

PHYTO

Therapie

AUSTRIA



23. SÜDTIROLER HERBSTGESPRÄCHE

23.-26. Oktober 2008 in Bozen

Wissenschaftliche Fortbildung zur Phytotherapie



Der pflanzliche Arzneischatz

Die Zeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie



Medizinisch
Pharmazeutischer
Verlag

23. Südtiroler Herbstgespräche

Moderne Forschung - traditionelles Wissen: unüberbrückbare Gegensätze?

Univ.-Prof. Dr. Herbert PIETSCHMANN

Theoretische Physik – Teilchenphysik, Univ. Wien

Boltzmannngasse 5, A 1090 WIEN, T: (01) 4277 51501

herbert.pietschmann@univie.ac.at

Galileo Galilei, der Begründer moderner Forschungsmethoden, hat seinen Vorgänger Aristoteles mit den Worten kritisiert, „dass er die Absicht hat, uns falsche Karten in die Hände zu spielen, den Bauplan dem fertigen Gebäude anzupassen, nicht aber das Gebäude nach den Vorschriften des Plans aufzurichten.“ Damit wurde aus einer Erfahrungswissenschaft die experimentelle Forschung. Dies führte zu den großartigen Erfolgen bis in unsere Zeit. Aber zugleich musste alles, was nicht „den Vorschriften des Plans“ entsprach, ausgeklammert werden und traditionelles Wissen geriet oft in Vergessenheit. Wenn anerkannt wird, dass Erfahrungswissen neben den experimentell gefundenen Erkenntnissen bestehen kann, ist der zunächst unüberbrückbare Gegensatz zu überwinden; dabei ist immer darauf zu achten, dass offene Haltung immer mit kritischer Einstellung gepaart sein muss.

