

24 Triterpene einschließlich Steroide

O. STICHER

24.1	Übersicht über die pharmazeutisch interessierenden Stoffgruppen	834
24.2	Allgemeine Nachweisreaktionen	834
24.3	Squalen	838
24.4	Phytosterole (Phytosterine)	838
24.5	Triterpene verschiedener Struktur	845
24.5.1	Cucurbitacine	845
24.5.2	Cimicifuga-Triterpene	848
24.5.3	Quassinoide	852
24.5.4	Boswelliasäuren	853
24.5.5	Betulinsäure	858
24.5.6	Ringelblumenblüten	861
24.6	Saponine	863
24.6.1	Begriffsbestimmung	863
24.6.2	Vorkommen, chemische und physikalische Eigenschaften, Einteilung	863
24.6.3	Analytik von Saponindrogen	866
24.6.4	Saponine als Hämolysegifte, hämolytischer Index, Strukturspezifität	866
24.6.5	Metabolismus, Pharmakokinetik und Toxikologie der Saponine	868
24.6.6	Wirkungen der Saponine	869
24.6.7	Arzneidrogen mit Saponinen	872
24.6.8	Triterpensaponine	872
24.6.9	Steroidsaponine	902
24.7	Herzwirksame Steroide	911
24.7.1	Begriffsbestimmung, Geschichtliches	911
24.7.2	Aufbau der herzwirksamen Steroidglykoside	911
24.7.3	Einige chemische Eigenschaften, Farbreaktionen	914
24.7.4	Verbreitung im Pflanzenreich, verwendete Extrakte/Reinstoffe	918
24.7.5	Pharmakokinetik und Metabolismus	918
24.7.6	Wirkungen auf biochemischer Ebene und Anwendungsgebiete	920
24.7.7	Analytische Kennzeichnung	922
24.7.8	Digitalis lanata und Lanataglykoside	923
24.7.9	Digitalis purpurea und Purpureaglykoside	927
24.7.10	Strophanthin und andere Reinglykoside mit großer Abklingquote	929
24.7.11	Weitere Drogen mit herzwirksamen Steroiden	930
24.8	Verschiedene Substanzen mit einem Steroidgerüst	934
24.8.1	Uzarawurzel	934
24.8.2	Condurango- oder Kondurangorinde	937

➤ Einleitung

Die Triterpene gehören zur Naturstoffgruppe der Isoprenoide (vgl. Kap. 23). Sie stellen eine außerordentlich umfangreiche Klasse von Terpenen dar. Sie werden in diesem Kapitel zusammen mit den sich davon ableitenden Steroiden zusammengefasst. Die Muttersubstanz aller Triterpene ist der azyklische C_{30} -Kohlenwasserstoff Squalen. Seine Zyklisierung wird durch Epoxidierung einer endständigen Doppelbindung eingeleitet. Da die Squalen-2,3-Epoxidstufe vor der Zyklisierung obligat durchlaufen werden muss, enthalten nahezu alle Triterpene und Steroide in Position C-3 eine Sauerstofffunktion. Vom Squalen ausgehend lassen sich zwei Hauptwege erkennen: Der eine führt zu den tetra- und pentazyklischen Triterpenen, der andere über Cycloartenol zu den Cucurbitacinen und via das wichtigste Stoffwechselintermediärprodukt, das Cholesterol, zu den Phytosterolen, Cardenoliden und Bufadienoliden sowie zu den Steroidsapogeninen.

24.1 Übersicht über die pharmazeutisch interessierenden Stoffgruppen

Die Triterpene sind eine außerordentlich umfangreiche Klasse von Terpenen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, kommen fast nur tetra- und pentazyklische Vertreter vor. Soweit man weiß, synthetisieren alle Organismen die Muttersubstanz aller Triterpene, das Squalen (➤ *Abb. 24.1 und 24.2*), auf dieselbe Weise: durch hydrierende Dimerisierung von Farnesyldiphosphat. Somit handelt es sich bei den Triterpenen, aus biochemischer Sicht, eigentlich um Disesquiterpene. Zu den Triterpenen werden auch jene Terpene gezählt, die weniger als 30 Kohlenstoffatome haben. Das Hauptkontingent an Triterpenen mit verminderter C-Zahl stellen die Steroide, die dadurch charakterisiert sind, dass von der C_{30} -Zwischenstufe 3 Methylgruppen oxidativ abgespalten werden: Man erreicht die Stufe der C_{27} -Steroide mit dem wichtigen Cholesterol. Vom Cholesterol leiten sich alle übrigen Steroide ab. Es können aus C_{30} -Triterpenen auch größere Struktureinheiten abgespalten werden, wofür die Quassabitterstoffe (➤ *Kap. 24.5.3*) als Beispiel genannt werden können.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Triterpene und, davon abhängig, ihre physiologischen Eigen-

schaften (Ort der Speicherung, Reaktionsfähigkeit in biologischen Systemen) hängen von der weiteren Variation der lipophilen Vorstufen ab. Es lassen sich der Polarität und der näheren Ausgestaltung nach 3 Hauptgruppen unterscheiden:

- *Lipophile Triterpene*. Sie kommen als Ausscheidungen unterschiedlicher Art vor: Phytosterole und Phytosterolester höherer Fettsäuren im Blattwachs höherer Pflanzen; Triterpensäuren und Triterpenalkohole in den Harzen, in Milchsäften sowie in Borken von Holzgewächsen (Beispiele: ➤ *Abb. 24.3*).
- *Hochoxydierte Triterpene*. Sie stellen Verbindungen mittlerer Polarität dar, die weder in Wasser noch in Petrolether sonderlich gut löslich sind, besser in Dichlormethan, Ether und Ethanol. Analog wie in der Sesqui- und Diterpenreihe führt die Beladung des Triterpenmoleküls mit Hydroxy-, Epoxy-, Carbonyl-, Carboxyl- und Lactongruppen zu biologisch sehr aktiven, oft auch hochtoxischen Derivaten. Von Interesse sind die Cucurbitacine (➤ *Kap. 24.5.1*).
- *Hydrophile, glykosidische Triterpene*. In diese Gruppe gehören die Saponine (➤ *Kap. 24.6*).

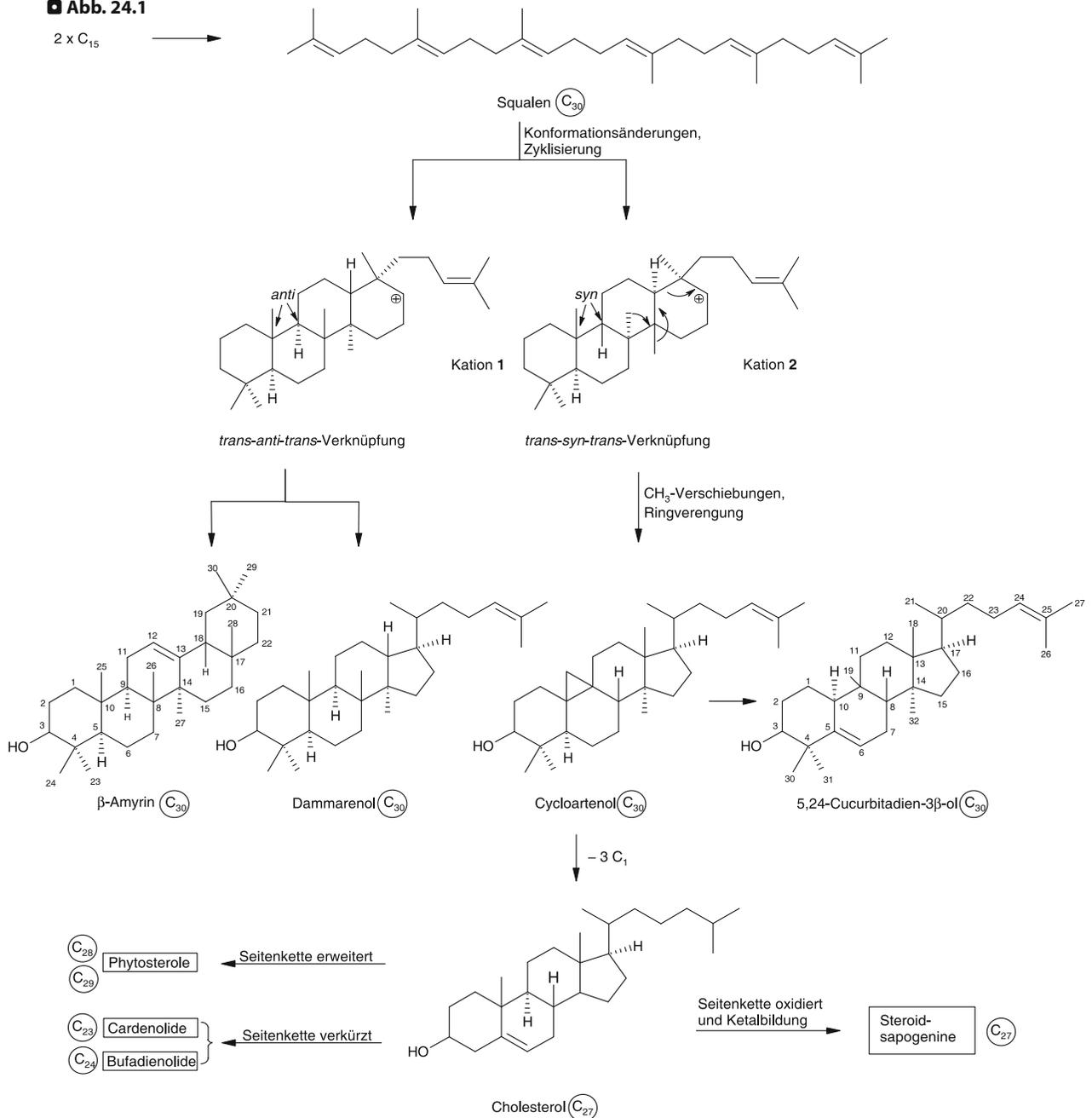
24.2 Allgemeine Nachweisreaktionen

Triterpene und Steroide sind farblose Substanzen, die sich aber mit vielen Reagenzien zu farbigen Verbindungen umsetzen lassen. Diese Farbreaktionen spielen in der Drogenanalytik eine Rolle:

- als Reagenzglas- oder als Tüpfelreaktion zur Vorprüfung; in den Pharmakopöen gelegentlich auch zur Identitätsprüfung;
- als Sprühreagenzien zum Nachweis auf Chromatogrammen;
- zur photometrischen Gehaltsbestimmung (Roskastaniensamen, *Digitalis-purpurea*-Blätter).

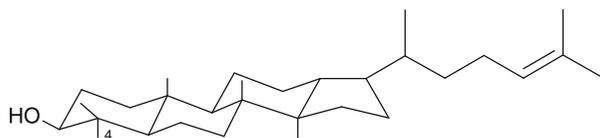
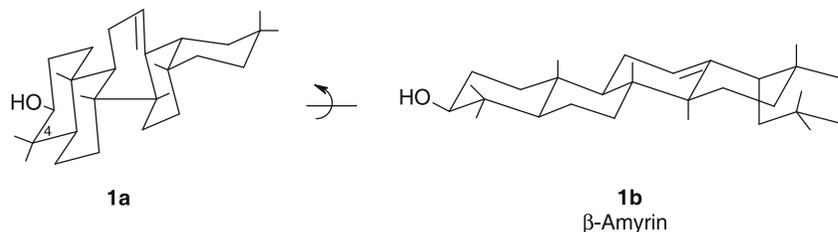
Farbreaktionen mit aromatischen Aldehyden. Bei der Umsetzung von Hydroxytriterpenen mit Anisaldehyd, Vanillin und anderen aromatischen Aldehyden in starken Mineralsäuren (z. B. Schwefelsäure, Schwefelsäure-Phosphorsäure-Gemisch, Perchlorsäure) bilden sich Farbstoffe, deren Absorptionsmaximum, je nach Reaktionspartner, zwischen 510 und 620 nm liegt. Wahrscheinlich handelt es sich primär um eine Dehydrationsreaktion; die durch Doppelbindungen aktivierten Methylengruppen könnten

Abb. 24.1

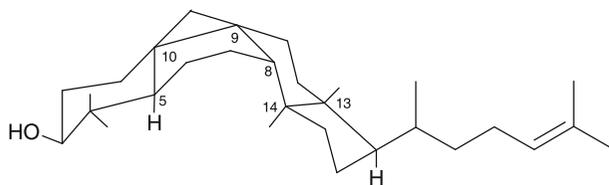


Übersicht über die Hauptklassen der Triterpene. Es lassen sich aufgrund von Strukturvergleichen und Biosynthesestudien 2 Hauptreihen bilden. Die über die Zwischenstufe 1 bzw. deren biosynthetisches Äquivalent führende Reihe führt zu den tetra- und pentazyklischen Triterpenen. Die Seitenkette wird nicht verkürzt. Das zyklische Gerüst kann mit O-Funktionen besetzt werden. Die über die Zwischenstufe 2 bzw. deren biosynthetisches Äquivalent führende Reihe führt zum Cycloartenol, der Muttersubstanz aller pflanzlichen Steroide. *Hinweis:* Man achte auf die Bezifferung des Cucurbitadienolskeletts. Es besteht die Vereinbarung, 2 Ziffern zu überspringen, um bei Derivaten mit weiteren C-Atomen in der Seitenkette die Plätze frei zu halten. Die zyklischen Triterpene umfassen heute über 4000 Substanzen (Dzubak et al. 2006)

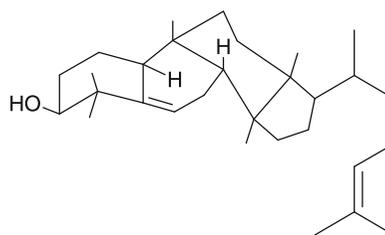
■ Abb. 24.2



Dammarenol (5α-Euphan-24-en)



Cycloartenol



5,24-Cucurbitadien-3β-ol

Konformationsformeln der 4 in der vorhergehenden Abb. 24.1 angeführten Haupttypen der Triterpene. In den starren tetra- und pentazyklischen Ringsystemen sind Konfiguration und Konformation wechselseitig festgelegt. Konformationsformeln lassen sich unterschiedlich wiedergeben, abhängig davon, von welcher Seite man das Molekülmodell betrachtet. Beispiel: β-Amyrin (1a bzw. 1b)

dann mit Aldehyden farbige Kondensationsprodukte bilden (Beispiel: zur dünnschichtchromatographischen Untersuchung von Süßholzwurzeln). Die Aldehyd-Säure-Reaktion ist wenig spezifisch. Es reagieren zahlreiche andere Stoffgruppen: Sesqui- und Diterpene, Olefine, Phenole, Indolderivate u. a. m.

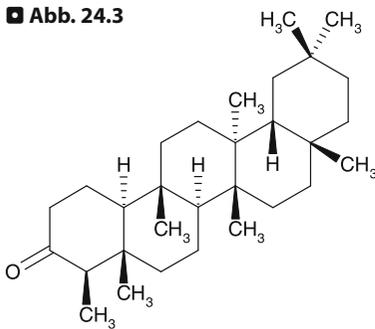
Reaktion mit Schwefelsäure und Acetanhydrid. Ungesättigte und hydroxylierte Triterpene und Steroide ergeben bei der Umsetzung mit Acetanhydrid und Schwefelsäure rote, blaue oder grüne Färbungen (Tabelle 24.1). Die Reaktion ist in der Literatur als Liebermann-Burchard-Reaktion (LBR) bekannt.

Als die farbgebenden Komponenten der LBR sieht man Carbeniumionen an (Abb. 24.4). Zunächst finden Dehydratationen statt; es kommt – evtl. nach Umlagerung und/oder Kondensation mehrerer Moleküle – zur Ausbil-

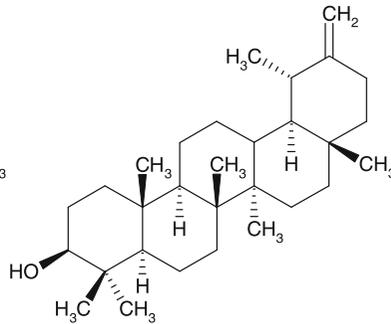
dung konjugierter Polyensysteme, die ein Proton addieren. Die Farbstoffe zerfallen leicht in Gegenwart von Wasser, weshalb sich auch Farbzonen auf Chromatogrammen nicht konservieren lassen.

Reaktion mit anorganischen Säuren und Oxidationsmitteln [Zlatkis-Zak-Reaktion (ZZR)]. Zahlreiche ungesättigte und hydroxylierte Triterpene und Steroide geben nach Umsetzung mit anorganischen Säuren und Oxidationsmitteln Färbungen, die aber nur eine gewisse Zeit, im Mittel etwa 30 min lang, beständig sind. Als Oxidationsmittel nimmt man meist Eisen(III)-Salze, seltener Kupfer(II)- oder Cer(IV)-Sulfat. Der Reaktionsmechanismus ist in Einzelheiten nicht bekannt. Wahrscheinlich finden Oxidations- und Dehydratationsreaktionen statt, die zu konjugierten Polyensystemen führen. Im Falle des Cholesterols gelang es, das Hauptreaktionsprodukt als

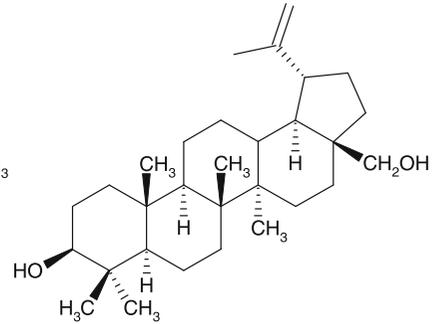
■ Abb. 24.3



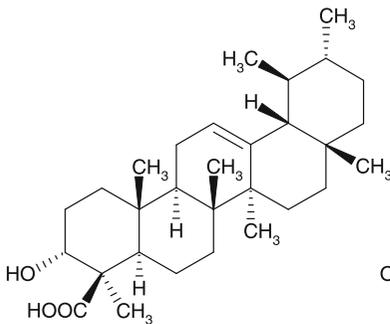
Friedelin, $C_{30}H_{50}O$; im Kork der Korkeiche (*Quercus suber*)



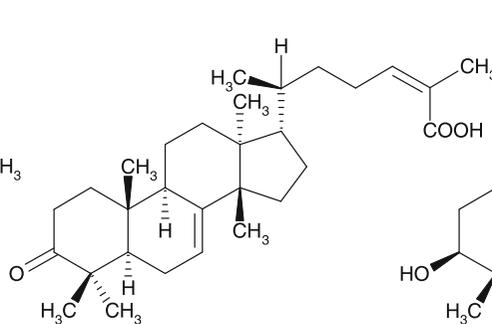
Taraxasterol, $C_{30}H_{50}O$; im Milchsaft des Löwenzahns (*Taraxacum officinale*)



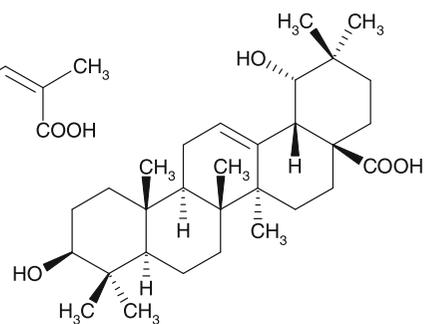
Betulin, $C_{30}H_{50}O_2$; in der Rinde von Birke und Erle



β -Boswelliasäure, $C_{30}H_{48}O_3$; im Weihrauch



Masticadienonsäure, $C_{30}H_{46}O_3$; im Mastix



Siarresinolsäure, $C_{30}H_{48}O_4$; in der Siambenzoe

Beispiele für Triterpene, die lipophile Eigenschaften aufweisen. Sie kommen in der Wachsschicht von Blättern, in verkorkten Geweben, Milchsäften und Harzen vor

■ Tabelle 24.1

Farbreaktionen einiger Triterpene und Steroide

Steroid	Farbtöne
β -Sitosterin	Intensiv violett \rightarrow blaugrün \rightarrow smaragdgrün
Stigmasterin	Rot \rightarrow blau \rightarrow intensiv grün
Digitoxin	Braun \rightarrow grün
Digoxin	Rot \rightarrow violett \rightarrow dunkelviolet \rightarrow blaugrün
Gitoxin	Gelb \rightarrow braun \rightarrow grün
Diosgenin	Rötlich \rightarrow braungelb \rightarrow braun
Ouabain	Gelblich \rightarrow kräftig orangegelb
Scillarenin	Rosa \rightarrow grün
Scillarosid	Intensiv violett \rightarrow blau \rightarrow blaugrün

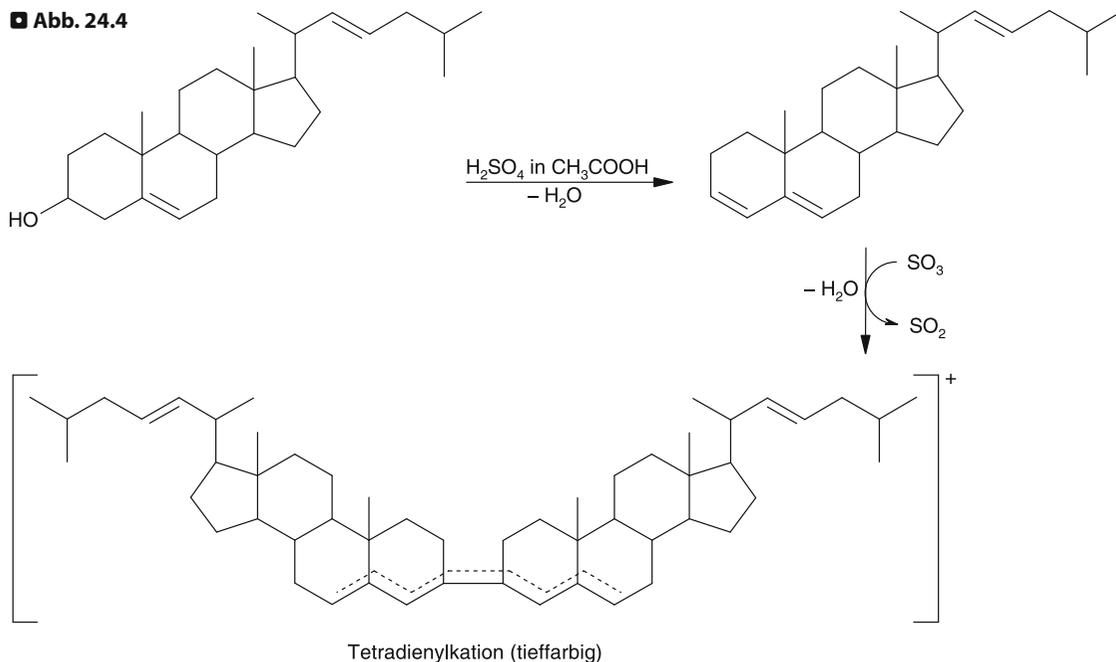
Vorgehen: Man suspendiert etwa 0,5 mg Substanz in 1 ml Essigsäureanhydrid und fügt unter Kühlung 2 Tropfen konz. Schwefelsäure dazu. Es treten der Reihe nach die in der Tabelle wiedergegebenen Farben auf.

3,3'-Bis-(cholesta-2,4-dien) zu identifizieren. Die Protonierung dieses Tetraens führt zu einem gefärbten Carbeniumion. Das DAB benutzt die ZZR zur Aescinbestimmung in Roskastaniensamen. Verwendet wird dabei das Eisen(III)-chlorid-Essigsäure-Reagens (vgl. Kap. 24.6.3).

Reaktion mit Antimon(III)-chlorid. Als Reagens dient eine 20- bis 30%ige Lösung des Salzes in einem Essigsäure 99%-Acetanhydrid-Gemisch oder in Chloroform bzw. Dichlormethan. Hydroxytriterpene und Hydroxysterioide geben mit dem Reagens farbige Produkte, deren Absorptionsmaxima zwischen 560 und 680 nm liegen. Durch Wasser werden die Farbkomplexe zerstört.

Die Reaktion ist wenig spezifisch. Es reagieren außer Terpenen und Steroiden die Carotinoide, die Vitamine A und D sowie viele Flavonoide (sie bilden stabile Chelate).

■ Abb. 24.4



Vorstellungen zum Ablauf der Liebermann-Burchard-Reaktion. Konzentrierte Schwefelsäure in Essigsäure 99% wirkt dehydrierend und oxidierend. Ausgehend von im Molekül vorhandenen alkoholischen Gruppen und Doppelbindungen bildet sich ein System von konjugierten Doppelbindungen aus. Das nach Anlagerung eines Protons mesomeriestabilisierte Carbeniumion absorbiert im sichtbaren Bereich

24.3 Squalen

Es handelt sich um einen azyklischen C_{30} -Kohlenwasserstoff mit 6 *trans*-ständigen Doppelbindungen, der zuerst aus Haifischleber (Haie: zoologisch Squaloideae) isoliert worden ist. In kleinen Konzentrationen kommt Squalen als Begleitstoff in pflanzlichen Ölen sowie in einigen weiteren pflanzlichen Produkten vor: in Olivenöl (0,1–0,7%), in Getreidekeimölen und in medizinischer Hefe. Der menschliche Hauttalg enthält 5% Squalen.

Squalen ist bei Raumtemperatur eine farblose, ölige Flüssigkeit, die sich in Wasser praktisch nicht, in Lipidlösungsmitteln gut löst. Ähnlich wie ungesättigte Fettsäuren ist auch Squalen bei Zutritt von Luftsauerstoff autoxidabel. Es hat einen schwachen, angenehmen Geruch und weist bakterizide Eigenschaften auf.

Die quantitative Bestimmung des Squalens erfolgt am besten gaschromatographisch. In der pharmazeutischen Technologie, mehr noch in der kosmetischen Industrie, verwendet man das hydrierte Squalen (Perhydrosqualen, Squalan), für Hautcremes, Hautöle, flüssige Emulsionen,

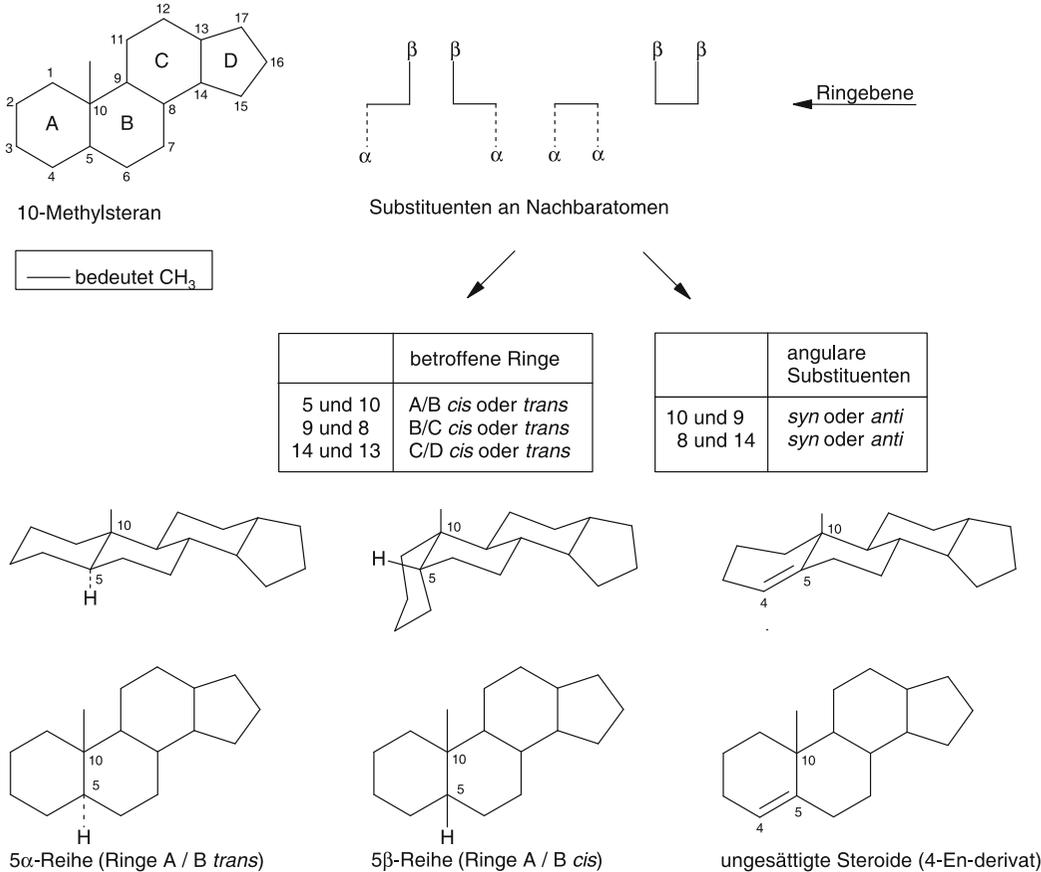
Lippenstifte und andere Produkte. Es fungiert als Lösungsmittel für fettlösliche Farbstoffe oder Wirkstoffe; es wirkt zudem „hautglättend“ und ist v. a. sehr gut hautverträglich.

Squalen ist aus biochemischer Sicht ein wichtiger Körper, da es ein Intermediärprodukt des Stoffwechsels ist, das zur Biosynthese von Triterpenen und Steroiden führt. Seine Zyklisierung wird durch Epoxidierung einer endständigen Doppelbindung (vermittelt durch eine mischfunktionelle Oxygenase) eingeleitet. Da die Squalen-2,3-Epoxidstufe vor der Zyklisierung obligat durchlaufen werden muss, enthalten – gleichsam als Relikt – nahezu sämtliche Triterpene und Steroide in Position C-3 eine Sauerstofffunktion.

24.4 Phytosterole (Phytosterine)

Unter Phytosterolen (PS) oder Phytosterinen versteht man die in höheren Pflanzen vorkommenden Substanzen mit einem Steroidgerüst (▶ Abb. 24.5), die dem Prototyp

Abb. 24.5



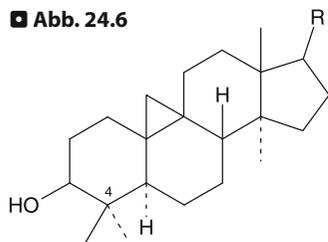
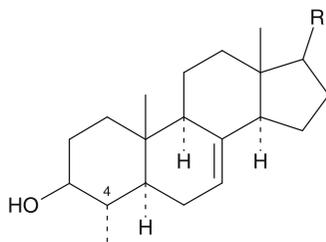
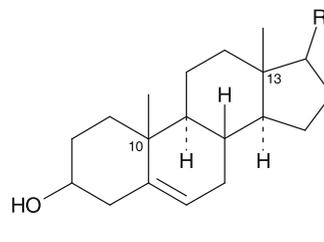
Den Steroiden liegt das Sterangerüst (Cyclopentanoperhydrophenanthrengerüst) zugrunde. Es hat 6 in einer Reihe miteinander verbundene „asymmetrische“ C-Atome (C-5, C-10, C-9, C-8, C-14 und C-13), sodass theoretisch 32 Enantiomerenpaare denkbar sind; allerdings sind in der Natur nur eine kleine Anzahl davon verwirklicht. Zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration zweier benachbarter C-Atome verwendet man die Symbole *cis* und *trans*, wenn es sich um C-Atome handelt, die beiden Ringen gemeinsam sind; für die *cis*-Stellung benachbarter angularer Substituenten ist die Bezeichnung *syn*, für die *trans*-Stellung das Präfix *anti* in Gebrauch.

Die *cis*- oder *trans*-Stellung beliebig anderer (nicht benachbarter) Substituenten wird in Bezug auf die Methylgruppe an C-10 festgelegt: α bedeutet *trans*-Stellung, β bedeutet *cis*-Stellung. *Untere Hälfte*: Die Reihe mit der Verknüpfung der Ringe A und B in *trans*-Stellung wird auch als 5 α -Reihe bezeichnet; die Reihe mit der Verknüpfung in *cis*-Stellung als 5 β -Reihe. Einführung einer Doppelbindung in 4,5- (oder 5,6-)Stellung führt zu ungesättigten Steroiden

aller Sterole, dem Cholesterol, nahe stehen. Cholesterol (Formel vgl. \blacktriangleright Abb. 24.1) ist ein C₂₇-Steroid; dabei entfallen 17 C-Atome auf das tetrazyklische Ringsystem, 2 C-Atome auf die beiden β -Methylgruppen an C-10 und an C-13 und 8 C-Atome auf die Alkylseitenkette an C-17. Die Mehrzahl der in höheren Pflanzen vorkommenden Sterole (\blacktriangleright Abb. 24.6–24.8) enthalten eine C₁₀-Seitenkette

und die Mehrzahl der in Pilzen vorkommenden Sterole einen C₉-Rest. Daher teilte man früher die Sterole ein in die C₂₇-Zoosterine, die C₂₈-Mykosterine und in die C₂₉-Phytosterine. Diese Unterteilung hat ihren Sinn verloren, seitdem auch in höheren Pflanzen C₂₇- und C₂₈-Sterole gefunden worden sind. Beispielsweise ist in *Solanum*- und *Nicotiana*-Arten nicht wie üblich Sitoste-

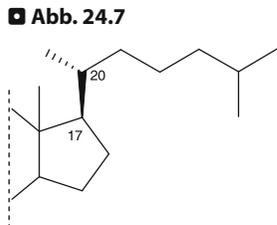
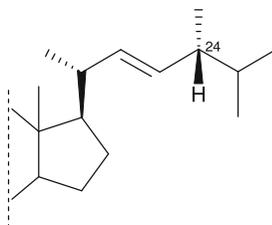
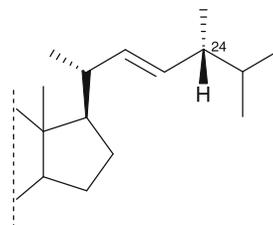
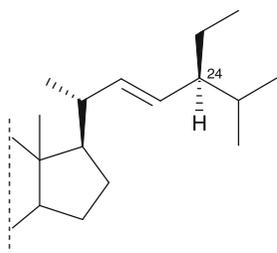
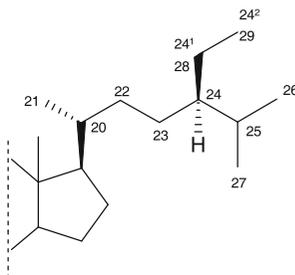
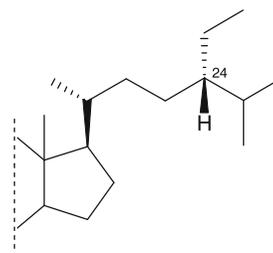
■ Abb. 24.6

4,4-Dimethylsterole
(Cycloartenoltyp)4-Methylsterole
(Gramisterol)Demethylsterole – Phytosterole im
engen Sinn (β -Sitosteroltyp)

R = Alkyl- oder Alkenylkette mit 8, 9 oder 10 C-Atomen (s. Abb. 24.7)

Die pflanzlichen Sterole (Synonyme: Phytosterole, Phytosterine) unterteilt man in 3 Klassen, wobei die Methylgruppen-substituenten am C-4 die Einteilung liefern. Am weitesten verbreitet sind die Demethylsterole: Die verbleibenden beiden Methylgruppen an C-10 und C-13 sind in allen Fällen β -ständig angeordnet

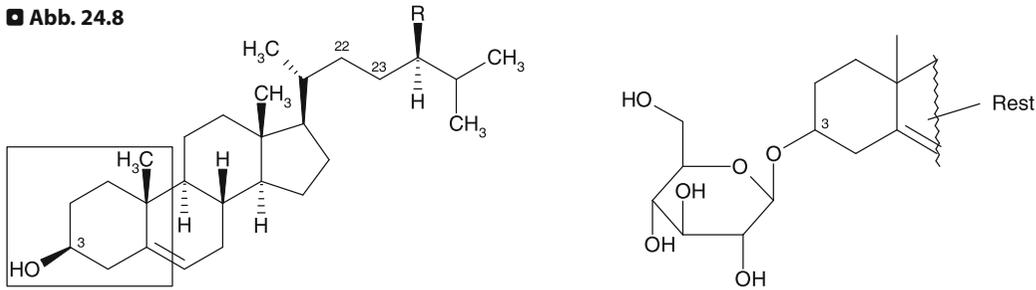
■ Abb. 24.7

Cholesterol
 C_8 -SeitenketteErgosterol
 C_9 -Seitenkette (24*R*)Brassicasterol
 C_9 -Seitenkette (24*R*)Stigmasterol
 C_{10} -Seitenkette (24*S*) β -Sitosterol
 C_{10} -Seitenkette (24*R*) γ -Sitosterol (= Clonasterol)
 C_{10} -Seitenkette (24*S*)

Variation der C-17-Seitenkette. Grundkörper der Reihe sind Steroide mit einer C_8 -Seitenkette, wie sie im Cholesterol vorliegt. Die in Pilzen vorkommenden Sterole („Mykosterine“) haben eine C_9 -Seitenkette (z. B. Ergosterol), doch kommen Vertreter auch in höheren Pflanzen vor (z. B. Brassicasterol). Die Mehrzahl der in höheren Pflanzen vorkommenden Phytosterole ist am C-17 mit einer C_{10} -Seitenkette substituiert. Die Ethylsubstitution der C_8 -Kette erfolgt, wie nähere Biosynthesestudien ergaben, in 2 Schritten, durch sukzessive Übertragung von Methylgruppen. Eine weitere Variation ist gegeben durch die Einführung einer Doppelbindung und durch die Konfiguration am C-24 (β - bzw. γ -Sitosterol).

Hinweis: Man achte auf die Nummerierung der Seitenkette. Der Ethylseitenrest erhält nach IUPAC-IUB 1976 die Ziffern 28 und 29 bzw. nach den neueren IUPAC-Empfehlungen (IUPAC-IUB 1989) 24¹ und 24² (vgl. Übersicht von Goad 1991)

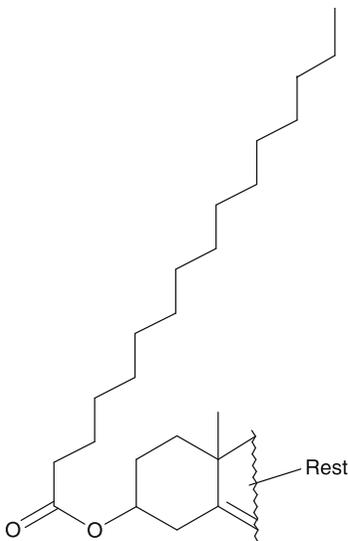
■ Abb. 24.8



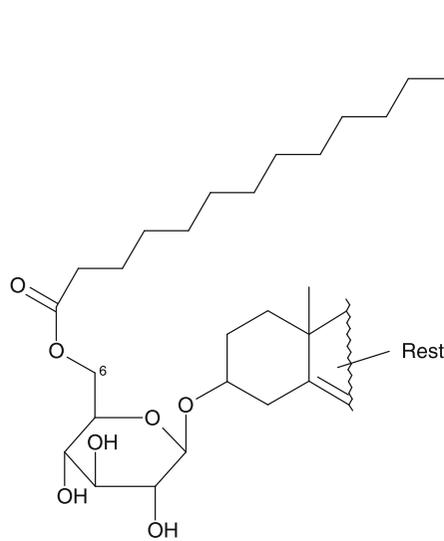
R = C₂H₅ : β-Sitosterol, C₂₉H₅₀O

R = CH₃ : Campesterol, C₂₈H₄₈O

Sitosterylglucosid



Sitosterylpalmitat



6-O-Palmitoyl-β-D-glucosyl-sitosterol

β-Sitosterol ist ein vermutlich in allen grünen Pflanzen vorkommendes Phytosterol. Weitverbreitet ist auch das chemisch nahe verwandte Stigmasterol (= 22,23-Dehydro-β-sitosterol) sowie das Campesterol (= 29-Nor-β-sitosterol). Phytosterole kommen in sehr unterschiedlicher Bindung vor: als D-Glucoside, als Fettsäureester und als 6-Acylglucoside

rol, sondern Cholesterol das Hauptsterol. Auch viele Rotalgen synthetisieren und speichern bevorzugt Cholesterol.

Vorkommen und Gewinnung. PS wurden aus allen nur denkbaren Organen und Geweben isoliert: aus Blättern, Stängeln, Wurzeln, Blüten, Früchten und Samen. Die Hauptmenge ist in den intrazellulären Organellen und in den Plasmamembranen lokalisiert.

Präparativ oder im technischen Maßstab gewinnt man PS am bequemsten aus dem sog. unverseifbaren Anteil von Pflanzenfetten bzw. Pflanzenölen. Der Anteil

liegt zwischen 0,1 und 1%. Die Art des Sterols sowie das Mengenverhältnis bestimmter Sterole zueinander (Quotient aus Stigmasterol/Campesterol) ist für ein bestimmtes Pflanzenfett charakteristisch. Als Rohstoff zur Gewinnung von β-Sitosterol kommen das Baumwollsaatöl und das Wachs des Zuckerrohrs in Frage. Sojabohnenöl enthält 0,2% Sitosterole, hauptsächlich γ-Sitosterol, d. i. das 24-Epimere des β-Sitosterols. In kleiner Menge kommen in der Natur neben den PS auch die hydrierten Verbindungen vor, die als Stanole bezeichnet werden. Stanole werden aus dem sog. Tallöl, einem Nebenprodukt der Holzverarbeitenden Industrie, durch Hydrierung der da-

rin enthaltenen PS erhalten. Sie bestehen aus einem Gemisch von Sitostanol und Campestanol.

Die heute häufig verwendeten fettlöslichen Ester von PS und von Stanolen gewinnt man durch Veresterung von Sitosterol bzw. dem aus Tallöl erhaltenen Sitostanol-Campestanol-Gemisch mit Fettsäuren.

Wirkungsspektrum. Als Bestandteil von Biomembranen kommt den Sterolen eine wichtige Funktion zu. Durch ihre Wechselwirkung mit Phospholipiden sind sie für die Stabilität der Membranen wesentlich. PS und insbesondere von Sterolen oder tetrazyclischen Triterpenen abgeleitete Oxysterole zeigen ein breites Wirkungsspektrum. So werden ihnen u. a. cholesterolsenkende, entzündungshemmende, antibakterielle, antifungale und tumorhemmende Eigenschaften zugeschrieben. Oxysterole sind wahrscheinlich für die Aufrechterhaltung eines stabilen inneren physiologischen Gleichgewichts (Homöostase) des Cholesterolaushalts verantwortlich.

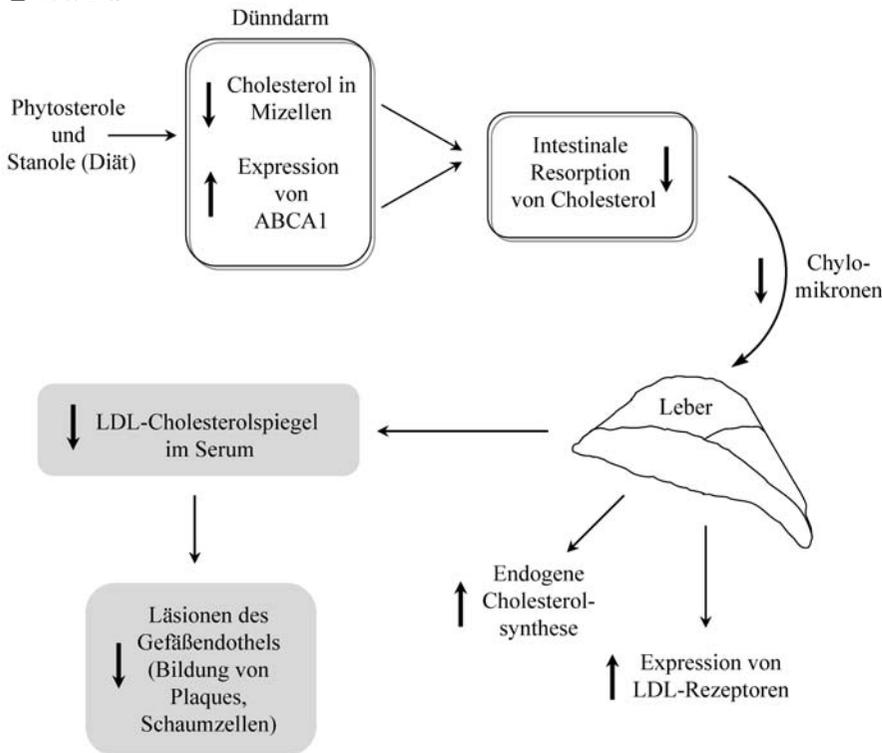
Cholesterolsenkung: Früher wurden zur Senkung des Cholesterolspiegels wegen der geringen Löslichkeit und Resorption von freien PS Tagesdosen von bis zu 30 g, in der Regel 3-mal 3 g/Tag, verwendet. Heute werden PS und insbesondere Stanole zur Erhöhung der Löslichkeit und Resorption mit Fettsäuren verestert [= Phytosterol-/Stanolester (PSE)]. Dadurch kann die tägliche Einnahme auf 2–3 g reduziert werden. PSE hemmen kompetitiv die Resorption des Cholesterols im Dünndarm, und zwar die des exogenen, mit der Nahrung zugeführten Cholesterols sowie die Rückresorption des aus dem enterohepatischen Kreislauf stammenden Cholesterols. Von den verschiedenen diskutierten Theorien zum Wirkungsmechanismus stehen die Verdrängung des Cholesterols in den „gemischten Mizellen“ (engl.: „dietary mixed micelles“) durch PS/PSE sowie der Rücktransport von Cholesterol in den Dünndarm im Vordergrund (Abb. 24.9) (de Jong et al. 2003). Wegen der geringen Löslichkeit muss Cholesterol vor der Resorption in Mizellen aus amphiphilen Molekülen (Mono- und Diacylglycerole, freie Fettsäuren, Phospholipide, Gallensäuresalze) inkorporiert werden. Cholesterol wird in diesen Mizellen durch die besser löslichen PS, insbesondere durch deren Ester, ersetzt, wodurch ein niedrigerer Cholesterolgehalt in den Mizellen und damit eine reduzierte Cholesterolresorption resultiert. PS/PSE werden nur zu einem geringen Anteil resorbiert (0,02–3,5%). Im Vergleich dazu beträgt die Resorption von Cholesterol 35–70%. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der geringen Veresterung der Sterole durch Acyl-CoA-Cholesterolacyltrans-

ferase, was eine Voraussetzung für die Inkorporation in Chylomikronen darstellt. Der Transfer von Cholesterol aus den Mizellen durch die Bürstensaummembran der Dünndarmenterozyten ist nicht vollständig aufgeklärt. Während bisher eine passive Diffusion angenommen worden ist, sprechen neuere Untersuchungen für die Existenz eines spezifischen Cholesteroltransporters in der Dünndarmmukosa, der für den Transport des Cholesterols in die Zelle verantwortlich ist. Der Weg von der Zelle in die Leber ist ein komplexer Vorgang (vgl. dazu Lehrbücher der Physiologie bzw. Pharmakologie). Biliäres Cholesterol kann durch sog. ABC-Transporter wie ABCA1 u. a. (vgl. Abb. 24.9) wieder in den Dünndarm zurücktransportiert werden.

Neue klinische Studien mit PSE ergaben, dass der LDL-Gehalt zwischen 10–15% gesenkt wird, während der HDL-Gehalt unverändert bleibt. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse hat ergeben, dass eine tägliche Dosis von 2 g PSE als optimal betrachtet wird. Diese 2 g/Tag werden in den USA von den Richtlinien des „National Cholesterol Education Program“ empfohlen (vgl. Übersichten von Moreau et al. 2002; de Jong et al. 2003; Trautwein et al. 2003). Zur Senkung des Cholesterolspiegels vgl. auch die folgende Infobox „Cholesterolsenkung“.

Infobox

Cholesterolsenkung. Die LDL-Cholesterolkonzentration im Plasma resultiert aus der Cholesterolbiosynthese in der Leber und aus der Cholesterolmenge, die aus dem Dünndarm resorbiert wird. Zur Cholesterolsenkung kommen daher im Wesentlichen zwei Mechanismen in Frage: die Hemmung der Cholesterolsynthese sowie die Hemmung der Cholesterolresorption. Die Cholesterolsynthesehemmer senken den Cholesterolplasmaspiegel (Gesamt- und LDL-Cholesterol) über die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (vgl. Kap. 23.1 und Abb. 23.4) als Schlüsselenzym der hepatischen Cholesterolbiosynthese. Kompensatorisch exprimieren Leberzellen auf ihrer Oberfläche mehr LDL-Rezeptoren, die LDL-Cholesterol aus dem Blut in die Hepatozyten aufnehmen. Die Cholesterolresorptionshemmer hemmen im Dünndarm die Resorption von Nahrungs- und biliärem Cholesterol. Als Lipidsenker werden heute vorwiegend Statine, Nicotinsäure und Nicotinsäurederivate, Fibrate (Cholesterolsynthesehemmung und Abbausteigerung) sowie Anionenaustauscher und Ezetimib (Cholesterolresorptionshemmer) eingesetzt. Zu den pflanzlichen Lipidsenkern gehören Phytosterole, Knoblauch und Artischockenextrakte.

■ **Abb. 24.9**

Potentielle Effekte von Phytosterolen und Stanolen auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Tier- und In-vitro-Studien haben ergeben, dass Phytosterole und Stanole, die in der chemischen Struktur mit dem Cholesterol verwandt sind, die Inkorporation von Cholesterol in gemischte Mizellen im Dünndarm lumen reduzieren und die Expression des Cholesteroltransporters ABCA1 erhöhen. Daraus resultieren eine reduzierte Resorption von Cholesterol und ein eingeschränkter Cholesterolfluss mit Chylomikronen in die Leber, was zu einem Anstieg der endogenen Cholesterolsynthese und der Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber führt. Als Gesamteffekt dieser Änderungen im Metabolismus ergibt sich eine Reduktion der Konzentration von LDL-Cholesterol im Serum. Tierstudien haben ferner ergeben, dass eine erhöhte Zufuhr von Phytosterolen und Stanolen arteriosklerotische Läsionen des Gefäßendothels (Bildung von Plaques, Schaumzellen) erniedrigt (vgl. Übersicht von de Jong et al. 2003). *Abkürzungen: LDL* „low density lipoprotein“, *ABCA1* ein Cholesteroltransporter (ABC von „ATP-binding cassette“)

Sitosterol (Sitosterin). Die Handelsprodukte sind nicht einheitlich. Für arzneiliche Zwecke geeignete Präparate müssen mindestens 95% Gesamtsterole und mindestens 85% ungesättigte PS enthalten, berechnet als β -Sitosterol. Die Substanz stellt ein weißes, geruch- und geschmackloses Pulver dar; unlöslich in Wasser, etwas löslich in Ethanol, gut löslich in Chloroform. Etwa 0,5% des p.o. verabreichten β -Sitosterols werden resorbiert (vgl. Übersicht von Trautwein et al. 2003).

Zur cholesterolsenkenden Wirkung von β -Sitosterol
 > unter Wirkungsspektrum. In Tagesdosen von 20–50 mg

wird β -Sitosterol bei der Behandlung der benignen Prostat hyperplasie (BPH) eingesetzt. Während verschiedene Autoren zum Schluss kommen, dass die Substanz die subjektiven Symptome eines Prostataadenoms verbessert, eine schnellere und vollständigere Entleerung der Blase ermöglicht und die Behandlungserfolge – ohne bekannten Wirkungsmechanismus – mit denjenigen von 5α -Reduktasehemmern vergleichbar sind (vgl. z. B. Berges et al. 1995), wird von anderer Seite das Vorliegen von zuverlässigen wissenschaftlichen Belegen einer über den Placeboeffekt hinausgehenden Wirksamkeit nicht nur für Sitoste-

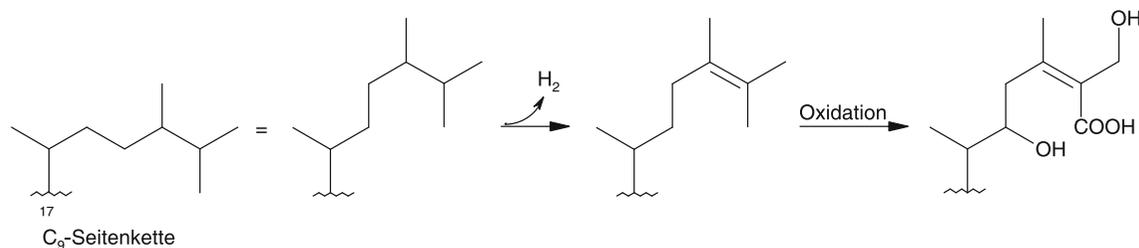
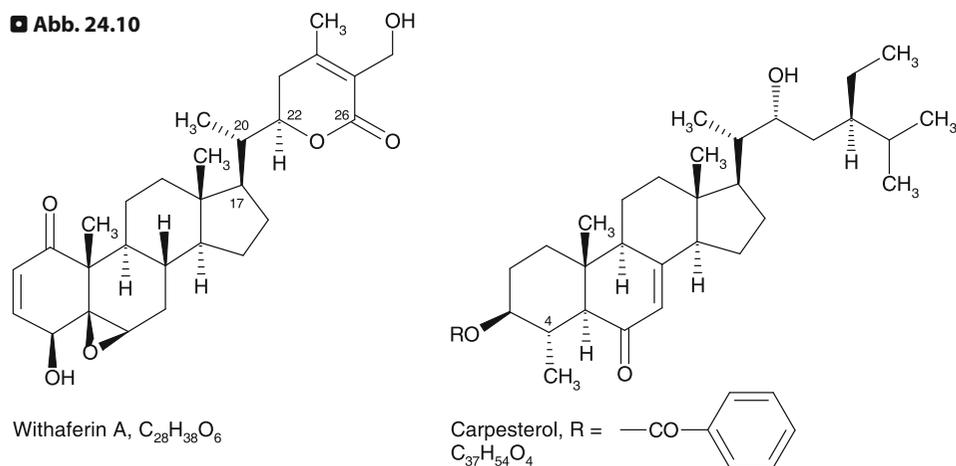
rol, sondern für alle Phytopharmaka mit der Indikation BPH bezweifelt (Brom 1996). Inwiefern die therapeutische Anwendung von 20–50 mg β -Sitosterol enthaltenden Phytopharmaka zur Behandlung der BPH relevant ist, ist schwierig zu beurteilen, da die tägliche Einnahme von Phytosterolen mit der Nahrung im Durchschnitt bei ~250 mg liegt (vgl. Übersicht von Moreau et al. 2002) und ihre Resorption nur gering ist.

Stigmasterol (Stigmasterin). Es unterscheidet sich vom β -Sitosterol durch eine Doppelbindung in der Seitenkette. Im Vergleich zu Sitosterol erleichtert dies den chemischen Abbau der Kette, weshalb Stigmasterol als Ausgangsmaterial zur Partialsynthese von Hormonen von Interesse ist. Es kommt mit den Sitosterolen, denen es in seinen physikalischen Eigenschaften weitgehend ähnlich ist, zusam-

men vor, beispielsweise im unverseifbaren Anteil des Sojabohnenöls.

Beispiele für oxidierte Phytosterole. In jeder Stoffgruppe kommen neben den sauerstoffarmen Derivaten mehr oder weniger stark oxidierte Vertreter vor, die in der Regel biologisch und pharmakologisch aktiv sind. Auch bei den Phytosterolen finden sich entsprechende *O*-Varianten, wofür als Beispiel Withaferin A und Carpesterol angeführt seien. **Withaferin A** ist ein Vertreter der über 100 bekannten Withanolide (☛ Abb. 24.10). Withanolide, ursprünglich aus *Withania*-Arten und inzwischen auch aus verschiedenen anderen Gattungen der Familie Solanaceae [IIB24a] isoliert, weisen das Kohlenstoffskelett des Ergostans (C_{28}) auf. Typische funktionelle Merkmale der Withanolide sind eine Oxogruppe an C-1, eine Doppel-

■ Abb. 24.10



Withaferin A ist ein oxidativ modifiziertes Phytosterol mit einer C_9 -Seitenkette (Typus: Brassicasterol, ☛ Abb. 24.7). Die 22-OH und das 26-Carboxyl bilden einen 6-gliedrigen Lactonring; das Vorkommen in *Withania*-Arten zusammen mit dem Lactonmerkmal, das in der Chemie durch das Suffix „-olid“ gekennzeichnet wird, hat der ganzen Stoffgruppe den Namen Withanolide eingebracht. Im Carpesterol, einem Steroid der 4-Methylklasse mit einer C_{10} -Seitenkette ist die Oxidation weniger weit fortgeschritten

bindung zwischen C-2 und C-3, ein hoher Oxidationsgrad sowie ein 6- oder 5-gliedriger Lactonring. Withaferin A und chemisch ähnliche Withanolide zeigten in Laborstudien antiarthritische, antiphlogistische, antitumorale, antibakterielle, antifungale und immunsuppressive Wirkungen (vgl. Übersicht von Christen 1989). In den neuesten Untersuchungen von Withaferin A (vgl. Yang et al. 2007; Stan et al. 2008 und darin zitierte Literatur) sind insbesondere Wirkungsmechanismen bei der Antitumorwirkung [Hemmung des Proteasoms und von Transkriptionsfaktoren, Induktion der Apoptose (☛ dazu auch *Infobox „Proteasom-Inhibitoren“*, Kap. 24.5.5)] beschrieben.

! Kernaussagen

Unter Phytosterolen (PS) versteht man die in höheren Pflanzen vorkommenden Substanzen mit einer dem Cholesterol nahe verwandten chemischen Struktur. PS tragen durch ihre Wechselwirkung mit Phospholipiden wesentlich zur Stabilität von Membranen bei. Sie haben cholesterolsenkende, entzündungshemmende, antibakterielle, antifungale und tumorhemmende Eigenschaften, wovon die cholesterolsenkende Wirkung am besten untersucht ist. Zur Senkung des Cholesterolspiegels wer-

Carpesterol (☛ *Abb. 24.10*) wurde aus den Früchten mehrerer *Solanum*-Arten isoliert. In reiner Form bildet es farblose Kristalle, die sich in Wasser und in Alkohol sehr schlecht lösen. Seine antiphlogistische Wirkung im Mauspfotenödemtest war wesentlich stärker als diejenige von Hydrocortison und Withaferin A (Bhattacharya et al. 1980). Withanolide enthaltende Pflanzen werden in der Volksmedizin mehrerer Länder bei verschiedenen Indikationen angewendet. Ob das erwähnte viel versprechende Wirkungsspektrum der Withanolide allerdings therapeutisch genutzt werden kann, ist im Augenblick nicht absehbar.

den PS und ihre hydrierten Verbindungen, die Stanole, zur Erhöhung von Löslichkeit und Resorption mit Fettsäuren verestert [= Phytosterol-/Stanolester (PSE)]. PSE hemmen die Resorption des Cholesterols im Dünndarm. Klinische Studien mit PSE ergaben, dass der LDL-Gehalt zwischen 10–15% gesenkt wird, während der HDL-Gehalt unverändert bleibt. Eine tägliche Dosis von 2 g PSE wird heute nach den Richtlinien des „National Cholesterol Education Program“ in den USA empfohlen. PSE werden vorwiegend als Nahrungsergänzungsmittel (Functional Food) vertrieben.

24.5 Triterpene verschiedener Struktur

Unter den Triterpenen sind in den letzten Jahren nicht-glykosidische, pentazyklische Triterpene mit entzündungshemmender Wirkung (vgl. Übersicht von Safayhi u. Sailer 1997), aber auch mit antiviraler, immunmodulierender und antitumorale Wirkung besonders intensiv untersucht worden. Dazu zählen Substanzen wie die Boswelliasäuren, die Betulinsäure und die Triterpenalkohole der Ringelblumenblüte (von *Calendula officinalis* L.). Sie werden zusammen mit den Cucurbitacinen, *Cimicifuga*-Triterpenen und den Quassinoiden in diesem Kapitel besprochen. Dieselben bzw. ähnliche Wirkungen zeigen häufig auch pentazyklische Triterpenaglykone von Saponinen (vgl. dazu Kap. 24.6.8).

24.5.1 Cucurbitacine

Cucurbitacine sind C_{30} -Triterpene der 4,4-Dimethylklasse, die gehäuft in Pflanzenarten aus der Familie der Kürbisgewächse (Familie: Cucurbitaceae) auftreten. Sie stehen biogenetisch dem Cycloartenol nahe (Formel vgl. ☛ *Abb. 24.1*); dessen Cyclopropanring ist geöffnet, aber so, dass die Methylgruppe an C-9 steht. Durch diese formale Verschiebung der 10-ständigen Methylgruppe in die 9 β -Position unterscheiden sich die Cucurbitacine von allen übrigen Triterpenen. Eine weitere wesentliche Variation liegt im Reichtum der Cucurbitacine an O-Funktionen, womit ihre Reaktionsfreudigkeit sowie ihre biologischen und pharmakologischen Aktivitäten zusammenhängen (vgl. Übersicht von Miró 1995).

Vorkommen. Außer in Cucurbitaceen (☛ *Tabelle 24.2*) sporadisch in Arten weiterer Familien, z. B. in Begoniaceae, Brassicaceae, Datisceae, Scrophulariaceae. Sie können in jedem Organ – Wurzel, Stängel, Blatt, Früchten, Samen – gespeichert sein.

■ **Tabelle 24.2**

Übersicht über Drogen und ihre Stammpflanzen, die Cucurbitacine enthalten (vgl. Bauer u. Wagner 1983). Ohne Angabe der Familie der Stammpflanze handelt es sich um Cucurbitaceen

Pflanzenart	Arzneidroge	Frühere Verwendung in der Allopathie	Homöopathie
<i>Bryonia cretica</i> L. (Rote Zaunrübe)	Wurzeln	Als drastisches Purgans, Emetikum	Bei akuten fieberhaften, katarrhalischen und rheumatischen Erkrankungen
<i>Cayaponia tayuya</i> (MART.) LOGN.	Wurzeln	Als Purgans, bei Rheuma, Arthritis	
<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) SCHRAD. (Koloquinte)	Geschälte Beerenfrüchte mit Samen	Als drastisches Abführmittel, Wurmmittel	Gegen Krämpfe der glatten Muskulatur, bei Neuralgien und Neuritiden
<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A. RICH. (Spritzgurke)	Früchte	Als Drastikum	Bei Diarrhoen und Koliken
<i>Gratiola officinalis</i> L. (Gottesgnadenkraut; Scrophulariaceae)	Kraut	Als Drastikum und Anthelminthikum, bei Leberleiden, chronischen Hautleiden	Bei Gastroenteritis, Nieren- und Blasenkatarrh
<i>Iberis amara</i> L. (Brassicaceae)	Samen	Zur Anregung der Magensaftsekretion, als Amarum	Bei Herzmuskelschwäche, Verdauungsstörungen
<i>Luffa purgans</i> MART. (Synonym: <i>L. operculata</i> COGN.)	Früchte	Als Purgans, Diuretikum	Gegen Erkrankungen der oberen Luftwege, als Heuschnupfenmittel

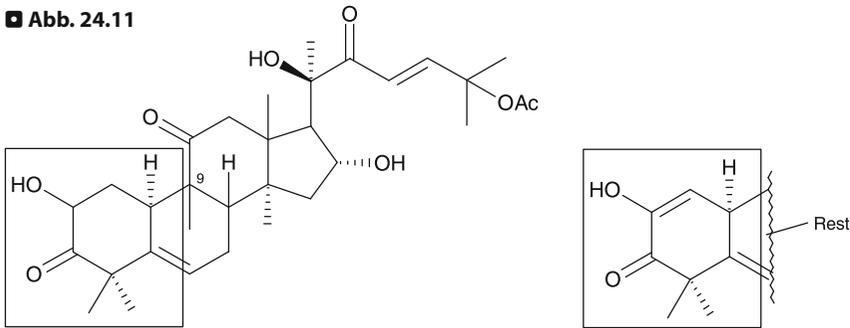
Chemische Eigenschaften. Die Cucurbitacine (➔ *Abb. 24.11*) liegen im lebenden Gewebe als 2-*O*-Glykoside vor, die schwer kristallisierbar sind. Die nach Enzymeinwirkung (Elaterase, eine β -Glucosidase) sich bildenden Aglykone sind hingegen kristallisierfreudig. Sie bilden farblose Kristalle, die sich gut in Ethanol lösen. Die Lösungen können die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts drehen (Cucurbitacin B), oder sie sind linksdrehend (z. B. Cucurbitacin E). In Gegenwart von Schwefelsäure (Tüpfelreaktion, als Sprühreagens, Lösung) werden Cucurbitacine intensiv rot oder rotviolett. Nach ihrem Verhalten Fe(III)-Salzen gegenüber lässt sich ein Diosphenoltyp [Fe(III)-positiv, z. B. Cucurbitacin E] von einem α -Ketoltyp [Fe(III)-negativ, z. B. Cucurbitacin B] unterscheiden.

