

Pharmazeutische Biologie

Biogene Wirkstoffe



Einteilung

- **Teil I** Alkaloide
- **Teil II** Terpenoide
- **Teil III** Polyketide
- **Teil IV** Phenylpropane
- **Teil V** Kohlenhydrate
- **Teil VI** Antibiotika
- **Teil VII** Impfstoffe und Sera
- **Teil VIII** Biotechnologische / gentechnologische Wirkstoffe

Phenolische Verbindungen

- funktionelle Verbindungen (Lignin), Fraßschutz (Gerbstoffe), Aromastoffe (best. ätherische Öle), Farbstoffe (Anthocyane), best. aromatische Alkaloide (aus Phenylalanin oder Thyrosin gebildet) u.v.m.
- große strukturelle Unterschiede, deswegen sind analytische Methoden und Isolationsprotokolle für alle phenolischen Substanzgruppen separat zu entwickeln

ANALYTIK (allgemein)

- Gruppenreagenz: Pb-Acetat → unlösliche Niederschläge (Trennung Phenolen von Nicht-Phenolen)
- DC auf fluoreszenzbeschichteten Platten: Fluoreszenzlösung bei $\lambda = 254$ nm
- DC-Sprühreagenzien für Phenole:
 - Molybdatophosphorsäure → Blaufärbung
 - Fe-(III)-chlorid → grün-blaue Farbe mehrwertiger Phenole
 - Diphenylboryloxyethylamin → intensive Fluoreszenz von chelatisierbaren Phenolen
“Naturstoffreagenz”
 - Vanillin-HCl → gelbrote-violette Flecken (Phenole mit m-OH-Gruppen)

BIOSYNTHETISCHE BILDUNGSMÖGLICHKEITEN

- **Acetat-Malonat-Weg** Kondensation von C₂-Körpern → Polyketoverbindung → Zyklisierung → Elimination von OH → Aromat
- **Acetat-Mevalonat-Weg** → Isoprenoide → Elimination von OH-Gruppen als H₂O → aromatische Systeme (z. B. Thymol, Xanthorizol)
- **Shikimisäureweg** - wichtigster Phenolbildungsweg
- ausgehend von Kohlenhydraten

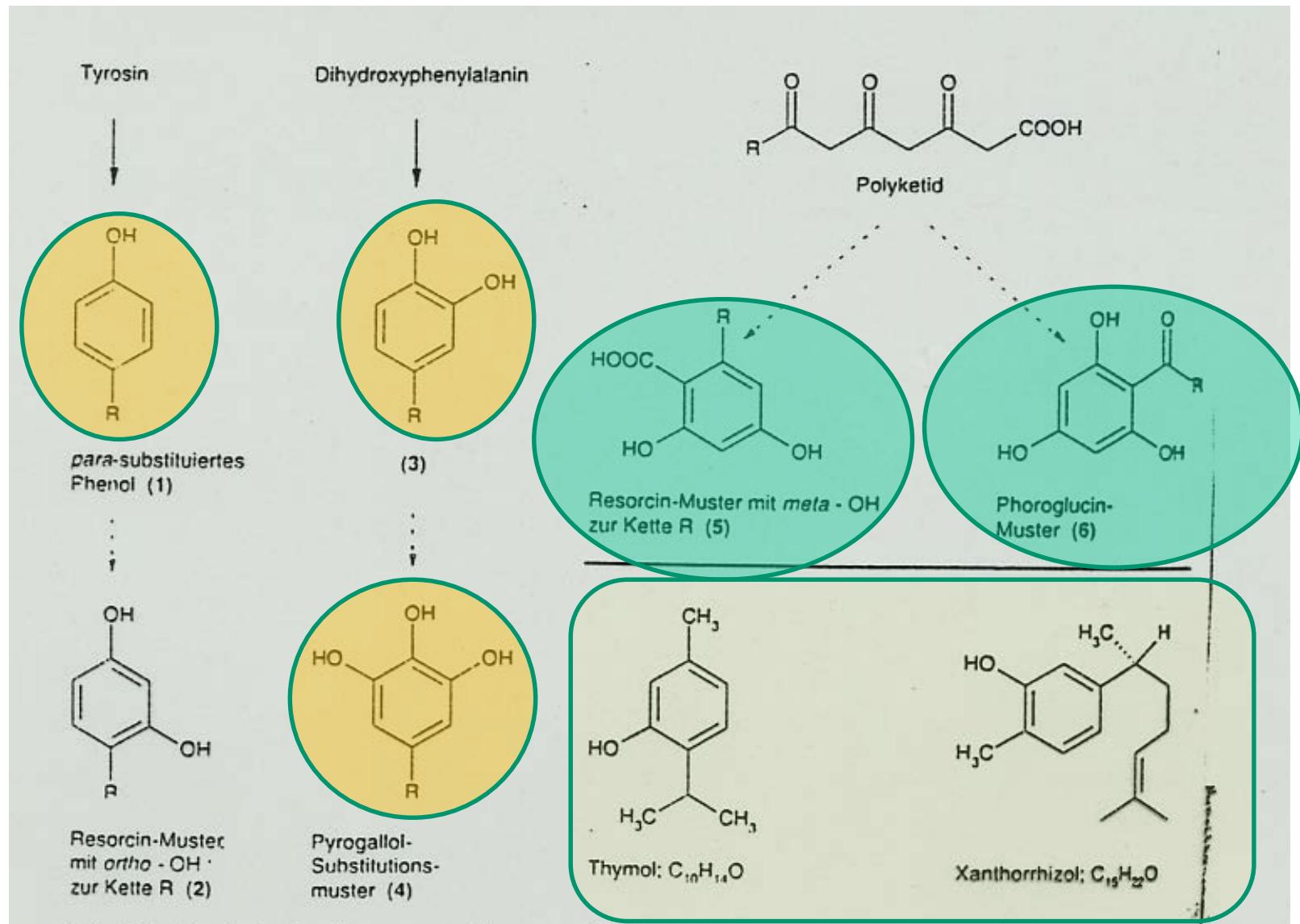
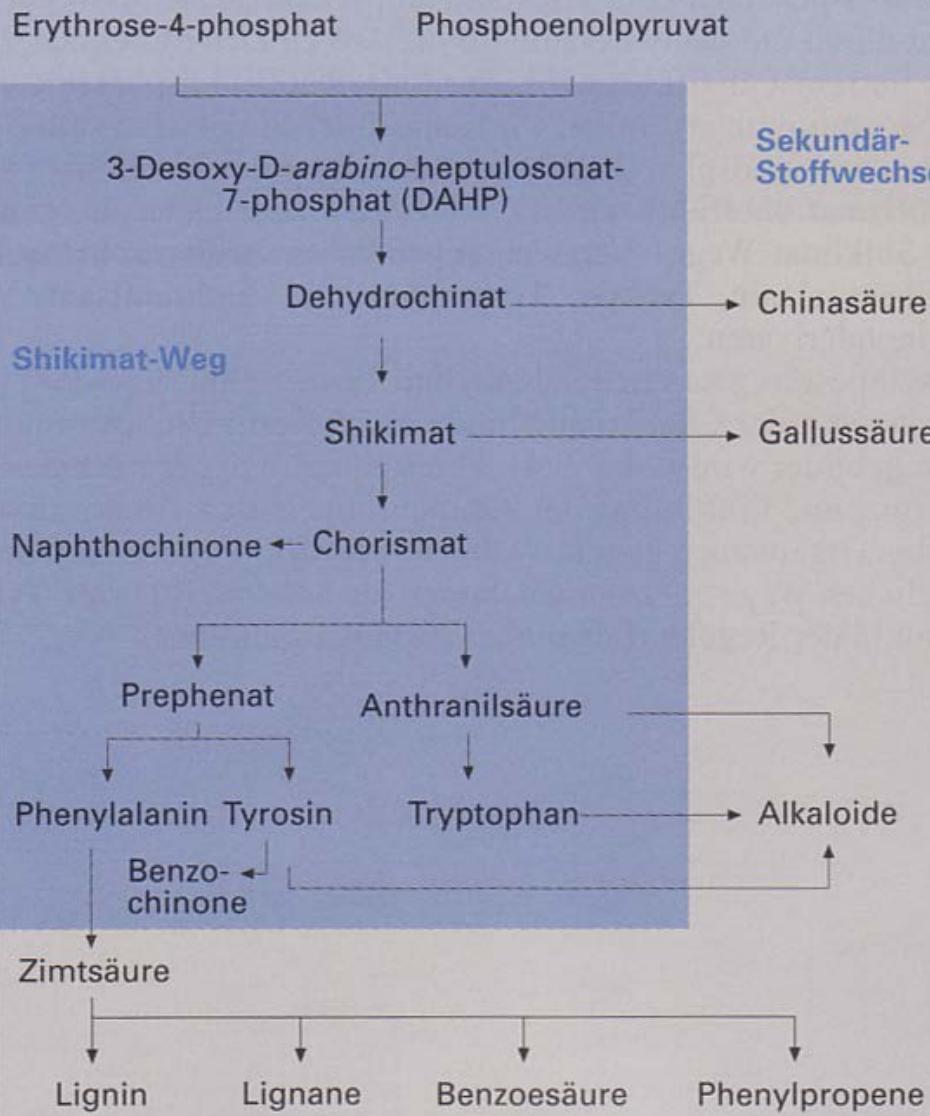
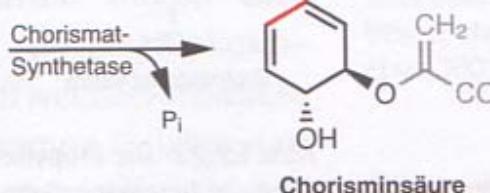
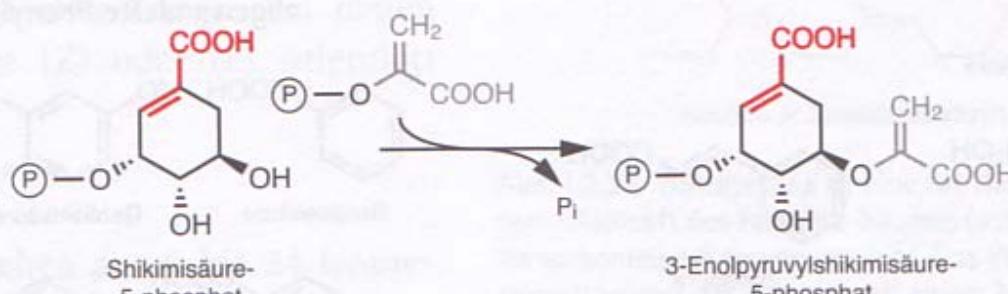
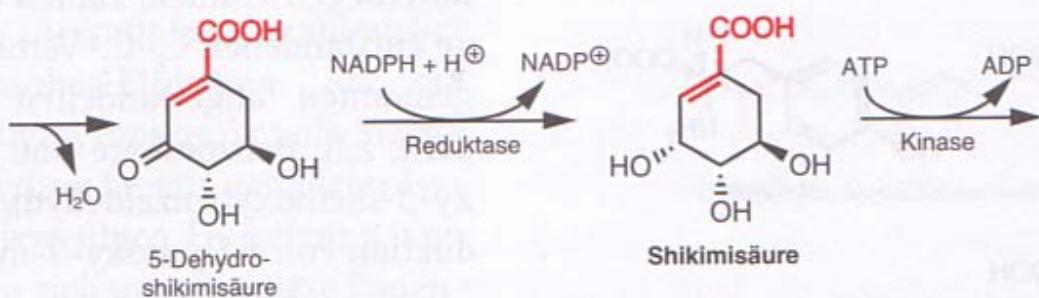
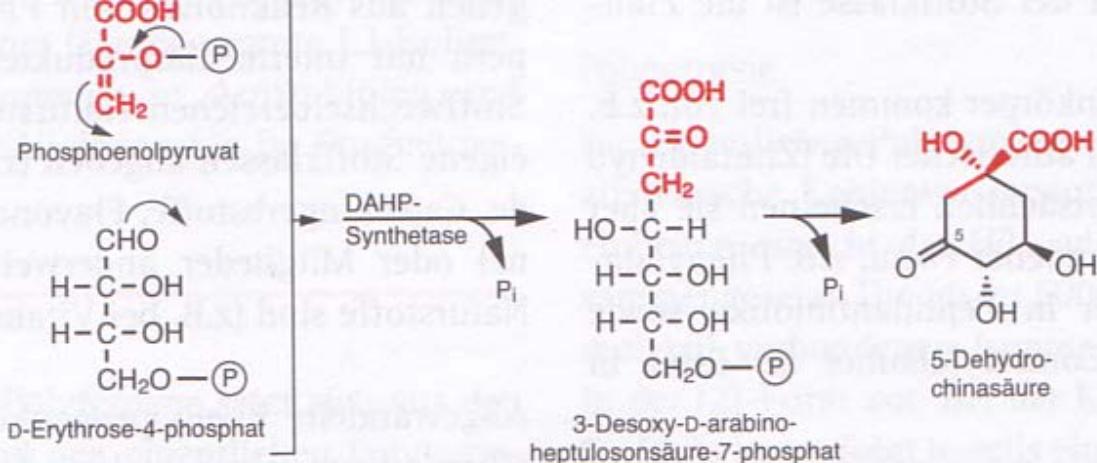


Abb. 7.2. Am Substitutionsmuster des aromatischen Ringes lässt sich oft dessen biogenetische Herkunft erkennen. Phenole mit den Substitutionsmustern 1, 2, 3 und 4 entstehen aus Aminosäuren oder direkt aus Shikimisäure (Shikimatweg); Phenole mit Resorcin- bzw. Phloroglucin-Substitutionsmustern (5 und 6) entstehen aus Polyketovorstufen (Polyketidweg). Aus Isopren sich aufbauende Phenole wie Thymol und Xanthorrhizol kommen nur selten vor

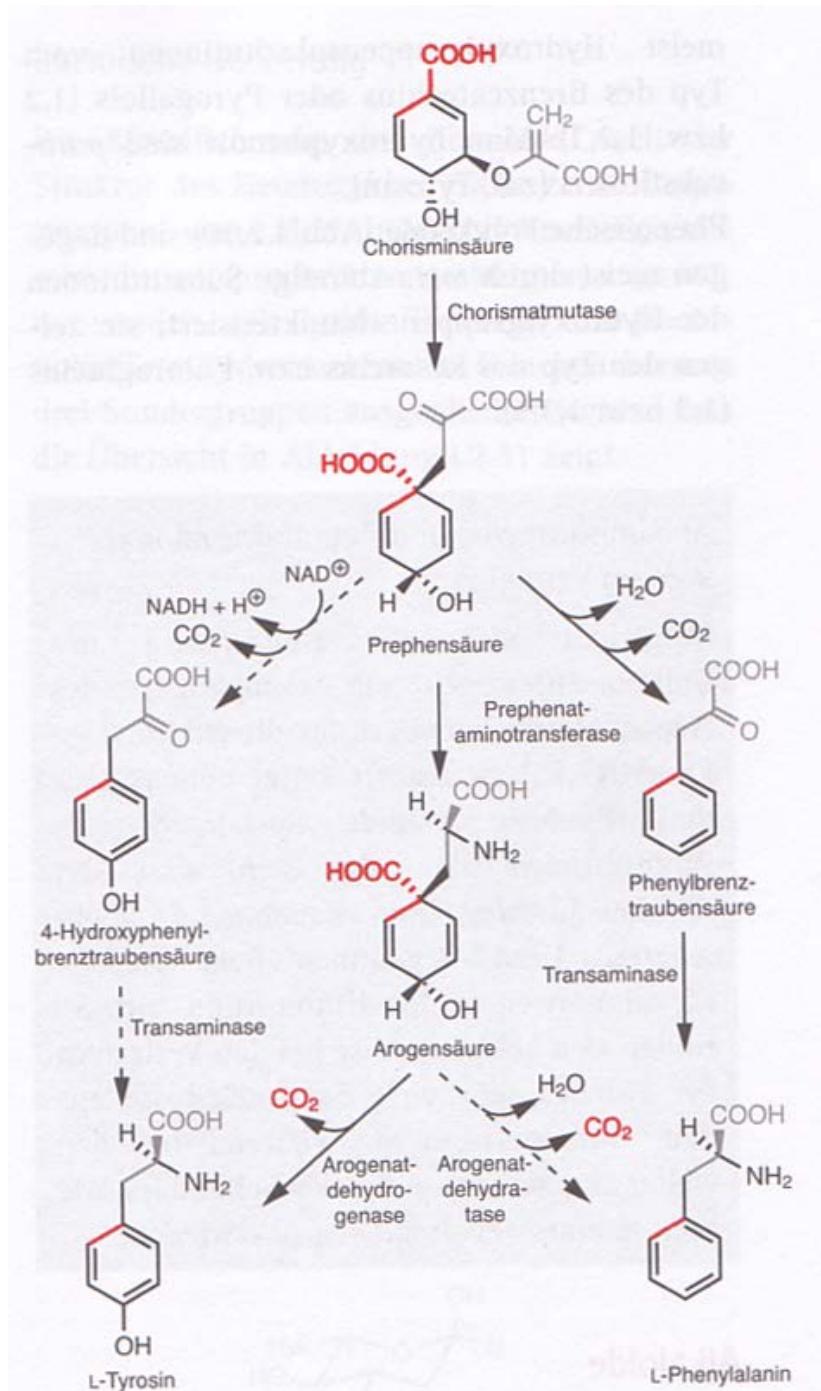
Kohlenhydrat-Stoffwechsel



Biogenese Chorisminsäure

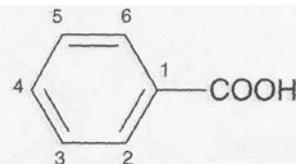


Aromatisierung von Chorisminsäure zu Phenylalanin / Tyrosin



Hydroxy-Benzoesäuren

- Salicylsäure
 - p-Hydroxybenzoësäure
 - Gallussäure
 - Syringasäure
- 2-Hydroxybenzoësäure
 - 4-Hydroxybenzoësäure
 - 3,4,5-Trihydroxybenzoësäure (\rightarrow Gallotannine)
 - 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzoësäure



Substituenten	
2-OH	Salicylsäure
4-OH	p-Hydroxybenzoësäure
2,5-Di-OH	Gentisinsäure
3,4-Di-OH	Protocatechusäure
3,4,5-Tri-OH	Gallussäure
3-OCH ₃ , 4-OH	Vanillinsäure
3-OH, 4-OCH ₃	Isovanillinsäure
3,5-Di-OCH ₃ , 4-OH	Syringasäure

Drogen mit Hydroxybenzoësäurederivaten

Weidenrinde

verschiedene *Salix*-Arten (*S. purpurea*, *daphnoides*, *fragilis* etc.)

Rinde oder Stücke junger Zweige

Salicis cortex

Ph.Eur.

Salicaceae

Inhaltsstoffe

- Salicylalkohol-Derivate (1,5-11%, Ph.Eur. mind. 1,5%): Salicortin, Tremulacin, Acetylsalicortin: Salicylsäureester; weiterhin wenig freies Salicin, Acetylsalicin
- Flavonoide, freie Phenolcarbonsäuren (4-OH-Benzoësäure, Kaffeesäure), Gerbstoffe

Abb. 26.7

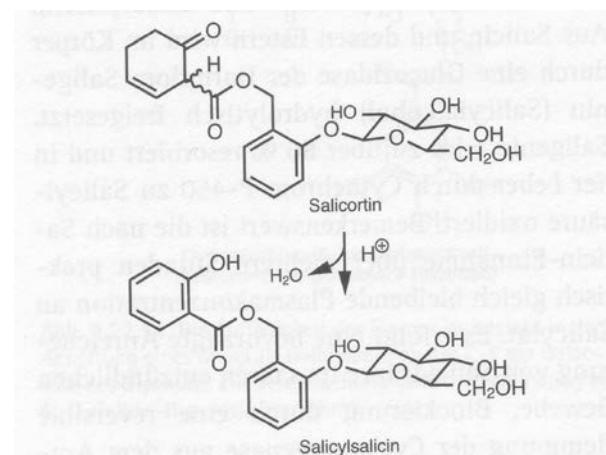
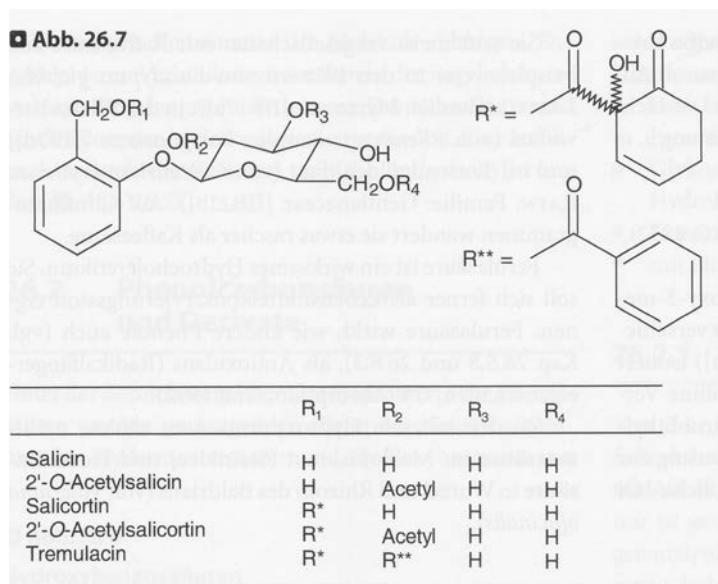


Abb. II.22.10 Salicortin dehydratisiert in saurem Milieu zu Salicylsalicin. Salicortin dürfte eine Art Prodrug sein, aus der im Organismus Salicylsäure entstehen kann.

Wirkung

antipyretisch, antiphlogistisch, analgetisch

in vitro: Hemmung COX1 und COX2, TNF, IL-1, IL-6

in vivo: unklar, ob notwendig Stoffkonzentrationen erreicht werden

Anwendung

für die klinische Wirkung verantwortliche Inhaltsstoffe sind unklar!

Rückenschmerzen. Beschwerden bei geringgradiger Osteoarthritis und rheumatischen Beschwerden.

Tagesdosis: äquivalent zu 120-450 mg Salicin

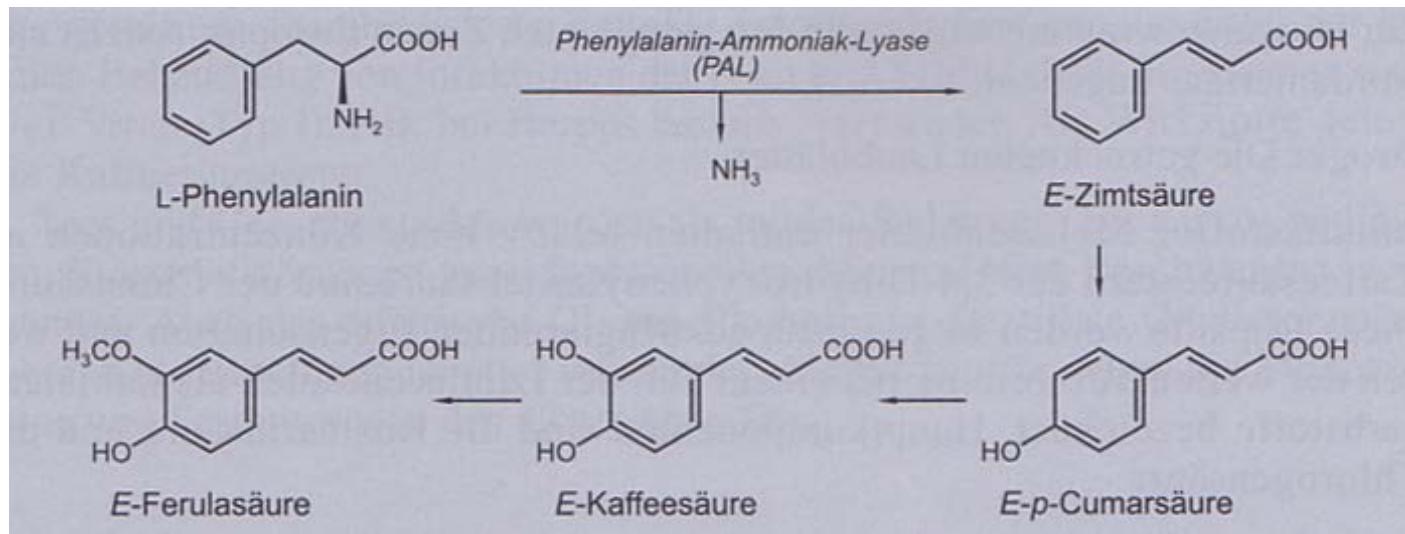
antipyretisch, antiphlogistisch, analgetisch.

