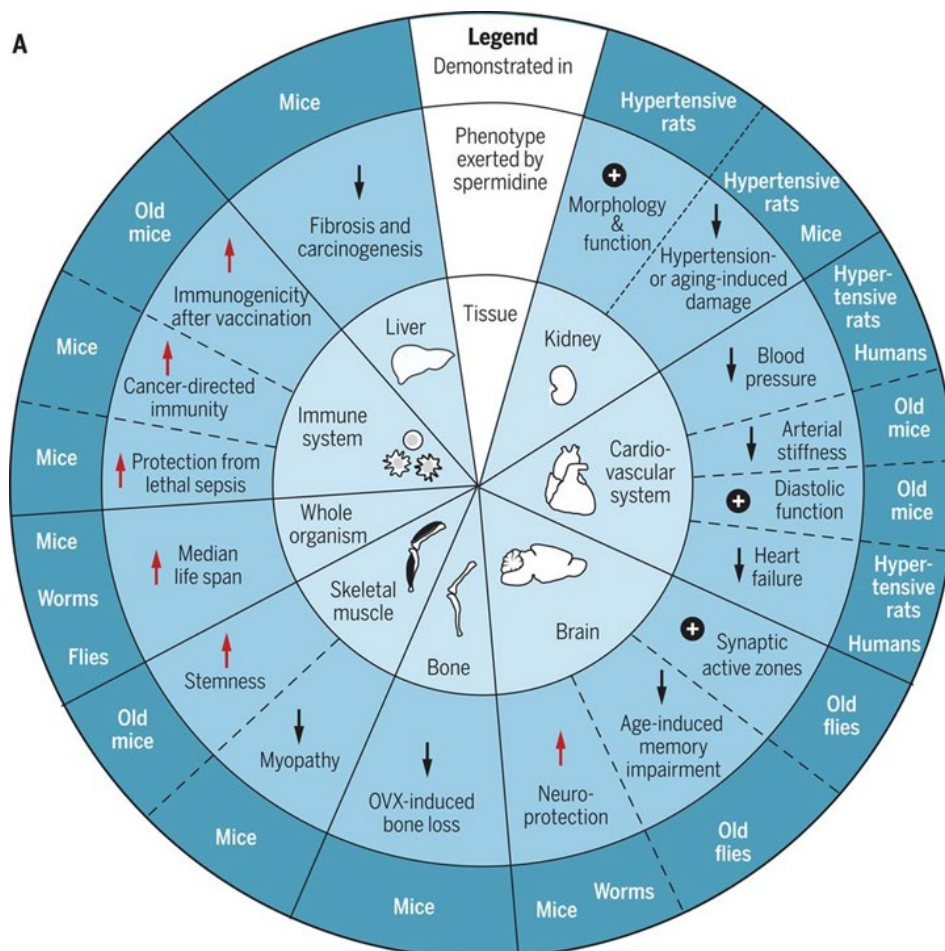


Abbildung 3. Spermidin-vermittelte gesundheitliche Auswirkungen. Zusammenfassung der Wirkungen, die durch ergänztes Spermidin in verschiedenen Organsystemen hervorgerufen werden. Pluszeichen zeigen „verbessert“ an (aus Madeo et al. 2018 (6)).

Eine von der Charité in Berlin durchgeführte Studie untersuchte die Wirksamkeit klinisch zugelassener und gut verträglicher autophagieinduzierender Verbindungen zur **Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen** (27). Ihre Ergebnisse zeigen, dass Spermidin (spd) und Spermin (spm) die Infektion von Vero FM-Zellen (einer Affennierenzelllinie) mit SARS-CoV-2 reduzieren, im Gegensatz zu Difluormethylornithin (DFMO), einem Inhibitor des Biosyntheseenzym Ornithin-Decarboxylase, der die Induktion der Autophagie unterdrückt (Abbildung 4, obere Grafik). Diese Studie untersuchte auch die Möglichkeit, die SARS-CoV-2-Infektion durch prophylaktische Behandlung mit Spermidin (**100 µM**) und zwei anderen autophagiestimulierenden Verbindungen, MK-2206 (1 µM) und Niclosamid (10 µM), zu verringern. MK-2206 und Niclosamid sind Verbindungen, die gut verträglich sind und von der FDA zugelassen wurden. Nach 24 Stunden Vorinkubation mit Spermidin, MK-2206 oder Niclosamid wurden die Zellen mit SARS-CoV-2 infiziert und das Viruswachstum überwacht. Abbildung 4 (unteres Diagramm) zeigt, dass das SARS-CoV-2-Wachstum durch die Vorbehandlung mit den autophagiestimulierenden Verbindungen verringert war, was darauf hindeutet, dass alle diese Verbindungen **langanhaltende antivirale Wirkungen** zeigen.

