



***Achillea millefolium* L. s.l. –
alte Arzneipflanze in neuem Glanz**



Birgit Benedek

ÖGPhyt-Preisverleihung
Wien, 11. November 2006





Die Schafgarbe.

- ***Achillea millefolium* L.**

Morphologisch, zytogenetisch und chemisch polymorphe Sammelart

- ***Millefolii herba*, Ph. Eur.**

 „... ganze oder geschnittene, getrocknete, blühende Triebspitzen von *A. millefolium* L.“

 „... enthält mind. 2 ml · kg⁻¹ ätherisches Öl und mind. 0,02% Proazulene ...“

(Ph. Eur., 2005)



http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/thome/band4/tafel_121.html

Die Schafgarbe.

Therapeutische Anwendung:

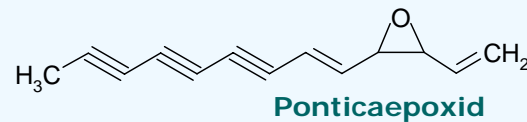
- Magen-Darm-Beschwerden
(Entzündungen, Blähungen, Krämpfe)
- Amarum aromaticum
(Appetitanregung)
- Förderung der Gallensekretion
- Wundheilung



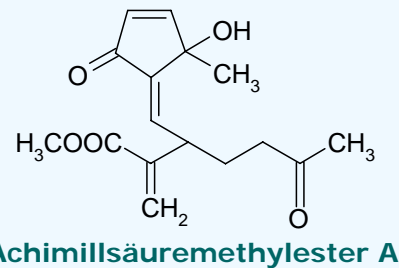
Inhaltsstoffe.

- Ätherisches Öl (Ph. Eur.: mind. 0,2%)
- Sesquiterpene (Ph. Eur.: mind. 0,02% Proazulene)
- **Phenolische Verbindungen** (Flavonoide, Phenolcarbonsäuren)

- Polyine

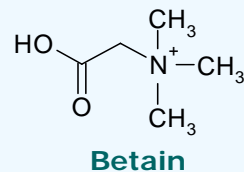


- Achimillsäureester



- Cumarine

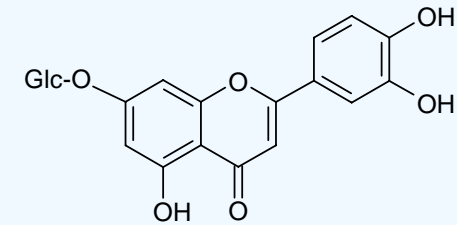
- Betaine



Phenolische Inhaltsstoffe.

Flavonoide

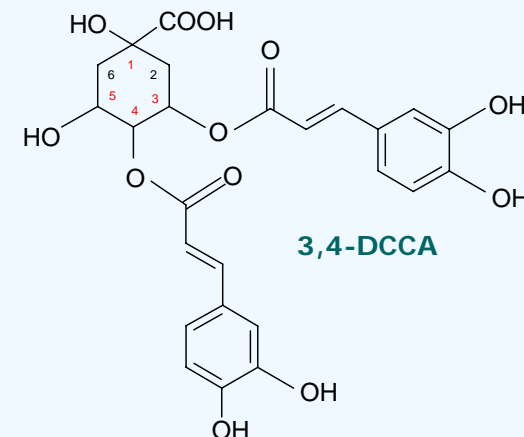
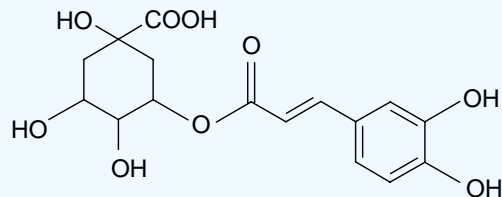
- Apigenin-, Luteolin-, Quercetinderivate
- hauptsächlich als Mono- und Di-*O*-Glykoside



Apigenin-7-*O*-glucosid

Phenolcarbonsäuren

- Chlorogensäure
- Dicaffeoylchinasäuren (DCCAs)



3,4-DCCA

Analytik.

- **Extraktion**

40% MeOH, Rückfluss

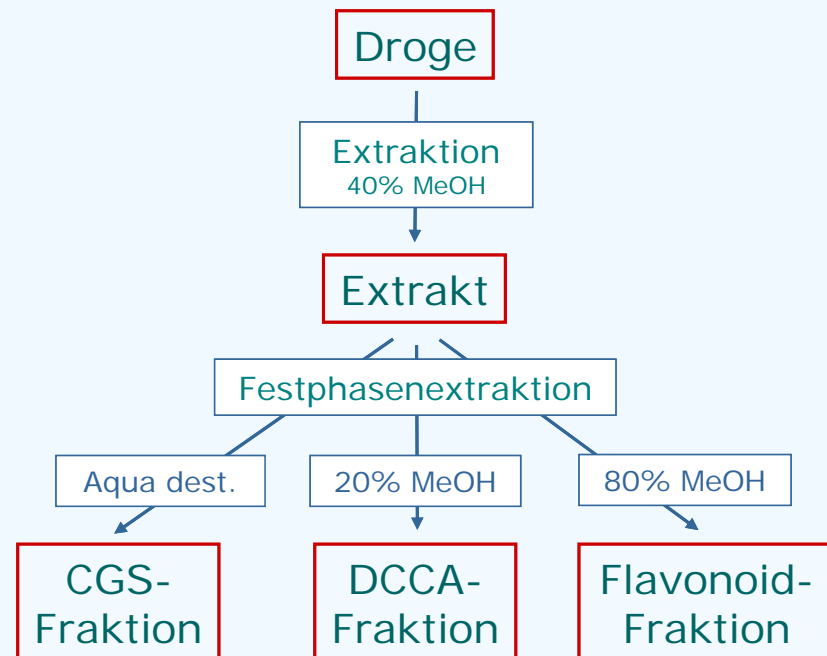
- **Festphasenextraktion**

Auftrennung der phenolischen Inhaltsstoffe in 3 Fraktionen

- **HPLC-Analyse**

Quantifizierung von

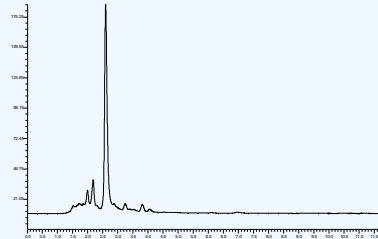
- Chlorogensäure
- DicaFFEoylchinasäuren
- Flavonoiden



HPLC-Analyse.