KI, NW, WW wie für Salicylate

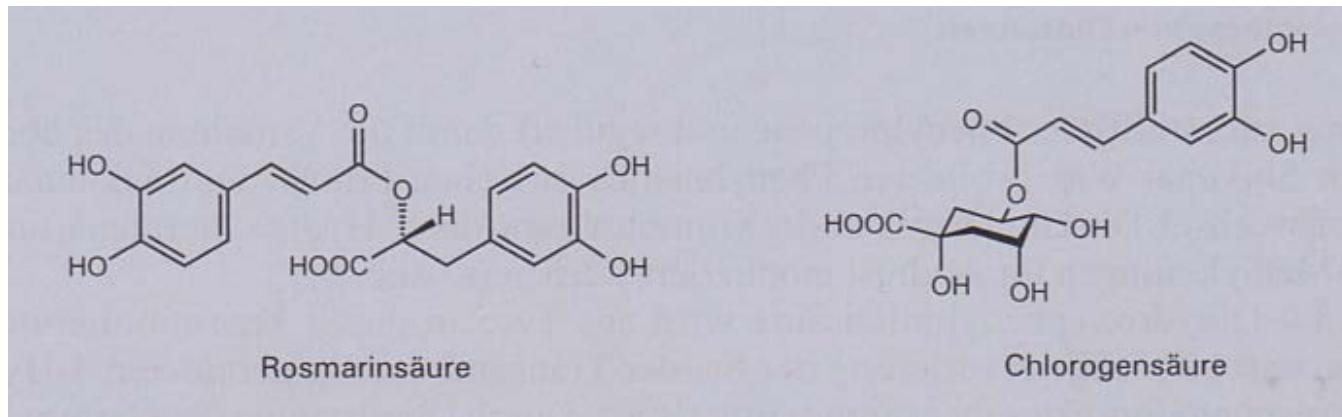
freie Hydroxyzimtsäuren

Zimtsäure

- o-, m-, p-Cumarsäure (2-, oder- 3-, oder 4-Hydroxy-Zimtsäure)
- Kaffeesäure (3,4-Dihydroxy-Zimtsäure)
- Ferulasäure (4-Hydroxy-3-Methoxy-Zimtsäure)



Gebundene Hydroxyzimtsäuren (Depside)



Rosmarinsäure

Kaffeesäure + 2-Hydroxy-2,3-dihydro-Kaffeesäure

Melissenblätter, Orthosiphonblätter, Rosmarin

Salbei (Lamiaceae)

ein Lamiaceaeengerbstoff, leicht adstringierend

- Hemmstoff der unspez. Komplementaktivierung

(alternative pathway)

- Hemmstoff der Lipoxygenase

- Hemmstoff der Leukotriensynthese

↓↓↓

antiphlogistisch, antibakteriell

Chlorogensäure = 5-O-Caffeoylchinasäure

Kaffeesäure + Chinasäure

Kaffee, Arnika, Artischocke, Birkenblätter,

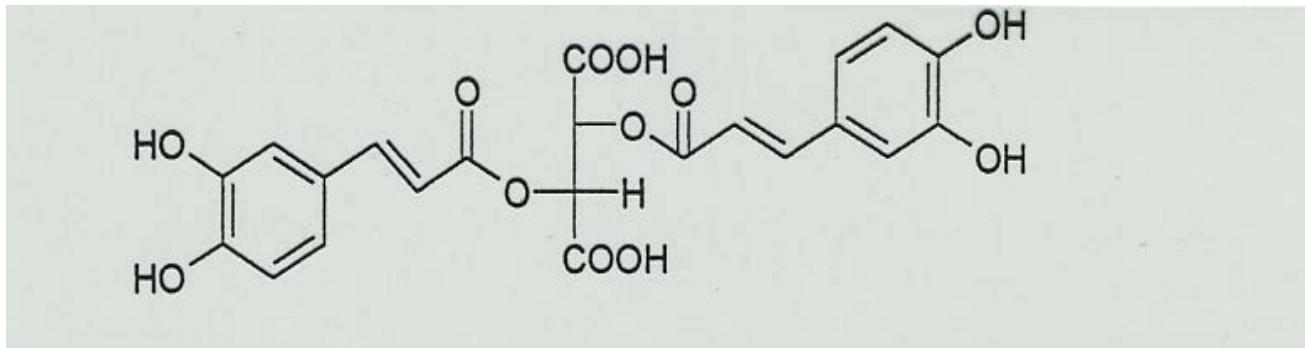
Holunderblüten, Huflattich, Weissdorn

leicht adstringierend

keine therapeutische Bedeutung



Cichoriensäure



Cichoriensäure = 2,3-O-Dicaffeoylweinsäure (RR, SS, RS-SR)

z. B. in *Echinacea purpurea*, *Cichorium intybus*

in-vitro Wirkungen:

- immunstimulierende Effekte, z.B. Aktivierung von Makrophagen
- schwach antiviral



Echte Artischocke
Cynara scolymus L.



Drogen mit Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten

Artischockenblätter

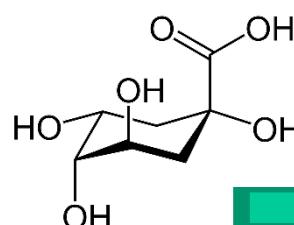
Cynara scolymus L.

Asteraceae

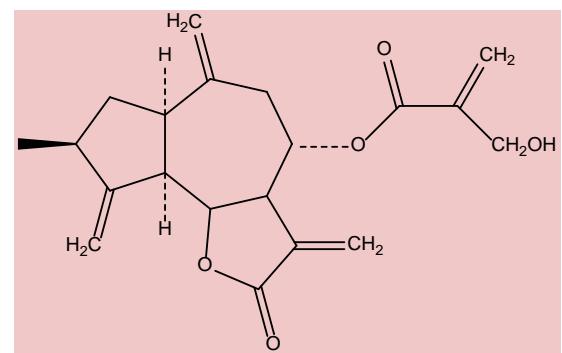
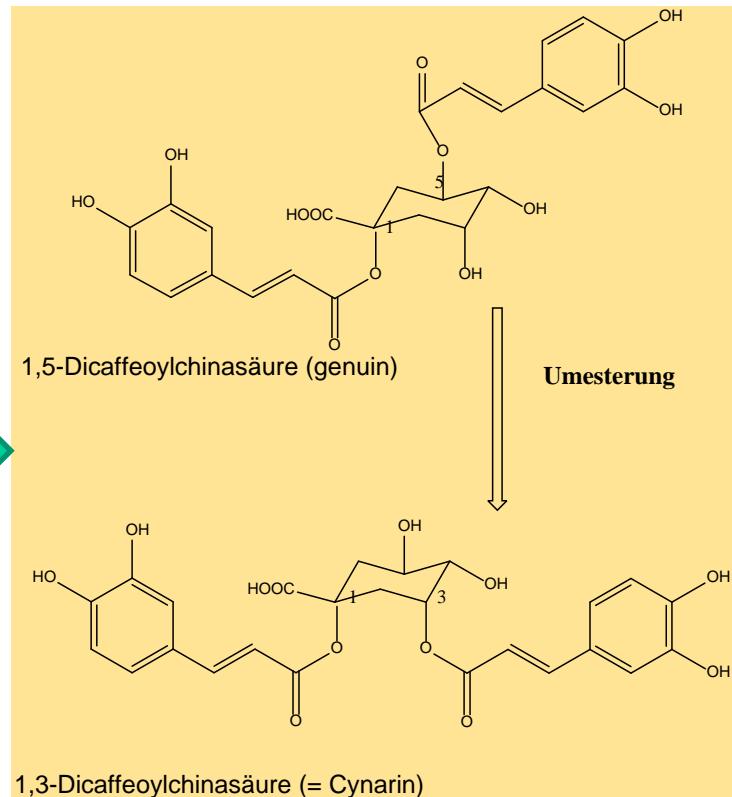
Caffeoychinasäuren (2-5 %)

1,5-Dicaffeoychinasäure (genuine) → Extraktion, Lagerung → 1,3-Dicaffeoychinasäure (= Cynarin)

durch Umesterung



Chinasäure



Cynaropicrin
(ein 2-OH-Methylacrylsäureester)

- Sesquiterpenolacton vom Guajanolidtyp: Leitsubstanz **Cynaropicrin**, ein Bitterstoff
- Flavonoide (Luteolinglycoside)

WIRKSTOFFE

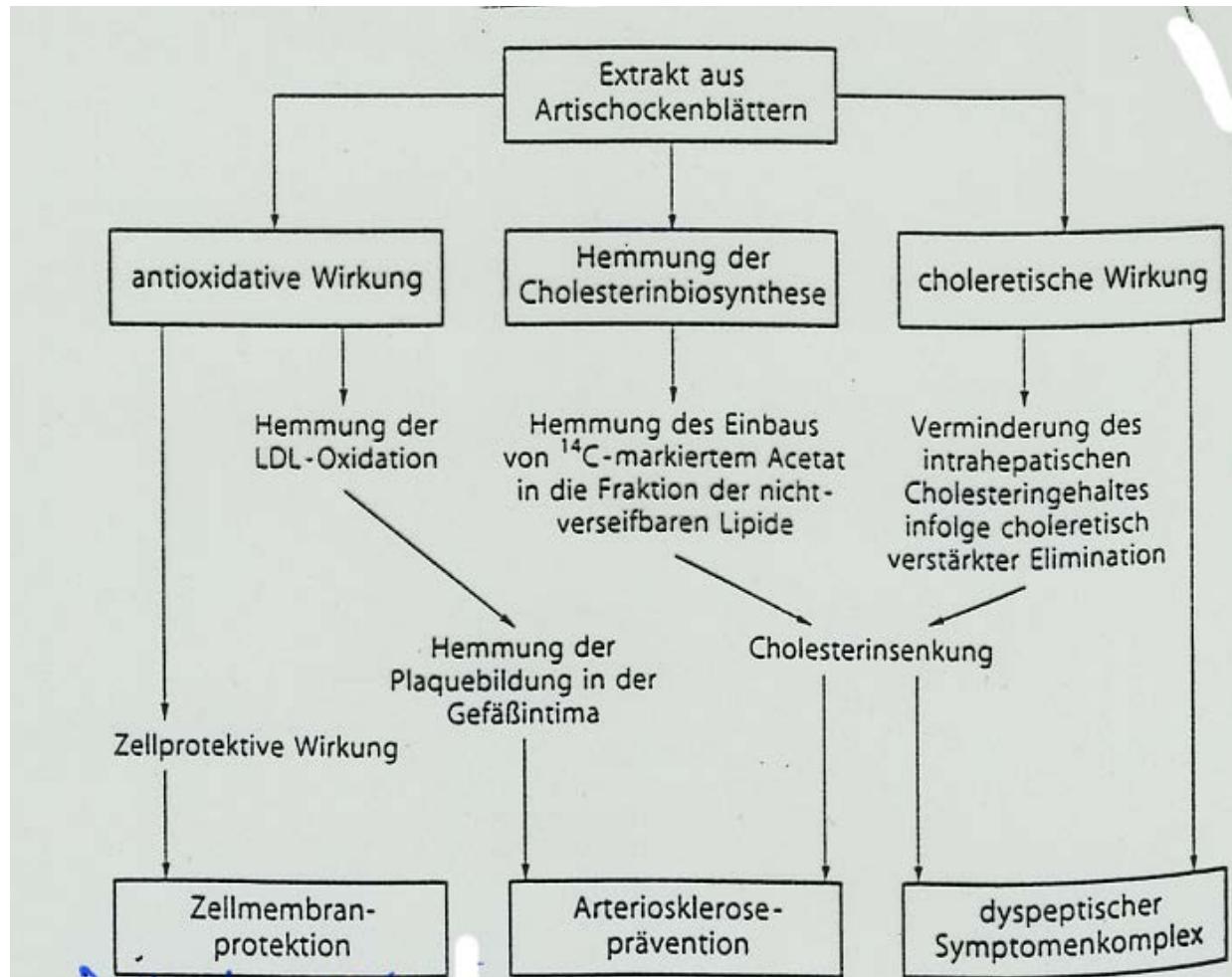
- ursprünglich Cynarin, bestätigte sich aber nicht
- wahrscheinlich synergistische Effekte der Caffeoylchinasäuren
- Luteolin: Hemmung der Cholesterolbiosynthese
- Sesquiterpenlactone: appetitanregend (Bitterwirkung)

Dyspeptische Beschwerden; Verdauungsbeschwerden (Flatulenz, Magenschmerzen, Erbrechen, Völlegefühl u.a.).
Adjuvante Behandlung der Hyperlipidämie im Rahmen einer diätetischen Maßnahme.

Mittlere Tagesdosis: 5-10 g Droge

Choleretisch, hepatoprotektiv, Hemmung Cholesterinsynthese, Erhöhung der Cholesterinausscheidung

KI Allergien gegen Artischocke und andere Asteraceae; Verschluss der Gallenwege



Postulierte Wirkmechanismen von Artischockenextrakten. Es konnte eine signifikante Hemmung der Cholesterinbiosynthese nachgewiesen werden. Die Hemmung der Neusynthese von Cholesterin sowie eine verstärkte Cholesterinausscheidung mittels gesteigerter Cholerese stellen die Hauptmechanismen der lipidsenkenden Wirkung dar. Cholesterinsenkung und Hemmung der LDL-Oxidation sind wichtige Faktoren der Arterioskleroseprophylaxe. Artischockenextrakt ist auch in der Lage, eine oxidative Schädigung der Leberzellmembran durch tertiäres Butylhydroperoxid zu verhindern. Daraus wird eine hepatoprotektive Wirkung abgeleitet.

Katzenbart

Orthosiphon aristatus (Blume) Miq.





Orthosiphon aristatus

Indischer Nierfentee, Javatee.
Koemis Koetjing, Katzenbart



19.09.21

Drogen mit Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten

Orthosiphonblätter

Orthosiphon stamineus

Inhaltstoffe:

Rosmarinsäure

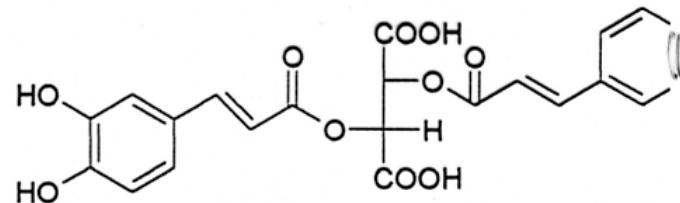
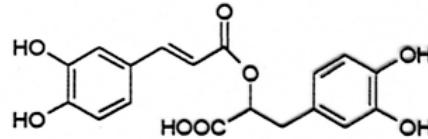
2,3-Dicaffeoylweinsäure (syn. Cichoriensäure)

Flavonoide: Sinensetin, ein Pentamethoxyflavon

Orthosiphonis folium

Lamiaceae

Ph.Eur.



Zur Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und Behandlung von Nierengrieß. Zur adjuvanten Behandlung bakterieller Erkrankungen des Urogenitaltraktes

Tagesdosis: 6 – 9 g Droge

Diuretisch, schwach spasmolytisch und antibakteriell

KI keine Durchspülungstherapie bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- und Nierentätigkeit.

Orthosiphonblätter



Extraktion mit Wasser

8 h, 85°C

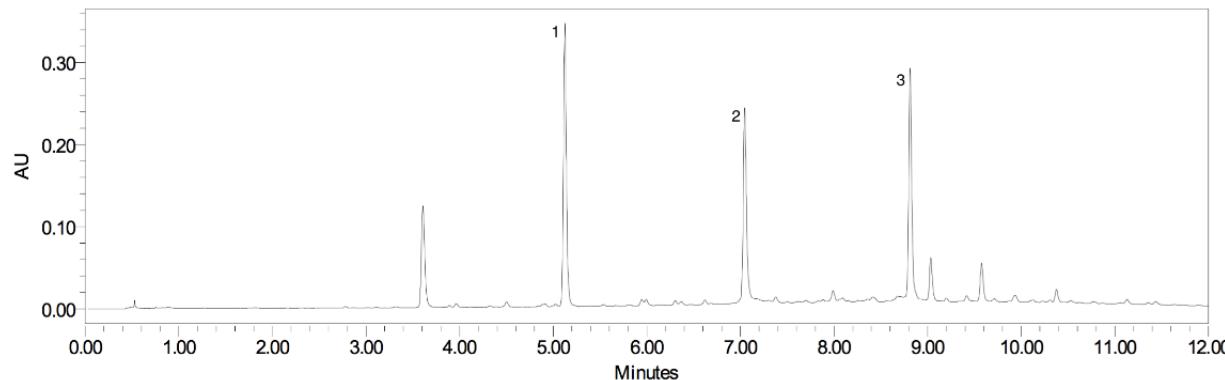
Entfernung des Lösungsmittels (Gefriertrocknung)

Trockenextrakt OWE

Droge-Extrakt-Verhältnis 5:1



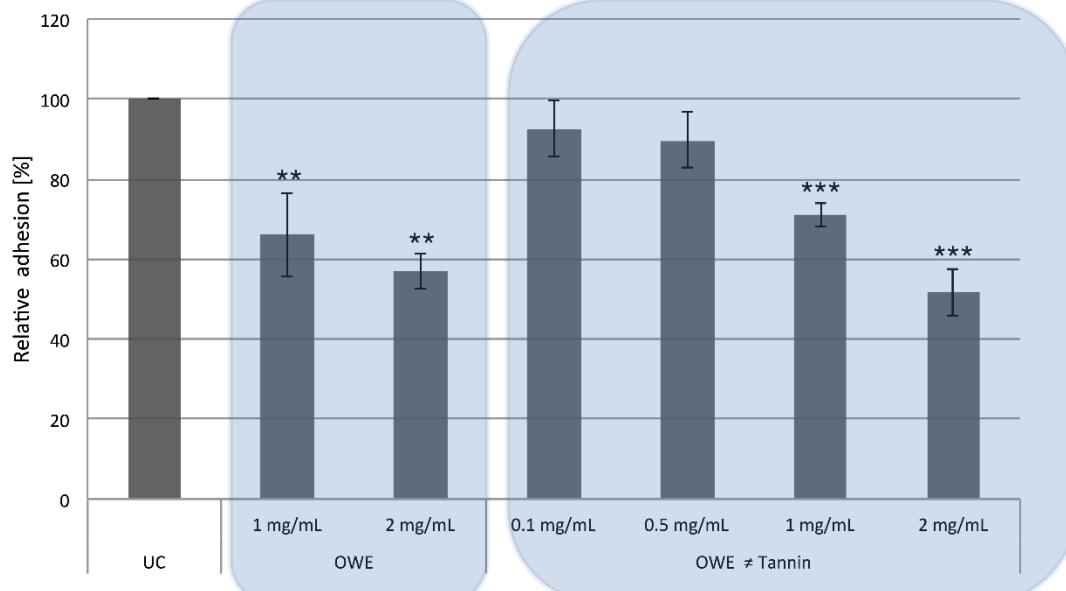
Analytische Standardisierung OWE
(HPLC, 330 nm; HPLC-MS/MS)



Kaffeesäure (1), Cichoriensäure (2) Rosmarinsäure (3)

- kein cytotoxischer Einfluss auf UPEC (mehrere Stämme)
- kein hemmender Einfluss auf humane Blasenzellen

- hemmen *in vitro* die bakterielle Adhäsion von UPEC (Stamm NU14) an humane Blasenzellen



Relative Adhesion in Bezug auf die unbehandelte Kontrolle (UC = 100%)

** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$. Mittelwerte \pm SD aus 3 unabhängigen Experimenten



Anesthetization



Transurethrally inoculation



Tissue removal



Homogenization



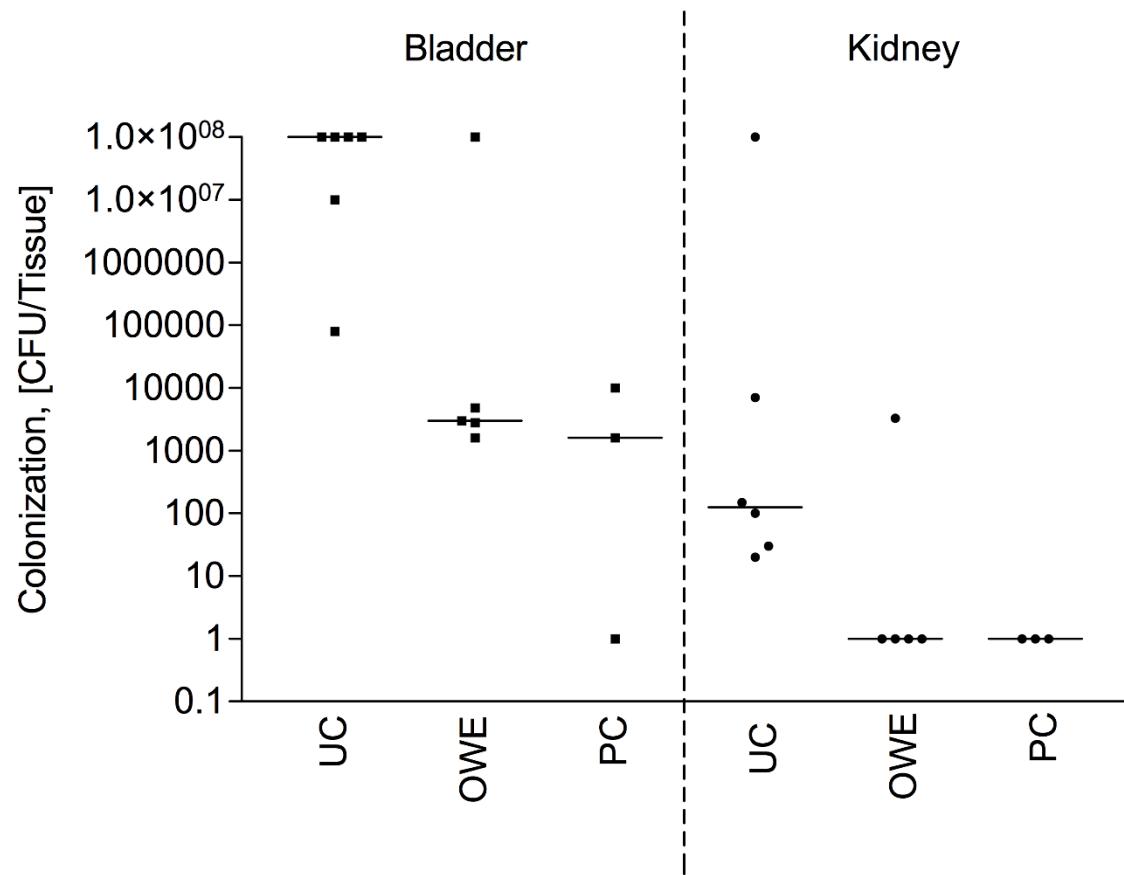
Cultivation of serial dilution



CFU/mL determination

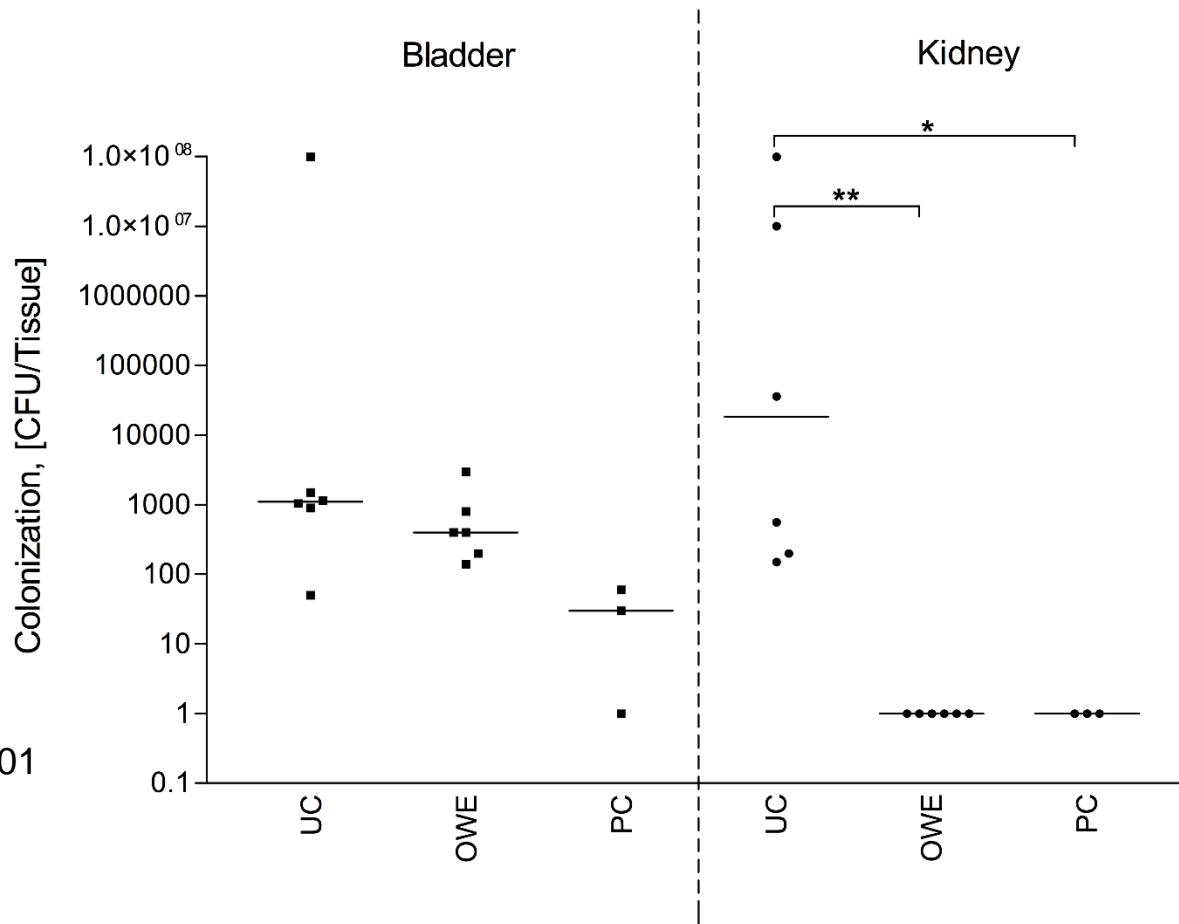
Einfluß einer 3 Tage Nachbehandlung
von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und
Nierengewebe nach transurethaler Infektion an Tag 0 mit 2×10^8 UPEC (Stamm
CFT073)

Positivkontrolle PC: Norfloxacin



Einfluß einer 5 Tage Nachbehandlung
von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und
Nierengewebe nach transurethaler Infektion an Tag 0 mit 2×10^8 Bakterien UPEC
Stamm CFT073.