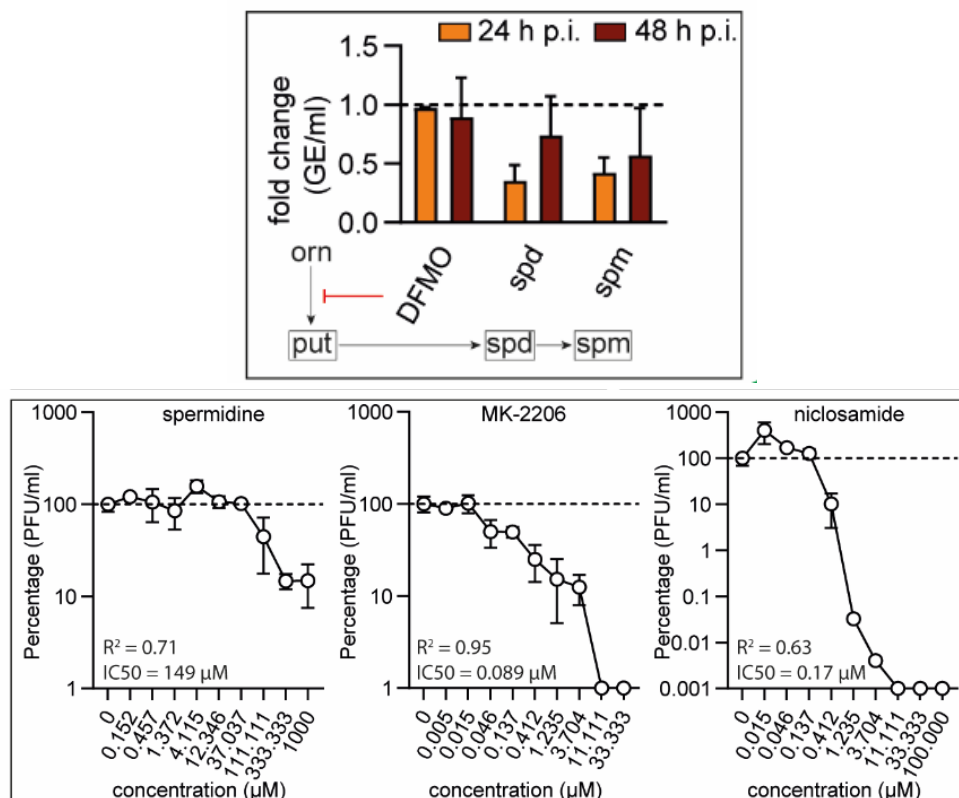


Abbildung 4. Einfluss von autophagiestimulierenden Verbindungen in SARS-CoV-2-Wachstumstests. Oberes Diagramm: VeroFM-Zellen wurden mit SARS-CoV-2 infiziert und dann mit Difluormethylornithin (DFMO, 500 µM), spd (Spermidin, 100 µM) oder spm (Spermin, 100 µM) behandelt. SARS-CoV-2-Genomäquivalente (GE) pro ml wurden durch Real Time-PCR, 24 und 48 Stunden nach der Infektion bestimmt. Die Daten sind als „Fold Change“ dargestellt. Unteres Diagramm: Konzentrationsabhängige Hemmung des SARS-CoV-2-Wachstums durch autophagiestimulierende Verbindungen. VeroFM-Zellen wurden 24 Stunden nach Vorbehandlung mit verschiedenen Konzentrationen von Spermidin, MK-2206 oder Niclosamid mit SARS-CoV-2 infiziert. SARS-CoV-2-Plaquetbildungseinheiten (PFU) wurden nach 24 h (Spermidin, MK-2206) und 48 h (Niclosamid) p.i. durch Plaque-Assay untersucht. Die Daten werden als Viruswachstum in Prozent angegeben (Aus Gassen et al. 2020 (27)).