Risiko-Nutzenbewertung von Phytopharmaka aus molekularer Sicht

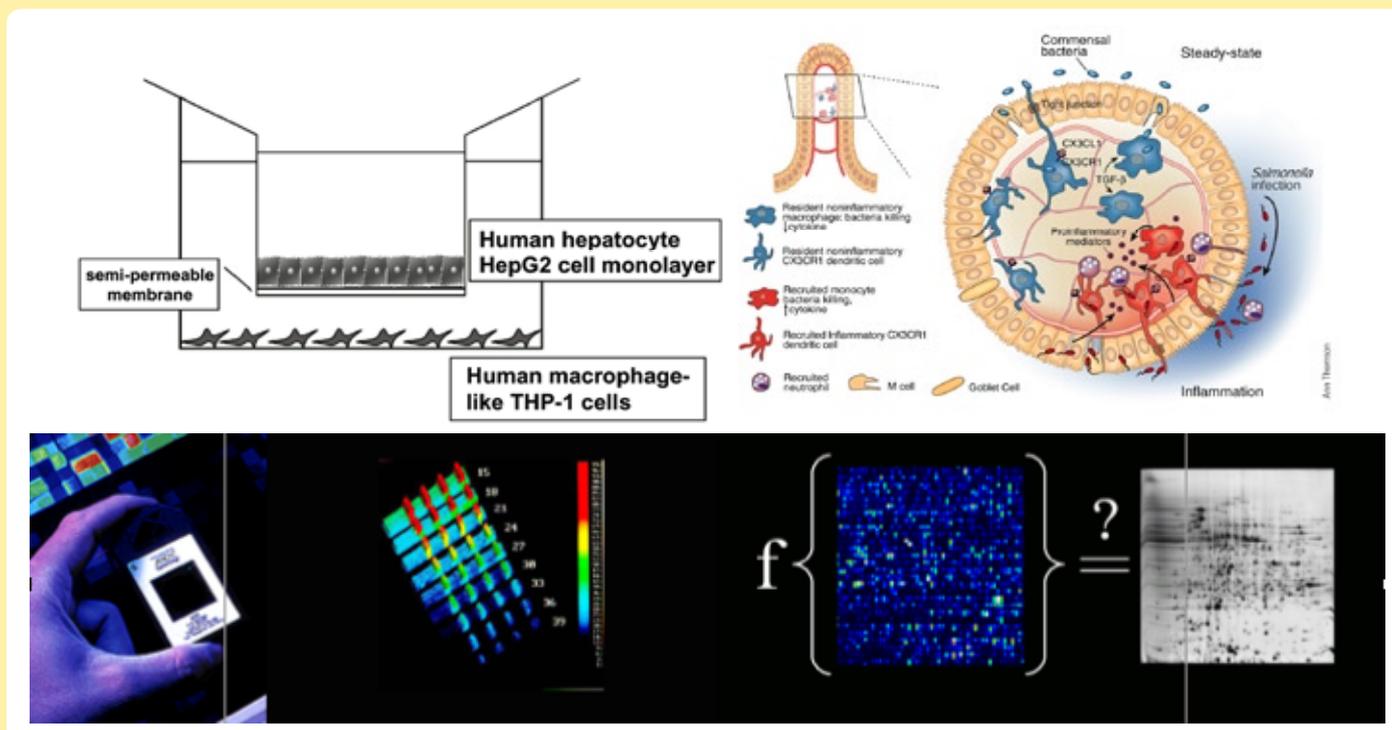
Univ.-Prof. Dr. Florian ÜBERALL

Sektion für Medizinische Biochemie, Med. Uni. Innsbruck

Fritz Preglstraße 3, A 6020 INNSBRUCK, T: (0512) 9003 70120

florian.ueberall@i-med.ac.at

Aufgrund der komplexen Zusammensetzung sind einer auf *Evidenzen basierten* molekularen Wirkbeschreibung von Phytopharmaka oftmals Grenzen gesetzt und eine Nutzen-Risikobewertung nach Verzehr im Menschen erschwert. Moderne Arbeitsgebiete der Life Science Sparten Systembiologie, Strukturbiologie, Molecular Modelling, Genomik, Nutrigenomik, Metabolomik und Bioinformatik, kombiniert mit analytischen (MS-MS, MALDI-TOF) und diagnostischen Methoden (Lab-on Chip, Biomarkerselektion, Gene Expression Profiling etc.) ermöglichen die Etablierung neuer Strategien zur Risiko-Nutzenbewertung und können mithilfe komplexe Signalversaltungen von Naturstoffextrakten und Phytopharmaka molekular besser zu verstehen.



Die multiple Nutzung etablierter *in-vitro* Zellmodelle (Kokultivierungsstrategie) erlaubt einerseits die Analyse von sezernierten Peptiden und Biomarkern im Kulturüberstand, die Analyse biochemischer Parameter sowie die Analyse der Genregulation (z. B. Redoxsensitiver Gene, antimicrobial peptides etc.) und liefert so Strategien zur Nutzen-Risikobewertung im menschlichen Vollblut, Plasma oder Urin. Prof. Überall diskutiert in seinem Beitrag die molekularen Potenziale der *Phytopharmakogenomik*, *Nutrigenomik* und *Lab-on Chip* Technologien ebenso, wie neue Techniken der *Proteomik* und *Exon Gene Expression Profiling* Techniken zur Validierung der molekularen Wirkung von Phytopharmaka nach Verzehr. Die Bewertung bioinformatischer Verfahren zur zellfreien Risiko-Nutzensimulation rundet den Beitrag ab. Die unter Zuhilfenahme der angesprochenen Techniken gewonnenen Ergebnisse können – im Sinne der Patientensicherheit – entscheidende Impulse zur Risikobewertung nach Verzehr im menschlichen Organismus geben und die Basis für eine europaweite Vereinheitlichung der Messmethoden zur Phytoarzneimittelprüfung darstellen.

Komplementäre Krebstherapie in der Allgemeinmedizin: Stellenwert der Misteltherapie

Univ.-Ass. Prof. Dr. Leo AUERBACH

Stationsführender Oberarzt der Universitätsklinik

Medizinische Universität Wien, AKH Wien

Arbeitsgruppe für Komplementärmedizin bei malignen Erkrankungen

Leiter der Ambulanz für Komplementäre Therapien in der Frauenheilkunde, OÄK Diplom Verantwortlicher: Begleitende Krebstherapien, Gerichtlich beeideter und zertifizierter Sachverständiger

Ordination: A-1080 Wien, Tulpengasse 5/1, T: (01) 409 36 00,

leo.auerbach@meduniwien.ac.at

Die Einführung der europäischen, weißbeerigen Mistel (*Viscum album* L.) in der Krebstherapie beruht auf geisteswissenschaftlichen Erkenntnissen Rudolf Steiners (1861-1925), des Begründers der Anthroposophie. Mittlerweile gehören Mistelextrakte vor allem im deutschsprachigen Mitteleuropa zu den häufigsten angewandten komplementärmedizinischen Krebstherapien. Rund zwei Drittel der Patienten nehmen neben klinischen auch komplementärmedizinische Therapien in Anspruch, wobei Mistelpräparate sowohl adjuvant als auch palliativ, alleine oder ergänzend zu anderen adjuvanten oder kurativen Behandlungsformen wie Strahlen- und Chemotherapie eingesetzt werden.