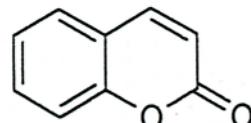
Positivkontrolle: Norfloxacin



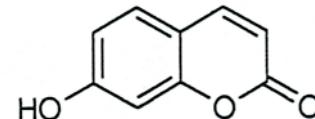
* p < 0.1. ** p < 0.01

Cumarine (1,2-Benzopyrone)

Lacton einer o-Hydroxycarbonsäure:



Cumarin (2H-Benzopyran-2-on)



Umbeliferon

IN DER PFLANZE:

- Hydrophile Cumarine als Cumaringlycoside
- lipophile Cumarine mit terpenoiden Substituenten oder Furocumarine, aber meist als offenkettige Form, lösliche Form in der Vakuole vorliegend.

Cyclisierung post-mortem enzymatisch nach Aufhebung der Kompartimentierung

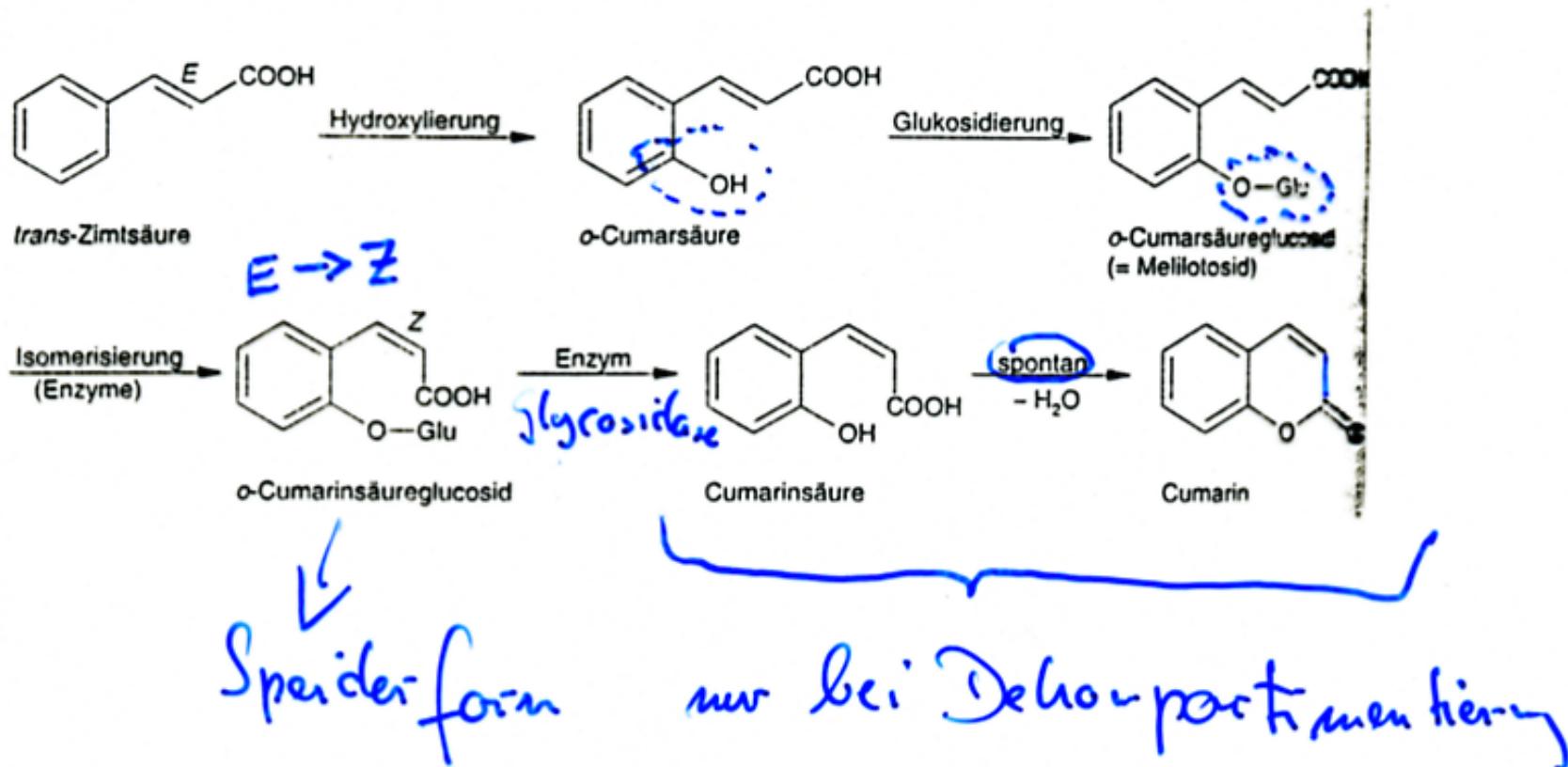
STABILITÄT:

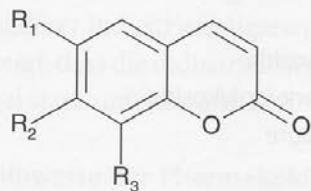
Alkali: Ringöffnung → Ansäuern → erneuter Ringschluss

ANALYTIK:

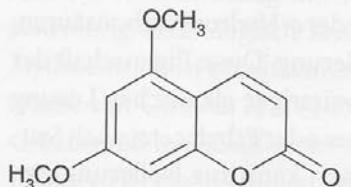
- Typische blaue Fluoreszenz UV 365 nm auf DC
- Cumarinmuster nach DC oft Art-spezifisch → Fingerprint-Analysen

BIOSYNTHESE

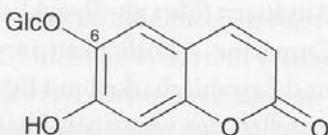




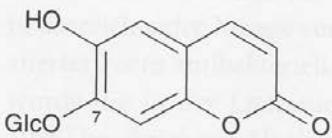
R ₁	R ₂	R ₃	
H	OH	H	Umbelliferon
H	OCH ₃	H	Herniarin
OH	OH	H	Aesculetin
H	OH	OH	Daphnetin
OCH ₃	OH	H	Scopoletin
OCH ₃	OH	OH	Fraxetin



Limettin (= Citropten)

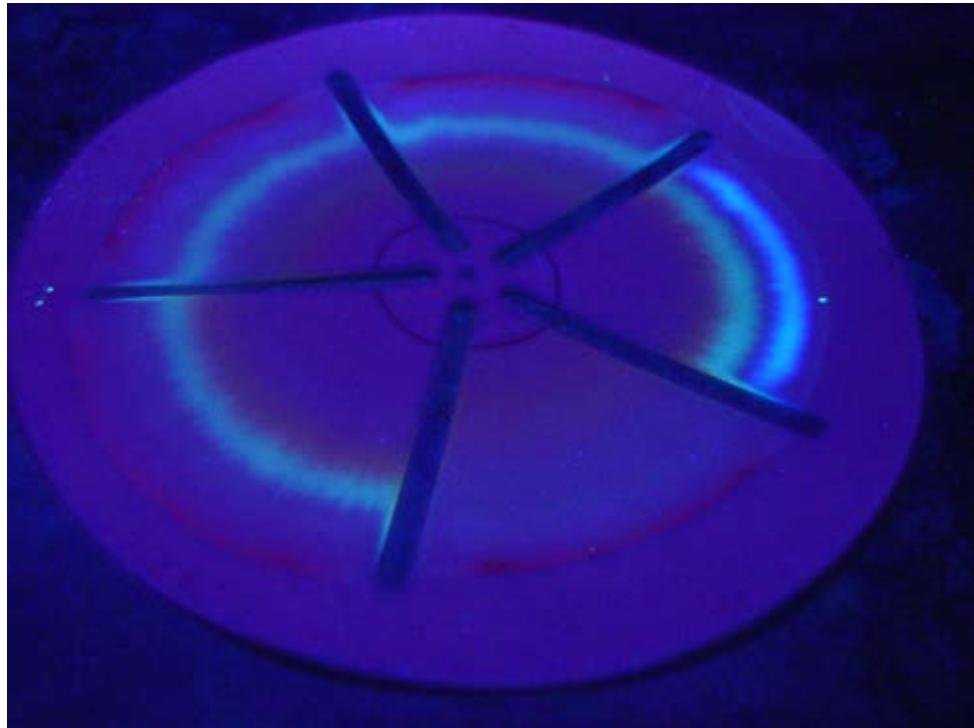


Aesculin (6-Glucosid):
zeigt intensive Fluoreszenz



Cichoriin (7-Glucosid des Aesculetins):
zeigt keine Fluoreszenz

Beispiele für in Drogen vorkommende Hydroxycumarinaglykone und -glykoside. Viele Cumarene zeigen intensive Fluoreszenz, die v. a. im alkalischen Milieu ausgeprägt ist. Allerdings können sich selbst stellungsisomere Cumarene im Fluoreszenzverhalten grundlegend unterscheiden, wie das am Beispiel Aesculin/Cichoriin deutlich wird (Merck Index 1996)



Fluoreszenz von Scopoletin

Cumarine

Cumarin DAB 1997

früher Anwendung als Aromatikum und Geruchskorrigens für Rezepturen

- Aus Tonkabohnen, Steinkleekraut, Waldmeister etc.
- wegen Verdachts der Karzinogenität weitgehend eliminiert

TOXIZITÄT:	LD ₅₀	Maus	ca. 200 mg/kg	p.o.
		Ratte	300-608 mg/kg	p.o.
Zielorgan jeweils Leber				

Toxische Metabolite: 3-Hydroxy-Cumarin, o-Hydroxy-phenylessigsäure → hepatotoxisch (Hemmung der Glucose-6-phosphatase)

Mensch gute Resorption
 hoher first-pass-Effekt → 7-Hydroxy-Cumarin 96 %
 → Glucuronid → Elimination renal schnell, nur ca. 4 % des Cumarins systemisch verfügbar
 → geringere Toxizität für Menschen

Akute Vergiftungen: z. B. Maibowle → Benommenheit, Kopfschmerz, Beratungshinweis: nicht mehr als 3 g frisches Waldmeisterkraut auf 1 L Bowle

Cumarinentwicklungen in der experimentellen Medizin als Antitumorwirkstoff (Melanom, Prostatakarzinom etc.)

Dosis ca. 100 mg

Galium odoratum



Waldmeisterkraut

Galium odoratum

Rubiaceae

Cumarin 0,4 -1 %

Früher Verwendung als Aromatikum, bei Venenerkrankungen, Hämorrhoiden, Schlafstörungen

Negativmonographie der Kom. E. auf Grund fehlender klinischer Daten

Aromenverordnung BRD:

Verbot des Einsatzes von Cumarin und Waldmeister, Ausnahme: Maiwein, Maibowle mit max. 5 ppm Cumarin (entspricht ca. 3 g frisches Kraut pro Liter)



Melilotus officinalis

Fabaceae

Cumarin 0,4 - 0,9 %

auch 3,4-Dihydroxycumarin u. a.

Gehalte Cumarin in der Droe abhängig von der Trocknung: bei 60° C → überwiegend Cumarsäure-glycoside, fermentative Trocknung → verstärkt freie Cumarine

WIRKUNGEN

Antiödematös, antiphlogistisch, zirkulationsfördernd

ANWENDUNG

Bei venöser Insuffizienz (Schmerzen, Schwergefühl der Beine, Wadenkrämpfe, Schwellungen), bei Lymphödemen

NEBENWIRKUNG

Kopfschmerz (Cumarin)

[HMPC Monographie :Traditional use](#)

Oral use:

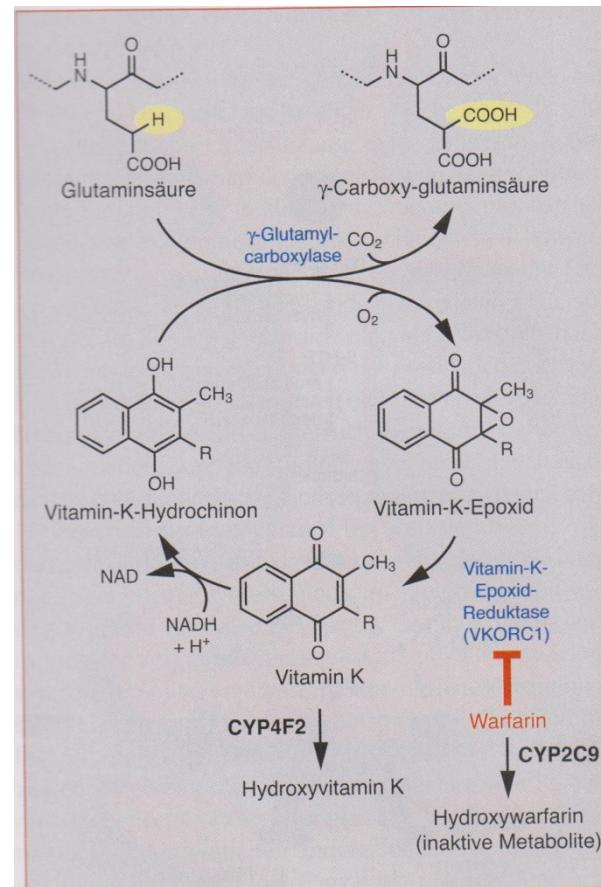
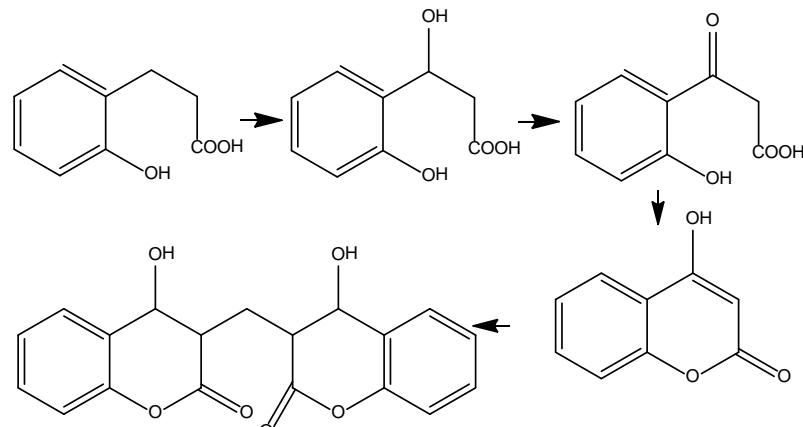
Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

Cutaneous use:

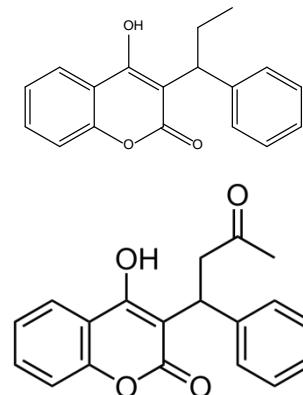
Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

Vitamin K-Antagonisten

Bildung von Dicumarol aus Meliotsäure



Phenprocumon



Warfarin

Venenerkrankungen

- Akute Entzündung oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis)
- Tiefe Venenthrombose (Phlebothrombose)
- Varikose (Krampfadern)
- Chronisch venöse Insuffizienz
 - Schweregefühl und Schmerzen in den Beinen
 - Venöse Abflussstörung mit Erhöhung des Venendruckes durch:
 - Obstruktion oder Klappeninsuffizienz der tiefen Venen
 - Oberflächliche Varikose
 - Insuffiziente Perforansvenen

THERAPEUTIKA

- Venentonisierende Substanzen (Dihydroergotamin, Nutzen/Risiko-Abwägung ungünstig)
- Diuretika
- Ödemprotektiva
- hautaktive, wundheilungsfördernde Therapeutika

Hydroxycumarin-Derivate

II.20.3

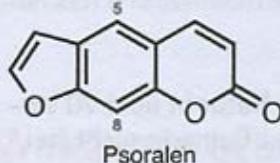


Herniarin:	7-Methoxycumarin
Aesculetin:	6,7-Dihydroxycumarin
Aesculin:	6-O-(β -D-Glucosyl)aesculetin
Scopoletin:	7-Hydroxy-6-methoxycumarin
Scopolin:	7-O-(β -D-Glucosyl)scopoletin
Fraxetin:	7,8-Dihydroxy-6-methoxycumarin
Fraxin:	8-O-(β -D-Glucosyl)fraxetin
Ostheno β l:	8-(3-Methyl-2-butenyl)umbelliferon

Furanocumarine

II.20.4

linearer Typ



Bergapten:	5-Methoxysoralen
Xanthotoxol:	8-Hydroxysoralen
Methoxsalen (Ammoidin, Xanthotoxin):	8-Methoxysoralen, 8-MOP
Imperatorin:	8-(3-Methyl-2-butenyloxy)-psoralen
Heraclenol:	8-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutoxy)psoralen

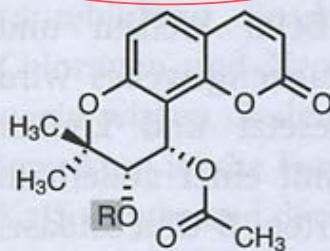
angulärer Typ



Pimpinellin:	5,6-Dimethoxyangelicin
--------------	------------------------

Dihydropyranocumarin-Derivate

II.20.5



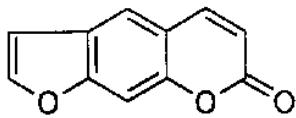
(R)

R = CO—CH(CH ₃)CH ₂ —CH ₃ :	Visnadin
R = CO—CH=C(CH ₃) ₂ :	Samidin
R = CO—CH ₂ —CH(CH ₃) ₂ :	Dihydrosamidin

Furano- / Pyranocumarine

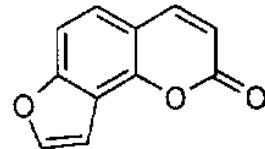
Biosynthetisch aus Umbelliferon plus Dimethylallyl-PP

Furano- / Pyranocumarine



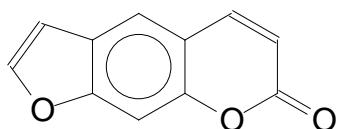
Psoralen-Typ

linear

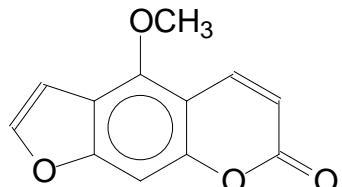


Angelicin-Typ

angulär

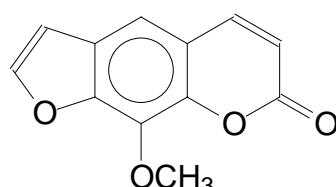


Psoralen



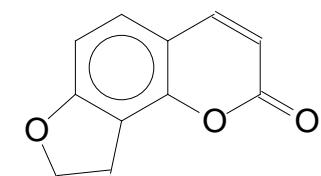
5-Methoxy-Psoralen

Bergapten



8-Methoxy-Psoralen

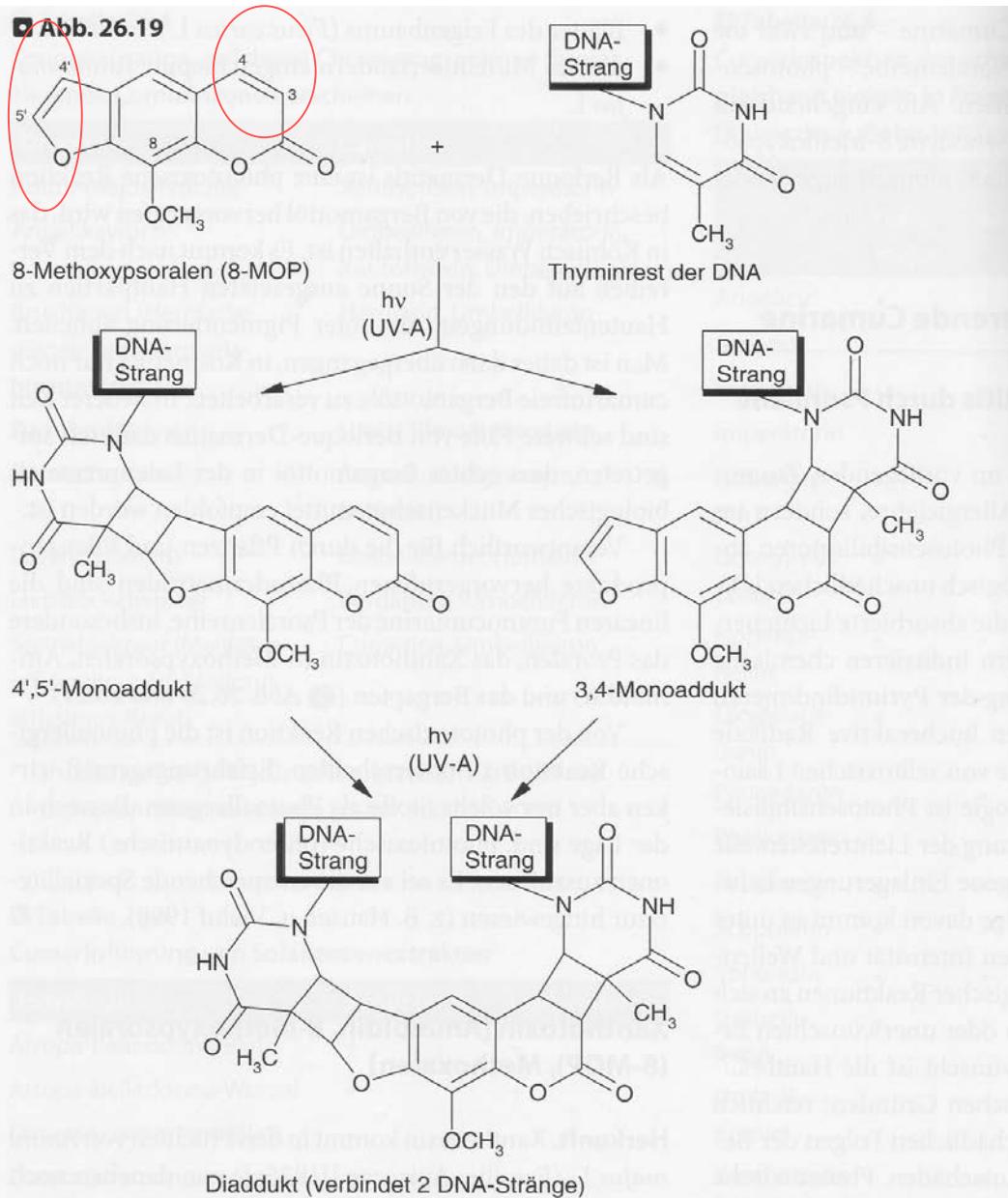
Xanthotoxin



Angelicin

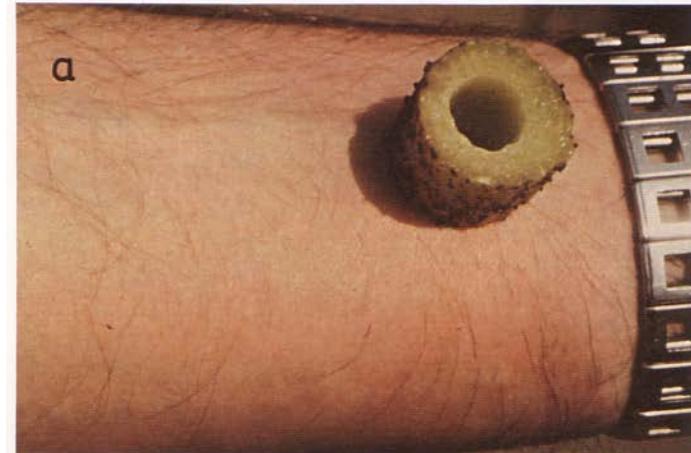
Photodermatitiden: toxifizierender Mechanismus: nichtkovalente Einlagerung in die DNA-Helix → UV 320-360 nm → Cycloaddition an DNA-Basen (vorw. Thymidin), entweder über den Pyranring oder den Furanring → Quervernetzung der DNA-Stränge

Abb. 26.19



Initial werden die Furanocumarine an die Pyrimidenbasen der DNA angelagert (Intercalation). Bei der Bestrahlung mit UV-A werden Thymidinreste der DNA durch C4-Cycloaddition mit der 4',5'- bzw. der 3,4-Doppelbindung des Furanocumarins kovalent verknüpft. Die 8 möglichen Isomeren des Psoralen-Thymidin-Monoadduktes sind in der Abbildung nicht berücksichtigt. Bei längerer Bestrahlung entstehen Diaddukte, wobei es zur Verknüpfung der beiden Einzelstränge des DNA-Doppelstranges kommen kann (Cross-linking). Dadurch wird die Replikation und Transkription der DNA verunmöglicht

Erythembildung
nach Kontakt mit
Heracleum
mantegazianum



nach 24 Std.



nach 3 Tagen

Photodermatiden

Endogenes Repair-System: kann nur Schäden an Einzelsträngen beheben → keine Reparatur von Schäden durch bifunktionelle Cumarine

- zusätzlich Wechselwirkungen mit Ribosomen, RNA, Proteinen
- O_2 + Furocumarine + UV → O-Radikale
- mutagen, karzinogen (verstärkt durch immunsuppressive Wirkung, durch Hemmung der Lymphocytenproliferation)

Toxizität

gering bei Abwesenheit von UV
 LD_{50} Xanthotoxin Maus, Ratte 300-600 mg/kg p.o.i.p.
≠ Xanthotoxin + UV Mensch: schwere Vergiftungen ab 1 mg/kg

Symptome

- lokale Erytheme, Blasenbildung, Juckreiz, Schmerz
- Befall stärker an weniger pigmentierten Regionen
- Befall nur an bestrahlten Regionen
- nach Rückbildung (Tage, Wochen) verstärkte Pigmentierung

Behandlung

symptomatisch (Cortikoide)

Vorkommen

gehäuft bei Apiaceae, auch Fabaceae, Rutaceae, Moraceae u. a.