Analytische Kennzeichnung. DC-Nachweis der Cucurbitacine [Fließmittel: Chloroform–Methanol (95:10) bzw. Toluol–Ethylacetat (25:75); Schicht: HPTLC-Platten Kieselgel 60 F₂₅₄; Nachweis: Vanillin-Phosphorsäure; Triphenyltetrazoliumchloridlösung in NaOH; FeCl₃-Lösung]. Mit Vanillin-Phosphorsäure fluoreszieren Δ^{23} -Cucurbitacine im UV 365 nm rot und 23,24-Dihydrocucurbitacine gelb. Cucurbitacine mit α -Ketolstruktur färben sich mit

Triphenyltetrazoliumchloridlösung/NaOH rot, solche mit Diosphenolstruktur erscheinen als rotbraune Zonen auf gelbem Grund nach Besprühen mit FeCl₃-Lösung. Zur sicheren Identifizierung der Cucurbitacine (insbesondere geringer Mengen) gilt heute die HPLC-MS als Standardmethode. Zur quantitativen Bestimmung eignet sich am besten die RP-HPLC (vgl. Übersicht von Dinan et al. 2001 und darin zitierte Literatur).

Biologische Wirkungen. Alle Cucurbitacine weisen einen bitteren Geschmack auf. Sie wirken lokal reizend, insbesondere auf die Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes. Cucurbitacine wirken zytotoxisch und hemmend auf das Wachstum von experimentell erzeugten Tumoren (kanzerostatische Wirkung). Ferner sind entzündungshemmende, antimikrobielle, antifungale, anthelmintische, hepatoprotektive und antifertile Wirkungen nachgewiesen worden. Cucurbitacine wirken ferner wachstumsregulierend, fraßschutzhemmend und insektizid (vgl. Übersichten von Miró 1995; Chen et al. 2005). Neue Untersuchungen ergaben, dass die Cucurbitacine, insbesondere Cucurbitacin B, im Vergleich mit Adriamycin eine starke Hemmung der Proliferation von humanen Krebszelllinien [Kolon

■ Abb. 24.11

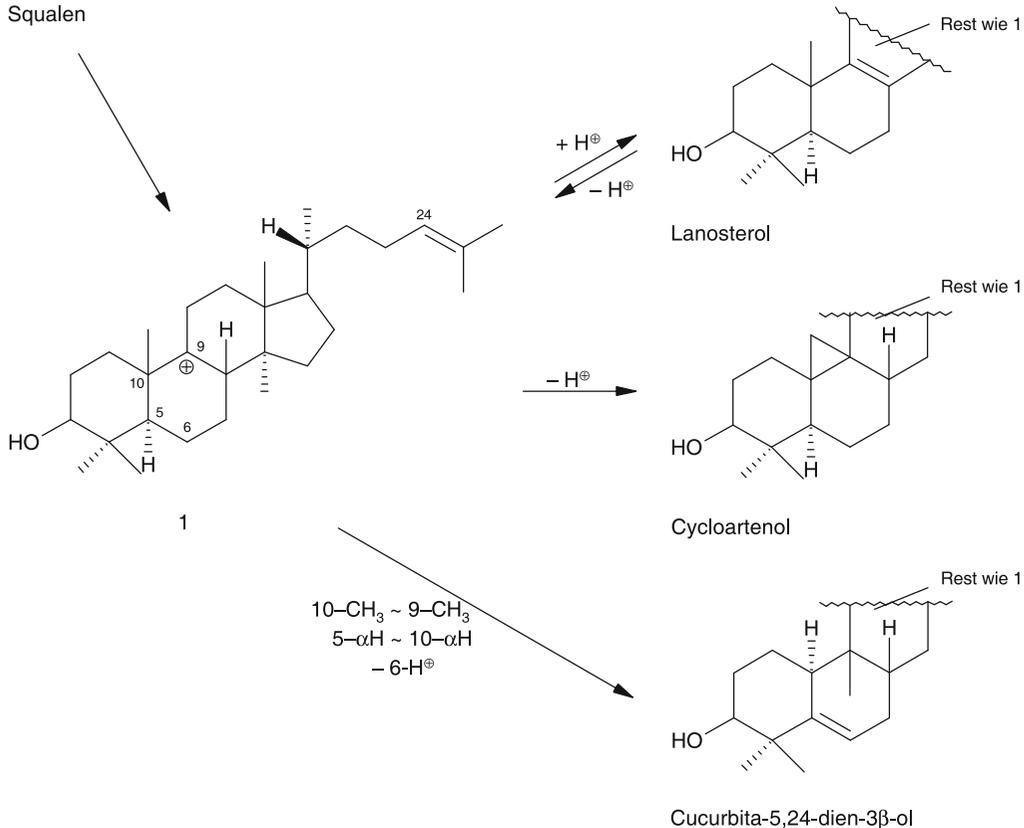


Cucurbitacin B, $C_{32}H_{46}O_8$
 Ac = $-\text{COCH}_3$

Cucurbitacin E
 (Rest wie Cucurbitacin B)

Zur biosynthetischen Einordnung :

Squalen



Die Cucurbitacine sind „echte“ Sterole insofern, als sie in enger biosynthetischer Beziehung zu den beiden Grundkörpern der Sterole, dem Lanosterol und dem Cycloartenol, stehen: Ein hypothetisches Carbeniumion 1 könnte sich in 3facher Weise durch Abspaltung eines Protons stabilisieren. Das Cucurbita-5,24-dien-3 β -ol, von dem sich die bisher bekannten Cucurbitacine durch Oxidations- und Dehydrierungsreaktionen herleiten lassen, wurde bisher noch nicht als Pflanzeninhaltsstoff nachgewiesen

(HCT-116), Brust (MCF-7), Lunge (NCI-H460), ZNS (SF-268)] und die Cucurbitacine B, D, E und I im Vergleich mit Ibuprofen, Naproxen und Vioxx (Anm.: Vioxx wurde 2004 wegen erhöhter Anfälligkeit von Testpersonen auf Herzinfarkt und Schlaganfall vom Markt genommen) eine bemerkenswerte selektive COX-2-Hemmung aufweisen (Jayaprakasam et al. 2003). Die potente Antitumoraktivität der Cucurbitacine beruht nach Sun et al. (2005) auf einer selektiven Hemmung des Jak/STAT-Signalweges (Jak = Janus-Kinase; STAT = „signal transducer and activator of transcription“).

Auf einzelnen dieser Wirkungen beruht die frühere Anwendung der Koloquinten und der Zaunrübe als Emetikum, als drastisches Purgans und als Emmenagogum. Die Koloquinten wurden auch als Wurmmittel und zur Ungezieferbekämpfung eingesetzt. Andere Pflanzen wurden bei rheumatischen und allergischen Krankheiten, zur Behandlung von Leberleiden, Asthma, Arthritis sowie Magen-Darm-Beschwerden empfohlen (vgl. auch [▶ Tabelle 24.2](#)). Trotz der starken kanzerostatischen Wirkung einzelner Cucurbitacine scheiterte der therapeutische Einsatz an ihrer relativ hohen Toxizität. Aus dem gleichen Grund sollten cucurbitacinhaltige Drogen nicht mehr verwendet werden.

24.5.2 Cimicifuga-Triterpene

Cimicifuga-Triterpene ([▶ Abb. 24.12](#)) sind C_{30} -Triterpene, die biogenetisch ebenfalls wie die Cucurbitacine (Kap. 24.5.1) dem Cycloartenol (Formel vgl. [▶ Abb. 24.1](#)) nahestehen.

Herkunft. Die *Cimicifuga*-Triterpene kommen in *Cimicifuga*-(*Actaea*)-Arten, insbesondere im Wurzelstock (Black Cohosh USP 32; *Cimicifugae rhizoma* PhEur, in Bearbeitung) von *Actaea racemosa* L. (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.), der Traubensilberkerze (Familie: Ranunculaceae [IIB1a]), vor. Der Traubensilberkerzenwurzelstock besteht aus den am Ende der Vegetationszeit gesammelten, getrockneten unterirdischen Teilen. *A. racemosa* ist eine krautige, ausdauernde, bis zu 2 m hoch wachsende Pflanze mit dicht bewurzeltem Rhizom. Ihre Heimat ist das östliche Nordamerika, wo sie in schattigen Laubwäldern verbreitet ist. Die Pflanze gehörte zum Arzneischatz der nordamerikanischen Indianer. Diese verwendeten den in Scheiben geschnittenen Wurzelstock für unterschiedliche Krankheitsbilder. Die Pflanze gehört heute an natürlichen

Standorten zu den gefährdeten Spezies und sollte daher wegen des vermehrten Bedarfs in Kultur genommen werden (Popp et al. 2003).

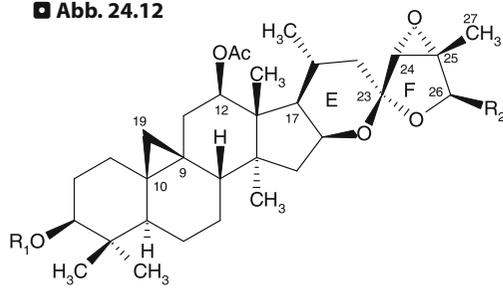
Inhaltsstoffe

- Triterpenglykoside ([▶ Abb. 24.12](#)) vom 9,19-Cycloartan(Cycloartan)-Typ [USP = mindestens 0,4% Triterpenglykoside berechnet als 23-*epi*-26-Desoxyactein]. Bis heute sind ca. 40 verschiedene Glykoside isoliert worden (vgl. z. B. Shao et al. 2000; Chen et al. 2002b; Watanabe et al. 2002; Mimaki et al. 2006; He et al. 2006);
- Phenolcarbonsäuren (Kaffee-, Ferula-, Isoferulasäure);
- Phenylpropanoide: Hydroxyzimtsäureester der Fukia- und Piscidiasäure ([▶ Abb. 24.12](#)), z. B. Fukinolsäure, Cimicifugasäuren A, B, E, F u. a., Cimicifugasäuren A–D; ferner Cimicifugol, Petasiphenol (3,4-Dihydroxyphenyl-2-oxopropylester) und Petasiphenon.
- Verschiedene Substanzen: Cytisin, Methylcytisin (Chinolizidinalkaloide), Cimipronidin (Guanidinalkaloide; Fabricant et al. 2005); N_{ω} -Methylserotonin (syn. *N*-Methyl-5-hydroxytryptamin; Gödecke et al. 2009).

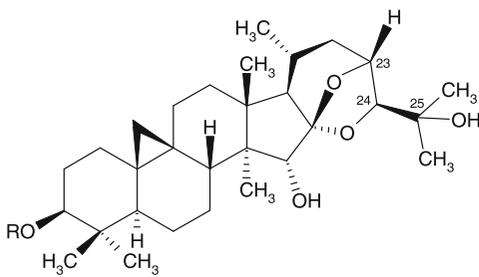
Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität. Fingerprint-DC insbesondere der Cycloartanderivate. Die USP verwendet zwei DC-Methoden [1 = Kieselgel 10–15 μ m; 2 = Kieselgel 5 μ m (HPTLC)]; Fließmittel 1: obere Phase einer Mischung von Butanol–Wasser–Essigsäure 99% (50:40:10); Fließmittel 2: Toluol–Ethylformiat–Ameisensäure (50:30:20); Referenzsubstanzen: Black Cohosh Extract RS, Actein, 23-*epi*-Desoxyactein, Isoferulasäure; Nachweis: UV 365 nm, Sprayreagens = Mischung von Methanol–Essigsäure 99%–Schwefelsäure–Anisaldehyd (85:10:5:0,5)]. Die Hauptzonen der Untersuchungslösung müssen in Laufstrecke, Farbe und Größe den Hauptzonen des Referenzextrakts entsprechen. Es erfolgt eine Zuordnung einzelner Triterpenglykoside, worauf hier nicht eingegangen werden kann (vgl. dazu die Monographie der USP). Der Monographie-Entwurf der PhEur sieht für die DC-Identifikation andere experimentelle Bedingungen vor [siehe dazu PHARMEUROPA 19.4 (2007)]. Als aussagekräftigere Fingerprintmethode, aber auch zur quantitativen Bestimmung einzelner Triterpenglykoside, bieten sich heute verschiedene LC/MS- bzw. LC/MS/MS-Methoden an (vgl. Wang et al. 2005; He et al. 2006 und darin zitierte Literatur).

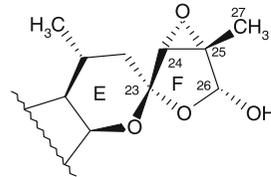
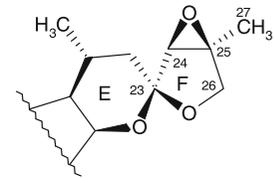
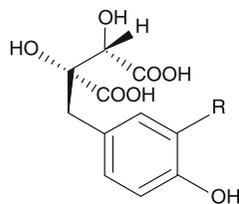
Abb. 24.12



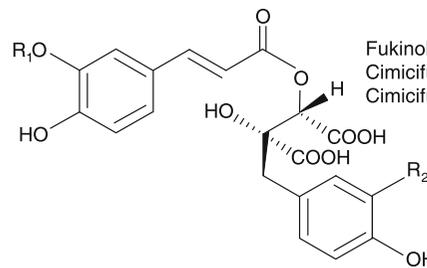
Actein (26*S*) ($R_1 = \beta\text{-D-Xylose}$; $R_2 = \text{OH}$)
 26-Desoxyactein ($R_1 = \beta\text{-D-Xylose}$; $R_2 = \text{H}$)
 Acetylactein ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$)
 26-Desoxyacetylactein ($R_1 = R_2 = \text{H}$)



Cimicifugosid ($R = \beta\text{-D-Xylose}$)
 Cimicifugosid M (= Cimiaracemosid C) ($R = \alpha\text{-L-Arabinose}$)
 Cimigenol ($R = \text{H}$)

Actein (26*R*)23-*epi*-26-Desoxyactein

Fukiasäure ($R = \text{OH}$)
 Piscidiasäure ($R = \text{H}$)



Fukinolsäure ($R = \text{H}$)
 Cimicifugasäure A ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$)
 Cimicifugasäure C ($R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$)

Bei den Hauptinhaltsstoffen der Traubensilberkerze handelt es sich um Triterpenglykoside vom 9,19-Cyclolanostan-Typ und um Phenylpropanoide. Charakteristisch für die Triterpenglykoside ist ein Cyclopropanring, der die strukturelle Verwandtschaft zum Cycloartenol (Abb. 24.1) dokumentiert. Als Zuckerkomponente sind bisher Xylose und Arabinose gefunden worden. Von den bisher bekannten Aglykonen kommen Acetylactein, 26-Desoxyacetylactein und Cimigenol häufig vor. Bei der früher unter der Bezeichnung 27-Desoxyactein bekannten Verbindung handelt es sich nach heutiger Nomenklatur um 23-*epi*-26-Desoxyactein (Chen et al. 2002a). Actein kommt in der 26(*S*)- (Hauptsubstanz) und 26(*R*)-Konfiguration vor (vgl. Li et al. 2002). Bei den Phenylpropanoiden handelt es sich neben ubiquitär vorkommenden Phenolcarbonsäuren insbesondere um Ester der Fukia- und Piscidiasäure, die strukturelle Ähnlichkeit mit der Rosmarinsäure (vgl. Abb. 26.12) aufweisen. Der Name für Fukiasäure (engl.: fukiic acid) sollte in „Fukisäure“ (fukic acid) geändert werden (abgeleitet vom japanischen Namen „fuki“ für *Petasites japonicus*). Bis heute sind 14 verschiedene Cimicifugasäuren (inkl. Fukinolsäure) isoliert worden (vgl. Gödecke et al. 2009).

Prüfung auf Reinheit. Das Vorkommen von *C. foetida* wird durch das Verhältnis von Cimigenolarabinosid zu Cimigenolxylosid ausgeschlossen (USP = nicht weniger als 0,4). Im Monographie-Entwurf der PhEur werden neben *C. foetida* auch *C. americana* und *Caulophyllum thalictroides* ausgeschlossen.

Gehaltsbestimmung. Quantitative Bestimmung (USP) von 14 Triterpenglykosiden (berechnet als 23-*epi*-26-

Desoxyactein) mit der HPLC unter Verwendung eines ELSD-Detektors. Sie basiert auf der Methode von Li et al. (2002), die die Trennung und quantitative Bestimmung von insgesamt 18 Substanzen (Triterpene und Phenole) erlaubt.

Verwendung. Zur Herstellung von alkoholischen und isopropanolischen Extrakten, die für die Produktion von Phytopharmaka zur Behandlung klimakterischer Be-

Infobox

Klimakterische Beschwerden. Mit Klimakterium (Wechseljahre) wird die Übergangsphase von der reproduktiven zur nichtreproduktiven Phase im Leben der Frau bezeichnet. Es umfasst die Menopause (Zeitpunkt der letzten Menstruation) sowie die Prä- und Postmenopause. Dabei treten wichtige hormonelle Änderungen (Stopp der Östrogen- und Progesteronproduktion, vermehrte Produktion von Gonadotropinen) auf, die eine Reihe von Beschwerden erzeugen können. Etwa ein Drittel der Frauen im Klimakterium ist subjektiv symptomfrei. Ein Drittel leidet unter vegetativen Beschwerden und ein weiteres Drittel unter der gesteigerten Form des Menopausensyndroms, d. h. Hitzewallungen, Schwindel und Schweißausbrüche; daneben auch psychonervöse (Schlafstörungen, Nervosität, Reizbarkeit, allgemeine Leistungs- und Gedächtnisminderung) sowie somatische und atrophische Störungen. Bei den klinischen

schwerden (vgl. Infobox „Klimakterische Beschwerden“) Verwendung finden.

Wirkungen und Wirkungsmechanismus. Extrakte aus dem *Cimicifuga racemosa*-Wurzelstock (CR-Extrakte) haben eine „östrogenartige“, osteoprotektive und antiproliferative Wirkung. Viele der in der älteren Literatur beschriebenen, aufgrund von Tier- und In-vitro-Versuchen postulierte Wirkungen, u. a. die Suppression der Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) und die

Studien wird im Allgemeinen die Beeinflussung folgender Indizes und Scores gemessen: Menopauseindex nach Kupperman (Erfassung klimakterischer Symptome), Hamilton Anxiety Scale (HAMA; Bewertung von Angstzuständen), Profile of Mood Scale (POMS; Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung wechselnder Stimmungszustände), die Clinical Global Impression Scale (CGI; Nutzen-Risiko-Bewertung der Behandlung) sowie die Menopause Rating Scale (MRS; erfasst zehn Kardinalsymptome, eingeteilt in die Symptomgruppen Hot Flashes, psychische atrophische und somatische Beschwerden). Als therapeutische Maßnahme kommen die Hormonersatztherapie [„hormone replacement therapy“ (HRT)] mit Östrogenen, selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (z. B. Raloxifen) sowie Phytotherapeutika in Betracht [➤ dazu auch Infobox „Prämenstruelles Syndrom (PMS)“; Kap. 23.3.2].

vermehrte Proliferation von Zellen der Brustkrebszelllinie MCF-7, die eine östrogene Wirkung der CR-Extrakte vermuten ließen, konnten in neueren Untersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden. Im Laufe der letzten Jahre wurden u. a. verschiedene In-vitro-Rezeptorbindungsstudien an Östrogen- (ER α/β), Progesteron- (PR), Androgen- (AR), Arylkohlenwasserstoff- (AhR), Dopamin- (D₂) Serotonin- (5-HT), GABA_A- und Opiat- (μ) Rezeptoren durchgeführt. In vielen neueren Arbeiten, u. a. in Bindungsstudien mit ER-Rezeptoren konnten keine bzw. so-

Infobox

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM). Der SERM-Begriff („selective estrogen receptor modulators“) wird für synthetische, östrogenartig wirkende Substanzen, z. B. Raloxifen, verwendet. Mit SERM-Eigenschaften werden selektive, organspezifische und östrogenähnliche Wirkungen verbunden, die im Gegensatz zum natürlichen Liganden Estradiol nicht generalisiert wirken, d. h. dass sie nur einen Teil der Östrogenwirkungen auslösen, andere dagegen unterdrücken. Die davon abgeleitete „Phyto-SERM-Theorie“ besagt, dass Phytoöstrogene und östrogenartig wirkende Pflanzenextrakte wie z. B. die Extrakte von *C. racemosa* je nach Organgewebe östrogenagonistische bzw. -antagonistische Effekte auslösen. Im Unterschied zu einer Östrogen-therapie sollen die Phyto-SERMs ausschließlich die erwünschten Östrogenwirkungen im ZNS, dem kardiovaskulären und Urogenitalsystem sowie an den Knochen ohne die

schwerwiegenden Nebenwirkungen der Hormontherapie in der Brust und am Uterus aufweisen (vgl. Übersichten von Wuttke et al. 2002; Pierson 2003 und darin zitierte Literatur). Bei der Indikation Menopausebeschwerden gilt es z. B. Hitzewallungen und Schlaflosigkeit zu unterdrücken, die Knochenmasse und Knochendichte bzw. die funktionelle Integrität des Gefäßsystems zu erhalten, ohne gleichzeitig das Risiko für Brust- und Endometrium-(Gebärmutter-schleimhaut-)karzinome zu erhöhen. Mit der Übertragung des SERM-Begriffs auf Phytoöstrogene werden diese Substanzen als Wunderdrogen – z. B. bei allen Menopausebeschwerden – geradezu mystifiziert und Estradiol mit seinen Krebs erregenden Eigenschaften im Gegensatz dazu verteufelt. Diese Klassifizierung in „gut“ und „böse“ gipfelt darin, dass Phytoöstrogene für Marketingzwecke völlig unkorrekt als „östrogenfrei“ apostrophiert werden (Vollmer u. Zierau 2004).

gar antiöstrogene Wirkungen nachgewiesen werden. Auch das Postulat, dass bisher nicht bekannte Substanzen der CR-Extrakte an einen noch unbekanntem ER binden, konnte nicht bewiesen werden (vgl. dazu Gaube et al. 2007 und darin zitierte Literatur).

In In-vitro-Untersuchungen wurde festgestellt, dass CR-Extrakte u. a. die durch Östrogene induzierte Proliferation von humanen östrogenrezeptorpositiven Brustkrebszelllinien (T47D und MCF-7) hemmen. Untersuchungen von ethanolschen und isopropanolschen CR-Extrakten mit MCF-7 und östrogenrezeptornegativen (MDA-MB231) Brustkrebszelllinien ergaben, dass die antiproliferative Wirkung auf einer Induktion der Apoptose (programmierter Zelltod) beruht, die durch Caspasen hervorgerufen wird (► vgl. dazu Abb. 24.15). Die antiproliferative Wirkung des Extrakts war vergleichbar mit derjenigen des Östrogenrezeptorantagonisten Tamoxifen (vgl. Hostanska et al 2004 und darin zitierte Literatur). Eine antiproliferative und proapoptotische Wirkung von CR-Extrakt und einzelnen Reinstoffen (Cycloartanglykoside und Aglykone) konnte kürzlich auch mit einem gentechnischen Verfahren (DNA-Mikroarray) nachgewiesen werden. Die Autoren dieser Studie (Gaube et al. 2007) konnten an humanen MCF-7-Brustkrebszelllinien die schon früher beschriebene wachstumshemmende Wirkung nachweisen. Die Profile der Genexpression sind bezüglich des Zellwachstums vergleichbar mit denjenigen von Tamoxifen, aber gegenteilig zu denjenigen von Estradiol. Die Wirkung von CR-Extrakt war weder östrogen noch antiöstrogen, sondern multifaktoriell. Die Autoren leiten aus ihren Untersuchungen ab, dass die Wirkung bei der Behandlung von klimakterischen Beschwerden eher durch das ZNS via Dopamin-, Serotonin- bzw. Opioidrezeptoren geregelt wird. Die Wirkung von CR-Extrakten bei Hitzewallungen via Serotonin-Rezeptoren wurde erstmals von Burdette et al. (2003) in In-vitro-Experimenten nachgewiesen. Die damals noch unbekanntem CR-Liganden zeigten die größte Affinität zu den 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1D}- und 5-HT₇-Rezeptoren, mit der größten Selektivität zum 5-HT₇-Rezeptor. Serotonin hemmt die LH-Sekretion vom Hypothalamus via den 5-HT_{1A}-Rezeptor. Die Wirkung eines CR-Extraktes via Serotoninrezeptoren wurde von Powell et al. (2008) kürzlich erneut untersucht. Die Autoren fanden, dass es sich beim Liganden mit der stärksten 5-HT₇-Bindung um N_ω-Methylserotonin handelt. Die Substanz kommt im untersuchten alkoholischen Extrakt nur in geringer Menge (31 ppm) vor. Ebenso konnte die postulierte osteoprotektive Wirkung (vgl. Übersichten von

Wuttke et al. 2002; Pierson 2003 und darin zitierte Literatur) in einer Studie (alkoholischer Extrakt) in vitro an einer Zelllinie (MC3T3-E1) erneut nachgewiesen werden. Der CR-Extrakt bewirkte eine Verbesserung der Knochendichte (Chan et al. 2008). Nach Qiu et al. (2007) blockiert 25-Acetylcimigenolxylopyranosid in vitro und in vivo die Knochenmarksubstanz auflösenden Zellen (engl.: osteoclasts; siehe dazu auch Löffler et al. 2007a) durch Hemmung von Zytokinen (NF-κB- und ERK-Weg). Falls diese neuen Erkenntnisse um mögliche Wirkstoffe und Wirkungsmechanismen in weiteren experimentellen Arbeiten (in vivo) bestätigt werden können, ist das Postulat, dass in CR-Extrakten Substanzen mit einer ähnlichen Wirkung wie Raloxifen vorhanden sind, die je nach Organewebe eine selektive Östrogenrezeptormodulation (vgl. Infobox „Östrogenrezeptormodulatoren“) bewirken, widerlegt. Die früher als Wirkstoffe angesehenen Isoflavonoide Formononetin und Ononin (östrogene Wirkung) können mit modernen Analysemethoden (HPLC, LC-MS) nicht nachgewiesen werden (vgl. dazu Jiang et al. 2006 und darin zitierte Literatur).

Anwendungsgebiete. Zubereitungen aus dem *Cimicifuga racemosa*-Wurzelstock gelten als pflanzliche Gynäkologika. Sie werden bei prämenstruellen und dysmenorrhöischen sowie klimakterisch bedingten neurovegetativen Beschwerden verwendet (Kommission E). Gemäß ESCOP sind die Indikationen: klimakterische Beschwerden wie Wallungen, Schwitzen, Schlafstörungen, Nervosität, Reizbarkeit. Da heute die HRT mit Östrogenen bei östrogen-sensitiven Krebspatientinnen kontraindiziert ist, gelten CR-Extrakte neben Östrogenrezeptormodulatoren wie Tamoxifen und Raloxifen, als Alternative zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden.

Zum Nachweis der Wirksamkeit liegen eine ganze Reihe klinischer Studien vor (vgl. dazu systematische Reviews von Borelli u. Ernst 2002, 2008; Übersichten von Osmer u. Kraft 2004 sowie Mahady 2005). War bei den früher durchgeführten Untersuchungen das Studiendesign vielfach mangelhaft, entsprachen die Studien der letzten Jahre im Wesentlichen den heute gültigen Anforderungen für RCTs. Dennoch fielen die Studienergebnisse recht widersprüchlich aus. So fanden Borelli u. Ernst (2002, 2008) in zwei systematischen Reviews keine überzeugende Wirksamkeit bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden, während Osmer u. Kraft (2004) und Mahady (2005) bei der Auswertung verschiedener klinischer Studien CR-Extrakte als wirksame Alternative zur HRT, bei guter

Verträglichkeit und einem geringen Risiko von Nebenwirkungen, ansehen. Zur gleichen Ansicht gelangte eine neue RCT, welche einen isopropanolischen CR-Extrakt mit Tribolon verglich (Bai et al. 2007). Große Kontroversen haben zwei kürzlich publizierte US-Studien (Newton et al. 2005, 2006; Pockaj et al. 2006) mit negativer Bewertung ausgelöst. Insbesondere die HALT-Studie (Herbal Alternatives for Menopause Trial) von Newton et al. (2005, 2006) wird als fragwürdig bezeichnet (Schulz 2006). Klimakterische Beschwerden in der Menopause werden häufig von psychischen Symptomen begleitet. Daher wurden auch fixe Kombinationen mit Johanniskraut in klinischen Studien untersucht und als wirksamer befunden als Plazebo (Uebelhack et al. 2006).

Nebenwirkungen. Gelegentlich sind Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel und Gewichtszunahme beobachtet worden. Das in der Literatur beschriebene Auftreten von Leberschäden muss mit Vorsicht interpretiert werden. Obwohl die EMEA (www.emea.eu.int) am 18.7.2006 eine entsprechende Warnung veröffentlicht hat, ist nach einer neuen In-vitro- und In-vivo-Untersuchung eine Hepatotoxizität nach Einnahme eines alkoholischen CR-Extraktes nicht klinisch relevant. Als Ausnahme gelten möglicherweise Patienten mit bisher unbekanntem Risikofaktoren (Lüde et al. 2007). Das „Dietary Supplement Information Expert Committee“ der USP hat alle weltweit publizierten Fallberichte über eine Lebertoxizität im Zusammenhang mit der Einnahme von CR-Produkten bewertet und kam zum Schluss, dass bei allen vorliegenden Berichten über Leberschäden keine Kausalität mit CR besteht. Der Expertenausschuß schlägt dennoch wegen der Ernsthaftigkeit der möglichen Nebenwirkungen für CR-Produkte Klasse 2 vor, d. h. sie müssen in Zukunft mit einem Warnhinweis versehen werden (Mahady et al. 2008).

! Kernaussagen

Alkoholische und isopropanolische Extrakte von *Cimicifuga racemosa* werden zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Alternative zu einer HRT verwendet. Neben einer östrogenartigen Wirkung der Extrakte wird eine SERM postuliert, die von bisher nicht bekannten Wirkstoffen durch Bindung an einen nicht näher charakterisierten ER erzeugt werden soll. Im Unterschied zu einer Östrogentherapie sollen Phyto-SERMs ausschließlich die erwünschten Östro-



genwirkungen (Linderung der während der Menopause auftretenden Unannehmlichkeiten) ohne die schwerwiegenden Nebenwirkungen der HRT (Brust- und Endometriumkarzinome) aufweisen. Der *Cimicifuga*-Extrakt soll auch die postmenopausal gesteigerte Knochenresorption (Osteoporose) positiv beeinflussen (➤ *Hinweis*). Die bisher als wertbestimmende Inhaltsstoffe geltenden Triterpenglykoside vom Cycloartantyp sind als Leitsubstanzen anzusehen. Sie spielen bei der Qualitätskontrolle eine Rolle.

Hinweis. Die klinische Wirksamkeit von *Cimicifuga*-Präparaten zur Linderung klimakterischer Beschwerden wird kontrovers diskutiert.

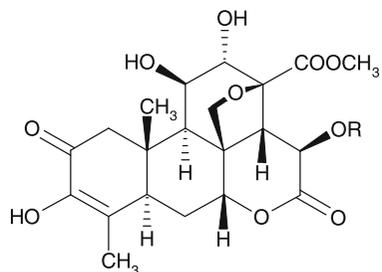
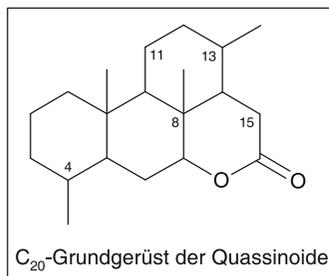
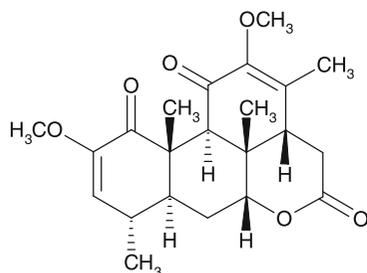
24.5.3 Quassinoide

Quassinoide sind C₁₈- bis C₂₅-Terpenoide, die sich von Triterpenen ableiten und zusammen mit Indolalkaloiden weit verbreitet in der Familie der Simaroubaceae vorkommen. Sie haben wie das Carpesterol (Formel vgl. ➤ *Abb. 24.10*) nur eine Methylgruppe am C-4. Von einigen hundert bisher bekannten Quassinoiden hat der größte Teil ein C₂₀-Grundgerüst. Allein aus der Familie der Simaroubaceae sind ~ 100 Quassinoide isoliert worden (vgl. Almeida et al. 2007). (➤ *Abb. 24.13*). Der Name Quassinoide leitet sich von Quassin, der ersten bekannten Substanz aus dieser Naturstoffgruppe, ab.

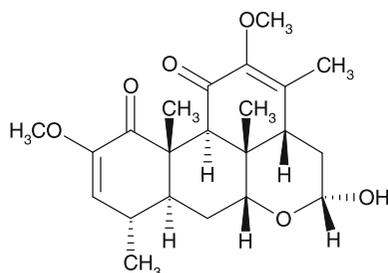
Vorkommen. Pharmazeutisch von Interesse ist einmal das Bitterholz (*Quassia lignum*) von *Picrasma excelsa* (Sw.) PLANCH (Jamaika-Bitterholz) und von *Quassia amara* L. (Surinam-Bitterholz) (Familie: Simaroubaceae [IIB18f]). *P. excelsa* ist ein stattlicher, 15–20 m hoch wachsender Baum Westindiens (Jamaika, Martinique, Barbados); *Q. amara*, ein 2–5 m hoch wachsender Strauch, der in Guyana, dem nördlichen Brasilien und Venezuela heimisch ist. Die Droge besteht aus dem Holz der Stämme. Daneben gibt es eine Anzahl von Pflanzen der Familie Simaroubaceae, die in der traditionellen Medizin verschiedener Länder für die Behandlung der Malaria und der Amöbenruhr verwendet werden.

Anwendungsgebiete und Wirkungen. Bitterholz wird, wie der Name sagt, aufgrund des bitteren Geschmacks

■ Abb. 24.13

Brucein A (R = COCH₂CH(CH₃)₂)Bruceantin (R = COCH=C(CH₃)CH(CH₃)₂)

Quassin



Neoquassin

Bei den Quassinoiden handelt es sich um Triterpenabkömmlinge, die aus tetrazyklischen Triterpenen durch oxidative Veränderungen entstehen. Bei den Hauptbitterstoffen von *Quassia lignum* (Quassin, Neoquassin) sowie den antileukämisch und Anti-Malaria-wirksamen Quassinoiden aus *Brucea javanica* handelt es sich um tetrazyklische C₂₀- δ -Lactone mit zahlreichen O-Funktionen im Molekül. Die Wirksamkeit wird verstärkt, wenn zusätzlich ein weiterer Ring vorliegt, in dem die C-8-Methylgruppe mit dem C-11 bzw. C-13 durch eine O-Brücke verknüpft ist (z. B. bei Brucein A, Bruceantin). Der Oxidationsgrad und das Substitutionsmuster des A-Rings ist ebenfalls für die Wirkung wesentlich. Die am besten wirkenden Verbindungen haben eine Hydroxylgruppe entweder am C-1 oder C-3 und eine einer Doppelbindung benachbarte Carbonylgruppe. Viele aktive Quassinoiden weisen auch eine Esterfunktion auf. Ein Verlust dieser Funktion ist mit einer starken Verminderung der Wirkung verbunden (vgl. Polonsky 1985; Phillipson et al. 1993)

als anregendes Bittermittel bei Appetitlosigkeit und dyspeptischen Beschwerden verwendet.

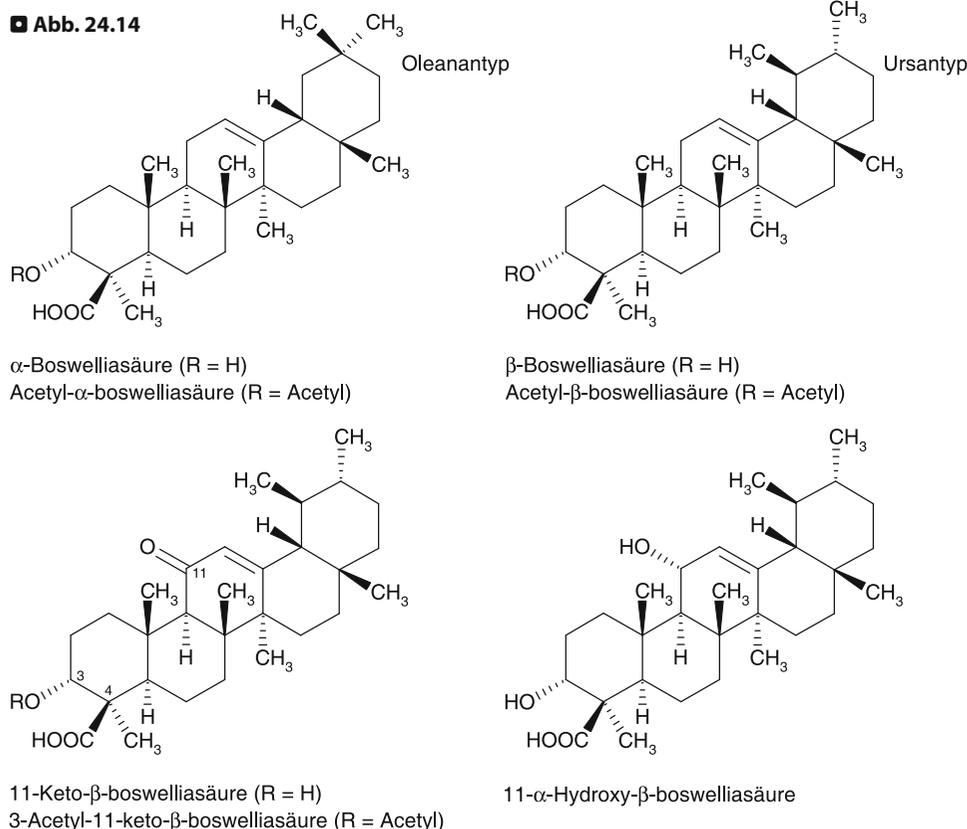
Daneben haben die Quassinoiden eine Reihe von spezifischen Wirkungen. Nachgewiesen worden sind u. a. amöbizide, herbizide, insektizide, antimikrobielle, antivirale (Anti-HIV), antiphlogistische, Antitumor- (antileukämisch) und Anti-Malaria-Wirkungen (vgl. Übersichten von Polonsky 1985; Phillipson et al. 1993; Okano et al. 2000; Muhammad u. Samoylenko 2006). Von diesen Wirkungen sind insbesondere die antileukämische und die starke In-vitro-Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* erwähnenswert (vgl. Text ▶ Abb. 24.13). Der klinische Einsatz von Bruceantin scheiterte Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts aus Wirksamkeits- und Toxizitätsgründen. Dennoch bilden die Quassinoiden auch heute

noch eine interessante Naturstoffgruppe bei der Suche nach neuen Wirkstoffen (vgl. Cuendet u. Pezzuto 2004; Übersicht von Guo et al. 2005).

24.5.4 Boswelliasäuren

Herkunft. Boswelliasäuren (BA) (▶ Abb. 24.14) sind C₃₀-Triterpene vom Oleanan- und Ursan-Typ, die in verschiedenen *Boswellia*-Arten, insbesondere in *Boswellia carteri* BIRDW. und *Boswellia serrata* ROXB. (Familie: Burseraceae [IIB18b]) gefunden wurden. Von der ersten Stamm-pflanze wird ein Gummiharz, bekannt unter dem Namen Olibanum (Weihrauch), gewonnen. Die zweite Stamm-pflanze liefert indischen Weihrauch (Indian Olibanum oder Salai

■ Abb. 24.14



Gummiharze von *Boswellia carteri* (Weihrauch, Adenharz) und *B. serrata* (indischer Weihrauch, Salai Guggal) enthalten neben ätherischem Öl und Gummi bis zu 60% Harz, dessen Hauptbestandteile pentazyklische Triterpensäuren (Boswelliasäuren; BA, von „boswellic acid“) darstellen. Die beiden Harze weisen ein unterschiedliches Spektrum an BAs auf. Stärkste Hemmwirkung der 5-LOX und von NF- κ B zeigte die nur im Harz des indischen Weihrauchs vorhandene 3-Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure. Wirksam sind auch Acetyl- α - und Acetyl- β -boswelliasäure, 11-Keto- β -boswelliasäure sowie Diole, bei denen anstelle der Carboxylgruppe an C-4 eine Hydroxymethylgruppe vorliegt. Neben pentazyklischen finden sich im Harz von *Boswellia*-Arten auch tetrazyklische Triterpene, z. B. die Tirucallsäuren, die ebenfalls biologische Effekte aufweisen (vgl. Übersicht von Ammon et al. 2003)

Guggal). Olibanum ist in modernen Arzneibüchern lange Zeit nicht mehr aufgeführt worden. Heute existiert eine Monographie Olibanum indicum (Indischer Weihrauch von *B. serrata*; PhEur 6). Im Vordergrund des Interesses stehen heute verschiedene Boswelliasäuren (BAs), insbesondere 11-Keto- β -boswelliasäure (K β BA) und 3-Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure (AK β BA) sowie Acetyl- α - (A α BA) und Acetyl- β -boswelliasäure (A β BA).

Gewinnung. Zur Herstellung reiner BAs eignet sich eine einfache, aber effiziente kombinatorische Strategie, bei der in einer 2-Stufen-Semisynthese die BAs im Gummiharzge-

misch z. B. in AK β BA überführt werden können. Je nach *Boswellia*-Art kann damit der AK β BA-Gehalt von 0,1–3% auf 25–35% gesteigert werden (Jauch u. Bergmann 2003).

Traditionelle Verwendung von indischem Weihrauch, Wirkungen. Salai Guggal (von *B. serrata*) ist ein traditionelles Arzneimittel aus der ayurvedischen Medizin, das in Indien für eine Reihe von entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. chronische Polyarthrit, Osteoarthritis und zervikale Spondylosis, verwendet wird. In der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) wird das Gummiharz von *B. carteri* auch als Krebsmittel verwendet. Die bisher be-

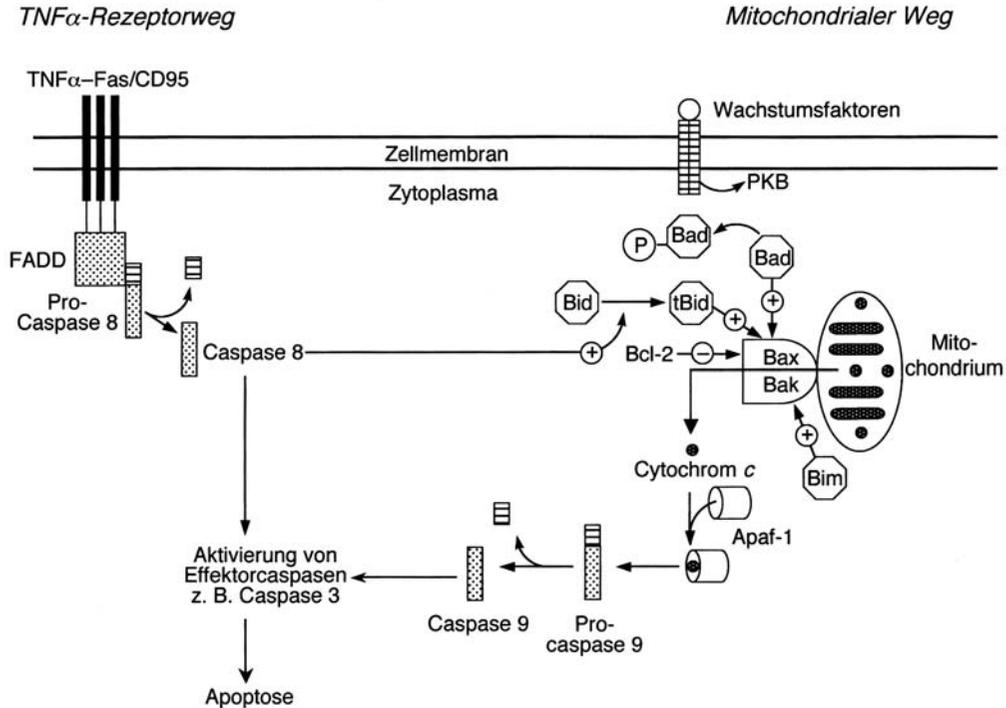
kannten pharmakologischen Wirkungen von Olibanum werden als entzündungshemmend, analgetisch, antiarthritisch, antiproliferativ, immunmodulatorisch, hepatoprotektiv und antimikrobiell beschrieben.

Wirkungsmechanismen. Experimentell wurden in einer Vielzahl von Tiermodellen und in In-vitro-Untersuchungen für einen Trockenextrakt und für einzelne BAs insbesondere entzündungshemmende, immunsuppressive und antiproliferative Wirkungen nachgewiesen. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Wirkungsmechanismen diskutiert, insbesondere:

- **Effekte der BAs auf Signaltransduktionswege**, die bei der Entstehung von Entzündungen von Bedeutung sind, wie z. B. die NF- κ B- und MAPK-Wege sowie auf Effektormoleküle wie 5-Lipoxygenase (5-LOX) und die humane Leukozytenelastase (HLE). AK β BA modifiziert selektiv den NF- κ B/I κ B-Komplex durch Hemmung des I κ B-Kinase-Komplexes (➤ vgl. dazu Abb. 23.44 sowie Kap. 23.4.3 Arnikablüten). Durch die Hemmung der Phosphorylierung von IKK α und der p65-Protein-Untereinheit wird die Wanderung von NF- κ B in den Zellkern reduziert. Entsprechend wird spekuliert, dass die BAs ihre entzündungshemmende Wirkung hauptsächlich durch die Hemmung der Ausschüttung von proinflammatorischen LOX-Produkten aus Leukozyten und Blutplättchen und durch die Hemmung von NF- κ B und der anschließenden Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie TNF α in aktivierten Monozyten ausüben. Durch die Hemmung der 5-LOX kann die Entstehung von Leukotrienen reduziert bzw. unterbunden werden. Vermehrte Leukotrienproduktion wird bei einer Reihe von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie z. B. bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, allergische Rhinitis (vgl. Infobox S. 789), Asthma bronchiale und rheumatoider Arthritis beobachtet, und es scheint, dass diese Leukotriene für die Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung verantwortlich sind. Aus den durchgeführten Untersuchungen geht hervor, dass das pentazyklische Triterpengerüst der BAs für die Bindung an das Enzym erforderlich ist, während funktionelle Gruppen, insbesondere die Kombination der 11-Ketofunktion mit einer hydrophilen Gruppe an C-4, für die Hemmung der 5-LOX essentiell sind. Ursprünglich wurde angenommen, dass die BAs spezifische Nichtredoxhemstoffe der 5-LOX darstellen, ohne andere LOXs oder COX-1 zu beeinflussen. Später wurde auch die Hem-
- **Hemmung der Proliferation von Krebszellen** (s. dazu auch Infobox „Tumورهemmendes Potential von Pflanzenstoffen“, S. 901). In-vitro-Untersuchungen von BAs an Tumorzelllinien zeigten eine Hemmung der Proliferation von Leukämie-, Glioblastom- und anderen Krebszellen. AK β BA zeigte in einer niederen Konzentration (IC₅₀ von 2–4 μ M) eine zytotoxische Wirkung auf humane Meningiomzellkulturen. Die Antitumorwirkung scheint auf die Hemmung der Topoisomerasen I und II α , von NF- κ B sowie auf die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) zurückzuführen zu sein. An Dickdarmkrebszelllinien (HAT 29) konnte einerseits gezeigt werden, dass die BAs die Apoptose durch die Aktivierung der beiden klassischen Apoptose-Signalkaskaden (➤ vgl. Abb. 24.15) auslösen. Dabei sind die Caspasen 3, 8 und 9 involviert. Andererseits konnte am Beispiel von AK β BA und A β BA nachgewiesen werden, dass die Substanzen den I κ B-Komplex (IKK α) von NF- κ B hemmen. In diesem Falle wird die Expression der an-

mung der p12-LOX (Platelet-Typ 12-Lipoxygenase) sowie von COX-1 (Cyclooxygenase-1) nachgewiesen. Die stärkste Wirkung auf LOX und COX weist AK β BA auf. Vergleichende Studien mit Ibuprofen und Aspirin ergaben, dass die Hemmung von COX-1 durch AK β BA in der gleichen Größenordnung liegt (vgl. Übersichten von Ammon 2003, 2006; Poeckel u. Werz 2006; Siemoneit et al. 2008 und darin zitierte Literatur).

■ Abb. 24.15



Signalkaskaden zur Auslösung der Apoptose (Löffler et al. 2007b). Unter Apoptose (programmierter Zelltod) versteht man im Gegensatz zur Nekrose den durch genetische Informationen einer Zelle regulierten Zelltod bzw. „Zell-selbstmord“. Sie dient der gezielten Eliminierung von Zellen. Die Apoptose wird über verschiedene Signalkaskaden reguliert, wobei ein gemeinsamer Endpunkt aller Wege die Aktivierung von proteolytisch wirkenden Caspasen (Effektorcaspasen, z. B. Caspase 3) ist. Die Aktivierung des Apoptosewegs benötigt sog. Initiatorcaspasen, die mit Hilfe extrazellulärer Faktoren durch den *TNF α -Rezeptorweg* oder durch intrazelluläre Mechanismen auf dem *mitochondrialen Weg* aktiviert werden können. *TNF α -Rezeptorweg*: Zur TNF-Rezeptor-Superfamilie gehört der eigentliche TNF α -Rezeptor sowie der Fas-Rezeptor oder CD 95. Die Bindung entsprechender Liganden an diese Rezeptoren führt zur Anlagerung von Adaptormolekülen (FADD), an die sich die Initiatorcaspase Procaspase 8 anlagert und dort proteolytisch aktiviert wird. Die aktive Caspase 8 führt dann zur Aktivierung von Effektorcaspasen, z. B. der Caspase 3. *Mitochondrialer Weg*: Die Aktivierung über den mitochondrialen Weg setzt die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien voraus. Cytochrom c bindet an ein als Apaf-1 bezeichnetes Protein, das die Initiatorcaspase 9 aktiviert. Diese ist anschließend zur proteolytischen Aktivierung von Effektorcaspasen imstande. Die Cytochrom c-Freisetzung aus den Mitochondrien wird von einer Vielzahl von Faktoren ausgelöst. In ihrem Zentrum steht eine Reihe von Proteinen aus der Bcl-2-Familie, die sich in proapoptotische (Apoptose-fördernde; u. a. Bax/Bak) und antiapoptotische (Apoptose hemmende; u. a. Bcl-2) Faktoren unterteilen lassen. Die Aktivität von Bax/Bak hängt von weiteren Proteinfaktoren wie Bid, Bad, Bim ab. Von besonderer Bedeutung ist das Protein Bid. Es wird durch die Caspase 8 proteolytisch gespalten und das dabei entstehende Bruchstück tBid löst die Cytochrom c-Freisetzung aus. Für weitere Details s. Löffler et al. 2007b. *Apaf-1* „apoptotic protease-activating factor 1“ *FADD* „fast-associated death domain“

tiapoptotischen Proteine Bcl-2 und Bcl-x_L abreguliert und von Cyclin D1 (Regulator des Zellwachstums) reduziert. Diese Mechanismen sind für die durch BAs erzeugte Apoptose der Zellen in vitro und in vivo verantwortlich [Modelle: humane Prostatakrebszellen (PC-3), Lungenfibroblasten (MRC-5) und Xenotransplantate]. Von 11-Keto-BAs wurde ferner nachgewiesen [Modell: humane polymorphkernige Leukozyten (PMNL)], dass sie Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPKs) aktivieren (vgl. dazu Kap. 24.5.5; Betulinsäure). MAPKs sind involviert in Zellwachstum, -differenzierung, -proliferation und -tod (vgl. Altmann et al. 2004; Syrovets et al. 2005; Poeckel et al. 2006; Übersicht von Poeckel u. Werz 2006 und darin zitierte Literatur).

Pharmakokinetik. Die bis 2006 verfügbaren pharmakokinetischen Daten sind bei Ammon (2006) zusammengefasst. Daraus geht u. a. hervor, dass die gefundenen In-vivo-Konzentrationen von AKβBA und KβBA im Vergleich zu den IC₅₀-Werten der In-vitro-Tests tief sind und dass AKβBA entweder nur in geringer Menge absorbiert oder in der Leber deacetyliert und in KβBA umgewandelt wird. Gemäß kürzlich durchgeführten Studien von Krüger et al. (2008, 2009) wird die geringe Bioverfügbarkeit von KβBA einer nur mäßigen Absorption (Modell: humane Caco-2-Zelllinie) und einem extensiven First-pass-Effekt (Hydroxylierung; Modelle: Rattenlebermikrosomen und Hepatozyten, humane Lebermikrosomen) zugeschrieben, während die Bioverfügbarkeit der lipophileren AKβBA wegen sehr schlechter Absorption äußerst gering ist. Nach diesen Autoren wird AKβBA nicht (wie bisher angenommen) zu KβBA deacetyliert und unterliegt im Unterschied zu KβBA keinem Phase-I-Metabolismus.

Klinik, mögliche Anwendungsgebiete. Alkoholische Extrakte (100 mg) aus dem Gummiharz von *B. serrata* zeigten im Tierversuch bei der Behandlung von chronischen Entzündungen etwa die gleiche Wirkung wie Phenylbutazon (100 mg). Sie erwiesen sich auch in klinischen Versuchen u. a. bei Patienten mit chronischer Polyarthrit, Hirntumoren (Astrozytome), Bronchialasthma und Osteoarthritis wirksam (vgl. Übersichten von Ammon 2003, 2006; Poeckel u. Werz 2006 und darin zitierte Literatur).

Gemäß einem systematischen Review von Ernst (2008) entsprechen von 47 bisher durchgeführten klinischen Studien nur 7 den heute gültigen GCP-Richtlinien. Die im Review ausgewerteten klinischen Studien betrafen Patienten mit Asthma, rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn,

Osteoarthritis und kollagener Kolitis. Die Evidenz für die Wirksamkeit der Extrakte von *Boswellia serrata* ist nach Ernst ermutigend, über nicht überzeugend.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der Verwendung von indischen Weihrauchextrakten/Extraktpräparaten bzw. BAs in Tierversuchen positive Effekte erzielt wurden und viele klinische Studien erfolgreich durchgeführt worden sind. Das Studiendesign entsprach allerdings meistens nicht den heute an RCTs gestellten Anforderungen. Die Studien lieferten oft keine eindeutigen Ergebnisse und es wurden sehr kleine Patientenkollektive eingeschlossen. Hinzu kommt, dass unterschiedliche Extrakte verwendet wurden, deren pharmazeutische Qualität nicht zufrieden stellend geklärt wurde und die Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation als höchst fraglich eingeschätzt werden muss. In Zukunft sind daher weitere Untersuchungen zur richtigen Dosierung mit standardisierten Produkten bzw. mit reinen BAs und vermehrt größere randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studien notwendig um die Wirksamkeit bei den einzelnen Indikationen sowie die Unbedenklichkeit der BAs und der Harzprodukte zu belegen.

Nebenwirkungen. Bei den BAs handelt es sich um entzündungshemmende Substanzen, die im Gegensatz zu den klassischen Antiphlogistika/Antirheumatika keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufweisen. Beobachtet wurden gastrointestinale Beschwerden und allergische Reaktionen.

! Kernaussagen

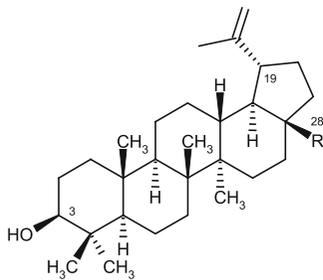
Boswelliasäuren sind pentazyklische Triterpensäuren des Gummiharzes von *Boswellia*-Arten. Sie besitzen insbesondere entzündungshemmende und antiproliferative Eigenschaften. Alkoholische Extrakte aus dem Gummiharz des indischen Weihrauchs (*Olibanum indicum* von *B. serrata*) zeigten im Tierversuch bei der Behandlung von chronischen Entzündungen etwa die gleiche Wirkung wie Phenylbutazon. Sie erwiesen sich auch in klinischen Versuchen bei Patienten mit chronischer Polyarthrit, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Bronchialasthma, Osteoarthritis und peritumoralem Hirnödem wirksam. Die BAs sind viel versprechende Modellsubstanzen zur Entwicklung neuer entzündungshemmender Wirkstoffe. Ob sich einzelne BAs dank ihrer Antitumorwirkung auch zur Chemoprävention eignen, muss in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

24.5.5 Betulinsäure

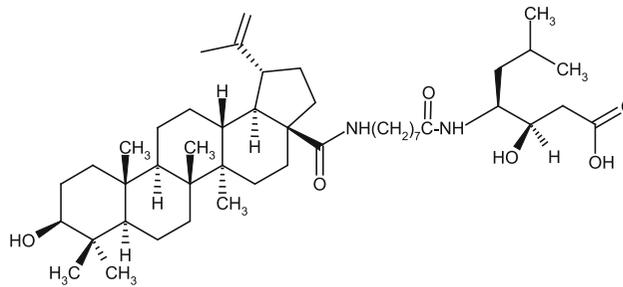
Betulinsäure (➤ *Abb. 24.16*) zeigt eine Reihe von biologischen Aktivitäten. Neben entzündungshemmenden und In-vitro-Anti-Malaria-Wirkungen stehen die spezifische Zytotoxizität gegen verschiedene Tumorzelllinien und die antivirale Wirkung im Vordergrund:

- **Zytotoxische Wirkung.** Im Jahre 1995 wurde von Betulinsäure (BS) erstmals in In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen die Hemmung des Wachstums verschiedener menschlicher Melanomzellen nachgewiesen (➤ *dazu auch Infobox „Tumorhemmendes Potential von Pflanzenstoffen“; S. 901*). Ursprünglich wurde eine selektive Zytotoxizität gegenüber Melanomzellen bei vollständigem Fehlen einer Toxizität angenommen. Später erkannte man, dass BS und BS-Derivate auch eine potente antiproliferative Aktivität bei anderen Tumorarten haben, u. a. bei epithelialen Hirntumoren (Glioblastom, Medulloblastom, Neuroblastom), ferner bei einer ganzen Palette weiterer humaner neoplastischer Zelllinien von Eierstock, Gebärmutter, Gebärmutterhals, Brust, Lunge, Prostata, Kolon sowie verschiedenen Leukämie-Zelllinien (vgl. Übersicht von Sami 2006 und darin zitierte Literatur). Die Wirkung scheint insofern selektiv, als das Wachstum normaler Zellen durch BS nicht gehemmt wird.
 - **Wirkungsmechanismen der zytotoxischen Aktivität.** Die Wirkungsmechanismen für die zytotoxische Aktivität sind bis heute nicht vollständig geklärt. Im Vordergrund stehen der durch BS/BS-Derivate induzierte programmierte Zelltod (Apoptose) sowie Effekte auf den Transkriptionsfaktor NF- κ B und das Proteasom. BS induziert die Apoptose durch Änderungen im Membranpotential der Mitochondrien [= mitochondrialer Weg der Apoptoseauslösung (s. *Abb. 24.15*)]. Andererseits wird eine Caspase-unabhängige Apoptose für BS postuliert, bei der mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPKs) beteiligt sind (s. *dazu auch Bosweliasäuren, Kap. 24.5.4*). BS aktiviert in einem frühen Stadium der Apoptose die Proteinuntergruppen p38 MAPK und JNK. Es scheint, dass die MAPK-Kaskade von BS durch die Produktion von ROS (reaktive Sauerstoffspezies) ausgelöst wird. SAR-Untersuchungen von BS und BS-Derivaten haben ergeben, dass für die apoptotischen Effekte an C-17 eine Carbonylgruppe essentiell ist. Die Effekte von BS auf NF- κ B werden heute kontrovers diskutiert. Einerseits wurde die Hemmung der durch TNF α /Karzinogene induzierten
- Aktivierung von IKK (s. *Abb. 23.43, 23.44*) nachgewiesen, womit die Phosphorylierung und der Abbau von I κ B α und damit die ganze NF- κ B-Kaskade unterdrückt wird. Andererseits konnte in Experimenten an Neuroblastom-, Glioblastom und Melanom-Zelllinien die Aktivierung von NF- κ B, gefolgt von einer erhöhten IKK-Aktivität sowie von Phosphorylierung und Abbau von I κ B α , nachgewiesen werden, wobei die durch BS induzierte Apoptose unerwartet gesteigert wurde. Die Aktivierung von NF- κ B löst demnach unter bestimmten Umständen eine proapoptotische Wirkung aus (Kasperczyk et al. 2005; Übersichten von Sami et al. 2006; Fulda 2008, 2009). Gemäß neuen Untersuchungen wirkt BS als Aktivator des 20S-Proteasoms. Chemische Modifikation an C-3 (DSB; s. *Abb. 24.16*) veränderte die Substanz in einen Proteasom-Inhibitor (s.u. Infobox Proteasom-Inhibitoren). DSB hemmte die Chymotrypsin-artige Aktivität des 20S-Proteasoms in einem zellulären Assay (humanes 20S-Proteasom) in einer Konzentration von 2 μ g/ml. Substanzen mit einer Seitenkette an C-28 sind inaktiv. Die Autoren dieser Studie (Huang et al. 2007) ziehen den Schluss, dass BS-Derivate zu einer neuen Klasse von Proteasom-Inhibitoren mit einer Chymotrypsin-artigen Aktivität des Proteasoms werden könnten und das Potential zur Weiterentwicklung als Krebstherapeutika oder zur Behandlung von Entzündungskrankheiten haben.
- **Antivirale Aktivität.** Eine weitere Hauptwirkung von BS ist die antivirale Aktivität. BS und Derivate (➤ *Abb. 24.16*) hemmen selektiv die HIV-1-, nicht aber die HIV-2-Replikation. Die bisher nachgewiesenen Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen von BS-Derivaten sind je nach Modifikation der Seitenkette mit dem Viruseintritt in die Zelle und mit dem Reifeprozess verknüpft. So konnte von einzelnen BS-Derivaten gezeigt werden, dass sie den Eintritt des HIV-1-Virus in die Zelle durch Interaktion mit dem viralen Glykoproteinkomplex gp120-gp41 blockieren (Bindung an den V3-Abschnitt von gp120). Andere (z. B. Bevirimat; Formel in ➤ *Abb. 24.16*) hemmen den Reifeprozess indem sie in die sogenannte Gag-Kaskade (Freisetzung des Kapsidproteins CA/p24 vom Kapsidvorläufer CA-SP1/p25) eingreifen. Dabei entstehen nicht infektiöse Viruspartikel (vgl. Aiken u. Chen 2005; Lai et al. 2008).
 - **Entzündungshemmende Wirkung.** BS zeigte im Carragenan- und Serotonin-induzierten Mauspfoten-

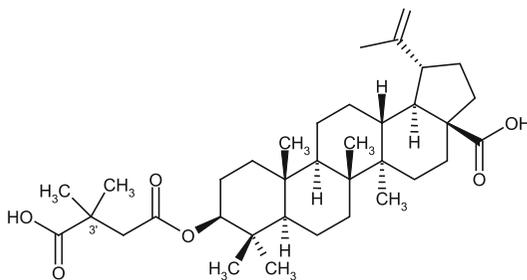
■ Abb. 24.16



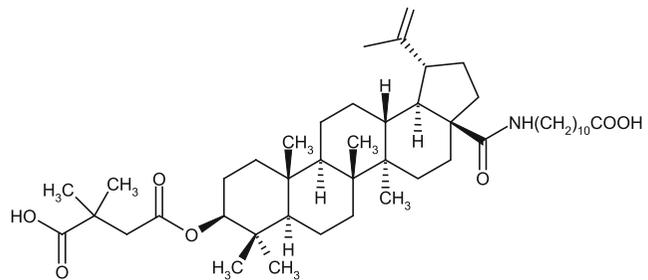
Betulin (R = CH₂OH)
Betulinsäure (R = COOH)



IC 9564



3-O-(3',3'-Dimethylsuccinyl)betulinsäure (DSB; Bevirimat)



LH 55

Betulinsäure (BS) und BS-Derivate. BS ist ein pentacyclisches Triterpen vom Lupantyp. Die Substanz ist in der Pflanzenwelt weit verbreitet; allerdings wird sie in der Regel nur in kleinen Mengen gebildet. Es ist jedoch relativ einfach, BS halbsynthetisch aus Betulin zu gewinnen, das der Hauptinhaltsstoff der Birkenrinde ist (bis zu 30% in der Rinde verschiedener *Betula*-Arten). In den letzten Jahren sind eine Vielzahl von BS-Derivaten mit zytotoxischer bzw. antiviraler Aktivität hergestellt worden. Ziel war dabei insbesondere die Verbesserung der Wirkung und der Pharmakokinetik. Neben der Veränderung des Ringes A wurden BS-Derivate mit Seitenketten an C-3 und C-28 hergestellt, eine Hydroxylgruppe (C-23) eingeführt oder die Isopropenyl-Gruppe an C-19 verändert. Beispiele von BS-Derivaten mit potenter **antiviraler Aktivität** (HIV-1) in nanomolekularen Konzentrationen sind IC 9564 und DSB. Gegenüber den in der Therapie verwendeten Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und HIV-Proteasehemmern wurden bei den BS-Derivaten neue Wirkungsmechanismen entdeckt. Substanzen mit einer Seitenkette an C-28 (z. B. IC 9564) hemmen den Viruseintritt in die Zelle. Das Dimethylsuccinyl-Derivat DSB (Beverimat) mit einer Seitenkette an C-3 hemmt den Reifeprozess von HIV-1. Die Substanz ist 4000 Mal stärker aktiv als BS. Wenn die Dimethylsuccinyl-Seitenkette an C-3 mit einer Aminoalkansäure-Seitenkette an C-28 kombiniert wird (LH-55) entstehen bifunktionelle antivirale Substanzen. Beverimat und LH-55 weisen eine mit Azidothymidin (AZT) und Indinavir vergleichbare Wirkungsstärke auf. Mit Beverimat als oral wirksamer antiviraler (HIV-1) Substanz sind bisher klinische Studien (Phase I und II) durchgeführt worden (vgl. Übersicht von Sami et al. 2006; Huang et al. 2007; Smith et al. 2007; Lai et al. 2008). Halbsynthetische BS-Derivate mit **tumorhemmender** Wirkung wurden in den letzten Jahren in großer Menge hergestellt. Erwähnenswert sind dabei insbesondere Triol- und Amid-Derivate (vgl. Übersicht von Sami et al. 2006). BS befindet sich in Form einer 20%igen Salbe in der klinischen Studie (Phase II; Nävusdysplasie-Syndrom; <http://clinicaltrial.gov>).