Während die Misteltherapie sich einerseits unter Patienten und Ärzten großer Beliebtheit erfreut, wird sie andererseits in Hinblick auf einen Effekt bei einer definierten Tumorentität kontrovers diskutiert. Spektakuläre Vollremissionen unter einer Mistel-Monotherapie sind eher selten und im Allgemeinen nicht der Grund für den Einsatz. Allerdings konnte die therapeutische Wirksamkeit der Misteltherapie für einige Befindensparameter wie z. B. Verbesserung der Lebensqualität, Nachlassen tumorbedingter Schmerzen bei Verminderung des Schmerzmittelverbrauchs, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme usw. bestätigt werden (nach Kienle & Kiene, 2003; Büssing, 2000).

Zu den wichtigsten Wirkungen der Mistel gehören:

- Zytotoxische und tumorhemmende Effekte
- Immunmodulierende Effekte
- Antimutagene und immunprotektive Effekte

Klinische Wirksamkeit

In der klinischen Anwendung steht einer Vielzahl von Therapieerfolgen im Einzelfall eine große Zahl von Studien gegenüber, die positive Ergebnisse für die Misteltherapie beschreiben, aber methodologisch angreifbar und/oder nicht mehr mit heutigen Therapiestandards vergleichbar sind. In einer rezenten systematischen Übersicht kontrollierter Studien bei Misteltherapie wurden von Kienle und Kiene (2004) 93 publizierte Studien ausgewertet. Hiervon waren 24 prospektiv vergleichende Studien, 38 Kohortenstudien und Fallserien und 31 retrospektiv vergleichende Studien. In der Mehrzahl der Fälle zeigen die Studien ein positives Ergebnis für die Misteltherapie: Verlängerung der Überlebenszeit oder des krankheitsfreien Intervalls, Tumorremissionen sind jedoch nicht eindeutig belegt. Die Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller zytoreduktiver Therapien konnte nachgewiesen werden.

Im Tierversuch lassen sich durch Mistelextrakt-Injektionen überzeugende Tumorremissionen und verlängerte Überlebenszeiten nachweisen. In der klinischen Anwendung steht eine Vielzahl von Therapieerfolgen im Einzelfall einer großen Zahl von Studien gegenüber, die überwiegend methodologisch mangelhaft und/oder nicht mehr mit heutigen Therapie-schemata vergleichbar sind.



23. Südtiroler Herbstgespräche

Auch wenn ein allgemein akzeptierter Wirksamkeitsnachweis in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie bisher fehlt, lässt sich nicht leugnen, dass sich die Patienten nach den Mistelextrakt-Injektionen in der Regel deutlich besser, motivierter fühlen. Eine Verbesserung der Lebensqualität nach Injektion von Mistelextrakten lässt sich in klinischen Studien bestätigen

Zusammenfassung

Richtig durchgeführt, kann eine begleitende Misteltherapie eine wertvolle Hilfe in der Betreuung von Tumorpatienten bei soliden Krebserkrankungen sein. Eine adäquate Behandlung eines Tumorpatienten muss immer die individuelle Situation des Patienten und seine Reaktionsmöglichkeiten berücksichtigen. Eine Misteltherapie sollte daher immer integrativer Bestandteil eines umfassenden, den Patienten in seiner Gesamt-Persönlichkeit berücksichtigenden Therapie-Konzeptes sein.

Gerbstoffe: von Herz- bis Hormonwirkung

Univ.-Prof. Dr. Herbert KOLODZIEJ

Institut für Pharmazie, Pharmazeut. Biologie, FU Berlin

Königin-Luise-Str.2+4, D 14195 BERLIN, T: +49 30 83 85 37 31

kolpharm@zedat.fu-berlin.de

Pflanzliche Gerbstoffe sind eine chemisch uneinheitliche Gruppe von wasserlöslichen höhermolekularen Polyphenolen mit weiter Verbreitung im Pflanzenreich. Eine der wichtigsten Eigenschaften von Gerbstoffen ist ihre Fähigkeit, mit biologischen Makromolekülen (Proteinen, Kohlenhydraten, DNA) zu reagieren. Dieses Phänomen ist verantwortlich für den adstringierenden Geschmack von z. B. unreifen Früchten und tanninreichen Rotweinen. Das pharmazeutische Interesse an Gerbstoffen ist gekoppelt an die Interaktion mit verschiedenen Zielstrukturen, welche für eine Reihe pharmakologischer Wirkungen verantwortlich ist und therapeutisch genutzt wird. Obwohl Gerbstoffe mit einer Vielzahl von Proteinen reagieren und daher als unspezifische Protein-Bindungs-Agenzien angesehen werden, geben neuere Studien eindeutige Indizien für ein selektives Verhalten.