Für die klinische Anwendung sollte die mittlere inhibitorische Konzentration (IC_{50}) der Verbindungen in einem nicht toxischen Bereich liegen. Außerdem sollten sie einen angemessenen Plasmaspiegel erreichen. **Die IC_{50} war 149 μM für Spermidin**, 0,09 μM für MK-2206 und 0,17 μM für Niclosamid, basierend auf plaquebildenden infektiösen Einheiten. Die **maximale Hemmung der Virusinfektion** bei nichttoxischen Konzentrationen wurde bei **333,3 μM für Spermidin** (85%), bei 3,7 μM für MK-2206 (88%) und bei 1,24 μM für Niclosamid (>99%) festgestellt.

5. PHARMAKOKINETIK VON SPERMIDIN

Pharmakokinetische Daten für Spermidin und andere Polyamine beim Menschen sind sehr selten. Darüber hinaus wurden ihre Referenzwerte und Intervalle bisher nicht festgelegt.

Die Kinetik der Polyaminsynthese und des Polyaminabbaus wurde an Mausfibroblasten untersucht, die in Suspensionskultur wachsen. Der Ansatz bestand darin, Zellen mit radioaktiven Polyaminen vorab zu markieren und die Rate des Verlusts an Radioaktivität und die Rate der Abnahme der spezifischen Aktivität dieser Verbindungen in Zellen zu beobachten. Die Halbwertszeiten der spezifischen Aktivitäten von **Spermin**, Spermidin und Putrescin betragen **24**, 15 und 1,5 Stunden (28).

Es gibt auch Hinweise auf einen langsamen Umsatz von Spermidin in tierischen Geweben. Somit beträgt die Halbwertszeit von Spermidin bei der Regeneration der Leber bei Mäusen etwa 4 Tage (29) während es zwischen 16 und 19 Tagen im Rattenhirn sind (30). *In vivo* wurde die Spermidinhalbwertszeit in roten Blutkörperchen (RBC) auf 2,5 bis 3,0 h bestimmt (31).

Die orale akute Toxizität von Spermidin wurde bei Wistar-Ratten zu **600 mg/kg** Körpergewicht bestimmt, wobei der Spiegel für nicht beobachtete Nebenwirkungen (NOAEL) **83 mg/kg** Körpergewicht betrug (32).

6. SPERMIDIN SPIEGEL

Die Messung von Spermidin in humanbiologischen Proben wurde durch verschiedene Analysemethoden beschrieben, darunter HPLC und GC-MS und LC-MS/MS (33, 34). Spermidin wurde in erhöhten Konzentrationen im Blutkreislauf und im Urin bei einer Vielzahl von Krankheiten, einschließlich Krebs und Psoriasis, gefunden. Bei gesunden Menschen wurde eine **plasmatische Spermidinkonzentration** von **220 nM** und bei Krebspatienten von 200-800 nM festgestellt (33). Ein Großteil des Spermidins wird im Urin ausgeschieden (32). Daher wurde festgestellt, dass die mittleren Spermidinkonzentrationen im Urin ebenfalls im nM-Bereich liegen, z.B. **130 nM** bei gesunden Probanden, 186 nM bei Diabetikern und 680 nM bei Patienten mit schweren

Komplikationen (34). Die Spermidinkonzentration scheint in RBC (5-8 μM) (35) zehnmal höher zu sein als im Plasma, was auf eine Akkumulation von Spermidin in menschlichen Erythrozyten hindeutet.

Eine frühere Studie berichtete über die Spermidinkonzentration im Blut bei gesunden Menschen beider Geschlechter im Alter zwischen 31 und 106 Jahren. In Gruppe 1 (Altersgruppe **31-56** Jahre) betrug die mittlere Spermidin-Konzentration **63 pmol/mg** in Vollblutproteinen. In Gruppe 2 (Altersbereich **60-80** Jahre) war die Spermidinkonzentration **23 pmol/mg** Protein und damit ungefähr dreimal niedriger als in Gruppe 1. In Gruppe 3 (Altersbereich **90-106** Jahre) war die Spermidinkonzentration mit ungefähr **70 pmol/mg** Protein sogar höher als in Gruppe 1 (36). Daher sind erhöhte Konzentrationen von Spermidin mit der **Langlebigkeit** bei gesunden Neunzigjährigen und Hundertjährigen verbunden (36). Die alleinige Messung von Spermidin und Spermin in Blut- oder Gewebeproben wird jedoch wahrscheinlich nicht als Biomarker für die allgemeine Gesundheit oder bestimmte Krankheiten ausreichen (6).