ödemtest sowie im TPA- (TPA = 12-*O*-Tetradecanoylphorbol-13-acetat) und EPP-(Ethylphenylpropiolat) Mausohrödemtest eine corticoidähnliche antiphlogistische Wirkung, die in diesen Testsystemen mit der Wirkung von Phenylbutazon und Indometacin vergleichbar ist. Es ist davon auszugehen, dass die antiphlogistische Wirkung durch den Eingriff von BS in die Transkription von Zytokinen erfolgt (➤ dazu Abb. 23.44).

Infobox

Proteasom-Inhibitoren. Zu den neueren Therapieformen, die es ermöglichen, Tumorzellen selektiver als bisher auszuschalten, gehören Antikörper und Proteasom-Inhibitoren. Das 26S-Proteasom ist ein großer multifunktionaler Zellkomplex (2,5 MDa), der im Zytoplasma und im Zellkern (bei Eukaryoten) Proteine zu Fragmenten abbaut. Das 26S-Proteasom der Eukaryoten besteht aus einer 20S und zwei 19S Proteinkomplexen, die ihrerseits wieder aus mehreren Proteinen zusammengesetzt sind. Der 20S-Komplex hat die Form eines hohlen Zylinders und besteht aus vier Ringen. Jeder Ring setzt sich aus 7 Untereinheiten zusammen. Die beiden inneren Ringe bestehen aus β -Untereinheiten, die äußeren aus α -Einheiten. Die proteinolytisch aktive Stelle ist an der Innenwand der β -Ringe lokalisiert. Es können drei Reaktionstypen unterschieden werden: PGPH(von Peptidyl Glutamyl Peptide Hydrolyzierung)-Aktivität (β 1), Trypsin-Aktivität (β 2) und Chymotrypsin-Aktivität (β 5). Die Letztere ist für die Proteinolyse verantwortlich. Proteine, die abgebaut werden sollen, werden in einem mehrstufigen Prozess mit Ubiquitin markiert und dadurch vom Proteasom erkannt und abgebaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Metabolisierung bestimmter Proteine (z. B. metabolische Enzyme, Transkriptionsfaktoren, den Zellzyklus regulierende Proteine wie Zykline, CDK-Inhibitoren sowie fehlerhafte Proteine) und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen. Damit wird das Proteasom zu einem zentralen Schalter innerhalb der Zelle, weshalb es als ein mögliches Ziel für die Therapie verschiedener Krankheiten, u. a. Krebserkrankungen, angesehen wird. Insbesondere Tumorzellen reagieren auf die Hemmung dieses Ubiquitin-Abbauweges empfindlich. Die Hem-

- **Antiplasmodiale Wirkung.** In-vitro wurde eine mäßige Anti-Malaria-Wirkung von BS und einzelnen Derivaten nachgewiesen. Gegenüber einem Chloroquin-empfindlichen Stamm von *Plasmodium falciparum* (3D7) war die IC_{50} von BS 19 μ M, von BS-Methylester 7,0 μ M (IC_{50} von Chloroquin = 0,024 μ M; Ziegler et al. 2004).

mung des 20S-Proteasoms verhindert die angestrebte Proteinolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die Zellwachstum, Angiogenese, Zell-Zell-Interaktionen und Metastasierung verhindern und zum Absterben der Tumorzelle führen. Proteasominhibitoren, d. h. chemische Substanzen, die die Aktivität des Proteasoms hemmen, binden kovalent an die aktive Stelle des N-terminalen Threonins im β -Ring (Chymotrypsin-artige Aktivität). Einige sind zurzeit in der klinischen Untersuchung als Medikamente gegen bestimmte Tumoren und neurodegenerative Krankheiten. Der erste zugelassene 26S-Proteasom-Inhibitor, Bortezomib, ist wirksam gegen das multiple Myelom, eine maligne Plasmazellerkrankung (Adams 2002). Auch Naturstoffe, u. a. die Triterpene Celestrol (Yang et al. 2007), Withaferin A (Yang et al. 2006) und Betulinsäure-Derivate wie DSB (➤ Abb. 24.16, Huang et al. 2007), hemmen das Proteasom in tiefen mikromolekularen Konzentrationen (vgl. Übersicht von Borissenko u. Groll 2007). Als In-vitro-Assays wurden zum Nachweis der Hemmung bei den erwähnten Naturstoffen gereinigtes 20S-Proteasom oder Zellen bzw. Zellextrakte mit 26S-Proteasom (z. B. humane Jurkat T-Zellen, Prostata- oder Brustkrebszellen und Xenotransplantate) verwendet. In Zukunft muss vermehrt nach pflanzlichen Naturstoffen oder daraus halbsynthetisch hergestellten Derivaten gesucht werden, die das 26S-Proteasom in nanomolekularen Konzentrationen in In-vivo-Experimenten hemmen, wie das z. B. beim Naturstoff Salinosporamid A (NP1-0052) der Fall ist, der aus der marinen Aktinomycetenart *Salinospora tropica* (Fenical u. Jensen 2006; Chauhan et al. 2006) isoliert worden ist.

Dank der einzigartigen In-vitro-Zytotoxizität, der signifikanten In-vivo-Aktivität, der geringen Toxizität sowie der interessanten Wirkungsmechanismen handelt es sich bei BS um eine viel versprechende neue Modellsubstanz. Es

kann davon ausgegangen werden, dass in Zukunft einzelne BS-Derivate als antiretroviral wirksame Virustatika bei der Therapie von HIV-1 und möglicherweise auch zur Behandlung von Tumorarten eine Rolle spielen werden.

! Kernaussagen

Betulinsäure ist ein in der Pflanzenwelt weit verbreitetes Triterpen vom Lupantyp, das nur in kleinen Mengen vorkommt und deshalb aus Betulin (von *Betula*-Arten) gewonnen wird. BS und eine Reihe halbsynthetischer Derivate haben in vitro und in vivo potente antiproliferative und antivirale Aktivitäten. Als Wirkungsmechanismen für die antiproliferative Aktivität werden heute in erster Linie der durch BS/BS-Derivate induzierte programmierte Zelltod (Apoptose) angenommen, während die früher nachgewiesene Hemmung der Aktivierung von NF- κ B kontrovers diskutiert wird. BS-Derivate wie z. B. DSB wirken als Proteasom-Inhibitor. Einzelne BS-Derivate weisen eine antivirale Aktivität in nanomolekularen Konzentrationen auf. Sie hemmen selektiv die HIV-1-Replikation. Die Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen sind je nach Modifikation der Seitenkette mit dem Viruseintritt in die Zelle (Interaktion mit dem viralen Glykoproteinkomplex gp120-gp41) und mit dem Reifeprozess (Eingriff in die Gag-Kaskade) verknüpft. BS-Derivate mit antiproliferativer und antiviraler Wirkung befinden sich in klinischen Studien.

- Triterpensaponine (2–10%), als Saponoside bzw. Calendulose A–F u. a. (Ukiya et al. 2006) und Calendasaponine A–D (Yoshikawa et al. 2001) bezeichnet (➔ Abb. 24.17);
- Flavonoide (0,3–0,8%; PhEur = mindestens 0,4%), darunter Isorhamnetin- und Quercetinglykoside;
- Carotinoide mit orangefarbenen Carotinen und gelben Xanthophyllen;
- Polysaccharide mit Rhamnoarabinogalactan- und Arabinogalactanstruktur;
- ätherisches Öl (ca. 0,2–0,3%), vorwiegend aus Sesquiterpenen bestehend; ferner
- Polyacetylene, Cumarine, Phenolcarbonsäuren, Sterole und Sterolglykoside, Ionon- und Sesquiterpenglykoside (Marukami et al. 2001).

Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität. Fingerprint-DC (PhEur) von Flavonoiden und Phenolcarbonsäuren [Fließmittel: wasserfreie Ameisensäure–Wasser–Ethylacetat (10:10:80); Referenzsubstanzen: Kaffeesäure, Chlorogensäure, Rutin; Nachweis: Diphenylboryloxyethylamin/Macrogol 400]. Die Substanzen erscheinen im UV bei 365 nm als verschiedenfarbig fluoreszierende Banden.

Gehaltsbestimmung. Die Gehaltsbestimmung der Flavonoide erfolgt wie in Kap. 26.5.5 unter Aluminiumchelatlkomplex beschrieben. Anstelle der Flavonoide sollten die freien sowie die 3-O-veresterten Triterpenalkohole nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden. HPLC-Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung der Triterpenester sind bei Reznicek u. Zitterl-Eglseer (2003) und bei Neukirch et al. (2004) beschrieben. Im ersten Fall werden drei Faradiol-3-monoester, im zweiten acht Faradiol-, Arnidiol- und Calenduladiol-3-monoester simultan quantitativ bestimmt.

Verwendung. Als Teedroge (auch als Schmuckdroge für Teemischungen), zur Herstellung von Tinkturen [Calendulae tinctura (DAC 2005)], hydroalkoholischen [Calendulae extractum fluidum (DAC 2005)] und CO₂-Extrakten sowie von Calendulaöl.

Wirkungen. Bei lokaler Anwendung Förderung der Wundheilung, entzündungshemmende und granulationsfördernde Effekte (Kommission E). Für Extrakte, Tinkturen und Fraktionen bzw. für Reinstoffe wurden antiphlogistische, wundheilende, antibakterielle, antifungale, anti-

24.5.6 Ringelblumenblüten

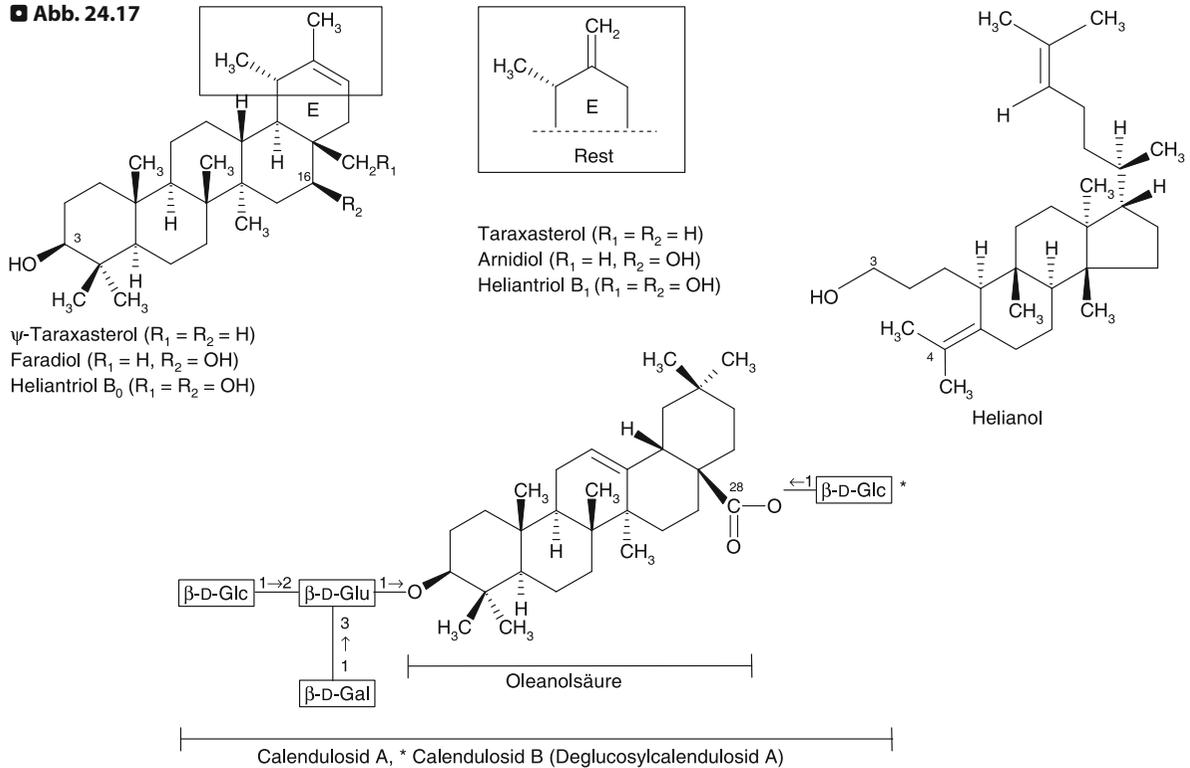
Herkunft. Ringelblumenblüten (*Calendulae flos* PhEur 6) bestehen aus den völlig entfalteten, getrockneten und vom Blütenstandboden befreiten Einzelblüten von *Calendula officinalis* L. (Familie: Asteraceae [IIB29b]). Bei *C. officinalis* handelt es sich um eine 30–50 cm hohe, von der Mitte an verzweigte, meist einjährige Kultur- und Zierpflanze Mittel- und Südeuropas mit breitlanzettlichen Blättern und gelb bis orange gefärbten Blüten mit vielen Zungen- und wenigen Röhrenblüten. Die PhEur lässt als Droge nur die Blüten kultivierter, gefüllter Formen zu.

Sensorische Eigenschaften. Die Droge ist gelb bis orange gefärbt und hat einen aromatischen Geruch.

Inhaltsstoffe

- Triterpenalkohole (4–5%) mit Mono-, Di- und Triolen verschiedener Grundstruktur, frei und mit Fettsäuren verestert (➔ Abb. 24.17; vgl. Übersichten von Isaac 1994 und 2000);

■ Abb. 24.17



Bei den Hauptwirkstoffen der Ringelblumenblüte handelt es sich um Mono-, Di- und Triterpenalkohole, die zu 98% als 3-Monoester (hauptsächlich Laurin-, Myristin- und Palmitinsäureester) vorkommen. Für die entzündungshemmende Wirkung sind insbesondere freie und veresterte Monole (Typ Taraxasterol) und Dirole (Typ Faradiol/Arnidiol) verantwortlich. Die freien Monole sind weniger aktiv als die Dirole. Bei den Monolen ist ψ -Taraxasterol die aktivste Substanz, bei den Diolen Faradiol. Die antiphlogistische Wirkung wird bei Substanzen verstärkt, die eine 16-OH-Gruppe aufweisen. Zugleich wird die Wirkung durch eine Veresterung über die 3-OH-Gruppe vermindert (Della Loggia et al. 1994; Zitterl-Eglseer et al. 1997). Ebenfalls für die tumorhemmende Wirkung scheint die 16-OH-Gruppe ein wesentliches Strukturmerkmal zu sein (Yasukawa et al. 1996). In den Röhrenblüten ist Helianol (3,4-*seco*-Triterpenalkohol) mit einem Euphangrundgerüst der Hauptbestandteil der Triterpenalkoholfraktion.

Die Saponine der Ringelblumenblüte sind relativ einfach gebaute Glykoside der Oleanol-, Moron-, Cochalin- und Machae-rinsäure. Die 3-OH- der Oleanolsäure ist glykosidisch an Glucuronsäure (Glu) gebunden, die ihrerseits an Glucose und/oder Galactose gebunden ist. Die 28-Carboxylgruppe kann, wie im Falle des Calendulosid A und der Calendasaponine A–D (nicht abgebildet), mit Glucose verestert sein

virale, immunstimulierende und antitumorale Wirkungen nachgewiesen (vgl. Übersichten von Isaac 1994, 2000). Als Hauptwirkstoffe für die antiphlogistische Wirkung gelten die freien und veresterten Triterpenalkohole, die lipphiler Natur sind. Nach Untersuchungen am Crotonöl-Mausohr-Dermatitis-Testmodell erwies sich Faradiol (im Extrakt nicht enthalten) als aktivste Substanz. Faradiol zeigte dosisabhängig dieselben entzündungshemmenden Effekte wie Indometacin. Allerdings gelten die Faradiolmonoester,

die bei den Triterpenen quantitativ vorherrschen (2–4%), als die entzündungshemmenden Hauptinhaltsstoffe (Della Loggia et al. 1994; Zitterl-Eglseer et al. 1997). Derivate von Faradiol, u. a. Faradiol-C(16)-benzylether, Faradiol-C(30)-aldehyd bzw. -alkohol zeigten am Crotonöl-Mausohr-Dermatitis-Testmodell eine stark verbesserte antiinflammatorische Wirkung [ID₅₀ (50% inhibitory dose) ~ 0,08 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$, gegenüber 0,26 (Indometacin); Neukirch et al. 2005]. Am selben Testmodell erwiesen sich auch ein-

zelle Calendulose, insbesondere die Butyl- und Methyl-ester im Vergleich mit den Positivkontrollen Indometacin und Hydrocortison stark entzündungshemmend (Ukiya et al. 2006).

Anwendungsgebiete. Als Tinktur, Infus oder Fluidextrakt zur lokalen Anwendung bei entzündlichen Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut sowie äußerlich als Tinktur und in Form von Salben bei schlecht heilenden Wunden und bei *Ulcus cruris* (Kommission E). Gemäß ESCOP sind die Indikationen: zur symptomatischen Behandlung leichter Entzündungen der Haut und der Schleimhaut sowie zur Unterstützung bei der Wundheilung.

! Kernaussagen

Präparate der Ringelblumenblüten werden lokal bzw. äußerlich bei entzündlichen Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut sowie zur Behandlung schlecht heilender Wunden verwendet. Als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe für die entzündungshemmende Wirkung gelten die Triterpenalkohole. Die stärkste antiphlogistische Wirkung haben die freien Diole (z. B. Faradiol). Sie ist im Crotonöl-Mausohr-Dermatitis-Testmodell vergleichbar mit der Wirkung von Indometacin. Allerdings gelten die Faradiol-3-monoester (hauptsächlich Laurin-, Myristicin- und Palmitinsäureester), die bei den Triterpenen quantitativ vorherrschen, als die für die entzündungshemmende Wirkung verantwortlichen Hauptinhaltsstoffe.

24.6 Saponine

24.6.1 Begriffsbestimmung

Unter Saponinen (Saponosiden) versteht man glykosidische Pflanzeninhaltsstoffe (und Inhaltsstoffe einiger mariner Invertebraten), die in Wasser gelöst – ähnlich wie Seifen beim Schütteln – einen haltbaren Schaum geben, auf Öle emulgierend und auf Suspensionen stabilisierend wirken. Die Glykosidnatur der Saponine lässt sich durch das Suffix „osid“ ausdrücken, weshalb man dem französischen Sprachgebrauch folgend treffender den Ausdruck Saponoside verwenden sollte. Dieser hat sich aber in der deutschen Literatur nicht eingebürgert.

Saponine sind optisch aktiv. Sie weisen eine besondere Affinität zu Cholesterol auf; die Spirostanol-Cholesterol-Komplexe sind in 96%igem Ethanol sehr schwer löslich, sodass man wechselseitig Spirostanol oder Cholesterol aus alkoholischen Lösungen ausfällen kann. Viele Saponine vermögen noch in großer Verdünnung rote Blutkörperchen aufzulösen (hämolytische Aktivität). Für Fische, Kaulquappen und andere im Wasser lebende Tiere sind Saponine toxisch. Fische sterben an Hydrämie, weil es zu einer pathologischen Permeabilitäts-erhöhung der Kiemenepithelien kommt. Viele Saponine wirken antimikrobiell, vornehmlich gegen niedere Pilze.

Saponine schmecken kratzend und/oder bitter. Als Staub reizen sie zum Niesen; auch können sie Tränenfluss und Augenentzündungen hervorrufen. Viele Saponine haben zelltoxische Eigenschaften und wirken, intramuskulär oder subkutan appliziert, gewebsschädigend und lokal entzündungserregend.

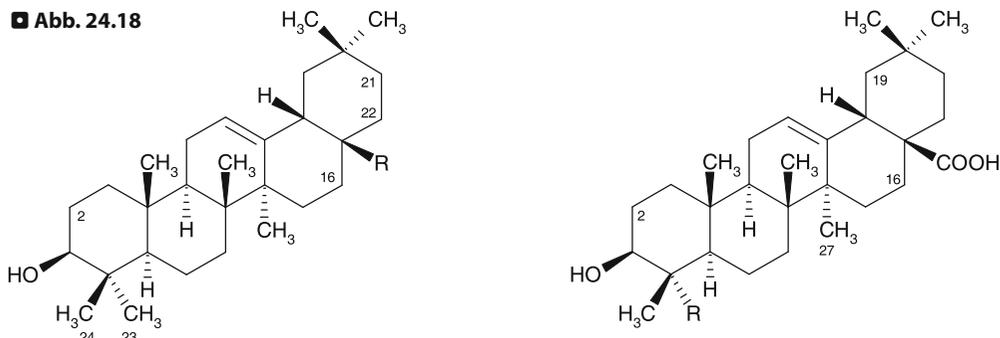
Die aufgezählten Eigenschaften treffen nicht auf sämtliche Saponine in gleichem Maße zu. Es gibt zahlreiche Ausnahmen; in einigen Fällen, wie z. B. beim Glycyrrhizin, wird man nur sehr bedingt von einem Saponin sprechen können. Auf der anderen Seite gibt es Stoffe, wie Digitoxin und Digoxin, die mit den Saponinen viele Eigenschaften teilen, die aber wegen ihrer spezifischen Wirkungen nicht zu den Saponinen gezählt werden. Der Saponinbegriff ist somit nicht präzise definiert.

24.6.2 Vorkommen, chemische und physikalische Eigenschaften, Einteilung

Saponine sind im Pflanzenreich außerordentlich weit verbreitet, und zwar rechnet man, dass etwa 3 von 4 Pflanzenarten Saponine führen. Der Konzentrationsbereich von 0,1–30%, ist, verglichen mit den Konzentrationen anderer sekundärer Pflanzenstoffe, sehr hoch. Lokalisiert sind sie in noch lebendem Gewebe als Lösungsbestandteil des Zellsaftes. In einer bestimmten Pflanzenart und einem bestimmten Pflanzenorgan treten Saponine oft als komplizierte Mischung zahlreicher, meist schwer trennbarer Einzelverbindungen auf.

Saponine sind in Wasser molekular- oder kolloidallöslich; sie lösen sich gut in Mischungen von Wasser mit Methanol oder Ethanol; sie sind unlöslich in Lipidlösungsmitteln wie Ether, Chloroform oder Petrolether. Durch Kochen mit verdünnter Mineralsäure (Hydrolyse)

■ Abb. 24.18



R	Weitere OH-Gruppen	Trivialname
CH ₃	24	Sojasapogenol C
CH ₃	24, 22β	Sojasapogenol B
CH ₂ OH	16α	Primulagenin A
CH ₂ OH	2α, 23	Barringtogenol A
CH ₂ OH	16α, 21β, 22α	Barringtogenol C
CH ₂ OH	16α, 21β, 22α, 24	Protoaescigenin
CHO	16α	Primulagenin D
CHO	16α, 22α	Priverogenin A

R	Weitere OH-Gruppen	Trivialname
CH ₃	–	Oleanolsäure
CH ₃	16α	Echinocystsäure
CH ₃	19α	Siaresinolsäure
CH ₂ OH	–	Hederagenin
CH ₂ OH	2β, 16α	Polygalasäure
COOH	–	Gypsogensäure
COOH	2β	Medicagensäure
COOH	2β, 16α	16-Hydroxy- medicagensäure
COOH	2β, 27	Presenegenin

Übersicht über pentacyclische Triterpensapogenine vom Typus der 12,13-Dehydroleanane (Oleanan-12-en): *Linke Formel: neutrale, rechte Formel: saure Vertreter*

zerfallen sie in einen Geniteil (= Sapogenin) und in 1–12 Mol Monosaccharide. Ein Teil der Saponine enthält, esterartig gebunden, aliphatische Carbonsäuren, die durch Verseifung abspaltbar sind.

Die Sapogenine sind, im Unterschied zu den Saponinen, unlöslich in Wasser und leicht löslich in absolutem Ethanol, zumeist auch in Ether und Chloroform.

Die chemische Konstitution der Sapogenine liefert für Saponine ein Einteilungsprinzip. Gemäß der Geninstruktur unterscheidet man die 3 Gruppen:

- Triterpensapogenine (➤ Abb. 24.18 und 24.19),
- Steroidsapogenine (= Spirostanolsapogenine ➤ Abb. 24.35),
- Steroidalkaloidsapogenine.

Man unterscheidet 3 verschiedene Typen:

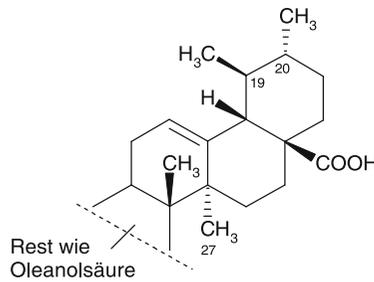
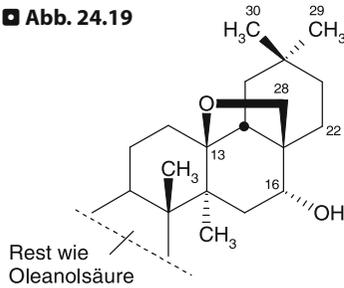
- Monodesmoside („Einketter“), Saponine, die nur eine einzige Zuckerkette tragen;
- Bisdesmoside („Zweiketter“) mit 2 unabhängigen Zuckerketten;
- Tridesmoside („Dreiketter“) mit 3 Zuckerketten (*Anm.*: Kommen bei den nachfolgend besprochenen Saponinen nicht vor).

Gebräuchlich ist auch die Einteilung der Saponine in neutrale, saure und basische Saponine. Dabei sind die Spirostanolsaponine immer neutral, die Steroidalkaloidsaponine immer basisch, während die Triterpensapogenine entweder neutral oder sauer sein können. Der saure Charakter kann auf der Anwesenheit einer freien Carboxylgruppe im Triterpenteil beruhen oder darauf, dass der Zuckerteil eine Uronsäure enthält (Glycyrrhizin, ➤ Abb. 24.22).

Für Saponine, die niedere Carbonsäuren an das Aglykon gebunden enthalten, hat sich die Bezeichnung Estersaponin eingebürgert (z. B. Aescin, ➤ Abb. 24.27).

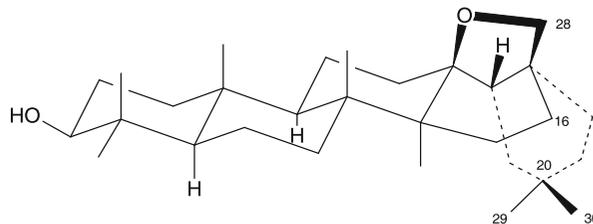
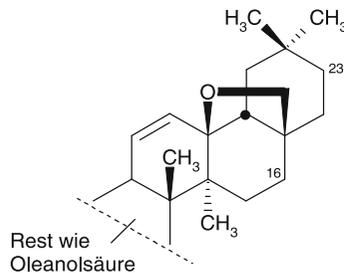
In Saponinen wurden bisher folgende Monosaccharide als Bauelemente gefunden: D-Glucopyranose (Glc_p), D-Galactopyranose (Gal_p), D-Xylopyranose (Xyl_p), D-Xylofuranose (Xyl_f), L-Arabopyranose (Arap), L-Arabofuranose (Araf), L-Rhamnopyranose (Rhap), L-Fucopyranose (Fuc_p) sowie die Uronsäuren D-Glucuronsäure (Glc_u) und D-Galacturonsäure (Gal_u). Im Gegensatz zu den herzwirksamen Steroidglykosiden (➤ Kap. 24.7) enthalten Saponine somit keine seltenen Zucker. Art und Anzahl der Monosaccharide, Reihenfolge und Verknüpfungsart variieren in vielfältiger Weise. Je nach Anzahl der mono-

Abb. 24.19



Trivialname	Weitere Substituenten
Protoprimulagenin A	–
Priverogenin B	22 α -OH
Cyclamiretin A (Aglykon des Cyclamins)	30-CHO

Trivialname	Weitere Substituenten
Ursolsäure	–
Chinovasäure	27-COOH
Madasiasäure	2 α -OH, 6 β -OH
Asiasäure	2 α -OH, 23-CH ₂ OH
Tormentsäure	2 α -OH, 19 α -OH
6-Hydroxyasiasäure	2 α -OH, 6 β -OH, 23-CH ₂ OH



Trivialname	Weitere Substituenten
Saikogenin E	16 β -OH
Saikogenin F	16 β -OH, 23-CH ₂ OH
Saikogenin G	16 α -OH, 23-CH ₂ OH

Konformationsformel (16-Desoxyprotoprimulagenin A)

Übersicht über pentazyklische Triterpensapogenine (Fortsetzung von [Abb. 24.18](#)). Eine 13 β -OH-Gruppe kann mit der 28 β -CH₂OH-Gruppe einen Tetrahydrofuranring bilden. Wenn die Ringe A, B und C als die Hauptebene des Moleküls betrachtet werden, dann steht der Tetrahydrofuranring β -ständig nahezu senkrecht zu dieser Ebene; der Ring E ist α -ständig, vom Betrachter weg, angeordnet (die Konformationsformel ist die des 16-Desoxyprotoprimulagenin A). Die Saikosaponine aus der Wurzel von *Bupleurum falcatum* L. (Apiaceae [IIB26a]) enthalten im Ring D eine Doppelbindung. Die Ursolsäurederivate unterscheiden sich von denen der Oleanolsäure dadurch, dass anstelle der geminalen CH₃-Gruppen an C-20 die Methylgruppen vicinal, als 19 β -CH₃ und als 20 α -CH₃, angeordnet sind.

Cyclamiretin ist die Aglykonkomponente des Cyclamins, eines Saponins mit außerordentlich hoher Hämolysewirkung. Die an 3-OH angeheftete Zuckerkette ist verzweigt. Sie besteht aus Glucose (3 Mol), Xylose (1 Mol) und Arabinose (1 Mol)

meren Zuckerbausteine charakterisiert man Saponine als Mono-, Di-, Tri- oder Tetraoside; ab der Tetraosidstufe – man kennt Saponine mit bis zu 12 Zuckerbausteinen – spricht man auch von Oligosiden (oligosidischen Saponinen). In Oligosiden ist das endständige Monosaccharid sehr häufig eine Pentose. Die Verknüpfungsart der Zucker untereinander und an das Sapogenin ist acetalisch, und

zwar in der Regel α -L- oder β -D-glykosidisch. Hinsichtlich der Bindung Zucker–Sapogenin lassen sich 2 Fälle unterscheiden: Bindung an eine (meist sekundäre) Hydroxylgruppe des Sapogenins oder esterglykosidisch an die OH-Gruppe eines Carboxyls (= Acylglykoside).

24.6.3 Analytik von Saponindrogen

Der qualitative Nachweis von Saponinen in Drogen wird heute in erster Linie mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Andere Identitätsprüfungen, wie z. B. Farbreaktionen und insbesondere die früher übliche Schaumprobe sowie der Hämolyseversuch, finden in den modernen Arzneibüchern keine Anwendung mehr oder im besten Fall noch in einzelnen Fällen (z. B. Schaumprobe bei Seifenrinde in der Helv 10).

Prüfung auf Identität. Da es sich bei den Saponinen um vergleichsweise polare Stoffe handelt, kommen Trennbedingungen in Frage, die eine Verteilungschromatographie darstellen, auf Kieselgelplatten vorzugsweise die Oberphase des Gemisches Essigsäure 99%–Wasser–1-Butanol (10:40:50) als Fließmittel. Saure Saponine lassen sich besser in basischen Fließmittelsystemen trennen. Beispiel: DC der Süßholzwurzel nach PhEur: konzentrierte Ammoniaklösung–Wasser–Ethanol 96%–Ethylacetat (1:9:25:65). Zum Sichtbarmachen der Zonen steht eine große Auswahl an Sprühreagenzien zur Verfügung: oxidierend wirkende Mineralsäuren, Lewis-Säuren, aromatische Aldehyde zusammen mit oxidierend wirkenden Säuren u. a. m. PhEur und DAB bevorzugen das Anisaldehydreagens. Die Saponinzonen färben sich im Tageslicht blau, blauviolett, rot oder gelbbraun bzw. sind im UV 365 nm blau, violett oder grün fluoreszierend.

Gehaltsbestimmung. In den Pharmakopöen finden sich unterschiedliche Methoden: z. B. kolorimetrische, spektrophotometrische und vermehrt auch HPLC-Verfahren.

Die kolorimetrische Methode des DAB beruht auf der Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Essigsäure-Reagens (Rosskastaniensamen). Die Triterpene werden mit Methanol–Wasser aus der Droge extrahiert, durch Verteilen im System 0,1M Salzsäure–Propanol–Chloroform angereichert und der Rückstand der organischen Phase in Essigsäure 99% aufgenommen. Die Gehaltsbestimmung der Ginsenoside (Ginsengwurzel) und der Glycyrrhizinsäure (Süßholzwurzel) erfolgt in der PhEur 6 mit der HPLC.

Übersichten zur Chromatographie der Saponine befinden sich bei Oleszek (2002) sowie bei Oleszek u. Bialy (2006).

24.6.4 Saponine als Hämolysegifte, hämolytischer Index, Strukturspezifität

Hämolyse

Man versteht unter Hämolyse die Zerstörung der roten Blutkörperchen: Hämoglobin und die anderen Bestandteile der Erythrozyten ergießen sich aus dem Zellinneren in das umgebende Medium. Man unterscheidet verschiedene Arten der Hämolyse:

- **Mechanische Hämolyse.** Sie erfolgt in physiologischer Weise im gesunden Organismus nach einer Lebensdauer von ca. 120 Tagen, bedingt durch die mechanische Beanspruchung des Zirkulierens in den Gefäßen. Artifizuell tritt mechanische Hämolyse immer dann auf, wenn Erythrozytenkonzentrat durch sehr feine Kanülen mit automatischen Pumpen transfundiert wird. Daraus resultieren bestimmte Risiken der Bluttransfusion und der Dialysatoren (künstliche Nieren).
- **Osmotische Hämolyse.** Zum Verständnis dieses Phänomens muss man wissen, dass die Proteinkonzentrationen im Erythrozyten höher ist als im umgebenden Plasma, ferner, dass die osmotische Wirkung der höheren Proteinkonzentration durch eine niedrigere Konzentration von K^+ -Ionen kompensiert wird, und schließlich, dass die Erythrozytenmembran für Ionen durchlässig, für die hochmolekularen Proteine aber undurchlässig ist. Nach Ausgleich der extra- und intrazellulären Konzentrationsunterschiede der Ionen wird der kolloidosmotische Druckgradient – der intrazelluläre höhere Proteingehalt bleibt bestehen – voll wirksam. Wasser strömt vermehrt in die Zelle, die zuvor bikonkaven Erythrozyten werden kugelförmig und platzen schließlich.
Osmoseänderung kann auch in vivo zur Hämolyse führen. Beim Ertrinken in Süßwasser wird das Wasser rasch resorbiert, verdünnt das Plasma und verursacht intravaskuläre Hämolyse (Meerwasser ist deutlich hyperton, zieht Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem heraus und vermindert das Plasmavolumen). Die Toxizität gegenüber Fischen und anderen Kiementieren beruht auf einem vergleichbaren Phänomen. Saponine bewirken eine Permeabilitätserrhöhung des Kiemenepithels, wodurch lebensnotwendige Ionen in das umgebende Milieu gelangen.
- **Membranhämolyse.** Sie tritt ein als Folge der Einwirkung stofflicher Faktoren. Stoffe, die die Erythrozyten-

membran schädigen und hämolysierend wirken, bezeichnet man als Hämolysegifte. Zu den Hämolysegiften gehören u. a. bestimmte bakterielle Enzyme (Lysine von „hämolysierenden“ Strepto- und Staphylokokken), Insekten- und Schlangengifte, auch einige Pilzgifte (z. B. die des Knollenblätterpilzes). Eine ganze Reihe chemischer Substanzen, darunter auch Arzneistoffe (Sulfonamide, Chloramphenicol, Phenacetin, Penicilline, Cephalosporine u. a. m.), kann in vivo über unterschiedliche Mechanismen – immunologische und auch nichtimmunologische – eine Zerstörung von Erythrozyten hervorrufen.

In vivo und in vitro hämolysierend wirksam sind oberflächenaktive Stoffe, Seifen, synthetische Detergenzien und Saponine. Deren Wirkung beruht auf der Herabsetzung der Oberflächenspannung zwischen der wässrigen und der Lipidphase der Erythrozytenmembran. Die Lipide werden emulgiert und aus der Membran herausgehoben. Durch die Membranlücken strömen Na^+ -Ionen und Wassermoleküle in die Zelle hinein, K^+ -Ionen aus der Zelle heraus, so lange, bis die Membran platzt und Hämoglobin in das Plasma übertritt.

In ähnlicher Weise können Lipidlösungsmittel wie Chloroform oder Ether durch Herauslösen von Lipidanteilen der Membran zu Lecks und damit zur Hämolyse führen. Es ist wahrscheinlich, dass Saponine auch Bestandteile der Erythrozytenmembran – v. a. Cholesterol, möglicherweise auch Protein – durch Komplexbildung herauslösen.

Bestimmung der hämolytischen Wirkung. Die In-vitro-Hämolyse kann zur quantitativen Bestimmung von Saponinen als eine Art „Wertbestimmung, vielleicht besser biologische Standardisierung, ausgenutzt werden, die allerdings heute nur noch von wenigen Arzneibüchern vorgeschrieben wird (z. B. Helv, nicht aber PhEur oder DAB). Da vielerlei Faktoren den Hämolysevorgang beeinflussen, muss das Verfahren genormt werden; Tagesschwankungen werden ausgeschaltet durch Vergleich mit einer Standardsaponinlösung. Das Standardsaponin wird aus den Wurzeln von *Gypsophila paniculata* L. (Familie: Caryophyllaceae [IIB3a]) gewonnen; man teilt ihm per definitionem eine hämolytische Wirkung von 30.000 zu. Die Hämolyseversuche werden in Reagenzgläsern mit frischem Rinderblut (defibriniert, 1:50 verdünnt) durchgeführt. Durch Reihenverdünnung wird die Grenzkonzentration bestimmt, die eben noch eine Totalhämolyse bewirkt.

Die hämolytische Aktivität (H.I.) errechnet sich nach der Formel $30.000 \times a/b$. Dabei bedeutet a = die Menge an Standardsaponin in Gramm, b = die Menge an Droge in Gramm oder einer Zubereitung in Milliliter, die eine vollständige Hämolyse hervorrufen (PhEur II 1974). Die Helv 10 bestimmt die hämolytische Wirksamkeit saponinhaltiger Arzneidrogen und Arzneizubereitungen in PhHelv-Einheiten. Dabei bedeutet 1 PhHelv-Einheit die hämolytische Wirksamkeit von 10 mg des Saponinstandards PhHelv.

Strukturspezifität. Die Hämolysiefähigkeit der Saponine ist an das Aglykon gebunden und variiert stark in Abhängigkeit von der Struktur. Der Zuckeranteil hat nur einen verstärkenden oder auch abschwächenden Einfluss. Erhebliche hämolytische Aktivität weisen die monodesmosidischen Steroid- und Triterpensaponine auf (Ausnahmen sind z. B. Acylglykoside und Glycyrrhizin). Keine oder nur geringe Wirksamkeit findet sich bei den bisdesmosidischen Furostanolsaponinen und bei den neutralen Triterpensaponinen (☛ Tabellen 24.3 und 24.4). Durch die Anheftung einer 2. Zuckerkette am „anderen“ Molekülenende gehen demnach die Saponineigenschaften bei den Bisdesmosiden weitgehend verloren. Estersaponine haben oft eine starke hämolytische Aktivität. Bei den Triterpensapo-

☐ Tabelle 24.3

Qualitative Angaben zur hämolytischen Aktivität der verschiedenen Saponintypen

Saponintyp	Hämolytische Aktivität
<i>Triterpensaponine</i>	
Monodesmoside	
• Neutrale	Sehr stark
• Saure	Sehr schwach
• Acylglykoside	Sehr schwach
<i>Bisdesmoside</i>	
• Neutrale	Sehr schwach
• Saure	Mittel bis stark
<i>Steroide</i>	
Monodesmosid	Sehr stark
Bisdesmoside	Sehr schwach
Alkaloide	Stark

■ **Tabelle 24.4**

Hämolytische Aktivität einiger Saponine (Daten aus Wulff 1968). Messparameter: Hämolytischer Index (H.I.) bestimmt nach Helv V, bezogen auf Schweizer Standard-Saponin (H.I. = 25.000) bei einer Blutverdünnung von 1:200

Saponin	Saponintyp	Strukturformel	Vorkommen	Hämolytischer Index
Gypsosid A	Triterpen, bisdesmosidisch, sauer	–	<i>Gypsophila</i> -Arten	29.300
α-Hederin	Triterpen, monodesmosidisch, sauer (durch Aglykon)	➤ Abb. 24.25	<i>Hedera helix</i> (Blätter)	150.000
Primulasaponin (Gemisch)	Triterpen, monodesmosidisch, sauer (durch Zucker)	➤ Abb. 24.20	<i>Primula elatior</i> (Wurzel, Rhizom)	50.000
Aescin (Gemisch)	Triterpen, monodesmosidisch, Estersaponin (durch Aglykon)	➤ Abb. 24.27	<i>Aesculus hippocastanum</i> (Samen)	98.000
Glycyrrhizinsäure	Triterpen, monodesmosidisch, sauer (durch Zucker und Aglykon)	➤ Abb. 24.22	<i>Glycyrrhiza</i> -Arten (Wurzel)	<2.000
Cyclamin	Triterpen, monodesmosidisch, neutral	➤ Abb. 24.19	<i>Cyclamen europaeum</i> (Knollen)	390.000
Sarsaparillosid	Steroid, bisdesmosidisch, neutral	➤ Abb. 24.37	<i>Smilax</i> -Arten (Wurzel)	<2.000
Digitonin	Steroid, monodesmosidisch, neutral	➤ Abb. 24.36	<i>Digitalis purpurea</i> (Samen)	88.000
Tomatin	Steroidalkaloid, alkalisch	–	<i>Lycopersicon esculentum</i> (Tomatenpflanze: Blätter)	170.000

ninen ist die hämolytische Aktivität auch dann stark herabgesetzt, wenn die Ringe D und E freie polare Gruppen tragen, wie z. B. eine Carboxylgruppe oder mehrere alkoholische Hydroxylgruppen. Es ist allerdings schwierig, allgemein gültige Regeln zur Strukturwirkung der Saponine bei der Hämolyse zu machen, da in einzelnen Fällen z. B. Bisdesmoside die stärkere hämolytische Aktivität aufweisen als Monodesmoside [vgl. Übersichten von Tschesche u. Wulff 1973; Hostettmann u. Marston 1995; Lacaille-Dubois u. Wagner (2000) und darin zitierte Literatur].

Der zeitliche Verlauf der Hämolyse ist unterschiedlich für Steroid- und Triterpensaponine. Bei den Ersteren ist er schnell, bei den Letzteren langsam, was auf strukturelle Unterschiede zurückgeführt wird. Die Steroidsaponine haben eine höhere Affinität für Cholesterol an den Erythrozytenmembranen als die Triterpensaponine, da die Strukturen der Steroide denjenigen des Cholesterols ähnlicher sind als diejenigen der Triterpene (Takechi u. Tanaka 1995).

24.6.5 Metabolismus, Pharmakokinetik und Toxikologie der Saponine

Metabolismus und Pharmakokinetik. Die Untersuchung der Pharmakokinetik und des Metabolismus der Saponine ist bisher nur sehr lückenhaft erfolgt. Insbesondere gibt es wenig humanpharmakokinetische Studien und Untersuchungen über die Beziehung zwischen Struktur und Pharmakokinetik der Saponine. Die älteren Arbeiten wurden fast ausschließlich an Tieren (Ratte, Maus) durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass nach der p.o.-Applikation die Saponinglykoside in der Regel bereits im Gastrointestinaltrakt chemischen bzw. enzymatischen Veränderungen unterliegen. Beispiele dazu bei Ginsenosiden, Saikosaponinen, Asiaticosid und Glycyrrhizinsäure sind Zuckerabspaltung durch Enzyme der intestinalen Mikroorganismen, Deacylierung, Oxidationsprozesse und Isomerisierung. Entgegen älteren Vorstellungen können Saponine nach p.o.-Zufuhr aus dem Magen-Darm-Trakt heraus absorbiert werden. Die Resorptionsquote ist allerdings in jedem Falle niedrig. Ginsengsaponine z. B. mit 3 Molekülen Zucker (Ginseno-

sid Rb₁) werden aus dem Magen-Darm-Trakt der Ratte zu lediglich 0,1% resorbiert. Zuckerärmere Ginsenoside mit nur 2 Molekülen Zucker (Ginsenosid Rg₁) werden etwas besser, und zwar mit einem Anteil von 1,9–20% der zugeführten Dosis (100 mg/kg KG) absorbiert. Daneben sind bei einzelnen Saponinen enterohepatische Kreisläufe beschrieben worden (z. B. Aescin, Asiatsäure), sodass sich möglicherweise aus diesem Grund keine hohen Blutspiegelwerte aufbauen können. Bei einzelnen Verbindungen (Aescin, Ginsenosid Rb₁ und Glycyrrhizinsäure) wurden Plasmaproteinbindungen beobachtet (vgl. Bader 1994 und darin zitierte Literatur).

Im Falle von Aescin hängt die Bioverfügbarkeit beim Menschen von der gewählten galenischen Form der Produkte ab. Nach Gabe einer Retardform liegt sie bei 5%, nach Applikation in Lösung bei 15% (Oschmann et al. 1996). Absorption und Metabolismus sind nicht nur zwischen Mensch (falls Untersuchungen vorliegen) und Tier, sondern auch von Tierart zu Tierart unterschiedlich; auch sind sie stark vom individuellen Aufbau der Saponine abhängig. Recht häufig ist auch die Interpretation der vorliegenden Daten schwierig, da zufriedenstellend interpretierbare pharmakokinetische Daten erst durch moderne analytische Methoden ermöglicht werden, wie an einigen Beispielen (vgl. in Kap. 24.6.8 die Abschnitte zu Süßholzwurzel, Rosskastaniensamen und Ginsengwurzel) aufgezeigt werden kann.

Toxikologie. Wegen der schlechten Resorbierbarkeit der Saponine führen beim Menschen orale Gaben von Saponinen in Dosen, die bei intravenöser Zufuhr Intoxikationen hervorrufen würden, nicht zu akuten Vergiftungserscheinungen. Wunden oder Entzündungen im Bereich des Rachens, des Magens oder des Darms bringen jedoch die Gefahr mit sich, dass größere Dosen als beim Gesunden in die Blutbahn gelangen. Von besonderem Interesse ist es, ob eine Langzeitzufuhr von Saponinen unbedenklich ist, einmal, weil Saponine enthaltende Arzneimittel (z. B. Ginsengpräparate) oft über lange Zeiträume genommen werden, sodann deshalb, weil Saponine in einigen unserer Lebensmittel enthalten sind, beispielsweise in Erdnüssen, in grünem Tee (0,04%) sowie in den Gemüsesorten Spinat, rote Beete und Spargel. Bockshornkleesamen von *Trigonella foenum-graecum* L., die 0,1–0,2% Steroidsaponine enthalten, sind ein viel verwendetes Gewürz – regelmäßiger Bestandteil von Curry und anderen scharfen Gewürzmischungen. In Äthiopien und in Ägypten setzt man Bockshornkleesamen dem Brot zu. Die Samen der Reis-

melde, *Chenopodium quinoa* WILLD., die in den Regionen über 3500 m in Chile und Peru das Hauptnahrungsmittel für Millionen Menschen bilden, enthalten Saponine; allerdings entfernen die Indios die Hauptmenge der bitter schmeckenden Saponine durch Auswaschen der Melde-samen in alkalischen Lösungen. Ferner werden in verschiedenen Ländern saponinhaltige Extrakte wegen ihrer Eigenschaft, einen dauerhaften Schaum zu erzeugen, Limonaden und Bieren zugesetzt. Zu der Frage, ob kleine Saponinmengen bei lange dauernder Zufuhr Schädigungen hervorrufen, liegen somit seit Jahrhunderten durchgeführte Versuche vor, ohne dass je über schädigende Wirkungen berichtet wurde. Einschränkend muss allerdings hinzugefügt werden, dass eine chronische Giftwirkung durch bloße Empirie wesentlich schwieriger aufzudecken ist als eine akute Vergiftung.

24.6.6 Wirkungen der Saponine

Neben den schon in den Kapiteln 24.6.1 und 24.6.4 aufgeführten allgemeinen Saponineigenschaften (Schaumbildung, hämolytische Aktivität, Bildung von Cholesterolkomplexen) liegt heute eine Fülle von Untersuchungsergebnissen zur biologischen Aktivität und Pharmakologie der Saponine vor (☛ *Tabelle 24.5 und dazu aufgeführte Literatur*). Therapeutische Relevanz haben davon insbesondere die expektorierend-sekretolytische, antiödematös-exsudative, entzündungshemmend-antiulzerogene Wirkung sowie die Wirkung als allgemeines Tonikum, die in erster Linie auf einer Stimulierung von Lernfähigkeit, Gedächtnis und motorischer Aktivität basiert. Daneben tragen verschiedene der in der Tabelle für einzelne Reinstoffe oder Saponinfraktionen aufgeführten Wirkungen zu einem Gesamtarzneimittelbild bei, sind aber für den therapeutischen Einsatz kaum entscheidend. Recht häufig lässt sich damit aber z. B. eine in der Volksmedizin übliche Indikation begründen.

Über die Bedeutung von Saponinen als Adjuvantien zur Herstellung von Impfstoffen und zur Förderung der Resorption von Peptiden und Aminoglykosidantibiotika (☛ *unter Quillajasaponine, S. 888*).

Expektorierende Wirkung. Expektoranzien (= auswurf-fördernde Mittel) sollen das „Aushusten“ von Schleim oder Fremdstoffen aus dem Bronchialsystem erleichtern. Dabei unterteilt man in die Sekretomotorika, die den Abtransport des Schleimes fördern – dazu zählt das Ephedrin

■ Tabelle 24.5

Saponinwirkungen mit therapeutischer Relevanz und in der Literatur beschriebene Wirkungen der Saponine (vgl. Übersichten von Bader 1994; Hostettmann u. Marston 1995; Lacaille-Dubois u. Wagner 2000; Francis et al. 2002)

Hauptwirkungen mit therapeutischer Relevanz	Beispiele von Arzneidroge(n) bzw. wirksamen Saponinen
Expektorierend/sekretolytisch	Efeublätter, Senegawurzel, Süßholzwurzel, Primelwurzel
Antiödematös/antiexsudativ	Roskastaniensamen, Mäusedornwurzelstock, Aescin
Entzündungshemmend/antiulzerogen	Süßholzwurzel, Glycyrrhizinsäure, Ginsenoside, Saikosaponine
Stimulierung von Lernfähigkeit, Gedächtnis und motorischer Aktivität	Ginsengwurzel, Ginsenoside
Verschiedene Aktivitäten	Beispiele von wirksamen Saponinen
Antiviral	Glycyrrhizinsäure, Saikosaponine, <i>Calendula</i> -Saponine
Antibakteriell, antifungal	α -Hederin, <i>Calendula</i> -Saponine, Sapindoside
Zytotoxisch, antitumoral, chemopräventiv, antimutagen	Glycyrrhizinsäure, Saikosaponine, Ginsenoside, α -Hederin, Tubeimosid 1, Virgaureasaponin E
Immunmodulierend bzw. als Immunoadjuvans	Ginsenoside, Calendulosid B bzw. Quillajasaponine
Hepatoprotektiv, zytoprotektiv	Ginsenoside, Glycyrrhizinsäure
Antioxidativ, neuroprotektiv	Ginsenoside
Blutzuckersenkend	Ginsenoside, Aescin, Senegasaponine
Molluscizid, piscizid	Monodesmosidische Oleanolsäureglykoside
Blutplättchenaggregationshemmend	Ginsenoside
Wirkung auf Herz- und Kreislauf	Ginsenoside
Süßwirkung	Glycyrrhizinsäure

Weiter nachgewiesene Aktivitäten sind: sedativ, analgetisch, antipyretisch, spermizid und empfängnisverhütend, anthelminthisch, insektizid, insektenwachstumshemmend, diuretisch, cholesterol- und triglyceridsenkend, Wirkung auf das endokrine System, Hemmung der Ethanolresorption, Hemmung bzw. Verstärkung der Süßempfindung, antipsychotisch.

(es stimuliert die Zilienbewegung) – und in die Sekretolytika, die den Schleim verflüssigen. Von den Saponinen wird postuliert, sie würden, wie Emetin, eine Sezernierung von Sekret durch die serösen Zellen der Bronchialschleimhaut reflektorisch über den Parasympathikus, vom Magen aus, induzieren. Ein solcher Mechanismus impliziert, dass lokal irritierende Saponine in Dosen angewandt werden, die die sensiblen Nervenendigungen so stark erregen, dass tatsächlich das Vorstadium einer Nausea (= Nauseola) ausgelöst wird. Viele Fertigarzneimittel mit Saponindrogen dürften dafür zu schwach dosiert sein. Der Mechanismus für die expektorierende Wirkung ist bis heute nicht zweifelsfrei geklärt. α -Hederin soll ein indirekter β_2 -adrenerger Effekt zukommen (➤ S. 887).

Entzündungshemmende Wirkung. Eine größere Gruppe von Saponinen (von etwa 50 Pflanzen) erwiesen sich im

Carrageenan- oder Dextran-induzierten Rattenpfoten-ödeme, im Crotonöl-induzierten Mäuseohrödeme und/oder in anderen Testmodellen als entzündungshemmend. Für die antiphlogistische Wirkung scheinen eine verminderte Exsudation, eine direkte oder indirekte glucocorticoidartige Wirkung sowie die Hemmung der enzymatischen Bildung oder Freisetzung von Entzündungsmediatoren verantwortlich zu sein. Aus der Sicht der Phytotherapie können die wichtigeren Arzneidroge(n)/Saponine mit entzündungshemmenden Eigenschaften in die 2 Gruppen mit antiödematös/antiexsudativer und antiphlogistisch/antiulzerogener Wirkung eingeteilt werden (➤ Tabelle 24.5).

Die Saponine der ersten Gruppe haben die Fähigkeit, experimentelle Ödeme zu verhindern sowie auch bereits vorhandene Ödeme teilweise zu beseitigen. Diese ödemprotektiven Eigenschaften beanspruchen Interesse, weil

sie dazu herangezogen werden, die Verwendung bestimmter Saponine in Venenmitteln pharmakologisch zu begründen. Substanzen mit antiexsudativen und ödemprotektiven Eigenschaften bilden eine Untergruppe der entzündungshemmenden Stoffe, indem sie die Initialstadien der Entzündung beeinflussen. Die Wirkungsweise wird heute in erster Linie damit erklärt, dass sie *in vitro* eine Hemmwirkung auf die lysosomalen Enzyme Elastase und Hyaluronidase ausüben, was zu einer verminderten Gefäßpermeabilität führt. Hyaluronidase ist für den Abbau der Hyaluronsäure (= Hauptsubstanz des die Gefäße umgebenden Bindegewebes) verantwortlich, und Elastase (eine Endopeptidase) für die hydrolytische Spaltung verschiedener Substanzen der extrazellulären Matrix (Elastin, Kollagen, Proteoglykane) sowie auch von Proteinen, die an den Endothelzellmembranen haften (u. a. Fibronectin; Facino et al. 1995). Daneben spielt wahrscheinlich auch der Einfluss auf Enzyme des Prostaglandinmetabolismus eine nicht unwesentliche Rolle. Hier spielt vermutlich wie bei den Flavonoiden (► *Abb. 26.63*) die Regulierung des Gleichgewichts zwischen Thromboxan A₂ (TXA₂) und Prostacyclin, das für die Thrombozyten-Gefäßwand-Interaktion in Richtung einer Hemmung der Thrombozytenaggregation von Bedeutung ist, eine Rolle.

Die entzündungshemmende Wirkung der 2. Gruppe basiert auf einer Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und der damit verbundenen verstärkten Ausschüttung und Biosynthese von Glucocorticoiden in der Nebennierenrinde (z. B. durch Saikosaponine) bzw. einer Hemmung von Enzymen, die für den Cortisolabbau in der Leber verantwortlich sind (durch Glycyrrhizinsäure). Beides stellen indirekte glucocorticoide Wirkungen dar (► *dazu auch Kap. 24.6.8, Abschnitt Süßholzwurzel*). Von geringerer Bedeutung ist eine direkte Affinität zu Glucocorticoidrezeptoren, die für Saikosaponine und Ginsenoside nachgewiesen wurde. Diese Saponine hemmen auch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren des Prostaglandinzyklus (z. B. TXA₂).

Die in der Literatur erwähnte „resorptionsfördernde Wirkung“ der Saponine, die schon sehr früh an verschiedenen Arzneistoffen wie z. B. Cantharidin, Strophanthin, Curarealkaloiden, Magnesiumsulfat und Ferrosalzen, in Gegenwart von Saponingemischen gezeigt werden konnte, ist bis heute nicht eingehend studiert. Es handelt sich aber wohl kaum um eine echte Änderung der physiologischen Resorptionsvorgänge. Wahrscheinlich spielen zwei Effekte eine Rolle: die Änderung der Bioverfügbarkeit, indem die Teilchengröße von in Wasser schwer lös-

lichen Arzneistoffen verkleinert wird, und der schleimhautirritierende Effekt, wodurch die Diffusion von Substanzen in die Blutbahn erleichtert wird. Ob Saponine als Begleitstoffe in Ganzdrogenzubereitungen zur Resorption von Stoffen führen, die, in reiner Form appliziert, nicht oder kaum resorbierbar sind, über diese für die Anwendung von Extrakten in der Phytotherapie so wichtige Frage, liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Postuliert wird eine „Resorptionsverbesserung“ u. a. für Flavone, Phytosterole und Kieselsäure.

Infobox

Saponine als Adjuvantien bei Impfstoffen und bei Zytostatika. *Quillaja*-Saponine haben eine Bedeutung zur Herstellung von Impfstoffen erlangt (s. unter Seifenrinde; S. 888). Saponine wie QS-21 verstärken Impfstoffen in geringen Mengen zugesetzt, deren Immunogenität. Zur Erzeugung einer Immunantwort sind die intakten genuinen Saponine erforderlich. SAR-Studien haben ergeben, dass neben einer Seitenkette an C-28 in erster Linie das Vorkommen einer Aldehydgruppe an C-23 im Triterpenaglykon für die Induktion einer Immunantwort erforderlich ist. Obwohl Impfstoffe mit QS-21 und anderen Saponinadjuvantien an über 5000 Probanden in klinischen Studien bei Infektionskrankheiten, Krebs und neurodegenerativen Krankheiten evaluiert worden sind (vgl. Übersicht von Kensil 2006), sind in der Humanmedizin bisher keine Präparate zugelassen. Zurzeit (November 2008) wird der Einsatz von QS-21 in nahezu 30 laufenden bzw. geplanten klinischen Studien abgeklärt (<http://clinicaltrials.gov>). Impfstoffe mit Saponinadjuvantien werden schon seit längerer Zeit in der Veterinärmedizin verwendet (vgl. Übersicht von Sjölander u. Cox 1998).

Kombinationen von reinen Saponinen bzw. Saponingemischen und Zytostatika (z. B. 5-Fluorouracil, Cisplatin, Paclitaxel, Mitoxantron, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Cladribin) werden seit einiger Zeit auf eine synergistische Wirkung untersucht. Die bisher beobachtete Wirkungsverstärkung bei In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen eröffnet eine interessante Entwicklung in der Krebstherapie. Ein Beispiel dafür ist die Kombination von Saporin mit einem Saponingemisch (SA) von *Saponaria officinalis* L. Saporin, ein Typ I Ribosomen inaktivierendes Protein (RIP), wird aufgrund seiner hohen zytotoxischen Wirkung als Bestandteil von Immunotoxinen bzw. chimären Toxinen zur möglichen Behandlung von Tumoren getestet. Immunotoxine sind



komplexe Makromoleküle (rekombinante Proteine) mit zwei unterschiedlichen Komponenten, von denen die eine für die Bindung an die Zielzelle dient und die andere das Toxin enthält, das die Tumorzelle zerstören soll. Solche Toxin-konjugate, von denen das Fusionsprotein OntakTM die Zulassung erhalten hat, werden in klinischen Studien Phase III getestet. Probleme dabei sind die unspezifische Wirkung bzw. Schädigung nicht nur von Tumorzellen, sondern auch von normal differenzierten Zellen und eine nicht ausreichend effiziente Aufnahme der Fusionsproteine in die Zelle. Daraus entstand die Idee, die Anwendbarkeit von Saponinen als Enhancer für Immunotoxine in der Krebstherapie zu überprüfen, da diese häufig mit RIPs wie Saporin gekoppelt sind. Eine Kombination der RIPs Agrostin (von *Agrostemma githago* L. var. *githago*) und Saporin (von *S. officinalis*) mit SA sind bisher die Beispiele mit der stärksten synergistischen Antitumorwirkung [Verstärkung der Zytotoxizität >10.000-fach (Agrostin) bzw. >100.000-fach (Saporin)]. Für die Aufnahme der RIPs in die Zelle und damit die Verstärkung der Zytotoxizität durch SA scheint ähnlich wie im Falle der *Quillaja*-Saponine eine Aldehydgruppe an C-23 im Aglykon erforderlich zu sein. Neue Untersuchungen ergaben, dass die durch SA induzierte Aufnahme von Saporin in die Zelle via eine rezeptorvermittelte Endozytose zustande kommt. Der therapeutische Einsatz eines Saporin/SA-Gemisches ist allerdings limitiert, da dieser Mechanismus, wie schon bei den Immunotoxinen (siehe oben) beschrieben, zu einer vermehrten Zytotoxizität nicht nur in Tumorzellen, sondern auch in normal differenzierten Zellen führt (vgl. Übersicht von Bachran et al. 2008 und darin zitierte Literatur; Hebestreit 2004; Weng et al. 2008).

Die bedeutendste Entwicklung der letzten Dekade ist die Erkenntnis, dass Saponine in einer Reihe neu entwickelter Bioassays mit Enzymen oder Zellen insbesondere bei Tumoren, Entzündungen und Leberkrankheiten Wirkungen zeigen. Für diese und weitere Aktivitäten von Saponinen wird auf die [Tabelle 24.5](#) und die zitierte Literatur verwiesen. Auf einzelne Wirkungen, die in der Tabelle aufgeführt sind, wird näher im Kapitel 24.6.8, Abschnitte Süßholzwurzel, Seifenrinde, *Quillaja*-Saponine und Ginsengwurzel eingegangen.