Häufig vorkommende photosensibilisierende Pflanzen

Gartenraute (*Ruta graveolens*), Bärenklau (*Heracleum sp.*), Engelwurz (*Angelica archangelica*), Liebstöckel (*Levisticum officinale*), Feigenbaum (*Ficus carica*, auch *F. benjamina*), Citrusarten (Bergamotte, Limetten, etc.)

Bärenklau:

Heracleum spondylium

Riesen-Bärenklau:

Heracleum mantegazzianum

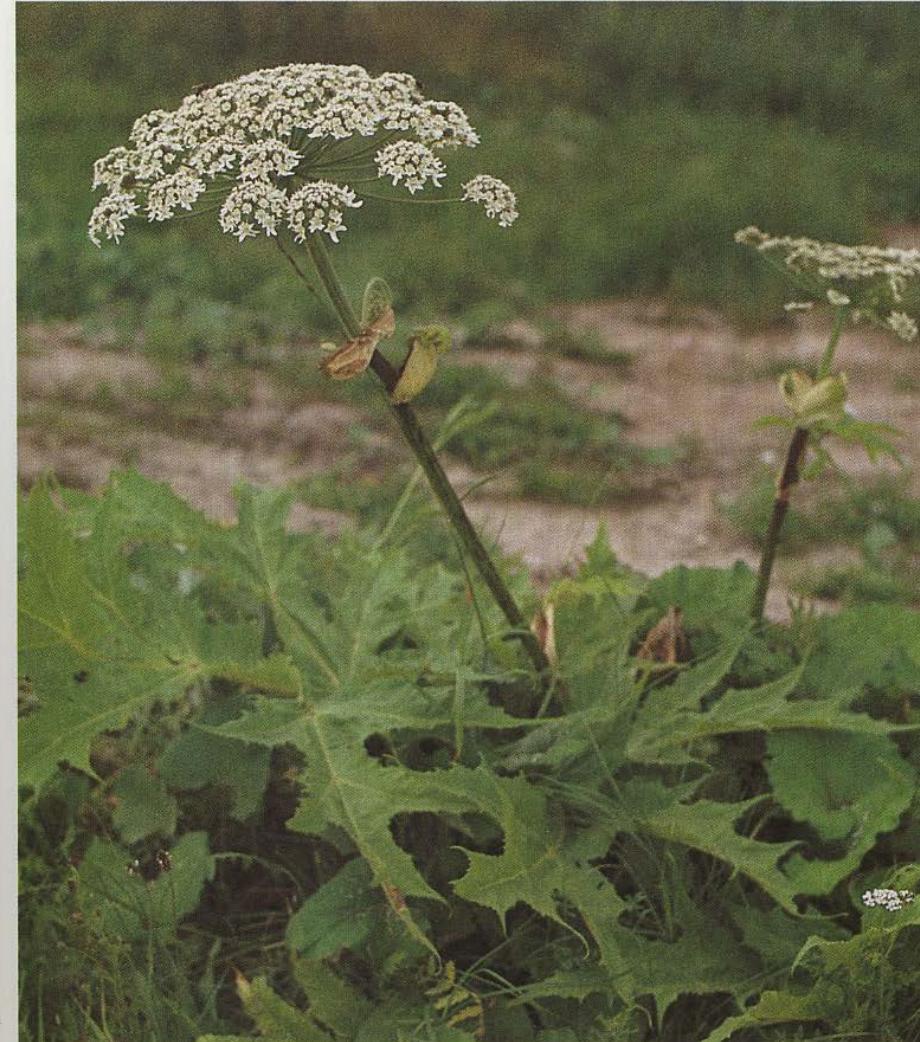


Abb. 11: Bärenklau

0,5–1,5 m hohes, zweijähriges oder ausdauerndes Kraut mit kantig-gefurchten, meist borstig behaarten Stengeln und bauchig aufgeblasenen Blattscheiden. Auf feuchten, nährstoffreichen Böden, Fettwiesen.

Blätter gelappt oder fiederschnittig, auch ungeteilt, im Ganzen sehr variabel; untere Laubblätter bis 60 cm groß, gestielt; Behaarung borstig, weich oder auch fehlend.

Blüten weiß, grünlich oder rötlich in großen Doppeldolden mit ungleich langen Doldenstrahlen; Hüllblätter zahlreich; VI–IX.

Früchte abgeflacht, meist elliptisch mit breitem Flügelrand, 6–10 mm lang (vgl. Abb. 9).

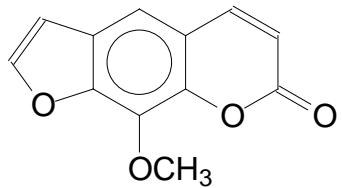
Verbreitung: In Europa allgemein; Pflanze in vielen Merkmalen sehr veränderlich und in eine Reihe von Subspecies und Varietäten aufgegliedert.



Riesen - Bärenklau
Heracleum mantegazzianum



Sommier et Levier



8-Methoxysoralen, PUVA-Therapie

- Photochemotherapy by Psoriasis, Vitiligo
- Applikation 8-MOP, nach 2 Std. Bestrahlung mit UVA 330-360 nm



Arctostaphylos uva ursi



Bärentraubenblätter

Uvae ursi folium

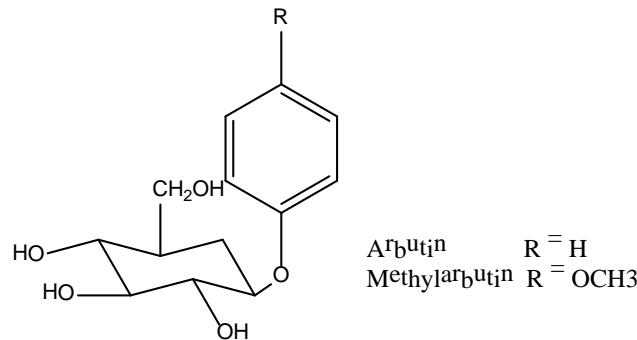
Arctostaphylos uva-ursi

Ericaceae

Phenolglycoside (Arbutin, Methylarbutin)

sehr wenig freies Hydrochinon

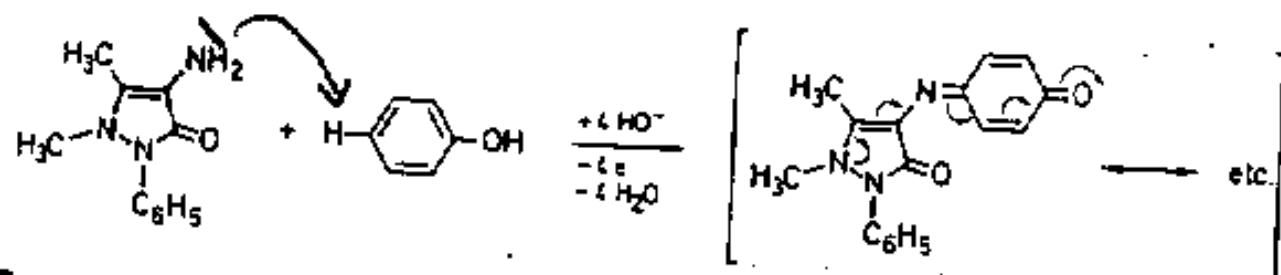
6 - 15 %



Gerbstoffe (Gallotannine 10 - 15 %)

AB-Analytik

Gehaltsbestimmung (mind. 8 % Arbutin): Emerson-Reaktion mit Dimethylaminophenazon auf Phenole (auch Gallussäure, aber Arbutinfarbstoffe mit CH_2Cl_2 ausschüttelbar)



Anwendung Bärentraubenblätter

als Harndesinfiziens bei bakteriellen Erkrankungen der Harnwege zur Unterstützungstherapie

WIRKWEISE

Arbutin = Prodrug

schlechte GI-Resorption, aber gute Resorption von freiem Hydrochinon (Spaltprodukt)

schnelle Konjugation zu Hydrochinonsulfat, -glucuronid → renale Elimination

Spaltung der Konjugate durch bakterielle Enzyme zu Hydrochinon

ANWENDUNGEN

- Tee: Infus mit viel Gerbstoff → magenreizend; Kaltmazerat gerbstoffarm; Dosierung mind. 2-3 g,
- Extrakte: höhere Dosierung

TOXIZITÄT

- akute Unverträglichkeit durch Gerbstoffe
- Hydrochinon lebertoxisch → Bärentraubenzubereitungen max. 1 Woche max. 5 mal pro Jahr
- mutagene Wirkungen (diskutiert) *in vitro* und *in vivo* bisher nicht belegt.

ESCOP

unkomplizierte Infekte der ableitenden Harnwege (Cystitis), wenn antibiotische Behandlung nicht angezeigt ist.

Ohne Rücksprache mit dem Arzt nicht zum längerfristigen Gebrauch geeignet (Einnahme nicht länger als 1 Woche bzw. höchstens fünfmal jährlich)

HMPC

Traditional herbal medicinal product used for treatment of symptoms of mild recurrent lower urinary tract infections such as burning sensation during urination and/or frequent urination in women, after serious conditions have been excluded by a medical doctor.

Bakteriostatisch in alkalischen Harnproben

KI Schwangerschaft, Stillzeit; Kinder < 12 Jahren, Nierenschäden

NW Bei magenempfindlichen Personen können Übelkeit und Erbrechen auftreten
WW Nicht zusammen mit Mitteln, die die Bildung eines sauren Harns bewirken

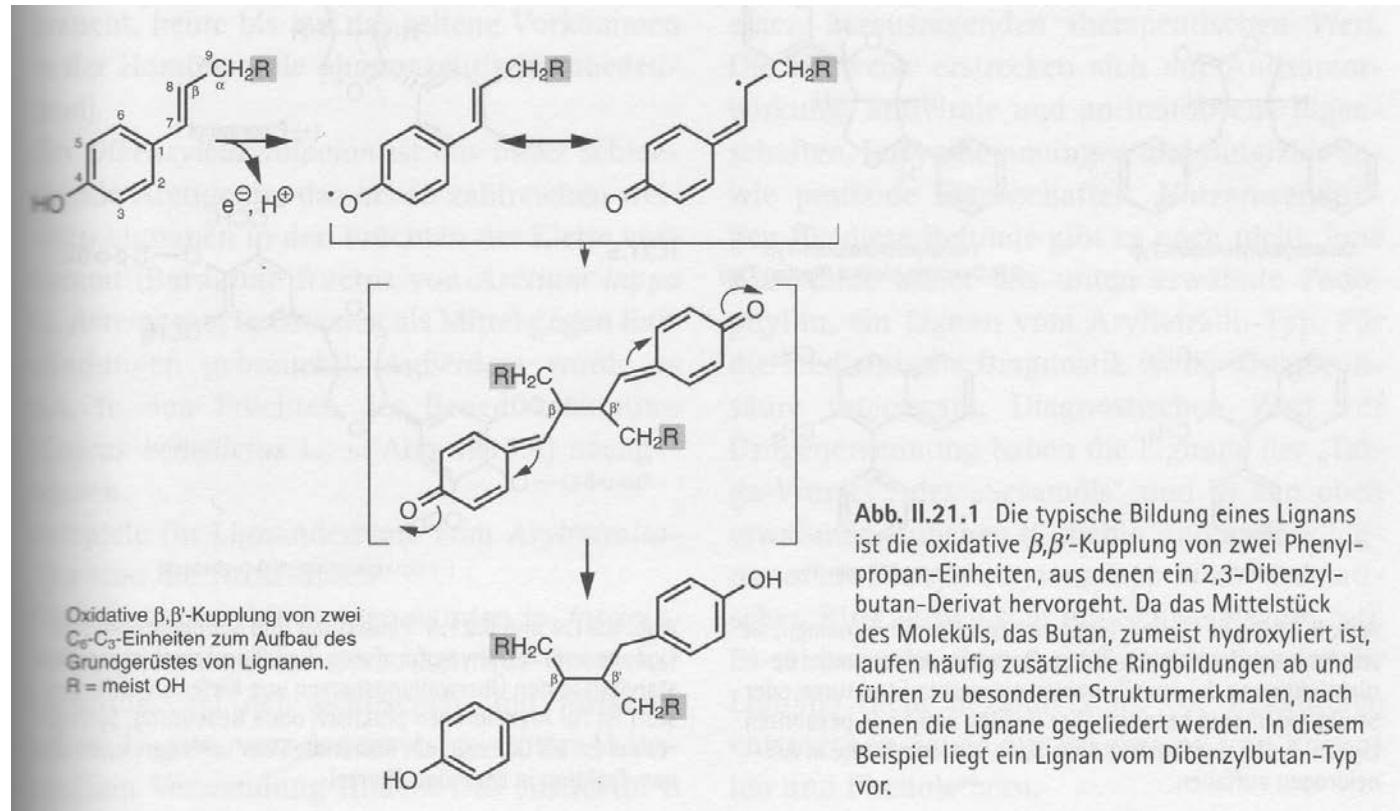
Dosis

ESCOP: äquivalent zu 400-800 mg Arbutin

Kom E: Einzeldosis: 3 g Droge auf 150 ml Wasser; Tagesdosis: bis zu 4 mal täglich 3 g Droge
Max. 2 Wochen anwenden.

Dimere Phenylpropane: Lignane

- Oxidative Verknüpfung von 2 Phenylpropanen C6-C3 über β '- β -C
- hohe Strukturvariabilität (viele verschiedene Lignanklassen)



Beispiele für Lignan-haltige Drogen

Brennesselwurzel

Neo-Olivil

Baldrianwurzel

Olivilderivat, Agonist am Adenosinrezeptor

Leinsamen

Podophyllin

cytostatisch

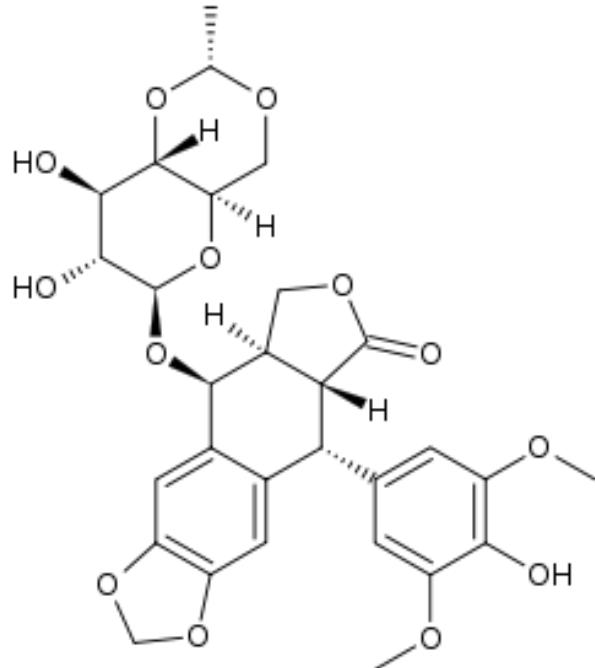
Guajakharz

Kubebenpfeffer

Eleutherococcus senticosus Taigawurzel, adaptogen

Schisandra chinensis adaptogen

Etoposid (Glycosid Podophyllotoxin)

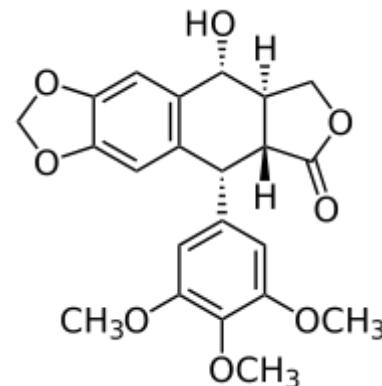


Podophyllotoxin (ein Lignan)

Gewinnung: Schildförmiges Fußblatt (*Podophyllum peltatum*), Berberidaceae, Nordamerika.

Mitosehemmstoff

Derivatisierung zu Etoposid bewirkt Ausbildung der Topoisomerase-Hemmung: Hemmstoff Topoisomerase II

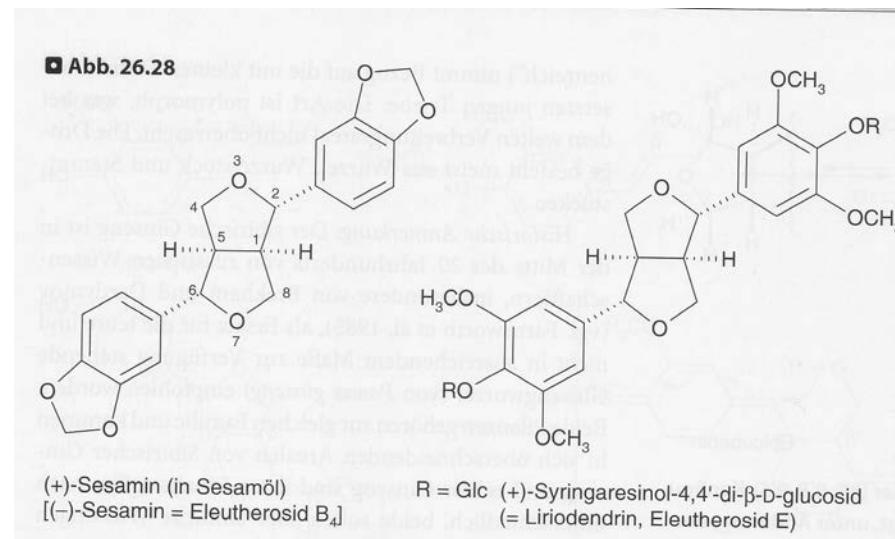


Eleutherococcus senticosus

Araliaceae

INHALTSSTOFFE "Eleutheroside", Gemisch aus:

Lignane



Phenylpropane: Coniferylaldehyd, Chlorogensäure u.a.

Cumarine

Triterpen-Saponine (Protoprimulagenin A als Aglycon)

Polysaccharide

Wirkung

adaptogen (stimulierend, anabol, immunaktivierend).

ESCOP: Verminderte mentale und körperliche Leistungsfähigkeit
(Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche), Rekonvaleszenz.
Mittlere Tagesdosis 2-3 g Droge.

Immunstimulierend, adaptogen, antiviral
Hinweis: Einzelberichte zu Blutdruckerhöhung bei antihypertensiven Patienten.

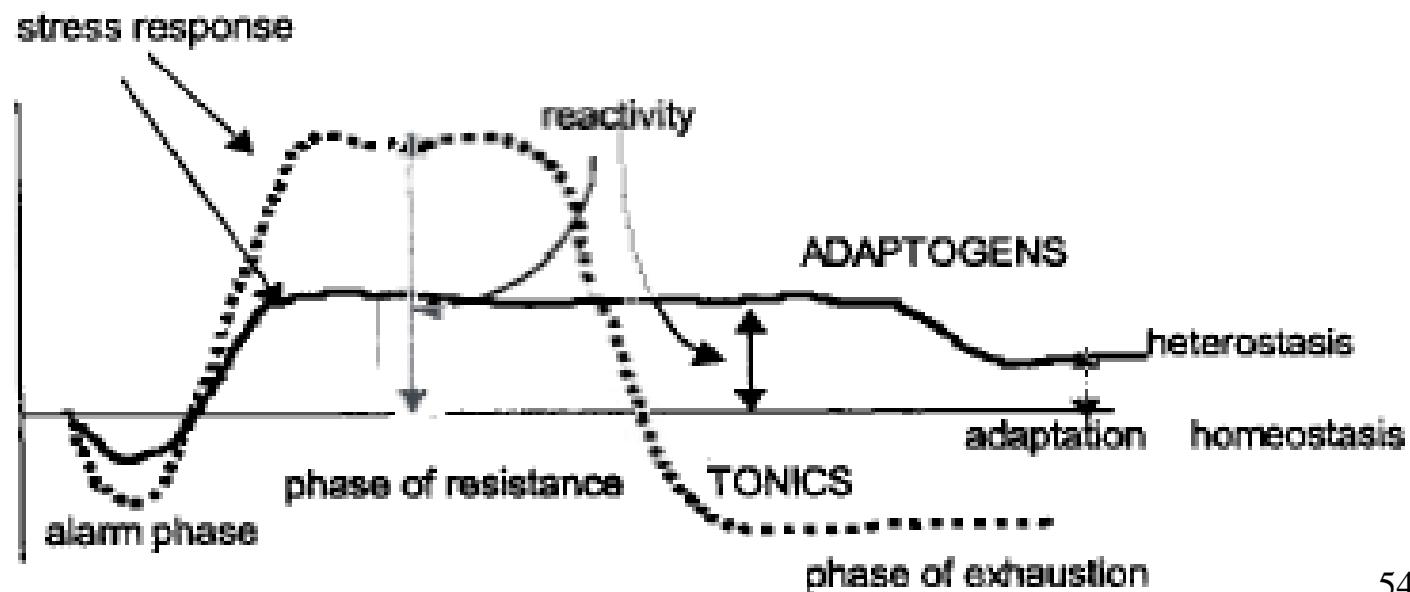
Adaptogenes Wirkprinzip:

Leistungssteigerung (mental und körperlich), z.B. Sportler

Verbesserter Umgang gegenüber exogenen Stressoren, Belastungssituationen

Verbesserte Rekonvaleszenz

HHN-Achse-Aktivierung

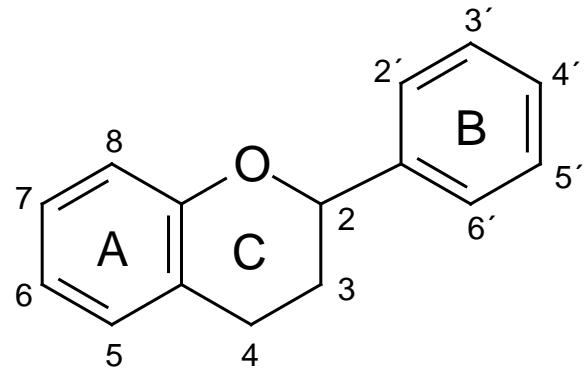


Flavonoide

- Häufig gelb gefärbte Pflanzeninhaltsstoffe (*flavus* = gelb)
 - Zum überwiegenden Teil an Zucker gebunden
 - Grundgerüst $C_6-C_3-C_6$ (1,3-Diphenylpropan)
 - C_3 -Anteil meist O-Heterozyclus
 - Biogenetisch aus 3 Acetateinheiten und einem Phenylpropankörper

➔ Gemischtes Polyketid

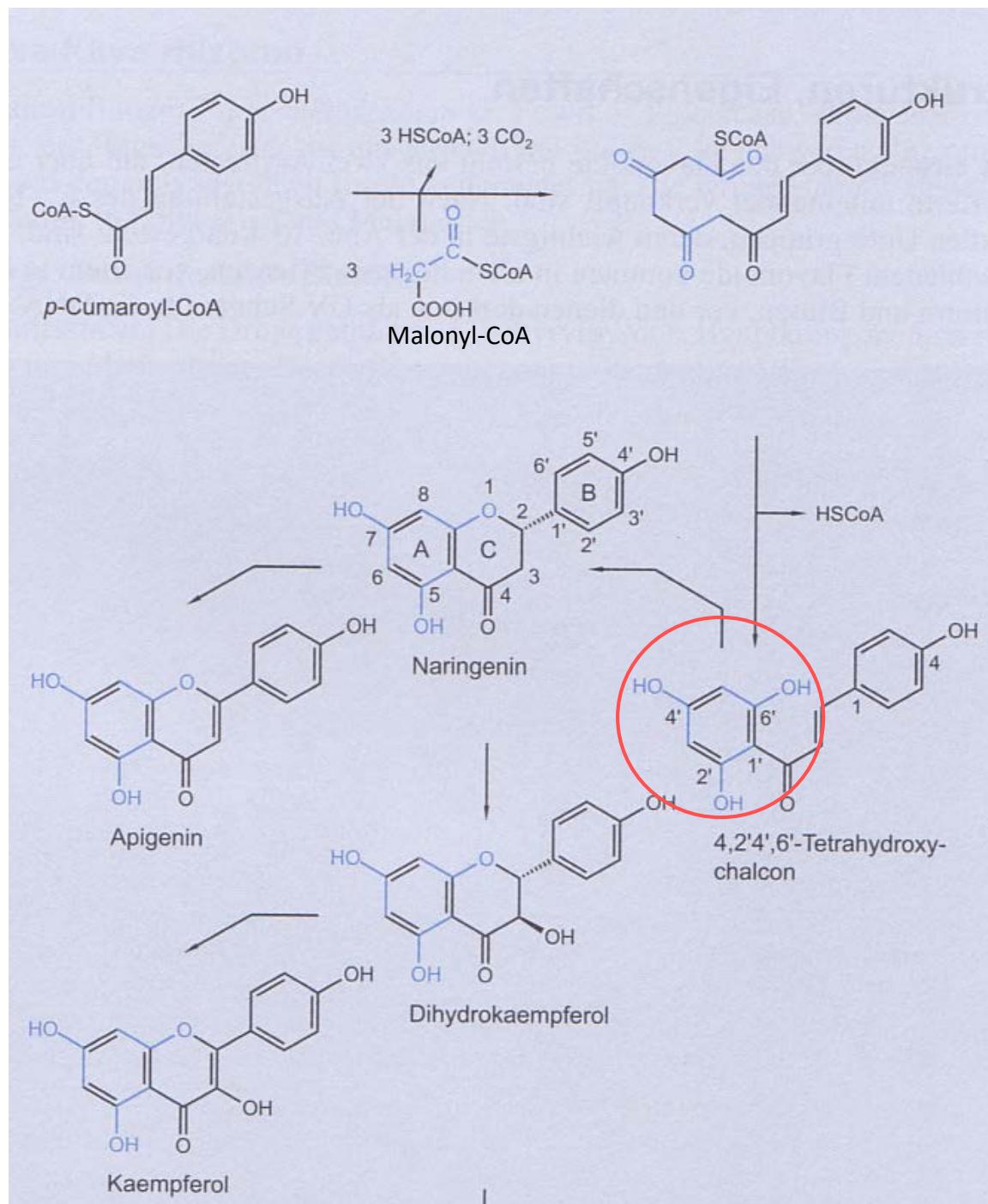
Grundgerüst:



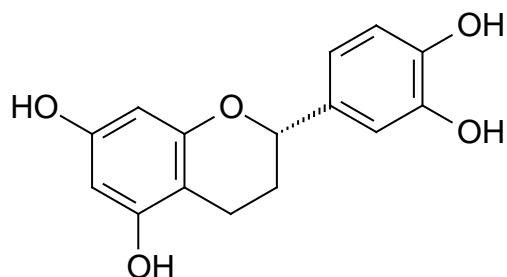
2-Phenylchroman (Flavan)

Biosynthese:

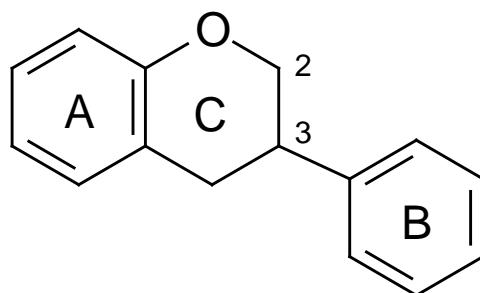
Gemischtes Polyketid



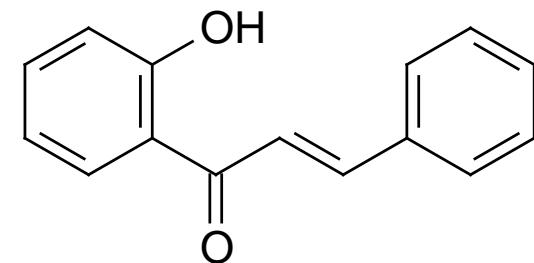
Flavonoide



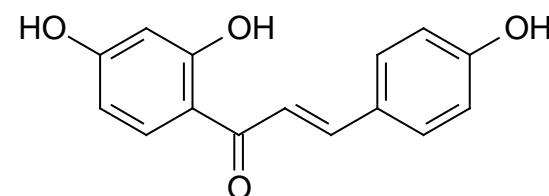
2-Phenylchroman
Stammverbindung der
Flavonoide



3-Phenylchroman
Stammverbindung der
Isoflavone



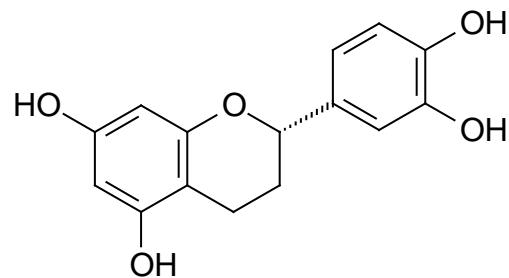
(2-Hydroxyphenylstyrylketone)
Stammverbindung der
Chalkone



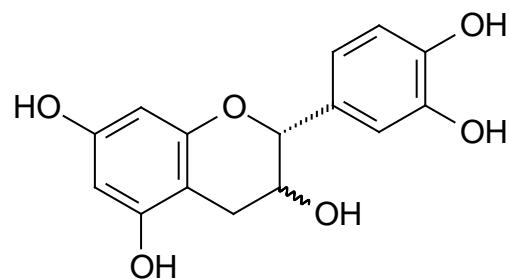
Isoliquiritigenin (Süßholzwurzel)
Im Gleichgewicht mit Flavanonen, wenn an C-2' und C-6'
freie OH-Gruppen vorliegen. Wenn fehlend,⁵⁷ sind
Chalcone *per se* existent

Flavonoid-Aglyka: unterschiedliche Oxidationsstufen

Flavane

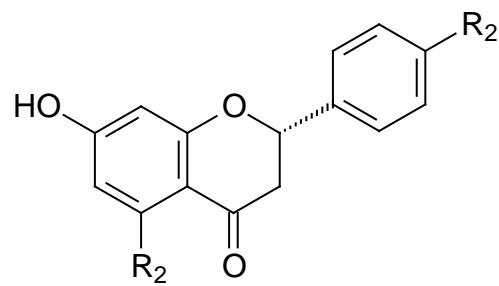


Flavan-3-ole



Catechin, Epicatechin

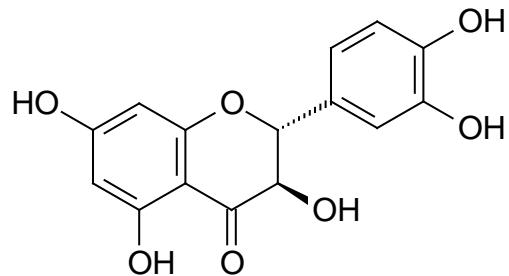
Flavanone



Liquiritigenin
Naringenin

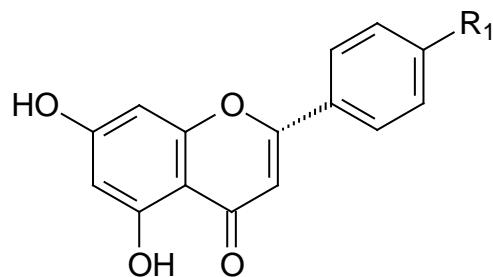
Flavonoid-Aglyka: unterschiedliche Oxidationsstufen

Flavanonole



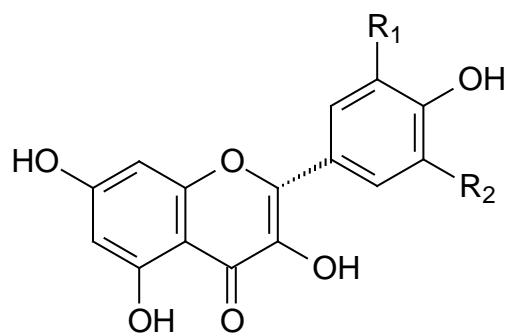
Taxifolin

Flavone



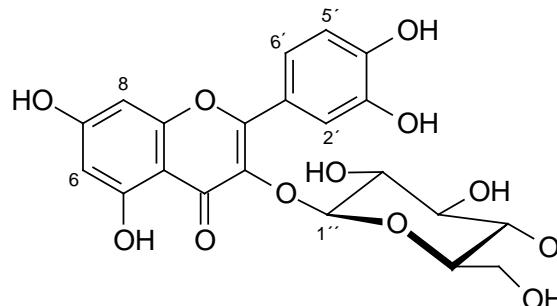
Apigenin
Luteolin

Flavonole

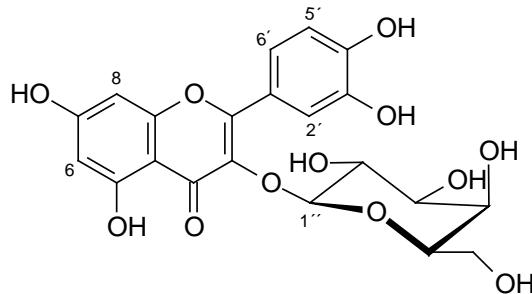


Kämpferol
Quercetin
Myricetin

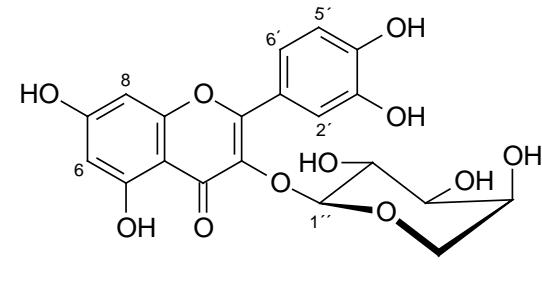
Häufige Flavonoid-Glycoside



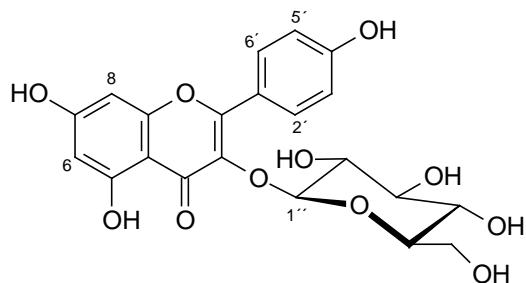
Quercetin-3-O-beta-D-glucosid
Isoquercitrin



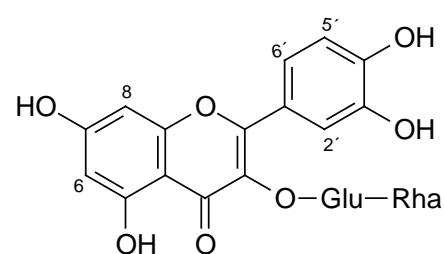
Quercetin-3-O-beta-D-
galactosid
Hyperosid



Quercetin-3-O-alpha-L-
arabinosid
Guaijaverin



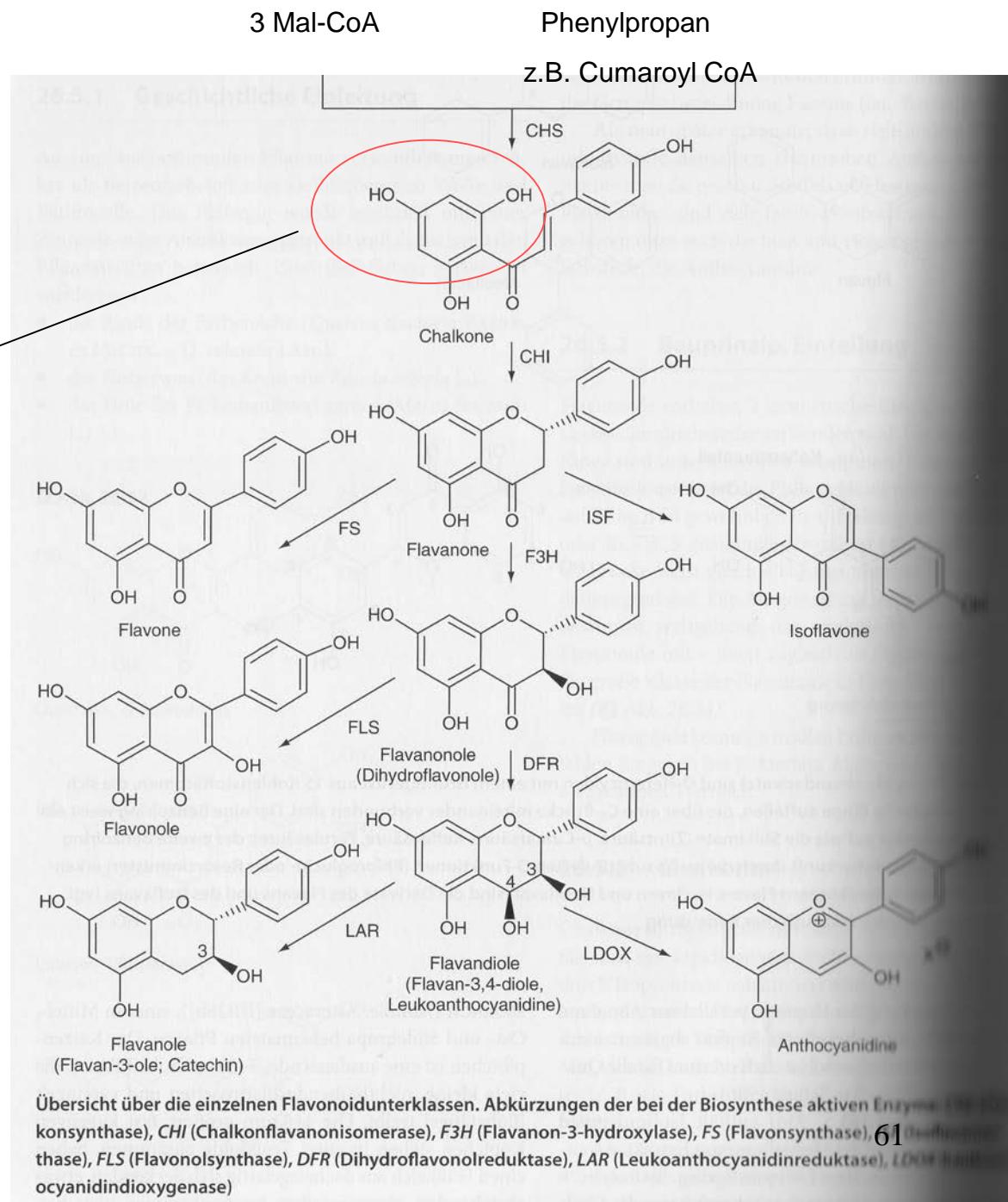
Kämpferol-3-O-beta-D-glucosid
Astragalin



Quercetin-3-O-(6-O-a-L-
rhamnosyl)-beta-D-glucosid
Rutin = Rutosid

Übersicht über die einzelnen Flavonoidunterklassen

typ.
Polyketidmuster



Flavonoide in alle höheren Pflanzen vorkommend, nicht bei Pilzen, Bakterien, Tiere.

Catechine mit Flavan-3-olen als Grundbausteinen: Vorstufen kondensierter Gerbstoffe

Leukoanthocyanidine (Flavan-3,4-diole): instabil, polymerisieren leicht. Säurezusatz induziert die Bildung von Proanthocyanidinen. Vorstufe zur Bildung von Proanthocyanidinen

Anthocyanidine: Oxoniumsalze der Enole von Flavanonolen; Anthocyanglycoside: wasserlösliche Farbstoffe

Hohe tägliche Aufnahme von Flavonoiden mit der Nahrung (100 bis 1000 mg/d); Bitterstoffe in Nahrung (z.B. Naringenin), Stabilisierung von Nahrung durch Antioxidation.

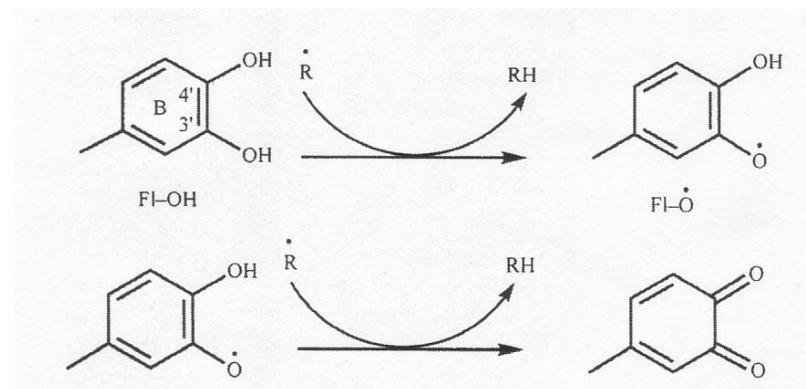
Biologische Funktionen Technische Verwendung

Pharmakologische Wirkungen (?)

- meist *in vitro* Untersuchungen, wenig klinische Belege
- Resorption p.o. wahrscheinlich ungenügend
- Metabolismus stark mikrobiell im Colon, wenig Daten zur Wirkung der Metabolite
 - Antioxidativ
 - antiödematos
 - koronardilatierend, positiv inotrop
 - antihepatotoxisch
 - diuretisch
 - spasmolytisch
 - östrogen
 - antiulcerogen
 - antimikrobiell
 - antiviral
 - anticancerogen
 - u.v.m.

Antioxidation

- Enzymhemmung durch Flavonoide, die an der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies mitwirken
- Radikalfänger



Droge	Flavonoide	Begleitstoffe	Anwendung bei: ... und Bemerkungen
Birkenblätter	bis 3 % berechnet als Hyperosid	Protopanaxadiol-ähnliche Triterpene.	Harnwegsinfektionen und rheumatische Beschwerden (mit viel Wasser anwenden).
Eschenblätter	Rutosid ≈ 1 %, Gesamtgehalt ≈ 1,5 %	Mannitol ≈ 20 %; Schleimstoffe ≈ 15 %	Rheumatische Beschwerden (umstritten).
Ginkgoblätter	Biflavone, Proanthocyanidine	Ginkgolide (= C ₁₅ -Terpene)	Hirnleistungsstörungen, Konzentrationschwäche.
Goldrutenkraut, echtes	Flavonoide, > 1,5 % berechnet als Rutosid	Triterpensaponine (0,2 – 0,3 %); äther. Öl.	Bei entzündeten Harnwegen (Durchspülung) s. Saponindrogen.
Hauhechelwurzel	Isoflavonoide	ätherisches Öl; Triterpene (= Ononid)	Bei entzündeten Harnwegen (Durchspülung).
Holunderblüten	Flavonoide der Quercetinreihe	Chlorogensäure; Kaliumsalze	Bei trockenem Reizhusten und Erkältungen (schweißtreibend).
Mariendistelfrüchte	„Silymarin“ mit Silybin		Leberschäden. Knollenblätterpilzvergiftungen. Silybin als Reinsubstanz)
Orthosiphonblätter	Lipophile Flavone	Orthosiphon (= ein Diterpen), Kaffeesäurederivate	Bei Harnwegsinfektionen wie Birkenblätter angewendet.
Passionsblumenkraut	C-Glucosylverbindungen von Flavonen	Gynocardin (= ein cyanogenes Glykosid)	Bei Einschlafstörungen und Nervosität.
Riesengoldrutenkraut	Flavonoide, > 2,5 % ber. als Hyperosid	Triterpensaponine ≈ 1,4 %	Bei Harnwegsinfektionen (Durchspülungstherapie) s. Saponindrogen.
Ruhrkrautblüten	Flavone, Flavonole, Chalkonderivate	Phthalide (= „Maggi“-Geruch)	Bei dyspeptischen Beschwerden.
Schachtelhalmkraut	Kaempferol- und Quercetinglykoside		Bei Harnwegsinfektionen (mit viel Wasser und bei Bindegewebsschwäche (SiO ₂ -Gestein soll Gewebsaufbau fördern). Hoher Aschegehalt).
Stiefmütterchen mit Blüten, wildes	Flavon-, Flavonolglykoside, „C-Glykoside“ (> 1,5 %)	Salicylsäure, (bis 0,3 %), Schleimstoffe (um 10 %)	Bei Seborrhöe, Milchschorf (äußerlich) und zur „Blutreinigung“ (innerlich).
Weißenhornblätter mit Blüten	Flavone, Flavonole, „C-Glykoside“	bis 4 % Procyanidine	Bei verminderter Leistungsfähigkeit des Herzens. Die Droge kann auch als Geruchsdroge angesehen werden.
Weißenhornfrüchte	Flavonoide ≈ 0,1 %	Procyanidine > 1 %	wie Weißenhornblätter, s.o.

Pharmakokinetik

Droge, Extrakt: nur Flavonoidglycoside

Absorption:

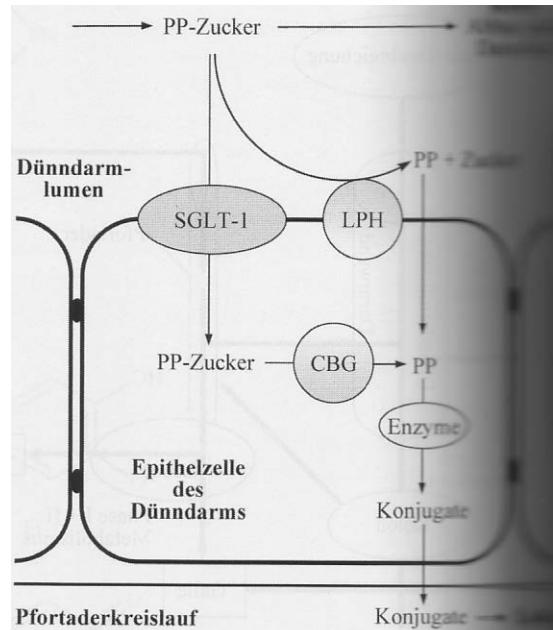
Magen, Glycoside: unwahrscheinlich (hydrophil, säurestabil)

Dünndarm: enzymatische Deglycosylierung durch β -Gluosidasen

1. Lactase-Phlorizinhydrolase (LPH), luminal \Rightarrow Aglyca \Rightarrow passive Diffusion
2. einige Flavonoide (z.B. Daidzein-glucosid, Anthocyane) werden auch als Glycoside intakt resorbiert:

z.B. Absorption durch aktiven Transporter (Na-abhängiger Glucose-Transporter SGLT-1) \Rightarrow Cytosolische beta-Glucosidase (CBG), intracellulär, \Rightarrow Pfortadersystem \Rightarrow Leber \Rightarrow Phase 1,2-Metabolismus CYP1A1, 1A2 \Rightarrow \Rightarrow

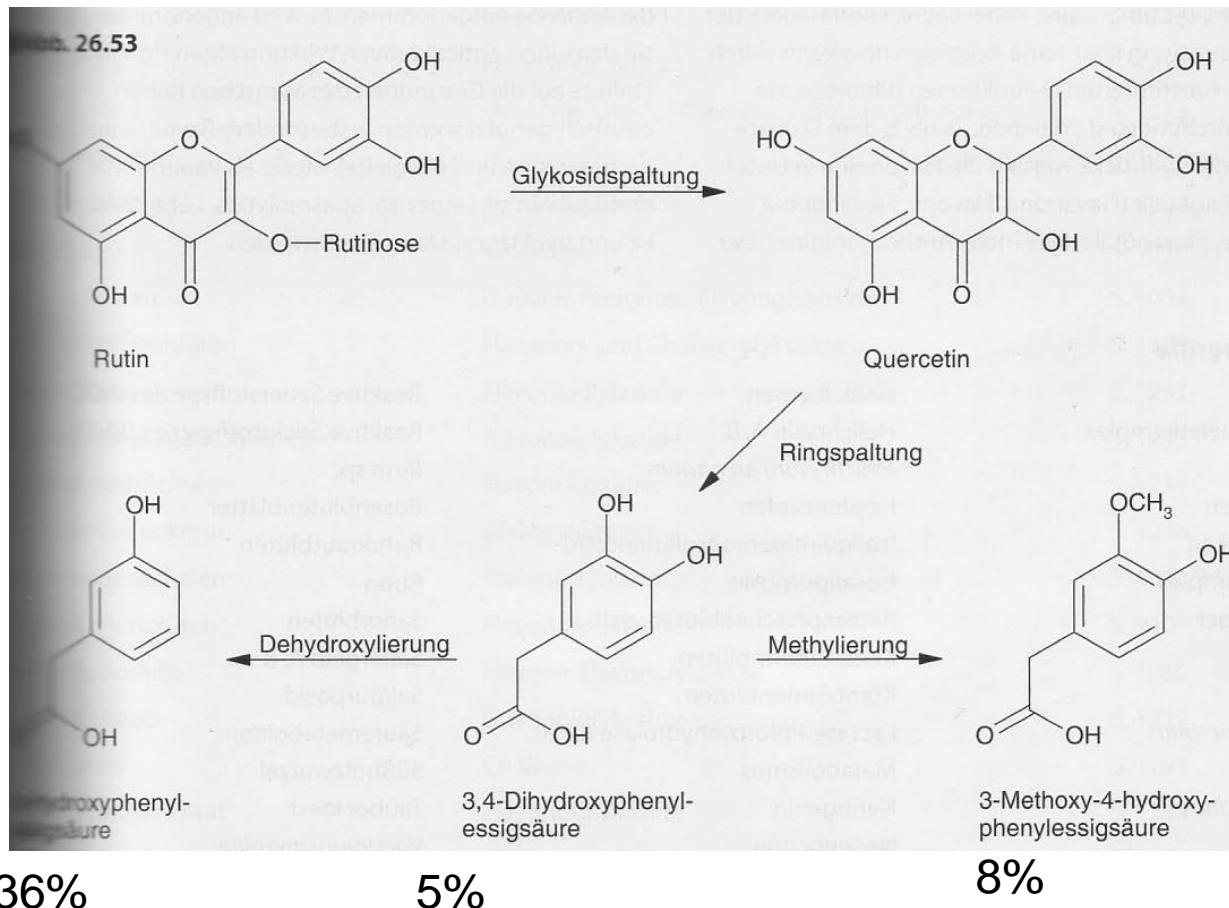
Nicht-Glucoside (Arabinoide, Xyloside, Rhamnoside Rutin etc.) werden nicht gespalten \Rightarrow Colon \Rightarrow Fekalmetabolismus \Rightarrow \Rightarrow



Was sind die eigentlichen Wirkstoffe?