7. KLINISCHE STUDIEN

Bisher wurde Spermidin in wenigen klinischen Studien getestet.

Spermidin und Gedächtnis

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-II-Pilotstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03378843) wurden die Auswirkungen einer dreimonatigen Spermidin-Supplementierung auf die kognitive Leistung bei kognitiv intakten älteren Personen mit subjektiver kognitiver Erkrankung (SCD) untersucht (n=30). SCD ist eine unspezifische Erkrankung, zu der sowohl Personen gehören, die an Demenz erkranken, als auch Personen, die über viele Jahre kognitiv stabil bleiben. Die Spermidin-Supplementation bestand aus 750 mg spermidinreichem Pflanzenextrakt (mit einer täglichen Spermidin-Dosis von **1,2 mg**) und 510 mg Cellulose, verteilt in drei Kapseln der TLL The Longevity Labs GmbH (Graz, Österreich). Kapseln in der Placebogruppe enthielten insgesamt 750 mg Kartoffelstärke und 510 mg Cellulose. Diese Phase-II-Studie zeigt, dass Spermidin die Gedächtnisleistung älterer Menschen schützen kann, vermutlich durch die Regulierung einiger neuronaler Mechanismen, die dem altersbedingten Gedächtnisverlust zugrunde liegen (37).

Spermidin und Lebensdauer

Eine andere epidemiologische Studie hat einen positiven Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Spermidin über die Nahrung und der Gesundheit und Lebensdauer des Menschen gezeigt (7). Über einen Zeitraum von 15 Jahren wurden insgesamt 829 Teilnehmer im Alter von 45 bis 84 Jahren beobachtet, von denen 341 verstorben sind.

Die Spermidinaufnahme jedes Teilnehmers wurde alle 5 Jahre anhand von Fragebögen zur Häufigkeit von verzehrten Nahrungsmitteln berechnet. Personen mit einer hohen Gesamtaufnahme von Spermidin über die Nahrung zeigten eine verringerte Inzidenz von Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was mit einer insgesamt verbesserten Überlebensrate korrelierte.

Diese Studie zeigte auch einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Menge des über die Nahrung aufgenommenen Spermidins und der Gesamtmortalität in der Gesellschaft (Tabelle I). Bei 13.019 Personenjahren wurden 341 Todesfälle registriert: 137 aufgrund von Gefäßerkrankungen, 94 aufgrund von Krebs und 110 aufgrund anderer Ursachen. Die Anzahl der Todesfälle (171, 103 und 67) und die Inzidenzraten der Todesfälle (40,5; 23,7 und 15,1 pro 1000 Personenjahre) nahmen in den drei Gruppen mit zunehmender Spermidinaufnahme signifikant ab.

Tabelle I. Gesamtmortalität nach Spermidinaufnahme über die Nahrung. Daten von Kiechl et al. 2018 (7)

Spermidinaufnahme	geringe	mittlere	hohe
Personenjahre, <i>n</i>	4227	4353	4439
Tod, <i>n</i>	171	103	67
Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre	40,5	23,7	15,1

Spermidin und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Eisenberg et al. 2017 (12) berichteten, dass beim Menschen ein hoher Gehalt an Spermidin in der Nahrung, wie anhand von Fragebögen zu Nahrungsmitteln festgestellt wurde, mit einem verringerten Blutdruck und einer geringeren Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen korrelierte. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Spermidin über die Nahrung in westlichen Ländern zwischen **7,9 mg** (54 μmol) und **12,6 mg** (87 μmol) liegt (38). Selbst wenn diese Spermidinmengen aus der Nahrung vollständig absorbiert würden, wären die Spermidinkonzentrationen, die in Blut und Gewebe aufträten, **nicht hoch genug**, um die berichteten Wirkungen auszuüben. Eisenberg et al. 2017 (12) nahmen an, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Polyaminen vermutlich auf eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von L-Arginin zurückzuführen ist, es wurden jedoch keine Daten zur NO-Synthese aus L-Arginin gezeigt. Tsikas et al., 2017 (32) berichteten, dass diätetisches Spermidin und höchstwahrscheinlich andere diätetische Polyamine nicht wesentlich zum globalen Bioverfügbarkeitsverhältnis von Arginin beitragen können, insbesondere im Hinblick auf die etwa 1000-mal höhere Aufnahme von L-Arginin mit der Nahrung.