Auch wenn das Spektrum der pharmakologischen Aktivitäten aus in vitro Studien sehr vielfältig ist, sind die Anwendungsgebiete von gerbstoffhaltigen Zubereitungen in der Apothekenpraxis eher begrenzt. Von den experimentell nachgewiesenen Wirkungen für Gerbstoffe werden exemplarisch einige herausgegriffen und der therapeutische bzw. gesundheitsfördernde Nutzen von Arznei- und Heilpflanzen aufgezeigt.

Mit *Crataegus* verbindet sich die klinisch erwiesene Anwendung zur Behandlung herzinsuffizienter Patienten. Auch wenn der molekulare Wirkmechanismus noch immer unklar ist, Crataegus-Procyanidine sind wesentliche Wirkstoffe. Vielleicht ist die besondere Konformation der OPC (oligomere Procyanidin)-Fraktion entscheidend für eine Rezeptor vermittelte oder anderweitige Wirkung.

Neuerdings empfiehlt sich mehr und mehr Cranberry-Saft zur Prophylaxe und zur adjuvanten Behandlung von Harnwegsinfektionen. Proanthocyanidine aus Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) behindern die bakterielle Adhäsion von *Escherichia coli* an den Zielzellen und verhindern so eine Infektion, sind selbst aber nicht bakteriostatisch wirksam. Wie Studien belegen, ist für diese antiadhäsiven Eigenschaften die Anwesenheit von sog. A-Typ Strukturelementen in den Molekülketten essentiell.

Die in Europa sehr weit verbreiteten *Epilobium* Arten haben empirisch und, nach Erfahrungsberichten, offensichtlich eine erfolgreiche Anwendung bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gefunden. Die Wirkung wird macrocyclischen Ellagitanninen, sog. Oenothinen, zugeschrieben, für welche experimentell eine Hemmung der 5 α -Reduktase und der Aromatase aufgezeigt werden konnte. Damit wurde für die traditionelle Verwendung von Weidenröschenkraut ein stoffliches Wirkprinzip aufgezeigt. Fehlende klinische Studien von standardisierten Extrakten erlauben aber bisher nur die Verwendung als Teedroge.

Pelargonium sidoides ist eine traditionelle Arzneipflanze im südlichen Afrika zur Behandlung von respiratorischen Erkrankungen und hat Eingang gefunden in die moderne Phytotherapie. Der Gerbstoffanteil im Spezialextrakt EPs® 7630 liegt bei ca. 40 Prozent und ist mitbeteiligt an der immunomodulatorischen Wirkung des Phytopräparates. Jüngste Experimente zur Hemmung der Neuraminidase dokumentieren zudem einen speziellen antiviralen Effekt.

Tee ist das populärste Getränk weltweit. Epidemiologische Studien sowie eine Vielzahl von in vitro und in vivo Versuchen suggerieren, dass der regelmäßige Konsum von grünem Tee das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senkt und die Karzinogenese inhibiert. Hierfür wurden vielfache Wirkmechanismen für Epigallocatechin-3-O-gallat (EGCG) aufgezeigt, der Hauptkomponente im unfermentierten Tee. Die aktuelle Datenlage stützt die chemopräventive Wirkung, doch sind insbesondere valide in vivo Studien erforderlich.

Auch wenn Gerbstoffe vielfältige pharmakologische Wirkungen zeigen, bleiben Fragen z. B. zur Bioverfügbarkeit offen. Unklar ist zudem, ob stets intakte Gerbstoffmoleküle oder im einen oder anderen Fall nicht Abbauprodukte für den Effekt verantwortlich sind. Die aufgezeigten interessanten Wirkansätze unterstreichen, dass Gerbstoffdrogen lohnende Studienobjekte für die Entwicklung von modernen pflanzlichen Arzneimitteln sein können.