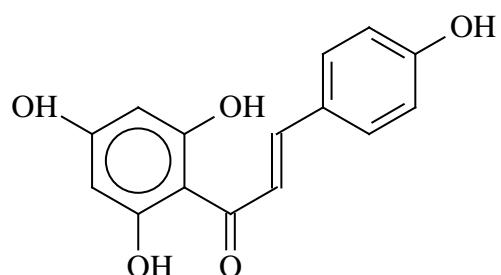
Fecalmetabolismus und Metabolite von Rutin im Urin

Rutin, Quercetin nach p.o-Gabe human: Wiederfindung ca. 50% der eingesetzten Rutindosis (meist Abbauprodukte aus B-Ring; Ring A: CO₂, Phloroglucin)



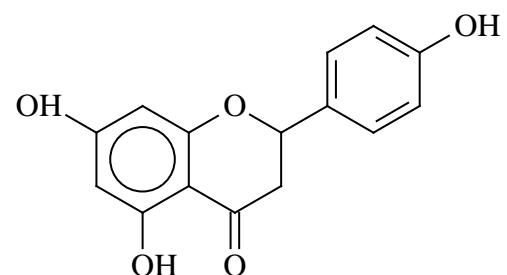
CHALKONE

(gelb)



Chalkon-Flavanon-
Isomerase

Im Gleichgewicht mit Flavanonen, wenn an C-2' und C-6' freie OH-Gruppen vorliegen. Wenn fehlend, sind Chalcone *per se* existent



Süßholzwurzel

Glycyrrhiza glabra, G. inflata, G. uralensis Fabaceae

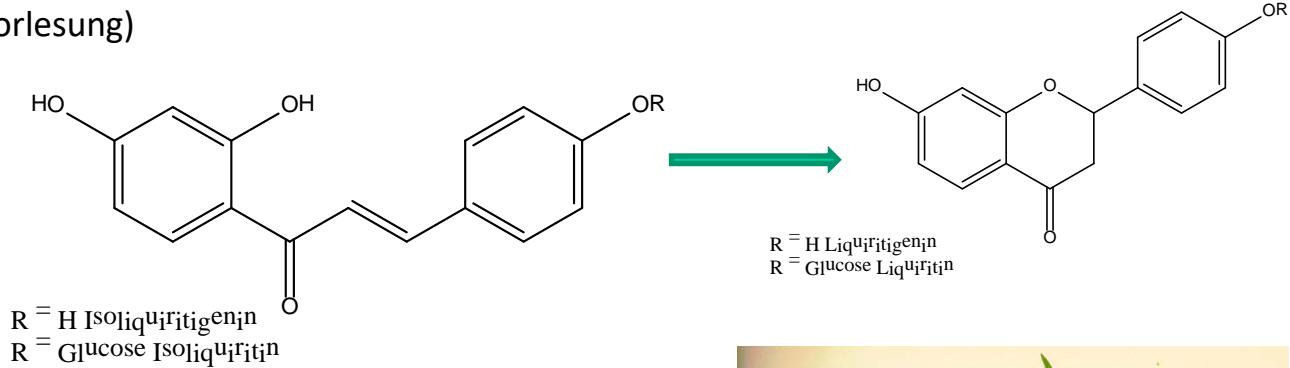
PhEur.5

Triterpensaponine (s. Terpenvorlesung)

Chalkone, Flavonoide

prenylierte Flavonoide

Polysaccharide



Isoliquiritin genuin vorliegend (gelb) \Rightarrow leichte Hydrolyse zu Isoliquiritigenin (spasmolytisch)



<p>Süßholzwurzel</p> <p>Ulgastrin[®] neu</p> <p>Liquiritiae radix</p>	<p>ESCOP:</p> <p>Adjuvante Therapie von Ulcera des Magens und Duodenums, Gastritis, Husten, Bronchialkatarrh, als Expectorans.</p> <p>Ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4–6 Wochen einnehmen.</p> <p>Keine Beschränkung bei Verwendung als Geschmackskorrigens bis zu einer maximalen Tagesdosis von 100 mg Glycyrrhizin. Maximale Tagesdosis 15 g Droge (600 mg Glycyrrhizin) niemals überschreiten!</p>	<p>Expektorierend, sekretolytisch, spasmolytisch; antiinflammatorisch, antibakteriell. Glycyrrhizinsäure und ihr Aglykon beschleunigen die Heilung von Magenulcera</p> <p>KI Cholestatische Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Hypertonie, Hypokaliämie, Schwangerschaft</p> <p>NW Bei langer Anwendung und hoher Dosierung: mineralcorticoide Effekte möglich (Na⁺- und Wasserretention, K⁺-Verluste mit Hochdruck, Ödeme, Hypokaliämie, selten Myoglobinurie)</p> <p>WW K⁺-Verluste durch andere Arzneimittel können verstärkt werden. Durch K⁺-Verluste nimmt die Empfindlichkeit gegenüber Digitalisglykosiden zu</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hopfenzapfen

Lupuli flos

Humulus lupulus, Canabaceae

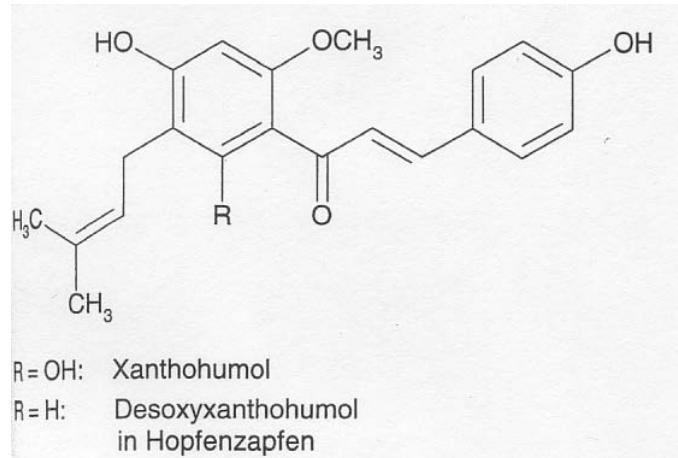
PhEur.5

Bitterstoffe Acylphloroglucide (s. Terpenvorlesung)

Flavonoide (Quercetin, Kämpferolglycoside)

13 Chalcone (prenyierte Derivate, z.B. Xanthohumol)

Gerbstoffe



Xanthohumol: antioxidativ, *in vitro* krebspreventiv über teils hochselektive

Progressionsmechanismen, event. östrogen

lagerinstabil

Hopfenzapfen Lupuli strobulus	ESCOPE: Befindlichkeitsstörungen wie Unruhe, Schlafstörungen Dosis Einzelgabe 0,5 g Droge	Beruhigend, schlaffördernd, leicht östrogen, spasmolytisch
		71

Gelbe Katzenpfötchenblüten, Ruhrkrautblüten, Strohblume

Helichrysi flos

Helichrysum arenarium, Asteraceae

verschiedene Chalcone

bei dyspeptischen Beschwerden, als Schmuckdroge



Nicht verwechseln:

**Katzen-
pfötchenblüten**

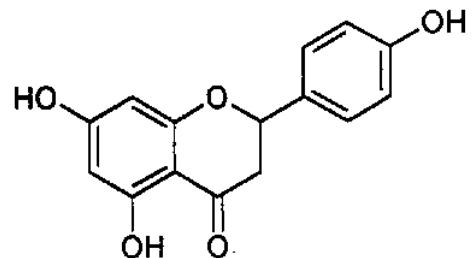
**Antennariae
dioicae flos**

Die Wirksamkeit bei dem beanspruchten Anwendungsgebiet Darmerkrankungen ist nicht belegt. Eine therapeutische Anwendung kann nicht befürwortet werden

Gegen die Verwendung als Schmuckdroge bestehen keine Bedenken



FLAVANONE

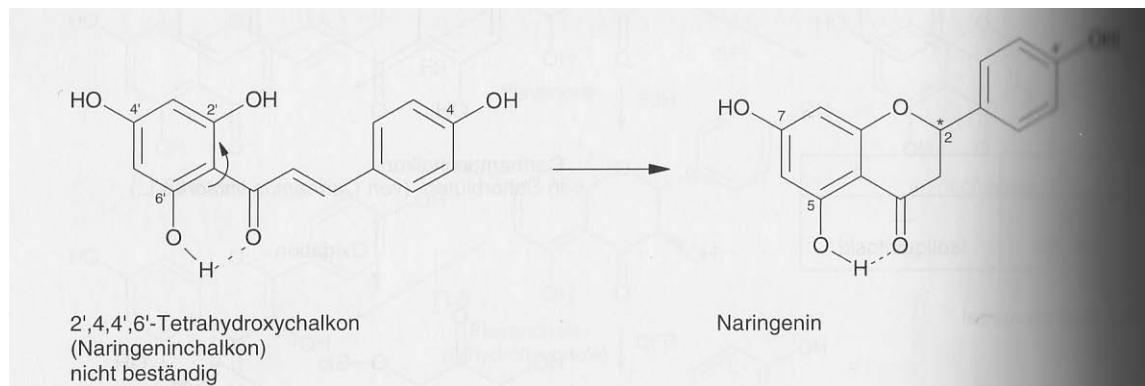


Chalcon \rightarrow Flavanon durch spontane Cyclisierung \rightarrow 2R, 2S-Racemat

Chalcon \rightarrow Flavanon durch Cyclasreaktion \rightarrow 2S-Enantiomer

Konjugation unterbrochen \rightarrow farblos

z. B. in Pomeranzenschalen (Naringenin, Neohesperidin, Neoeriocitrin)



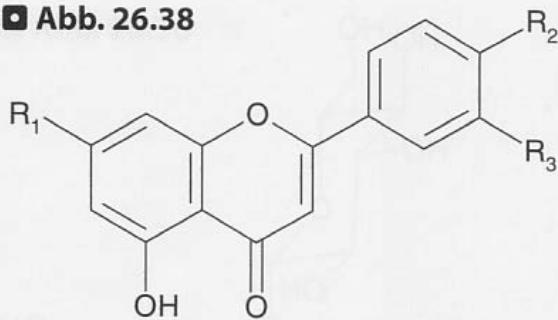
2',4,4',6'-Tetrahydroxychalcone
(Naringeninchalcone)
nicht beständig

Naringenin

FLAVONE

konjugiert → gelb

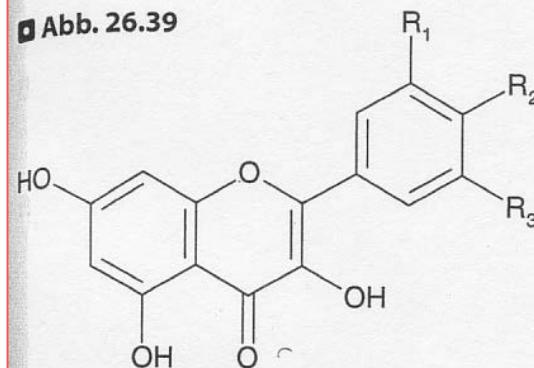
Abb. 26.38



R ₁	R ₂	R ₃	
H	H	H	Primuletin
OH	OH	H	Apigenin
OH	OCH ₃	H	Acacetin
OH	OH	OH	Luteolin
OH	OCH ₃	OH	Diosmetin

FLAVONOLE

Abb. 26.39



R ₁	R ₂	R ₃	
H	H	H	Galangin
H	OH	H	Kämpferol
H	OH	OH	Quercetin
OH	OH	OH	Myricetin
H	OH	OCH ₃	Isorhamnetin

Vorliegen: als freie Aglyca, Glycoside, Isopren-substituiert, OH-methyliert, Sulfatester, Zimtsäureester ...

Beispiele:

Apigenin-7-O-glucosid in Kamillenblüten

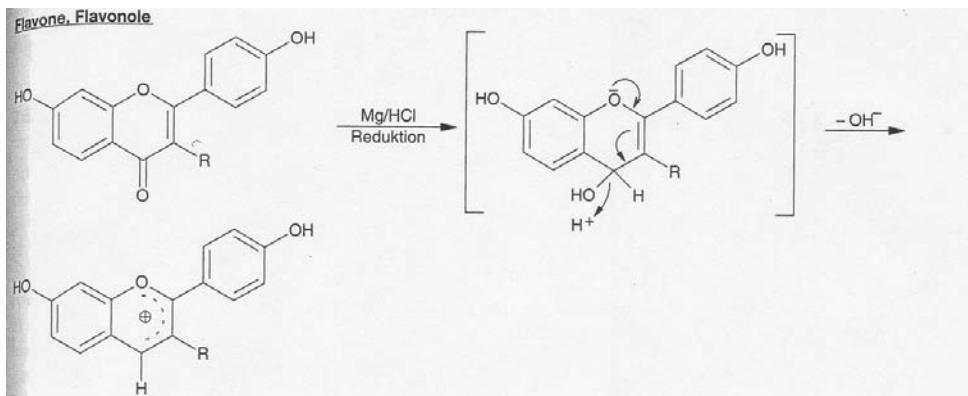
Luteolin-7-O-glucosid in Artischockenblätter

Wichtige Flavonolglycoside

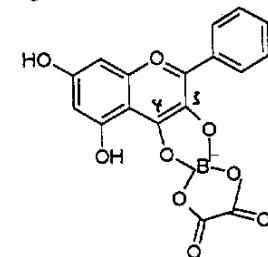
Aglycon	Zucker	Name
Kämpferol	Glu	Astragalin
Quercetin	Rha	Quercitrin
Quercetin	Gal	Hyperosid
Quercetin	Rutinose (Glu-Rha)	Rutin

ANALYTISCHE NACHWEISREAKTIONEN

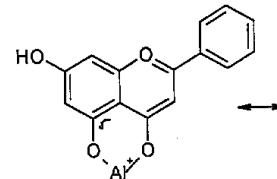
- Reduktion von Flavonen und Flavonolen mit naszierendem H_2 \rightarrow rote Anthocyanidine



- Tauböck-Reaktion: Nachweis von Flavonolen durch Komplexierung mit Borsäure/Oxalsäure \rightarrow grüne Fluoreszenz



- Nachweis von Flavonen, Flavonolen mittels Komplexierung mit Al^{+3} , Pb^{+2} -Salzen



- DC: Detektion von Flavonoiden mittels Naturstoffreagens, gelbe Fluoreszenz

- Gehaltsbestimmung: Extraktion und gleichzeitige Glycosidhydrolyse mit Aceton / HCl \rightarrow Ausschütteln der Aglyca mit Ethylacetat \rightarrow Al^{+3} -Chelatisierung \rightarrow kolorimetrische UV-Quantifizierung

Flavonoidhaltige Drogen und Anwendungsgebiete

- Venentonika (Rutin, Troxerutin, Quercetin, Rotes Weinlaub, Buchweizenkraut)
- Kardiotonika (Weissdorn)
- Nootropika (Ginkgoblätter)
- Diuretika (Birkenblätter, Orthosiphonblätter, Schachtelhalmkraut)
- Diaphoretika (Holunderblüten, Lindenblüten)
- Hepatika (Mariendistelfrüchte)
- Sedativa (Passionsblumenkraut)
- Proanthocyanidindrogen (Tannindrogen, Cranberry, Grüntee)
- Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (Isoflavonoide, Rotklee, Sojabohne)

Venotonika Ödemprotektiva

Einnahme p.o. in hohen Dosen, bis 1 g/d bei chronisch venöser Insuffizienz.

Flavonoide (Hemmung bindegewebsabbauender Enzyme)

- Rotes Weinlaub
- Mäusedornwurzelstock
- Buchweizenkraut
- Rutosid
- Hydroxyethylrutin

Sesquiterpenlactone

- Arnikablüten (extern)

Saponine

- Rosskastaniensamen, Aescin

Cumarine

Steinkleekraut

Gerbstoffe (extern)

Hamamelisrinde



Echter Buchweizen
Fagopyrum esculentum Moench.

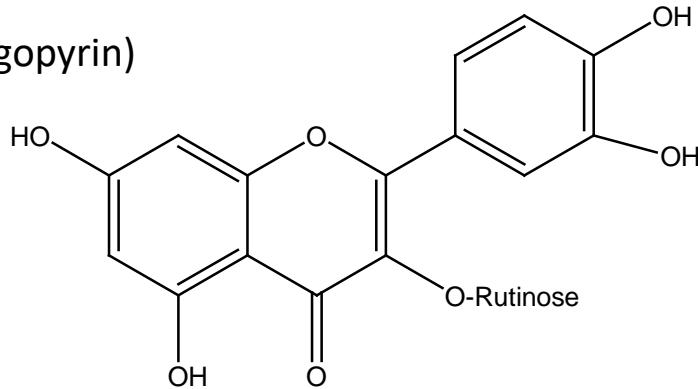
BUCHWEIZENKRAUT

Fagopyri herba PhEur.5

Fagopyrum esculentum, F. tataricum, Polygonaceae

Flavonoide (4-8%, mind. 4% Rutin); Naphtodianthrone (Fagopyrin)

Gewinnung von Rutin, bei venöser Insuffizienz



RUTIN

Rutosid, Quercetin-3-rutinosid PhEur.5

Rutinose = 6-(alpha-L-Rhamnosido)-D-glucosyl

aus Buchweizenkraut, *Fagopyrum esculentum, F. tataricum*, Polygonaceae

Ödemprotektivum, bei Venenerkrankungen (antiödematos, Verminderung Kapillarpermeabilität, Verbesserung des venösen Rückstroms). Hemmung der Hyaluronidase (spaltet in der extracellulären Matrix zwischen Zellen), dadurch Abdichtung der Kapillarwände; wahrscheinlich auch Enzymhemmung COX, Lipoxygenase, Elastase etc.

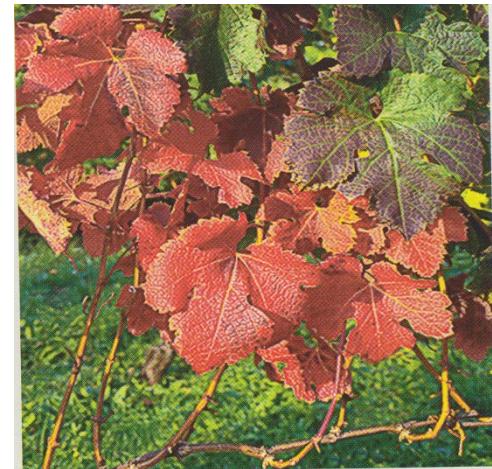
HYDROXYETHYL RUTIN

Troxerutin 7,3',4'-Tris-[O-(2-hydroxyethyl)]-Rutin PhEur.5

aus Rutin durch Umsetzung mit Ethylenoxid; besser Löslichkeit, BV

Rotes Weinlaub
Vitis vinifera folium rubrum
Vitis vinifera, Vitaceae

- Flavonoide 3-7 % (Isoquercitrin, Kämpferolglucosid)
- Hydroxyzimsäurederivate
- 20-30 % Polyphenole



WIRKUNGEN

antiexsudativ

ödemprotektiv

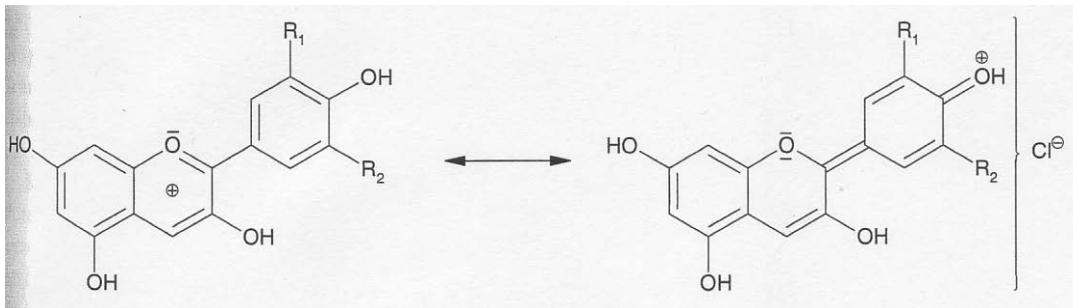
Verbesserung der kapillären Mikrozirkulation

Hemmung Hyaluronidase und Elastase

Hemmung inflammatorischer Enzyme

Weiterführende Lit: Eur. J. Vac. Endovasc. Surgery, 2011, 41, 540-547, Rabe et al., Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency – results of a double-blind placebo-controlled study.

ANTHOCYANIDINE (Aglycia) ANTHOCYANE (Glycoside)



Grundstruktur:

2-Phenyl-chromenol

Intensive rote bis blaue Farbe (Blüten, Früchte ...): pH-abhängig (Indikatoreigenschaften)

ANWENDUNG

- Zur Stärkung des Sehpurpurs bei Netzhautschädigungen (Difrael®: Anthocyane aus Heidelbeeren)
- Zur Therapie der Brüchigkeit von Blutkapillaren, Verminderung der Permeabilität
- Schmuckdrogen

Hibiscusblüten	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Malvenblüten	<i>Malva sylvestris</i>
Klatschmohnblüten	<i>Papaver rhoeas</i>	Kornblumenblüten	<i>Centaurea caynus</i>
Pfingstrosenblüten	<i>Paeonia officinalis</i>	Rosenblütenblätter	<i>Rosa centifolia u.a.</i>
Stockrosenblüten	<i>Alcea rosea</i>	Heidelbeeren	<i>Vaccinium myrtillus</i>



Chemical structures of Anthocyanidines in their protonated and deprotonated forms:

Left structure: $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_2\text{O}^+$

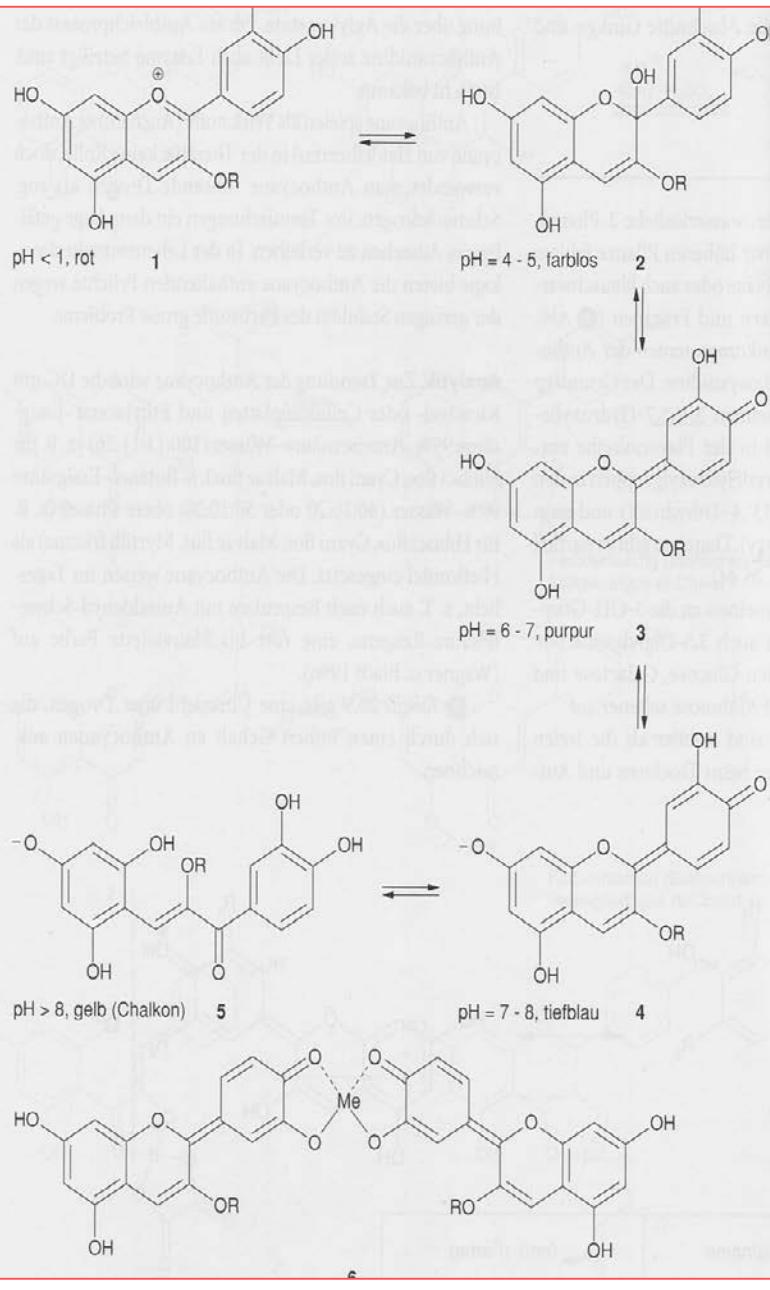
Right structure: $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}^+ \text{Cl}^-$

Table of Anthocyanidines:

R_1	R_2	Trivialname	λ_{max} (nm)	(Farbe)
H	H	Pelargonidin	520	(rotorange)
H	OCH_3	Paeonidin	532	(rotviolett)
H	OH	Cyanidin	535	(rotviolett)
OCH_3	OCH_3	Malvidin	542	(violettrot)
OH	OCH_3	Petunidin	543	(violettrot)
OH	OH	Delphinidin	544	(blauviolett)

Die als Farbstoffe von Blüten und Früchten häufig auftretenden Anthocyanidine und ihre Absorptionsmaxima in Lösung (in Methanol; 0,01 HCl)

83



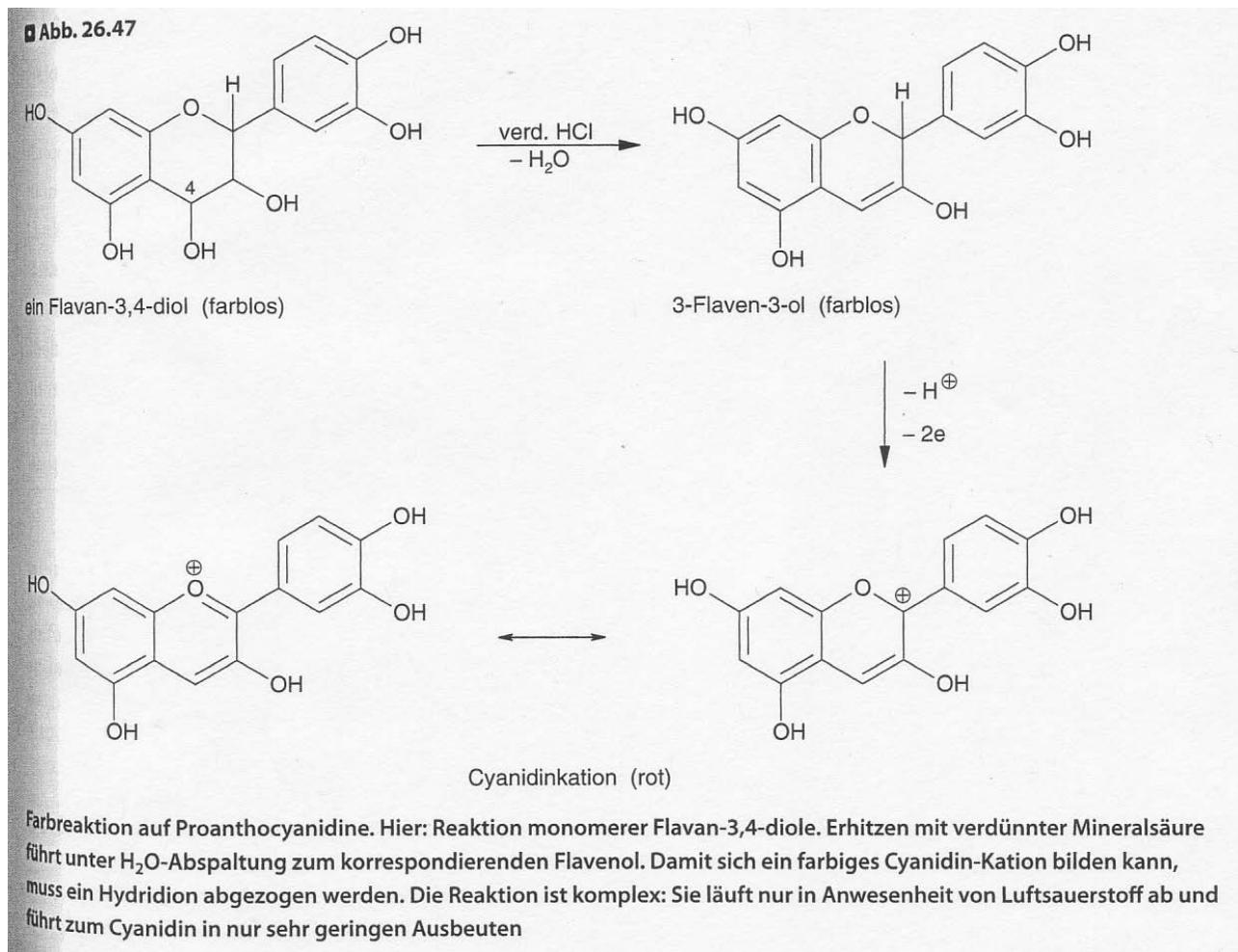
Farben der Anthocyane (R=Zucker) sind abhängig vom pH-Wert der Lsg.