Bisher sind nur in wenigen Fällen auch die der Wirkung zugrunde liegenden Mechanismen auf molekularer Ebene untersucht worden. Interessant ist die Tatsache,

dass Saponine mit einer oder mehrerer Acylgruppen im Molekül die stärksten Wirkungen zeigen.

! Kernaussagen

Saponine sind glykosidische Pflanzeninhaltsstoffe mit einem Steroid- bzw. Triterpengrundgerüst, die aufgrund ihres amphiphilen Charakters Oberflächenaktivität aufweisen, in Wasser gelöst beim Schütteln einen haltbaren Schaum geben, mit Cholesterol Komplexe eingehen und eine hämolytische Aktivität aufweisen. Die Zucker sind in 1–3 Ketten über eine Hydroxylgruppe des Sapogenins oder esterglykosidisch an die OH-Gruppe eines Carboxyls verknüpft. Die Hämolysefähigkeit ist an das Aglykon gebunden und variiert stark in Abhängigkeit von der Struktur. Wegen der geringen Resorption der Saponine führen beim Menschen orale Gaben nicht zu akuten Vergiftungsercheinungen. Pharmakokinetik und Metabolismus der Saponine sind bisher nur sehr lückenhaft untersucht. Neben den typischen Saponineigenschaften ist heute eine ganze Reihe von Saponinwirkungen bekannt. Therapeutische Relevanz haben davon insbesondere die expektorierend-sekretolytische, anti-ödematös-exsudative, entzündungshemmend-antiulzerogene Wirkung sowie die Wirkung als allgemeines Tonikum.

24.6.7 Arzneidrogen mit Saponinen

In den Arzneibüchern sowie verschiedenen anderen Monographiesammlungen existiert eine große Anzahl von Arzneidrogen mit Saponinen als Hauptinhaltsstoffen. In der Mehrzahl davon kommen Triterpensaponine vor. Die wichtigsten Saponindrogen sind in [Tabelle 24.6](#) aufgelistet.

24.6.8 Triterpensaponine

Triterpensaponine sind bei den zweikeimblättrigen Pflanzen (Rosopsida = Eudicotyledoneae) weit verbreitet, insbesondere aber in Arten der folgenden Pflanzenfamilien: Araliaceae, Caryophyllaceae, Polygalaceae, Primulaceae, Sapindaceae, Sapotaceae. Saponine können in höherer Konzentration in allen Organen auftreten, vorzugsweise in Wurzeln, Rinden und Samen. Bei der Ginsengwurzel sind die Saponine in eigenen Exkretgängen lokalisiert; doch ist

■ **Tabelle 24.6**
Arzneidrogen mit Saponinen sowie Reinstoffe/Reinstoffgemische und ihre Verwendung

Arzneidrogen/Reinstoff	Stammpflanze (Familie)	Saponintyp (Aglykone)/Verwendung	Seite
Bruchkraut (DAC 2003)	<i>Herniaria glabra</i> L. (Caryophyllaceae)	Triterpensaponine (Medicagensäure, Gypsogensäure, 16-Hydroxymedicagensäure)	–
Efeublätter (PhEur 6)	<i>Hedera helix</i> L. (Araliaceae)	Triterpensaponine (Hederagenin, Oleanolsäure)	886
Ginsengwurzel (PhEur 6)	<i>Panax ginseng</i> C. A. MEYER (Araliaceae)	Triterpensaponine (Protopanaxadiol und -triol, Oleanolsäure)	892
Goldrutenkraut (PhEur 6; zwei verschiedene Monographien)	<i>Solidago virgaurea</i> L. bzw. <i>S. gigantea</i> AIT. und <i>S. canadensis</i> L. (Asteraceae)	Triterpensaponine (Polygalasäure, Bayogenin)	1145
Mäusedornwurzelstock (PhEur 6, revidiert 6.1)	<i>Ruscus aculeatus</i> L. (Convallariaceae)	Steroidsaponine (Neoruscogenin, Ruscogenin)	908
Primelwurzel (PhEur 6)	<i>Primula veris</i> L. oder <i>P. elatior</i> (L.) HILL (Primulaceae)	Triterpensaponine (Protoprimulagenin A, Priverogenin B, Priverogenin-B-22-acetat, Anagalligenin A)	874
Ringelblumenblüten (PhEur 6)	<i>Calendula officinalis</i> L. (Asteraceae)	Triterpensaponine (Oleanolsäure)	861
Roskastaniensamen (DAB 2007)	<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Sapindaceae)	Triterpensaponine (Protoaescigenin, Barringtonenol C)	890
Sarsaparillwurzel	<i>Smilax</i> -Spezies (Smilacaceae)	Steroidsaponine (Sarsapogenin, Smilagenin)	905
Seifenrinde (Helv 10.2, DAC 2005)	<i>Quillaja saponaria</i> MOL. (Rosaceae)	Triterpensaponine (Quillajasäure)	888
Seifenwurzel, rote	<i>Saponaria officinalis</i> L. (Caryophyllaceae)	Triterpensaponine (Quillajasäure, Gypsogenin)	–
Senegawurzel (PhEur 6)	<i>Polygala senega</i> L. (Polygalaceae)	Triterpensaponine (Presenegenin)	874
Süßholzwurzel (PhEur 6)	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>G. inflata</i> BAT., <i>G. uralensis</i> FISCH. (Fabaceae)	Triterpensaponine (Glycyrrhetinsäure u. a.)	877
Wassernabelkraut, asiatisches (PhEur 6)	<i>Centella asiatica</i> (L.) URBAN (Apiaceae)	Triterpensaponine (Asiatsäure, 6-Hydroxyasiatsäure, Madasiatsäure, Terminolsäure, Centellsapogenol A)	883
Wollblumen (PhEur 6)	<i>Verbascum thapsus</i> L., <i>V. densiflorum</i> BERTOL. und <i>V. philomoides</i> L. (Scrophulariaceae)	Triterpensaponine (Verbascogenin; 13 β ,28-Epoxyoleanen)	757
Aescin (DAC 2003)	<i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Sapindaceae)	Venenmittel	890
Asiaticosid	<i>Centella asiatica</i> (L.) URBAN (Apiaceae)	Wundheilmittel	884
Digitonin	<i>Digitalis purpurea</i> L. (Plantaginaceae)	Reagens	902
Diosgenin	<i>Dioscorea</i> -Spezies (Dioscoreaceae)	Grundstoff für Semisynthesen von Steroiden	904
<i>Gypsophila</i> -Saponine	<i>Gypsophila</i> -Spezies (Caryophyllaceae)	Standardsaponin zur Bestimmung der hämolytischen Aktivität	–
<i>Quillaja</i> -Saponine	<i>Quillaja saponaria</i> MOL. (Rosaceae)	Adjuvans	888

dies eine Ausnahme von der Regel, da ansonsten Idioblasten, in denen Saponine abgelagert würden, fehlen, ein Hinweis vielleicht darauf, dass Saponine eine physiologische Funktion zu erfüllen haben.

Man vermutet, diese Funktion könne in einer Schutzwirkung pflanzenpathogener Mikroorganismen, insbesondere Pilzen, gegenüber bestehen. Antibiotisch bzw. fungizid wirksam sind allerdings lediglich die monodesmosidischen Saponine. Die unwirksamen Bisdesmoside würden folglich die Transportform darstellen: Bei Infektion der Pflanze können sie rasch an die betroffene Gewebepartie herangeführt werden und dann auch schnell enzymatisch in die antibiotisch sehr wirksamen monodesmosidischen Saponine übergehen. Andererseits haben Mikroorganismen, z. B. die Pilze, Strategien gegen die Saponine entwickelt, u. a. in der Zusammensetzung ihrer Membranen (ein hoher Sterolgehalt erhöht die Resistenz) sowie saponinabbauende Enzyme (Hydrolasen) (vgl. Übersicht von Osbourn 1996).

Primelwurzel

Herkunft. Primelwurzel (*Primulae radix* PhEur 6) besteht aus dem getrockneten Wurzelstock mit den Wurzeln von *Primula veris* L. oder *Primula elatior* (L.) HILL (Familie: Primulaceae [IIB20b]). Beide *Primula*-Arten sind ausdauernde Pflanzen mit länglich eiförmigen, runzeligen Blättern in Rosetten. Die Blüten sitzen, als Dolde angeordnet, auf einem etwa 10–20 (30) cm hohen Stiel, der Kelch ist glockenförmig aufgeblasen, fünfkantig, hellgrün. Die Blumenkrone ist wenig länger als der Kelch, radförmig mit 5 Zipfeln; im radförmigen Teil bei *P. veris* (Frühlingsschlüsselblume) tief goldgelb mit orangefarbenen Flecken am Schlundrand (Blüte wohlriechend), bei *P. elatior* (Waldschlüsselblume) gleichmäßig schwefelgelb (Blüte geruchlos). Beide Arten sind in ganz Europa und Asien, mit Ausnahme des hohen Nordens, verbreitet.

Sensorische Eigenschaften. *Primula-elatior*-Wurzel ist entweder geruchlos oder sie riecht schwach nach Methylsalicylat; *Primula-veris*-Wurzel riecht schwach anisartig. Geschmack: stark kratzend. Das Drogenpulver reizt beim Verstäuben stark zum Niesen.

Inhaltsstoffe

- Triterpensaponine (3–10%) mit unterschiedlichem Aglykonteil, je nachdem ob *Primula-veris*-Wurzel oder *Primula-elatior*-Wurzel vorliegt (▶ *Abb. 24.20*);
- Phenolglykoside (Primverosid, Primulaverosid), die bei der Trocknung durch enzymatischen Abbau zu den charakteristischen, an Methylsalicylat erinnernden Geruchsstoffen der Droge führen können;
- Methoxylierte Flavone (3',4',5'-Trimethoxyflavon in *P. veris*) Zucker und Zuckeralkohole.

Analytische Kennzeichnung. Fingerprint-DC (PhEur) auf Saponine [Fließmittel: obere Phase einer Mischung von Essigsäure 99%–Wasser–1-Butanol (10:40:50); Referenzsubstanz: Aescin; Nachweis: UV bei 365 nm und Anisaldehydreagens]. Im ultravioletten Licht bei 365 nm dürfen keine hellblau oder grünlich fluoreszierenden Zonen sichtbar sein (Beimengungen von *Vincetoxicum-hirundinaria*-Wurzeln). Die Saponine erscheinen im Tageslicht nach Besprühen mit Anisaldehydreagens als verschieden gefärbte Zonen.

Verwendung. Als Teedroge, zur Herstellung von Extrakten und Tinkturen (*Primulae radice tinctura* DAC 2005), die als Bestandteil von Fertigarzneimitteln Verwendung finden.

Wirkungen, Anwendungsgebiete. Sekretolytisch, expektorierend. Bei Katarrhen der Luftwege (Kommission E). Gemäß ESCOP sind die Indikationen: Husten mit Auswurf, Katarrh der Luftwege, chronische Bronchitis. Zur expektorierenden Wirkung ▶ *Kap. 24.6.6*.

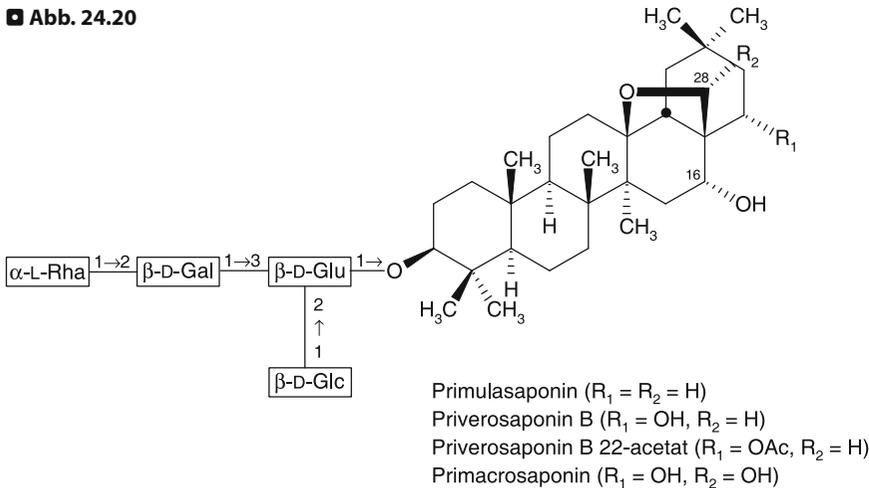
Für dieselben Indikationen werden auch Schlüsselblumenblüten (*Primulae flos cum calyce* DAC 2005) verwendet, die allerdings nur wenig Saponine, dafür bis 3% Flavonoide enthalten.

Nebenwirkungen. Magenbeschwerden und Übelkeit können vereinzelt vorkommen.

Senegawurzel

Herkunft. Senegawurzel (*Polygalae radix* PhEur 6) besteht aus der getrockneten und meist zerkleinerten Wurzel sowie dem Wurzelkopf von *Polygala senega* L. (Familie: Polygalaceae [IIB9b]), aus bestimmten anderen Arten oder aus einer Mischung verschiedener Arten der Gat-

■ Abb. 24.20



Hauptsaponin der *Primula-elatior*-Wurzel ist das Primulasaponin, dessen Aglykon Protoprimulagenin A an Glucuronsäure (Glu) gebunden ist. Somit liegt ein durch Uronsäure saures, monodesmosidisches Triterpensaponin vor. Die aus 4 Zuckern bestehende Kohlenhydratkette ist verzweigt. Nebensaponine unterscheiden sich in der Zuckerkette. Neben Primulasaponin kommen in *Primula-veris*-Wurzel Priverosaponin B, Priverosaponin B 22-acetat und Primacrosaponin mit derselben Zuckerkette, aber unterschiedlichen Aglykonen (Priverogenin B, Priverogenin-B-22-acetat und Anagalligenin A) vor (Calis et al. 1992). Aus einem kommerziell erhältlichen *Primula*-Wurzelextrakt (Herkunft: *P. veris* oder *P. elatior*) konnte als zweites Hauptsaponin ein Primulasaponinderivat mit einer zusätzlichen Xylose (gebunden über die 4-OH-Gruppe der Glucose) isoliert werden (Siems et al. 1998)

tung *Polygala*. Bei *P. senega* handelt es sich um ein kleines, 20–30 cm hohes, ausdauerndes Kraut, das aus einem ganz kurzen Wurzelschopf mehrere Stängel treibt; die Blätter sind lanzettlich; die Blüten, die in ihrer Form etwas an Schmetterlingsblüten erinnern, sind weiß gefärbt. Beheimatet ist die Art in den Prärien und Wäldern Nordamerikas. Die Droge wird aus den nördlichen USA und Kanada importiert; die in Asien heimischen und in Japan verwendeten und kultivierten Arten *P. tenuifolia* WILLD. und *P. senega* L. var. *latifolia* TORR. et GRAY können medizinisch-pharmazeutisch als gleichwertig angesehen werden.

Sensorische Eigenschaften. Geruch: schwach aromatisch (an Salicylsäuremethylester erinnernd), nach längerer Lagerung auch leicht ranzig. Geschmack: zunächst süßlich, später unangenehm, kratzend. Bei längerem Kauen den Speichelfluss anregend (sialagoger Effekt). Der Staub der pulverisierten Droge wirkt niesenerregend.

Inhaltsstoffe

- 6–12% Triterpensaponine, die Presenegenin (▶ Abb. 24.18) als Aglykon enthalten. Die Saponine von *P. se-*

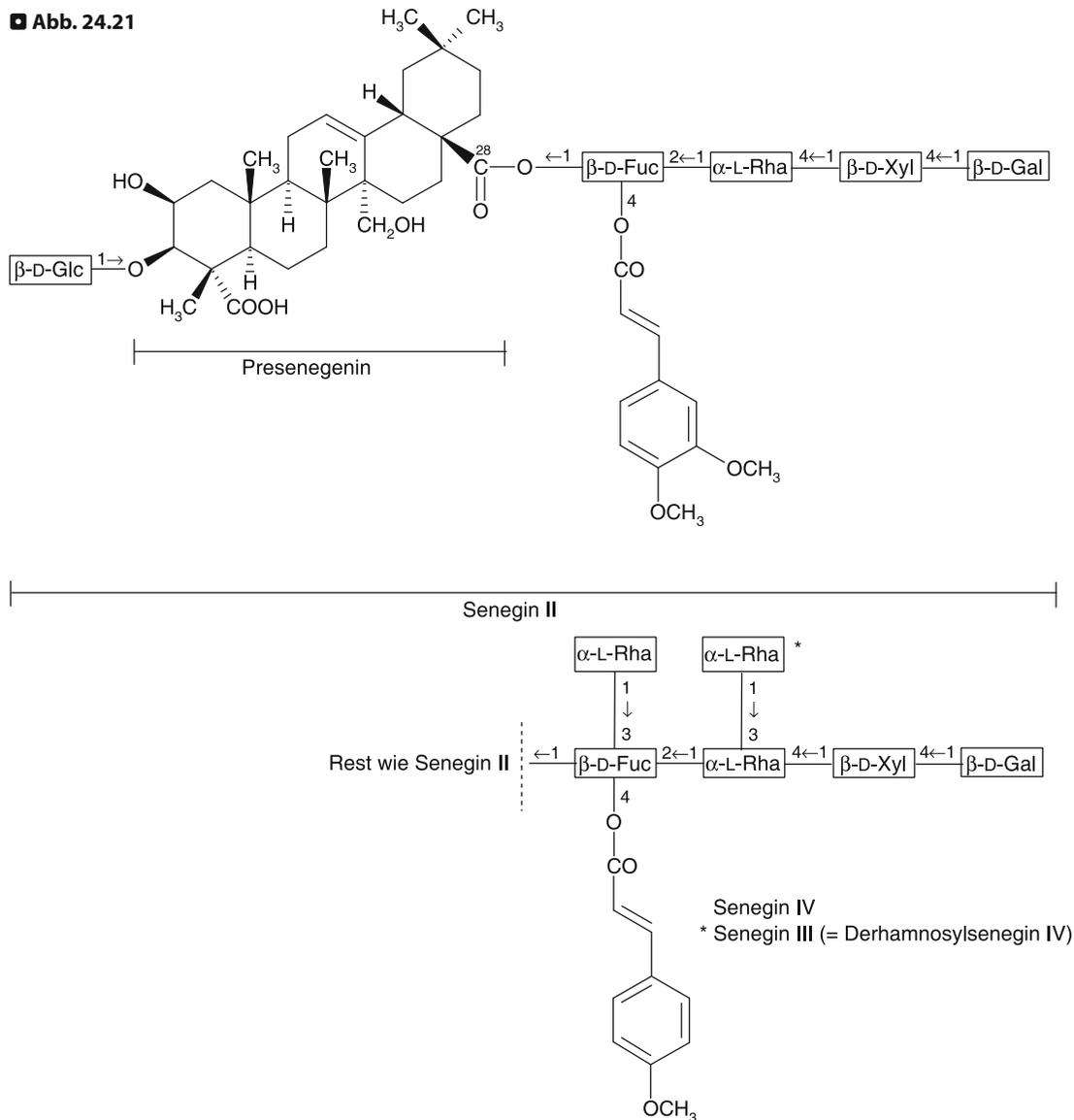
nega werden als Senegine (▶ Abb. 24.21), diejenigen von *P. tenuifolia* als Onjisaponine und die Glykoside von *P. senega* var. *latifolia* als Senegasaponine a–c (neben den Seneginen II–IV) bezeichnet;

- Phenolglykoside: Senegosen A–O (*P. senega* var. *latifolia*) bzw. Tenuifoliosen A–Q (*P. tenuifolia*);
- Xanthone und Xanthonglykoside (u. a. verschiedene O- und C-glykosidierte Polygalaxanthone; Jiang et al. 2005a und darin zitierte Literatur; *P. tenuifolia*);
- Mono- und Oligosaccharide;
- 5% fettes Öl mit Ölsäure als Hauptbestandteil (den leicht ranzigen Geruch einer überlagerten Droge bedingend).

Hinweis. In der frischen Pflanze kommt Primverosid vor, aus dem sich beim Trocknen durch die Einwirkung einer pflanzeigenen Glucosidase Methylsalicylat bildet, das der nicht überlagerten Droge einen schwachen aromatischen Geruch verleiht.

Analytische Kennzeichnung. Fingerprint-DC (PhEur) der Saponine [Fließmittel: obere Phase einer Mischung von Essigsäure 99%–Wasser–1-Butanol (10:40:50); Refe-

Abb. 24.21



Hauptglykosid der Wurzel von *Polygala senega* ist das Senegin II, ein bisdesmosidisches Estersaponin. Das Aglykon Presenegenin ist mit der 3-OH-Gruppe an ein β -D-Glucosemolekül und mit dem 28-Carboxyl esterartig an ein lineares Tetrasaccharid gebunden. Die 4-OH-Gruppe des Fucosylrestes ist mit 3,4-Dimethoxyzimtsäure verestert. Die Senegin III (= Onjisaponin B) und IV enthalten einen verzweigten Penta- bzw. Hexasaccharidrest. Sie sind, abweichend vom Senegin II, im Fucoseteil nicht mit Dimethoxy-, sondern mit 4-Methoxyzimtsäure verestert. Die Onjisaponine (von *P. tenuifolia*) und die Senegasaponine (von *P. senega* var. *latifolia*) unterscheiden sich nur geringfügig im Zuckeranteil bzw. in der Substitution des Zimtsäurerests. Bei den Seneginen II–IV sowie den Senegasaponinen a–c kommen die Zimtsäurereste in der *E*- und *Z*-Form vor (Yoshikawa et al. 1995; 1996a)

renzsubstanz: Aescin; Nachweis: Anisaldehydreagens]. Die Saponine erscheinen im Tageslicht als rote Banden, die sich bei der Nachbehandlung mit Molybdatophosphorsäure blau färben.

Verwendung. Als Teedroge (fein geschnittene oder grob pulverisierte Droge) und zur Herstellung von Sirup (z. B. Polygalae sirupus Helv 10) und Trockenextrakt (z. B. Polygalae extractum siccum normatum Helv 10). Viele Herstellungsverfahren für Senegaextrakte (auch diejenigen der Helv 10) schreiben einen Zusatz von Ammoniak vor, offenbar, um die Bildung von Niederschlägen zu verhindern. Als Estersaponine dürften die Senegawirkstoffe unter diesen Bedingungen kaum stabil sein, falls der pH-Wert nicht genau überprüft wird.

Wirkungen und Anwendungsgebiete. Sekretolytisch, expektorierend. Bei Katarrhen der oberen Luftwege (Kommission E). Gemäß ESCOP sind die Indikationen: Husten mit Auswurf, Katarrh der Luftwege, chronische Bronchitis. Zur expektorierenden Wirkung ► Kap. 24.6.6.

Anmerkung. In der Kampo-Medizin in Japan sowie in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) werden die Wurzeln von *P. tenuifolia* u. a. wegen ihrer neuroprotektiven Wirkung zur Vorbeugung von Demenz verwendet. Neue Untersuchungen ergaben, dass der Wurzelextrakt von *P. tenuifolia* in vitro die Sekretion von β -Amyloid (vgl. dazu Infobox „Demenz“ und Text Wirkungsmechanismen; Kap. 26.5.10, „Ginkgopräparate“) hemmt (Jia et al. 2004 und darin zitierte Literatur).

Nebenwirkungen. Magen- und Darmreizung bei längerer Anwendung.

Süßholzwurzel

Herkunft. Süßholzwurzel (*Liquiritiae radix* PhEur 6) besteht aus den getrockneten, ungeschälten oder geschälten Wurzeln und Ausläufern von *Glycyrrhiza glabra* L. und/oder *G. inflata* BATALIN und/oder *G. uralensis* FISCH. (Familie: Fabaceae [IIB9a]). Die Droge stammt heute vorwiegend aus Kulturen.

Stammpflanzen. *G. glabra*, die früher von der PhEur allein zugelassene Stammpflanze der Süßholzwurzel, ist eine mehrjährige, 1–1,5 m hohe, holzige Staude mit einem aus-

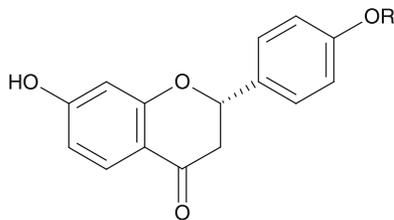
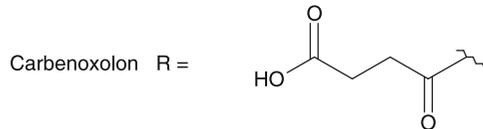
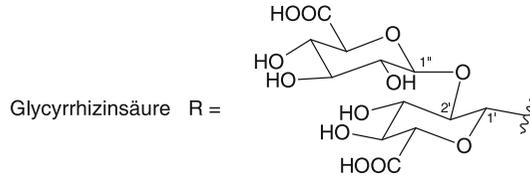
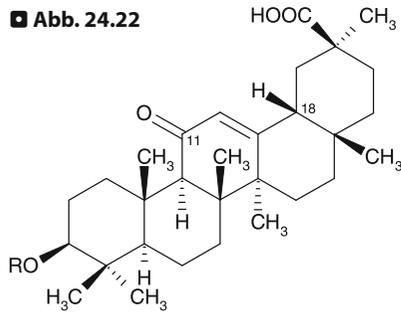
gedehnten Wurzelsystem, das aus Pfahlwurzeln, Nebenwurzeln und zahlreichen, meterlangen Ausläufern besteht. Die Laubblätter sind unpaarig gefiedert mit deutlich fiedernervigen, kurz stachelspitzen Blättchen in 4–8 Paaren. Aus den Blattachseln entspringen die aufrechten, 10–15 cm langen Blütentrauben mit 20–30 Einzelblüten, die (je nach Varietät) unterschiedlich gefärbt sein können (blaulila, violett, weißrosa). Die Pflanze liebt sandige Böden und findet sich auf Ödland, in ausgetrockneten Flusstälern und Überschwemmungsgebieten. *G. glabra* ist im Mittelmeergebiet sowie in Teilen Russlands und Kleinasiens heimisch. Sie hat den Charakter einer Sammelart, die taxonomisch in mehrere Unterarten und Varietäten gegliedert wird. Dazu sowie bezüglich der verschiedenen geographischen Herkünfte machen die Arzneibücher allerdings keine Vorschriften. Der Handel unterscheidet:

- *Spanisches Süßholz* stammt von *G. glabra* var. *typica* REG. et HERD.
- *Russisches Süßholz* stammt von *G. glabra* var. *glandulifera* WALDST. et KIT. bzw. von *G. uralensis* FISCH.
- *Chinesisches Süßholz* stammt von *G. glabra* und daneben insbesondere von *G. inflata* BATALIN und *G. uralensis* (beide seit dem Nachtrag 5.5 der PhEur als Stammpflanzen zugelassen).
- *Türkisches Süßholz* ist in seinen geschmacklichen Qualitäten dem besten spanischen Süßholz ebenbürtig. Es stammt überwiegend von *G. glabra* var. *glandulifera*.

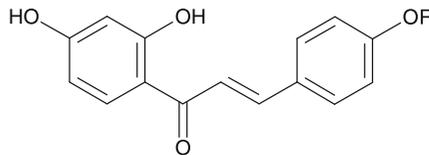
Sensorische Eigenschaften. Geruch: schwach, aber charakteristisch mit einer schwer zu beschreibenden Geruchsnote. Geschmack: auffallend süß, mit leicht bitterem Nebengeschmack, oft auch etwas kratzend (in der PhEur nicht aufgeführt).

Inhaltsstoffe. *Anmerkung:* Die Süßholzwurzel gehört zu den am intensivsten untersuchten Drogen mit dem Ergebnis, dass ca. 400 Inhaltsstoffe beschrieben sind. Die Bedeutung vieler Untersuchungen ist schwer einzuordnen. Etliche dieser isolierten Stoffe sind wahrscheinlich Artefakte, die bei der Aufarbeitung entstehen; in anderen Fällen ist die botanische Herkunft nicht gesichert, sodass nicht abzuschätzen ist, ob die betreffende Substanz in allen Sorten auftritt; und schließlich fehlen sehr oft Konzentrationsangaben, sodass es sich um bloße Spurenstoffe handeln könnte. Im Folgenden sind nur mengenmäßig relevante Inhaltsstoffe berücksichtigt. Auf die Unterschiede des In-

■ Abb. 24.22



Liquiritigenin (R = H)
Liquiritin (R = β -D-Glucose)



Isoliquiritigenin (R = H)
Isoliquiritin (R = β -D-Glucose)

Charakteristischer Inhaltsstoff der Süßholzwurzel ist Glycyrrhizinsäure (GZ), die 170-mal stärker süß schmeckt als Rohrzucker (Mizutani et al. 1998) und eine dreibasische Säure darstellt, wobei zwei Carboxyle auf die beiden Glucuronsäuremoleküle (Glu) entfallen. Beide Glucuronsäuremoleküle liegen in der β -D-Form vor. Glycyrrhizinsäure zeigt kaum ausgeprägte Saponineigenschaften und besitzt praktisch keine hämolytische Aktivität. In der Pflanze liegt Glycyrrhizinsäure als Kalium- und Calciumsalz vor. Bei saurem pH fällt freie Glycyrrhizinsäure aus, der Hauptgrund dafür, warum bei der Extrakterstellung durch NH_3 -Zusatz die nötige Basizität aufrechterhalten werden muss. Die stärkste Süßwirkung besitzt 3-Monoglucuronylglycyrrhizinsäure (941-mal süßer als Rohrzucker). Das Aglykon Glycyrrhetinsäure (GA) weist keinen süßen Geschmack mehr auf; andere Eigenschaften, wie antimikrobielle, mineralcorticoide und antiphlogistische Wirkung bleiben erhalten. Sowohl GZ als auch GA kommen in der 18α - und der 18β -Form vor. Mit LC-ESI-MS können die beiden Epimeren im menschlichen Plasma (nach Verabreichung von Diammoniumglycyrrhizinat) nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden. Sie unterscheiden sich in der Pharmakokinetik (C_{max} [ng/ml], T_{max} [h], $t_{1/2}$ [h]) von 18α -GA = 20,32, 16,02 bzw. 11,91; von 18β -GA = 49,37, 12,1 bzw. 6,26; Zou et al. 2009). Carbenoxolon, der Halbesther der Bernsteinsäure mit GA, ist ein partialsynthetisches Produkt, das in Form des Dinatriumsalzes vorliegt. Seit Protonenpumpenhemmer und H_2 -Rezeptorantagonisten zur Ulcustherapie zur Verfügung stehen (☞ *unter Risiken bei der Anwendung*), hat die Substanz ihre medizinische Bedeutung weitgehend verloren. Das Chalconderivat Isoliquiritigenin ist hauptverantwortlich für die spasmolytische Wirkung von *Succus liquiritiae*

haltsstoffspektrums der von der PhEur zugelassenen drei Arten wird nicht eingegangen.

- Triterpensaponine [2–15%; PhEur = mindestens 4,0% Glycyrrhizinsäure (GZ)], besonders Kalium- und Calciumsalze der Glycyrrhizinsäure (Glycyrrhizin) mit Glycyrrhetinsäure (GA) als Aglykon (☞ Abb. 24.22); daneben kommen Saponine mit anderen Aglykonen vor;
- Flavonoide (1–2%), darunter das gelb gefärbte Isoliquiritin und das isomere Liquiritin (☞ Abb. 24.22; ☞ auch Kap. 26.5.3) sowie prenylierte Flavonoide und Isoflavonoide, u. a. Glabren, Glabridin, Licoricidin;
- saure Polysaccharide (Glycyrrhizin GA, Polysaccharide GP I und II); ferner
- Sterole, Cumarine, flüchtige Aromastoffe, mineralische Bestandteile, Zucker und Stärke.

Analytische Kennzeichnung

Identitätsprüfung. DC-Nachweis (PhEur) von GA und Isoliquiritigenin nach Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure [Fließmittel: konzentrierte Ammoniaklösung–Wasser–Ethanol 96%–Ethylacetat (1:9:25:65); Referenzsubstanzen: GA, Thymol; Nachweis UV 254 nm und Anisaldehydreagens]. Die GA wird durch Fluoreszenzminde- rung im UV 254 nm nachgewiesen. Sie erscheint nach Besprühen mit Anisaldehydreagens im Tageslicht als violette Zone, Isoliquiritigenin als gelbe Zone.

Gehaltsbestimmung. Der GZ-Gehalt wird in der PhEur mit der HPLC unter Verwendung von octadecylsilyliertem Kieselgel (5 µm) als Säulenmaterial, Essigsäure 99%–Acetonitril–Wasser (6:30:64) als Fließmittel und Monoammoniumglycyrrhizinat CRS als Referenzsubstanz bestimmt.

Verwendung

- Als *Teedroge* – allein oder in industriell hergestellten Mischungen – zur Herstellung eines Infuses;
- zur Herstellung von *Süßholzextrakten*. Es lassen sich unterscheiden: Süßholztrockenextrakte [Liquiritiae extractum siccum ad saporandum (PhEur 6.1); 5–7% GZ], dickflüssige Süßholzextrakte (= Succus Liquiritiae) und Fluidextrakte. Der Süßholzwurzelfluidextrakt der PhEur 6 (Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum), herstellbar durch ein geeignetes Verfahren mit Ethanol 70%, ist normiert und enthält mindestens 3,0 und höchstens 5,0% GZ (HPLC). Trockenextrakte stellt man heute bevorzugt mittels Sprühtrocknung her;
- zur Herstellung von *Lakritze*. Bei traditioneller Herstellung wird das Erntegut zerkleinert und mit Wasser zu einem feinen, faserigen Brei zerrieben, der dann viele Stunden lang ausgekocht wird. Nach dem Kolieren und Absitzenlassen wird der Auszug in flachen Schalen über kleinem Feuer eingedickt. Heute erfolgt das Eindampfen in entsprechenden Verdampfern unter vermindertem Druck. Den noch warmen, zähflüssigen Extrakt gießt man in Formen, wo er erstarrt (Succus liquiritiae in Blockform). Zur Herstellung der Stangenform (Lakritzen) wird die halbfeste Masse maschinell durch Düsen verschiedener Größe gepresst und in Stücke geschnitten.

Über Feuer eingedickter Succus hat gegenüber den durch Vakuumreinigung gewonnenen Präparaten einen geringeren Gehalt an GZ (10–15% gegenüber 20–25%); auch ist

der Anteil der glykosidisch gebundenen Flavonoide vermindert. Vakuumpräparate haben zudem eine hellere Farbe. Lakritzwaren bestehen nur zum geringen Teil aus Lakritze oder Süßholzextrakt (5–ca. 50%; in der BRD mit einem Höchstgehalt an GZ von 0,2 g/100 g Lakritz). Zur Herstellung wird Mehl verkleistert und mit Zucker, Stärkesirup, Gelatine und eingedicktem Süßholzsafte vermischt und eingedickt. Nach Formgebung (durch Gießen oder maschinelles Pressen) zu Stangen, Bändern oder Figuren wird nachgetrocknet.

Metabolismus, Bioverfügbarkeit. Nach oraler Verabreichung wird GZ beim Menschen durch die intestinale Flora, direkt oder via Glycyrrhetinsäuremonoglucuronid, zu GA abgebaut und in Form von GA resorbiert. Die Absorption von GZ ist nur sehr gering. Bei der Biotransformation von GA in der Leber entstehen GA-3-O-hydrogensulfat, GA-3-O-monoglucuronid und GA-30-monoglucuronid, die in der Galle ausgeschieden und anschließend nach Umwandlung durch die Intestinalflora in den enterohepatischen Kreislauf eintreten (🔍 *Übersicht von Isbrucker u. Burdock 2006 und darin zitierte Literatur*). In Japan werden GZ-enthaltende Präparate entweder i.v. in Form von Injektionen oder p.o. in Form von Tabletten (Therapie chronischer Hepatitis) verwendet. Zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit werden neben der parenteralen Verabreichung neue Anwendungsformen vorgeschlagen, z. B. die nasale oder rektale Verabreichung sowie die Zugabe von resorptionsfördernden Stoffen (z. B. Fettsäuren) zu Tabletten (Sasaki et al. 2003).

Wirkungen und Anwendungsgebiete. Für Süßholzextrakte sowie für einzelne Inhaltsstoffe sind im Laufe der Zeit in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Testmodellen eine ganze Palette von Wirkungen nachgewiesen worden, (vgl. dazu Übersichten von Isbrucker u. Burdock 2006; Asl u. Hosseinzadeh 2008); u. a. entzündungshemmende, antimikrobielle und antivirale, antioxidative, spasmolytische, hepatoprotektive, zytoprotektive, neuroprotektive, immunstimulierende und Antitumor-Wirkungen (s. u. dazu auch Infobox „Tumorhemmendes Potential von Pflanzenstoffen“, S. 901).

In der europäischen Phytotherapie werden Süßholzpräparate als Expektorans bei Husten und Bronchialkatarrh und als Adjuvans zur Therapie von Magen- und Duodenalgeschwüren sowie von Gastritis (ES COP) angewendet. In Ostasien, u. a. in Japan steht die Anwendung bei chronischer Hepatitis im Vordergrund. Weitere Ver-

wendungen von Süßholz und Süßholzextrakten sind der Einsatz als Geschmackskorrigenzien für Arzneimittel sowie in der Süßwarenindustrie. Als Wirkstoffe gelten sowohl GZ als auch GA sowie verschiedene Flavonoidaglykone, insbesondere Isoliquiritigenin, Glabridin und Licochalcon A.

- *Anwendung als Expektorans.* Eine sekretolytisch/sekretomotorisch/expektorierende Wirkung ist wissenschaftlich nicht belegt. Sie dürfte aber auf der Oberflächenaktivität der Saponine beruhen.
- *Anwendung zur Therapie von Magen- und Duodenalgeschwüren sowie von Gastritis.* Die in der älteren Literatur beschriebene antiulzerogene Wirkung wird in erster Linie mit der antiphlogistischen Wirkung von GZ und GA erklärt. Nachweisbar sind eine Verminderung der Pepsinaktivität, eine Erhöhung der Viskosität des Magenschleimes sowie eine Verlängerung der Lebensdauer der Epithelzellen der Magenschleimhaut. Neben einer Hemmung von 5-Lipoxygenase, Radikalbildung und Lipidperoxidation steht hauptsächlich die Hemmung von Enzymen im Vordergrund, die den Steroidstoffwechsel beeinflussen. Die Hauptwirkung beruht darauf, dass GZ und GA die Inaktivierung von Nebennierenrindenhormonen in der Leber hemmen. Damit wird eine indirekte Corticoidwirkung entfaltet (► *Abb. 24.23*).

Inwieweit die neuen Erkenntnisse der durch Glycyrrhizin/GZ bewirkten HMGB1-Blockierung [vgl. Infobox „HMGB1 (high-mobility group box protein 1“)] eine Rolle spielen, muss in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

- *Anwendung von GZ als Virustatikum.* In neuerer Zeit steht insbesondere die antivirale Wirkung der GZ im Vordergrund des Interesses. GZ hemmt *in vitro* das Wachstum einer ganzen Reihe von DNA- und RNA-Viren, wie z. B. das HIV-1-, Hepatitis A, B, C, (HAV, HBV, HCV), Herpes simplex Typ 1- (HSV-1) und das Epstein-Barr-Virus, ferner Flaviviren (Gelb- und Dengue-Fieber, Hirnhautentzündung) und Coronaviren (SARS-CoV = SARS-associated coronavirus). GZ erwies sich von fünf getesteten Substanzen (neben GZ = Ribavirin, 6-Aza-Uridin, Pyrazofurin, Mycophenolsäure) als diejenige mit der größten Wirksamkeit gegen die Vermehrung des SARS-CoV. GZ verminderte dabei nicht nur die Virusreplikation, sondern auch die Adsorption des Virus an und die Penetration in die Wirtszelle. Am wirksamsten war GZ, wenn die Substanz sowohl während wie auch nach der Adsorptions-

phase an die Wirtszelle verabreicht wurde. Als Wirkungsmechanismus wird die Hemmung bzw. die Induktion von Botenstoffen des Zellstoffwechsels postuliert. Neben HSV-1 ist GZ in der Lage, die latente Infektion beim Kaposi-Sarkom assoziierten Herpesvirus (KSHV) zu beenden. GZ reduziert dabei die Synthese eines viralen Latenzproteins, was schlussendlich zur Apoptose der infizierten Zellen führt. Ob GZ oder GZ-Derivate zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden können, welche durch latente Virusinfektionen verursacht werden, ist im Augenblick nicht absehbar. Dasselbe gilt für Derivate von GZ, z. B. GZ-Glykopeptide, welche die Aktivität gegen SARS-CoV stark erhöhen. Bisher wurde GZ an Patienten mit HIV-1 und chronischen HBV- und HCV-Infektionen verabreicht (vgl. dazu Übersicht von Fiore et al. 2008 und darin zitierte Literatur).

Infobox

HMGB1 (high-mobility group box protein 1). HMGB1, auch als Amphoterin bezeichnet, ist ein nukleares 30 kDa Nicht-Histonprotein, das aus 215 Aminosäuren besteht. Es wird beim Menschen auf dem Chromosom 13q12 codiert. HMGB1 enthält zwei homologe, positiv geladene DNA-bindende Domänen, die A-Box und die B-Box, und einen negativ geladenen C-Terminus. Es hat eine doppelte Funktion. In der Zelle kann HMGB1 an die DNA binden und die Transkription regulieren. Außerhalb der Zelle kann HMGB1 durch Aktivierung des angeborenen Immunsystems als körpereigener Alarmstoff dienen und eine große Anzahl von physiologischen und pathophysiologischen Antworten vermitteln. Die Funktion als Alarmstoff bedingt, dass HMGB1 vom Zellkern ins extrazelluläre Milieu freigesetzt wird, ein Prozess, der sowohl beim Zelltod durch Nekrose als auch bei aktivierten Immunzellen (Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Blutplättchen, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen) vorkommt. HMGB1 bindet an Rezeptoren wie z. B. RAGE (receptor for advanced glycation end products) sowie TLR2 und TLR4 (Toll-like receptor) und wirkt in synergistischer Weise mit anderen proinflammatorischen Mediatoren (z. B. MAKP's und NF-κB). Das extrazelluläre HMGB1 aktiviert eine Reihe physiologischer Prozesse wie die Bildung von Zytokinen, Adhäsionsmolekülen, iNOS und anderer Mediatoren und spielt daher eine pathogene Rolle bei entzündlichen Prozessen, bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen und bei



Krebs. HMGB1 wird aufgrund seiner vielfältigen Funktionen derzeit intensiv erforscht. Da das Protein in der zeitlichen Reihenfolge der gebildeten Mediatoren erst ca. 8–12 h nach der Makrophagenaktivierung im extrazellulären Milieu nachgewiesen werden kann (engl.: late proinflammatory mediator), erscheint eine Pharmakotherapie besonders Erfolg versprechend. Neue Therapieansätze zur Behandlung der erwähnten Krankheiten befassen sich insbesondere mit der Hemmung der Freisetzung von HMGB1 aus den Zellen, der direkten Hemmung von HMGB1 und der Interaktion mit Rezeptoren. Aus bisherigen präklinischen Modellversuchen geht hervor, dass spezifische Antikörper gegen HMGB1 oder Peptidantagonisten (z. B. rekombinante HMGB1 A-Box) bei Entzündungskrankheiten und bei der Tumor-Angiogenese viel versprechende Resultate zeigen. Man geht daher davon aus, dass auch kleinmolekulare Hemmstoffe von HMGB1 (auch als CRIDs bezeichnet; engl.: cytokine release inhibitory drugs) von großer therapeutischer Bedeutung sein könnten. Im Naturstoffbereich sind bisher Nicotin, Tanshinon IIA, Epigallocatechingallat (EGCG) und Glycyrrhizin als Hemmstoffe von HMGB1 identifiziert worden (vgl. Übersichten von Ulloa u. Messmer 2006; Girard 2007; Pisetsky et al. 2008; Zhu et al. 2008; Zhang et al. 2008).

Zu Wirkungen von Süßholzextrakten bzw. einzelner Inhaltsstoffe sowie den dazu postulierten Wirkungsmechanismen liegen Dutzende neuer Arbeiten vor, auf die hier nicht näher eingetreten werden kann (vgl. Übersicht von Asl u. Hosseinzadeh 2008). Hervorzuheben sind insbesondere die neuen Erkenntnisse über die neuroprotektive Wirkung von Glabridin, welches die Cholinesteraseaktivität im Gehirn reduziert (Cui et al. 2008; Yu et al. 2008), sowie über Wirkungsmechanismen von Glycyrrhizin/GZ. Interessant für eine mögliche Weiterentwicklung von GZ ist der Nachweis, dass das Glykosid als neuer Hemmstoff der Zytokinaktivität von HMGB1 erkannt worden ist. Im Unterschied zu CRIDs, die die HMGB1-Freisetzung aus den Zellen ins extrazelluläre Milieu hemmen, bindet GZ sowohl an die A- als auch die B-Box von HMGB1 und blockiert damit direkt die extrazellulären Zytokinaktivitäten. Es wird spekuliert, dass damit GZ/GZ-Derivate ein größeres therapeutisches Potential aufweisen als CRIDs. In einem Hepatitis B-Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass GZ Leberschäden durch diese direkte Einwirkung auf HMGB1 reduziert. Die Hemmeffekte von GZ

waren in diesem In-vivo-Modell ähnlich zu denjenigen mit rekombinatem A-Box-Peptid [vgl. dazu Infobox „HMGB1 (high-mobility group box protein 1)“ sowie Sitia et al. 2007; Mollica et al. 2007; Girard 2007]. Nach Takei et al. (2008) ist der Mechanismus bei der entzündungshemmenden Wirkung von GZ in einem In-vitro-Modell (Lungenepithelzellen) ähnlich wie bei den Glucocorticoiden [Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B (vgl. Abb. 23.44)]. Die Hemmung von NF- κ B kommt allerdings bei GZ nicht über die Bindung an den Glucocorticoid-Rezeptor-Komplex zustande, sondern durch Hemmung von HMGB1. Es ist allerdings nicht geklärt, ob bei der entzündungshemmenden Wirkung von GZ beim Menschen dieser Wirkungsmechanismus abläuft.

Risiken bei der Anwendung. Unerwünschte Wirkungen sind in erster Linie bei Missbrauch zu befürchten. Bei längerer Anwendung und höherer Dosierung können mineralocorticoide Wirkungen auftreten (vgl. [Abb. 24.23](#)). Die gesteigerte Wasserretention führt zu einer vermehrten Wassereinlagerung mit Schwellungen im Bereich von Gesicht und Fußgelenken, nicht selten auch zu Bluthochdruck mit dem Warnsymptom Kopfschmerzen. Die gesteigerte Kaliumausscheidung bewirkt eine Hypokaliämie mit Folgeerscheinungen wie Müdigkeit und Muskelschwäche.

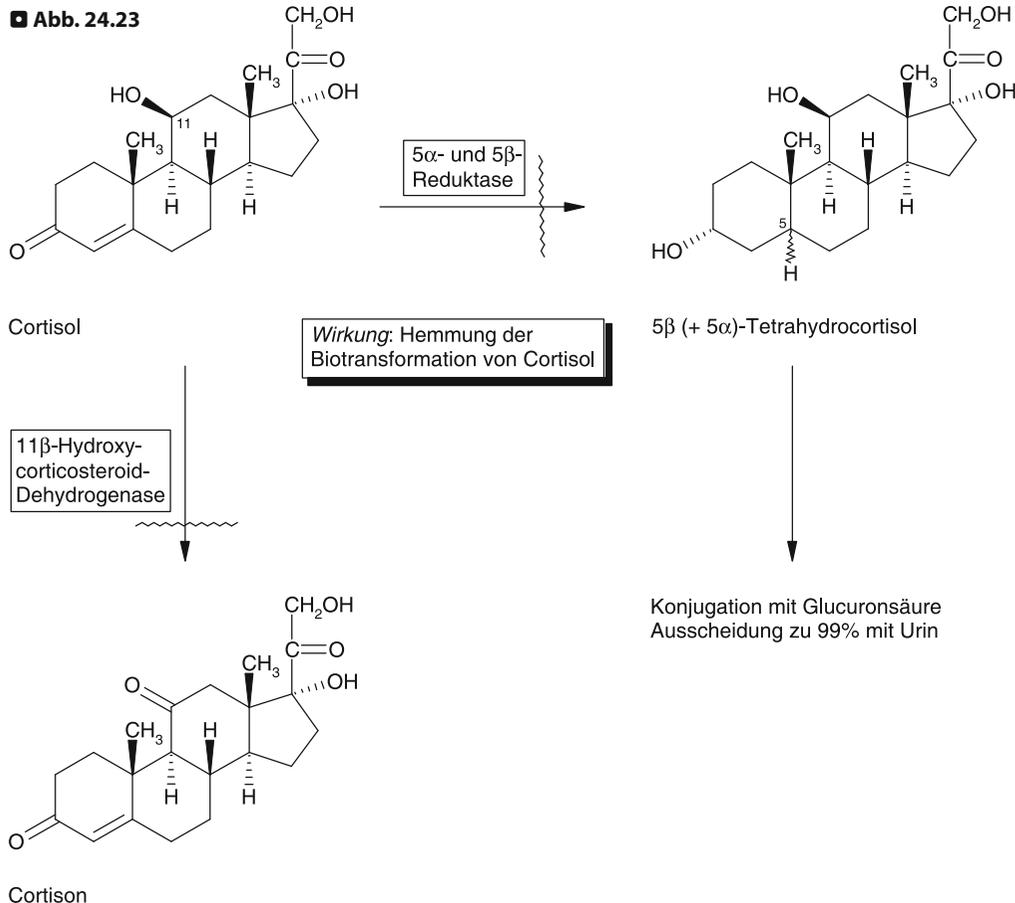
Die Anwendung von Süßholz und Süßholzpräparaten darf nicht langfristig und unkontrolliert erfolgen. Da die indirekte Corticoidwirkung bei längerer Einnahme ausgeprägt eintritt, muss die Therapiedauer auf 4–6 Wochen eingeschränkt werden. Zur Behandlung peptischer Ulzera sollten heute Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase-Blocker) und H_2 -Rezeptorantagonisten eingesetzt werden.

Bei cholestatischen Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Hypertonie, Hypokaliämie, schwerer Niereninsuffizienz und während der Schwangerschaft muss gänzlich von einer Anwendung abgesehen werden (Kommission E).

Sowohl Carbenoxolon (Kommission B5) als auch GZ (Kommission B6) wurden von den entsprechenden Aufbereitungskommissionen negativ beurteilt.

Wechselwirkungen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Saluretika oder von Digitalisglykosiden wird durch Kaliumverluste die Wirkung dieser Medikamente verstärkt.

■ Abb. 24.23



Glycyrrhizinsäure (GZ) und Glycyrrhetinsäure (GA) erzeugen bei längerer Einnahme von Süßholzpräparaten einen Pseudoaldosteronismus. Die dabei auftretende Natriumretention wird durch Veränderung des Cortisolmetabolismus erzeugt. Die Substanzen hemmen die Aktivität der 11β-Hydroxycorticosteroid-Dehydrogenase, die für den Abbau von Cortisol zu Cortison verantwortlich ist. Daneben werden weitere Enzyme wie die 5α-/5β-Reduktasen sowie die 3α-/3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasen gehemmt, was eine verzögerte Ausscheidung von Aldosteron und Cortisol zur Folge hat. Durch die Hemmung dieser Enzyme resultiert ein hoher Cortisolspiegel. Dieser erzeugt Natriumretention durch Bindung an den Typ 1 der renalen Mineralcorticoidrezeptoren und damit verbunden die bekannten Mineralcorticoideffekte (vgl. z. B. Kageyama et al. 1992 sowie Übersicht von Størmøer et al. 1993). Unklarheiten existieren immer noch bezüglich der eigentlichen Wirkstruktur. Nach älteren Angaben ist GA wirksamer als GZ und wirkt insbesondere in der β-Form. Neuere Angaben tendieren dahin, dass 18α- und 18β-GA eine unterschiedliche Hemmwirkung auf einzelne Enzyme aufweisen (z. B. Akao et al. 1992) bzw. dass weder GZ noch GA, sondern 3-Monoglucuronylglycyrrhizinsäure für die Erzeugung des Pseudoaldosteronismus hauptverantwortlich ist (Kato et al. 1995)

! Kernaussagen

Süßholzpräparate werden als Expektorans und als Adjuvans zur Therapie von Magen- und Duodenalgeschwüren sowie von Gastritis verwendet. Als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe für die „sekretolytisch/expektorierende“ sowie die antiphlogistisch/antiulzerogene Wirkung gelten Glycyrrhizinsäure (GZ) und Glycyrrhetinsäure (GA), für die spasmolytische insbesondere das Chalconderivat Isoliquiritigenin. GZ und GA erzeugen bei längerer Einnahme von Süßholzpräparaten aufgrund einer indirekten Corticoidwirkung einen Pseudoaldosteronismus, weshalb die Therapie-dauer auf 4–6 Wochen eingeschränkt werden muss. Zur Behandlung peptischer Ulzera sollte daher heute der Verabreichung von Anticholinergika und H₂-Antagonisten der Vorzug gegeben werden. GZ gilt dank einer ausgeprägten antiviralen Wirkung als Virustatikum. Aufgrund seiner starken Süßwirkung werden Süßholz und Süßholzextrakte als Geschmackskorrigenzien für Arzneimittel sowie in der Süßwarenindustrie verwendet.

Asiatisches Wassernabelkraut

Herkunft. Asiatisches Wassernabelkraut (*Centellae asiaticae herba* PhEur 6) besteht aus den getrockneten, oberirdischen Teilen von *Centella asiatica* (L.) URBAN (Familie: Apiaceae [IIB26a]). *C. asiatica* (syn. *Hydrocotyle asiatica* L.) ist eine in tropischen Teilen Asiens (besonders Indiens, Indonesiens und Südchinas) sowie auf Madagaskar heimische Pflanze. Sie wächst an sumpfigen Stellen und an Bachläufen. Das immergrüne, kriechende Kraut hat einen auf dem Boden liegenden Stängel, der an den Knoten wurzelt und lang gestielte, nierenförmige Blätter sowie eine gestielte Blütendolde mit kleinen, hellvioletten Doldenblüten aufweist.

Centella-asiatica-Kraut wurde auf Madagaskar zur Behandlung lepröser Wunden verwendet; in Indien außerdem gegen Syphilis. Man verwendete den frischen Pflanzensaft innerlich und äußerlich. Asiaticosid wurde 1942 von J. Bontemps in reiner Form isoliert; die Konstitutionsaufklärung gelang ebenfalls einer französischen Arbeitsgruppe um J. Polonsky (1951–1959).

Sensorische Eigenschaften. Wassernabelkraut hat einen scharfen, würzigen Geschmack.

Inhaltsstoffe

- Triterpensaponine sowie freie Triterpensäuren [1 bis 8% (vgl. Übersicht von Brinkhaus et al. 2000); PhEur = mind. 6,0% Gesamt-Triterpenderivate, berechnet als Asiaticosid; Ⓢ Abb. 24.24];
- Flavonoide [verschiedene Quercetin- (z. B. Petuletin) und Kämpferolderivate (z. B. Kämpferol-3-O-β-D-glucuronid)];
- ätherisches Öl (0,1% mit Mono- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffen; Hauptkomponenten sind β-Caryophyllen, *trans*-β-Farnesen, Germacren D);
- Polyacetylene, Stigmasterol, Sitosterol, 2,5-Dihydroxybenzoesäure, verschiedene Aminosäuren, wenig α-Tocopherol.

Analytische Kennzeichnung

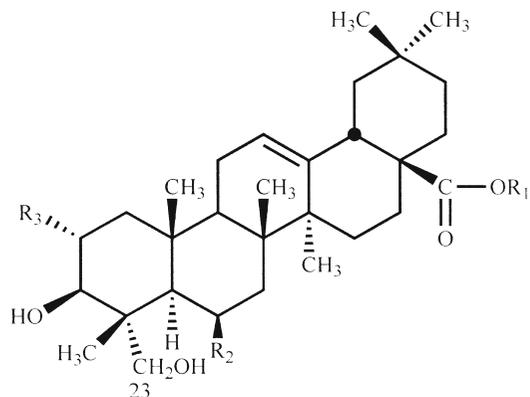
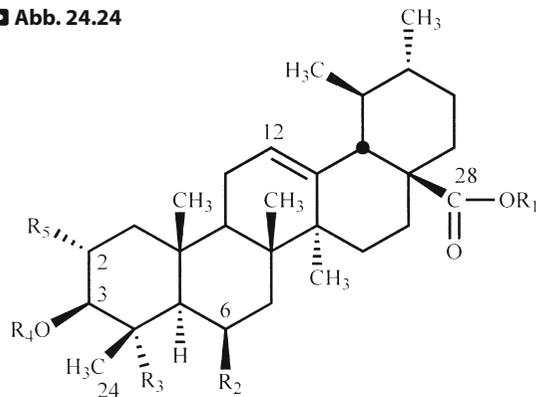
Prüfung auf Identität. Fingerprint-DC der Triterpenderivate (PhEur) [Fließmittel: Essigsäure–Ameisensäure–Wasser–Ethylacetat (11:11:27:100), Referenzsubstanz: Asiaticosid; Nachweis: Anisaldehyd-Reagens]. Nach dem Besprühen mit dem Reagens erscheinen die Zonen für die beiden Saponine Asiaticosid und Madecassosid im Tageslicht grünlichblau bzw. violett und diejenigen für die freien Triterpensäuren Asiatsäure und Madecasssäure hellblau bzw. rosaviolett gefärbt.

Gehaltsbestimmung. Quantitative HPLC-Bestimmung (PhEur) von Asiaticosid unter Verwendung von octadecylsilyliertem Kieselgel (5 μm) als Säulenmaterial, einem Gemisch aus Acetonitril und 0,25% Phosphorsäure (3 ml Phosphorsäure 85% mit Wasser zu 1000 ml verdünnt) als mobile Phase, und Asiaticosid als Referenzsubstanz.

Verwendung. Zur Herstellung von alkoholischen und wässrigen, meistens Triterpen angereicherten Extrakten (TTF), die zu Phytopharmaka in Form von Kapseln, Tabletten, Tropfen, Salben und Puder, insbesondere für die Indikationen Wundheilung und chronische venöse Insuffizienz [vgl. Infobox „Chronische venöse Insuffizienz (CVI)“; S. 891], verarbeitet werden.

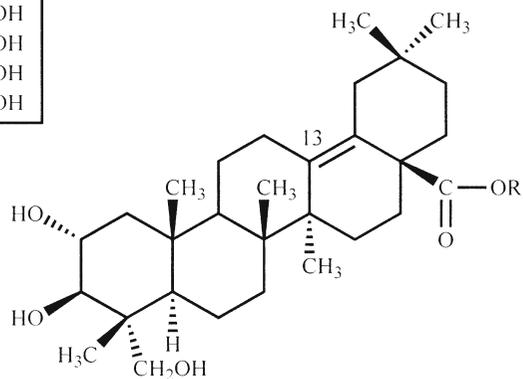
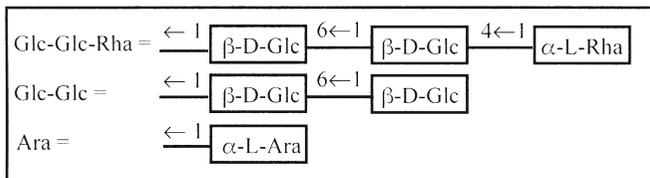
Metabolismus und Pharmakokinetik. Eine Studie zum Metabolismus und zur Pharmakokinetik einer angereicherten Triterpenfraktion von *C. asiatica* nach p.o.-Verabreichung an den Menschen ergab, dass Asiaticosid in Asiatsäure umgewandelt wird (Grimaldi et al. 1990). Eindeutig interpretierbare Resultate zur Pharmakokinetik sind erst nach einer noch ausstehenden Untersu-

■ Abb. 24.24



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Asiatsäure	H	H	CH ₂ OH	H	OH
Asiaticosid	Glc-Glc-Rha	H	CH ₂ OH	H	OH
Asiaticosid C	Glc-Glc-Rha	H	CH ₂ OAc	H	OH
Asiaticosid D	Glc-Glc-Rha	H	CH ₃	H	OH
Asiaticosid E	Glc-Glc	H	CH ₂ OH	H	OH
Asiaticosid F	Glc-Glc-Rha	H	CH ₂ OH	H	H
6-Hydroxyasiat-/Madecasssäure	H	OH	CH ₂ OH	H	OH
Madecassosid (Asiaticosid A)	Glc-Glc-Rha	OH	CH ₂ OH	H	OH
Centellasaponin B	Glc-Glc	OH	CH ₂ OH	H	OH
6-Hydroxyasiatsäurearabinosid	H	OH	CH ₂ OH	Ara	OH
Madasiatsäure	H	OH	CH ₃	H	OH
Centellasaponin C	Glc-Glc-Rha	OH	CH ₃	H	OH
Scheffursosid B	Glc-Glc-Rha	H	CHO	H	OH

	R ₁	R ₂	R ₃
Terminolsäure	H	OH	OH
Asiaticosid B	Glc-Glc-Rha	OH	OH
Scheffoleosid A	Glc-Glc-Rha	H	OH
Centellasaponin D	Glc-Glc-Rha	OH	H



	R
Centellasapogenol A	H
Centellasaponin A	Glc-Glc-Rha

chung der Reinstoffe Asiaticosid und Madecassosid zu erwarten.

Wirkungen und Wirkungsmechanismen. Für Extrakte von *C. asiatica* sind insbesondere antiulzeröse (ulkusprotektive), antimikrobielle, wundheilungsfördernde und antiphlogistische Wirkungen nachgewiesen worden. Als Wirkstoffe gelten die Triterpene (Esterglykoside und freie Säuren; vgl. Übersicht von Brinkhaus et al. 2000). Als mögliche Mechanismen der Wirkung von Asiaticosid bzw. Madecassosid (topische bzw. orale Anwendung; in vivo an Mäusen bzw. Ratten) bei der Wundheilung, werden u. a. die Anregung der Kollagenbiosynthese, die Erhöhung der antioxidativen Kapazität des Gewebes, die Stimulierung der Angiogenese durch Anregung von Wachstumsfaktoren (VEGF) sowie die Hemmung der Expression und Aktivität von iNOS diskutiert (Guo et al. 2004 und darin zitierte Literatur; Kimura et al. 2008; Liu et al. 2008). Wie eine SAR-Studie mit halbsynthetischen Asiatsäurederivaten gezeigt hat, kann die wundheilungsfördernde Wirkung durch Änderung der physikalisch-chemischen Parameter (Lipophilie) verbessert werden. Die beste Wirkung zeigte ein Ethyloxymethylderivat (C-28) der Asiatsäure (Jeong et al. 2006). Die Behandlung von Psoriasis wird einer antiproliferativen Wirkung von Asiaticosid und Madecassosid (vergleichbar mit Dithranol) zugeschrieben (Sampson et al. 2001).