Sicherheit von pflanzlichen Arzneimitteln am Beispiel Cumarin

Univ.-Prof. DDR. Dieter LOEW

Am Allersberg 7

D 65191 WIESBADEN, T: +49 611 954 5099

Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln sind der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die auch für pflanzliche Fertigarzneimittel und freie Rezepturen gelten. Unter Sicherheitsaspekten spielt die biopharmazeutische Qualität der eingesetzten Droge eine wichtige Rolle. Die toxikologische Bewertung ist bei chemisch-definierten Arzneimitteln mit einer Substanz einfacher als bei Arzneipflanzen mit bekannten, unbekannt, toxischen Fraktionen oder Spezialextrakten als Mehrstoffgemische mit weitgehender Kenntnis wirksamer und mit möglichem Ausschluss toxischer Komponenten. Die Beurteilung der Qualität erfolgt nach dem Drogen-Extraktverhältnis (DEV) und der inneren Zusammensetzung. Bei der Risikobewertung sind strukturbedingte von wirkungsmechanistisch bedingten Nebenwirkungen zu unterscheiden. Erste gehen von der Grundstruktur, letzte vom pharmakologischen Wirkprofil aus z. B. Blutungen durch Überdosierung von Antikoagulantien oder Magen-Darmulcera nach NSAR durch Hemmung der Cyclooxygenase. Wichtig für die Nutzen-Risikobeurteilung sind Kenntnisse zu wirksamkeitsrelevanten, toxikologisch bedenklichen Fraktionen, zur Qualität des Endprodukts, der Pharmakokinetik und der klinischen Wirksamkeit. Am Beispiel von Cumarin wird der Erkenntnisstand zum humantoxikologischen Risiko und zur klinischen Unbedenklichkeit aufgezeigt.

Chemie, Vorkommen und Verwendung von Cumarin.

Cumarin ist nach der IUPAC Nomenklatur das Synonym für 2H-1-Benzopyran-2-on, das zyklische Lakton der o-Hydroxycarbonsäure und Stammverbindung von mehr als 3400 natürlichen Derivaten, die in ca. 160 Pflanzenfamilien als sekundäre Inhaltsstoffe nachgewiesen wurden u. a. in Gräsern, Steinklee, Waldmeister, Obst, Gartenkräutern und Arzneipflanzen. Während chinesischer Cassia-Zimt ca. 0,3 Prozent Cumarin enthält, ist Ceylon-Zimt weitgehend cumarinfrei. Wegen des würzig-aromatischen Geruchs wird synthetisches Cumarin als Duft-, Geschmackstoff in der Parfüm-, Tabakindustrie, als Naturstoff zum Aromatisieren von Konfekt, Getränken und technisch zur Neutralisation unerwünschter Gerüche verwendet.

Infolge unterschiedlicher Substitution kommt natürliches Cumarin als Hydroxycumarinaglykon bzw. Hydroxycumarinaglykosid, als isoprensubstituierte Cumarine, als Furanocumarine (vom linearen bzw. angulären Typ), als Furanochromone und Pyranocumarine vor. Zu chemisch-definierten Abkömmlingen zählen die gerinnungshemmenden Monocumarole und dimeren Dicumarole. 7-Hydroxycumarin (Umbelliferon) ist das häufigste natürliche Cumarinderivat, entsteht aus 4-Hydroxycumarin, die an C-2 des Arylteils hydroxyliert und nach Isomerisierung cyclisiert. Durch zahlreiche Substitutionsmöglichkeiten repräsentieren Cumarine eine Substanzklasse mit vielfältiger biologischer Aktivität, breiten pharmakologischen Wirkungen und prophylaktischer bzw. therapeutischer Anwendung.

Strukturbedingtes Risiko von Cumarin

Der Verdacht gesundheitsschädlicher Wirkungen von Cumarin reicht in die Mitte der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts, als toxikologisch Leber-, Nierenschäden, Gallengangsproliferation, Tumore bei Ratten, nicht bei bestimmten Mäusestämmen, syrischen Hamstern und Affen festgestellt wurden. Auffällig war der Shift der Leberschädigung einer kürzeren Applikation von centrolobulär nach periportal mit Gallengangshyperplasie nach chronischer Gabe, was mit unterschiedlicher Verteilung metabolisierender Enzyme erklärt wird, zumal nach Induktion von CYP Isoenzymen bei Ratten und C3H/HE Mäusen Leberschäden geringer ausfielen. Der früher geäußerte genotoxische Verdacht ist entkräftet. Cumarin führt zu keiner kovalenten DNA-Addukt-Bildung in Leber, Nieren und löst keine genotoxische Tumorinduktion aus.