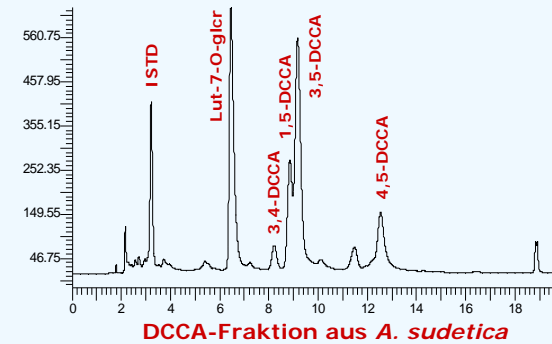
- **Chlorogensäure-Fraktion**

→ externe Standardisierung



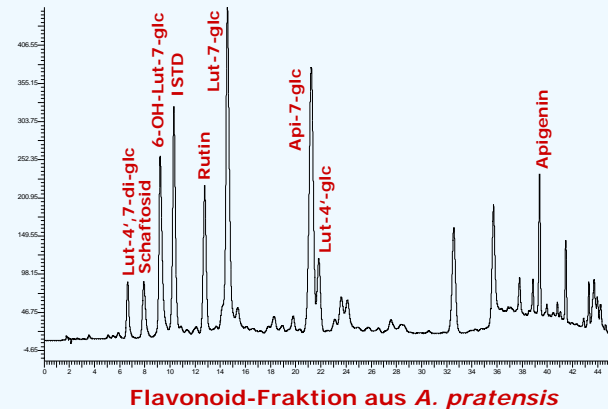
- **Dicafeoylchinasäure-Fraktion**

→ interne Standardisierung
mit Cynarin (1,3-DCCA)



- **Flavonoid-Fraktion**

→ interne Standardisierung mit
Luteolin-3',7-di-O-glucosid



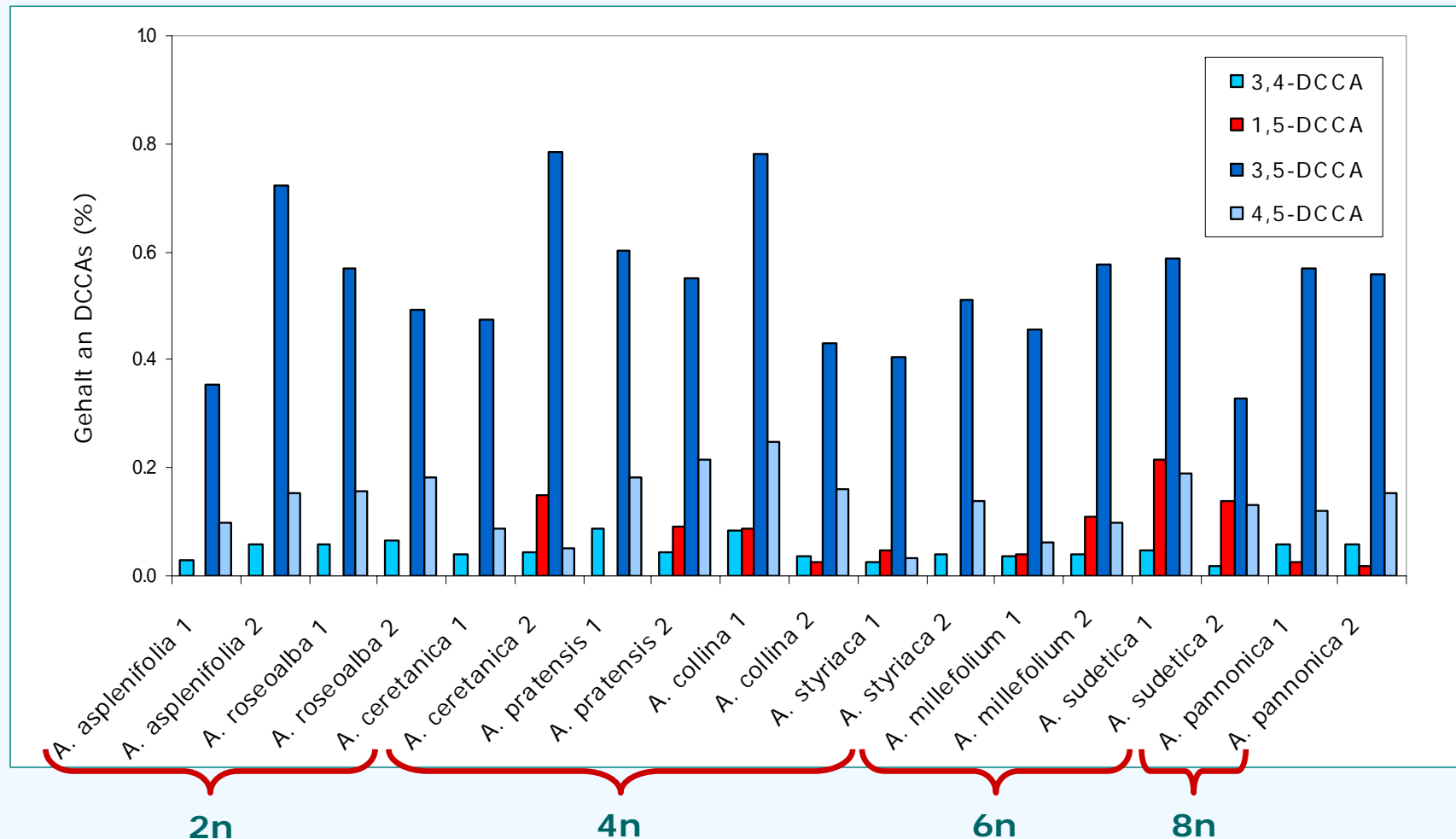
Pflanzenmaterial.