Eine Einschränkung beider epidemiologischer Studien besteht darin, dass keine Laboruntersuchungen der Spermidinkonzentrationen vorliegen. Es wird wichtig sein, ähnliche Beobachtungsstudien durchzuführen und gleichzeitig die Plasma-Spermidinspiegel jedes einzelnen Patienten mit den Ernährungsgewohnheiten (und anderen Lebensstilfaktoren) zu korrelieren. Es wäre besonders interessant, diese Messungen mit der Quantifizierung des autophagischen Flusses und der Proteinacetylierungsniveaus zu korrelieren, die in mononukleären Zellen des peripheren Blutes bestimmt werden können, um eine epidemiologische Triangulation zwischen Spermidin, Autophagie und Gesundheit herzustellen.

Es ist auch wichtig, in klinischen Studien die additiven oder synergistischen Wirkungen von Spermidin aus der Nahrung als Adjuvans in den aktuellen Standardmanagementstrategien gegen kardiovaskuläre oder neurodegenerative Erkrankungen zu testen, um zu bestätigen, ob die Ergänzung von Spermidin zusammen mit herkömmlichen Arzneimitteln zur Verringerung der Anzahl bzw. der Dosis der kombinierten Medikamente beitragen kann um damit ihre potenziellen nachteiligen Auswirkungen zu lindern.

8. KONTRAINDIKATIONEN VON SPERMIDIN

Basierend auf präklinischen Ergebnissen müssen mögliche Kontraindikationen für die Verabreichung von Spermidin, wie fortgeschrittener Krebs und Nierenversagen, definiert werden. Darüber hinaus spricht die Assoziation von erhöhtem Spermidin mit verschiedenen menschlichen Pathologien nicht unbedingt für seine kausale Beteiligung. Einerseits könnte eine erhöhte Biosynthese von Spermidin eine homöostatische Reaktion auf Stress sein, die aktiviert wird, um übermäßige Schäden zu verhindern (z. B. durch Induktion einer Autophagie) (6).

Die systemischen Konzentrationen von Polyaminen und ihren Metaboliten werden durch renale Elimination kontrolliert. So steigt Acrolein, ein toxisches Produkt des Spermidin- und des Sperminkatabolismus, das durch die Serumaminoxidase gebildet wird, im Plasma von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz an. Daher sollte die Nahrungsergänzung mit Spermidin bei solchen Patienten sorgfältig auf mögliche Nebenwirkungen überprüft werden.

9. MSE PRODUKTE MIT SPERMIDIN

Das Cyanobakterium ***Spirulina platensis***, das normalerweise keinen Stickstoff bindet, enthält Spermidin als Hauptpolyamin (39). ***Spirulina platensis* ist eines der vollwertigsten Lebensmittel.** Es wird sogar von Astronauten gezüchtet und konsumiert und auch das „grüne Gold der Azteken“ genannt. Im Produktportfolio der **mse Pharmazeutika GmbH** gibt es vier Produkte, die *Spirulina platensis* enthalten. Diese beinhalten **Zink^{II} mse**, **Selen mse**, **Mangan^{II} mse** und **Chrom^{III} mse**, wo diese

wichtigen Spurenelemente an *Spirulina* gebunden sind. Spermidin ist in **Zink^{II} mse** besonders konzentriert (Tabelle II). Durch die Einnahme der empfohlenen Tagesdosis an Zink^{II} mse wird das Doppelte der in der klinischen Studie verwendeten Menge an Spermidin konsumiert.