Gemäß In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Fibroblasten (Zellkultur) unter Einsatz der DNA-Mikroarray-Technologie und der „real-time-reverse transcription“

polymerase chain reaction“ (Real-time-RT-PCR) sowie an einem Makrophagen-Modell (RAW 264.7) hat die Asiatsäure die potenteste entzündungshemmende Wirkung. Im ersten Versuch (Coldren et al. 2003) wurde eine definierte Triterpenfraktion [„triterated extract“ von *C. asiatica* (TECA = 40% Asiaticosid, 30% Asiatsäure, 30% Madecasssäure)] sowie die Reinstoffe Asiaticosid, Asiatsäure, Madecassosid und Madecasssäure untersucht, im zweiten (Yun et al. 2008) Asiaticosid versus Asiatsäure. TECA beeinflusste die Humangene verschiedener Wachstumsfaktoren sowie solche, die an der Angiogenese und der Modulation der extrazellulären Matrix beteiligt sind. Von den 1053 analysierten Genen wurden 7,8% (82) durch TECA moduliert, am stärksten TNFAIP6 (= Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha-induziertes Protein 6). TNFAIP6 spielt eine zentrale Rolle bei der Modulation der extrazellulären Matrix und im Entzündungsgeschehen (antiinflammatorische Eigenschaften). Die Resultate von Coldren et al. (2003) ergaben, dass die reine Asiatsäure und etwas weniger die Madecasssäure die stärkste Genmodulation erzeugten und dass die Veränderungen der Genexpression die klinischen und biochemischen Daten zur Anwendung von *Centella-asiatica*-Triterpenen bei CVI, Mikroangiopathie und Ödemen unterstützen. Nach Yun et al. (2008) wird durch die Asiatsäure die Bildung verschiedener Entzündungsmediatoren wie z. B. iNOS, COX-2, IL-6, IL-1 β und TNF α via Inaktivierung von NF- κ B (➤ dazu Abb. 23.44) gehemmt. Ein wesentlicher Schritt ist dabei die Unterdrückung der Phosphorylierung des I κ B-Kinasekom-

- ◀ **Wassernabelkraut enthält als therapeutisch wichtige Inhaltsstoffe pentacyclische Triterpensaponine.** Bei den Hauptinhaltsstoffen Asiaticosid bzw. Madecassosid ist ein Trisaccharid esterartig mit der Säuregruppe eines Triterpens vom Ursantyp (Asiatsäure bzw. 6-Hydroxyasiatsäure) verknüpft. Je nach Herkunft der Pflanzen existieren verschiedene chemische Rassen, bei denen der Gehalt und die Zusammensetzung der Triterpene stark variieren kann (vgl. Übersicht von Brinkhaus et al. 2000). Neu beschriebene Esterglykoside aus in Sri Lanka und Vietnam kultivierten Pflanzen sind die Centellasaponine A, B, C und D sowie Scheffoleosid A (Matsuda et al. 2001a, 2001b). Die Asiaticoside C–F und Scheffursosid B konnten kürzlich aus in China gesammelten Pflanzen isoliert und in der Struktur aufgeklärt werden (Jiang et al. 2005b). Scheffoleosid A und Scheffursosid B wurden erstmals aus *Schefflera octophylla* (LOUR.) HARMS (Araliaceae [IIB26b]) von Maeda et al. (1994) isoliert. 6-Hydroxyasiatsäurearabinosid ist das erste Triterpenglykosid von *C. asiatica*, bei dem der Zucker (Arabinose) über das Hydroxyl an C-3 glykosidisch verknüpft ist (Shukla et al. 2000). Betulinsäure (➤ Abb. 24.16), ein Triterpen vom Lupantyp, ist bisher nur in Form der freien Säure isoliert worden. Da die Trennung und Reindarstellung der Esterglykoside aus *C. asiatica* früher schwierig war, finden sich in der älteren chemischen Literatur viele überflüssige Namen und widersprüchliche Angaben (vgl. dazu auch Hegnauer 1973). So müssen z. B. das Vorkommen und die Strukturen von Brahmosid, Brahminosid, Thankunisid und Isothankunisid überprüft werden. Der Name Asiaticosid A sollte gestrichen werden, da Madecassosid für diese Struktur Priorität hat. **Anmerkung:** Die Aglykone ohne Trivialnamen von Scheffoleosid A, Scheffursosid B, Centellasaponin D, Asiaticosid C, D und F sind in der Abbildung nicht aufgeführt (vgl. dazu Maeda et al. 1994; Matsuda et al. 2001b; Jiang et al. 2005b)

plexes. Asiatsäure ist somit an der Regulierung der Produktion von Entzündungsmediatoren wesentlich beteiligt.

Anwendungsgebiete. Klinik: p.o. zur Behandlung der CVI, topisch zur Beschleunigung der Wundheilung, bei Verbrennungen, Ekzemen, Geschwüren sowie bei Psoriasis.

Die bisher durchgeführten klinischen Studien sind mit Extrakten bzw. TTF-Präparaten durchgeführt worden, insbesondere bei Patienten mit CVI. Die Dosierung lag zwischen 30 und 60 mg/Tag. Neben Placebo wurde als Vergleichspräparat Venoruton® (Hydroxyethylrutinpräparat) eingesetzt. Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs wurden plethysmographische Messungen sowie Messungen des Knöchelumfanges, des vaskulären Tonus, des Venendrucks, der Kapillarpermeabilität und der Mikrozirkulation verwendet. In den meisten Fällen waren die Studienergebnisse signifikant besser als mit Placebo. Die Studien sind allerdings nicht miteinander vergleichbar, da sie mit unterschiedlich hergestellten und zusammengesetzten, oft nicht standardisierten Präparaten erfolgt sind. Neue, GCP-konforme Studien sind erforderlich, bevor die therapeutische Anwendung bei CVI vertreten werden kann.

Untersuchungen zur besseren Wundheilung wurden mit dem Präparat Madecassol® durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen Extrakt aus *C. asiatica* mit 40% Asiaticosid, 29–30% Asiat-, 29–30% Madecasssäure und 1% Madasiatsäure. Die wundheilungsfördernde Wirkung wird dem Asiaticosid bzw. dem Triterpengemisch zugeschrieben. Die Substanzen sollen über die Regulation der Fibroblastenaktivität direkt in den Vernarbungsprozess eingreifen und regulierend auf die Bildung neuen Bindegewebes einwirken (vgl. Übersicht von Brinkhaus et al. 2000).

Unerwünschte Wirkungen. Vereinzelt sind Magenbeschwerden und Übelkeit, nach topischer Anwendung seltene Fälle von Kontaktdermatitis beobachtet worden.

! Kernaussagen

Asiatisches Wassernabelkraut enthält als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe Triterpensaponine sowie freie Triterpensäuren. Die Anwendung geschieht in Form von Triterpen angereicherten Extrakten entweder p.o. zur Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz oder topisch zur Beschleunigung der Wundheilung. Die Triterpene wirken ulkusprotektiv, wundheilungsfördernd und antiphlogistisch, wobei der Asiatsäure die stärkste Wirkung zugeschrieben wird.

Efeublätter

Herkunft. Efeublätter (*Hederae folium* PhEur 6) bestehen aus den im Frühling geernteten, getrockneten Blättern von *Hedera helix* L. (Familie: Araliaceae [IIB26b]). Der Efeu ist eine in Europa heimische, bis 20 m hoch werdende und mit Haftwurzeln kletternde immergrüne Holzpflanze. Die Laubblätter der Pflanze sind verschieden gestaltet: die unteren, jugendlichen, dunkelgrünen, ledrigen Blätter sind gelappt; die oberen, länglich-eiförmigen, hellgrünen, an blühenden Zweigen sitzenden Blätter, sind ganzrandig.

Sensorische Eigenschaften. Die Droge weist einen schwachen, eigenartigen Geruch auf; sie schmeckt bitter und etwas kratzend.

Inhaltsstoffe

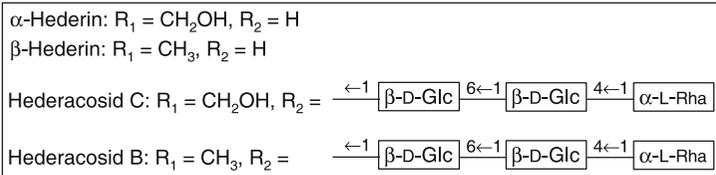
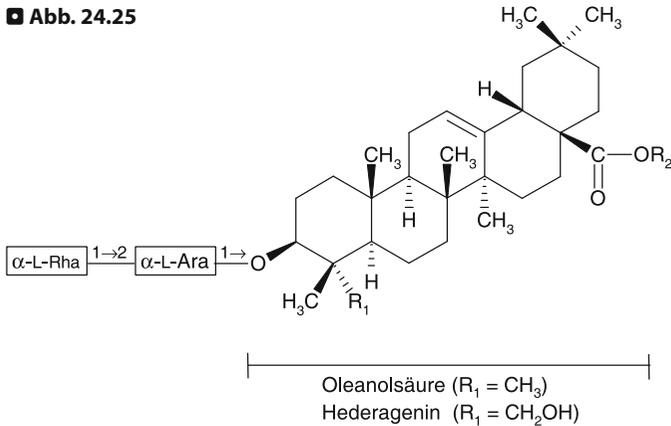
- Triterpensaponine [4–5%]; vorwiegend bisdesmosidische Glykoside mit Hederagenin und Oleanolsäure als Aglykone (▶ *Abb. 24.25*); PhEur = mindestens 3,0% Hederacosid C]. Aus Frischmaterial hergestellte Auszüge enthalten im Wesentlichen Hederacosid C, daneben kommen in kleinen Mengen Hederacosid B, die *Hedera*-Saponine D–I sowie Monodesmoside [u. a. α -Hederin (vgl. Legende zu ▶ *Abb. 24.25*)] vor;
- Flavonoidglykoside mit Rutin, Kämpferol-3-*O*-rhamnoglucosid, Isoquercitrin, Astragalin; daneben die Aglykone Quercetin und Kämpferol;
- Phenolcarbonsäuren (Chlorogen-, Neochlorogen-, 4,5- und 3,5-*O*-Dicaffeoylchinasäure, Rosmarin-, Kaffee- und Protocatechusäure); ferner
- Polyacetylene (Falcarinon, Falcarinol), ätherisches Öl mit hauptsächlich Mono- und Sesquiterpenen, Sterole und Cumarine.

Analytische Kennzeichnung

Identitätsprüfung. DC-Nachweis (PhEur) von Hederacosid C und α -Hederin [Fließmittel: wasserfreie Ameisensäure–Methanol–Aceton–Ethylacetat (4:20:20:30); Referenzsubstanzen: Hederacosid C und α -Hederin; Nachweis: ethanolsche Schwefelsäure]. Hederacosid C erscheint nach dem Besprühen im Tageslicht als purpurrote, α -Hederin als sehr schwache purpurrote Zone.

Gehaltsbestimmung. Quantitative HPLC-Bestimmung (PhEur) von Hederacosid C unter Verwendung von octadecylsilyliertem Kieselgel (5 μ m) als Säulenmaterial,

▣ Abb. 24.25



Die genuinen Saponine des Efeublatts gehören zu den Bisdesmosiden. Die Glykosidesterbindung an C-28 ist relativ locker; bereits beim Trocknungsvorgang sowie bei der Aufarbeitung von frischen Efeublättern kann die Kette abgespalten werden: Es entstehen die sauren Monodesmoside α - und β -Hederin. Lässt man z. B. bei der Aufarbeitung frische Efeublätter im zerkleinerten Zustand über Nacht im Wasser stehen, findet man kein Hederacosid C mehr, sondern nur noch α -Hederin (Wagner u. Reger 1986). In geringen Mengen ist neben weiteren Hederasaponinen Hederacosid B vorhanden, das beim enzymatischen Abbau β -Hederin liefert

einem Gradienten bestehend aus Acetonitril–Wasser (140:880; eingestellt mit Phosphorsäure 85% auf einen pH von 2,0) sowie Phosphorsäure–Acetonitril (2:998) als mobile Phase und Efeublätter–Standardtinktur CRS als Referenzlösung.

Verwendung. Zur Herstellung insbesondere eines Efeublättertrockenextrakts (Prospan[®], 30% Ethanol, DEV 5–7,5:1), der in Form von Hustensaft, Tropfen, Tabletten und Suppositorien Anwendung findet.

Wirkungen. Efeublätterextrakt wirkt expektorierend und leicht spasmolytisch. Daraus hergestellte Fertigarzneimittel sollten in erster Linie die genuinen bisdesmosidischen Triterpensaponine enthalten. Neue In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass dem Monodesmosid α -Hederin ein indirekter β_2 -adrenerger Effekt zukommt, wodurch sich gemäß Runkel et al. (2005) die in klinischen Studien nachgewiesene sekretolytische und bronchospasmolytische Wirkung des Extrakts plausibel erklären lässt. Folge

der Stimulation der β_2 -adrenergen Rezeptoren ist eine vermehrte Bildung von Surfactant in den Alveolarepithelzellen (sekretolytischer Effekt) sowie eine Reduktion des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels in den Bronchialmuskelzellen (bronchospasmolytischer Effekt). Über den Gehalt an α -Hederin in den Handelspräparaten existieren keine wissenschaftlichen Mitteilungen. Er sollte allerdings aus toxikologischen Gründen (☛ unten) nur gering sein. Die Forderung der PhEur nach einem Mindestgehalt von 3,0% Hederacosid C ist sinnvoll, obwohl die Substanz selbst keinen Einfluss auf die regulatorischen Prozesse der β_2 -adrenergen Rezeptoren hat. Hederacosid kann als Prodrug aufgefasst werden, da es in vivo durch Esterasen in α -Hederin umgewandelt wird (Übersicht von Runkel et al. 2005). Biopharmazeutische Untersuchungen zu den Efeutriterpenen am Menschen liegen bisher nur in Form einer Pilotstudie (Schmidt 2003) vor. Erst detaillierte pharmakokinetische Studien werden mehr Klarheit über die Bioverfügbarkeit der Saponine und den postulierten Wirkungsmechanismus ergeben.

Natives Hederacosid C und das Folgeglykosid α -Hederin unterscheiden sich in ihren Eigenschaften außerordentlich: α -Hederin ist wesentlich toxischer sowie wesentlich stärker hämolytisch wirkend (H.I. = 150.000, vgl. [▶ Tabelle 24.4](#)); es weist (im Tierexperiment) ferner antiexsudative (ödemausschwemmende) Eigenschaften auf, die dem Hederacosid C völlig fehlen; es wirkt ferner schleimhautreizend und ist zytotoxisch. Die Aglykone der *Hedera*-Saponine erwiesen sich *in vitro* als potente Inhibitoren der lysosomalen Enzyme Elastase und Hyaluronidase (Facino et al. 1995) [vgl. dazu auch Abschnitt Rosskastaniensamen und Aescin (s. u.) und Abschnitt Mäusedornwurzelstock (s. Kap. 24.6.9)].

Anwendungsgebiete. Efeublätterextrakte werden bei Katarrhen der oberen Luftwege sowie symptomatischer Behandlung chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen angewendet (Kommission E). Gemäß ESCOP sind die Indikationen Husten mit übermäßig starker Sekretion von viskösem Schleim; Adjuvans zur Behandlung entzündlicher Bronchialerkrankungen. Efeuextrakte und Hederine enthaltende Präparate eignen sich aufgrund der antiödematösen Wirkung zur äußerlichen Anwendung, z. B. zur Behandlung von Cellulite. Es wird postuliert, dass im Falle der topischen Anwendung von Extraktpräparaten auch die Saponinglykoside auf der Haut zur Wirkung kommen, da die Aglykone durch Hydrolasen in der Zellmembran freigesetzt werden (Facino et al. 1995). Eine Besprechung der mit Efeuextraktpräparaten (insbesondere mit Prospan[®]) durchgeführten kontrollierten klinischen Studien (versus Ambroxol als Standard bzw. plazebokontrolliert) findet sich bei Schulz u. Hänsel 2004. Gemäß einer dieser Studien ist der Efeublätterextrakt in seiner Wirksamkeit dem synthetischen Mukolytikum Ambroxol ebenbürtig.

Unerwünschte Wirkungen. Allergische Kontaktdermatitis ist insbesondere bei intensivem Kontakt mit Efeupflanzen beobachtet worden. Die Sensibilisierungspotenz ist mittelstark. Hauptallergen ist das Falcarinol.

Seifenrinde, Quillaja-Saponine

Herkunft, Eigenschaften. Ausgangsmaterial zur Herstellung der *Quillaja*-Saponine ist die Quillaja-, Panama- oder Seifenrinde (*Quillaia cortex* Helv 10.2, *Quillajae cortex* DAC 2005), die 9–10% Saponine enthält. Die *Quillaja*-

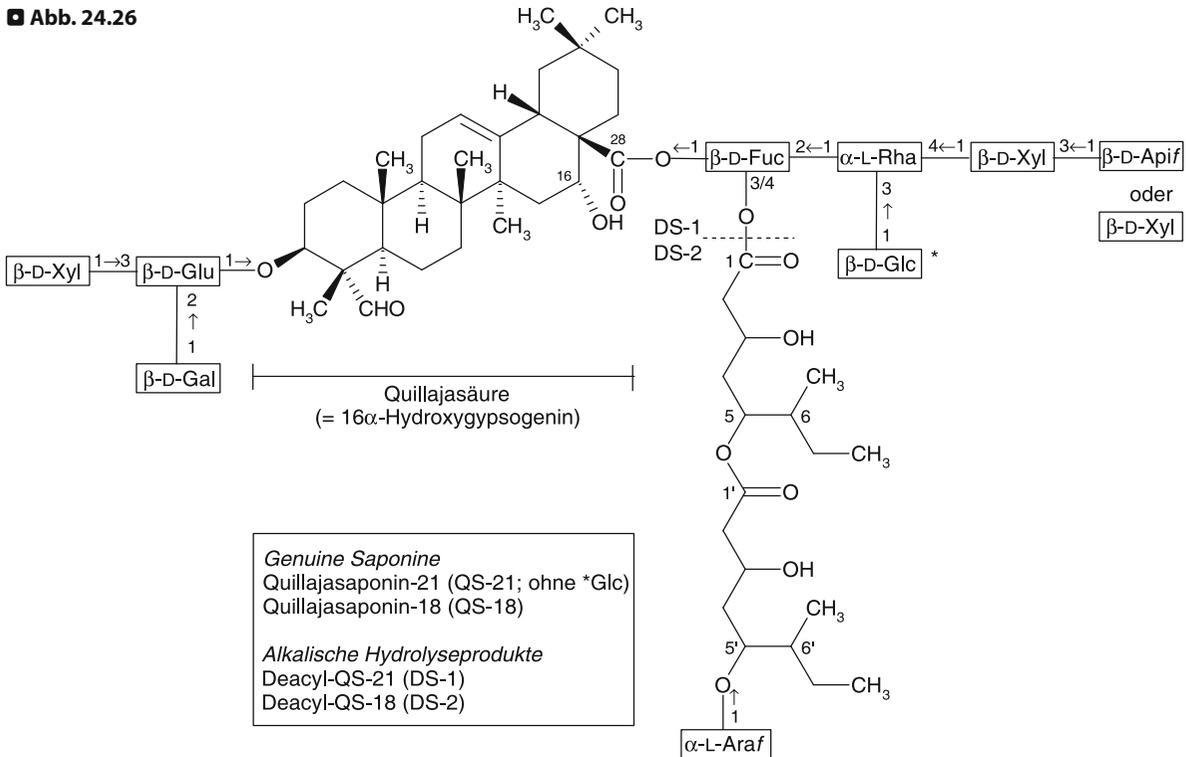
Rinde besteht aus der getrockneten, von Kork und Außenrinde weitgehend befreiten Rinde von Stämmen und Ästen von *Quillaja saponaria* MOL. (Familie: Rosaceae [II-B11a]), das sind immergrüne, stattliche, in Chile, Peru und Bolivien heimische Bäume. Die *Quillaja*-Saponine ([▶ Abb. 24.26](#)) stellen ein weißes, stark zum Niesen reizendes Pulver von anfangs süßem, dann bitterem Geschmack dar. Sie bilden mit Wasser noch in großer Verdünnung sehr stabile Schäume.

Wirkungen, Anwendungsgebiete. Die Seifenrinde wird nur noch selten als Expektorans verwendet. Heute werden vorwiegend *Quillaja*-Saponine dank ihrem starken Schäumungsvermögen u. a. als Suspensionsstabilisator verwendet, z. B. bei der Herstellung der Steinkohlenteerlösung (Tinctura oder Liquor carbonis detergens) bzw. in der kosmetischen Industrie als Zusatz zu Haarwässern und Shampoos, um das Nachfetten der Haare zu verzögern.

Die *Quillaja*-Saponine haben eine Bedeutung als Adjuvanzien zur Herstellung von Impfstoffen und zur Förderung der Resorption von Peptiden und Aminoglykosidantibiotika erlangt. *Quillaja*-Saponine wie QS-21 verstärken, Impfstoffen in geringen Mengen zugesetzt, deren Immunogenität. Insbesondere bei der Entwicklung eines erfolgreichen Impfstoffes gegen das HIV-1-Virus ist ein wirksamer Hilfsstoff, der die humorale und zellvermittelte Immunantwort induziert, erforderlich. Für die Erzeugung einer Immunantwort sind die intakten genuinen Saponine erforderlich. Deacylierte Verbindungen wie die Saponine DS-1 und DS-2 (vgl. [▶ Abb. 24.26](#)) zeigen diese Wirkung nicht mehr (Cleland et al. 1996; Übersicht von Kensil 2006) (s. auch Infobox „Saponine als Adjuvanzien bei Impfstoffen und Zytostatika“, S. 871).

DS-1 eignet sich aber zur Resorptionsförderung von Arzneistoffen, die wie die Peptide bei oraler oder topischer Anwendung nicht wirksam sind. Im Gegensatz zu Detergenzien und Cholaten haben Saponine wie DS-1 keine Reizwirkung bei topischer Anwendung. DS-1 erzeugt keine Immunantwort, fördert aber die systemische Aufnahme von Aminoglykosidantibiotika bei nasaler Applikation und von Peptiden wie Insulin bei topischer Anwendung an der Nase und am Auge in sehr kleinen Konzentrationen (Pillion et al. 1995). Der Wirkungsmechanismus ist bisher nicht im Detail aufgeklärt. Es wird angenommen, dass die von QS-21 und DS-1 erzeugten Wirkungen durch eine Interaktion der Substanzen mit biologischen Membranen (Oberflächenaktivität der Saponine) zustande kommen, was zur Stimulierung einer Immunantwort bzw. zur För-

■ Abb. 24.26



Die Saponine der Seifenrinde stellen ein komplexes Gemisch dar. Bei den Hauptsubstanzen handelt es sich um bisdesmosidische Saponine, deren Aglykon Quillajasäure mit der 3-OH-Gruppe an ein verzweigtes Trisaccharid (über Glucuronsäure; Glu) und mit dem 28-Carboxyl esterartig an ein lineares Tetra- bzw. verzweigtes Pentasaccharid verknüpft ist. Die 3- bzw. 4-OH-Gruppe des Fucosylrestes ist über eine Fettsäurekette, bestehend aus 2 Molekülen (3S, 5S, 6S)-3,5-Dihydroxy-6-methyloctansäure (C-9-Säure), verknüpft, deren Kettenabschluss Arabinose darstellt. In Lösung findet an der Fucose ein Acyltransfer statt. Bei der Hauptkomponente (QS-21A; 94%) ist die Fettsäurekette über die 4-OH-Gruppe, bei der Nebenkomponeute (QS-21B; 6%) über die 3-OH-Gruppe der Fucose gebunden. Als Endzucker der Acylsaccharidkette liegt zu 65% Apiose bzw. zu 35% Xylose vor (Cleland et al. 1996). QS-21A (Kim et al. 2006) sowie QS-21B (Deng et al. 2008) können heute synthetisch hergestellt werden. Neben den in der Abbildung formelmäßig wiedergegebenen Quillajasaponinen QS-18 und QS-21 kommen weitere Saponine in der Seifenrinde vor. Zwischen 1998 und 2003 sind ca. 50 Saponine mit einer ähnlichen Struktur bekannt geworden (vgl. Nyberg et al. 2003 und darin zitierte Literatur). Häufig handelt es sich um regioisomere Verbindungen, bei denen eine Acylwanderung stattgefunden hat. Einzelne Saponine haben an C-3 bzw. C-4 der Fucose eine O-Acetylgruppe, was die Acylwanderung verunmöglicht, bei anderen konnte Phytolaccagensäure als Aglykon nachgewiesen werden, wiederum bei anderen wurde anstelle der C-9- eine C-5-Acylgruppe [(S)-2-Methylbuttersäure] bzw. eine Disaccharidkette an der 3-OH-Gruppe gefunden. Neben den Bisdesmosiden kommen auch Monodesmoside (ohne C-28-Substitution) vor

derung der Resorption führt (Pillion et al. 1996; Kensil et al. 1996). In neueren Arbeiten wurde die Stimulierung verschiedener Zytokine nachgewiesen (Villacres-Eriksson et al. 1997; Behboudi et al. 1999; Boyaka et al. 2001).

! Kernaussagen

Quillaja-Saponine haben neben ihrem technischen Einsatz als Suspensionsstabilisator eine Bedeutung als Adjuvantien von Impfstoffen sowie zur Förderung der Resorption von Peptiden und Aminoglykosidantibiotika.

Rosskastaniensamen

Herkunft. Rosskastaniensamen (*Hippocastani semen* DAB 2007) bestehen aus den getrockneten Samen von *Aesculus hippocastanum* L. (Familie: Sapindaceae [IIB18e], bisher Hippocastanaceae). Die Rosskastanie ist auf dem Balkan, im Kaukasus und in Vorderasien beheimatet. Die großen Blätter des bis 30 m hoch werdenden Baumes sind 5- bis 7-zählig gefiedert und die Teilblätter am Rande gezähnt. Die Blüten sind zygomorph und vereinigen sich zu aufrechten Rispen. Die Frucht ist eine mit Stacheln besetzte, grüne Kapsel Frucht, die sich bei der Reife mit 2 oder 3 Klappen öffnet. Sie enthält i. d. R. nur einen Samen mit

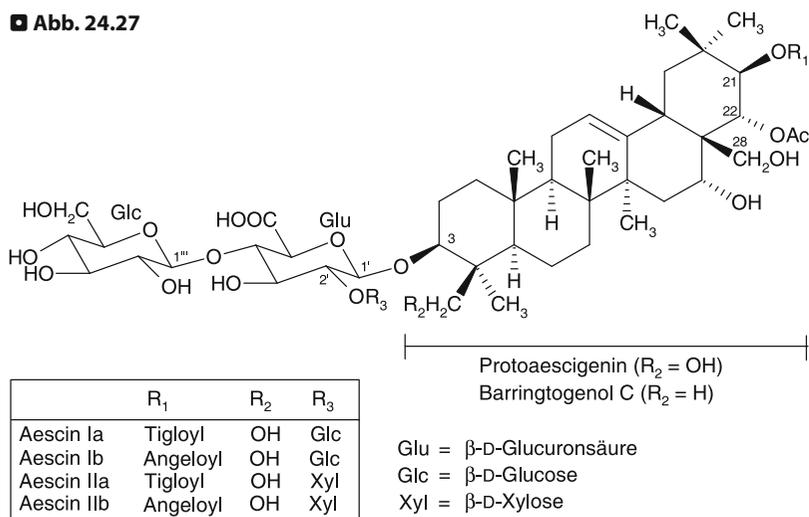
einer glänzend rotbraunen Samenschale und einer weißen, vom Nabel herrührenden Stelle. Eine Monographie *Hippocastani semen* für die PhEur ist in Bearbeitung.

Sensorische Eigenschaften. Rosskastaniensamen haben einen anfangs mehligem, dann kratzend und anhaltend bitteren Geschmack.

Inhaltsstoffe

- Triterpensaponine (3–6%; DAB = mindestens 3,0%, berechnet als getrocknetes Aescin) mit Protoaescigenin und Barringtogenol C als Aglykone (➔ Abb. 24.27);

■ Abb. 24.27



Rosskastaniensamen enthalten ein komplex zusammengesetztes Gemisch von Triterpensaponinen. Nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Yoshikawa (Yoshikawa et al. 1996b u. 1998; Übersicht von Yoshikawa u. Matsuda 2000) konnten aus den Rosskastaniensamen 9 Aescine (Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V, VI) und drei Isoaescine (Ia, Ib, V) isoliert und in der Struktur aufgeklärt werden. Die in der Formel wiedergegebenen Aescine Ia/b und IIa/b stellen die Hauptsubstanzen dar. Die Aglykone der Aescine sind Diester des Protoaescigenins und Barringtogenols C, die über die OH-Gruppe an C-3 mit einem verzweigten Trisaccharid aus Glucuronsäure und 2 Glucosen oder Glucose und Galactose bzw. Xylose verknüpft sind. Die OH-Gruppe an C-21 ist mit kurzkettenigen Fettsäuren (Tiglin-, Angelica-, Isobutter- oder 2-Methylbuttersäure), die OH-Gruppe an C-22 mit Essigsäure verestert (Ausnahme: Isoaescine, vgl. unten).

Nach einer früher durchgeführten Lösungsmittelfraktionierung wurde zwischen den drei Aescinfraktionen β-Aescin, α-Aescin und Kryptoaescin unterschieden. Mit β-Aescin wird ein leicht erhältliches, in Wasser schwer lösliches Mischkristallat bezeichnet. Nach Griffini et al. (1997) entsprechen die Aescine Ia/b und IIa/b den bei der LC-MS-Analyse erhaltenen Hauptprodukten von β-Aescin. Mit α- und Kryptoaescin werden gut wasserlösliche Substanzgemische bezeichnet, bei denen die Essigsäure durch Acylwanderung von C-22 an C-28 verschoben ist. Die genaue Zusammensetzung von α- und Kryptoaescin ist allerdings bisher nie mit modernen spektroskopischen Methoden abgeklärt worden. Möglicherweise sind sie mit den Isoaescinen identisch, bei denen es sich wahrscheinlich um Artefakte handelt, die durch Acylwanderung der Essigsäure (C-22→C-28) während des Isolierungsprozesses (in schwach saurer Lösung) entstehen (vgl. Übersicht von Yoshikawa u. Matsuda 2000)

- Flavonoide, v. a. Glykoside des Quercetins und Kämpferols (Hübner et al. 1999; Kapusta et al. 2007);
- Gerbstoffe und Cumarine (in der Samenschale), Vitamine B und C, Sterole, wenig ätherisches Öl; ferner
- Zucker, Stärke und andere Polysaccharide, fettes Öl, Purine, Proteine, Mineralstoffe.

Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität. DC-Nachweis von Aescin (DAB) [Fließmittel: die obere Phase einer Mischung von Essigsäure 99%–Wasser–1-Butanol (10:40:50); Referenzsubstanz: Aescin; Nachweis: UV 254 nm, Anisaldehydreagens]. Das Aescin ist im UV 254 nm als Fluoreszenz mindernde Zone und nach Besprühen mit Anisaldehydreagens im Tageslicht als blauviolett gefärbte Zone erkennbar.

Die DAB-Vorschrift hat keine Aussagekraft über die Zusammensetzung des Aescingemisches, da sich die Saponine nicht auftrennen lassen. Dazu eignet sich heute am besten die HPLC in Kombination mit der Massenspektrometrie (LC-MS). Die LC-MS ermöglicht ein Fingerprintchromatogramm der Haupt- und Nebensubstanzen von Aescin (Griffini et al. 1997).

Gehaltsbestimmung. Die Triterpensaponine werden nach Abtrennung der Saponine aus einer salzsäuren Lösung durch Ausschütteln mit 1-Propanol–Chloroform und Reaktion mit Eisen(III)-chlorid-Essigsäure photometrisch bei 540 nm bestimmt.

Wegen der komplexen Zusammensetzung von Aescin sind chromatographische Methoden zur Gehaltsbestimmung weniger geeignet. Für die Aescinbestimmung bei pharmakokinetischen Studien ist es gelungen, spezifische Antikörper gegenüber den Säuresubstituenten an C-21, C-22 und C-28 des Triterpentils herzustellen und daraus eine RIA-Methode (Radioimmunosorbent-Assay) zu entwickeln (vgl. Oschmann et al. 1996 und darin zitierte Literatur). Mit dieser Methode ist die Bestimmung von Aescin im Plasma im Bereich von 10–200 ng/ml möglich.

Verwendung. Rosskastaniensamenkerne oder Samenschrot ist Ausgangsmaterial zur Herstellung von Aescin (β -Aescin; DAC 2003) und zur Herstellung von Extrakten, z. B. des eingestellten Rosskastaniensamentrockenextrakts (*Hippocastani extractum siccum normatum* DAB 2003). Maximale Aescinausbeuten werden durch Extraktion mit Ethanol–Wasser- oder Methanol–Wasser-Gemischen (Ethanol- bzw. Methanolgehalt etwa 40–60%) erzielt.

Infobox

Chronische venöse Insuffizienz (CVI). Venenerkrankungen zählen zu den häufigsten Krankheitsbildern in der mitteleuropäischen Bevölkerung. Unter dem Begriff CVI werden unterschiedliche Störungen des venösen Abflusses zusammengefasst. Sie wird heute meist nach ihrer Erscheinungsform in drei Schweregrade eingeteilt, wobei Grad I charakterisiert wird durch tagsüber auftretende Knöchel- und Unterschenkelödeme, Schwere- und Spannungsgefühl oder Schmerzen in den Beinen sowie die Erweiterung subkutaner Venen (*Corona phlebectatica*). Dauerhafte Ödeme, zusätzliche Hyper- und Depigmentierung der Haut und/oder Induration (Verhärtung und Verdichtung) des Unterhautgewebes zeigen den Grad II der CVI an. Floride bzw. abgeheilte Geschwüre sind die Zeichen für den III. Schweregrad. Nichtoperative Therapieansätze sind Kompressionstherapie, physikalische und medikamentöse Therapie, u. a. mit Extrakten aus asiatischem Wassernabelkraut, Mäusedornwurzelstock, Rosskastaniensamen, Steinklee, Buchweizenkraut, rotem Weinlaub sowie mit isolierten Flavonoiden wie Diosmin, Hesperidin, Rutin und Rutinderivaten.

Aescin enthaltende Präparate bzw. Rosskastaniensamenextrakte werden in verschiedenen galenischen Formen als Monopräparate (Aescin) oder als Bestandteil von Kombinationspräparaten (Extrakte) für die Indikationsgruppe chronische venöse Insuffizienz (vgl. Infobox) angeboten; ferner zur äußerlichen Anwendung als Gel und Salbe.

Hinweise zur Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik.

Aescin, als Extrakt gegeben, wird zu etwa 10% aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Die Absorptionsquote der Reinsubstanz, die in röntgenamorpher Form vorliegt, ist wenig höher. Die Plasmahalbwertszeit ist kurz. Eine Besonderheit des Aescins besteht darin, dass die volle Wirkung einer Dosis erst nach 15–20 h erreicht wird. Aescin haftet lang am Gefäßendothel (Halbwertszeit der Wirkung zwischen 3 und 5 Tagen; Felix 1992). Humanpharmakokinetische Resultate, die auf dem RIA (vgl. unter Gehaltsbestimmung) beruhen, ergaben, dass nach p.o.-Verabreichung von Rosskastaniensamenextrakt entsprechend 50 mg Aescin nach 2 h maximale Serumspiegel von 9–10 ng/ml erhalten wurden, was einer Bioverfügbarkeit um 5% entspricht. Die terminale Halbwertszeit lag bei ca. 20 h, diejenige in der α -Phase bei 8 h. Zwischen Retard-

formulierungen (z. B. Retard-Filtablette, Pellet) und schnell freisetzenden Formulierungen (Lösung) waren nur minimale Unterschiede (im maximalen Serumspiegel, Streuung der Serumspiegelwerte) feststellbar. Daher besteht keine Veranlassung, für eine Therapie mit Rosskastanienextrakt den Einsatz eines Retardpräparates zu fordern, wie es in der Monographie der Kommission E erfolgt ist (Dittgen et al. 1996; Oschmann et al. 1996; Bässler et al. 2003). Zur Pharmakokinetik und Bioäquivalenz von Rosskastanienzubereitungen vgl. auch Übersicht von Loew u. Schrödter 1999.

Wirkungen. Aescin wirkt in verschiedenen experimentellen Modellen (z. B. Rattenpfotenödem) antiexsudativ und gefäßabdichtend. Durch Senkung der Gefäßpermeabilität wird die Filtration kleinmolekularer Proteine, Elektrolyte und Wasser in das Interstitium verhindert (Kommission E). Rosskastaniensamenextrakte besitzen ödemprotektive, venentonisierende, entzündungshemmende und antioxidative Wirkungen (vgl. Übersicht von Bombardelli et al. 1996). Aescin hemmt in vitro ähnlich wie *Hedera-helix*- und *Ruscus-aculeatus*-Saponine (▶ S. 888 und 910) lysosomale Enzyme. Dadurch wird die Gefäßwand wieder abgedichtet und der Übertritt von Flüssigkeit in das Gewebe verhindert. Aescin hemmt allerdings nur die Hyaluronidase, während die Aktivität der Elastase nicht beeinflusst wird (Facino et al. 1995).

Anwendungsgebiete. Fertigarzneimittel auf Extrakt- und Aescinbasis (Tagesdosis 100 mg Aescin) werden zur Behandlung von Beschwerden bei Erkrankungen der Beinvenen (CVI), z. B. Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe, Juckreiz und Bein-schwellungen verwendet (Kommission E; ESCOP). Es liegen dazu verschiedene randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien vor (vgl. systematischer Review von Pittler u. Ernst 1999, 2004), die die kurzfristige klinische Wirksamkeit belegen.

Gemäß den Empfehlungen der Kommission E sollten bei einer Therapie mit Rosskastanienpräparaten weitere vom Arzt verordnete nichtinvasive Maßnahmen wie z. B. Wickel an den Beinen, Stützstrümpfe oder kalte Wassergüsse unbedingt eingehalten werden. Eine neuere Studie ergab, dass die Einnahme von Rosskastaniensamenextrakt bei CVI genauso gut gegen Ödeme wirkt wie eine Behandlung mit Kompressionsstrümpfen, mit einer zudem besseren Compliance (Diehm et al. 1996).

Topische Zubereitungen werden bei traumatischen Schwellungen (z. B. Sportverletzungen) sowie bei Veneninsuffizienz eingesetzt.

! Kernaussagen

Roskastaniensamen enthalten als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe Triterpensaponine (Aescin). Aescin hat antiexsudative und gefäßabdichtende, Rosskastaniensamenextrakte besitzen ödemprotektive, venentonisierende und entzündungshemmende Wirkungen. Hauptanwendungsgebiet ist die CVI.

Nebenwirkungen. Aescin weist als Saponin schleimhautreizende Eigenschaften auf. Daher können nach Einnahme Aescin enthaltender Präparate Magenbeschwerden auftreten.

Ginsengwurzel

Herkunft. Ginsengwurzel (*Ginseng radix* PhEur 6) besteht aus den getrockneten (weißer Ginseng) oder den mit Dampf behandelten und getrockneten (roter Ginseng) Wurzeln von *Panax ginseng* C. A. MEYER (Familie: Araliaceae [IIB26b]). *P. ginseng* ist eine mehrjährige Staudenpflanze, die in den Bergwäldern der Mandschurei und Nordkoreas wild vorkommt. Die in Europa angebotene Handelsware kommt ausschließlich aus Kulturen; Hauptproduzent ist Südkorea, daneben kommt heute immer mehr Droge auch aus China.

Stammpflanze und Ginsengkulturen. *Panax-ginseng*-Pflanzen werden etwa 60 cm hoch, der Stängel trägt 3–4 Verzweigungen, die jeweils 4–5 Blätter besitzen, die wie Kastanienblätter angeordnet sind. Die grünlich-gelben Blüten bilden eine Dolde; der Fruchtknoten ist unterständig und entwickelt sich zu einer roten, etwa erbsengroßen Beere, die 2 Samen enthält. Von der Aussaat der Samen bis zur Ernte der Wurzel liegt ein Zeitraum von 4–6 Jahren. Die Pflanzen gedeihen ihrem natürlichen Vorkommen entsprechend nur im Halbschatten und müssen deshalb künstlich beschattet werden. Die Wurzeln sind bei der Ernte 8 bis maximal 20 cm lang und etwa 2 cm dick; sie weisen Verzweigungen auf. Zur Gewinnung der Ganzdroge werden die dünneren Enden von Haupt- und Nebenwurzeln abgeschnitten. Die abgeschnittenen Teile bilden als „slender tails“ ein eigenes Handelsprodukt.

■ **Tabelle 24.7**

Verteilung der Ginsenoside in *Panax ginseng* C.A. MEYER (Daten aus Soldati u. Sticher 1980)

	% Gehalt								
	Rg ₁	Re	Rf	Rg ₂	Rb ₁	Rc	Rb ₂	Rd	Gesamt
Blätter	1,078	1,524	–	–	0,184	0,736	0,553	1,113	5,188
Blattstiele	0,327	0,141	–	–	–	0,190	–	0,107	0,765
Stängel	0,292	0,070	–	–	–	–	0,397	–	0,759
Hauptwurzel	0,379	0,153	0,092	0,023	0,342	0,190	0,131	0,038	1,348
Seitenwurzeln	0,406	0,668	0,203	0,090	0,850	0,738	0,434	0,143	3,532
Wurzelhaare	0,376	1,512	0,150	0,249	1,351	1,349	0,780	0,381	6,148

Sensorische Eigenschaften. Die Droge hat einen schwachen, eigenartigen Geruch und schmeckt schwach würzig, anfangs leicht bitter, dann süßlich und etwas schleimig.

Handelssorten. Abhängig von der Art der Drogenverarbeitung nach der Ernte unterscheidet man weißen und roten Ginseng.

- **Weißer Ginseng:** Die frisch geernteten Wurzeln werden gewaschen, die Nebenwurzeln entfernt. Nach dem Abschaben und einem Bleichprozess mit SO₂ erfolgt Trocknen an der Sonne oder auch künstlich bei 100–200 °C. Bei dieser Prozedur gehen die äußeren dunkelgefärbten Schichten des Korkgewebes verloren. Eine Wurzel wiegt durchschnittlich 8–10 g.
- **Roter Ginseng:** Bei dieser Zubereitungsart handelt es sich im Grund um eine uralte, empirisch gefundene Konservierungsmethode. Die geernteten Wurzeln werden noch frisch mit Wasserdampf von 120–130 °C 2–3 h lang behandelt und danach getrocknet. Sie erhalten dadurch ein glasiges und rötliches Aussehen. Die Farbentwicklung lässt sich als Maillard-Reaktion deuten.

Durch einen besonders hohen Ginsenosidgehalt zeichnen sich die Seitenwurzeln und die Wurzelhaare, die sog. „sleender tails“ aus (▶ *Tabelle 24.7*). Sie enthalten im Vergleich mit der Hauptwurzel höhere Anteile an Rindenparenchym, in denen die Ginsenoside lokalisiert sind. Eigenartigerweise werden die Seitenwurzeln in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) von der Hauptwurzel entfernt; offensichtlich aber nicht aus rationalen Gründen, sondern vermutlich deshalb, um im Sinne der Signaturenlehre die menschenähnliche Gestalt der Hauptwurzel besser zur Geltung zu bringen. Zur Herstellung von Ginsengextrakten andererseits sind die Seitenwurzeln mit ihren hohen Ginsenosidgehalten natürlich verwertbar.

Neben den Wurzeln von *P. ginseng* (Koreanischer Ginseng) werden auch Wurzeln anderer *Panax*-Arten medizinisch verwendet. Die Hauptbedeutung kommt dabei *P. quinquefolium* L. (Amerikanischer Ginseng; USA, Kanada und von dort auch Export nach Ostasien), *P. notoginseng* (BURK.) F. H. CHEN (Sanchi Ginseng; China; Notoginseng radix PhEur 6) und *P. japonicus* C. A. MEYER (Chikusetsuninjin; Japan) zu.

Inhaltsstoffe

- Triterpensaponine (Ginsenoside) [2–3%; PhEur = mindestens 0,4% einer Mischung von Ginsenosid Rg₁ und Ginsenosid Rb₁], deren Aglykone vorwiegend zum tetrazyklischen Dammarantyp (▶ *Abb. 24.28 und 24.29*), teilweise zum pentazyklischen Oleanolsäuretyp (z. B. Ro; Formel von Oleanolsäure ▶ *Abb. 24.18*) gehören;
- Polysaccharide, hauptsächlich die Panaxane A–U (= Peptidoglykane) und die Ginsenane PA, PB, S-IA und S-IIA. Die Struktur der Polysaccharide ist erst teilweise bekannt. Panaxan A weist eine Hauptkette aus α-1→6-verknüpften D-Glucoseeinheiten auf, während Ginsenan A aus einer Hauptkette mit β-1→3-verknüpften D-Galactoseresten besteht;
- Polyacetylene mit Panaxytriol, Panaxynol und Panaxydol als Hauptsubstanzen (▶ *Abb. 24.30*);
- ätherisches Öl mit den Sesquiterpenkohlenwasserstoffen Eremophilen und β-Elementen, die zum eigentümlichen Geruch der Droge beitragen; ferner
- phenolische Substanzen, Triglyceride, Fettsäuren, Zucker, Stärke, Pektine, Aminosäuren, Peptide, Proteine, Mineralstoffe.

Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität und Reinheit. DC-Nachweis der Ginsenoside Rg₁/Rg₂, Rf, Re, Rd, Rc, Rb₁/Rb₂ (PhEur)

■ **Abb. 24.28**

Glykoside

Sekundäre Aglykone

Rb₁, Rb₂,
Rb₃, Rc, Rd

Säurehydrolyse

Panaxadiol

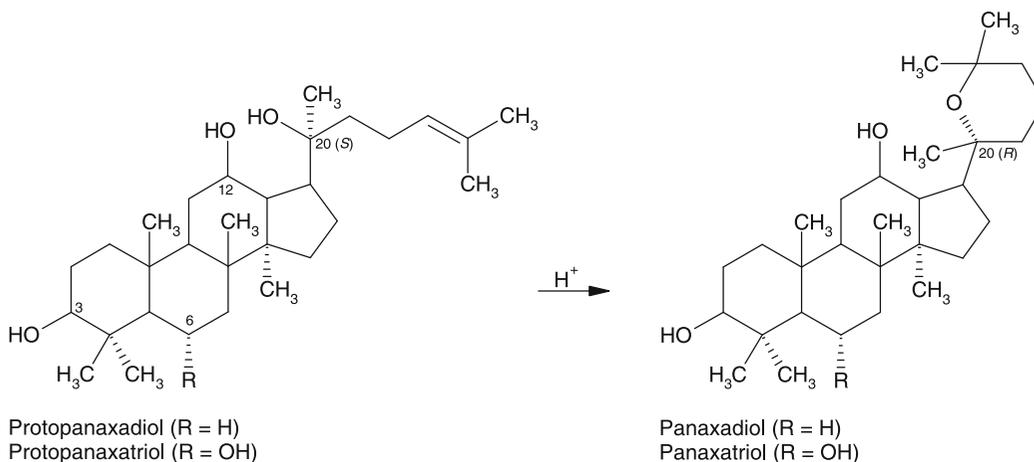
Re, Rf, Glc-Rf,
Rg₁, Rg₂

Säurehydrolyse

Panaxatriol

↓
genuine
Aglykone

↓
Artefakte



Die Saponine der Ginsengwurzel basieren, ihrem chemischen Aufbau nach, auf dem Dammarenol, einem tetrazyklischen Triterpen (➤ *auch* ➤ *Abb. 24.1*). Die Benennung der Saponine – als Ginsenoside Ra, Rb, bis Rh – nimmt Bezug auf deren Rf-Folge auf Dünnschichtchromatogrammen, wobei die Polarität vom Index a zum Index h abnimmt, was sich bereits an der Zahl der Zucker ablesen lässt, die mit dem Triterpen verbunden sind. Die intermediär nach Abspaltung der Zucker aus den Ginsenosiden frei werdenden genuine Aglykone Protopanaxadiol (PPD) und Protopanaxatriol (PPT) zyklisieren spontan durch Addition der sekundären 20-OH-Gruppe an die 23,24-Doppelbindung zu den Pyranderivaten Panaxadiol und Panaxatriol. Dabei erfolgt eine Konfigurationsumkehr von der 20(S)- zur 20(R)-Verbindung. Panaxadiol und Panaxatriol sind folglich sekundäre Aglykone und als Artefakte aufzufassen

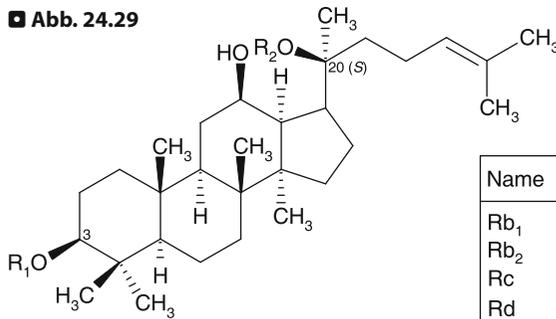
[Fließmittel: Ethylacetat–Wasser–1-Butanol (25:50:100); Referenzsubstanzen: Aescin, Arbutin; Nachweis: Anisaldehydreagens]. Die Ginsenoside erscheinen nach dem Besprühen mit Anisaldehydreagens im Tageslicht als violette Zonen. Die PhEur lässt auf eine eventuelle Substitution von *P. ginseng* durch *P. quinquefolium* (Fehlen von Ginsenosid Rf) prüfen (HPLC).

Gehaltsbestimmung. Die Gehaltsbestimmung (PhEur) erfolgt mit Hilfe der HPLC unter Verwendung von octa-

decylsilyliertem Kieselgel (5 µm) als Säulenmaterial, einem Acetonitril–Wasser- (mit Phosphorsäure auf pH 2 eingestellten) Gradienten als Fließmittel und der Ginsenoside Rg₁, Re, Rf und Rb₁ als Referenzsubstanzen.

Anmerkung. Art und Mengenverhältnis der Ginsenoside erlauben Rückschlüsse auf eine Verarbeitung minderwertiger oder verfälschter Ginsengdroge in Extrakten und Fertigarzneimitteln. Die Ginsenosidspektren von rotem und weißem Ginseng, aber auch diejenigen von Wurzeln

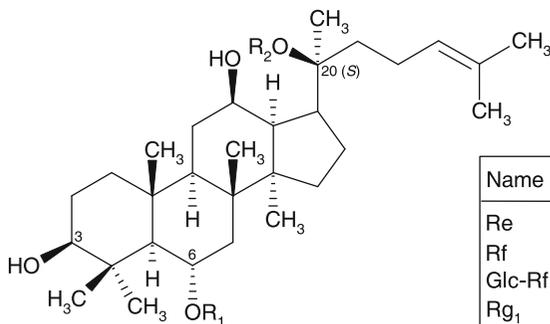
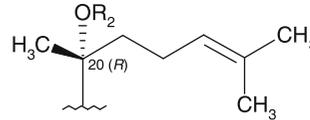
■ Abb. 24.29



Protopanaxadiolderivate PPD

Name	R ₁	R ₂
Rb ₁	-Glc ² -Glc	-Glc ⁶ -Glc
Rb ₂	-Glc ² -Glc	-Glc ⁶ -Ara(p)
Rc	-Glc ² -Glc	-Glc ⁶ -Ara(f)
Rd	-Glc ² -Glc	-Glc
mRb ₁	-Glc ² -Glc ⁶ -Ma	-Glc ⁶ -Glc
mRb ₂	-Glc ² -Glc ⁶ -Ma	-Glc ⁶ -Ara(p)
mRc	-Glc ² -Glc ⁶ -Ma	-Glc ⁶ -Ara(f)

Weitere Diole: Ra₁, Ra₂, Ra₃, Rb₃, Rg₃,
Rh₂, Rs₁, Rs₂, Q-R₁, NG-R₄, mRd

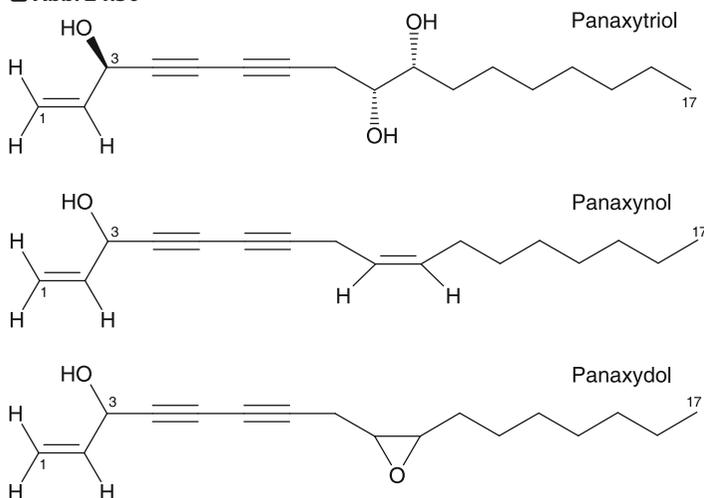


Protopanaxatriolderivate PPT

Name	R ₁	R ₂
Re	-Glc ² -Rha	-Glc
Rf	-Glc ² -Glc	-H
Glc-Rf	-Glc ² -Glc	-Glc
Rg ₁	-Glc	-Glc
Rg ₂	-Glc ² -Rha	-H
Rh ₁	-Glc	-H
NG-R ₁	-Glc ² -Xyl	-Glc

Beispiele von PPD und PPT-Ginsenosiden. Aus der Ginsengwurzel (weißer und roter Ginseng) konnten bisher 50 Ginsenoside isoliert werden. Sie gehören mehrheitlich zu den neutralen bisdesmosidischen Saponinen (z. B. die im weißen Ginseng mengenmäßig vorherrschenden Ginsenoside Rb₁, Rc, Re, Rg₁), einige hingegen zu den monodesmosidischen Vertretern (z. B. Rf, Rg₂); die Zuckerketten liegen jeweils unverzweigt vor. Bei den vom PPD sich ableitenden Ginsenosiden sind die Zucker sowohl mit der 3-OH-Gruppe als auch mit der 20-OH-Gruppe verknüpft. Ungewöhnlich ist die Stellung der Glykosidbindung bei den PPT-Glykosiden, indem die 3-OH-Gruppe frei bleibt und die Zucker außer am C-20 auch am C-6 gebunden sind. Mit einigen Ausnahmen [Rg₃, Rg₂, Rh₁, Rs₃ = 20(S + R)] sind alle Ginsenoside der Wurzeln von *P. ginseng* Derivate von 20(S)-PPD und 20(S)-PPT. 20(R)-Verbindungen stellen in der Regel Artefakte dar, die beim Herstellungsprozess entstehen. Sie sind daher charakteristische Ginsenoside von rotem Ginseng. Malonylginsenoside (z.B. mRb₁, mRb₂, etc.) kommen nur im weißen Ginseng vor. Die Malonylgruppe wird beim Erhitzen mit Wasserdampf abgespalten (vgl. Sticher 1998 und darin zitierte Literatur). Aus Wurzeln, Blättern, Stielen, Blüten und Früchten der ca. 14 bekannten *Ginseng*-Arten sind bisher über 150 Ginsenoside isoliert worden (vgl. Übersicht von Christensen 2009)

■ Abb. 24.30



Als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe der Ginsengwurzel gelten in erster Linie die Ginsenoside. Es konnte aber gezeigt werden, dass auch andere Inhaltsstoffe (Polyacetylene und Polysaccharide) zur Gesamtwirkung beitragen. Bei den lipophilen Polyacetylenen sind das insbesondere Panaxytriol, Panaxynol und Panaxydol. Sie gehören zur Gruppe der C₁₇-Acetylderivate mit einer oder mehreren sekundären Alkoholgruppen im Molekül. Sie sind offensichtlich eng mit entsprechenden Acetylderivaten bestimmter Apiaceen verwandt, wie überhaupt die zwischen Araliaceen und Apiaceen bestehende taxonomische Verwandtschaft sich auch in deren stofflichen Zusammensetzung widerspiegelt (vgl. Frohne u. Jensen 1998)

anderer *Panax*-Arten oder von Ginsengblättern sind unterschiedlich. Zur Abklärung solcher Unterschiede eignet sich heute am besten die HPLC. Es existieren verschiedene HPLC- bzw. HPLC-MS-Methoden, mit denen bis über 20 Ginsenoside in einem Run getrennt werden können. Sie erlauben sowohl qualitativ (z. B. Vorliegen von weißem oder rotem Ginseng) als auch quantitativ (Einzelbestimmung der wichtigsten Ginsenoside) detaillierte Aussagen über die Qualität der Ginsengwurzel und daraus hergestellter Produkte (vgl. Übersichten von Sticher 1998; Christensen 2009).

Verarbeitung, Arzneiformen. In den Ursprungsländern wurde traditionell die zerkleinerte Droge des roten Ginseng als solche oder in Form der Teezubereitung verwendet. Heute findet man in den „Ginseng-Shops“ in Korea, China oder Japan sämtliche nur denkbaren Präparate in den Bereichen von Kosmetik, Lebensmitteln und Pharmazutika.

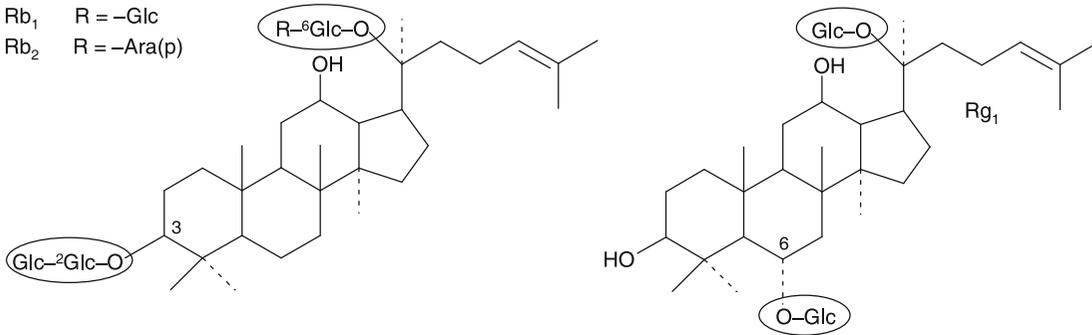
In Europa werden mehrheitlich Präparate angeboten, für die weißer Ginseng als Ausgangsmaterial dient. Fein pulverisierte Droge wird entweder direkt zu Kapseln

oder Dragees verarbeitet oder weit häufiger zu Flüssig-, Spissum- bzw. Trockenextrakten, die in den verschiedensten Formen von Fertigarzneimitteln auf den Markt gelangen. Die meisten Fertigarzneimittel enthalten Trocken- (in Bearbeitung für PhEur) oder Sprühextrakt. Spissum- und Fluidextrakte eignen sich zur Herstellung von Ginsengwein und anderen Alkohol enthaltenden Tonika.

Metabolismus und Pharmakokinetik. Viele der älteren Untersuchungen über die Pharmakokinetik und den Metabolismus der Ginsenoside sind unkritisch und mit unrealistisch hohen Dosierungen durchgeführt worden. Aus diesem Grund werden in den ► *Abbildungen 24.31–24.33* nur einige in neuerer Zeit erhaltene Resultate (Tier und Mensch) zusammengefasst (vgl. Übersicht von Sticher 1998 und darin zitierte Literatur; Bae et al. 2000, 2002; Tawab et al. 2003). Die im Plasma und im Urin identifizierten Substanzen entstehen im Gastrointestinaltrakt entweder durch Darmbakterien oder -enzyme bzw. durch den Magensaft. Die wesentliche Erkenntnis dabei ist, dass PPD- und PPT-Ginsenoside verschieden metabolisiert und nach p.o.-Verabreichung in erster Linie in Form von

■ **Abb. 24.31**

Rb₁ R = –Glc
Rb₂ R = –Ara(p)



Halbwertszeit von Protopanaxadioltyp- und Protopanaxatrioltyp-Ginsenosiden im Serum

Ginsenosid	Versuchstier (intravenöse Applikation)		
	Ratte	Kaninchen	Minischweinchen
Rb ₁	14,5 h		16 h
Rb ₂		8 h	
Rg ₁	6,3 min	69,5 min	27 min

Rb₁ = hoher
Plasmaprotein-
bindungsgrad

Pharmakokinetische Studien mit Diol- und Triol-Typ-Ginsenosiden. Die Halbwertszeit der PPD- und der PPT-Typ-Ginsenoside ist unterschiedlich. Rg₁ (Trioltyp) hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 27 min nach i.v.-Applikation an Minischweinchen (Einkompartimentmodell). Im Gegensatz dazu zeigt Rb₁ einen biphasischen Verlauf der Blutspiegelkurve mit einer Halbwertszeit in der β -Phase von 16 h (Zweikompartimentmodell). Diese Resultate korrelieren mit den pharmakokinetischen Daten bei Ratten und Kaninchen. Die lange Verweildauer von Rb₁ im Serum wird einem hohen Plasmaproteinbindungsgrad zugeschrieben (vgl. Sticher 1998 und darin zitierte Literatur)

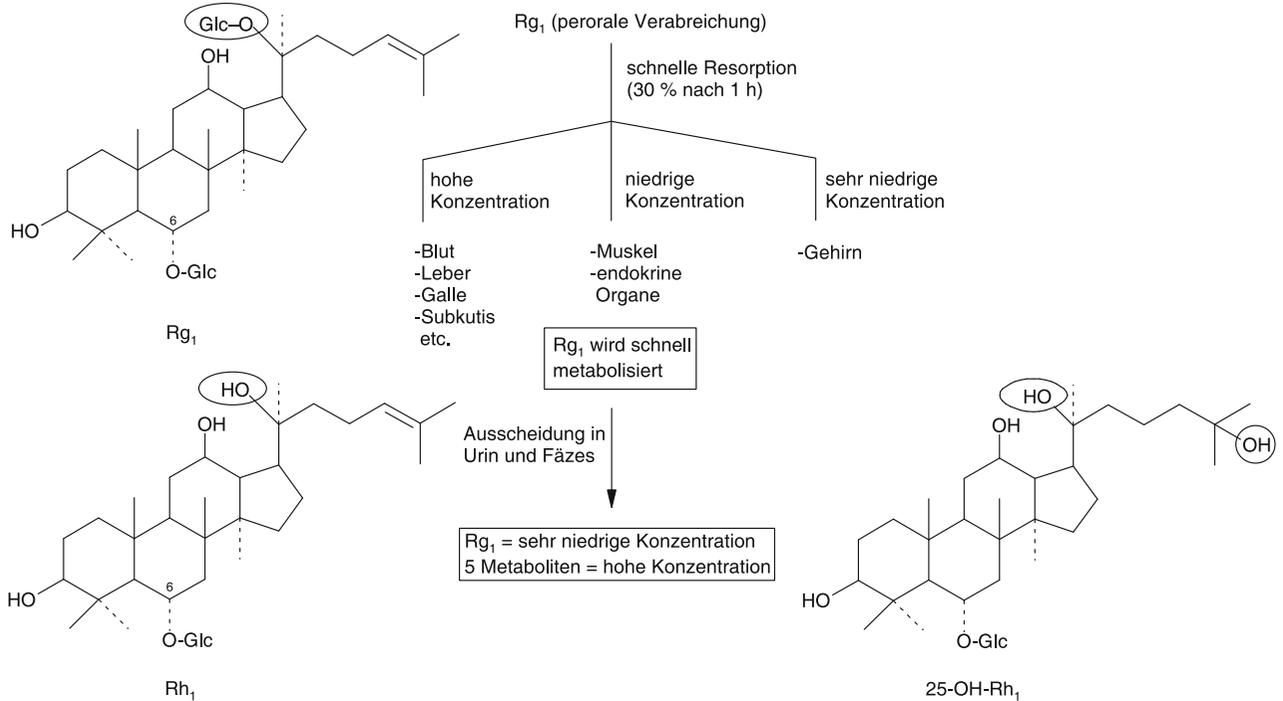
Metaboliten absorbiert und ausgeschieden werden. Es ist erwähnenswert, dass sowohl bei den PPD als auch den PPT-Ginsenoside hauptsächlich monoglucosidierte Abbauprodukte (Substanz K, Ginsenosid Rh₁, Ginsenosid F₁) zur Resorption gelangen und nicht die entsprechenden Aglykone. Sie können daher innerhalb der Ginsenoside als die eigentlichen Wirkstoffe angesehen werden (vgl. Abb. 24.33). Nach Hasegawa et al. (2000) werden die resorbierten Substanzen in der Leber mit Fettsäuren verestert (ähnlich dem Cholesterollowerstand).

Wirkungen und Toxizität. Die Ginsenoside zeigen nur sehr schwach ausgeprägte Hämolysewirkung. Ihre Toxizität ist sehr gering: Nach p.o.-Zufuhr ist tierexperimentell eine LD₅₀ nicht messbar (>5 g/kg KG, Maus); intraperitoneal liegt die LD₅₀ (Maus) zwischen 305 mg/kg KG im Falle des Ginsenosids Rb₂ und 1340 mg/kg KG im Falle des Ginsenosids Rf. Die Ginsenoside gehören zu den wenigen Naturstoffen, die tierexperimentell (Maus, Beagle-

Hunde) auf chronische Toxizität geprüft worden sind: Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für pathologische Veränderungen.