	Kleinart	Herkunft
2n=18	<i>A. asplenifolia</i>	Retz (A) 1990 Rust (A) 1995
	<i>A. roseoalba</i>	Studena Bassa (I) 1991 Naßfeld (A) 1991
	<i>A. ceretana</i>	Pyrenäen (E)/GWK 1997
4n=36	<i>A. ceretana</i>	Pyrenäen (E)/GWK 1997
	<i>A. pratensis</i>	Tamsweg (A) 1997 Laab/Walde (A) 1993
	<i>A. collina</i>	Vösendorf (A) 1995 Liechtenstein (A) 1991
	<i>A. styriaca</i>	St. Ruprecht (A) 1993 Einach (A) 2001

	Kleinart	Herkunft
6n=54	<i>A. millefolium</i>	Schneeberg (A) 1992 Hoher Staff (A) 2001
	<i>A. sudetica</i>	Großbeck (A) 1997 Merlhütte (A) 2001
8n=72	<i>A. pannonica</i>	Falkenstein (A) 1997 Spissky Hrad (SLO) 1993

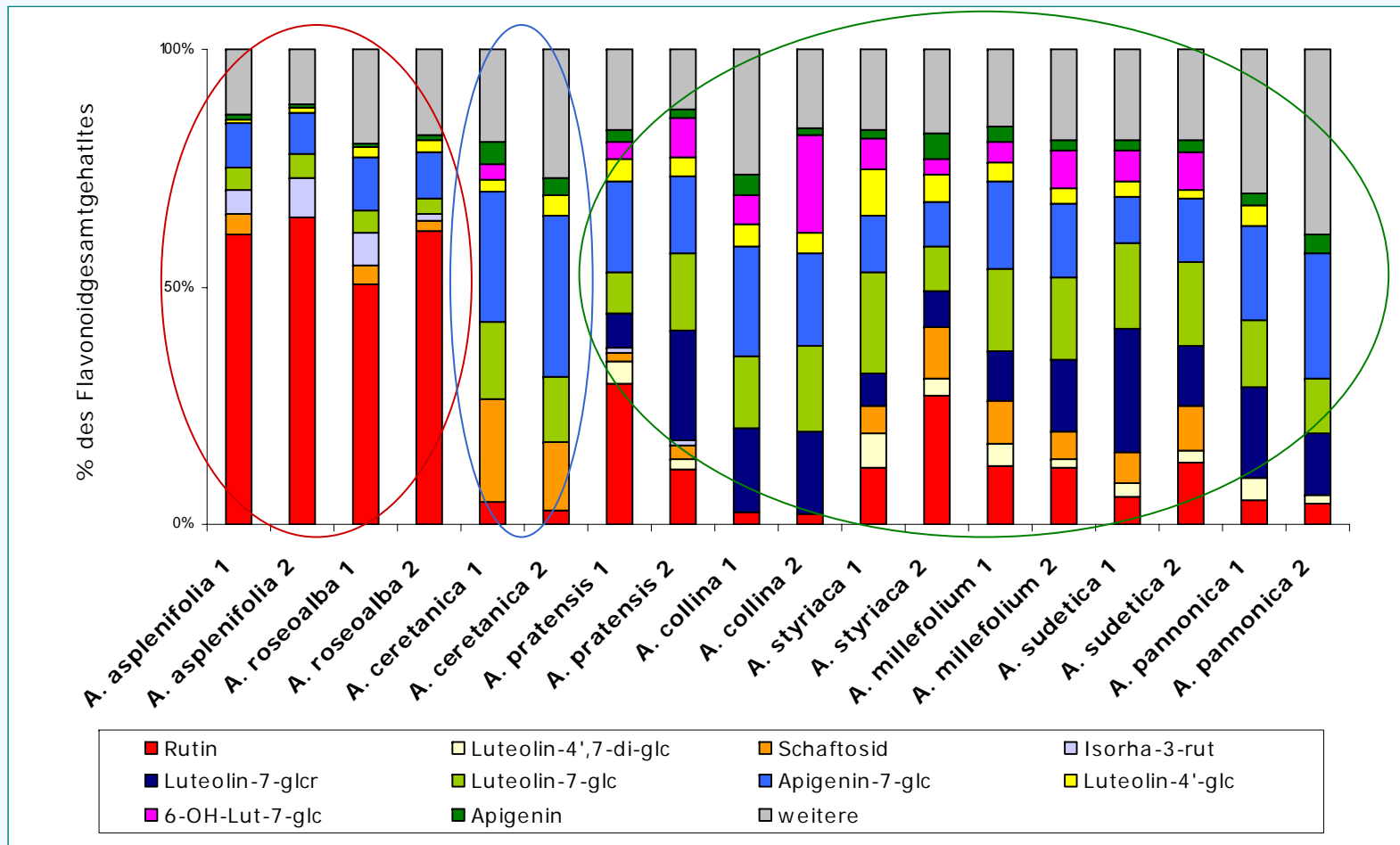
Das *Achillea millefolium*-Aggregat.