Zusätzlich sind Weizenkeime eine der bekanntesten Spermidin-Nahrungsquellen. Diese enthalten bis zu 243 mg Spermidin pro kg Trockengewicht. Daher ist ein anderes mse-Produkt, **EvolEnz[®]**, eine wichtige Quelle für Spermidin. **EvolEnz[®]** ist ein Konzentrat aus Soja-, Weizen- und Maiskeimlingen, das antioxidative Schutzenzyme sowie Selen und Vitamin B12 enthält.

Tabelle II zeigt die empfohlene Dosis sowie den Spermidingehalt in den fünf mse-Produkten.

Tabelle II. Empfohlene Tagesdosis und Spermidingehalt in mse-Produkten.

	Verzehrempfehlung (Tbl.)	mg Spermidin/ Tag	Packungsgröße	PZN
Chrom^{III} mse 50 µg	2 Tbl. zu den Mahlzeiten	0,72	120 Tbl.	03188820
			360 Tbl.	03188814
Mangan mse 1 mg	2 Tbl. zu den Mahlzeiten	0,56	120 Tbl.	09374038
Selen mse 50 µg	2 Tbl. zu den Mahlzeiten	0,54	120 Tbl.	03132972
			360 Tbl.	03132966
Zink^{II} mse 1,25 mg	2 x 3 Tbl. zu den Mahlzeiten	2,46	120 Tbl.	03132995
			360 Tbl.	03132989
EvolEnz[®] 786 mg	4 - 6 Tbl., 30 min vor oder 2 h nach einer Mahlzeit	0.42	90 Tbl.	07706884

10. ZUSAMMENFASSUNG

Spermidin ist ein natürliches Polyamin, das in allen lebenden Organismen vorkommt. Es wird von unserem Organismus in ausreichender Menge in der Jugend synthetisiert, jedoch nicht im Alter. Daher sollte Spermidin aus externen Quellen ergänzt werden. Es wurde berichtet, dass Spermidin unter anderem die Resistenz von Zellen gegen Stressbedingungen erhöht, **dysfunktionelle Mitochondrien beseitigt**, **Entzündungen reduziert** und die **Bioverfügbarkeit von Stickoxid (NO) wiederherstellt**.

Spermidin zeigt pleiotrope Wirkungen, einschließlich kardioprotektiver und Antikrebs-Effekte sowie antithrombozyten-, Antiaging- und antioxidative Eigenschaften. Es verbessert auch die Stoffwechselfunktion und die **Atmung in den Mitochondrien**.

Viele Wirkungen von Spermidin hängen von der Fähigkeit dieses Polyamins ab, **zytoprotektive Autophagie und Mitophagie** zu induzieren. Diese Prozesse entgiften und recyceln das potenziell schädliche Material, das sich in der Zelle ansammelt. Eine Studie der Charité Universität in Berlin zeigte, dass Spermidin die Infektion von Vero FM-Zellen mit SARS-CoV-2 reduziert und eine langanhaltende antivirale Wirkung zeigt, was mit seiner Fähigkeit, die Autophagie oder Mitophagie zu induzieren, verbunden war.

Altersbedingte Degenerationsprozesse und neurodegenerative Erkrankungen sowie Leber-, Herz- und Muskel-Erkrankungen sind nur einige der pathologischen Zustände, bei denen eine deregulierte Autophagie zu den pathophysiologischen Defekten beiträgt.

Bisher wurde Spermidin in wenigen klinischen Studien getestet. Eine dieser Studien zeigte, dass Spermidin die Gedächtnisleistung älterer Menschen aufrechterhalten kann, vermutlich durch die Regulierung einiger neuronaler Mechanismen, die dem altersbedingten Gedächtnisverlust zugrunde liegen. Andererseits hat eine epidemiologische Studie einen positiven Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Spermidin über die Nahrung und der menschlichen Gesundheit und Lebensdauer gezeigt. Darüber hinaus korrelierten hohe Spermidinspiegel in der Nahrung mit einem verringerten Blutdruck und einer geringeren Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Das Cyanobakterium ***Spirulina platensis***, das normalerweise keinen Stickstoff bindet, enthält Spermidin als Hauptpolyamin. ***Spirulina platensis* ist eines der vollwertigsten Lebensmittel**. Es gibt vier Produkte von mse Pharmazeutika GmbH, die *Spirulina platensis* enthalten: **Zink^{II} mse**, **Selen mse**, **Mangan^{II} mse** und **Chrom^{III} mse**. In diesen Produkten sind die Spurenelemente an *Spirulina platensis* gebunden.