Wirkungsmechanismusbedingtes Risiko von Cumarin

Gerinnungsstörungen umfassen genetische Erkrankungen und erworbene Einflüsse auf das plasmatische, thrombozytäre und fibrinolytische System. Das von der Cumarin-Struktur abgeleitete Blutungsrisiko trifft für Monocumarole bzw. Dicumarole nach Überdosierung zu. Nach Strukturwirkungsbeziehung ist für die antikoagulatorische Wirkung die Hydroxygruppe an C-4 und für die Bioverfügbarkeit der lipophile Rest an C-3 erforderlich. Diese Substituenten fehlen bei Cumarin und 7-Hydroxycumarinen. Bei Ratten hatten 7-Hydroxycumarine in EPs® 7630 keinen Einfluss auf plasmatische Gerinnungsfaktoren und keine Interaktion mit Warfarin-Plasmaspiegeln. →

23. Südtiroler Herbstgespräche

Toxikokinetik, Humanpharmakokinetik von Cumarin

Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung wurden bei verschiedenen Tierspezies und Probanden untersucht. Nachgewiesen wurden u. a. unverändertes Cumarin, Hydroxylierung an allen Ringpositionen, Öffnung des heterocyclischen Rings als o-Hydroxyphenylacetessigsäure (o-HPLA), o-Hydroxyphenyllessigsäure (o-HPAA). Auffällig waren speziesspezifischer Metabolismus bei Ratten, Hunden vorrangig über 3-Hydroxylierung zum Cumarin-3,4-Epoxid, o-HPLA, o-HPAA, dagegen bei DBA/lac-Mäusen, Affen, Probanden über 7-Hydroxylierung mit renaler Ausscheidung zu 68-92 Prozent als 7-HC und nur 1-6 Prozent als o-HPAA.

Zusammenfassung zum Risiko und zur Unbedenklichkeit von Cumarin

Cumarin ist Grundstruktur zahlreicher Derivate und kommt in vielen Pflanzen in mannigfaltiger Variation vor. Die bei Tierspezies durchgeführten toxikologischen, pharmakokinetischen Untersuchungen waren speziesspezifisch und werfen Fragen zur Relevanz und Übertragbarkeit auf den Menschen auf. Während bei Ratten Cumarin über 3-Hydroxylierung verstoffwechselt, renal, biliär ausgeschieden wird, erreichen bei Affen, Probanden durch hohen first-pass Effekts nur 4 Prozent Cumarin die systemische Zirkulation, werden über CYP2A6 zu nicht-toxischem 7-HC hydroxyliert und nach Glukuronidierung zu 80 Prozent als 7-HCG renal eliminiert. Bei Personen bestimmter ethnischer Herkunft und genetischen Polymorphismus für CYP2A6 wurde nach Inkubation von Cumarin mit humanen Lebermikrosomen bzw. im Urin o-HPAA und o-HPA als Metaboliten identifiziert. Obwohl bisher kein Zusammenhang zwischen 7-Hydroxylierung und der Hepatotoxizität besteht, kann bei diesen Personen ein Risiko für Leberschädigungen nicht ausgeschlossen werden.

Phytos: Arzneimittel mit Zukunft

Univ.- Prof. Dr. Kurt HOSTETTMANN

Pharmacognosie et phytochimie, Univ. de Genève

30, quai Ernest-Ansermet, CH 1211 GENÈVE 4, T: +41 22 379 3400

kurt.hostettmann@pharm.unige.ch

Trotz fantastischen Fortschritten im Bereich der Genomik und Genetik, der Wichtigkeit der synthetischen Pharmaka und der mikrobiellen Fermentation, bleiben Pflanzen weiterhin eine wichtige Quelle neuer Arzneimittel.

Es wird geschätzt, dass ungefähr 25 Prozent der verschriebenen Medikamente in Industrieländern pflanzlichen Ursprungs sind, und etwa 120, von Pflanzen ausgehende Rohstoffe aus circa 90 Pflanzenarten, werden in der modernen Therapie eingesetzt.

In der Tat, Statistiken zeigen, dass Naturstoffe in der Entwicklung von 44 Prozent neuer Medikamente einbezogen sind. Von den 300.000 Pflanzenarten, die auf der Welt vorkommen, ist nur ein kleiner Prozentsatz phytochemisch untersucht worden und der Anteil, der sowohl biologischen sowie pharmakologischen Tests unterzogen wurde, ist noch kleiner. Höhere Pflanzen sind somit eine Quelle tausender Naturstoffe mit einer fast unbegrenzten Zahl verschiedener Strukturen. Diese Moleküle haben oft spezifische Funktionen und viele davon haben eine biologische Aktivität, die der Menschheit nützlich sein kann. Sie können führende Komponenten in der Entwicklung neuer Medikamente darstellen oder zu unerlässlichen Mitteln der biomedizinischen Forschung werden.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Krebsforschung für eine große Zahl Naturstoffe interessiert. Taxol wurde aus *Taxus* Arten (Taxaceae) isoliert, sowie das Derivat Taxotère. Diese Substanzen werden mit Erfolg in der Behandlung von Unterleibs-, Brust- und Lungenkrebs eingesetzt. Das Alkaloid Camptothecin, aus dem chinesischen Baum *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) gewonnen und chemisch modifiziert zum Stoff Irinotecan und Topotecan verarbeitet, ist eine erfolgreiche Substanz, die zur Behandlung von Darm-, Unterleibs-, und Lungenkrebs dient.