→ Analyse der DicaFFEoylChinasäuren



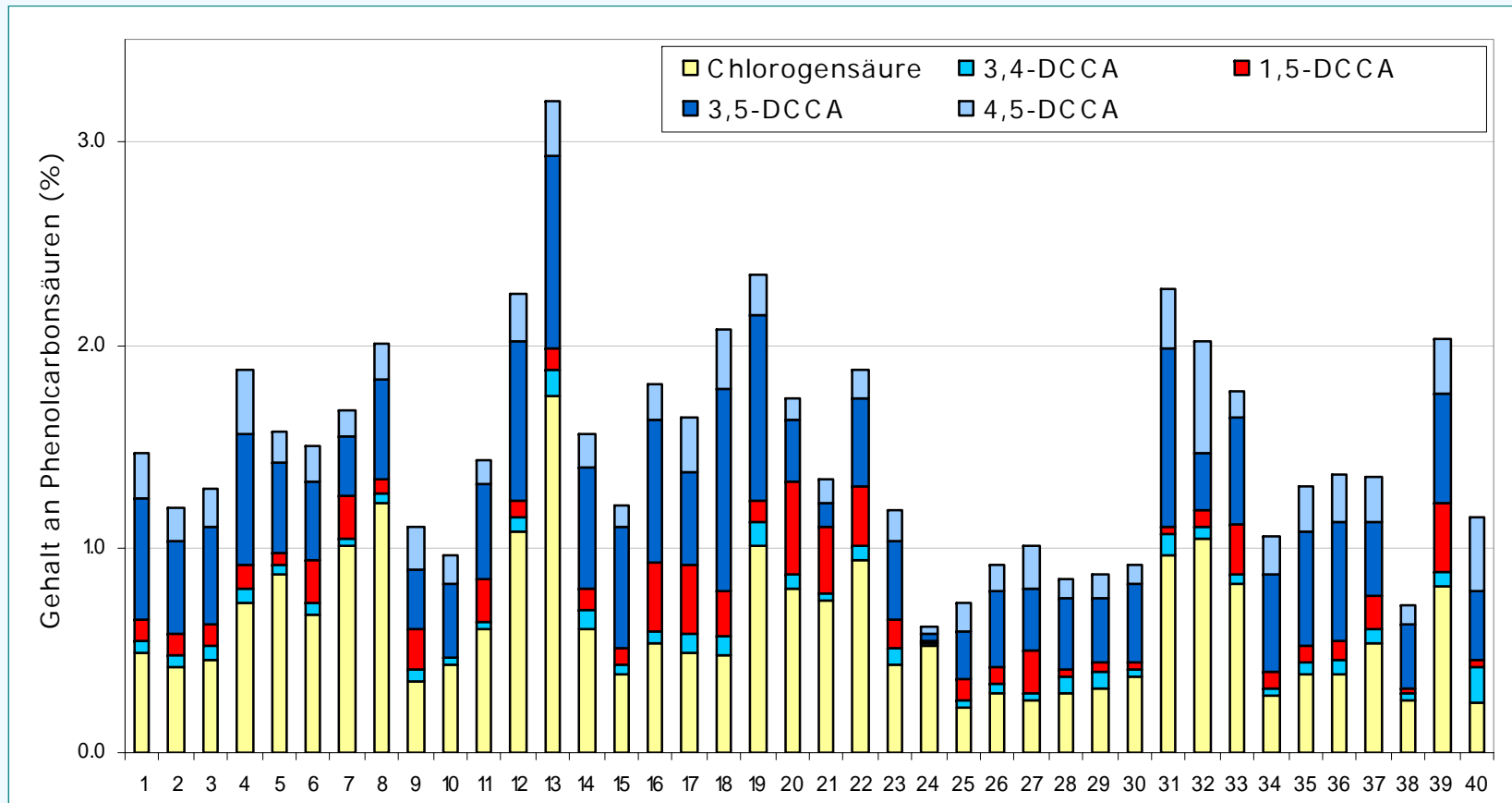
Das *Achillea millefolium*-Aggregat.

→ Analyse der Flavonoide



Pharmazeutische Qualität.

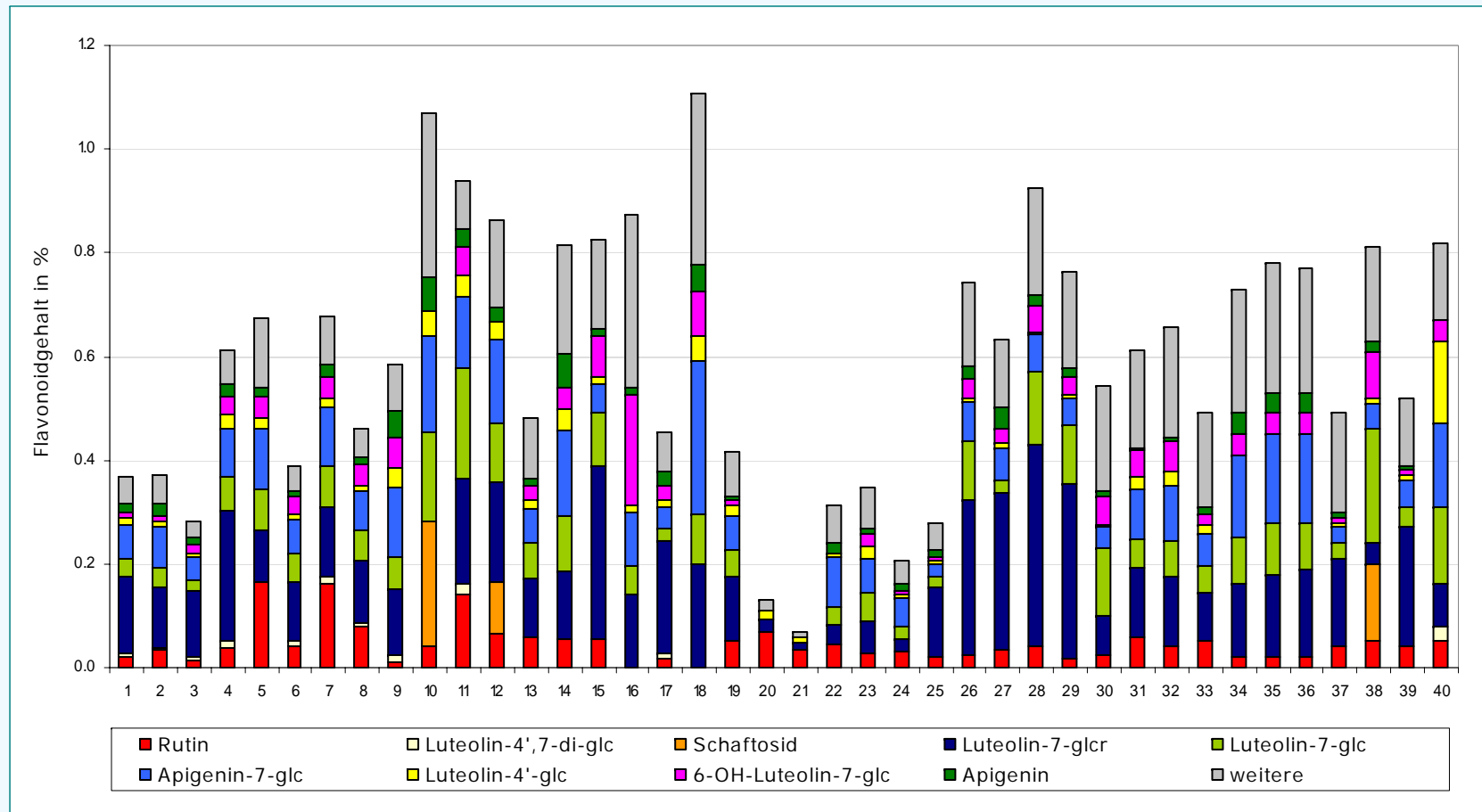
→ Analyse der Phenolcarbonsäuren in *Achillea*-Handelsmustern



DA Rozema, 2006; DA Gjoncaj, 2006

Pharmazeutische Qualität.