Die Hauptwirkungen von Ginsengextrakten und Ginsengpräparaten sind in der Tabelle 24.8 zusammengefasst. Aus den schon längere Zeit zurückliegenden Untersuchungen, von denen allerdings recht häufig eine Relevanz für die medizinische Anwendung fehlt oder mangelhaft ist (z. B. durch unrealistisch hohe Dosierung, i.v. oder i.p. anstelle der p.o.-Applikation, Tierexperimente ohne Bezug zum therapeutischen Wert am Menschen), geht hervor, dass hauptsächlich die Ginsenoside Rb₁ und Rg₁ an der Wirkung beteiligt sind. Rg₁ stimuliert das ZNS, steigert die Protein-, DNA- und RNA-Synthese, während Rb₁ beruhigende Wirkung auf das ZNS ausübt und zerebrale Funktionen des kognitiven Bereichs (Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit, Gedächtnis) aktiviert. Unter weiter beschriebenen Ginsengwirkungen sind u. a. die Hemmung von Thrombozytenaggregation und Lipid-

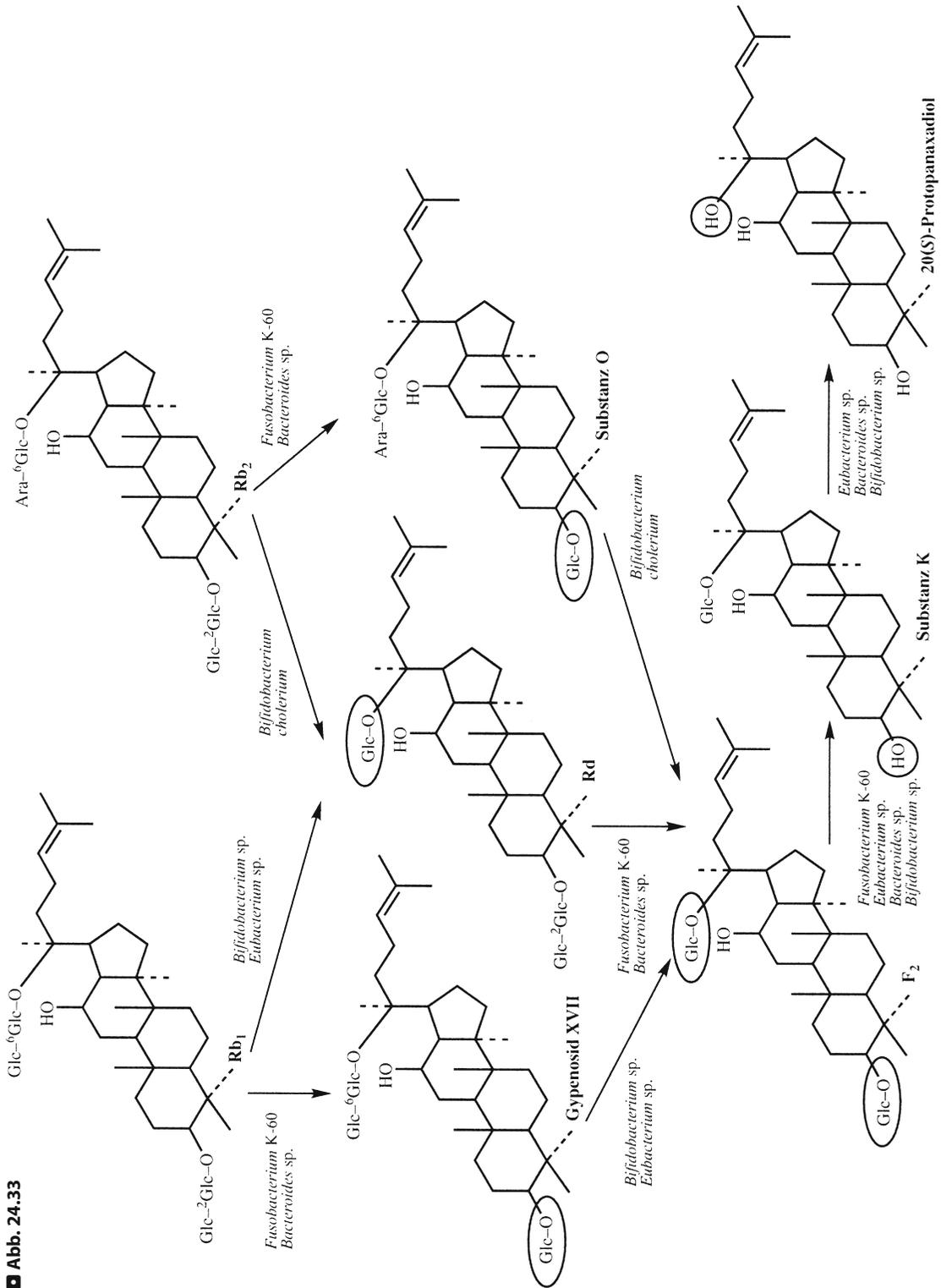
■ Abb. 24.32



Metabolismus von Ginsenosid Rg₁. Ginsenosid Rg₁ wird nach p.o.-Verabreichung an Mäuse schnell resorbiert. Die Konzentration von Rg₁ und seinen Metaboliten ist hoch im Blut, in Leber, Galle, Unterhaut und Bindehaut, im Epithel von Mund- und Nasenhöhle sowie in der Speiseröhre, während sie im Muskelgewebe und in endokrinen Organen bzw. im Gehirn tief bzw. sehr tief ist. Rg₁ wird schnell metabolisiert und nur in geringen Mengen unverändert ausgeschieden. Der Hauptanteil wird via Urin und Fäzes in Form von 5 Metaboliten (Rh₁, 25-OH-Rh₁ und andere) ausgeschieden (vgl. Sticher 1998 und darin zitierte Literatur). Nach neuen Untersuchungen beim Menschen (p.o.-Verabreichung eines Extrakts) wird das Ginsenosid Rg₁ ebenfalls vorwiegend in Rh₁ und 25-OH-Rh₁ umgewandelt. Daneben gelangt ein Teil von Rg₁ unverändert in den Dickdarm, wo es zu Ginsenosid F₁ (Glucoseresat an OH-C-20 anstelle von OH-C-6) hydrolysiert wird. Die Ginsenoside Rh₁ und F₁ entstehen auch nach p.o.-Verabreichung von Ginsenosid Re, hier allerdings über die Zwischenstufen von Rg₂ und Rg₁ (Tawab et al. 2003)

Metabolismus der Ginsenoside Rb₁ und Rb₂ durch die menschliche Intestinalflora. Das Abbauschema kann für Ginsenoside vom Diol-Typ als Modellbeispiel gelten, wobei in Betracht gezogen werden muss, dass der Metabolismus je nach der Zusammensetzung der menschlichen Intestinalflora abweichend verlaufen kann. ▶

Anaerobe Inkubation der Ginsenoside Rb₁, Rb₂ und Rc (Struktur nicht abgebildet) mit menschlicher Darmflora ergibt als Hauptmetaboliten die Substanz K, daneben 20(S)-Protopanaxadiol. *Eubacterium*- und *Bifidobacterium*-Spezies können Gentiobiose (Glc-⁶Glc-) besser als Sophorose (Glc-²Glc-) spalten. Der Metabolismus von Ginsenosid Rb₁ führt daher über Ginsenosid Rd zu Substanz K. Andererseits können *Fusobacterium*-K-60- und *Bacteroides*-Spezies Sophorose leichter spalten als Gentiobiose. Der Metabolismus führt daher via Gypenosid XVIII. Ähnliche Verhältnisse finden sich beim Metabolismus von Ginsenosid Rb₂. *Eubacterium*- und *Bifidobacterium*-Spezies metabolisieren Ginsenosid Rb₂ via Ginsenosid Rd, *Fusobacterium*-K-60- und *Bacteroides*-Spezies via Substanz O zu Substanz K (Bae et al. 2000, 2002). Das Ginsenosid Rb₁ konnte im Plasma und im Urin auch unverändert nachgewiesen werden (Tawab et al. 2003). Der Metabolismus der Ginsenoside Rg₁ und Rg₃ durch die menschliche Intestinalflora ist bei Lee et al. 2006 beschrieben



■ Tabelle 24.8

In der Literatur beschriebene Hauptwirkungen von Ginseng und Beispiele nachgewiesener Aktivitäten einzelner Inhaltsstoffe

Hauptwirkungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung als allgemeines Tonikum • Wirkung auf Immun- und Kreislaufsystem • Wirkung auf Fettstoffwechsel • Blutzuckersenkende Wirkung • Wirkung auf Hypophyse und Nebennierenrinde • Tumorhemmende Wirkung 	
Aktivitäten	Verantwortliche Inhaltsstoffe
Hemmung der Thrombozytenaggregation	Ro, Rg ₁ , Rg ₂ , Polyacetylene
Antioxidative Wirkung	Rg ₁ , Rb ₁ , Rc
Neuroprotektive Wirkung	Saponingemisch, Rb ₁ (Substanz K), Rg ₁ , Rg ₃ und weitere Ginsenoside
Zytotoxische Wirkung	Polyacetylene, Polysaccharide, Rg ₃ , Rh ₂ , Substanz K und andere Ginsenoside und Ginsenosidmetaboliten
Immunmodulierende Effekte	Rg ₁ , Rb ₂ , Polysaccharide
Zytoprotektive Wirkung	Polysaccharide
Blutzuckersenkende Wirkung	Peptidoglykane, verschiedene Ginsenoside
Hemmung von Ionenkanälen	Rf, Re, Rg ₂ , Rg ₃ , Rh ₂ , Substanz K

peroxidation, antioxidative Wirkung, Radikalfängereigenschaften, Neuroprotektion und Vasorelaxation besonders erwähnenswert. Diese Aktivitäten werden in der englischen Sprache unter der Bezeichnung „anti-aging activity“ zusammengefasst. Damit werden Wirkungen beschrieben, die sich insbesondere in der späteren Lebensphase positiv auf die Gesundheit auswirken können. In Kombination mit der Hemmwirkung auf die Proliferation von Krebszellen und den Effekten auf das Immunsystem kann die Verwendung von Ginseng in Ostasien zur Erlangung eines langen Lebens in Gesundheit eine gewisse Plausibilität beanspruchen (vgl. Übersicht von Sticher 1998 und darin zitierte Literatur).

In neueren Untersuchungen sind vermehrt einzelne Inhaltsstoffe von Ginseng (Ginsenoside, Polyacetylene, Polysaccharide) auf ihre Wirkungen untersucht worden. Polyacetylene zeigten in vitro zytotoxische, entzündungshemmende und blutplättchenaggregationshemmende Wirkungen, während für Polysaccharide vorwiegend immunmodulierende (gesteigerte Aktivität natürlicher Killerzellen, eine vermehrte Interferon- und Komplementproduktion, eine Zunahme der Phagozytoseaktivität des retikuloendothelialen Systems sowie eine Hemmung der

alkalischen Phosphatase), zytoprotektive und zytotoxische Wirkungen nachgewiesen werden konnten. In den letzten Jahren wurden vermehrt einzelne Ginsenoside und Polyacetylene in verschiedensten In-vitro-Assays (z. B. Rezeptorbindungsstudien, Zelllinien-Assays, DNA-Mikroarray) auf mögliche Wirkungsmechanismen untersucht, von denen insbesondere Testsysteme zum Nachweis tumorhemmender und neuroprotektiver Wirkungen an vorderster Stelle stehen. Bei der zytotoxischen, tumorhemmenden Wirkung stehen die Hemmung verschiedener Signaltransduktionswege, die Induktion der Apoptose und die antiangiogene Wirkung im Vordergrund (s. dazu auch Infobox „Tumorhemmendes Potential von Pflanzenstoffen“, s.u.), bei der Neuroprotektion die Hemmung von Ionenkanälen. Seit Beginn dieses Jahrhunderts sind in der Literatur über 2500 Publikationen über Ginsenoside erschienen, darunter ~70 zur Beeinflussung von Signaltransduktionswegen und ~40 von Ionenkanälen (vgl. dazu Übersichten von Helms 2004; Radad et al. 2006; Nah et al. 2007; Yue et al. 2007; Xiang et al. 2008; Christensen 2009). Eine Zusammenstellung der in experimentellen Arbeiten verwendeten In-vitro- und In-vivo-Modelle sowie der nachgewiesenen Wirkungen und Wirkungsmechanismen einzelner

Ginsenoside befindet sich bei Xiang et al. (2008). In Ostasien (China, Korea, Japan) scheint die tumorhemmende Wirkung, insbesondere von Ginsenosid Rg₃ und der Metaboliten Rh₂ und Substanz K, eine bevorzugte Stellung einzunehmen.

Anwendungsgebiete. Als Tonikum zur Stärkung und Kräftigung bei Müdigkeits- und Schwächegefühl, nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sowie in der Rekonvaleszenz (Kommission E, ESCOP).

Die Anwendung als Tonikum bei Erschöpfungsständen basiert weitgehend auf dem stimulierenden Effekt einzelner Ginsenoside, der sich in der Verbesserung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit äußert, während die Beschleunigung von Genesungsvorgängen wahrscheinlich der immunmodulierenden Wirkung von Ginsenosiden und Polysacchariden im Sinne einer Erhöhung der Abwehrkräfte des menschlichen Körpers zugeschrieben werden muss. Viele der experimentell nachgewiesenen Effekte von Ginseng können nur bei der Anwendung eines Gesamtextraktes erhalten werden. Des-

halb sind bei uns bisher keine Einzelsubstanzen als Monopräparate im Handel. Alle in Europa kommerziell erhältlichen Fertigarzneimittel sind Extraktpräparate. In Ostasien (China, Taiwan) sind neben Extraktpräparaten seit einiger Zeit auch Monopräparate von Ginsenosid Rg₃ und seinem Metaboliten Rh₂ in Form von Kapseln als Zytostatika im Handel. Rg₃ soll die Tumorangio-genese unterdrücken und die Adhäsion, Invasion und Metastase von Tumorzellen verhindern, während Rh₂ als Adjuvans die Wirkung von Chemotherapeutika bis 60% verstärken soll (vgl. Übersicht von Yue et al. 2007, s. Infobox „Saponine als Adjuvantien bei Impfstoffen und bei Zytostatika“, S. 871).

Kontrollierte klinische Studien bestätigen verschiedene der in den pharmakologischen Untersuchungen erhaltenen Erkenntnisse und damit die oben erwähnten Anwendungsgebiete. So konnten die im Tierversuch gefundene Leistungssteigerung sowie schützende und regenerierende Effekte nachgewiesen werden, allerdings weisen die Studien häufig methodische Mängel auf (vgl. Übersichten von Sonnenborn u. Proppert 1990; Xiang et

Infobox

Tumorhemmendes Potential von Pflanzenstoffen. In der traditionellen Medizin sämtlicher Kulturen werden Pflanzenextrakte zur Vorbeugung, aber auch zur Therapie von malignen Krankheiten verwendet. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass insbesondere in der neueren Literatur Hunderte von wissenschaftlichen Arbeiten publiziert wurden, in denen unter Einsatz moderner In-vitro-Assays und von verschiedenen In-vivo-Modellen sowie in epidemiologischen Studien beim Menschen antikarzinogene Wirkungen von Extrakten bzw. von einzelnen isolierten Reinstoffen nachgewiesen wurden. Beispiele von Arzneidro- gen mit einem chemopräventiven Potential sind Süßholz- und Ginsengwurzel, Javanische Gelbwurz und Curcumawurzelstock sowie Teeblätter von *Camellia sinensis*. Beispiele von Reinstoffen sind einzelne Flavonoide und Polyphenole (z. B. Epigallocatechingallat), Betulinsäure, Boswelliasäuren, Cannabinoide, Carnosol, Curcumin, [6]-Gingerol, Ginsenosidmetaboliten (Substanz K), Hypericin, Sesquiterpenlactone (z. B. Parthenolid), Silibinin, Xanthohumol u. a. Viele dieser Substanzen sind Hemmstoffe verschiedener Enzyme, die mit der Entstehung von Krebs in Zusammenhang stehen. Auf biochemischer Ebene stehen die Hemmung der Zellproliferation, von Zellzyklen und verschiedener Signaltransduktionswege, z. B. von Wachstumsfaktoren, NF-κB („nuclear factor“

κB), AP-1 (Aktivatorprotein-1) und Jak/STAT (Janus-Kinase 1/„signal transducer and activator of transcription“), die Hemmung der Angiogenese und von COX-2 (Cyclooxygenase-2) sowie die Induktion der Apoptose im Vordergrund (vgl. dazu Dorai u. Aggarwal 2004; Aggarwal u. Shishodia 2006). Ebenfalls spielt die antioxidative Wirkung häufig eine wichtige Rolle (vgl. Infobox „Antioxidantien“, Kap. 26.5.8). Obwohl im Falle einiger Beispiele chemopräventive Effekte in experimentellen wie auch in epidemiologischen Studien nachgewiesen werden konnten, gibt es bis heute keine schlüssigen Beweise für eine chemopräventive Wirkung komplementärer bzw. alternativer Therapien beim Menschen. Das Potential unkonventioneller Therapien liegt vielmehr in einer unterstützenden Prävention und in der palliativen Pflege (vgl. dazu auch Ernst u. Cassileth 1999; Shin et al. 2000). Ob sich dereinst einzelne dieser Reinstoffe für eine Tumorthherapie eignen, wird die Zukunft zeigen. Auszuschließen ist das nicht, finden doch Naturstoffe wie Taxol, Vinca-Alkaloide oder Lignanderivate seit längerer Zeit eine therapeutische Anwendung. Zur chemopräventiven Wirkung von Naturstoffen vgl. auch Sonderheft „Special issue on natural products and cancer chemoprevention“ [Planta Med (2008), 74 (13), 1523–1666].

! Kernaussagen

Hauptinhaltsstoffe der Ginsengwurzel sind die Ginsenoside, deren Aglykone vorwiegend zum tetrazyklischen Dammarantyp gehören. Die intermediär nach Abspaltung der Zucker aus den Ginsenosiden frei werdenden genuinen Aglykone Protopanaxadiol und Protopanaxatriol zyklisieren spontan unter Konfigurationsumkehr [20(S)- → 20(R)-] durch Addition der sekundären 20-OH-Gruppe an die 23,24-Doppelbindung zu den Pyranderivaten Panaxadiol und Panaxatriol. Metabolismus und Pharmakokinetik der Hauptginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rg₁, Re sind relativ gut untersucht. Protopanaxadiol- und Protopanaxatriolsaponine werden verschieden metabolisiert und nach p.o.-Verabreichung in erster Linie in Form von Metaboliten absorbiert [monoglucosidierte Ginsenoside (Substanz K, Ginsenosid Rh₁, Ginsenosid F₁)]. Die Ginsenoside weisen ein breites Wirkungsspektrum auf mit den Hauptwirkungen ZNS-stimulierend (Rg₁) und ZNS-dämpfend (Rb₁). Neben den Ginsenosiden tragen Polyacetylene und Polysaccharide zur Wirkung bei. Die Hauptanwendung geschieht als Tonikum und Geriatrikum zur Stärkung und Kräftigung bei Müdigkeits- und Schwächegefühl, nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sowie in der Rekonvaleszenz. Das Arzneimittelbild von Ginseng entspricht der ostasiatischen Vorstellung zur Erlangung eines langen Lebens in Gesundheit (➤ *Hinweis*).

al. 2008). Zur Verbesserung zerebraler Funktionen des kognitiven Bereichs wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit und Gedächtnis werden heute vermehrt Kombinationspräparate mit Extrakten von Ginsengwurzeln und Ginkgoblättern verabreicht (vgl. z. B. Scholey u. Kennedy 2002).

Nebenwirkungen. Bei hoher Dosierung oder Anwendung über sehr lange Zeit sind Schlaflosigkeit, Nervosität, Hypertonie und Durchfall beobachtet worden.

Hinweis. Die Anwendung von Ginseng zur Förderung der Lebensqualität wird in der westlichen Medizin kontrovers diskutiert (vgl. dazu auch Coleman et al. 2003).

24.6.9 Steroidsaponine**Struktur und Vorkommen**

Die Steroidsaponine gehören zu den C₂₇-Steroiden; sie lassen sich als Abkömmlinge des Cholesterols auffassen, dessen C₈-Seitenkette so modifiziert ist, dass sich O-Heterozyklen ausbilden können. Nach der Ausgestaltung der Seitenkette unterscheidet man den Furostan- und den Spirostantyp (➤ *Abb. 24.34*). Furostanderivate geben mit Ehrlichs-Reagens (Dimethylaminobenzaldehyd in 20%iger Salzsäurelösung) eine Rotfärbung; Spirostanderivate reagieren nicht.

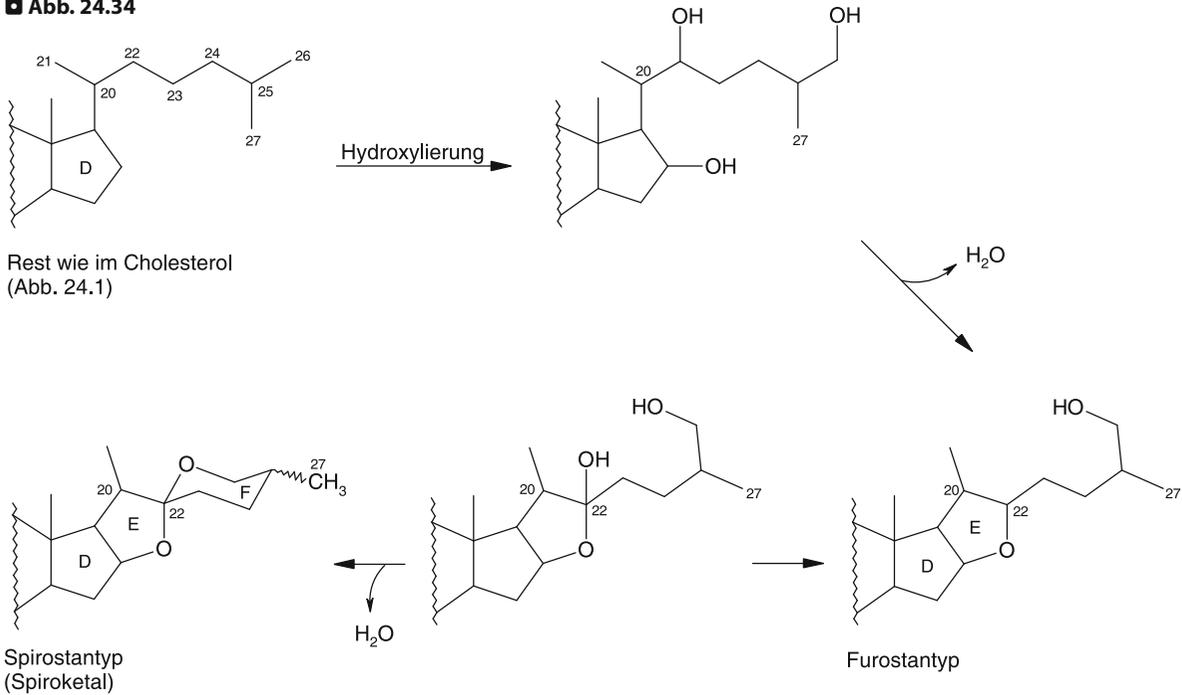
Bei den Spirostanen ergeben sich zahlreiche Isomeriemöglichkeiten, bedingt durch die Chiralitätszentren 20, 22 und 25 (➤ *Abb. 24.35*). Alle nativen Sapogenine scheinen übereinstimmend die 20 (S), 22 (R)-Konfiguration aufzuweisen; hingegen kommen beide 25-epimeren Varianten in der Pflanze vor, ja sie treten in der Regel gemeinsam auf. Die Vertreter der 25 (S)-Reihe bezeichnet man als „normale“ Sapogenine oder als Neosapogenine, die epimeren Vertreter der 25 (R)-Reihe als Isosapogenine.

Bei den Rosopsida (Eudicotyledoneae) hat man bisher nur in wenigen Familien und Gattungen Vertreter mit Steroidsaponinen gefunden. Zu diesen seltenen Vorkommen zählen Arten der Gattung *Digitalis* (Familie: Plantaginaceae [IIB23 h], bisher Scrophulariaceae) sowie *Trigonella foenum-graecum* L. (Familie: Fabaceae [IIB9a]). Gehäuft treten Steroidsaponine bei Familien auf, die zu den Liliopsida (Monocotyledoneae) zählen, insbesondere Familien aus der Ordnung der Dioscoreales, Asparagales und Liliales. Zu nennen sind hier v. a. die Gattungen *Smilax* (Smiliaceae [IIA5a], bisher Liliaceae), *Dioscorea* (Dioscoreaceae [IIA3a]) sowie *Agave* und *Yucca* (Agavaceae [IIA6f]).

Digitonin

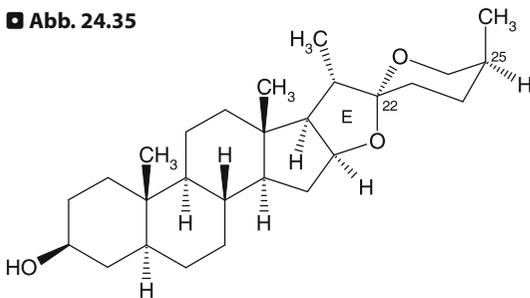
Digitonin (➤ *Abb. 24.36*) bedeutet zweierlei: Einmal kennzeichnet es einen chemisch definierten Stoff und sodann verschieden zusammengesetzte Handelsprodukte (➤ *Tabelle 24.9*), von denen das Digitonin oftmals nur 40% ausmacht. Gute Handelsprodukte sind wie folgt zusammengesetzt: 70–80% Digitonin, 10–20% Tigonin plus Gitonin und weitere Begleitsaponine (wie z. B. Deglucodigitonin).

■ Abb. 24.34

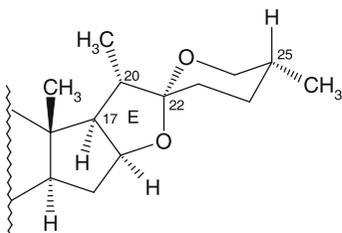


Die Steroidsapogenine sind formal Derivate des Cholesterols, dessen C₈-Seitenkette modifiziert ist. Es kommen 2 Typen vor: der Furostan- und der Spirostantyp; Letzterer ist durch eine Spiroketalgruppierung charakterisiert

■ Abb. 24.35

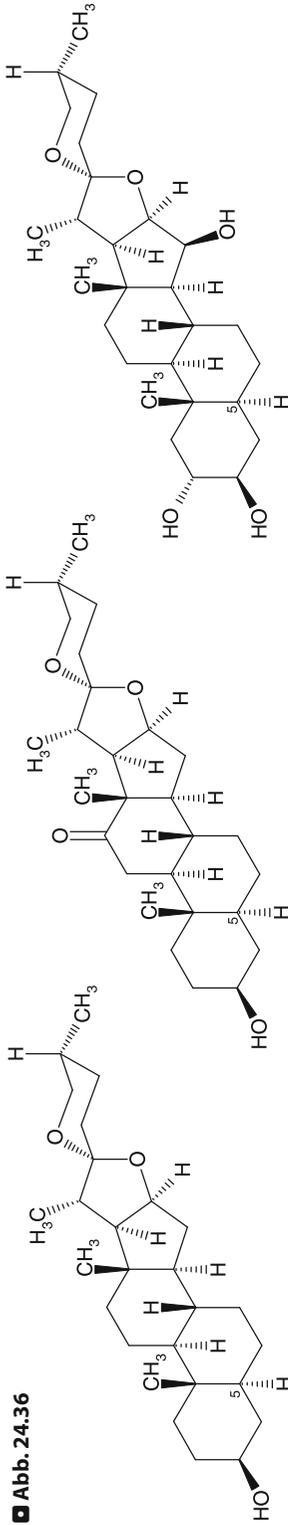
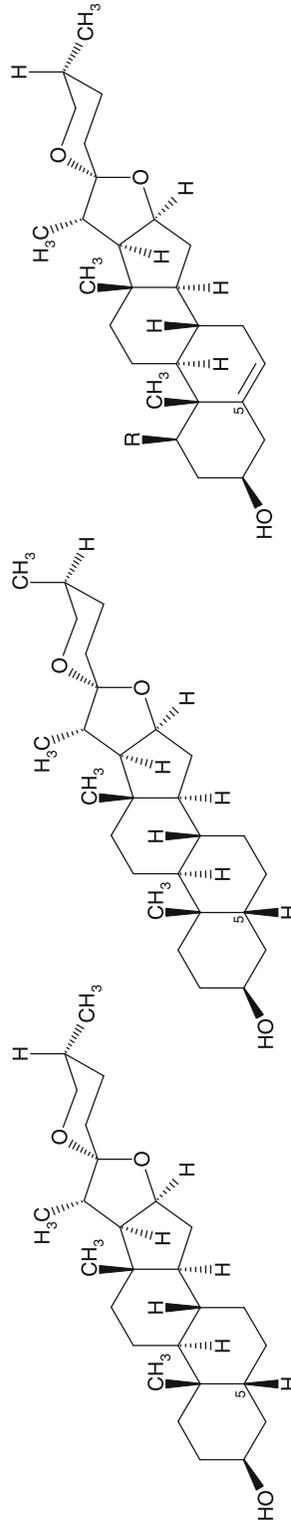


ein Neosapogenin: 25 (*S*)-Spirostan



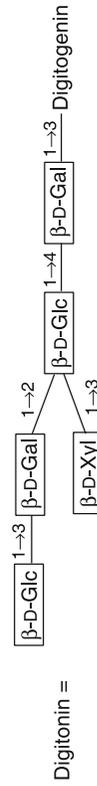
ein Isosapogenin: 25 (*R*)-Spirostan

◀ Konfiguration von Spirostanen. In den nativen Spirostanen wird an den Chiralitätszentren 17 und 20 die Konfiguration beibehalten, wie sie im Cholesterol vorliegt (17- α -H und 20- α -CH₃). Die Ringe D/E sind *cis*-verknüpft; das bedeutet, dass der Ring E über die Molekülebene, die durch Ring A bis D gebildet wird, herausragt. Der Pyranring F ist etwas senkrecht gegen E verdreht zu denken: der durch die C-Atome 22, 23 und 24 gebildete Teil des Pyranringes ist dem Betrachter zugewendet zu denken, gleichermaßen wie die Methylgruppen an C-10 und C-13. Die natürlich vorkommenden Spirostanen teilt man, entsprechend der Konfiguration am C-25, in die Neosapogenine und die Isosapogenine ein. Sapogenine mit abweichenden Merkmalen kennzeichnet man als Pseudo-sapogenine

Digitogenin: 25 (R), 5 α Smitlagenin: 25 (R), 5 β Sarsapogenin: 25 (S), 5 β

R = H : Diosgenin
R = OH : Ruscogenin

25 (R), 5-en



Die wichtigsten natürlich vorkommenden Steroidsapogenine. Digitonin als Beispiel für ein neutrales, monodesmosidisches Steroidsapogenin

Trotz ihrer uneinheitlichen Zusammensetzung stellen die Handelspräparate rein weiße, sehr schön kristallisierende Produkte dar. Ausgangsprodukt zur Gewinnung sind die Blätter von *Digitalis purpurea* L. Digitonin ist ein nützliches Reagens aufgrund seiner bemerkenswerten Eigenschaft, mit Cholesterol einen unlöslichen, stöchiometrisch (1:1) zusammengesetzten Komplex zu bilden. Cholesterolester lassen sich mit Digitonin nicht ausfällen, hingegen zahlreiche andere β -Hydroxysteroidoide.

Dass im Handelsdigitonin eine Saponinmischung vorliegt, ist für die Verwendung als Reagens zur quantitativen Bestimmung ohne Belang, da die Fällbarkeit der Begleitsaponine mit Cholesterol sehr ähnlich ist. Lediglich bei der Berechnung muss der Molgewichtsunterschied berücksichtigt werden; man setzt einen um 10% erniedrigten Faktor ein.

Smilax-Saponine

Man kennt zurzeit an die 200 *Smilax*-Arten (Familie: Smilacaceae [IIA5a], bisher Liliaceae). Es handelt sich um Kletterpflanzen mit einem ausdauernden holzigen Wurzelstock, stacheligen Stängeln und herzeiförmigen oder pfeilförmigen Blättern. Beheimatet sind *Smilax*-Arten in den Tropen und in den wärmeren Gegenden der nördlichen Hemisphäre.

Als Drogen verwendet man die getrockneten Wurzeln bestimmter *Smilax*-Arten.

- Sarsaparille oder Sarsaparillwurzel besteht aus den oft meterlangen Wurzeln einiger mittelamerikanischer *S.*-Arten, insbesondere der *Smilax aristolochiaefolia* MILL. (Veracruzsorte), *Smilax regelii* KILL. et C. V. MORTON (Hondurassorte), *Smilax febrifuga* KNUTH neben unbekanntenen *Smilax*-Arten (Guayaquil- und Costa-Rica-Sorten);

- In der chinesischen Medizin verwendet man Wurzeln und/oder Rhizome der folgenden in China heimischen Arten: *S. sieboldi* MIQ., *S. stans* MAXIM, *S. scobinicaulis* C. H. WRIGHT, *S. glabra* ROXB.

Wurzeln und Rhizomteile von *Smilax*-Arten enthalten, soweit sie bisher untersucht wurden, 1–3% Steroidsaponine, in denen Sarsapogenin und Smilagenin (Abb. 24.36) als Aglykone auftreten. Wenn man die im Falle der Veracruz-Sarsaparille gefundenen Ergebnisse verallgemeinern darf, so liegen primär bisdesmosidische Saponine vor; die monodesmosidischen Spirostanole dürften Folgeglykoside darstellen (Abb. 24.37).

In der rationalen Pharmakotherapie spielen weder Sarsaparille noch andere *Smilax*-Arten eine Rolle. Hingegen sind sie wichtige Arzneistoffe in der Volksmedizin, und zwar auffallenderweise in der Volksmedizin sehr unterschiedlicher Kulturkreise (Neue Welt, Indien, China) für je gleiche Indikationen. So gehörte Sarsaparille während Jahrhunderten in Europa zu den Basismitteln der Luestherapie; in China verwendete man das Rhizom von *S. glabra* gegen das Primärstadium der Syphilis. Weitere volksmedizinische Indikationsgebiete sind: Psoriasis, chronische Hautausschläge, Furunkulose und Rheumatismus, überhaupt Krankheiten mit chronisch-entzündlichem Verlauf. Sarsaparillwurzel soll den Stoffwechsel anregen und deshalb eine günstige Wirkung bei gewissen Hauterkrankungen und bei Rheumatismus haben. Ihre heutige Anwendung im Rahmen einer oralen Reizkörpertherapie bezweckt die Anregung der unspezifischen Abwehr. Die damit verbundene immunologische Wirkbasis muss allerdings wissenschaftlich noch belegt werden (vgl. Hänsel 1984).

Glykoside des Diosgenins und verwandter Spirosta-5-ene

Von den vorhergehend beschriebenen Steroidsapogeninen unterscheidet sich das Diosgenin (vgl. Abb. 24.36) wesentlich dadurch, dass im Ring B eine Doppelbindung vorliegt. Weitere Vertreter der Spirosta-5-en-Reihe sind in Tabelle 24.10 aufgeführt.

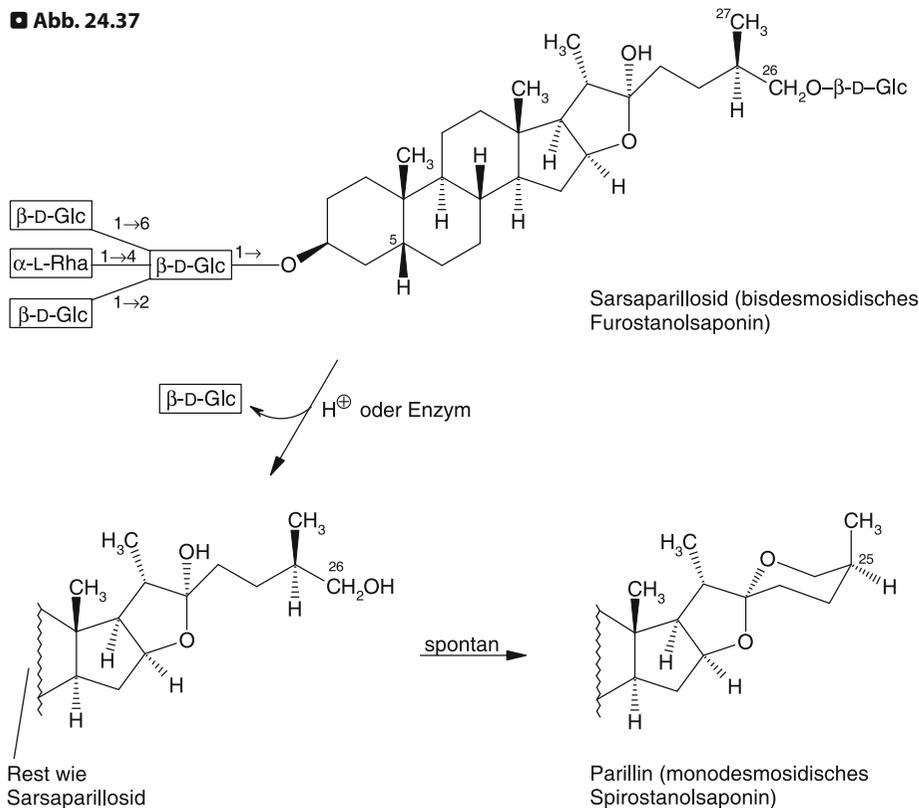
Spirosta-5-ene lassen sich leicht von den sie begleitenden 5,6-Dihydroderivaten durch eine Farbreaktion mit Antimontrichlorid in Nitrobenzol-Methanol unterscheiden. Die selektive Rot- oder Rosafärbung der Spirosta-5-ene mit Antimon (III)-Ionen dient zugleich als Basis einer möglichen photometrischen Bestimmung.

■ Tabelle 24.9

Bestandteile von Digitoninhandelsprodukten

Glykoside	Aglykon	Zucker
Digitonin	Digitogenin	2 Gal, 2 Glc, 1 Xyl
Tigonin	Tigogenin	2 Gal, 2 Glc, 1 Xyl
Gitonin	Gitogenin (= 15-Desoxydigitogenin)	3 Gal, 1 Xyl

■ Abb. 24.37



Biosynthetischer Zusammenhang zwischen bis- und monodesmosidischen Steroidsaponinen. Die Bisdesmoside stellen gleichsam die Vorstufen für die Monodesmoside dar: Der Zucker der Seitenkette wird enzymatisch, aber auch durch Säuren, sehr viel leichter abgespalten als die Zucker an 3-OH; die dabei entstehende Verbindung mit einer Diolseitenkette stabilisiert sich sofort zum Spiroketal.

Die biologischen Unterschiede zwischen den beiden Saponinen sind beträchtlich: Parillin wirkt hämolysierend und fungistatisch; Sarsaparillosid ist hämolysisch und antimikrobiell weitgehend inaktiv

In zahlreichen *Dioscorea*-Arten kommt Diosgenin in Form der beiden Trioside Dioscin und Gracillin vor. Dioscin enthält 1 Mol D-Glucose und 2 Mol L-Rhamnose, während Gracillin 2 Mol D-Glucose und 1 Mol L-Rhamnose enthält.

Dioscorea ist eine zu Ehren des griechischen Arztes Dioskurides (40–90 n. Chr.) benannte tropische Pflanzengattung. Bisher sind 250 Arten beschrieben. Wenn man von einigen der Stärke wegen kultivierten *Dioscorea*-Arten (Yamswurzel) absieht, die Rhizomknollen bilden, sind die anderen *Dioscorea*-Arten durch Wurzelknollen gekennzeichnet, die aus sprossbürtigen Wurzeln der Stängelbasis hervorgehen; sie sind von keuliger Gestalt, 30–70 cm lang und bis zu 20 kg schwer. *Dioscorea*-Arten haben einjährige, windende Stängel mit meist großen herzförmigen

Blättern und getrenntgeschlechtlichen Blüten, die in lockeren Trauben stehen und 2-häusig oder 1-häusig verteilt sind; die Früchte sind 3-fächerige Kapseln.

Einige Arten werden in Gewächshäusern ihrer schönen Blüten wegen als Zierpflanzen gezogen; andere haben in tropischen Gegenden Bedeutung als Nahrungsmittel (Yams), vergleichbar unserer Kartoffel, so *D. alata* L., *D. bulbifera* L., *D. cayennensis* LAM., *D. esculenta* (LOUR.) BURK., *D. opposita* THUNB. (Synonym: *D. batatas* DECNE.).

Andere *Dioscorea*-Arten spielen in der Volksmedizin als Arzneidrogen eine Rolle, insbesondere die getrockneten unterirdischen Teile von *D. villosa* L., einer in den östlichen und mittleren Regionen der USA beheimateten Art. Infuse gelten als spasmolytisch, entzündungswidrig, anti-

■ **Tabelle 24.10**

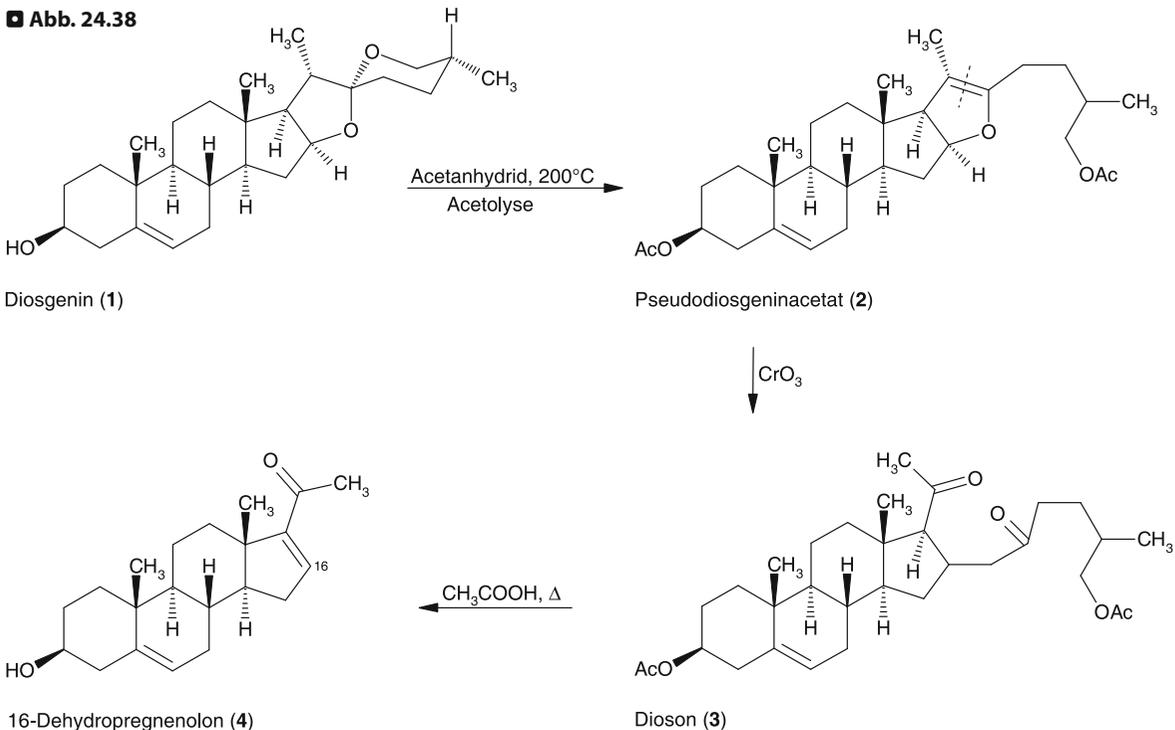
Sapogenine der Spirosta-5-en-Reihe

Trivialname	Konfiguration an C-25	Ringsubstitution
Diosgenin	25 (R)	3 β -ol
Yamogenin (Neodiosgenin)	25 (S)	3 β -ol
Ruscogenin	25 (R)	1 β , 3 β -diol
Neoruscogenin	25-en	1 β , 3 β -diol
Yuccagenin	25 (R)	2 α , 3 β -diol
Lilagenin (Neoyuccagenin)	25 (S)	2 α , 3 β -diol
Botogenin	25 (R)	3 β -ol, 12-on
Neobotogenin (Correlogenin)	25 (S)	3 β -ol, 12-on

rheumatisch und cholagog wirksam. Als Indikationen werden genannt: rheumatoide Arthritis, Muskelrheuma, Cholezystitis, Dysmenorrhoe. Bis heute sind aus *Dioscorea*-Arten über 50 Steroidsapogenine isoliert worden. Die in den letzten Jahren am häufigsten beschriebenen biologischen und pharmakologischen Eigenschaften sind ihre zytotoxischen und antifungalen Wirkungen (vgl. Übersicht von Sautour et al. 2007). In einer neuen SAR-Studie konnte die Annahme widerlegt werden, dass die zytotoxische Aktivität der Steroidsapogenine mit der hämolytischen Aktivität korreliert (Wang et al. 2007). Eine Übersicht über die bisher In-vitro- und In-vivo-Experimenten nachgewiesenen Mechanismen bei der chemopräventiven Wirkung von Diosgenin befindet sich bei Raju u. Mehta (2009).

Wurzeln von *Dioscorea*-Arten, die zur Diosgeningewinnung gesammelt werden (☛ **Tabelle 24.11**), bezeichnet man in Mexiko als Barbasco. Ursprünglich versteht man

■ **Abb. 24.38**



Abbau von Diosgenin (1) zum 16-Dehydropregnenolon (4), einer Muttersubstanz, die partialsynthetisch zu Corticosteroiden, Pregnenen, Androstenen und 19-Norsteroiden umwandelbar ist. Diosgenin wird im Druckkessel bei 200 °C mit Acetanhydrid gekocht. Dabei bricht der Spiroketalring unter Ausbildung einer 20,22-Doppelbindung auf: es bildet sich das als Pseudodiosgenin (c-Diosgenin) bezeichnete Furostenderivat 2, das bei niederen Temperaturen mit Chromsäure zum Diketon 3 (= Dioson) abbaubar ist. Erhitzen mit Essigsäure führt zu 4 bzw. 4-Acetat. 4 wird in mehreren Schritten in Cortexolon umgewandelt und anschließend durch 11 β -Hydroxylierung mit Hilfe von Mikroorganismen in Cortisol übergeführt

■ Tabelle 24.11

Dioscorea-Arten mit industrieller Bedeutung als Rohstoff zur Diosgeningewinnung

Art	Geographische Herkunft
<i>D. composita</i> HEMSL.	Mexiko, Guatemala
<i>D. deltoidea</i> WALL.	Indien, Pakistan, Nepal
<i>D. floribunda</i> M. MART. et GAL.	Mexiko, Mittelamerika
<i>D. mexicana</i> GUILL.	Mexiko, Mittelamerika
<i>D. panthaica</i> PRAIN. et Burk.	China
<i>D. prazeri</i> PRAIN. et BURK.	Indien
<i>D. spiculiflora</i> HEMSL.	Mexiko, Mittelamerika
<i>D. zingiberensis</i> C.H. WRIGHT	China

in den spanisch sprechenden Ländern der neuen Welt unter Barbasco jede als Fischgift zum Fischfang verwendbare Wurzel, gleichgültig, um welche Pflanzenart es sich handelt.

Einen Teil der auf dem Weltmarkt angebotenen Arzneistoffe vom Typus der Steroide – Corticosteroide, Sexualhormone und Ovulationshemmer – stellt man partialsynthetisch aus Diosgenin (➤ *Abb. 24.38*), andere aus Sitosterol, Gallensäuren und weiteren Naturstoffen her. Bei allen Verfahren werden Mikroorganismen für stereospezifische Reaktionsschritte eingesetzt.

Mäusedornwurzelstock

Herkunft. Mäusedornwurzelstock (*Rusci rhizoma* PhEur 6, revidiert 6.1) besteht aus den unterirdischen Teilen von *Ruscus aculeatus* L. (Familie: Convallariaceae [IIA6a], bisher Asparagaceae). Die Stammpflanze, ein bis 1 m hoch werdender, immergrüner Halbstrauch ist in Frankreich und im Mittelmeergebiet (inklusive Nordafrika) heimisch. Charakteristisch sind die eigentümlich gestalteten, blattförmigen Kurztriebe (Phyllokladien), die in den Achseln stark reduzierter Blätter sitzen und in eine scharfe Spitze auslaufen. Von dieser Eigentümlichkeit leitet sich die botanische Artbezeichnung ab (*aculeatus* = stachelig).

Inhaltsstoffe

- Steroidsaponine (4–6%; PhEur = mindestens 1,0% Saponine) mit den Aglykonen Neoruscogenin und Ruscogenin (➤ *Abb. 24.39 und 24.40*);

- Sterole und Sterolglykoside, Triterpene, 2,5-Diacetyl-6-hydroxybenzofuran (Euparon), Chrysophansäure;
- wenig ätherisches Öl, C₂₂-C₂₆-Fettsäuren.

Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität. DC-Nachweis (PhEur) der Ruscogenine nach Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure [Fließmittel: Methanol–Methylenchlorid (7:93); Referenzsubstanzen: Ruscogenine CRS und Stigmasterol; Nachweis: Vanillin-Schwefelsäure-Reagens]. Die Ruscogenine erscheinen nach Besprühen mit dem Vanillin-Schwefelsäure-Reagens im Tageslicht als gelbe Zone.

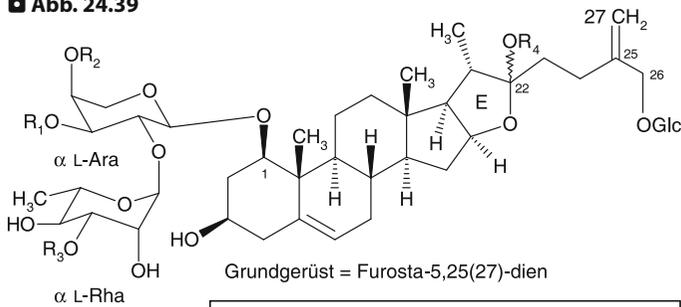
Gehaltsbestimmung. Die Gehaltsbestimmung der Ruscogenine (PhEur) erfolgt mit der HPLC unter Verwendung von octadecylsilyliertem Kieselgel (5 µm) als Säulenmaterial, einem Wasser–Acetonitril-Gradienten und einer Mischung der Ruscogenine [Ruscogenine CRS (Ruscogenin + Neoruscogenin)] als externer Standard.

Verwendung. Aus dem Mäusedornwurzelstock werden hydroalkoholische Extrakte sowie Neoruscogenin/Ruscogenin-Reinstoffpräparate, deklariert als „Ruscogenine“, hergestellt, die durch hydrolytischen Abbau der Saponine gewonnen werden. Deglucoderhamnoscin und weitere zuckerarme Saponine werden durch Behandlung mit geeigneten Enzymen hergestellt (Di Lazzaro et al. 2001).

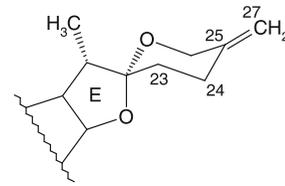
Pharmakokinetik. Zur Pharmakokinetik der Saponine von *R. aculeatus* am Menschen liegt bisher nur eine Pilotstudie vor. Dabei wurde an 3 Probanden je 1 g *Ruscus*-Extrakt p.o. verabreicht. Die höchste Plasmakonzentration an Deglucoscin (~2 µg/ml) konnte mit der HPLC zwischen 90–120 min nachgewiesen werden. Dieser Versuch zeigt, dass Spirostanolglykoside vom Menschen nach p.o.-Verabreichung resorbiert werden (Rauwald u. Grünwidl 1991). Diese vorläufigen Resultate müssen durch eine größere Studie und unter Berücksichtigung der heute bekannten genuinen Hauptinhaltsstoffe bestätigt werden.

Wirkungen. Im Tierexperiment konnten eine Erhöhung des Venentonus, kapillarabdichtende, antiphlogistische und diuretische Wirkungen nachgewiesen werden (Commission E). Als Wirkstoffe gelten insbesondere Deglucoderhamnoscin und weitere zuckerarme Saponine sowie die Aglykone Neoruscogenin und Ruscogenin. Die Agly-

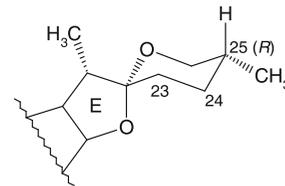
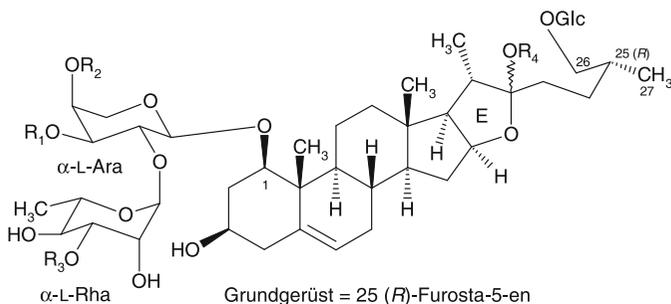
Abb. 24.39



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1 (Ruscosid)	H	H	Glc	H
2 (Deglucoruscosid)	H	H	H	H



	R ₁	R ₂	R ₃
3 (Ruscin)	H	H	Glc
4 (Deglucoruscin)	H	H	H

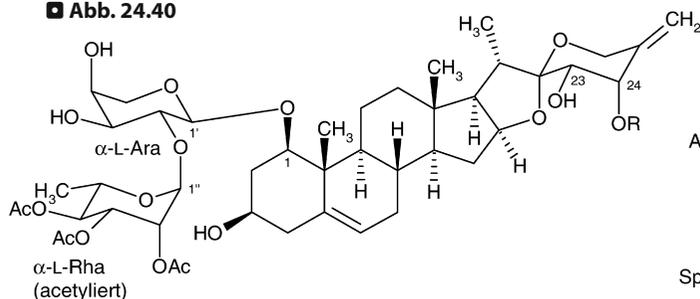


Grundgerüst = 25 (R)-Spirosta-5-en;
Aglykon = "Ruscogenin" (1β-Hydroxydiosgenin),
C₂₇H₄₂O₄

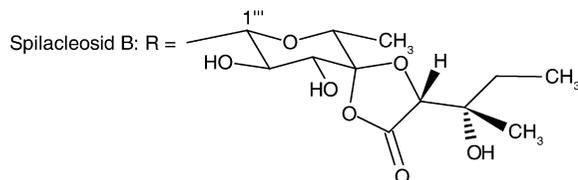
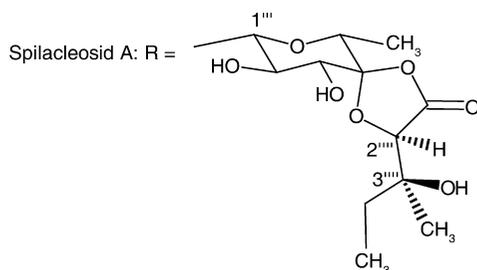
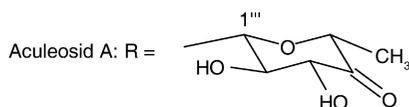
Mäusedornwurzelstock enthält als charakteristische und pharmakologisch aktive Inhaltsstoffe ein sehr komplexes Gemisch von ca. 30 Steroidsaponinen mit Furosta-5,25(27)-dien-, Spirosta-5,25(27)-dien-, (25R)-Furosta-5-en- und (25R)-Spirosta-5-en-Grundstrukturen (vgl. Mimaki et al. 1998a,b,c,d; Mimaki et al. 1999 und darin zitierte Literaturen). Die Zuckerkette ist bei allen *Ruscus-aculeatus*-Saponinen nicht über das 3-OH, sondern über das 1-OH an das jeweilige Genin gebunden, die Ringe A–E (C-1 bis C-21) sind identisch (Ringverknüpfung: B/C, C/D = *trans*; D/E = *cis*). Bei den mengenmäßig vorherrschenden Hauptsaponinen handelt es sich um die bisdesmosidischen Furostanolglykoside Ruscosid (**1**) und Deglucoruscosid (**2**) sowie die monodesmosidischen Spirostanolglykoside Ruscin (**3**), Deglucoruscin (**4**) und Deglucoderhamnoruscin (Aglykon: Neuruscofenin) (vgl. de Combarieu et al. 2002). Als Nebenglykoside kommen die (25R)-25,27-Dihydroderivate der aufgeführten Verbindungen vor (in der Abbildung = Formeln unten; ohne Trivialnamen), ferner Steroidsaponine, die am OH-C-22 methyliert, 23-Hydroxy- bzw. 23,24-Dihydroxyneuruscofenin als Aglykon aufweisen, Arabinose durch β-D-Galactose ersetzt ist, der Substituent R₁ β-D-Xylose darstellt, die an einem der Zuckerbausteine sulfatiert, acetyliert oder mit einer 2-Hydroxy-3-methylpentanoyl-Gruppe substituiert bzw. am Aglykon (1-OH) mit einem Sulfatrest verestert sind. Es ist nicht abgeklärt, ob 22-Oxyfurostanol als 22-OH wie in Ruscosid/Deglucoruscosid oder als 22-OCH₃ genuin in der Pflanze vorkommt.

Enzymatische oder säurehydrolytische Abspaltung der Zucker führt bei den Furostanolglykosiden unter Zyklisierung der Seitenkette nicht zum freien Furostandientetraol, sondern zu Neuruscofenin. Gemäß Rauwald u. Janßen (1988) werden bei der Hydrolyse eines *Ruscus*-Extrakts 75% Neuruscofenin und 25% Ruscogenin als Aglykone erhalten. Die Bezeichnung „Neuruscofenin“ für das Spirosta-25(27)-dien-Grundgerüst ist verwirrend, da der Name Neuruscofenin für das Aglykon mit einem 25(S)-Δ⁵-Spirostaengerüst verwendet werden sollte (vgl. Abb. 24.35)

■ Abb. 24.40



Aculeosid A (Aglykon = 23,24-Dihydroxyneurocogenin), $C_{50}H_{72}O_{21}$



Von besonderem Interesse ist das Aculeosid A. Es handelt sich dabei um ein bisdesmosidisches Spirostanolglykosid mit einer seltenen Desoxyaldoketose (6-Desoxy-D-glycero-L-threo-4-hexosulose), die über das 24-OH des 23,24-Dihydroxyneurocogenins verknüpft ist (Horikawa et al. 1994; Mimaki et al. 1998d). Es zeigt eine starke zytostatische Aktivität an menschlichen HL-60-Leukämiezellen (IC_{50} -Wert = $0,48 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$). Kürzlich wurden zwei strukturell interessante Aculeosid-A-Derivate mit einer 1,3-Dioxolan-Spirostruktur isoliert, die Spilacleoside A und B. Sie sind aus Aculeosid A und (2*R*, 3*S*)-2,3-Dihydroxy-3-methylpentansäure zusammengesetzt (Kameyama et al. 2003)

kone der *Ruscus*-Saponine („Ruscogenine“) erwiesen sich in vitro als Hemmstoffe der Elastase (vgl. dazu auch Kap. 24.6.8, Abschnitte Efeublätter und Rosskastaniensamen; Facino et al. 1995). Nach Huang et al. (2008) kommt die entzündungshemmende Wirkung von Ruscogenin durch Hemmung der Leukozytenadhäsion und -migration (Unterdrückung der ICAM-1-Expression (ICAM: intercellular adhesion molecule) in den Epithelzellen durch Hemmung der NF- κ B-Kaskade) zustande [nachgewiesen in vitro und in vivo (ECV 304 Zellen, Mäuse, Real-time RT PCR)]. Übersichten über die bis 1997/98 vorliegenden pharmakologischen und klinischen Untersuchungen finden sich bei van Rensen (2000) und bei Noé (2000). In den vorliegenden Anwendungsbeobachtungen und meist offenen, nicht GCP-konformen klinischen Studien sowie den pharmakologischen Untersuchungen wurden Extrakte von Mäusedornwurzelstock fast immer als Bestandteil von Kombinationspräparaten untersucht

(z. B. Ruscusextrakt, Hesperidinmethylchalcon, Ascorbinsäure; für neue Literatur dazu vgl. Bouaziz et al. 1999; Jäger et al. 1999; Parrado u. Buzzi 1999; Beltramino et al. 2000; Lascasas-Porto et al. 2008). Eine erst kürzlich durchgeführte randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie (Vanscheidt et al. 2002) ergab signifikante Unterschiede zwischen dem Ruscusextrakt (mind. 4,5 mg Gesamtruscogenine pro Dosis) und Plazebo in der Behandlung von Patienten mit chronischer venöser Insuffizienz [vgl. Infobox „Chronische venöse Insuffizienz (CVI)“; S. 891].

Anwendungsgebiete. Zur unterstützenden Therapie von Beschwerden bei CVI wie Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe, Juckreiz und Schwellungen. Unterstützende Therapie von Beschwerden bei Hämorrhoiden wie Juckreiz und Brennen (Kommission E, ESCOP).

Hydroalkoholische Trockenextrakte, die Saponine enthalten, werden vergleichbar mit Rosskastanienextrakten in verschiedenen Zubereitungsformen als Venenmittel angeboten, während Ruscogeninpräparate zu Hämorrhoidalmitteln verarbeitet werden.

Nebenwirkungen. In seltenen Fällen können Magenbeschwerden und Übelkeit auftreten.

! Kernaussagen

Mäusedornwurzelextrakte werden zur unterstützen der Behandlung von Beschwerden bei CVI verwendet. Hauptinhaltsstoffe sind Steroidsaponine mit den Aglykonen Ruscogenin und Neoruscogenin, bei denen die Zuckerkette nicht über das 3-OH, sondern über das 1-OH an das Aglykon gebunden ist. Zuckerarme Steroidsaponine wie Deglucoderhamnoscicin und die Aglykone Neoruscogenin und Ruscogenin haben insbesondere kapillarabdichtende und anti-phlogistische Wirkungen. Metabolismus und Pharmakokinetik der Steroidsaponine müssen am Menschen in einer größeren Studie untersucht werden, bevor zuverlässige Aussagen über die Wirkstoffe gemacht werden können.

24.7 Herzwirksame Steroide

24.7.1 Begriffsbestimmung, Geschichtliches

Unter herzwirksamen Steroiden versteht man eine Gruppe meist glykosidischer Pflanzeninhaltsstoffe, die spezifische Wirkungen auf den Herzmuskel von Kalt- und Warmblütlern entfalten. Der üblicherweise verwendete Begriff „herzwirksame Glykoside“ für diese Stoffgruppe ist ungenau, da in der Natur auch nichtglykosidische Steroide sowie Glykoside ohne Steroidgerüst mit einer Wirkung auf das Herz vorkommen.

Niedrige (therapeutische) Dosen der herzwirksamen Steroidglykoside wirken kardiotonisch. Ein isoliertes Froschherz beispielsweise, das unter zunehmender Belastung langsam größer wird und in Diastole stehen bleibt, nimmt nach Gabe von einem Tropfen einer Glykosidlösung seine Arbeit wieder auf und verkleinert sich bereits nach wenigen Schlägen. Ähnlich kann beim Menschen der insuffiziente Herzmuskel aus einem Zustand chronischer Erschöpfung erneut

zur notwendigen physiologischen Leistung stimuliert werden. Höhere (toxische) Dosen haben eine spezifisch toxische Wirkung auf das Herz: Es kommt zu einer dauernden Erhöhung des Herztonus, wobei die diastolische Erschlaffung zunehmend geringer wird. Hinzu treten Rhythmusstörungen und eine Blockierung des Reizleitungssystems mit ungeordnetem Funktionieren des Herzens. Schließlich steht das Herz in halbkontrahiertem Zustand (Säugetierherz) oder in maximaler Systole (Froschherz) still.

Beide Wirkungen, die kardiotonische als auch die toxische, waren in der vornaturwissenschaftlichen Ära bekannt. Die Meerzwiebel, *Scillae bulbosus*, wird in allen größeren medizinisch-botanischen Werken der Antike erwähnt; Dioskurides empfiehlt sie Wassersüchtigen, ebenso Celsus und Scribonius Largus. Das Maiglöckchen, *Convallaria majalis*, spielt im Mittelalter eine vergleichbare Rolle. Der purpurrote Fingerhut (*Digitalis purpurea*) wurde zuerst in der Volksmedizin der britischen Inseln verwendet. Durch das Wirken des englischen Arztes William Withering – seine bekannte Schrift „An account of the foxglove, and some of its medical uses with practical remarks on dropsy, and other diseases“ erschien im Jahre 1785 – wurden die therapeutischen Effekte der *Digitalis*-Blätter in der Medizin allgemein bekannt. Getrocknetes Sekret der Haut- und Ohrspeicheldrüsen von Kröten (Bufonidae) – eine tierische Droge mit typischer Digitaliswirkung – war ein wichtiges Herzmittel der chinesischen Medizin lange vor Christi Geburt.