Pflanzeninhaltsstoffe haben auch eine große Rolle in der Entwicklung von neuen Medikamenten der in den Tropen vorkommenden Parasitenkrankheiten gespielt. Die neuen Antimalaria-Substanzen werden durch das erforschte und entwickelte Sesquiterpenlaktone Artemisinin illustriert.

Betreffend altersbedingte Krankheiten ist Galanthamin, das in den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts aus *Galanthus nivalis* (Amaryllidaceae) zum ersten Mal isoliert wurde, eines von den wenigen therapeutischen Mitteln, die gegen Alzheimer eingesetzt werden. Galanthamin ist wirksam durch die Erhaltung des Acetylcholin-Spiegels im Gehirn.

Das klinisch interessante Alkaloid Huperzin A wurde ursprünglich aus dem Chinesischen Bärlapp *Huperzia serrata* (Lycopodiaceae) isoliert. Huperzin A ist ein reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase (AChE). Mehrere klinische Tests wurden in China durchgeführt und die Effizienz von Huperzin A konnte in der Behandlung von 447 Patienten mit altersbedingten Gedächtnisstörungen oder Dementia demonstriert werden. Ein 5-Chloro-Vanillin-Derivat (ZT-1) von Huperzin A wird zurzeit in klinischen Studien in der Schweiz eingesetzt. Extrakte aus Blättern von *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae), normalerweise für die Blutzirkulation im Gehirn eingesetzt, werden nun mehr und mehr für die Behandlung von Alzheimer bedingter seniler Dementia verschrieben.

Extrakte aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, Hypericaceae) werden mit Erfolg bei der Behandlung von Depressionen eingesetzt, trotz der festgestellten Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Modepflanzen, die auf den Markt kommen, wie Rosenrot (*Rhodiola rosea*, Crassulaceae), eine Pflanze aus der Russischen Pharmakopöe, von Kosmonauten gebraucht, wird im Westen immer mehr als „stress buster“ eingenommen. Es ist ein wichtiges Mittel gegen Müdigkeit und findet vermehrt bei Sportlern Anklang.

Als wichtig kann auch die Moospreiselbeere (*Vaccinium macrocarpon*, Ericaceae) betrachtet werden, vor allem in Hinblick auf Cystitis und anderer Harnwegsinfektionen. Der Saft dieser Frucht (Cranberry) hat interessante Eigenschaften, die zur Inhibition der Adhäsion von Bakterien in der Blase und im Darmtrakt führt.

Um neue Medikamente auf pflanzlicher Basis zu finden, ist es nötig, Extrakte auf die Präsenz neuer Substanzen zu untersuchen und deren biologische Aktivität zu investigieren. Um in dieser Hinsicht die Effizienz zu rationalisieren und zu verbessern, müssen neue Strategien sowohl für das biologische als auch chemische Screening entwickelt werden, damit eine gültige chemische und bioaktive Information vor der Isolationsarbeit vorhanden ist.

Zum Beispiel hat das Labor für Pharmakognosie und Phytochemie der Universität Genf ein Programm entwickelt, um Inhibitoren der AChE aus europäischen Pflanzen zu finden, die gegen Alzheimer wirksam werden können. Auf diese Weise sind mehrere Cumarin-Inhibitoren der AChE aus der alpinen Pflanze Meisterwurz (*Peucedanum ostruthium*, Apiaceae) isoliert worden. Die im Bioassay getesteten Cumarine waren ungefähr zehn Mal aktiver als der AChE-Inhibitor Galanthamin, und fast so stark wie Huperzin A.

Für die Entwicklung neuer Medikamente repräsentieren Pflanzen immer noch ein großes Reservoir interessanter bioaktiver Substanzen. Um dieses Potenzial noch zu steigern, und den Isolierungsprozess bioaktiver Substanzen schneller zu machen, müssen ständig verbesserte Screening-Methoden der biologischen und chemischen Aspekte entwickelt werden.