→ Analyse der Flavonoide in *Achillea*-Handelsmustern



DA Rozema, 2006; DA Gjoncaj, 2006

Fazit.

Phenolische Inhaltsstoffe:

- Charakterisierung der Kleinarten des *Achillea millefolium*-Aggregates
- Beurteilung der pharmazeutischen Qualität der Handelsmuster
- ... Beteiligung an der Wirkung?

Wirkungen.

- antiphlogistisch

→ Sesquiterpene ✓

Kastner et al., 1993

Sosa et al., 2001

→ andere Wirkmechanismen ?

- spasmolytisch

→ Flavonoide ?

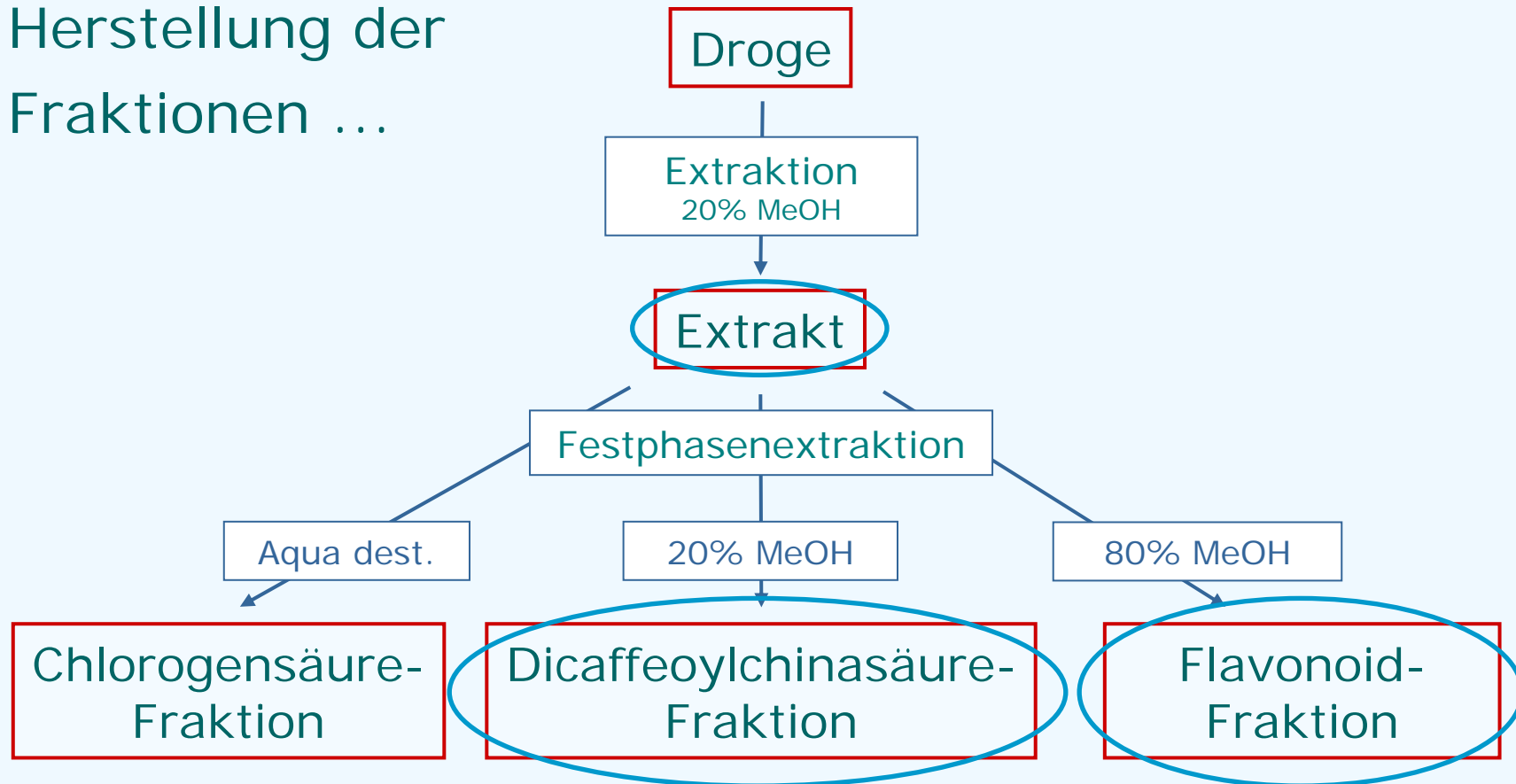
- choloretisch

→ Dicaffeoylchinasäuren ?



Pharmakologische Testung.

Herstellung der
Fraktionen ...