Auch die toxischen Wirkungen von herzwirksamen Steroiden waren bekannt. Man verwendete entsprechende Pflanzenextrakte zur Herstellung von Pfeilgiften, so auf Borneo von *Antiaris toxicaria* (PERS.) LESCH. (Familie: Moraceae [IIB11c]), in Westafrika von *Strophanthus-kombé*-Samen.

24.7.2 Aufbau der herzwirksamen Steroidglykoside

Herzwirksame Steroidglykoside sind C₂₃- oder C₂₄-Steroide, die über die alkoholische 3-Hydroxylgruppe in glykosidischer Bindung mit der zyklischen Halbacetallform eines Mono-, Di-, Tri- oder Tetrasaccharidrestes verknüpft sind.

Aglykon. Als Prototyp kann das Digitoxigenin gelten: Bei ihm sind alle Struktureigentümlichkeiten, die zur Herzwirksamkeit erforderlich sind, voll ausgebildet (▶ Abb. 24.41). Die Ringe A/B/C des Steroidgerüsts

(► Abb. 24.42) weisen *cis-trans*-Verknüpfung auf, wie sie auch für die Gallensäuren (Coprostanreihe) typisch ist. Die *cis*-Verknüpfungsweise der Ringe C/D hingegen kommt außerhalb der herzwirksamen Steroidglykoside fast nicht vor (Ausnahme: *Holarrhena*-Alkaloide). An funktionellen Gruppen trägt das Steroidgerüst 2 β -ständige Hydroxylgruppen an C-3 und C-14 sowie einen Butenolidring β -ständig an C-17.

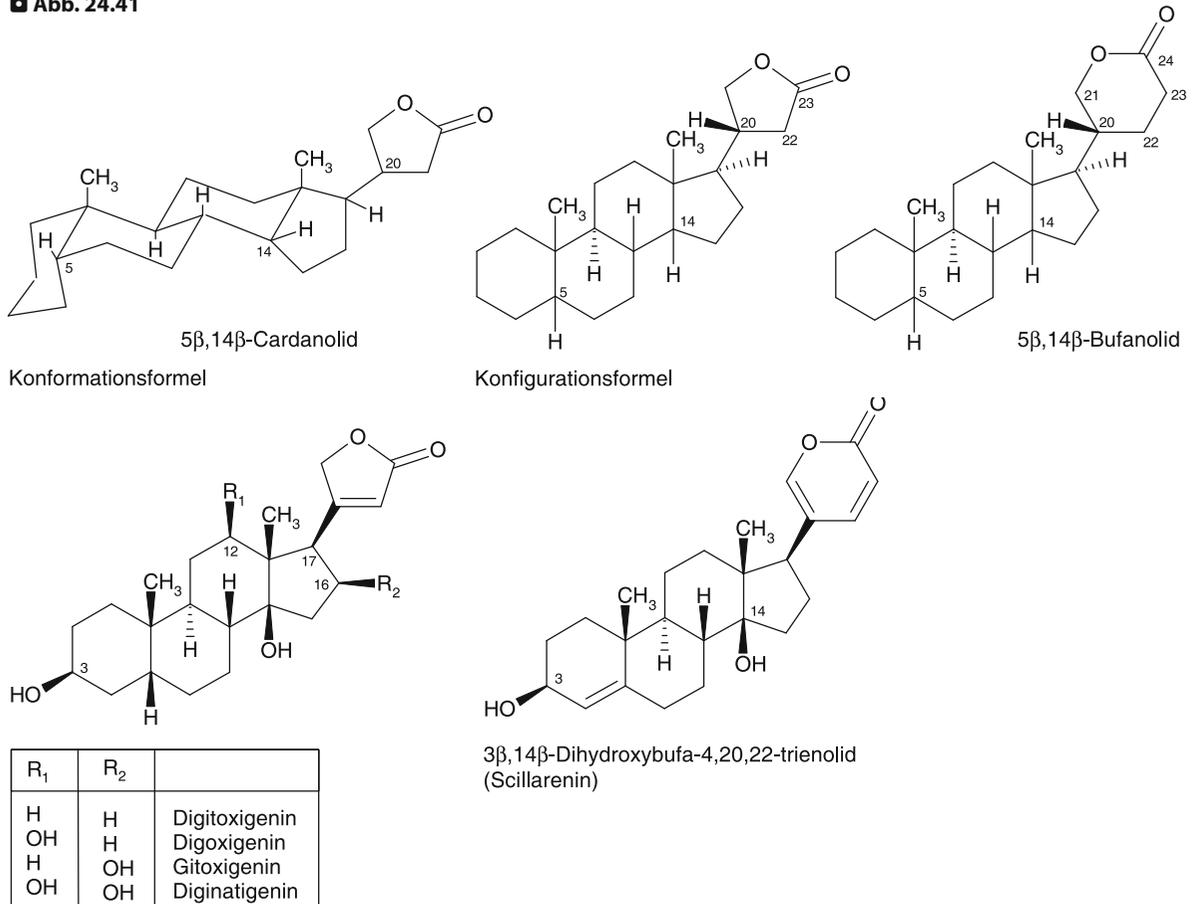
Die Variation dieses Prototypmoleküls umfasst im Wesentlichen 2 Typen:

- Abwandlung des Butenolidrings und
- Abwandlung durch Oxidation (Substitutionsmuster).

Zu a): Anstelle des 5-gliedrigen Lactonrings kann auch ein α -Pyron-Ring (Cumalinring; Pentadienolidring) vorkommen. Dementsprechend teilt man die herzwirksamen Steroide in die Gruppe der Cardenolide und in die der Bufadienolide ein.

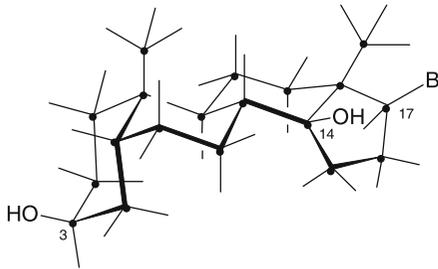
Zu b): Das Steroidgerüst kann an zahlreichen weiteren Stellen hydroxyliert (und sekundär acyliert) sein; v. a. betroffen sind dabei die Positionen C-1, C-5, C-11, C-12 und C-16. Sodann kann anstelle der Methylgruppe an C-10 eine Hydroxymethyl- oder eine Aldehydgruppe vorliegen, wie das für die Cardenolide aus *Strophanthus*- und *Convallaria*-Arten charakteristisch ist.

■ Abb. 24.41

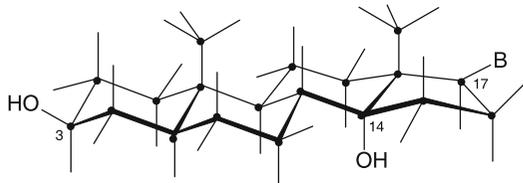


Zur Nomenklatur der Aglykone. Nach den IUPAC-Regeln von 1967 wird der gesättigte Grundkörper der C₂₃-Steroide als Cardanolid bezeichnet; die Bezeichnung Bufanolid wird für C₂₄-Steroide verwendet, die an C-17 einen 6-gliedrigen Lactonring tragen. Damit die von den beiden Grundkörpern sich ableitenden Derivate die typische Herzwirkung aufweisen, müssen bestimmte strukturelle und räumliche Merkmale vorliegen: 1) β -ständige ungesättigte Lactonringe an C-17; 2) mindestens 2 β -ständige Hydroxylgruppen an C-3 und C-14

■ Abb. 24.42

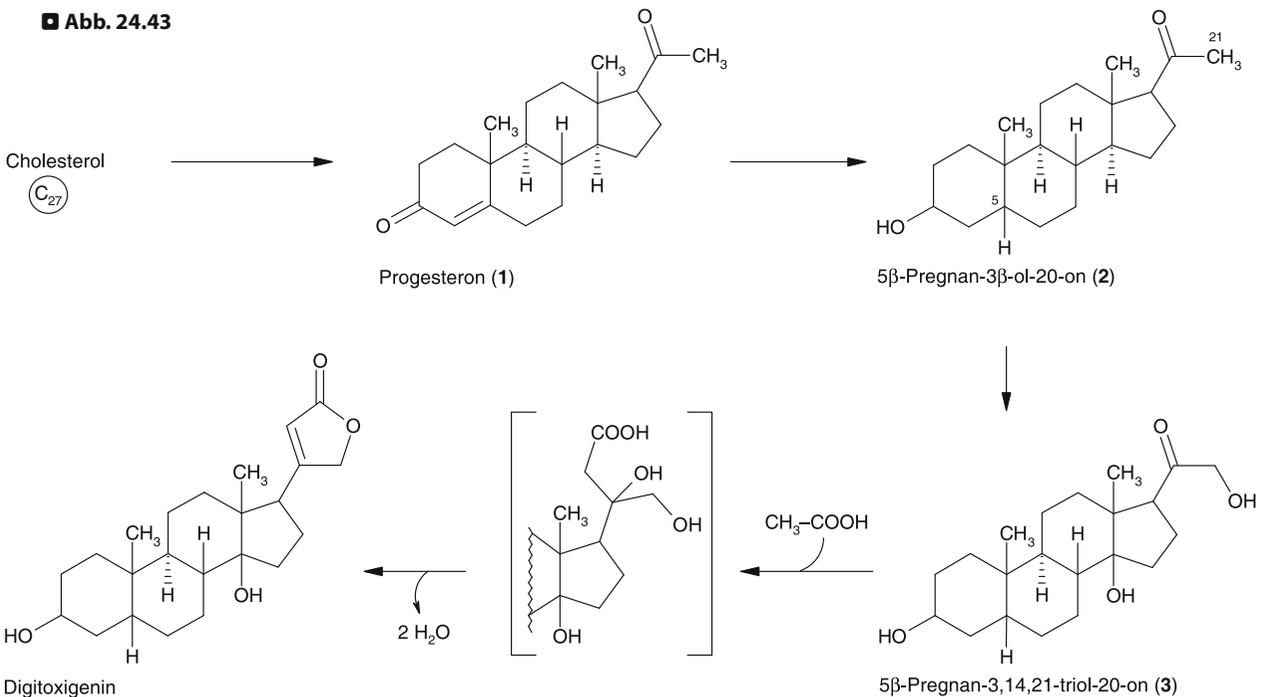


Digitoxigenin

Vergleich: alle Ringe *trans*-verbunden

◀ Schattenriss von Dreiding-Modellen. Die Ringe A mit B sowie C mit D sind bei den herzirksamen Steroiden *cis*-verbunden, die Ringe B mit C hingegen *trans*-verbunden. Dies bedeutet für den räumlichen Bau des Cyclopentano-perhydrophenanthrenteils, dass nur die Ringe B und C annähernd flächig-eben gebaut sind, die Ringe A und D hingegen beide stark abgewinkelt sind. Zum Vergleich: ein mit Digitoxigenin isomeres Molekül mit durchgehender *trans*-Verknüpfung sämtlicher Ringe. *B* Butenolidring

■ Abb. 24.43



Biosynthetisch lassen sich die Cardenolide als Derivate des Cholesterols auffassen. Wie der tierische Organismus, so sind auch Pflanzen befähigt, Cholesterin zum C₂₁-Progesteron abzubauen. Hydroxylierung an C-14 und C-21 der Zwischenstufe 2 führt zum Triol 3. Die beiden Kohlenstoffatome der C₂₃-Cardenolide stammen aus Acetyl- bzw. Malonyl-CoA. Die C₃-Kette der Bufadienolide stammt aus Propionyl- oder Methylmalonyl-CoA

Von den etwa 100 bekannten Aglykonen unterscheiden sich einzelne auch durch das Auftreten von Doppelbindungen im Ringsystem, zusätzlichen Epoxy- oder Oxogruppen und seltener durch *trans-trans-cis*-Verknüpfung der Ringe. Auf weitere Abweichungen bei seltener vorkommenden und therapeutisch nicht verwendeten Glykosiden kann hier nicht eingegangen werden.

Der biosynthetischen Verwandtschaft nach sind die Aglykone zwischen dem Cholesterol und den Pregnanen einzuordnen. Stammverbindung ist das C₂₇-Cholesterol, das zunächst zu einem C₂₁-Steroid abgebaut und durch Verknüpfung mit Acetyl- bzw. Malonyl-CoA bzw. einem C₃-Donator zu den C₂₃-Cardenoliden und den C₂₄-Bufadienoliden wieder aufgebaut wird (➤ Abb. 24.43).

Zuckerteil der herzwirksamen Steroidglykoside. Es kommt neben D-Glucose, L-Rhamnose und D-Fucose eine Reihe sonst sehr seltener 2,6-Didesoxyzucker sowie deren 3-Methylether vor (➤ Abb. 24.44). In allen bisher bekannten Glykosiden ist das Aglykon entweder β-D-glykosidisch oder α-L-glykosidisch mit der Zuckerkette verbunden, was bedeutet, dass in allen Glykosiden die Absolutkonfiguration am Anomeriezentrum C-1 stets die gleiche ist. Die Zucker der β-D-Reihe liegen in der ⁴C₁-, die der α-L-Reihe in der ¹C₄-Konformation vor (➤ Abb. 24.44). Wenn seltene Desoxyzucker und „normale“ Zucker, wie D-Glucose nebeneinander in der Zuckerkette auftreten, dann ist das Aglykon an einen seltenen Zucker gebunden, wohingegen die D-Glucosemoleküle endständig angeordnet sind. Enzyme spalten bevorzugt die β-D-Glucose ab. Bereits während der Aufarbeitung der Droge können sich aus den genuinen Primärglykosiden die glucosefreien Sekundärglykoside bilden.

Glykosidnatur. Die glykosidische Verknüpfung der herzwirksamen Steroide mit Zuckern ist für die Herzwirksamkeit nicht unbedingt notwendig, die Aglykone allein sind auch wirksam. Sie sind allerdings therapeutisch nicht brauchbar, da sie im Organismus sehr rasch metabolisiert werden. Die Zucker beeinflussen nicht nur die physikochemischen Eigenschaften der Glykoside (Resorption, Proteinbindung, Verteilung im Organismus, Biotransformation und Ausscheidung) wesentlich, sie sind auch für die Affinität der Substanzen mit dem Digitalisrezeptor essentiell (vgl. Kap. 24.7.6). Erst der Umstand, dass die Aglykone mit seltenen Zuckern verknüpft sind, die im

Organismus nicht oder nur sehr langsam abgebaut werden, ermöglicht die therapeutische Verwendung dieser Pflanzenstoffe. Die am 3-OH glykosidisch gebundene Zuckerkette verhindert nicht nur die Inaktivierung des Genins, sie erschwert auch dessen Hydroxylierung – einen entscheidenden metabolischen Schritt zur rascheren Elimination aus dem menschlichen Organismus. Wären die Genine beispielsweise direkt an D-Glucose, einen im menschlichen und tierischen Organismus vorkommenden Zucker, gebunden, so wäre höchst wahrscheinlich die Metabolisierung dieser herzwirksamen Steroide nicht allzusehr verzögert und ihre therapeutische Wirksamkeit somit höchst flüchtig.

24.7.3 Einige chemische Eigenschaften, Farbreaktionen

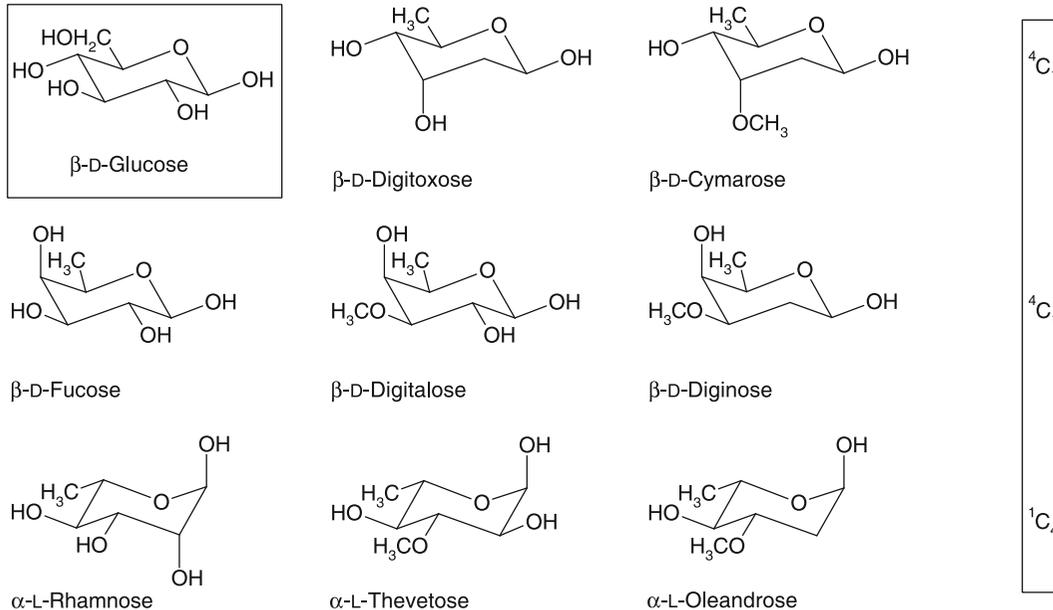
Die herzwirksamen Steroidglykoside sind farblose, kristallisierbare Substanzen, die einen bitteren Geschmack aufweisen. Sie sind leicht löslich in Ethanol, Chloroform und Pyridin, mäßig löslich in Ethylacetat. In Wasser sind sie, sobald sie in reiner Form vorliegen, nur schwer löslich; doch sind sie aus pflanzlichem Material durchaus mit Wasser extrahierbar.

In wässriger oder alkoholischer Lösung sind sie nur bei neutralem sowie sehr schwach basischem und sehr schwach saurem pH-Bereich beständig. In stark saurem Bereich, v. a. bei höherer Temperatur (Hydrolysebedingungen), erfolgt leicht Dehydratisierung zu den unwirksamen 14-Anhydroverbindungen. Alkaliwirkung führt zunächst zur Öffnung des Lactonringes; unter Verschiebung einer Doppelbindung bildet sich eine Aldehydcarbonsäure, die nach Wiederansäuern zu den unwirksamen Isocardanoliden rezykliert (➤ Abb. 24.45).

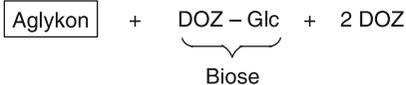
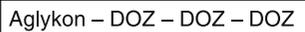
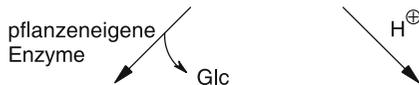
Herzwirksame Steroidglykoside geben mit vielen Reagenzien Farbreaktionen, wobei der Steroidteil, der Zuckerteil oder der Lactonring für die Reaktion verantwortlich sein kann. Die Farbreaktionen sind nützlich:

- zur Charakterisierung isolierter Glykoside bzw. entsprechender Arzneistoffe;
- zum DC-Nachweis bei der Prüfung von Arzneistoffen, Arzneimitteln und Drogen auf Identität und Reinheit;
- zur quantitativen photometrischen Bestimmung in Drogen und daraus hergestellten Arzneimitteln.

■ Abb. 24.44

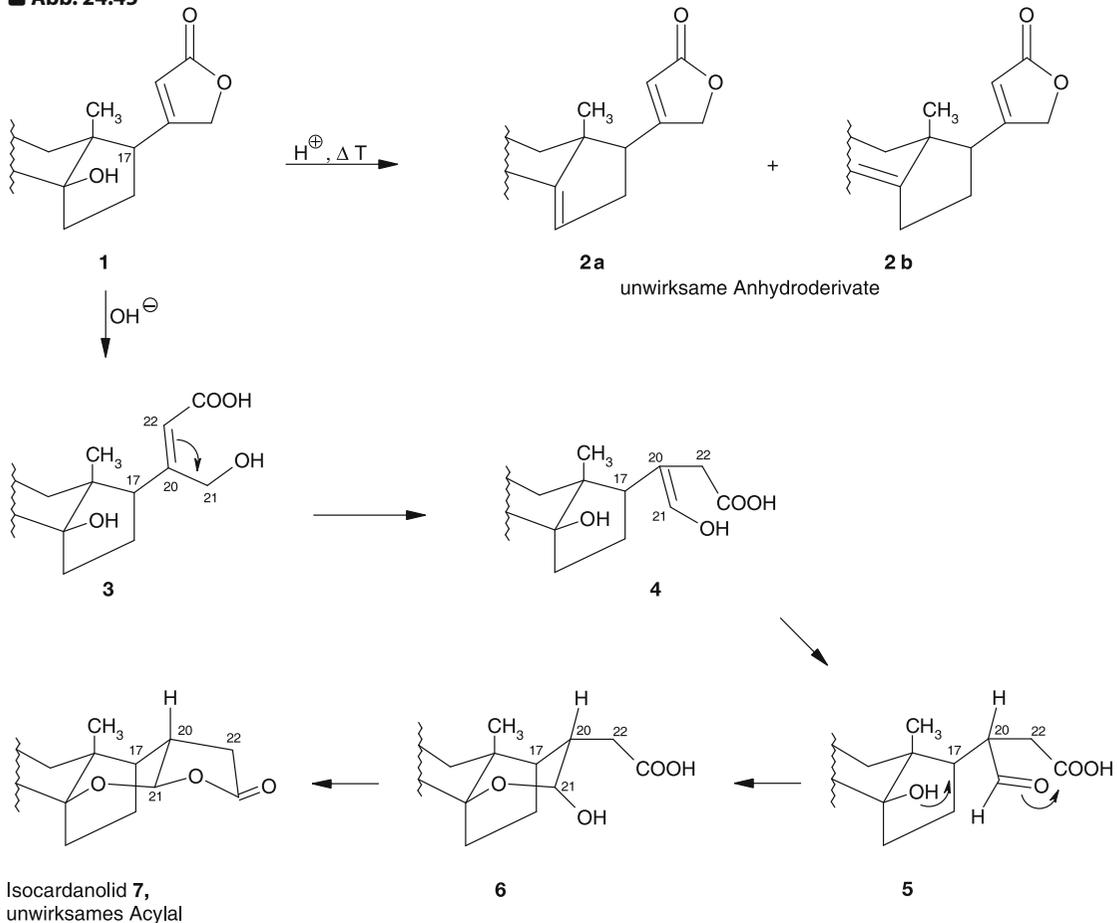


Primärglykosid



Obere Hälfte: Beispiele von Zuckern der herzwirksamen Steroidglykoside. Die Zucker der D-Reihe sind β -glykosidisch, die Zucker der L-Reihe α -glykosidisch mit dem Aglykon verknüpft. Dabei liegen die Zucker bei den β -D-Glykosiden in der 4C_1 -Konformation vor, die der α -L-Reihe überraschenderweise bevorzugt in der 1C_4 -Konformation. Dies bedeutet, dass in der α -L-Reihe der raumerfüllende Cardenolidrest eine axiale Position einnimmt. **Untere Hälfte:** In der Pflanze liegen die herzwirksamen Steroidglykoside genuin in einer zuckerreichen Form, als Tetra- oder Pentaoside, vor. Wenn die Zuckerkette Desoxyzucker (DOZ) neben „normalen“ Hexosen enthält, so sind die DOZ unmittelbar mit dem Genin verknüpft. Pflanzen, die herzwirksame Glykoside führen, enthalten zugleich Enzyme, die selektiv die endständigen „normalen“ Hexosen – in der Regel handelt es sich um β -D-Glucose – abspalten: Die Primärglykoside gehen in Sekundär- oder Folgeglykoside über. Gegen Säurehydrolyse erweist sich die Bindung Aglykon-DOZ als ziemlich empfindlich, sodass neben dem Aglykon intakte Bioside nachgewiesen werden können

■ Abb. 24.45



In stark saurer Lösung, insbesondere bei erhöhter Temperatur (Hydrolysebedingungen) erfolgt unter Abspaltung der tertiären 14-OH-Gruppe Dehydratisierung zu unwirksamen 14-Anhydroverbindungen (2a und 2b). Durch Einwirkung von Alkali wird der Lactonring zerstört unter Bildung der unwirksamen Acylale (7). Man nimmt an, dass die Reaktion mit einer Hydrolyse des Butenolidrings (1→3) und einer Umlagerung der Doppelbindung von C-20(22) nach C-20(21) (3→4) beginnt, der sich eine Tautomerisierung des intermediär gebildeten Vinylalkohols zum Aldehyd anschließt (4→5). Der Aldehyd 5 reagiert mit der 14-OH-Gruppe zum 6-gliedrigen, zyklischen Halbacetal 6, das zum Isocardanolid 7 lactonisiert

Gebräuchliche Nachweis- und Bestimmungsreaktionen sind die folgenden:

- **Kedde-Reaktion:** Versetzt man die alkoholische Lösung eines Cardenolids mit 3,5-Dinitrobenzoesäure- und Natriumhydroxidlösung, so entsteht eine intensive Färbung: z. B. violett beim Digitoxin (PhEur 6).
- **Raymond-Reaktion:** Wie Kedde-Reaktion, jedoch anstelle von Dinitrobenzoesäure 1,3-Dinitrobenzol: z. B. blau beim Ouabain (PhEur 6).
- **Baljet-Reaktion:** Sie besteht in einer orangefarbenen Färbung, die α , β -ungesättigte Lactone beim Umsetzen mit einer alkalischen Pikrinsäurelösung zeigen. Anwendungsbeispiele: Gehaltsbestimmung von Ouabain (g-Strophanthin) und Digitoxin nach PhEur 6.

Die Kedde-, Raymond- und Baljet-Reaktionen zeigen aktivierte Methylengruppen an. Sie fallen daher bei Cardenoliden, nicht aber bei Bufadienoliden positiv aus. Das

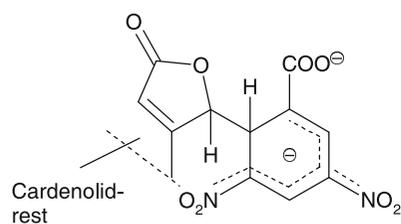
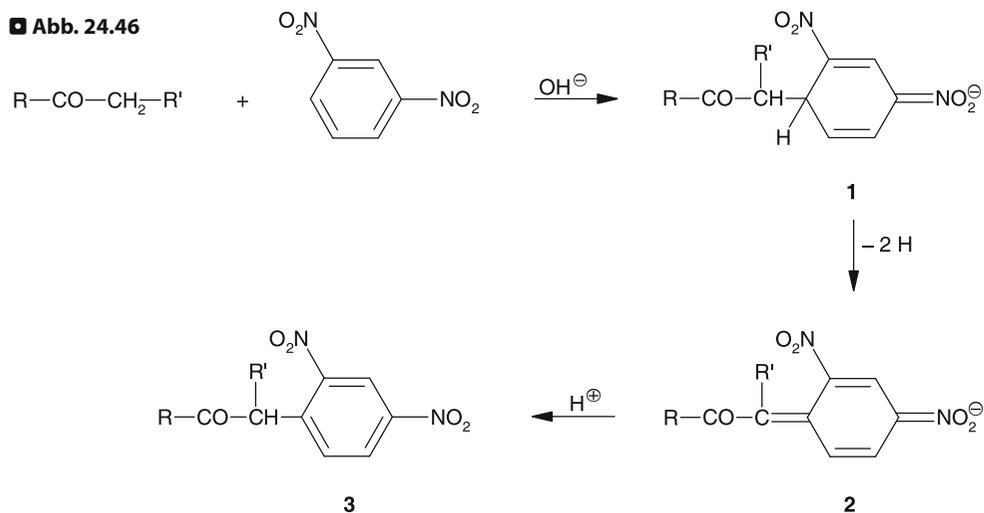
Carbeniat-Anion der aktivierten (aciden) Methylengruppe reagiert mit dem aromatischen Reagens, wobei gefärbte Komplexanionen entstehen (Abb. 24.46)

- Die Farbreaktion nach *Keller-Kiliani* besteht im Erscheinen einer grünen, später blauen Färbung beim Unterschichten des in Essigsäure 99% gelösten Cardenolids mit dem gleichen Volumen Schwefelsäure unter Zusatz von 1 Tropfen Fe(III)-chloridlösung.

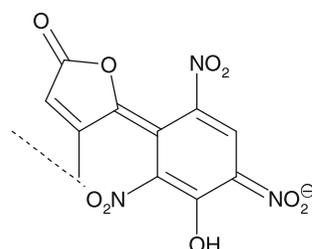
Anwendung: Prüfung auf Identität von Digitoxin nach PhEur 6.

Mit dem Keller-Kiliani-Reagens wird sowohl der 2-Desoxyzucker als auch der Steroidteil nachgewiesen. Die Reaktionsmechanismen sind nicht im Detail erforscht. Die 2-Desoxyzucker werden durch die Einwirkung starker Säuren zu Furfuralderivaten abgebaut, wobei die Fe(III)-Ionen den Abbau bis zu einfachen Aldehyden (z. B. Malonaldehyd) weiter treiben. Die reaktionsfähigen Aldehyde gehen Kondensations- und Polymerisationsreaktionen ein, die zur Bildung blauer Farbprodukte führen. Zur

Abb. 24.46



Meisenheimer-Komplex
(farbig)



Zimmermann-Verbindung
(farbig)

Wie bereits im Jahre 1886 erstmals beschrieben (Janovsky u. Erb 1886), reagieren Verbindungen, die eine aktivierte Methylengruppe enthalten, mit *m*-Dinitrobenzol in Lauge unter Bildung farbiger Chinoide 2; bei der Bildung von 2 über die Zwischenstufe 1 wirkt das im Übermaß vorhandene Nitroderivat als Oxidationsmittel (Kakáč u. Vejdělík 1974). Die Methylengruppe des Butenolidrings herzirksamer Steroide reagiert in ähnlicher Weise mit aromatischen Nitroderivaten: mit 1,3-Dinitrobenzol (Raymond-Reaktion), mit 3,5-Dinitrobenzoesäure (Kedde-Reaktion) oder mit Pikrinsäure (1,3,5-Trinitrophenol; Baljet-Reaktion). Mit Pikrinsäure verläuft die Reaktion über einen Meisenheimer-Komplex oxidativ zur farbigen Zimmermann-Verbindung. Mit Raymond- und Kedde-Reagens erfolgt keine Oxidation. Die Farbreaktionen erfordern basisches Milieu; im sauren Bereich findet Entfärbung statt unter Bildung substituierter Nitroderivate 3

Reaktion des Steroidteils ☛ *Zlatkis-Zak-Reaktion* (Kap. 24.2).

- *Farbreaktion auf Desoxyzucker mit Xanthydrol und Essigsäure*. 2-Desoxy- und 2,6-Didesoxyzucker sowie Glykoside mit diesen Desoxyzuckern als Komponente bilden bei Umsetzung mit Xanthydrol in Gegenwart von Säuren – man verwendet meist Salzsäure oder 4-Toluolsulfonsäure in Essigsäure 99% – eine Rotfärbung mit einem Absorptionsmaximum bei 530 nm. Die Reaktion eignet sich zur Identitätsprüfung von Cardenoliden in Drogenauszügen; sie ist auch Basis für quantitative Bestimmungen. Der Reaktionsverlauf ist nicht geklärt.
- *Rosenheim-Reaktion*: Löst man etwas Substanz in 90%iger Trichloressigsäure, so färben sich Steroide, die in ihrem Ringsystem ein Diensystem aufweisen (z. B. Ergosterol) oder die ein solches leicht zu bilden vermögen (z. B. *Scilla*-Glykoside), zunächst rosa, dann violett und schließlich tiefblau. Modifizierte Reaktionen dienen als allgemeines Steroidreagens. Trichloressigsäure in Ethanol ist ein Reagens zum Nachweis von Steroiden auf Dünnschichtchromatogrammen.
- *Reagens nach Jensen-Kny* (Kny 1963). Es besteht im Wesentlichen aus Trichloressigsäure, der jedoch Chloramin T (Tosylchloramid-Na) zugesetzt ist. Nach PhEur 6 wird es als Sprühreagens bei der DC-Prüfung von *Digitalis-purpurea*-Blättern herangezogen. Es bilden sich im UV-Licht charakteristisch blau oder gelb fluoreszierende Verbindungen. Der Reaktionsmechanismus ist nicht abschließend geklärt: Durch die wasserentziehende Wirkung der Trichloressigsäure werden vermutlich die Aglykone in Anhydroverbindungen übergeführt. Aus dem Gitoxigenin entsteht beispielsweise ein Dianhydroderivat mit einem System von 4 konjugierten Doppelbindungen (Trienonsystem), das bereits mit Trichloressigsäure allein blau fluoresziert. Digitoxin- und Digoxinderivate zeigen hingegen erst nach Zusatz des Oxidationsmittels gelbe bzw. weiß-blaue Fluoreszenzen.

24.7.4 Verbreitung im Pflanzenreich, verwendete Extrakte/Reinstoffe

Herzwirksame Steroidglykoside sind im Pflanzenreich weit verbreitet, und zwar sowohl bei den Rosopsida (= Eudicotyledoneae) als auch bei den Liliopsida (= Mo-

nocotyledoneae). Pflanzenfamilien, in denen glykosidführende Gattungen vertreten sind, sind die folgenden: Convallariaceae [IIA6a] (*Convallaria*), Hyacinthaceae [IIA6d] (*Urginea*), Ranunculaceae [IIB1a] (*Adonis*, *Helleborus*), Brassicaceae [IIB15a] (*Cheiranthus*, *Erysimum*), Apocynaceae [IIB22c] (*Acokanthera*, *Apocynum*, *Nerium*, *Strophanthus*, *Thevetia*, ferner *Asclepias*, *Gomphocarpus*, *Marsdenia*, *Xysmalobium*, bisher Asclepiadaceae), Plantaginaceae [IIB23 h] (*Digitalis*, bisher Scrophulariaceae), Scrophulariaceae [IIB23i] (*Penstemon*). Viele Hunderte von Pflanzenarten wurden auf ihre Glykosidführung hin untersucht mit dem Ergebnis, dass heute über 500 verschiedene Varianten bekannt sind. Durchwegs handelt es sich um Glykoside, die hinsichtlich ihres Hydroxylierungsgrades dem Strophanthin näher stehen als dem Digitoxin: Glykoside des Digitoxigenins wurden nur höchst selten gefunden. Als Arzneimittel verwendet man 3 Gruppen:

- Extrakte oder Extraktfraktionen aus den folgenden Drogen: *Adonis vernalis* (Kraut), *Convallaria majalis* (Kraut), *Digitalis purpurea* (Blätter), *Nerium oleander* (Blätter), *Urginea maritima* (Zwiebel);
- Reinglykoside: Digitoxin, Digoxin, Proscillaridin, Cyamarin, g-Strophanthin (Ouabain), k-Strophanthin;
- partialsynthetische Glykoside: α -Acetyldigoxin, β -Acetyldigoxin, Pentaacetylgitoxin, Meproscillaridin, β -Methyldigoxin.

24.7.5 Pharmakokinetik und Metabolismus

Der Polaritätsgrad eines Arzneistoffes und seine enterale Resorptionsgeschwindigkeit stehen in engem Zusammenhang. Die wesentliche Barriere, die ein Stoff bei seiner Resorption zu überwinden hat, bilden die Zellmembranen des Mukosaepithels, an deren Aufbau in großem Maße Lipide beteiligt sind. Die Absorptionsgeschwindigkeit eines herzwirksamen Steroids wird daher um so größer sein, je besser lipidlöslich (d. h. je apolarer) das Glykosid ist, wobei man voraussetzen muss, dass Diffusion (nichtaktiver Transport) für die Überwindung der Lipidbarriere ausschlaggebend ist. Ein Maß für den Polaritätsgrad ist die Zahl an polaren Gruppen im Aglykon- und Zuckerteil des Glykosids. Ein besseres Maß für den Polaritätsgrad bzw. den Lipophilitätsgrad ergibt sich aus den Wanderungsgeschwindigkeiten in chromatographischen Verteilungssystemen. Aus ☛ *Tabelle 24.12* lässt sich entnehmen, dass

■ **Tabelle 24.12**

Korrelation zwischen Polaritätsgrad und Resorptionsquote herzwirksamer Steroidglykoside. Ein grobes Maß für den Polaritätsgrad ist der relative Gehalt an freien Hydroxylgruppen im Molekül, d. h. das Verhältnis der Anzahl der Kohlenstoffatome pro freie Hydroxylgruppe im Molekül (C/OH). Abnehmende Polarität bzw. zunehmende Lipophilie äußert sich in größerer Wanderungsgeschwindigkeit im Dünnschichtchromatogramm (mod. nach Lauterbach 1977)

Glykosid	Bruttoformel	Freie OH-Gruppen <i>n</i>	C/OH	Rf-Bereich ^a	Resorptionsquote [%]
k-Strophanthosid	C ₄₂ H ₆₄ O ₁₉	12	3,5	0,1	~4
Convallosid	C ₃₅ H ₅₂ O ₁₅	8	4,2	0,2	~10
Lanatosid C	C ₄₉ H ₇₆ O ₂₀	9	5,4	0,4	35–40
Digoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₄	6	6,8	0,5	70–80
Digitoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₃	5	8,2	0,7	100

^a Kieselgel, Dichlormethan–Methanol–Formamid (80:9:1).

Rf-Werte, C/OH-Quotienten und Resorptionsquoten miteinander korrelieren.

Die pharmakologischen Eigenschaften eines bestimmten herzwirksamen Steroids werden aber nicht allein von der Lipophilie determiniert. Wichtig sind auch die absolute Löslichkeit in Wasser sowie die Lösungsgeschwindigkeiten (aus der Arzneiform heraus) während der Magen-Darm-Passage. Der Diffusionsvorgang durch die Lipidmembran hindurch setzt voraus, dass sich das Glykosid zuvor in wässrigen Verdauungssäften molekulardispers löst. Bei den lipophilen Glykosiden (Digitoxin, Digoxin) kann eine zu geringe Lösungsgeschwindigkeit der die Absorption begrenzende Faktor sein. Die Löslichkeiten in Wasser lassen sich nicht aus der Konstitution vorhersagen. Digoxin und Gitoxin sind isomer und enthalten eine sekundäre OH-Gruppe mehr als Digitoxin: Digoxin löst sich

besser, Gitoxin aber schlechter in Wasser als Digitoxin. Verschließt man im Digoxin eine OH-Gruppe durch Methylierung, so steigt überraschend die Wasserlöslichkeit stark an (➤ *Tabelle 24.13*).

Ähnlich wie zwischen Lipophilie und Resorptionsquote, so besteht auch ein Zusammenhang zwischen Lipophilie (Verteilungskoeffizient) und Elimination aus dem Körper. Nimmt man als Maß die Abklingquote, so ergeben sich die in ➤ *Abb. 24.47* graphisch dargestellten Zusammenhänge. Abklingquote bedeutet die Glykosidmenge in Prozent, die täglich durch Inaktivierung oder Ausscheidung eliminiert wird.

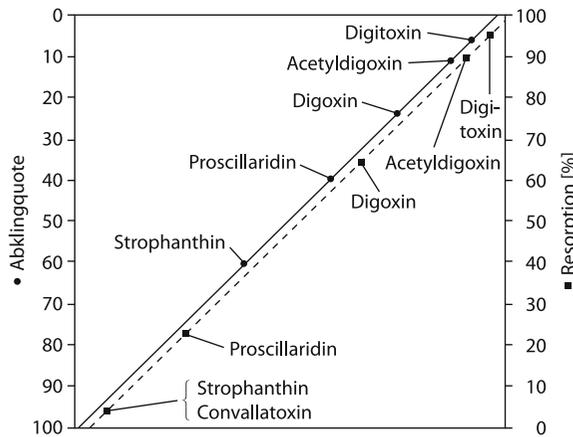
Ein Begriff der Praxis ist die so genannte Steuerbarkeit eines Glykosids: Steuerbarkeit ist in etwa gleichbedeutend mit der Eliminationshalbwertszeit. Bei Überdosierung liefert die Eliminationshalbwertszeit einen Anhaltspunkt

■ **Tabelle 24.13**

Löslichkeiten einiger herzwirksamer Steroidglykoside in Wasser (Schaumann 1978; Megges et al. 1977). Als grobes Maß der Lipophilie wird der aus der Bruttoformel zu entnehmende Quotient aus der Zahl der Kohlenstoffatome und der Zahl der Sauerstoffatome gebildet

Nr.	Glykosid	Bruttoformel	Quotient C/O	Löslichkeit in Wasser [mg/l]
1	Digitoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₃	3,15	8
2	β-Methyldigoxin	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₄	3,00	640
3	Digoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₄	2,92	40
4	Gitoxin	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₄	2,92	2
5	Pentaacetylgitoxin	C ₅₁ H ₇₄ O ₁₉	2,68	12
6	Lanatosid C	C ₄₉ H ₇₆ O ₂₀	2,45	86
7	Ouabain	C ₂₉ H ₄₄ O ₁₂	2,40	11.100

■ **Abb. 24.47**



Abhängigkeit von Resorption und Abklingquote einiger gebräuchlicher Glykoside. Entsprechend der zunehmenden Größe des Verteilungskoeffizienten n -Octanol/Wasser (= Lipophilie) nimmt die orale Resorptionsquote zu, die Abklingquote ab (Daten aus Niedner 1973)

dafür, wie rasch mit dem Abklingen der Vergiftungsercheinungen zu rechnen ist. Im Falle einer Intoxikation durch ein stärker polares Glykosid gelangt der Patient rascher aus dem Bereich eines toxischen in den Bereich eines therapeutischen Wirkspiegels als bei einer Digitoxinüberdosierung: Das betreffende Glykosid ist „besser steuerbar“. Die Eliminationshalbwertszeiten sind in [Tabelle 24.14](#) zusammengestellt.

Abklingquote und Eliminationshalbwertszeit hängen mit dem Metabolismus der Substanzen zusammen. Die polaren Glykoside werden beim Menschen zum größten Teil unverändert mit dem Urin ausgeschieden (z. B. Strophanthin nach i.v.-Applikation) bzw. vor der Ausscheidung bis zu etwa 30% durch Biotransformation umgewandelt (z. B.

■ **Tabelle 24.14**

Eliminationshalbwertszeiten einiger Cardenolide

Glykosid	Tage
Digitoxin	Etwa 5
Digoxin	Etwa 2
Acetyldigoxin	Etwa 2
k-Strophanthin	Etwa 1,8
Proscillaridin	Etwa 1,5
Oleandrosid	Etwa 1

bei Digoxin nach p.o.-Applikation). Die apolaren Glykoside (z. B. Digitoxin) werden bis zu 60% der nach p.o.-Verabreichung resorbierten Menge metabolisiert. Ein Teil der Metaboliten wird der Ausscheidung durch Eintritt in den enterohepatischen Kreislauf entzogen (vgl. Scheline 1991).

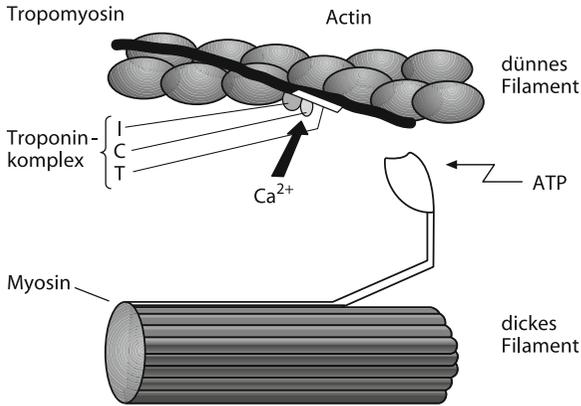
Der Metabolismus ist je nach Substanz unterschiedlich. Abspaltung der Desoxyzucker, Epimerisierung der OH-Gruppe an C-3, Einführung von OH-Gruppen (z. B. an C-12), Hydrierung der Doppelbindung im Lactonring sowie Konjugation mit Glucuron- und Schwefelsäure sind Schritte, die häufig vorkommen.

24.7.6 Wirkungen auf biochemischer Ebene und Anwendungsgebiete

Wirkungen. Die wesentlichste Wirkung der Cardenolide und Bufadienolide am Herzen beruht auf einer Steigerung der Kontraktionskraft (positiv inotrope Wirkung), die zur Senkung der Schlagfrequenz und einer Verbesserung des Wirkungsgrades führt. Auf biochemischer Ebene wird die positiv inotrope Wirkung durch die Hemmung der α -Untereinheit (s. u.) der membranständigen Na^+/K^+ -ATPase ausgelöst, die zu einer Erhöhung des intrazellulären Natriumspiegels führt. Dies aktiviert den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher [NCX1; reverse mode (Ca-Influx)] und löst damit einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) im Cytosol der Herzmuskelzelle aus ([Abb. 24.48](#) und [26.60](#)). Beim insuffizienten Herz verursacht dieser Anstieg an Ca^{2+} -Ionen die positiv inotrope Wirkung (= Na^+ -Pumpe Lag Hypothese).

Die Entdeckung von endogenen Hemmstoffen der Na^+/K^+ -ATPase im menschlichen Blutplasma (DLCs; von „digitalis-like compounds“), die als neue Hormone mit einem Cardenolid- (z. B. Ouabain, Digoxin) oder Bufadienolidgerüst (z. B. Marinobufagenin, Telocinobufagin, 19-Norbufalin) identifiziert worden sind, hat die Suche nach Wirkmechanismen auf molekularer Ebene wesentlich angeregt. Heute weiß man, dass die endogenen DLCs Blutdruck, Salzhaushalt sowie die Herzfunktion kontrollieren und als Wachstumsfaktoren die Proliferation und Differenzierung von Herz- und glatter Muskulatur beeinflussen. Die Interaktion der endogenen DLCs und der herzwirksamen Steroidglykoside mit der Na^+/K^+ -ATPase kann die Komplexität aller zellulären Antworten bei der Beeinflussung der Kontraktionskraft des Herzens, des arteriellen Blutdruckerstiegs, der Gewebeproliferation und von apoptotischen Prozessen allein nicht erklären. Die

■ **Abb. 24.48**



Schematische Darstellung der Herzmuskelfilamente. Ca²⁺-Ionen spielen für die Kontraktion des Herzmuskels eine zentrale Rolle. In Abwesenheit von Ca²⁺-Ionen verhindern die Proteine Tropomyosin und Troponin aufgrund ihrer räumlichen Anordnung im dünnen Filament die Interaktion von Actin und Myosin. Ca²⁺-Ionen binden an Troponin C, eines von 3 Polypeptiden des Troponinkomplexes, wodurch die oben beschriebene hemmende Wirkung von Tropomyosin/Troponin auf die Muskelkontraktion aufgehoben wird. Es wird angenommen, dass die globulären Teile des Troponinkomplexes ihre Konformation ändern. Sie bleiben dabei über Troponin T mit dem dünnen Filament verbunden, lösen aber eine Veränderung der räumlichen Anordnung des Tropomyosins aus. Dadurch wird unter ATP-Verbrauch die Wechselwirkung zwischen Actin und Myosin und somit die teleskopartige Verschiebung der beiden Filamente ermöglicht (vgl. Übersicht von Buschauer 1989)

Na⁺-Pumpe Lag Hypothese kann die kurzzeitliche und die positiv inotrope Wirkung erklären. Langzeiteffekte, welche zur Aktivierung verschiedener Gene führen, können besser durch die Na⁺/K⁺-ATPase Signalosom Hypothese erklärt werden, welche die spezifische Aktivierung einer vielfältigen Signaltransduktionskaskade auslöst (vgl. dazu Übersichten von Schoner u. Scheiner-Bobis 2007a, b; Scheiner-Bobis u. Schoner 2008; López-Lázaro 2007).

Bei der Na⁺/K⁺-ATPase handelt es sich um ein Membranprotein der Familie der P-Typ ATPasen mit drei Polypeptiden: den α-, β- und FXYD-Untereinheiten. Bis heute sind 4 α-, 3 β- und 7 FXYD-Untereinheiten identifiziert worden. Die große Untereinheit α mit einem Molekulargewicht von 110–113 kDa ist für die katalytischen und Trans-

porteigenschaften des Enzyms verantwortlich. Die Bindungsstellen für Kationen, ATP, endogene DLCs und herz-wirksame Steroidglykoside (auch als „Digitalisrezeptoren“ bzw. „binding sites for cardiac glycosides“ bezeichnet) befinden sich extrazellulär an der α-Untereinheit. Die dreidimensionale Struktur der Na⁺/K⁺-ATPase konnte kürzlich aufgeklärt werden. Für Details zur Bindung an der α-Untereinheit sowie zur Bedeutung der β- und FXYD-Untereinheiten vgl. Übersichten von Neshet et al. (2007) sowie Scheiner-Bobis u. Schoner (2008), für die dreidimensionale Struktur der Na⁺/K⁺-ATPase vgl. Morth et al. (2007).

SAR-Studien ergaben, dass die herz-wirksamen Steroidglykoside in 3 Bindungsregionen eingeteilt werden können: β-ständiger Lactonring, Steroidgerüst und Zuckerteil. Alle 3 Regionen scheinen sich an der Bindung an den Rezeptor zu beteiligen. Die anfängliche Bindung erfolgt durch eine Interaktion zwischen dem β-ständigen Lactonring des Steroidgerüsts („lactone binding site“) und einem Tryptophanring an der α-Untereinheit. Dieser Schritt führt zu einem Konformationswechsel in dieser Region, der die Hemmung des Enzyms zur Folge hat. Es scheint, dass ein zweiter Bindungsprozess nach dem anfänglichen Kontakt mit dem Rezeptor notwendig ist. Dieser erfolgt zwischen einem Zucker („sugar binding site“) und einer weiteren Bindungsdomäne an der α-Untereinheit. Für Details zu den heutigen Kenntnissen über die Bindungsdomänen vgl. Übersichten von Thomas (1992, 1996) und Neshet (2007).

An die Digitalisrezeptoren können Steroide mit bestimmten strukturellen Voraussetzungen, wie sie bei den endogenen DLCs und den herz-wirksamen Steroidglykosiden vorliegen, aber auch andere Substanzen (z. B. *Erythrophleum*-Alkaloide) mit entsprechenden strukturellen Merkmalen, binden. Bei den herz-wirksamen Steroidglykosiden zeigen Verbindungen die größte Affinität zum Rezeptor, die über das Hydroxyl an C-3 direkt mit einer α-L-Rhamnose verknüpft sind (z. B. Digitoxigenin-α-L-rhamnosid). Es konnte gezeigt werden, dass der direkt mit dem Genin verknüpfte Zucker am meisten zur Bindung beiträgt und dass Steroidglykoside mit 6-Desoxyzuckern (d. h. mit einer C-5-Methylgruppe) die stärkste Wirkung aufweisen. Es wird daraus geschlossen, dass die Methylgruppe eine Schlüsselrolle bei der Bindung des Zuckers zum Rezeptor aufweist. Das ist auch der Grund dafür, dass die Wirkung von Steroidgeninen nur kurz und weniger stark ist als diejenige der Glykoside. Daneben scheinen auch die 3- oder 4-OH-Gruppen der Rhamnose und die α-glykosidische Bindung von Bedeutung zu sein. Die bis-

her angenommene *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B scheint für die positiv inotrope Wirkung nicht essentiell zu sein. So weist z. B. 5 α H-Digitoxigenin (Uzaringenin) dieselbe Wirkung wie Digitoxigenin auf. Sobald diese Genine an der 3-OH-Gruppe glykosidiert sind, ergeben sich allerdings andere Wirkungsstärken. Monoglycosidierung von Digitoxigenin verstärkt die Wirkung um das 300fache, bei Uzaringenin wird sie um das 60fache verringert. Andererseits ist das Monorhamnosid des Uzaringenins 7,8-mal stärker wirksam als das entsprechende Genin (vgl. Übersichten von Thomas 1992, 1996).

Mit zunehmender Hemmung der Membran-ATPase (= abnehmende Energiezufuhr für die Natriumpumpe) kommt es zu einer toxischen Wirkung. Intrazelluläres Na⁺ steigt an, was aus Gründen der Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts eine Ausschleusung des intrazellulär vorhandenen K⁺ zur Folge hat und zu Kaliumverlusten führt. Die Abflachung des Na⁺- und K⁺-Gradienten wiederum bedingt einen Abfall des Membranruhepotentials und führt in der Folge davon zur Erniedrigung der Reizschwelle und zur Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit. Störungen der Herzrhythmik stehen im Vordergrund von Vergiftungserscheinungen, daneben treten Sehstörungen (insbesondere Störungen des Farbsehens), Benommenheit, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Bedingt durch die Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase in den Darmepithelien kommt es zu Störungen des Elektrolyttransportes auch im Dünn- und Dickdarm, womit sich die Durchfälle erklären, die als unerwünschte Wirkung, wenn auch selten, auftreten können. Lipophile Glykoside (Digitoxin und Meproscillarlin) wirken eher laxierend als polare Glykoside.

Anwendungsgebiete. Die ideale positiv-inotrope Substanz gibt es bisher nicht. Herzwirksame Steroidglykoside haben eine geringe therapeutische Breite und müssen deshalb sehr exakt dosiert und sollten nur bei klaren Indikationen angewandt werden. Diese sind die chronische Herzmuskelinsuffizienz (NYHA-Stadien II und III) und Arrhythmien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern), insbesondere wenn Arrhythmien von einer Herzinsuffizienz begleitet sind. Der Wirkungsmechanismus bei Arrhythmien ist bisher nicht bekannt.

Grundpfeiler der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist heute eine Gabe von ACE-Hemmern. Bei schweren Fällen umfasst eine optimale Therapie häufig die Kombination von herzwirksamen Steroidglykosiden, Diuretika und ACE-Hemmern (Erd-

mann 1995). Bei akuter Herzinsuffizienz und anderen Herzkrankheiten sind die herzwirksamen Steroide nicht mehr Mittel der ersten Wahl. Hier finden andere Kardiaka wie z. B. β -Blocker, Calciumantagonisten, Vasodilatoren oder ACE-Hemmer Verwendung.

24.7.7 Analytische Kennzeichnung

Die PhEur und das DAB kennen die Monographien Adonis-kraut, Digitalis-purpurea-Blätter, Maiglöckchenkraut und Meerzwiebel. Die Prüfung auf Identität dieser 4 Arzneidrogen ist in  *Tabelle 24.15* zusammengestellt. Daneben sind Digitalis-lanata-Blätter als Ausgangsmaterial zur Glykosidgewinnung von Bedeutung.

Zur quantitativen Bestimmung von Reinstoffen und cardenolidhaltigen Drogen und Extrakten existieren photometrische und HPLC-Methoden. Die PhEur verwendet:

- alkalische Pikrinsäurelösung (Baljet-Reagens) zur Gehaltsbestimmung von Digitoxin und Ouabain;
- alkalische Dinitrobenzoesäurelösung (Kedde-Reagens) zur Gesamtglykosidbestimmung der Cardenolide in Digitalis-purpurea-Blättern.
- HPLC bei Digoxin und β -Acetyldigoxin

Zur Anreicherung werden die Glykoside bei Digitalis-purpurea-Blättern nach PhEur mit Wasser bei Raumtemperatur extrahiert; Ballaststoffe entfernt man durch Zusatz von Blei(II)-acetat, den Überschuss an Bleiionen mit Natriummonohydrogenphosphat. Im Filtrat werden die Glykoside hydrolysiert und die Aglykone mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der Chloroformlösung wird mit Kedde-Reagens umgesetzt. Die bei 540 nm gemessene Extinktion wird mit der Extinktion eines Hydrolysats einer bekannten Digitoxinmenge in Bezug gesetzt.

Die erwähnten photometrischen Methoden sollten durch die HPLC ersetzt werden. Wie von Wiegrebe u. Wichtl (1993) gezeigt werden konnte, lassen sich damit unter Verwendung eines internen Standards (β -Methyldigoxin) bei Digitalis-lanata-Blättern über 50 Cardenolide in etwa 2 mg pulverisiertem Blattmaterial schnell und exakt bestimmen. Allerdings scheint auch mit der HPLC eine Probenaufbereitung mit Reversed-phase-Material zur Entfernung von Ballaststoffen nicht immer möglich, sodass man bei einzelnen Drogen wie z. B. bei Maiglöckchenkraut nach wie vor Blei(II)-acetat dafür einsetzen muss (Krenn et al. 1996).

■ **Tabelle 24.15**

Prüfung auf Identität nach DAB 1999 bzw. PhEur 6

	Adonis- kraut (DAB)	Maiglöckchen- kraut (DAB)	Meerzwiebel (DAB)	Digitalis-purpurea- Blätter (PhEur)
Extraktion	Ethanol 70%	Ethanol 70%	Ethanol 70%	Ethanol 50%
Ballaststoff- entfernung	Blei(II)-acetat	Blei(II)-acetat	Blei(II)-acetat	Blei(II)-acetat
Fließmittel	Wasser–Methanol– Ethylacetat (8:11:81)	Wasser–Methanol– Ethylacetat (8:11:81)	Wasser–Methanol– Ethylacetat (8:11:81)	Wasser–Methanol–Ethylacetat (7,5:10:75)
Referenz- substanzen	Cymarin, Convalla- toxin	Convallatoxin	Lanatosid C, Proscilla- ridin	Digitoxin, Gitoxin, Purpureaglyko- sid A und B
Reagens	Kedde	Kedde	Chloramin T/Trichlor- essigsäure	Chloramin T/Trichloressigsäure
Nachweis von	Cymarin als rot- violette Zone im Tageslicht	Convallatoxin als rotviolette Zone im Tageslicht	Proscillaridin und Scillaren A als gelb fluoreszierende Zone im UV bei 365 nm	Purpureaglykosid B und Gitoxin als hellblau fluoreszierende Zone, Purpureaglykosid A und Digitoxin als bräunlichgelb fluoreszierende Zone im UV bei 365 nm

Das DAB kennt keine Gehaltsbestimmung bei den Cardenolidrogen, sondern schreibt noch immer eine biologische Methode der Wirkwertbestimmung vor, obwohl ihre praktische Relevanz sehr gering ist. Als Kriterium wird eine charakteristische toxische Wirkung dieser Stoffgruppe, der systolische Herzstillstand, bestimmt. Bezugsgröße ist ein Reinglykosid. Die Bestimmung des Wirkwertes ist in einer allgemeinen Vorschrift beschrieben (2.7.N1; DAB) und wird jeweils in einer eigenen Monographie „Eingestelltes *Adonis*-, *Digitalis-purpurea*-, *Maiglöckchen*- und *Meerzwiebel*pulver“ vorgeschrieben, wobei der Wirkwert am Meerschweinchen sich aus dem Vergleich der letalen Dosen von Droge und Referenzglykosid (Cymarin, Digitoxin, Convallatoxin bzw. Proscillaridin) ergibt, z. B. bei *Adonis vernalis* im Bereich 1,67–2,40 mg/g liegen muss. Das DAB hält an der heute überholten und auch unethischen (pro Testserie werden 20 Meerschweinchen benötigt) Wirkwertbestimmung fest, obwohl bei einzelnen Drogen eine Korrelation zwischen photometrischer Gehaltsbestimmung und Wirkwert besteht. Eine solche könnte mit HPLC-Methoden, wie sie z. B. für das Maiglöckchen entwickelt worden sind (Krenn et al. 1996), ebenfalls erreicht werden, da auch zwischen den Resultaten der HPLC und der Photometrie eine gute Korrelation besteht.

Heute muss nicht nur die biologische Wirkwertbestimmung als obsolet angesehen werden, sondern generell

auch die Verwendung von Extraktpräparaten cardenolidhaltiger Drogen. Reinstoffpräparate verdienen zur Einstellung auf einen Vollwirkspiegel im Interesse einer Dosierungsgenauigkeit den Vorzug.

24.7.8 *Digitalis lanata* und Lanataglykoside

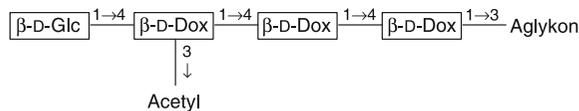
Herkunft der *Digitalis-lanata*-Blätter. *Digitalis-lanata*-Blätter (*Digitalis lanatae folium* DAB 10) bestehen aus den getrockneten Laubblättern von *Digitalis lanata* EHRH. (Familie: Plantaginaceae [IIB23 h], bisher Scrophulariaceae).

Stammpflanze. *D. lanata* ist ein 2- bis mehrjähriges Kraut. Im ersten Jahr bildet sich eine dem Boden angelegte Blattrosette, deren Blätter auch im Winter grün bleiben. Im 2. Jahr entwickelt sich der etwa 120 cm hohe aufrechte Stängel mit sitzenden Blättern, die in ihrer Form den Spitzweggerichblättern ähneln, und mit glockigen Blüten, die in einer lockeren Traube angeordnet sind. Blüten: gelbockerfarbene Kronröhre mit braunen Adern durchzogen; große Unterlippe, weißlich, nach abwärts gebogen. Die Blütenteile und Blütenstandsachsen sind drüsigwollig behaart („wolliger“ Fingerhut = *D. lanata*). Als „pontisches Florenelement“ ist *D. lanata* in Südosteuropa beheimatet; zur Drogengewinnung wird sie in

zahlreichen Ländern – u. a. in den Niederlanden, in Italien, in Nordafrika sowie in Nord- und Südamerika – kultiviert.

Hinweis. Ausgangsmaterial zur Drogengewinnung sind die im Herbst geernteten Blätter des ersten Kulturjahres (Rosettenpflanzen).

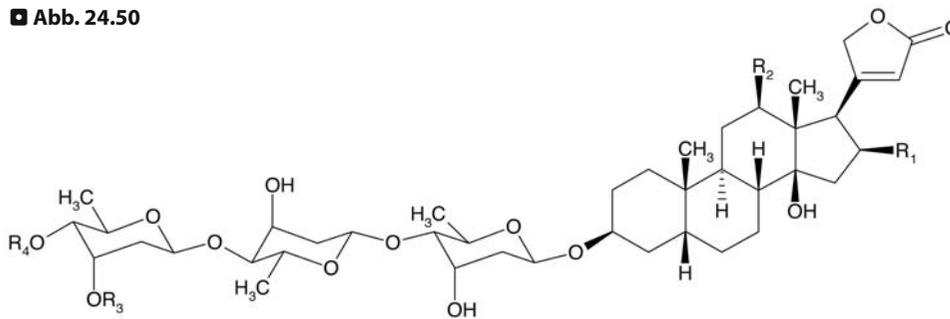
■ **Abb. 24.49**



Aglykon	Primärglykosid	Gehalt [%]
Digitoxigenin	Lanatosid A	0,05 – 0,25
Digoxigenin	Lanatosid C	0,1 – 0,3
Gitoxigenin	Lanatosid B	0,01 – 0,05

Aufbau der Lanatoside, der wichtigsten Primärglykoside der *Digitalis-lanata*-Blätter

■ **Abb. 24.50**



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Digitoxin	H	H	H	H
α -Acetyldigitoxin	H	H	COCH ₃	H
β -Acetyldigitoxin	H	H	H	COCH ₃
Lanatosid A	H	H	COCH ₃	β -Glc
Purpureaglykosid A	H	H	H	β -Glc
Gitoxin	OH	H	H	H
Lanatosid B	OH	H	COCH ₃	β -Glc
Purpureaglykosid B	OH	H	H	β -Glc
Digoxin	H	OH	H	H
α -Acetyldigoxin	H	OH	COCH ₃	H
β -Acetyldigoxin	H	OH	H	COCH ₃
Lanatosid C	H	OH	COCH ₃	β -Glc
Purpureaglykosid E	O-CHO	H	H	β -Glc
Gitaloxin	O-CHO	H	H	H

Die pharmakologisch bedeutsamen herzwirksamen Steroide, die in den Blättern von *Digitalis lanata* und/oder *D. purpurea* vorkommen bzw. aus diesen Drogen als Ausgangsmaterial darstellbar sind. β -Glc β -D-Glucoserest

Sensorische Eigenschaften. Die Droge schmeckt stark bitter.