Flavyliumkation 1 ist nur bei niedrigem pH-Wert (<1) stabil. Mit zunehmendem pH finden verschiedene Farbwechsel statt, um schliesslich im alkalischen Bereich (> 8) unter Ringöffnung in die gelben Chalkon-Phenolat anionen 5 (mehrere Formen denkbar) überzugehen.

Auf diesem Farbwechsel beruht die künstliche Umfärbung im Blumenhandel. Die vielen Farbvarianten kommen dadurch zustande, dass die Glycoside nicht einfach im Zellsaft gelöst vorliegen, sondern daß Glycosidmetallchelate (mit Fe³⁺, Al³⁺, z.B. 6) die Farbträger zahlreicher roter, violetter, blauer Früchte und Blüte sind.

PROANTHOCYANIDINE

farblose Stoffe, die nach Umsetzung mit Mineralsäure zu gefärbten Anthocyanidinen werden (monomere C₁₅-Leukocyanidine, oder oligo- bis polymere Flavan-3-ol etc.)
Untergruppen: Propellargonidine, Procyanidine, Prodelfphinidine etc.

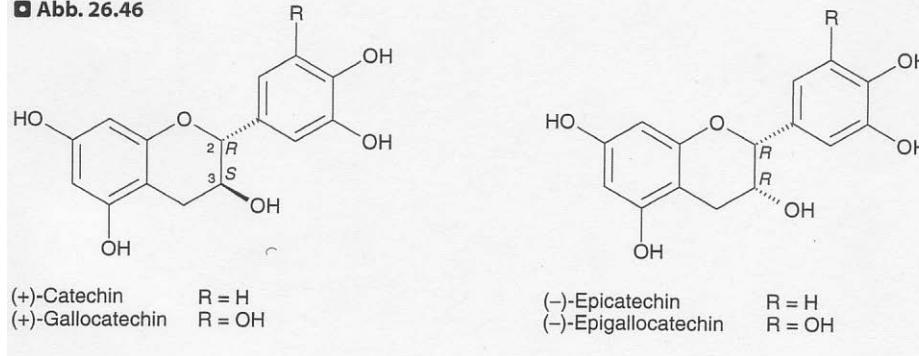


Häufig vorkommende Bausteine kondensierter Proanthocyanidine

Catechin, Epicatechin (Diastereomere)

Gallocatechin, Epigallocatechin

Abb. 26.46



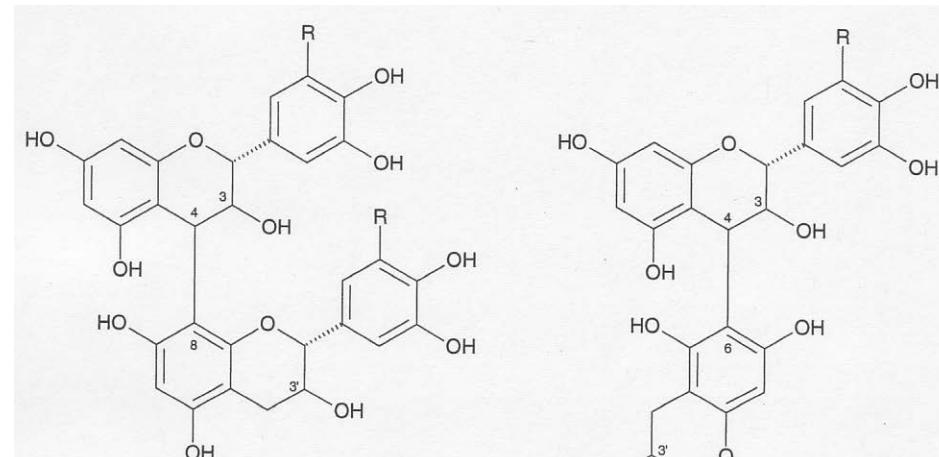
Oligomere Procyanidine:

B-Typ (1 bis 8)

mit 4 \Rightarrow 6 (B5 bis B8)

oder 4 \Rightarrow 8-Verknüpfung (B1 bis B4)

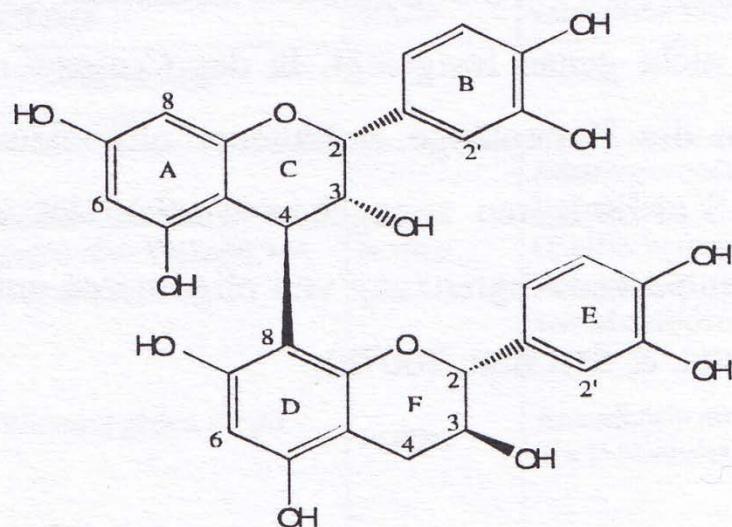
Unterschiede der einzelnen Monomere durch verschiedene Substitutionen an Ring A und B und unterschiedliche Konfiguration an C-3



Typ	3	3'	4
B-1	R	S	R
B-2	R	R	R
B-3	S	S	S
B-4 usw.	S	R	S

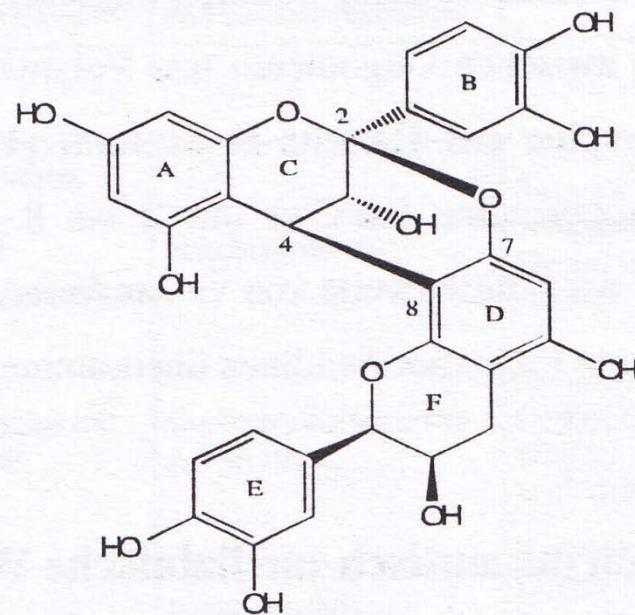
Typ	3	3'	4
B-5	R	R	R
B-6	S	S	S
B-7	R	S	R
B-8 usw.	S	R	S

B-Reihe: einfach verknüpfte Flavan-3-ole
häufig vorkommend



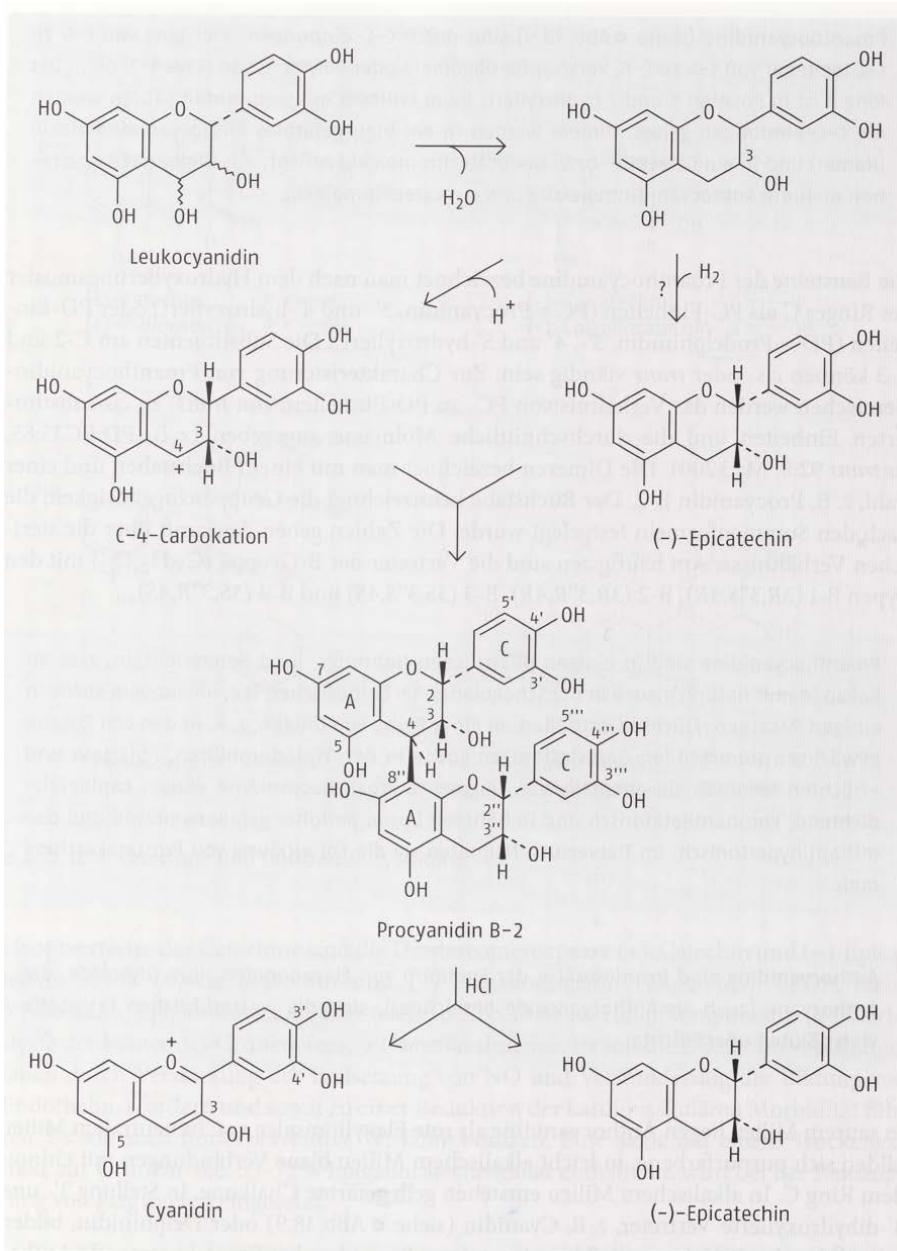
Procyanidin B1:
Epicatechin-(4 β →8)-catechin

A-Reihe: doppelt verknüpfte Flavan-3-ole
seltener vorkommend

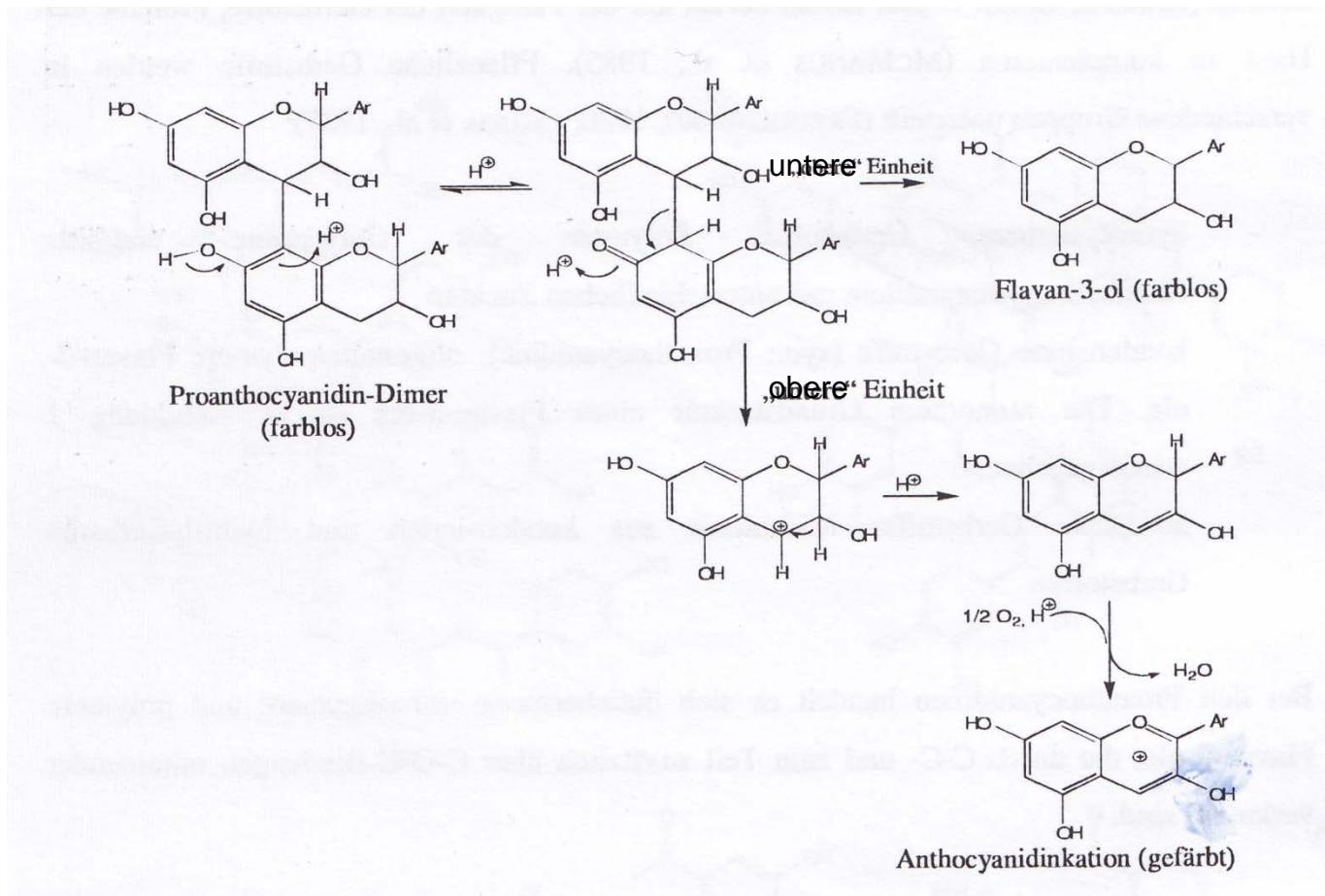


Procyanidin A2:
Epicatechin-(2 β →7, 4 β →8)-epicatechin

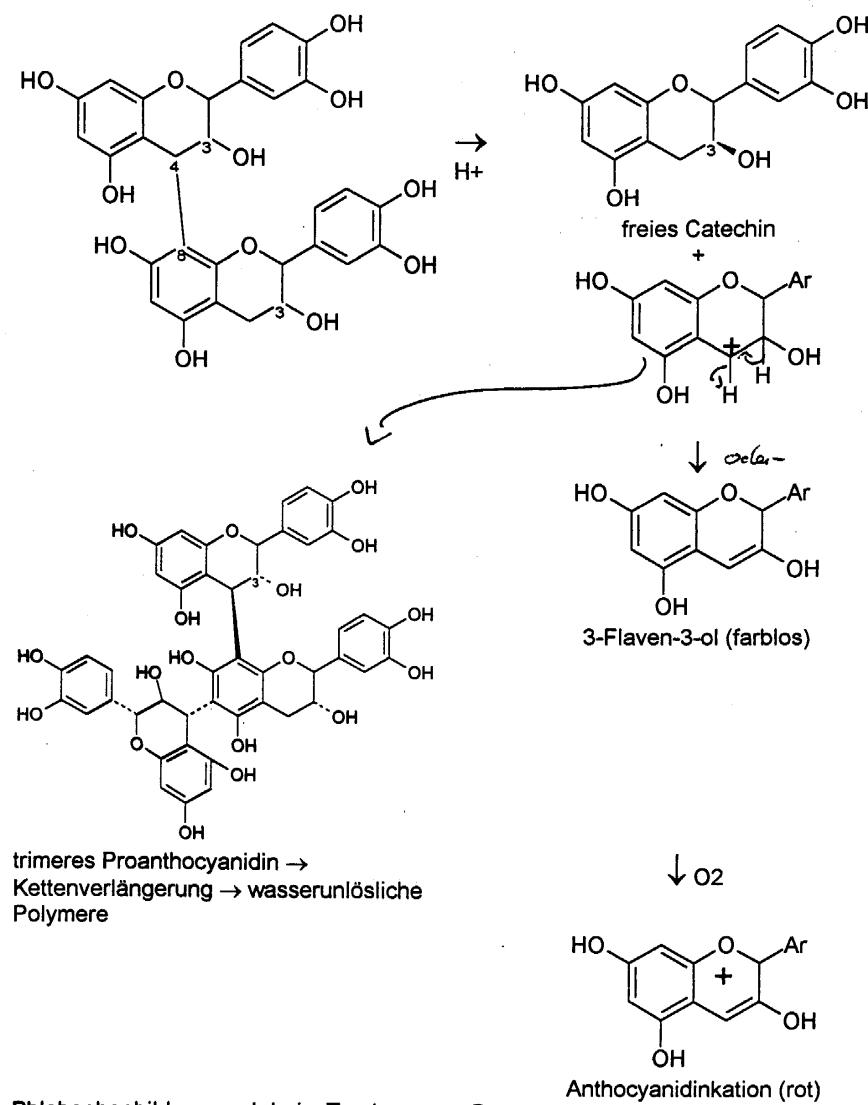
Biosynthese und Spaltung von Procyanidinen (Beispiel Procyanidin B2, Epicatechin4 β -8-Epicatechin)



Analytik oligomerer Proanthocyanidine: Anthocyanidinreaktion zum kolorimetrischen Nachweis von Proanthocyanidinen



Phlobaphenbildung mit verdünnter Säure → Rotfärbung



VORKOMMEN: häufig und weit verbreitet, spez. bei Holzgewächsen

adstringierend, techn. Verwendung als Gerbmittel

Nutzpflanzen: Rotwein, Tee, Äpfel (⇒ Radikalfänger, kardioprotektiv)

Eichenrinde

Erdbeerblätter

Ginkgoblätter

Hamamelisblätter, Hamaelisrinde

Heidelbeeren

Ratanhiawurzel

Teeblätter

Tomentillrhizom

Weißendornblätter, Weißendornfrüchte

u.v.a.m.

Weißdorn

Drogen

Weißdornblätter mit Blüten	(PhEur 5)	mind. 1,5 % Flavonoide
Weißdornblüten	(DAC)	mind. 1,5 % Flavonoide
Weißdornfrüchte	(PhEur 5)	mind. 1,0 % Procyanidine

Stammpflanzen

Crataegus monogyna (1-griffelig), *C. laevigata* (2-griffelig), *C. azarolus*, *C. nigra*, *C. pentagyna*

Extrakte

Weißdorntrockenextrakt	(PhEur 5)
Weißdornfluidextrakt	(PhEur 5)
firmeneigene Extrakte	

Auszugsmittel zur Herstellung von Extrakten:

Wasser:	Proanthocyanidine bis maximal DP 6
Ethanol 96%:	löst auch höher oligomere Proanthocyanidine und polymere Derivate

INHALTSSTOFFE

Flavon-C-Glycoside

Flavonol-O-glycoside

Oligomere Procyanidine OPC

Chlorogensäure, Kaffesäure

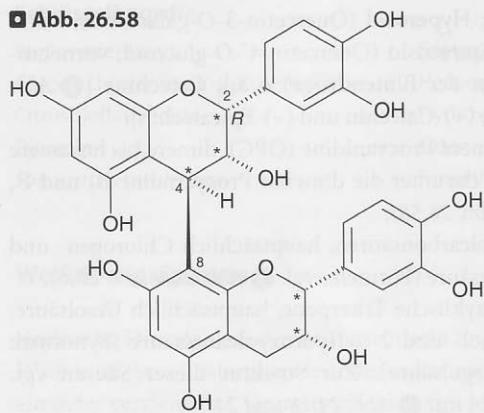
Polysaccharide

u.a.

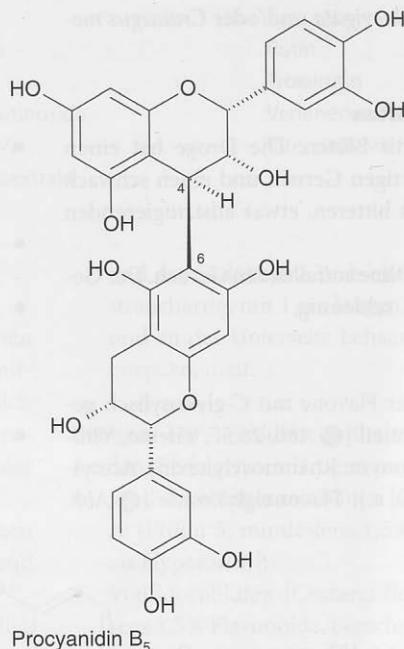
Vitexin (R=H), Vitexin-2"-O-L-rhamnosid und - monoacetat
Hyperosid (Quercetin-3-O-galactosid)

Procyanidin B2, B5 u.a. (meist. 4 → 8-Derivate, wenig 4 → 6-Derivate):
Dimere (B1, B2, B4, B5), Trimere (C1), höhere Oligomere, Polymere

Abb. 26.58

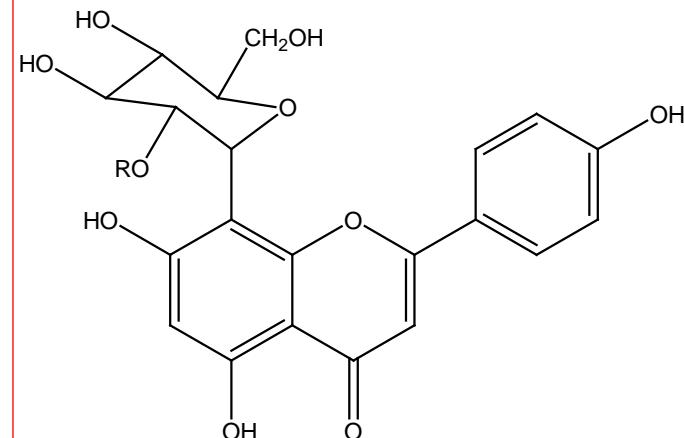


Procyanidin B₂

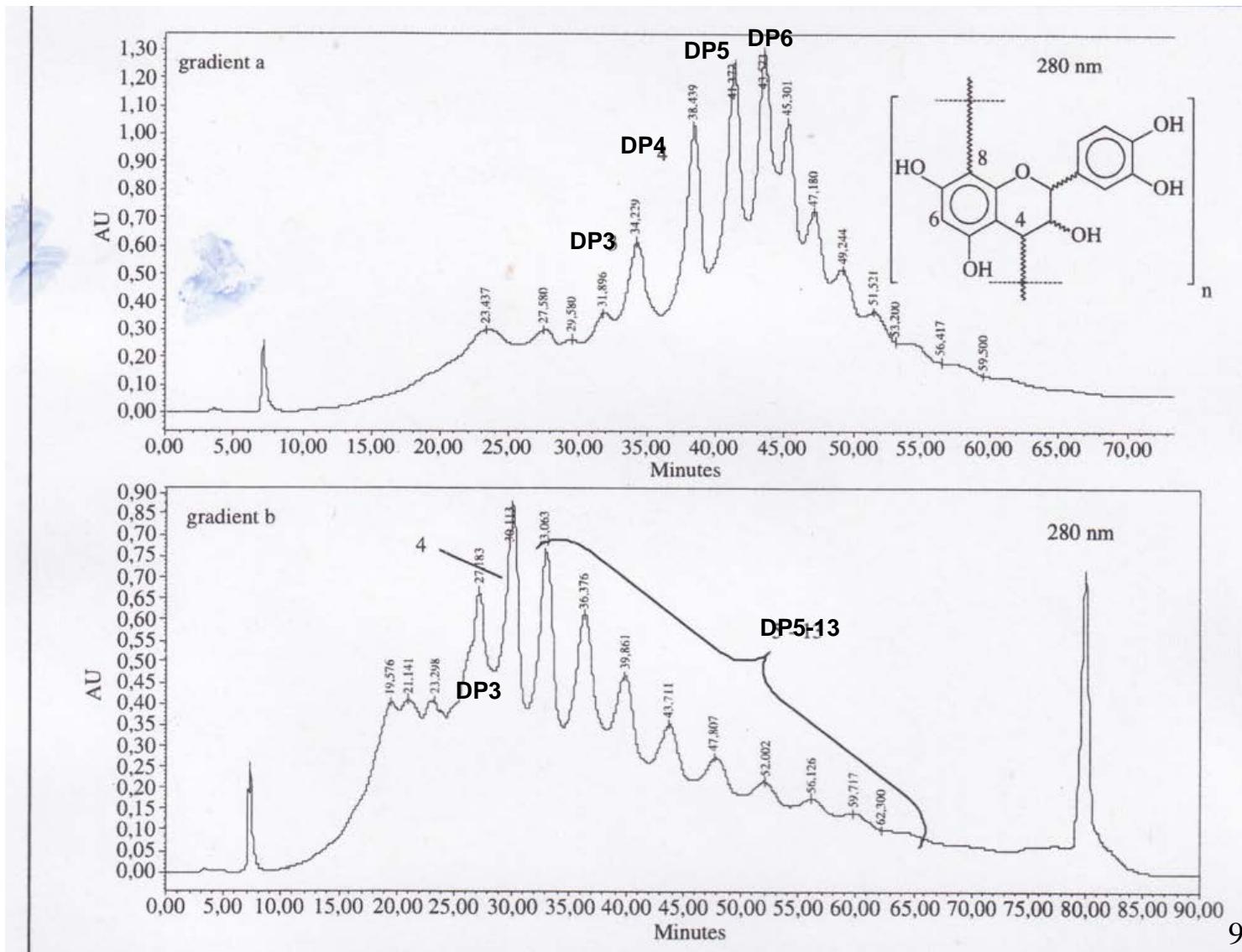


Procyanidin B₅

R= H Vitexin
R= Rha Vitexinrhamnosid



Typische HPLC-Chromatogramme der OPC aus Weissdornblättern mit Früchten



WERTBESTIMMENDE INHALTSSTOFFE

Flavonoide, Procyanidine

ANALYTIK

- Identität: DC auf Flavonoide und Chlorogensäure
- Gehalt: Flavonoide (Extraktion → Hydrolyse → Ethylacetatphase → AlCl_3 → UV)

PHARMAKOKINETIK

keine Daten zu OPC aus Weißdorn, wohl aber von B2 und B5 aus anderen Quellen: geringe Resorptionsraten der dimeren Procyanidine; höher Oligomere werden wohl kaum resorbiert.