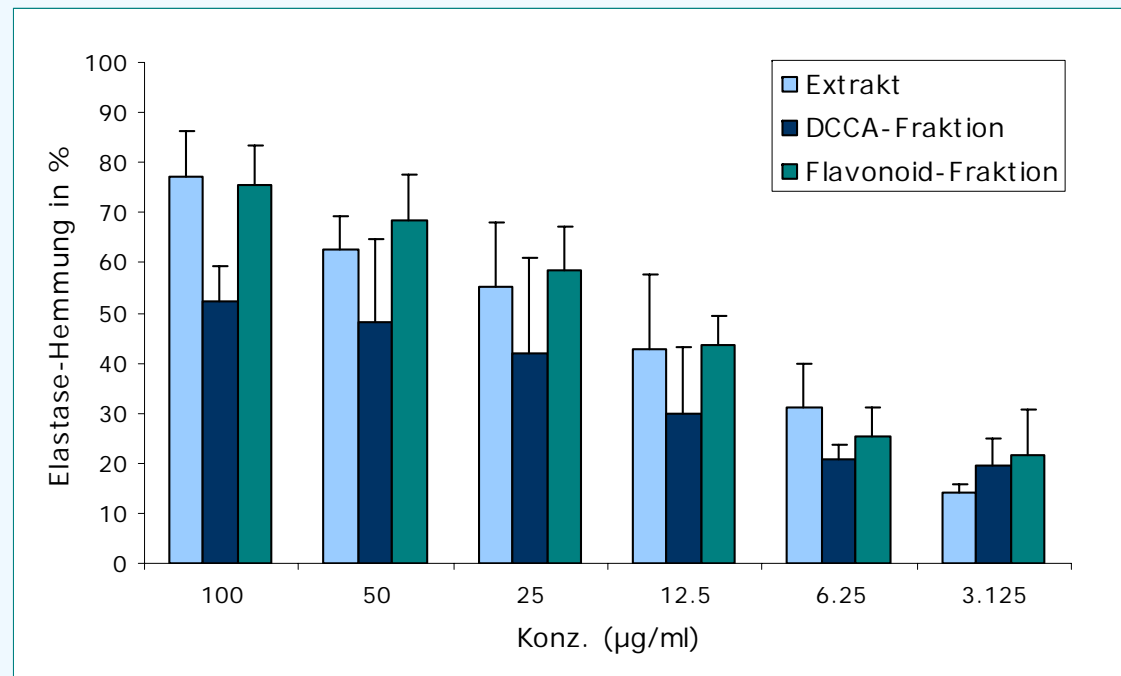
... für die Testung.

Elastase-Hemmung.

Humane neutrophile Elastase:

- Serin-Protease
- beteiligt am Entzündungsgeschehen
- Phenolische Verbindungen:

Hemmung der Elastase + Radikalfänger-Wirkung (Synergismus)



Spasmolytische Wirkung.

Untersuchung von

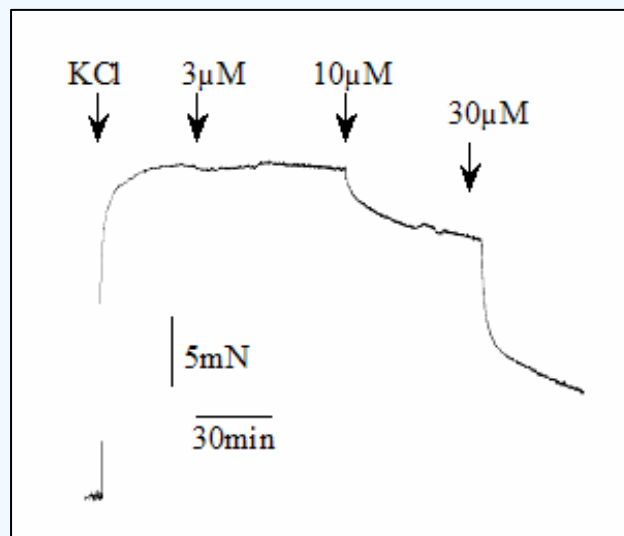
- **Flavonoid-Fraktion** aus *Achillea millefolium*
HPLC: ~10% Flavonoide
- **Flavonoide**
 - Apigenin, Luteolin, Quercetin
 - Luteolin-7- und -4'-*O*-glucosid
 - Rutin
- **Flavonoid-Metaboliten:**
 - Homovanillinsäure, Homoprotocatechussäure

Spasmolytische Wirkung.

Testsystem: Meerschweinchen-Dünndarm

Durchführung:

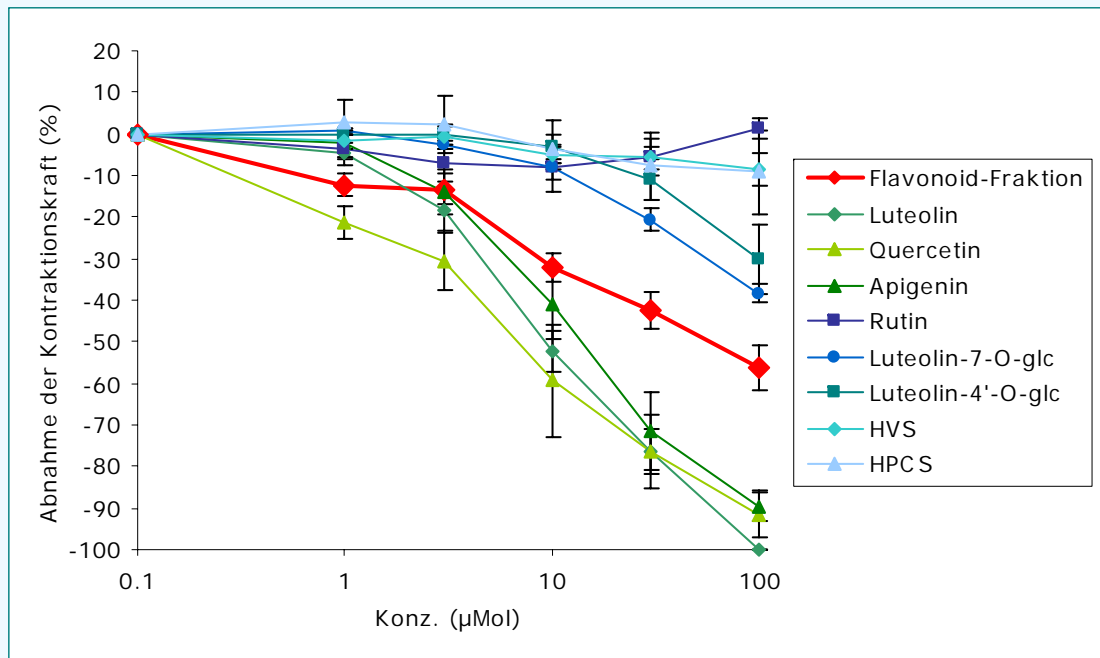
- Vorkontraktion mit KCl → maximale Kontraktion
- Kumulative Zugabe der Testkomponenten



Spasmolytische Wirkung.