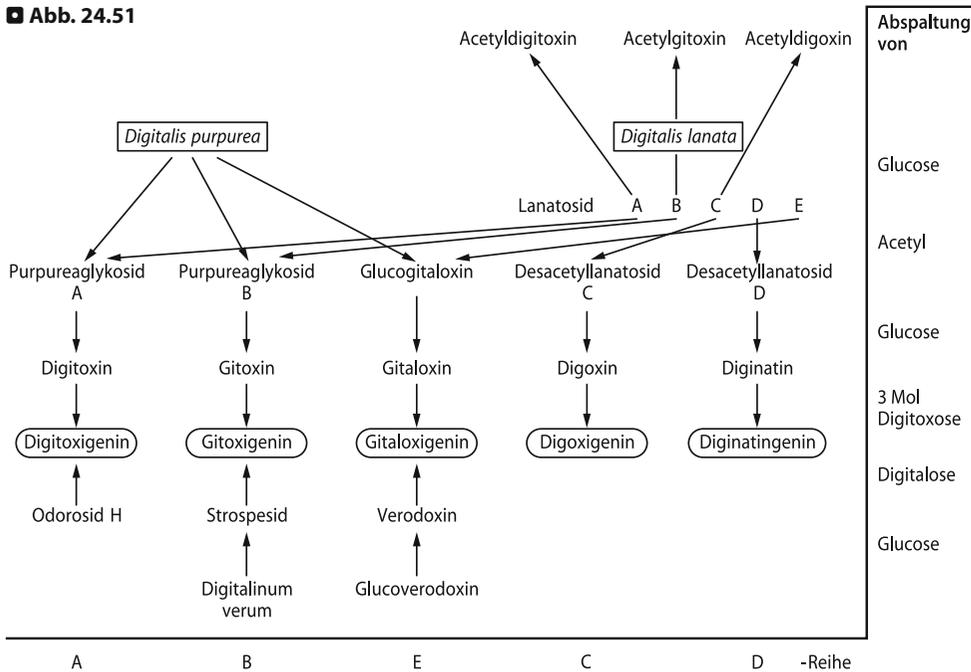
Inhaltsstoffe

- Über 70 Cardenolidglykoside mit den fünf Aglykonen Digitoxigenin (A-Reihe), Gitoxigenin (B-Reihe), Digoxigenin (C-Reihe), Diginatigenin (D-Reihe) und Gitaloxigenin (E-Reihe) und einem Gesamtgehalt von 0,5–1,5% (➤ *Abb. 24.49–24.52*); ferner
- herzwirksame Pregnanglykoside (Digitanolglykoside; ➤ *Abb. 24.53*), Steroidsaponine, Flavonoide u. a.

Verwendung. Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Reinstoffen, insbesondere von Digoxin, Acetyldigoxin und Lanatosid C. Digoxin wiederum liefert partialsynthetische Acetyl- und Methylsteroide.

Digoxin (PhEur 6; vgl. ➤ *Abb. 24.50*) ist ein Abbauprodukt des ursprünglich in der Pflanze genuin enthaltenen Lanatosid C (vgl. ➤ *Abb. 24.51*). Die Abspaltung der endständigen D-Glucose und des Acetylrestes erfolgt enzymatisch durch pflanzeneigene Glucohydrolasen und

■ **Abb. 24.51**



Glykosidstufen der Hauptsteroidglykoside von *Digitalis lanata* und *D. purpurea* und gegenseitige Beziehungen. Vergleicht man das Glykosidspektrum von *D. lanata* mit dem von *D. purpurea*, so fallen verschiedene Unterschiede auf.

***D. purpurea*: a) Glykoside der C- und D-Reihe fehlen; b) Acetyldigitoxose als Zuckerkomponente tritt nicht auf. *D. lanata*: a) Enzymatische Abspaltung der endständigen Glucose durch pflanzeneigene β -Glucosidase führt bei den Lanatosiden A–C zu den acetylierten Sekundärglykosiden Acetyldigitoxin, Acetylgitoxin und Acetyldigoxin. Als Folge der Abspaltung der endständigen β -D-Glucose findet eine partielle Isomerisierung der nunmehr endständigen 3-O-Acetyldigitoxose zur 4-O-Acetyldigitoxose statt (vgl. ⤵ Abb. 24.52); b) Die genuinen Lanatoside können durch Verseifung in die genuinen D.-purpurea-Glykoside sowie Desacetyllanatosid C und D überführt werden**

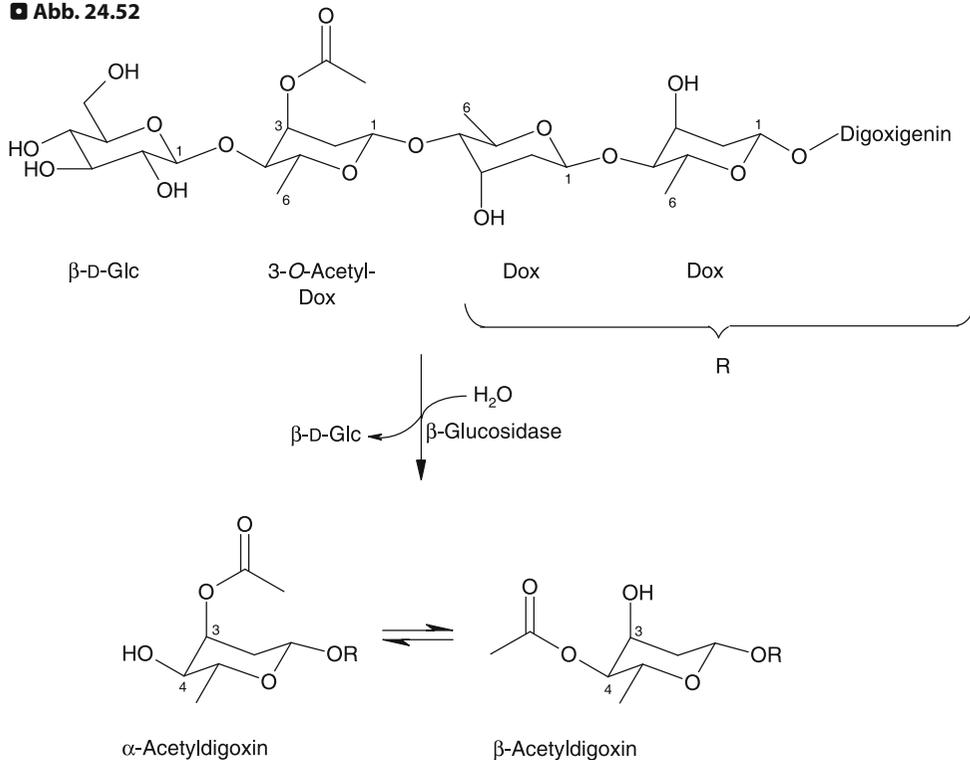
Acetylerasen. Diese sind nicht – wie früher angenommen wurde – fest an die Zellmembran gebunden, sondern in der Zellwand lokalisiert (Kreis u. May 1990). Zur Extraktion von Digoxin werden die pulverisierten Blätter in Wasser bei 30–37 °C der Mazeration unterworfen. Dann extrahiert man die Glykosidfraktion mit Wasser–Ethanol und fällt die Ballaststoffe vom Typus phenolischer Verbindungen (Flavone, Phenolcarbonsäuren, Gerbstoffe) mittels Bleihydroxid aus. Nach Extraktion des Glykosidgemisches mit einem organischen Lösungsmittel (Chloroform–Methanol) erfolgt die Isolierung mittels Säulenchromatographie oder Gegenstromverteilung. Eine völlige Reindarstellung ist sehr kompliziert und unwirtschaftlich: Daher enthält das handelsübliche Digoxin stets noch Nebenglykoside, hauptsächlich Digitoxin und Gitoxin. Die PhEur erlaubt

Beimengungen bis zu 6%. Zum Lösen von 1 g Digoxin benötigt man 25 l Wasser. Relativ gut löst es sich in 80%igem Ethanol; darin ist es besser löslich als das isomere Gitoxin.

β -Acetyldigoxin (PhEur 6) wird partialsynthetisch durch selektive Acetylierung der 4-OH-Gruppe der terminalen Digitoxose im Digoxinmolekül erhalten, beispielsweise durch Umsetzung mit Essigsäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid.

α -Acetyldigoxin erhält man partialsynthetisch durch enzymatische Hydrolyse des Lanatosid C (Abspaltung der endständigen Glucose) unter pH-Wertbedingungen, die die Acetylgruppe intakt lassen. Es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen der α - und der β -Form ein (vgl. ⤵ Abb. 24.52). Einfacher ist die Acetylierung von Digoxin mit Orthoessigsäureethylester in Tetrahydrofuran unter

■ Abb. 24.52



Die Umwandlung von α -Acetyldigoxin in das mit ihm stellungsisomere β -Acetyldigoxin wird verständlich, wenn die Konformationseffekte der 3-O-Acetyldigitoxose berücksichtigt werden. Die 3-Acetyl-4-glucosyldigitoxose liegt in der ${}^1\text{C}_4$ -Konformation vor, sodass die raumerfüllenden Substituenten (Digitoxose an 1-OH; Glucose an 4-OH) eine äquatoriale Position einnehmen. Kommt es zur enzymatischen Abspaltung der endständigen Glucose, so wird die zum axialen 3-Acetoxy substituenten benachbarte äquatoriale OH-Position frei. Die Energiedifferenz zwischen e-OH plus α -O-Acetyl einerseits und α -OH plus e-O-Acetyl andererseits ist die treibende Kraft für die Wanderung des Acetylsubstituenten von der 3- zur 4-Position. Es stellt sich eine Gleichgewichtslage ein. Methylgruppen sind als bloße Valenzstriche gezeichnet

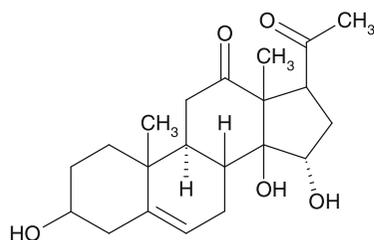
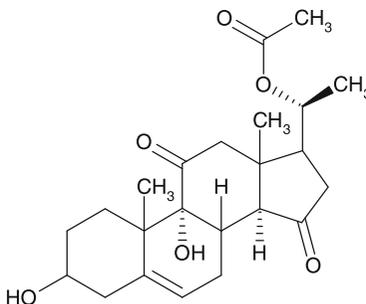
Verwendung kleiner Mengen *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator.

β -Methyldigoxin (Medigoxin) erhält man durch selektive Methylierung von Digoxin. Analog wie im Falle des β -Acetyldigoxins wird die terminale 4-OH-Gruppe der endständigen Digitoxose verschlossen. Im Allgemeinen führt die Methylierung von alkoholischen Gruppen zu Derivaten mit geringer Löslichkeit in Wasser. Sehr überraschend steigt aber im Falle des Digoxins die Wasserlöslichkeit stark an: Es lösen sich 460 mg Medigoxin in 1 l Wasser, aber nur 40 mg Digoxin.

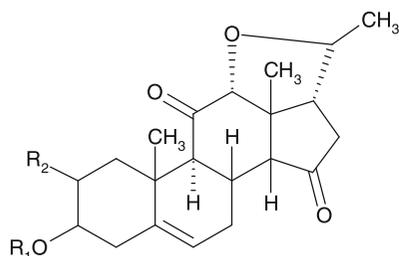
Metabolismus der Lanataglykoside. Digoxin und die Digoxinderivate zeichnen sich durch eine gute orale Bio-

verfügbarkeit aus. Sie werden in den heute üblichen gale-nischen Zubereitungsformen zu etwa 70–90% resorbiert. Die Abklingquote beträgt ca. 20%. Die Metaboliten von Digoxin entstehen zur Hauptsache durch Zuckerabspaltung, Hydrierung der Doppelbindung im Lactonring und Konjugation. Die Acetyldigoxine werden in der Leber deacetyliert und dann weiter wie Digoxin metabolisiert. Im Unterschied zum Digitoxin (vgl. Kap. 24.7.9) spielt beim Digoxin der enterohepatische Kreislauf nur eine untergeordnete Rolle (vgl. Scheline 1991). Im Falle von β -Methyldigoxin wird die Methylgruppe im Organismus nur langsam abgespalten. Im Vergleich zu Digoxin weist Medigoxin eine etwas längere Halbwertszeit der Elimination auf, auch scheint die erhöhte Lipophilie eine uner-

■ Abb. 24.53

Purprogenin,
5-Pregnen-3 β ,14 β ,15 α -triol-12,20-dion

Digacetigenin



R ₁	R ₂	
H	H	Diginigenin
Digitalosyl	H	Digitalonin
Diginosyl	H	Diginosid
Diginosyl	OH	Digifolein

Außer den herzaktiven Steroiden vom Cardenolidtyp finden sich im *Digitalis-lanata*- und *Digitalis-purpurea*-Blatt C₂₁-Pregnannglykoside, die unter der Bezeichnung Digitanolglykoside zusammengefasst werden. Als Zuckerkomponente tragen sie dieselben seltenen Desoxyzucker wie die Cardenolidglykoside (Struktur der Zucker ► Abb. 24.44). Sie zeigen keine Herzwirkung (Lactonring fehlt), werden aber bei der Gehaltsbestimmung, sofern keine Abtrennung erfolgt, miterfasst

wünschte Tendenz zur Anreicherung im Zentralnervensystem zu haben.

24.7.9 *Digitalis purpurea* und Purpureaglykoside

Herkunft der *Digitalis-purpurea*-Blätter. Die Droge (*Digitalis purpureae folium* PhEur 6) besteht aus den getrockneten Blättern von *Digitalis purpurea* L. (Familie: Plantaginaceae [IIB23 h], bisher Scrophulariaceae). Sie enthalten mindestens 0,3% Cardenolidglykoside, berechnet als Digitoxin.

Stammpflanze. Der rote Fingerhut ist ein 2- bis mehrjähriges Kraut; im 1. Jahr bildet sich eine mächtige Blattrosette aus und erst im 2. Jahr ein etwa 100 cm hoher, meist unverzweigter, blütentragender Stängel. Der Stängel trägt eiförmig-längliche, am Rande gekerbte und unterseits behaarte Blätter mit hervortretender Nerva-

tur. Die in einseitwendigen Trauben stehenden Blüten sind monosymmetrisch; die Blumenkrone ist glockig mit nur wenig ausgezogener Unterlippe, leuchtend karminrot gefärbt (zuweilen hellrot, seltener weiß), innen gefleckt.

Heimat. Westeuropa bis westliches Mitteleuropa. Die Droge stammt ausschließlich aus Kulturen in Holland, England, Deutschland und Afrika.

Hinweis. Ausgangsmaterial zur Drogengewinnung sind hauptsächlich die im Herbst geernteten Blätter des ersten Kulturjahres (Rosettenblätter).

Sensorische Eigenschaften. Die Droge hat einen bitteren Geschmack.

Inhaltsstoffe

- Bisher wurden an die 30 Cardenolidglykoside isoliert. Sie leiten sich von den Aglykonen Digitoxigenin

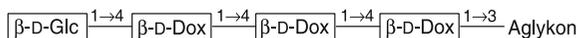
(A-Reihe), Gitoxigenin (B-Reihe) und Gitaloxigenin (16-Formylgitoxigenin; E-Reihe) ab (vgl. [Abb. 24.50](#) und [24.51](#); [24.54](#)); ferner

- herzwirksame Pregnanglykoside (Digitanolglykoside; vgl. [Abb. 24.53](#)), Steroidsaponine, Flavonoide, Phenolglykoside u. a.

Verwendung. Digitalis-purpurea-Blätter sind Ausgangsmaterial zur Isolierung von Digitoxin und Gitoxin; Letzteres wird partialsynthetisch durch Acetylierung in Pengitoxin und durch Formylierung in Gitiformat übergeführt. Galenische Zubereitungen aus der Droge, wie die Tinktur oder das Infus, werden so gut wie nicht mehr verwendet und sind als obsolet zu betrachten; gegebenenfalls ist das standardisierte eingestellte Digitalis-purpurea-Pulver DAB 1999 abzugeben.

Digitoxin. Digitoxin (PhEur 6) lässt sich als Abbauprodukt zweier genuiner Glykoside auffassen: des Lanatosids A der Digitalis-lanata-Blätter und des Purpureaglykosids A der Digitalis-purpurea-Blätter (vgl. [Abb. 24.51](#)). Somit können die Blätter beider *Digitalis*-Arten als Rohstoff zur Digitoxingewinnung herangezogen werden, wobei heute die *Lanata*-Blätter industriell die wesentlich wichtigere Quelle darstellen. Die als Arzneistoffe dienenden Digitoxinpräparationen sind in der Regel nicht 100%ig rein. Sie enthalten Begleitglykoside, wobei die jeweiligen Pharmakopöen einen unterschiedlichen Spielraum lassen: nach PhEur 6 8%, nach USP 32 (2009) 11%. Die „Verunreinigungen“ können durchaus akzeptiert werden, da die Lösungsgeschwindigkeit verbessert wird. Zum Lösen von 1 g Digitoxin bei 20 °C benötigt man 40 ml Chloroform oder 60 ml Ethanol oder 77 l Wasser.

■ **Abb. 24.54**



Aglykon	Primärglykosid	Gehalt [%]
Digitoxigenin	Purpureaglykosid A	0,02 – 0,12
Gitoxigenin	Purpureaglykosid B	0,02 – 0,08
Gitaloxigenin (16-Formylgitoxigenin)	Purpureaglykosid E	0,01 – 0,1

Aufbau der wichtigen Primärglykoside der Digitalis-purpurea-Blätter

Metabolismus von Digitoxin. Digitoxin wird nach p.o.-Applikation praktisch zu 100% resorbiert. Die Abklingquote beträgt ca. 7%. Die Metaboliten von Digitoxin entstehen in erster Linie durch schrittweise Zuckerabspaltung. Daneben laufen alle in Kap. 24.7.5 beschriebenen Reaktionsschritte wie 12-Hydroxylierung, 3-OH-Epimerisierung und Konjugation ab. In kleinen Mengen finden auch 5 β -, 1 β - und 16 β -Hydroxylierungen statt. Interessanterweise ist die Hydrierung der C-20,22-Doppelbindung im Lactonring, ein wesentlicher Schritt bei Digoxin, bei Digitoxin nur von untergeordneter Bedeutung (vgl. Scheline 1991). Digitoxin wird entweder unverändert oder in Form der Metaboliten mit dem Urin bzw. in Form von Konjugaten (Hauptkonjugat ist das Glucuronid von Digitoxigeninmonodigitoxosid) biliär ausgeschieden. Die anschließend durch die Tätigkeit der Darmbakterien wieder freigesetzten Glykoside können dann erneut resorbiert und in den Kreislauf eingeschleust werden (enterohepatischer Kreislauf). Die lange Wirkdauer von Digitoxin wird dadurch verständlich.

Gitoxin (16-Hydroxydigitoxin) ist an und für sich ein therapeutisch interessantes Glykosid, weil seine zentrale Toxizität gering ist und daher bei der therapeutischen Verwendung weniger mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen von Seiten des Zentralnervensystems zu rechnen ist. Der peroralen Anwendung steht jedoch die schlechte Bioverfügbarkeit entgegen. Die Löslichkeit in Wasser ist noch geringer als die des Digitoxins – sie beträgt nur etwa ein Viertel; und zugleich ist auch die Lipidlöslichkeit gering – sie beträgt ein Fünftel derjenigen des Digitoxins. Folglich sind sowohl Lösungsgeschwindigkeit als auch Resorptionsquote außerordentlich niedrig. Durch Acetylierung des Gitoxins zum Pentaacetylderivat (**Pengitoxin**) steigt die Wasserlöslichkeit um das 4fache, die Lipidlöslichkeit um das 20fache. Die Bioverfügbarkeit von Pengitoxin ist entsprechend gut. Die kardiotonische Wirkung bleibt voll erhalten, da das Glykosid nach Resorption rasch zu Gitoxin desacetyliert wird. Pengitoxin ist somit ein Arzneistoff mit typischem „Prodrugcharakter“, hat aber keine Vorteile gegenüber den besser charakterisierten Glykosiden wie Digoxin oder Digitoxin.

24.7.10 Strophanthin und andere Reinglykoside mit großer Abklingquote

Ouabain (g-Strophanthin)

Ouabain (PhEur 6) oder g-Strophanthin (➔ Abb. 24.55) kommt in den Samen der im tropischen Westafrika verbreiteten Liane *Strophanthus gratus* (WALL. et HOOK.) FRANCH. vor (Familie: Apocynaceae [IIB22c]). Die ausgereiften Samen sind 11–19 mm lang und 3–5 mm breit, im Gegensatz zu den Samen der meisten anderen *Strophanthus*-Arten kahl, von leuchtend goldgelber bis gelbbrauner Farbe. Der Geschmack ist ganz außerordentlich und lange anhaltend bitter. *Strophanthus-gratus*-Samen enthalten 4–5% Cardenolidglykoside; das Gemisch besteht zu 90–95% aus g-Strophanthin, das sich daher aus dieser Droge sehr leicht kristallin darstellen lässt.

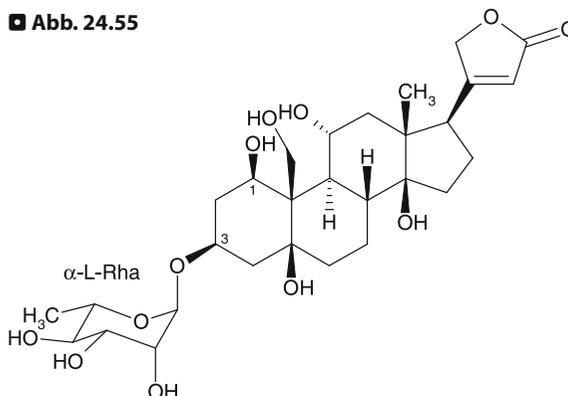
Historische Anmerkung: Aus den Samen von *Strophanthus gratus* gewannen die Pahuins, ein Volksstamm des westlichen Äquatorialafrika, ein Pfeilgift. Den ostafrikanischen Somalis diente ein Extrakt aus der Rinde des Ouabaibaumes, *Acokanthera ouabaio* BOISS. (Familie: Apocynaceae [IIB22c]) in gleicher Weise als Ingredienz für Pfeilgifte. Das aus der Ouabaiorinde isolierte Gift – der französische Wissenschaftler Arnaud belegte es mit dem Namen Ouabain – erwies sich als mit g-Strophanthin identisch.

Eigenschaften und Prüfung auf Identität. Ouabain ist eine farblose, kristalline Substanz von stark bitterem Geschmack. Etwas löslich in Wasser (1:70) und Ethanol (1:100), in lipophilen Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Die wässrige Lösung ist linksdrehend. Wenig beständig in Gegenwart von Säuren, Alkalien oder Oxidationsmitteln. Die Substanz färbt sich in Schwefelsäure rot bis rotbraun; die Lösung fluoresziert bei 365 nm grün. Ermöglicht die Unterscheidung von k-Strophanthin, das sich grün färbt. Weitere Reaktionen nach PhEur 6:

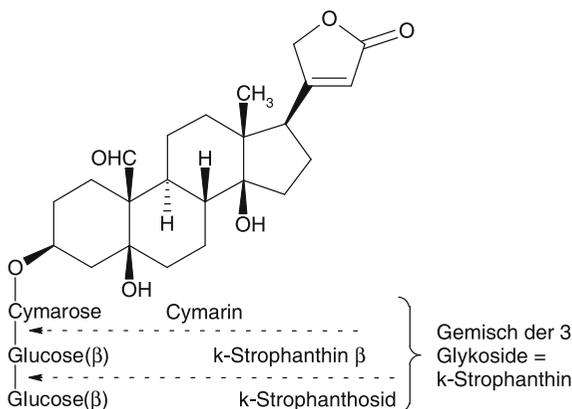
- Prüfung mit Raymond-Reagens,
- hydrolytische Spaltung und Nachweis der L-Rhamnose durch die Reduktionsprobe,
- DC-Vergleich mit authentischem Ouabain.

Hinweise zur Bioverfügbarkeit. Die Resorptionsquote bei p.o.-Verabreichung von Ouabain liegt unter 5%. Die Substanz kann daher rationell nur durch intravenöse Injektion zugeführt werden. Die Wirkung von i.v. verabreichtem Ouabain beim Menschen setzt innerhalb weni-

■ Abb. 24.55



Ouabain (= g-Strophanthin, $C_{29}H_{44}O_{12}$)



Strophanthus-Glykoside. Von allen therapeutisch verwendeten Cardenoliden enthält Ouabain (g-Strophanthin) das Aglykon mit der größten Zahl an Hydroxylgruppen. Die α -L-Rhamnose nimmt die 1C_4 -Konformation ein. Unter k-Strophanthin versteht man ein Gemisch, das zur Hauptsache aus dem trisidischen k-Strophanthosid, dem biosidischen k-Strophanthin β und dem monoglykosidischen Cymarin besteht

ger Minuten ein; die Vollwirkung wird nach etwa 60 min erreicht. Die Haftfähigkeit des Ouabains am Herzmuskel ist gering; es wandert rasch in periphere Kompartimente ab und diffundiert von dort relativ langsam ins Blut zurück. Die Wirkungsdauer beträgt 2–3 Tage, was einer Abklingquote von etwa 40% entspricht. Die Elimination erfolgt beim Menschen ausschließlich über die Nieren; im Harn lässt sich der Hauptteil des zugeführten Ouabains in unveränderter Form wiederfinden.

Anwendung. In Ampullenform i.v. zur Behandlung schwerer Formen der Herzinsuffizienz, bei denen eine rasch einsetzende Wirkung erwünscht ist. Die Strophanthintherapie hat allerdings die ursprüngliche Bedeutung heute weitgehend verloren. Die i.v.-Injektion von Ouabain kann in den meisten Fällen durch eine orale Applikation von Digitalisglykosiden ersetzt werden.

Für die Arzneimittel zur peroralen Strophanthintherapie gelten hypoxische Herzkrankheiten sowie Prophylaxe des Herzinfarkts als Indikationsgebiete. Man vermutet als Wirkungsbasis eine spezielle Wirkung auf den Herz-muskelstoffwechsel; dieser Effekt müsse nicht notwendigerweise mit der Aufrechterhaltung eines bestimmten Wirkspiegels, wie er für die positiv-inotrope Wirkung essentiell ist, verbunden sein. Die perorale Strophanthintherapie ist umstritten.

k-Strophanthin

k-Strophanthin ist keine einheitliche Substanz, vielmehr handelt es sich um ein standardisiertes Gemisch dreier Glykoside, die sich durch die Zuckerkomponente unterscheiden; gemeinsam ist ihnen das Aglykon Strophanthidin. Geringe Mengen weiterer Glykoside, die sich vom Strophanthidol und Periplogenin ableiten, können im Gemisch enthalten sein (vgl.  Abb. 24.55). Zur Gewinnung dienen die Strophanthus-kombé-Samen, vielleicht auch Samen verwandter *Strophanthus*-Arten. *Strophanthus kombé* OLIV. (Familie: Apocynaceae [IIB22c]) ist ein kletternder, im Raum der ostafrikanischen Seen heimischer Strauch. k-Strophanthin wird in gleicher Weise angewendet wie Ouabain. Nachteilig ist die leichte Autoxidierbarkeit der Aglykonkomponente in wässriger Lösung, bedingt durch die Aldehydgruppe an C-10 (Oxidation zur Carboxylgruppe und Decarboxylierung zum unwirksamen C₂₀-Steroid).

Cymarin

Cymarin ist eine Teilkomponente des k-Strophanthins. Es lässt sich ebenfalls aus *Strophanthus-kombé*-Samen gewinnen. Da die bi- und triosidischen Glykoside abgebaut sind, wird Cymarin auch nach oraler Gabe besser resorbiert. Ansonsten wirkt es strophanthinartig.

Proscillaridin

Proscillaridin (DAC 2005) bildet sich aus Glucoscillaren und aus Scillaren A durch ein in der Meerzwiebel vorkommendes Enzym, die Scillarenase ( Abb. 24.56). Technisch gewinnt man folglich Proscillaridin aus feingeschnittenen Meerzwiebeln erst nach vorhergehender Fermentation (wässrige Suspension 2 h bei etwa 40 °C sich selbst überlassen) durch Extraktion mit Ethylacetat.

Weißes bis schwach gelbliches, kristallines, hygroscopisches Pulver. Die Substanz schmilzt zwischen 190 und 225 °C unter Zersetzung; sie reizt stark die Schleimhäute.

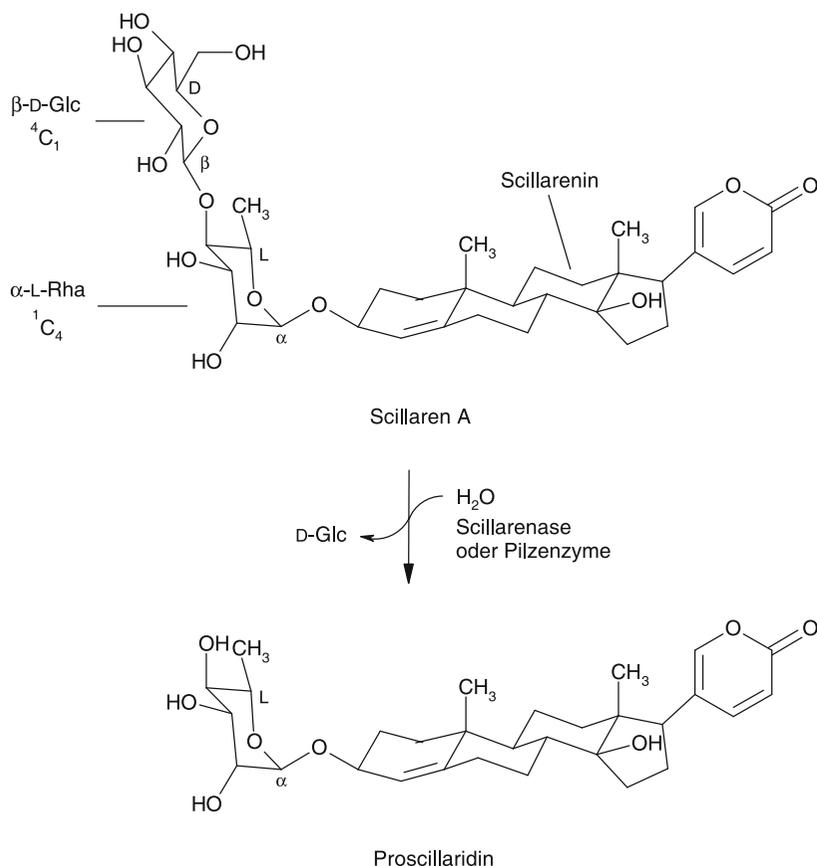
Proscillaridin besitzt grundsätzlich die gleichen Herzwirkungen wie die Digitalis- und Strophanthusglykoside. Die Resorptionsquote (30–35%) ist bedeutend höher als die der Strophanthine. Als Vorzug gegenüber Digoxin und Digoxin gilt die „gute Steuerbarkeit“: toxische Erscheinungen bei Überdosierung verschwinden bereits nach einem Tag. Nachteilig dürfte sein, dass Diarrhöen etwas häufiger aufzutreten pflegen. Proscillaridin ist auch Ausgangsmaterial zur Überführung in das halbsynthetische Meproscillaridin (4'-O-Methylproscillaridin).

24.7.11 Weitere Drogen mit herzwirksamen Steroiden

Das DAB führt die Monographien Adoniskraut, Mäi-glöckchenkraut und Meerzwiebel sowie die entsprechenden eingestellten Pulver als Drogen mit herzwirksamen Steroiden auf. Alle 3 Arzneidrogen sind bezüglich Wirkung und Anwendungsgebieten mehr oder weniger gleich zu werten.

Wirkungen und Anwendungsgebiete. Als Hauptwirkung aller 3 Drogen wird in den entsprechenden Monographien der Kommission E die positiv-inotrope Wirkung aufgeführt. Alle 3 Drogen (als Pulvis normatus) werden zur Herstellung von alkoholischen Fluidextrakten und von Trockenextrakten und diese wiederum zur Herstellung phytotherapeutischer Kombinationspräparate verwendet. Die Anwendung der Phytopharmaka geschieht bei leichteren Formen der Herzinsuffizienz sowie beim Altersherz. Da weder für Monodrogenpräparate noch für Kombinationspräparate kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit vorliegen und pharmakokinetische Daten nur

■ Abb. 24.56



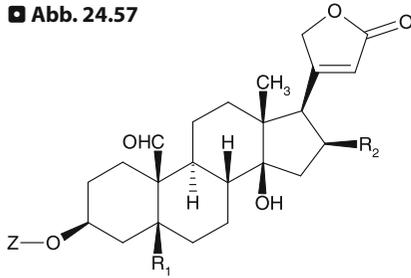
In der Meerzwiebel liegt zunächst als Primärglykosid Glucoscillaren A vor (nicht eingezeichnet); bereits beim Trocknen tritt weitgehende Hydrolyse durch die pflanzeigene β -Glucosidase zum Scillaren A ein. Scillaren A ist somit als Sekundärglykosid anzusehen. Enzymatische Spaltung durch die pflanzeigene Scillarenase oder (künstlich) durch Zusatz von Pilzhydrolasen führt zum Tertiärglykosid Proscillaridin

partiell von einzelnen Inhaltsstoffen, nicht aber von Kombinationspräparaten vorliegen, kommt die Kommission E zum Schluss, dass aufgrund dieser fehlenden Untersuchungen Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Risiko solcher fixer Kombinationen nicht beurteilbar seien. Es liegen auch keine klinischen Studien vor, die Aufschluss darüber geben würden, ob solche Drogen/Drogengemische aufgrund des Glykosidgemisches (inkl. Zusatzstoffe) ein qualitativ oder auch quantitativ partiell unterschiedliches Wirkungsspektrum im Vergleich zu Monosubstanzen (einzelne Cardenolide/Bufadienolide) aufweisen (vgl. dazu Saller et al. 1995).

Adoniskraut

Adoniskraut (*Adonidis herba* DAB 1999) besteht aus den zur Blütezeit gesammelten und getrockneten oberirdischen Teilen von *Adonis vernalis* L. (Familie: Ranunculaceae [IIB1a]). Die Stammpflanze ist ein 10–30 cm hohes, ausdauerndes Kraut mit stark zerschlitzten Blättern und großen, goldgelben, radiären Blüten. Die Pflanze steht in Mitteleuropa fast überall unter Naturschutz. Adoniskraut enthält 0,2–0,8% Cardenolidglykoside mit 5 verschiedenen Aglykonen (👉 Abb. 24.57), daneben Flavonoide, Pflanzensäuren, Zuckeralkohole. **Hinweis:** Wird Adoniskraut verordnet, so ist, wenn aus der Verordnung nichts anderes

■ Abb. 24.57



Glykosid	Aglykon	R ₁	R ₂	Zucker (Z)
Cymaridin Adonitoxin	k-Strophanthidin Adonitoxigenin	OH H	H OH	β-D-Cymarose α-L-Rhamnose

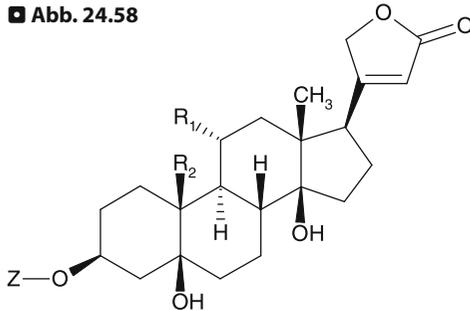
Adonis-vernalis-Kraut enthält über 25 Cardenolidglykoside. Die beiden Hauptglykoside sind Cymaridin und Adonitoxin. Die Aglykone dieser beiden Glykoside, k-Strophanthidin und Adonitoxigenin, sind stellungsisomere Cardenolide mit einer β-Hydroxyl-Gruppe am C-5 bzw. am C-16. Cymarose (vgl. ► Abb. 24.44) ist gleich wie Digtosose ein 2,6-Didesoxyzucker

hervorgeht, eingestelltes Adonispulver (*Adonidis pulvis normatus* DAB 1999) zu verwenden.

Maiglöckchenkraut

Maiglöckchenkraut (*Convallariae herba* DAB 1999) besteht aus den während der Blütezeit gesammelten und getrockneten, oberirdischen Teilen von *Convallaria majalis* L. oder nahestehender Arten. Die Gattung *Convallaria* (Familie: Convallariaceae [IIA6a]) umfasst lediglich 3 Arten. Unter „nahestehend“ ist die in Japan heimische *C. kreskei* Miq. gemeint. Es handelt sich um krautige Pflanzen mit kriechenden Wurzelstöcken, einem mit ganzrandigen Blättern besetzten Stängel und traubig angeordneten Blüten mit oberständigem Fruchtknoten, aus dem sich eine kugelige, 3- bis 6-samige Beere entwickelt. Maiglöckchenkraut enthält 0,2–0,5% Cardenolidglykoside mit 8 verschiedenen Aglykonen (► Abb. 24.58). Die von *C. kreskei* stammende Droge hat bis zu 1% Gesamtglykoside. Weitere Inhaltsstoffe sind Saponine vom Furostanoltyp, Flavonoide und Pflanzensäuren (u. a. Chelidonsäure). **Hinweis:** Wird Maiglöckchenkraut verordnet, so ist, wenn aus der Verordnung nichts anderes hervorgeht, einge-

■ Abb. 24.58



Glykoside	Aglykone	R ₁	R ₂	Zucker (Z)
Convallosid	Strophanthidin	H	CHO	β-D-Glc-(1→4)-α-L-Rha-(1→)
Convallatoxin	Strophanthidin	H	CHO	α-L-Rha-(1→)
Desglucocheirotoxin	Strophanthidin	H	CHO	β-D-Gulomethylosyl-(1→)
Convallatoxol	Strophanthidol	H	CH ₂ OH	α-L-Rha-(1→)
Lukundjosid	Bipindogenin	OH	CH ₃	α-L-Rha-(1→)

Die mengenmäßig vorherrschenden Glykoside des Maiglöckchenkrauts. Je nach Herkunft der Droge macht Convallatoxin bis 40% des Gesamtglykosidgehaltes aus, die weiteren 4 in der Abbildung aufgeführten Glykoside bis ca. die Hälfte davon. Man beachte die seltene 11α-Hydroxylgruppe im Lukundjosid, die auch für das Ouabain typisch ist. 6-Desoxy-D-Gulose (Synonym: Gulomethylose; Struktur nicht abgebildet) ist ein Vertreter der seltenen Zucker

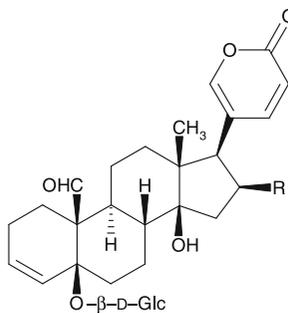
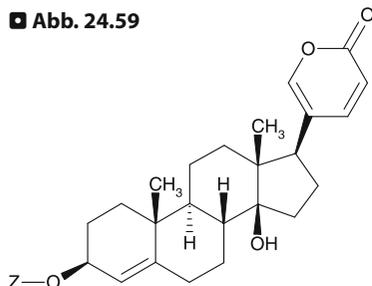
stelltes Maiglöckchenpulver (*Convallariae pulvis normatus* DAB 1999) zu verwenden.

Meerzwiebel

Meerzwiebel (*Scillae bulbus* DAB 1999) stammt von der nach der Blütezeit gesammelten Zwiebel der weißzwie-

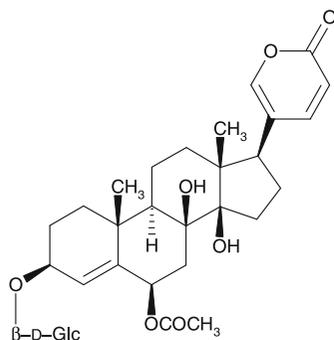
ligen Rasse von *Urginea maritima* (L.) BAK. (Synonyme: *Drimia maritima* (L.) STEARN und *Scilla maritima* L. (Familie: Hyacinthaceae [IIa6d])). Die Meerzwiebel ist in den Mittelmeerländern beheimatet. *U. maritima* ist als Sammelart aufzufassen, die aus mindestens 6 Arten besteht (vgl. Kopp et al. 1990). Die Pflanze wird ca. 50–100 cm hoch. Ihre Zwiebel ragt teilweise aus dem Boden und besteht aus zahlreichen (etwa 40) fleischig-schleimigen, wei-

■ Abb. 24.59



Glykoside	Z
Scillaren A	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- α -L-Rha-(1 \rightarrow)
Proscillaridin A	α -L-Rha-(1 \rightarrow)
Scillarenin	H (Aglykon)

Glykoside	R
Scilliglaucosid	H
Scillicyanosid	OCOCH ₃



Scillirosid

Die in der Meerzwiebel vorkommenden Glykoside sind C₂₄-Steroide mit einem C-17-Pentadienolidring, sie gehören der Bufadienolidreihe an. Bis heute sind über 80 Verbindungen bekannt. Die mengenmäßig vorherrschenden Glykoside Scillaren A, Proscillaridin A und Glucoscillaren A (Struktur nicht abgebildet) leiten sich vom Aglykon Scillarenin ab. Alle 3 Glykoside sind herzwirksam, obwohl das für die Wirkung als obligat betrachtete Merkmal *cis*-ständiger Substituenten an C-5 und C-10 (d. h. Ringe A/B *cis*-verknüpft) nicht vorliegt. Begleitsteroide sind u. a. Glykoside, die durch eine 5 β -Glucosylgruppe gekennzeichnet sind; dadurch liegt *cis*-Verknüpfung der Ringe A/B vor. Ungewöhnlich ist das Fehlen der 3 β -OH-Gruppe; sie ist durch eine 3,4-Doppelbindung ersetzt (formale Bildung nach Austritt von 1 Mol H₂O). Die Monographie des Arzneibuchs muss revidiert werden, da die Annahme, dass bestimmte Inhaltsstoffe wie Scillirosid (Acetoxygruppe am C-6) nur von der sog. „rotzwiebligen“ Varietät gebildet wird, nicht mehr zutrifft. Varietäten mit einem hohen Proscillaridin-A- und Scillaren-A-Gehalt können für pharmazeutische Zwecke, jene mit einer hohen Konzentration an Scillirosid dagegen für die Verwendung als Rodentizid verwendet werden (Kopp et al. 1990)

ßen Schuppen, die außen von braunen, trockenhäutigen Schuppen umgeben sind. Die Droge besteht lediglich aus den mittleren, fleischigen Zwiebelschuppen, die zur Beschleunigung des Trocknungsvorgangs in Streifen geschnitten werden. Die äußeren Schuppen sind hautig und wertlos; die inneren wegen ihres hohen Schleimgehalts sehr schwer zu trocknen. Meerzwiebel enthält 0,1–4% Bufadienolide mit den Hauptglykosiden Scillaren A und Proscillaridin A, auf die annähernd zwei Drittel der Glykosidfraktion entfallen (► Abb. 24.59), ferner Schleimstoffe, vorwiegend Glucogalactane und andere Polysaccharide, (Fructosane), fettes Öl, Flavonoide, organische

Säuren (u. a. Chelidonsäure). *Hinweis:* Wird Meerzwiebel verordnet, so ist, wenn aus der Verordnung nichts anderes hervorgeht, eingestelltes Meerzwiebelpulver (*Scillae pulvis normatus* DAB 1999) zu verwenden.

Der heute gültige Name der Stammpflanze ist *Drimia maritima* (L.) STEARN. Die Droge müsste daher eigentlich *Drimiae bulbis* heißen. Man hat jedoch den traditionellen Namen beibehalten, der aus einer Zeit stammt, als die Meerzwiebelpflanze zur Gattung *Scilla* gestellt wurde. Die Gattungen stehen sich taxonomisch sehr nahe. Ein gutes Unterscheidungsmerkmal sind die zusammengedrückten oder kantigen Samen.

! Kernaussagen

Herzwirksame Steroide sind glykosidische Pflanzeninhaltsstoffe mit einer spezifischen Wirkung auf den Herzmuskel (positiv-inotrope Wirkung). Aufgrund der Struktur des Lactonringes werden sie in die Cardenolide (5-gliedriger Lactonring) und die Bufadienolide (6-gliedriger Lactonring) eingeteilt. Der Zuckerteil der herzwirksamen Steroidglykoside besteht neben ubiquitären Zuckern wie Glucose und Rhamnose aus seltenen 2,6-Desoxyzuckern. Die Herzwirksamkeit kommt durch die Aglykone zustande, die Zucker beeinflussen die physikochemischen Eigenschaften der Glykoside (Resorption, Proteinbindung, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung). Die positiv-inotrope Wirkung wird durch Effekte ausgelöst, die zu einem Anstieg von Ca^{2+} -Ionen im sarkoplasmatischen Retikulum des Myo-

kards führen (Hemmung von Na^+/K^+ -ATPase bzw. $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, Stimulierung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Cotransportsystems, Freisetzung von membrangebundenem Ca^{2+}). Die Wirkung kommt durch die Bindung der Steroide an Digitalisrezeptoren („binding site for cardiac glycosides“) zustande. Die in der Therapie verwendeten Reinstoffe stammen von *Digitalis lanata* (Digoxin und Derivate), *Digitalis purpurea* (Digitoxin, Gitoxin) und *Strophanthus gratus* (g- und k-Strophanthin). Die therapeutische Bedeutung der herzwirksamen Steroide hat gegen Ende des letzten Jahrhunderts durch den möglich gewordenen Einsatz von ACE-Hemmern, β -Blockern, Calciumantagonisten und Vasodilatoren stark abgenommen. Indikationen sind in erster Linie die chronische Herzmuskeleinsuffizienz und Arrhythmien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern).

24.8 Verschiedene Substanzen mit einem Steroidgerüst

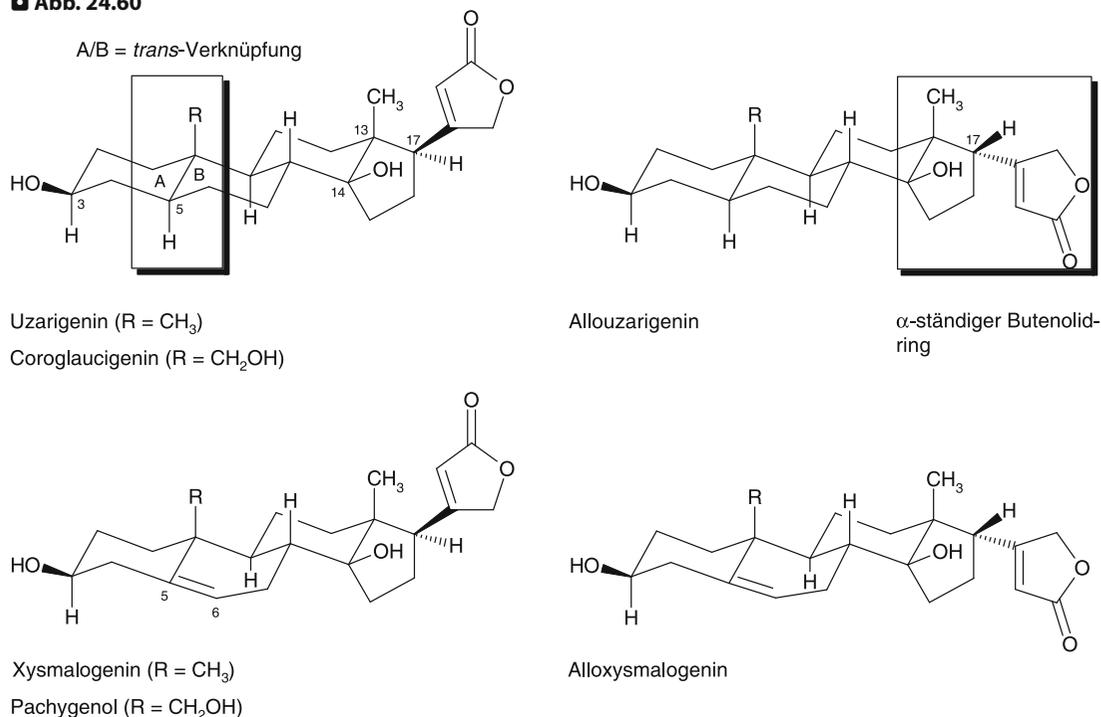
24.8.1 Uzawurzel

Herkunft. Uzawurzel (*Uzarae radix*) besteht aus den getrockneten, meist 2-jährigen Wurzeln verschiedener in Südafrika heimischer *Xysmalobium*- und *Pachycarpus*- (*Gomphocarpus*-) Arten (Familie: Apocynaceae [IIB22c], bisher Asclepiadaceae). Die Wurzeln werden von den Medizinmännern Südafrikas zur Uzara-Medizin verarbeitet und gegen Dysenterie, als Antidiarrhoikum sowie als „uterines Sedativum“ verwendet. Zum Einsatz kommen die Wurzeln von *Pachycarpus schinzianus* (SCHLTR.) N. E. BR. und von *Xysmalobium undulatum* R. BR., wo-

bei offenbar je nach Gegend nur eine oder auch beide Pflanzen als Ausgangsmaterial zur Drogengewinnung dienen. Demgegenüber wird für die Gewinnung des bereits 1911 in die hiesige Phytotherapie eingeführten alkoholisch-wässrigen Extraktes ausschließlich *Xysmalobium undulatum* als Stammpflanze eingesetzt, deren Kultivierung aus klimatischen Gründen bis heute in Südafrika erfolgt.

Sensorische Eigenschaften. Die Droge besitzt einen ganz schwachen, eigenartigen Geruch und einen rein bitteren Geschmack, der nach längerem Kauen schwach brennend sein kann.

■ Abb. 24.60



Aglykone der Uzarasteroidglykoside. Die bitter schmeckenden und für die antidiarrhoische Wirkung der Uzarawurzel verantwortlich gemachten Steroidglykoside leiten sich vom Uzaringenin und Xysmalogenin als niedrigst substituierte Aglykone ab. Uzaringenin unterscheidet sich vom Digitoxigenin (vgl. Ⓢ Abb. 24.42) durch die *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B, d. h. das H-5 ist im Uzaringenin α-ständig angeordnet, wohingegen das Digitoxigenin ein H-5β aufweist. Dementsprechend ist die in beiden Steroiden β-ständige C-3-OH-Gruppe im Uzaringenin äquatorial, im Digitoxigenin hingegen axial angeordnet. Im Xysmalogenin/Alloxysmalogenin liegt gleich wie im Progesteron eine 5,6-Doppelbindung vor, während aus den systematisch nahestehenden *Gomphocarpus*-Arten isolierte Steroide eine Δ^{7,8}-ungesättigte Partialstruktur aufweisen. Weiter akkumuliert die Uzarawurzel auch biogenetisch eng verwandte, an C-19 oxidierte Steroidglykoside, die sich vom Coroglaucigenin (Coroglaucigenin-β-D-glucosid) bzw. Pachygenol (Pachygenol-β-D-glucosid) ableiten (Pauli u. Fröhlich 2000)

Inhaltsstoffe

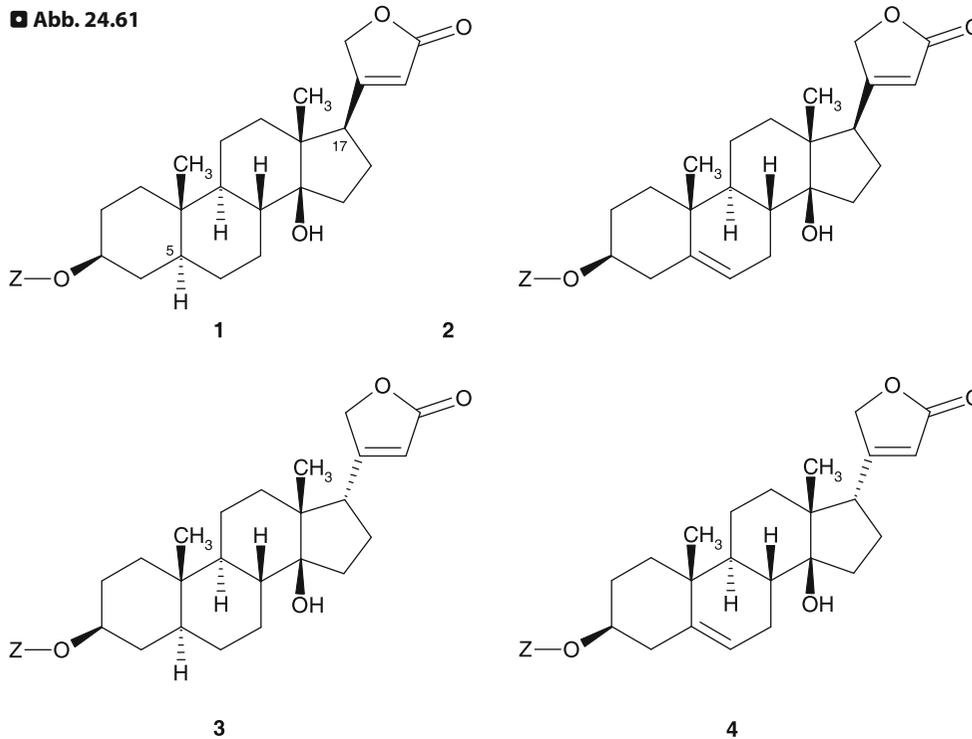
- Steroidglykoside vom Uzaringentyp (Ⓢ Abb. 24.60 und 24.61), die von den Wurzeln überwiegend als polare Glykoside [1–3 Mol Glucose; mit Ausnahme von Asclepiosid (= Uzaringenin-3-O-β-D-allomethylosid)] mit einem Gehalt von mindestens 6% akkumuliert werden; ferner biogenetisch eng verwandte, an C-19 oxidierte Steroidglykoside wie Coroglaucigenin-β-D-glucosid und Pachygenol-β-D-glucosid (Pauli u. Fröhlich 2000);
- Pregnanderivate.

Analytische Kennzeichnung

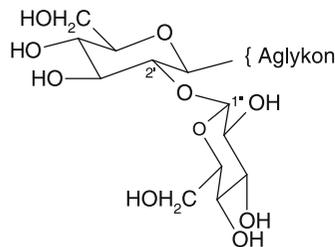
Prüfung auf Identität. Die Prüfung auf Identität erfolgt mit DC [Fließmittel: Ethylmethylketon–Toluol–Methanol–Wasser–Essigsäure 98% (80:10:6:5:2); Referenzsubstanzen: Uzarin und Uzaringenin; Nachweis: Chloramin T-Trichlor-essigsäure-Reagens; UV 365 nm]. Die Steroidglykoside ergeben eine gelbe Fluoreszenz (Schmitz et al. 1992).

Gehaltsbestimmung. Die Gehaltsbestimmung erfolgt durch Auswertung der Kedde-Reaktion, deren Berechnung wegen der Schwierigkeiten bei der Gewinnung von epimerenreinem Uzarin besser auf Uzaringenin bezogen werden sollte.

■ Abb. 24.61



Glykoside	Aglykone
Uzarin (1)	Uzarigenin
Xysmalorin (2)	Xysmalogenin
Allouzarin (3)	Allouzarigenin
Alloxysmalorin (4)	Alloxysmalogenin



Z = Sophorose

Die nach Extraktion der Uzara Wurzel durch Kristallisation gewonnenen Hauptglykoside „Uzarin“ und „Xysmalorin“ erwiesen sich in HPLC-Untersuchungen als Epimerenmischungen (Ghorbani et al. 1997). Als Hauptinhaltsstoffe der Droge sind sie zwar strukturell eng mit Digigitoxigenin, dem C-5-Epimeren des Uzarigenins, verwandt, weisen aber insbesondere stereochemische Besonderheiten auf (vgl. ➔ Abb. 24.60). Bei beiden Kristallisaten handelt es sich um Sophoroside (= β -D-Glucosido-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucoside) der an C-17 epimeren Steroide Uzarigenin und Allouzarigenin bzw. Xysmalogenin und Alloxysmalogenin

Wirkungen und Toxikologie. Uzara wirkt über eine Hemmung der Darmmotilität und durch Normalisierung der Darmpassage antidiarrhoisch (vgl. Schmitz et al. 1992). Die ausgeprägte spasmolytische Wirkung, wie sie in der jahrzehntelangen Therapie beobachtet und im Tierversuch vielfach nachvollzogen wurde, geht einher

mit einer Verringerung der Pendel- und Mischbewegungen der Darmmuskulatur. Paradoxerweise reagieren isolierte glatte muskuläre Organe in vitro auf Uzara-Extrakte durch spontane Erregung oder Kontraktion. Gegenüber den klassischen herzwirksamen Steroidglykosiddrogen, deren Inhaltsstoffe sich vom Digigitoxigenin

ableiten, zeichnet sich Uzara bei oraler Applikation durch eine deutlich verringerte Herzwirkung und das Fehlen einer toxischen Wirkung aus. Sowohl bei der Zuordnung der Wirkstoffe als auch bei der toxikologischen Beurteilung von Uzara und seinen Cardenoliden verbleiben allerdings einige Unklarheiten: Zu berücksichtigen sind insbesondere die neu bekannt gewordenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Cardenoliden (vgl. Übersicht von Thomas 1992), wonach Uzarigeninderivate auch in glykosidischer Bindung grundsätzlich als inotrop-aktive Wirkstoffe mit z. T. hoher Potenz anzusprechen sind. Als Grund für eine Verringerung der inotropen Aktivität von Uzara können die nachfolgenden 3 Punkte angesehen werden:

- die für Cardenolide ungewöhnlichen, einer verzweigten Struktur entsprechenden Zuckerkomponenten der Sophorose (vgl. [Abb. 24.61](#));
- das Vorkommen von nachweislich schwächer wirkenden 17 β H-allo-Cardenoliden wie Allo-Uzarin;
- die hohe Polarität der glykosidischen Inhaltsstoffe und ein daraus resultierender pharmakokinetischer Effekt (schlechte Resorption, Beschränkung auf orale Anwendung, [oben](#)).

Anwendungsgebiete. Unspezifische, akute Durchfallerkrankungen (Kommission E).

24.8.2 Condurango- oder Kondurango-rinde

Herkunft. Condurango cortex (Condurangorinde DAC 2003; Kondurangorinde Helv 10.2) besteht aus der getrockneten Rinde der Zweige und Stämme von *Marsdenia cundurango* RCHB. fil. (DAC) bzw. *Marsdenia reichenbachii* TRIANA (*M. cundurango* RCHB. fil.) (Helv) (Familie: Apocynaceae [IIB22c], bisher Asclepiadaceae), einer auf den Westhängen der Kordillere in Südamerika (Ecuador, Peru, Kolumbien) heimischen Liane. Die Droge stammt aus Kulturen.

Sensorische Eigenschaften. Condurangorinde riecht schwach süßlich-aromatisch; sie schmeckt bitter und schwach kratzend.

Inhaltsstoffe

- 1–3% eines als „Condurangin“ bezeichneten Gemisches verschiedener Steroidesterglykoside (DAC/

Helv = mindestens 1,8%, berechnet als Condurango-glykosid A) mit einem C₂₁-Steroidgerüst und einer linearen Tri-, Tetra- oder Pentasaccharidkette ([Abb. 24.62](#));

- Sterole (β -Sitosterol) und Triterpene (β -Amyrin);
- Flavonolglykoside, C-Glykosylflavone, Cumarine;
- Alkaloide (Condurangamin A und B);
- Carbonsäuren (Chlorogen- und Kaffeesäure), Vanillin, Cyclite (u. a. Conduritol).

Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität. Die als „Condurangin“ bezeichneten Bitterstoffe sind in heißem Wasser schwerer löslich als in kaltem. Darauf beruht ein Nachweis (Helv): Droge mit kaltem Wasser extrahieren; Filtrat erwärmen; bei 80 °C entsteht eine Trübung, die beim Abkühlen wieder verschwindet. DC-Fingerprintchromatogramm (DAC) [Fließmittel: Ethylacetat–Methanol–Wasser (80:15:5); Referenzsubstanzen: Phenazon, Hydrochinon; Nachweis: Anisaldehydreagens]. Im Tageslicht erscheinen braune, graue, grüne und violette Zonen, die allerdings den entsprechenden Conduranginen nicht zugeordnet werden.

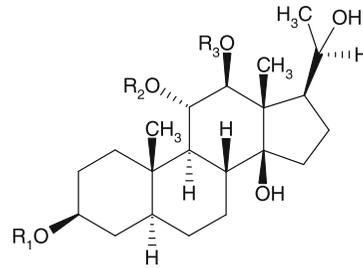
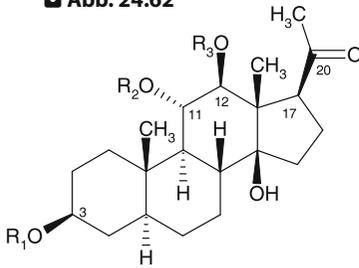
Gehaltsbestimmung. DC-Spektrophotometrie (DAC, Helv) [Fließmittel: Heptan–Toluol (1:1); Nachweis: Fluoreszenzlösung im UV 254 nm]. Die Conduranginfraction bleibt am Start, während Begleitstoffe wandern. Die fluoreszenzmindernde Zone am Start wird abgekratzt, extrahiert und spektrophotometrisch bei 280 nm gegen eine Kompensationslösung bestimmt.

Verwendung. Fein geschnittene oder auch grob gepulverte Droge zur Herstellung eines Infuses, Mazerats, Fluidextrakts (Condurango extractum fluidum) oder eines Weins (Condurango vinum).

Wirkungen. Zur Anregung der Speichel- und Magensaftsekretion (Kommission E).

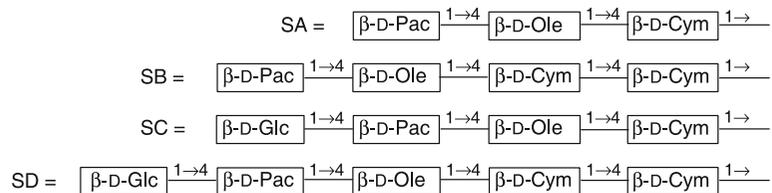
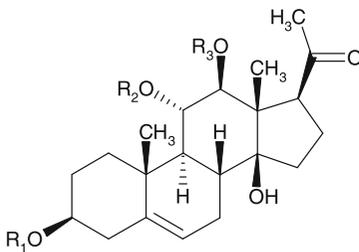
Anwendungsgebiete. Als Amarum und magenberuhigendes Mittel bei Appetitlosigkeit und nervöser Dyspepsie. Die homöopathische Arzneimittellehre kennt die spezifische Verwendung gegen Rhagaden (Hautläsionen) an Lippen und Mundwinkeln.

■ Abb. 24.62



Glykoside	Aglykone	R ₁	R ₂	R ₃
Condurangosid A	Gagaimogenin A	SA	A	A
Condurangosid A ₀	Gagaimogenin A	SC	A	A
Condurangosid B	Gagaimogenin B	SA	B	A
Condurangosid B ₀	Gagaimogenin B	SC	B	A
Condurangoglykosid A	Condurangogenin A	SA	A	C
Condurangoglykosid A ₀	Condurangogenin A	SC	A	C

Glykoside	Aglykone	R ₁	R ₂	R ₃
Condurangosid C	Gagaimogenin C	SA	A	B
Condurangosid C ₀	Gagaimogenin C	SC	A	B
Condurangoglykosid C	Condurangogenin C	SA	A	C
Condurangoglykosid C ₀	Condurangogenin C	SC	A	C



Glykoside	Aglykone	R ₁	R ₂	R ₃
Condurangosid D ₀₁	Marsdenin	SD	H	H
Condurangoglykosid E	Condurangogenin E	SA	A	C
Condurangoglykosid E ₀	Condurangogenin E	SC	A	C
Condurangoglykosid E ₂	Condurangogenin E	SB	A	C
Condurangoglykosid E ₃	Condurangogenin E	SD	A	C

Abkürzungen:

Cym Cymarose; *Ole* Oleandrose;

Pac Pachymonose = 3-O-Methy-6-desoxyallose;

Glc Glucose; *A* Acetyl; *B* Benzoyl; *C* Cinnamoyl

„Condurangin“ ist ein komplexes Gemisch einer großen Anzahl von C₂₁-Steroidglykosiden (Pregnanderivate), die als Condurangoside bzw. Condurangoglykoside bezeichnet werden. Es handelt sich um Substanzen, die sich von verschiedenen Aglykonen ableiten (Condurangogenine B und D nicht berücksichtigt). Die meisten Glykoside sind Diester mit Essigsäure, Benzoesäure oder Zimtsäure an der C-11- bzw. C-12-Hydroxylgruppe. Die lineare Tri-, Tetra- oder Pentasaccharidkette ist über das OH-C-3 verknüpft und besteht vorwiegend aus seltenen 1→4-verknüpften Zuckern (Berger et al. 1988; Umehara et al. 1994). Es ist unklar, ob die früher beschriebenen Condurangoglykoside A₁ und C₁ (Pentasaccharide; Zuckerkette nicht abgebildet) in der Condurangorinde vorkommen, da sie in den zitierten neueren Arbeiten nicht mehr aufgeführt werden. Weiter kommen in der Droge in sehr kleiner Menge ähnlich gebaute Steroidalkaloidglykoside (Condurangamin A und B; Formeln nicht wiedergegeben) vor, die an C-11 bzw. C-20 mit Nicotinsäure verestert sind