EvolEnz[®] ist ebenfalls eine wichtige Quelle für Spermidin. Es ist ein Konzentrat aus Soja-, Weizen- und Maiskeimlingen, das antioxidative Schutzenzyme enthält.

Nur für medizinische Fachkreise
Ein Service der mse Pharmazeutika GmbH

Hinweis:

Die Texte dieser Fachinformation wurden mit Sorgfalt erstellt. Gleichwohl wird keine Haftung für die Richtigkeit und Vollständigkeit übernommen. Die Fachinformation ist keine abschließende Information und ersetzt nicht die medizinische Beratung.

11. REFERENCES

1. E. Agostinelli, Role of polyamines, their analogs and transglutaminases in biological and clinical perspectives. *Amino acids*. **42**, 397–409 (2012), doi:10.1007/s00726-011-1129-2.
2. A. C. Childs, D. J. Mehta, E. W. Gerner, Polyamine-dependent gene expression. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* **60**, 1394–1406 (2003), doi:10.1007/s00018-003-2332-4.
3. E. Larqué, M. Sabater-Molina, S. Zamora, Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. **23**, 87–95 (2007), doi:10.1016/j.nut.2006.09.006.
4. F. Madeo, M. A. Bauer, D. Carmona-Gutierrez, G. Kroemer, Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy*. **15**, 165–168 (2019), doi:10.1080/15548627.2018.1530929.
5. K. Nishimura, R. Shiina, K. Kashiwagi, K. Igarashi, Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *Journal of biochemistry*. **139**, 81–90 (2006), doi:10.1093/jb/mvj003.
6. F. Madeo, T. Eisenberg, F. Pietrocola, G. Kroemer, Spermidine in health and disease. *Science (New York, N.Y.)*. **359** (2018), doi:10.1126/science.aan2788.
7. S. Kiechl *et al.*, Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *The American journal of clinical nutrition*. **108**, 371–380 (2018), doi:10.1093/ajcn/nqy102.
8. T. J. LaRocca, R. A. Gioscia-Ryan, C. M. Hearon, D. R. Seals, The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mechanisms of ageing and development*. **134**, 314–320 (2013), doi:10.1016/j.mad.2013.04.004.
9. N. C. de La Peña, J. A. Sosa-Melgarejo, R. R. Ramos, J. D. Méndez, Inhibition of Platelet Aggregation by Putrescine, Spermidine, and Spermine in Hypercholesterolemic Rabbits. *Archives of Medical Research*. **31**, 546–550 (2000), doi:10.1016/S0188-4409(00)00238-1.
10. C. F. Michiels, A. Kurdi, J.-P. Timmermans, G. R. Y. de Meyer, W. Martinet, Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy. *Atherosclerosis*. **251**, 319–327 (2016), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.899.
11. T. Eisenberg *et al.*, Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nature medicine*. **22**, 1428–1438 (2016), doi:10.1038/nm.4222.
12. T. Eisenberg *et al.*, Dietary spermidine for lowering high blood pressure. *Autophagy*. **13**, 767–769 (2017), doi:10.1080/15548627.2017.1280225.
13. A. Toninello, M. Salvi, B. Mondovì, Interaction of biologically active amines with mitochondria and their role in the mitochondrial-mediated pathway of apoptosis. *Current medicinal chemistry*. **11**, 2349–2374 (2004), doi:10.2174/0929867043364559.
14. E. Agostinelli *et al.*, Cytotoxicity of spermine oxidation products to multidrug resistant melanoma M14 ADR2 cells: Sensitization by the MDL 72527 lysosomotropic compound. *International Journal of Oncology*. **35**, 485–498 (2009), doi:10.3892/ijo_00000360.
15. B. Levine, G. Kroemer, Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. **132**, 27–42 (2008), doi:10.1016/j.cell.2007.12.018.
16. G. R. Y. de Meyer *et al.*, Autophagy in vascular disease. *Circulation research*. **116**, 468–479 (2015), doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303804.
17. F. Pietrocola *et al.*, Spermidine induces autophagy by inhibiting the acetyltransferase EP300. *Cell death and differentiation*. **22**, 509–516 (2015), doi:10.1038/cdd.2014.215.