→ konzentrationsabhängige Abnahme der Kontraktion:

- **Flavonoid-Fraktion:** $IC_{50} = 55 \mu\text{M}$
- Flavonoid-Aglyka: $IC_{50} = 8 - 13 \mu\text{M}$
- Luteolin-Glucoside: $IC_{50} = 250 - 300 \mu\text{M}$
- Rutin und Flavonoid-Metaboliten: kein Effekt



Lemmens-Gruber, Marchart,
Rawnduzi, Engel, Benedek,
Kopp, 2006. *Arzneim.-
Forsch./Drug Res.* 56, 582-588

Choleretische Wirkung.

Testmodell: isoliert perfundierte Rattenleber (IPRL)

→ Messung des Galleflusses ($\mu\text{l}/\text{g}_{\text{Leber}} \times \text{min}$)

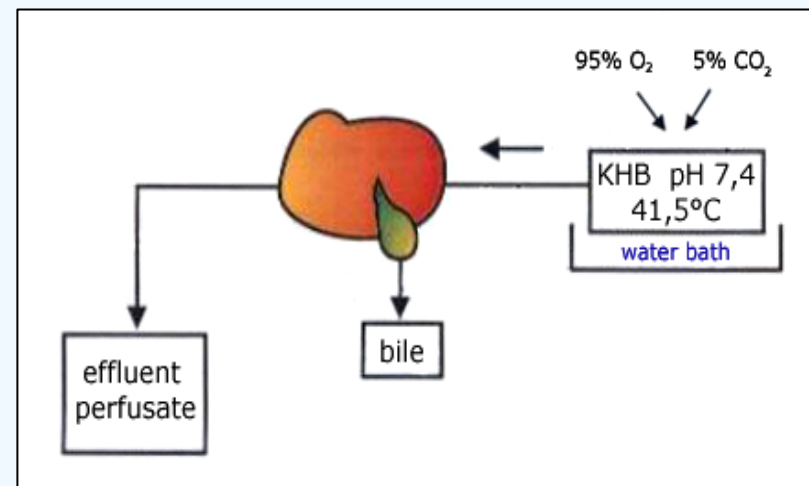
Testkomponenten

- **Dicaffeoylchinasäure-Fraktion** aus *Achillea millefolium*

HPLC: ~ 50% DCCAs

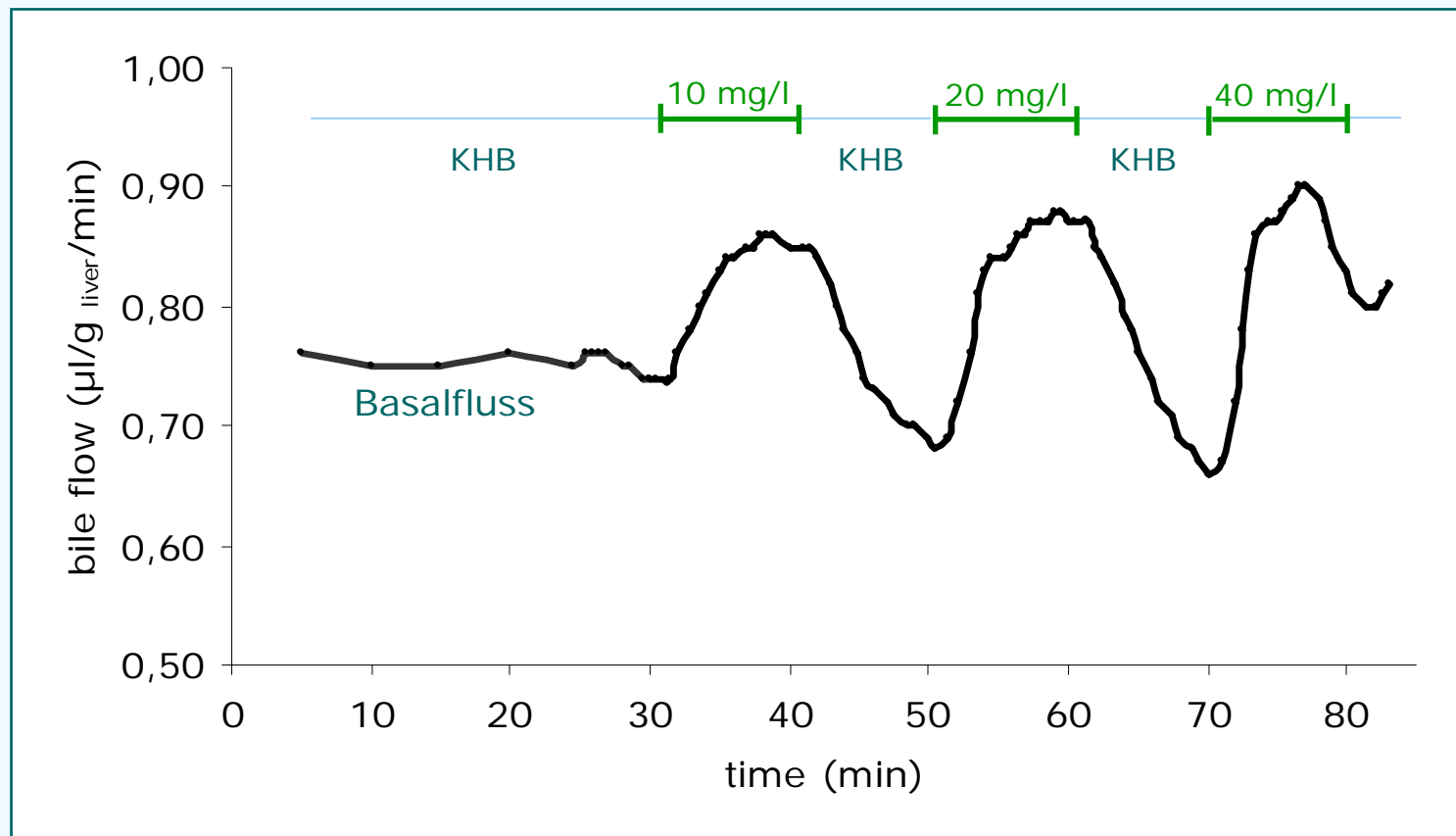
- Positivkontrolle:

Cynarin (1,3-DCCA)



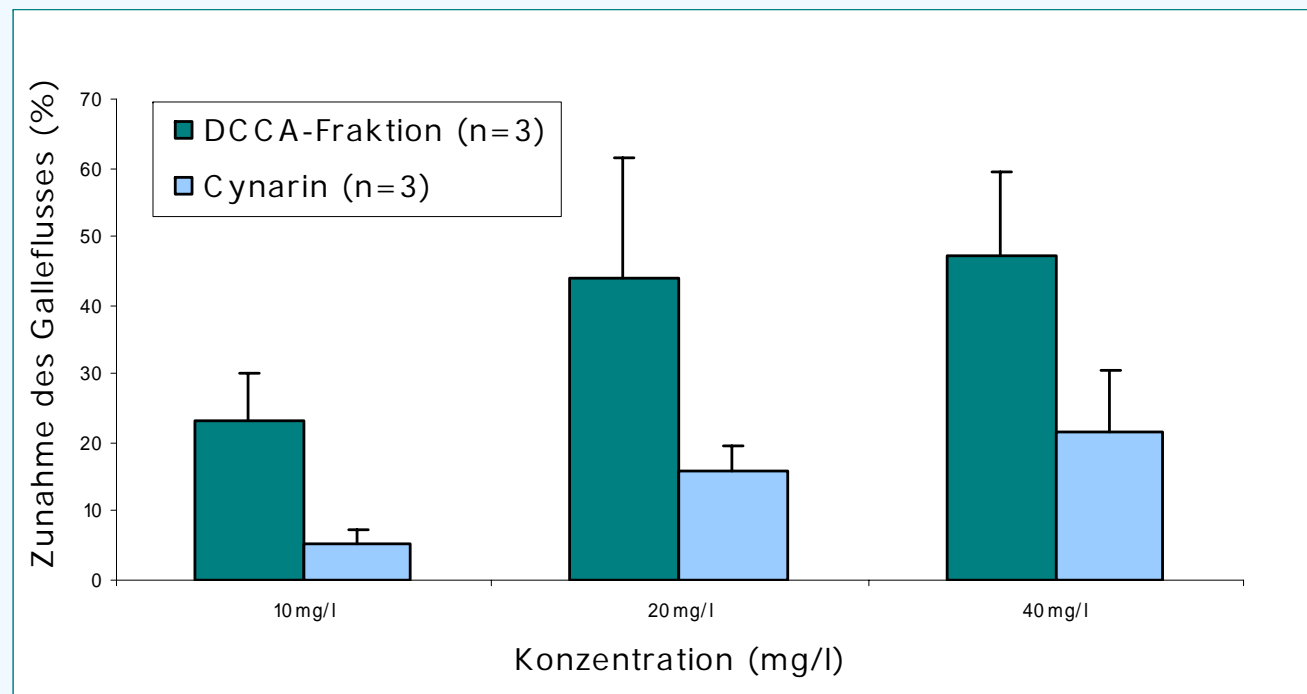
Choleretische Wirkung.

→ Gallefluss nach Gabe steigender Konzentrationen der DCCA-Fraktion



Choleretische Wirkung.

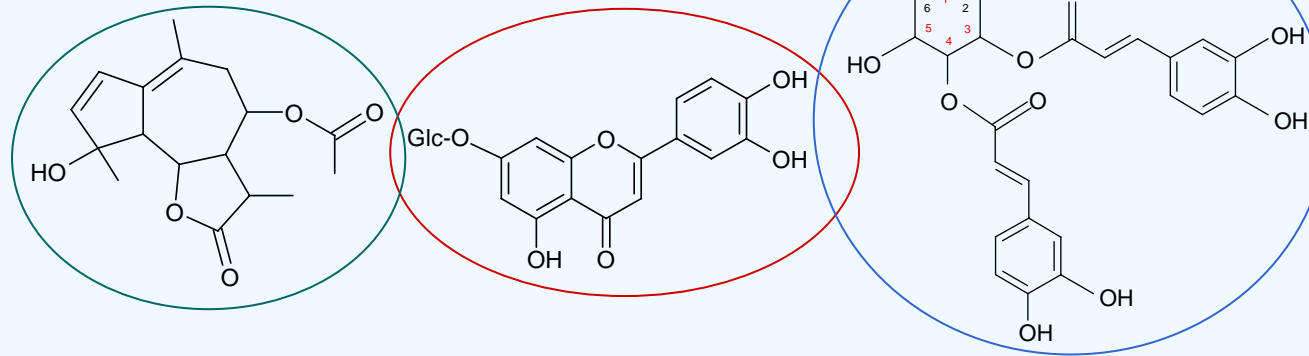
→ Zunahme des Galleflusses nach Gabe steigender Konzentrationen der **DCCA-Fraktion** und **Cynarin**



Benedek, Geisz, Jäger, Thalhammer, Kopp, 2006. *Phytomedicine* 13, 702-706.

Fazit.

... ein Vielkomponentengemisch mit vielfältigen Wirkungen:



- Flavonoide → spasmolytisch ✓
- DCCAs → choloretisch ✓
- Sesquiterpene → antiphlogistisch ✓

„Pro Phytotherapie“



Danke.



Brigitte Kopp

Matthias F. Melzig

Institut für Pharmazie, Freie
Universität Berlin

Rosa Lemmens-Gruber

Department für Pharmakologie und
Toxikologie, Universität Wien

Walter Jäger

Department für Klinische Pharmazie
und Diagnostik, Universität Wien

Theresia Thalhammer

Department für Pathophysiologie,
Medizinische Universität Wien

**Österreichische Gesellschaft
für Phytotherapie**

© art bula