Von all den neuen Herausforderungen, die auf die Phytochemiker zukommen, kann man annehmen, dass diese Screening-Strategien eine immer wichtigere Rolle in der Forschung natürlicher Produkte haben werden.

References: [1] D.J. Newman, G.M. Cragg, K.M. Snader, Nat. Prod. Rep. **2000**, 17, 215. [2] T. Henkel, R.M. Brunne, H. Müller, F. Reichel, Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, 38, 643. [3] K. Borstnik, I. Paik, T.A. Shapiro, G.H. Posner, Int. J. Parasitol. **2002**, 32, 1661. [4] Y.-Z. Shu, J. Nat. Prod. **1998**, 61, 1053. [5] X. Ma; D.R. Gang, Nat. Prod. Rep. **2004**, 21, 752. [6] K. Hostettmann, A. Marston, Chimia. **2007**, 61, 322. [7] A. Urbain, A. Marston, K. Hostettmann, Pharm. Biol. **2005**, 43, 647.

Wirkmechanismen von Pflanzenstoffen – ein Update

a.O. Univ.-Prof. Mag. Dr. Sabine GLASL-TAZREITER

Department für Pharmakognosie, Universität Wien

Althanstrasse 14, A-1090 Wien

sabine.glasl@univie.ac.at

Die Verwendung pflanzlicher Zubereitungen beruht vielfach auf Erfahrungswerten und dem tradierten Wissen über eine erfolgreiche Anwendung. Für den Anwender steht in erster Linie die Frage nach der Besserung der Symptomatik im Vordergrund. Es interessiert vor allem die *Wirkung* und weniger, *wie* der Effekt im Körper zustande kommt. Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus betrachtet, stellt sich die Frage nach den verantwortlichen Wirksubstanzen im Pflanzenextrakt bzw. nach dem (den) Angriffspunkt(en) im Körper. Die Aufklärung solcher Wirkmechanismen stellt einen der Schwerpunkte in der pharmakognostischen Forschung dar, wobei man versucht, anhand von in-vitro und in-vivo Modellen Lösungsansätze zu finden.

Im Vortrag werden die neuesten Erkenntnisse zu den Stoffgruppen Saponine, Tri- und Sesquiterpene, Phenole und Lignane anhand von Efeu, Weihrauch, Pestwurz, Weide und Baldrian präsentiert. So ist z. B. der Einsatz von Efeu-Extrakt als Expectorans, Sekretolytikum und leichtes Spasmolytikum bewährt. Neuesten Ergebnissen zufolge beruht diese Wirkung auf einer indirekten β_2 -sympathomimetischen Wirkung. Es konnte gezeigt werden, dass α -Hederin die Internalisierung des β_2 -Rezeptors in die Zelle hemmt, wodurch die β_2 -adrenerge Ansprechbarkeit der Zelle erhöht wird. Dadurch sind der spasmolytische Effekt auf die Bronchialmuskulatur sowie die sekretolytische Wirkung durch erhöhte Surfactantbildung und verstärkte mucoziliäre Clearance erklärbar.

Für Baldrian werden mehrere Angriffspunkte postuliert, sodass zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Synergismus verschiedener Substanzklassen angenommen wird. Dieses Beispiel zeigt stellvertretend für viele andere, dass es sich oftmals sehr komplex gestaltet, den Wirkmechanismus einer altbewährten Arzneipflanze aufzuklären oder die verantwortlichen Stoffgruppen aufzuspüren.

Der Naturwissenschaftler gibt sich erst dann zufrieden, wenn er eine Erklärung für ein Phänomen gefunden hat. Es stellt sich jedoch die Frage, ob es tatsächlich immer erforderlich ist, die exakten Wirkmechanismen zu kennen. Es ist zu akzeptieren, und wir dürfen uns glücklich schätzen, dass es Arzneipflanzen gibt, die nachweislich wirksam sind, deren „Wirkstoff“ durch das „Gesamtextrakt“ repräsentiert ist, wenn auch dessen Wirkweise – vorerst – noch ungeklärt bleibt.

Phyto logisch

bei rheumatoider Arthritis

Krallendorn®

mit Extrakt aus *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.

- **Reduziert** das Entzündungsgeschehen ¹
- **Ergänzt** die antirheumatische Basistherapie ^{1,2}
- **Hilft** Begleitmedikation einzusparen ²



1) Mur E. et al. J of Rheumatology 2002; 29(4): 678-681

2) Anwendungsbeobachtung an 122 Patienten; Data on File

Fachkurzinformation auf Seite 5

Weitere Informationen: www.krallendorn.at / info@krallendorn.at