18. F. Neff *et al.*, Rapamycin extends murine lifespan but has limited effects on aging. *The Journal of clinical investigation*. **123**, 3272–3291 (2013), doi:10.1172/JCI67674.
19. N. Minois *et al.*, Spermidine promotes stress resistance in *Drosophila melanogaster* through autophagy-dependent and -independent pathways. *Cell death & disease*. **3**, e401- (2012), doi:10.1038/cddis.2012.139.
20. R. Kibe *et al.*, Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Scientific reports*. **4**, 4548 (2014), doi:10.1038/srep04548.
21. V. K. Gupta *et al.*, Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. *Nature neuroscience*. **16**, 1453–1460 (2013), doi:10.1038/nn.3512.
22. D. Tong, J. A. Hill, Spermidine Promotes Cardioprotective Autophagy. *Circulation research*. **120**, 1229–1231 (2017), doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310603.
23. E. Morselli *et al.*, Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *The Journal of cell biology*. **192**, 615–629 (2011), doi:10.1083/jcb.201008167.
24. D. C. Rubinsztein, G. Mariño, G. Kroemer, Autophagy and aging. *Cell*. **146**, 682–695 (2011), doi:10.1016/j.cell.2011.07.030.
25. M. Chrisam *et al.*, Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. *Autophagy*. **11**, 2142–2152 (2015), doi:10.1080/15548627.2015.1108508.
26. F. Yue *et al.*, Spermidine Prolongs Lifespan and Prevents Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma by Activating MAP1S-Mediated Autophagy. *Cancer research*. **77**, 2938–2951 (2017), doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-3462.
27. N. C. Gassen *et al.*, *Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics* (2020).
28. F. McCormick, Kinetics of polyamine synthesis and turnover in mouse fibroblasts. *The Biochemical journal*. **174**, 427–434 (1978), doi:10.1042/bj1740427.
29. D. H. Russell, T. A. McVicker, Polyamine metabolism in mouse liver after partial hepatectomy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. **244**, 85–93 (1971), doi:10.1016/0304-4165(71)90123-1.
30. E. G. Shaskan, S. H. Snyder, Polyamine turnover in different regions of rat brain. *Journal of neurochemistry*. **20**, 1453–1460 (1973), doi:10.1111/j.1471-4159.1973.tb00257.x.
31. J.-P. Moulinoux, V. Quemener, Y. Chambon, Evolution of red blood cell polyamine levels in partially hepatectomized rat. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. **23**, 237–244 (1987), doi:10.1016/0277-5379(87)90020-4.
32. D. Tsikas, E. Hanff, G. Brunner, Spermidine for a Long, Dementia-Free Life? *GJPPS*. **2** (2017), doi:10.19080/GJPPS.2017.02.555576.
33. J. R. Shipe, D. F. Hunt, J. Savory, Plasma polyamines determined by negative-ion chemical ionization/mass spectrometry. *Clinical chemistry*. **25**, 1564–1571 (1979).
34. A. A. G. Ibarra *et al.*, Determination of putrescine, cadaverine, spermidine and spermine in different chemical matrices by high performance liquid chromatography-electrospray ionization-ion trap tandem mass spectrometry (HPLC-ESI-ITMS/MS). *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. **1002**, 176–184 (2015), doi:10.1016/j.jchromb.2015.08.036.
35. V. Ducros *et al.*, Determination of dansylated polyamines in red blood cells by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Analytical Biochemistry*. **390**, 46–51 (2009), doi:10.1016/j.ab.2009.04.007.

-
36. S. Pucciarelli *et al.*, Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. *Rejuvenation research*. **15**, 590–595 (2012), doi:10.1089/rej.2012.1349.
 37. M. Wirth *et al.*, The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. **109**, 181–188 (2018), doi:10.1016/j.cortex.2018.09.014.
 38. P. Kalač, Health effects and occurrence of dietary polyamines: a review for the period 2005-mid 2013. *Food chemistry*. **161**, 27–39 (2014), doi:10.1016/j.foodchem.2014.03.102.
 39. K. Hamana, K. Miyagawa, S. Matsuzaki, Occurrence of sym-homospermidine as the major polyamine in nitrogen-fixing cyanobacteria. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **112**, 606–613 (1983), doi:10.1016/0006-291X(83)91507-3.