WIRKUNG

- positiv inotrop
- koronardurchblutung \uparrow : erhöhte Toleranz gegenüber O_2 -Mangel
- peripherer Gefäßwiderstand \downarrow : geringe Blutdrucksenkung
- Koronardurchfluß \uparrow
- antiarrhythmische Wirkung durch verlängerte Refraktärzeit
- Verbesserung subjektiver Beschwerdeparameter bei koronarer Herzkrankheit

ANWENDUNG

ESCOP: bei nachlassender Leistungsfähigkeit des Herzens, entsprechend NYHA II

Dosierung: 160-900 mg Extrakt/Tag mit 4-20mg Flavonoide bzw. 30-160 mg oligomeren Procyanidinen

MECHANISMEN

1. positiv-inotrope Wirkung am Koronarmuskel

Crataegus-Extrakt enthält β -sympatomimetisch wirkende Inhaltsstoffe \rightarrow Angriff am cardialen β -Rezeptor \rightarrow G-Protein vermittelte Signaltransduktion ins Zellinnere \rightarrow Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration

2. (?) Hemmung Na/K-ATPase

Na⁺-Pumpe \downarrow \rightarrow Natrium intracellulär \uparrow \rightarrow Natrium-Calcium-Austauscher \downarrow \rightarrow Calcium intracellulär \uparrow
 \rightarrow Kontraktilität \uparrow

3. Erweiterung der Koronargefäße

Gefässerweiterung durch Aktivierung Ca-gesteuerter K-Kanäle, durch Hemmung spannungsabhängiger K-Kanäle. Beeinflussung NO - Bildung

Lit. Pharmazie in unserer Zeit (2005), 34, S. 48 Brixius et al.

Cochrane Metastudie

Background

Hawthorn extract is advocated as an oral treatment option for chronic heart failure. Also, the German Commission E approved the use of extracts of hawthorn leaf with flower in patients suffering from heart failure graded stage II according to NYHA.

Objectives

To assess the benefits and harms as reported in double-blind randomised clinical trials of hawthorn extract compared with placebo for treating patients with chronic heart failure.

Search strategy

We searched CENTRAL on *The Cochrane Library* (issue 2, 2006), MEDLINE (1951 to June 2006), EMBASE (1974 to June 2006), CINAHL (1982 to June 2006) and AMED (1985 to June 2006). Experts and manufacturers were contacted. Language restrictions were not imposed.

Selection criteria

To be included, studies were required to state that they were randomised, double-blind, and placebo controlled, and used hawthorn leaf and flower extract monopreparations.

Data collection and analysis

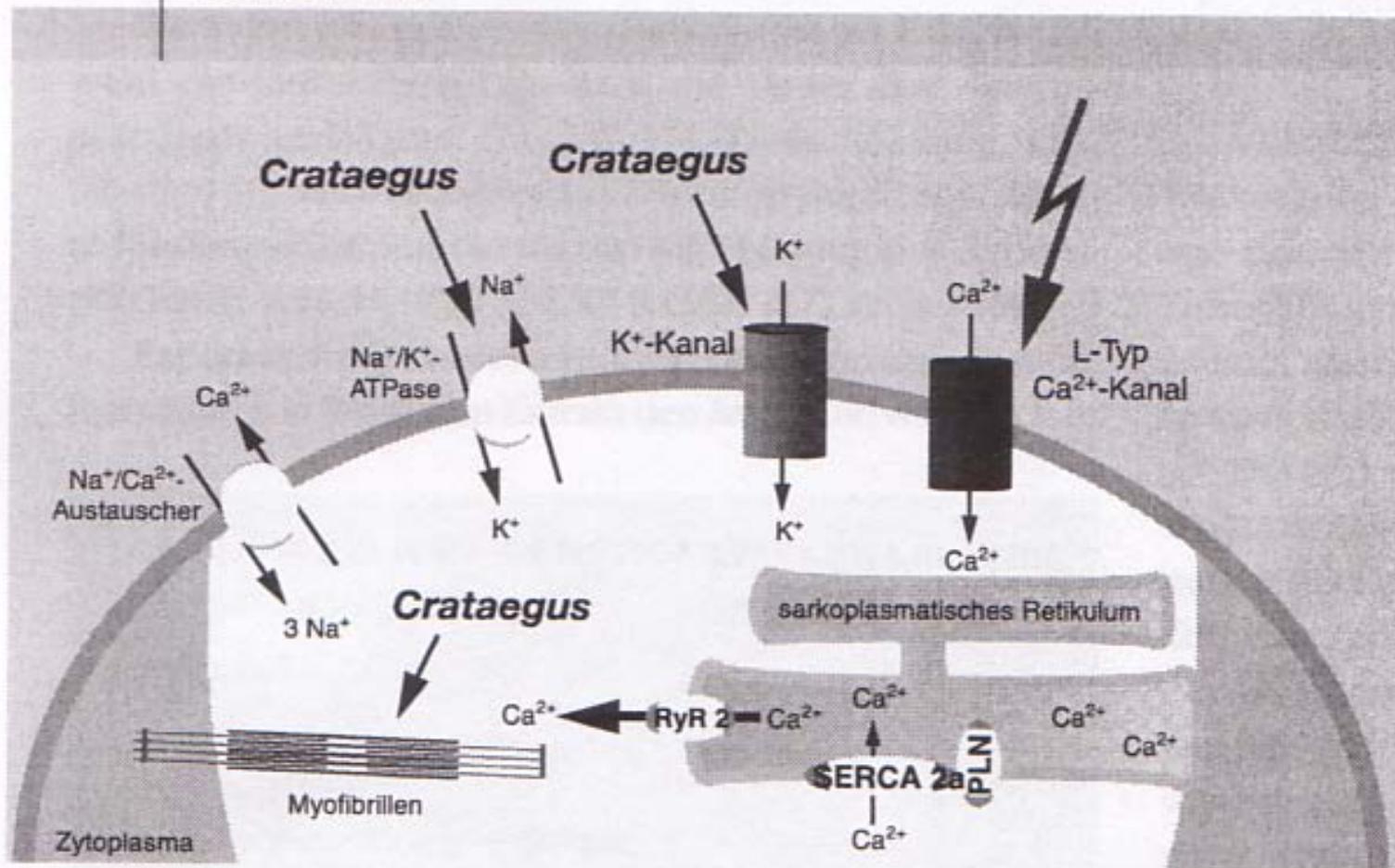
Two reviewers independently performed the selection of studies, data extraction, and assessment of methodological quality. Data were entered into RevMan 4.2 software. Results from continuous data were reported as weighted mean difference (WMD) with 95% confidence interval (CI). Where data were suitable for combining, pooled results were calculated.

Main results

Fourteen trials met all inclusion criteria and were included in this review. In most of the studies, hawthorn was used as an adjunct to conventional treatment. Ten trials including 855 patients with chronic heart failure (New York Heart Association classes I to III) provided data that were suitable for meta-analysis. For the physiologic outcome of maximal workload, treatment with hawthorn extract was more beneficial than placebo (WMD (Watt) 5.35, 95% CI 0.71 to 10.00, P < 0.02, n = 380). Exercise tolerance were significantly increased by hawthorn extract (WMD (Watt x min) 122.76, 95% CI 32.74 to 212.78, n = 98). The pressure-heart rate product, an index of cardiac oxygen consumption, also showed a beneficial decrease with hawthorn treatment (WMD (mmHg/min) -19.22, 95% CI -30.46 to -7.98, n = 264). Symptoms such as shortness of breath and fatigue improved significantly with hawthorn treatment as compared with placebo (WMD -5.47, 95% CI -8.68 to -2.26, n = 239). No data on relevant mortality and morbidity such as cardiac events were reported, apart from one trial, which reported deaths (three in active, one in control) without providing further details. Reported adverse events were infrequent, mild, and transient; they included nausea, dizziness, and cardiac and gastrointestinal complaints.

Conclusions: These results suggest that there is a significant benefit in symptom control and physiologic outcomes from hawthorn extract as an adjunctive treatment for chronic heart failure.

ABB. 1 | DIE POSITIV INOTROPE WIRKUNG VON CRATAEGUS-EXTRAKTEN



In Anwesenheit von Crataegus-Extrakt kommt es zur Zunahme der Ca²⁺-Konzentration durch Blockade der Na⁺/K⁺-ATPase und evtl. direkte Beeinflussung der Myofilamente.



Gingko



Gingko biloba L.

Gingkoblätter

Gingko biloba

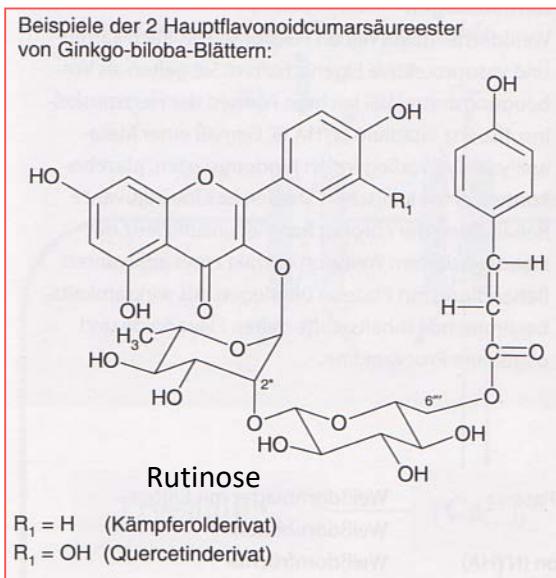
Gingkoaceae

einiger Vertreter der Ginkgoatae (Unterabteilung Nacktsamer) (Gymnospermae) , alle anderen Vertreter ausgestorben → „lebendes Fossil“

INHALTSSTOFFE

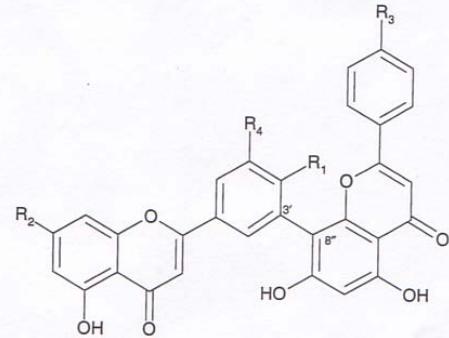
- Flavonoide (0,5-1,8 %, PhEur mind. 0,5%)

Flavonglycoside, Flavonolglycoside (Aglyca Kämpferol, Quercetin), acylierte Flavonolglycoside teilweise auch mit Cumarsäure via Zuckerreste verestert



3-O-Cumaroyl-glucosyl-rhamnosyl-quercetin / kämpferol

- **Biflavone** (Amentoflavontyp)

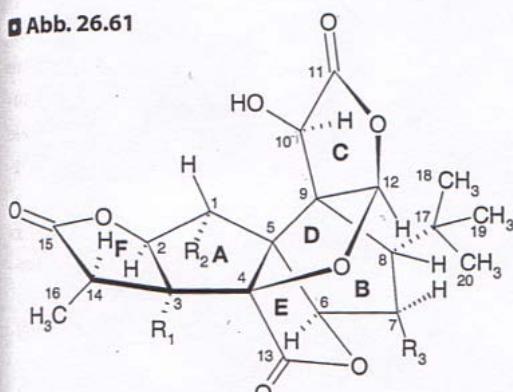


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
OH	OH	OH	H	Amentoflavon
OCH ₃	OH	OH	H	Bilobetin
OCH ₃	OCH ₃	OH	H	Ginkgetin
OCH ₃	OH	OCH ₃	H	Isoginkgetin
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	Sciadopitysin
OCH ₃	OH	OCH ₃	OCH ₃	5'-Methoxybilobetin

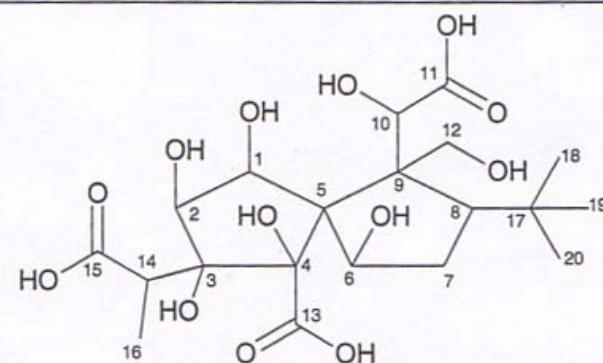
- Diterpene als Terpenolactone (0,03-0,25%) **Ginkgolide A, B, C, J, M**

mehrere 5gliedrige Ringe (Spiro-bicyclo-nonan), 3dimensional zu käfigartigen Systemen kondensiert
 → Einschlussverbindungen → bisher im Pflanzenreich nur für Gingko bekannt

Abb. 26.61

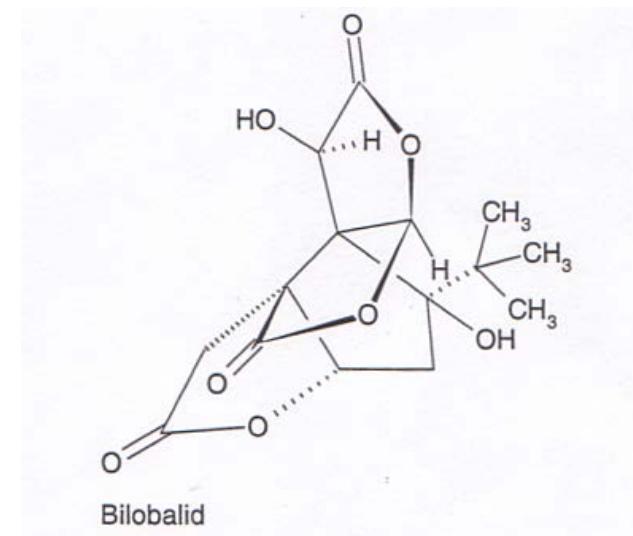


R ₁	R ₂	R ₃	Ginkgolid
OH	H	H	A
OH	OH	H	B
OH	OH	OH	C
OH	H	OH	J
H	OH	OH	M



C-20-Grundstruktur von Ginkgolid B nach
 Öffnung der heterozyklischen Ringe

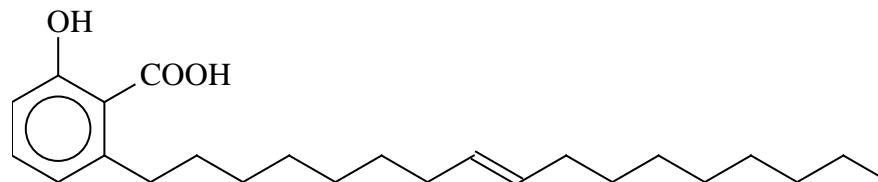
Sesquiterpene: Bilobalide (3 Lactonringe, 1 tertiäre Butylgruppe, biogenetisches Abbauprodukt der Gingkolide)



Bei den charakteristischen Inhaltsstoffen von *Ginkgo biloba* handelt es sich um Terpenlactone, die Ginkgolide und das Bilobalid. Beide Substanzgruppen konnten bisher nur aus *G. biloba* isoliert werden, womit der Gingkobaum eine einzigartige Stellung im Pflanzenreich einnimmt. Das Molekülgerüst baut sich aus mehreren fünfgliedrigen Ringen auf, die dreidimensional zu stabilen, im Fall der Ginkgolide zu käfigartigen Strukturen kondensiert sind. Die *cis*-verknüpften Cyclopentanringe F, A, D und C sind bei den Ginkgoliden in der Weise gefaltet, dass ein halbsphärischer Käfig aus einer definierten Größe von 0,4 nm Breite und 0,5 nm Tiefe entsteht. Der Käfig ist ausreichend groß, um Kationen (z. B. Fe^{2+} , Ca^{2+}) aufzunehmen oder auch Gruppen, z. B. das Trimethylammonium-Ion. Die 2 parallelen Seiten des Käfigs werden durch Lactonkohlenstoffe des F- bzw. C-Ringes begrenzt. Das Zentrum des Käfigs wird aus den Ringen A und D gebildet. Ein anderes wichtiges Kennzeichen der Ginkgolide ist die tertiäre Butylgruppe.

Die Ginkgolide sind biogenetisch betrachtet irreguläre bicyclische Diterpene. Die beiden Carbocyclen liegen – man erkennt dies deutlicher, wenn man sich die heterocyclischen Ringe geöffnet denkt (vgl. Struktur im Kasten) – als Spiro-[4.4]-nonan-Einheit vor. Die Biogenese geht von einem trizyklischen Diterpen aus, das verschiedene Umlagerungen, Ringkontraktionen sowie Rezyklisierungen unterliegt (Nakanishi u. Habaguchi 1971). Die Struktur des Bilobalids (Sesquiterpen) zeigt noch die Verwandtschaft zu den Ginkgoliden. Biogenetisch handelt es sich um ein Abbauprodukt der Ginkgolide. Es enthält ebenfalls 3 Lactonringe und eine tertiäre Butylgruppe.

Gingkolsäure, Hydroxygingkolsäure (allergen, sollten abgereichert sein < 5ppm, Spezialextrakte)



VERWENDUNG

- nur Extrakte
- Vollextrakte (40-60% EtOH oder Aceton 70%), standardisiert auf Flavonolglycoside, selten Terpenlactone
- Spezialextrakte (z. B. Tebonin®) → durch mehrstufige Reinigungs- und Trennschritte Anreicherung der Flavonole und Terpene bei gleichzeitiger Abreicherung der unerwünschten Verbindungen (Gerbstoffe, Proteine, Schleime, Biflavone, Ginkgolsäuren)
 - z. B. HMPC Gingko-Extrakt:
 - DEV 35-67:1, Auszugsmittel Aceton 60%
 - 16-26% Flavonole, 5-7 % Terpenlactone
 - Ginkgolsäuren < 5 ppm (allergen!)

ANWENDUNG

- Symptomatische Behandlung der degenerativen und vaskulären Demenz
- Behandlung peripherer arterieller Verschlusskrankheiten (z.B. Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Raucherbein, diabetische Polyneuropathie, etc.)
- Schwindel (über Gleichgewichtsorgane hervorgerufen, nicht bei zentral bedingtem Schwindel)
- Neurosensorische Zustände (z.B. Tinnitus vaskulärer Genese)
- Symptomatische Behandlung dementieller Zustände

WIRKUNGEN

Förderung der Mikrodurchblutung

Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes

Neuroprotetiv

Verbesserung der Gedächtnisleistung, Lernvermögen

Steigerung zerebraler Neurotransmission (Verminderung altersbedingter Neurotransmitterdefekte)

MECHANISMEN

Radikalfängereigenschaften (Flavonoide)

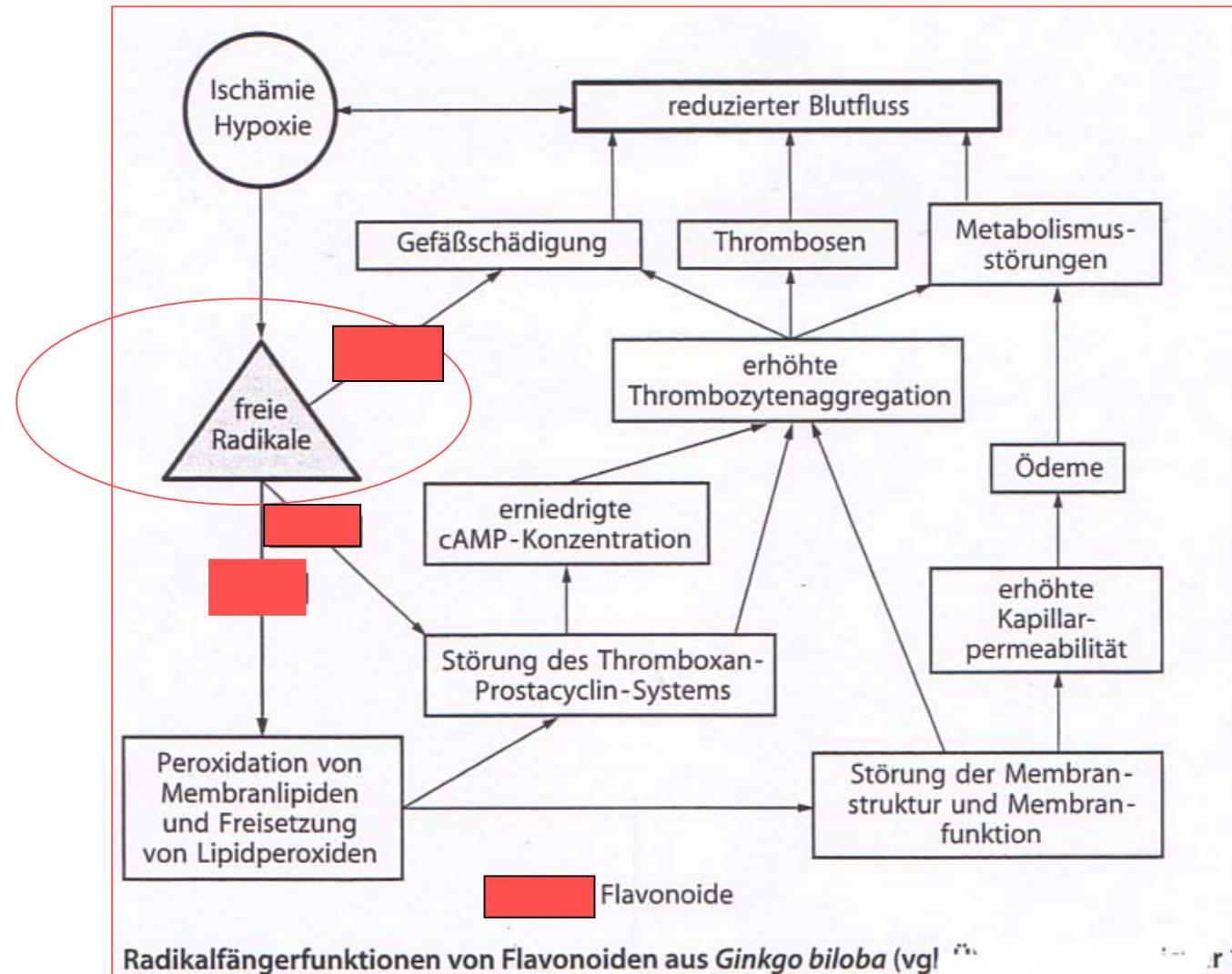
PAF-Antagonismus (Gingkolide) → Verhinderung der Ca-Ausschüttung aus intrazellulärem Speicher → verringerte Membranschädigungen

Neuroprotektiv (Bilobalid): erhöhte Toleranz des Gehirns gegenüber Hypoxie

NMDA-Rezeptor-Antagonist (Bilobalid) → Verhinderung des unkontrollierten Ca-Einstroms in die Nervenzelle, was zu Membranschädigungen führt

Verbesserung des Zellenenergiestoffwechsels

u.v.a.



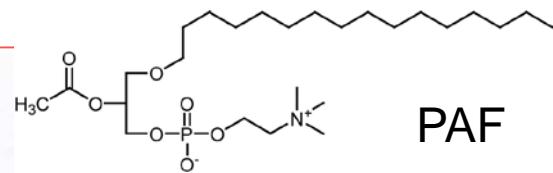
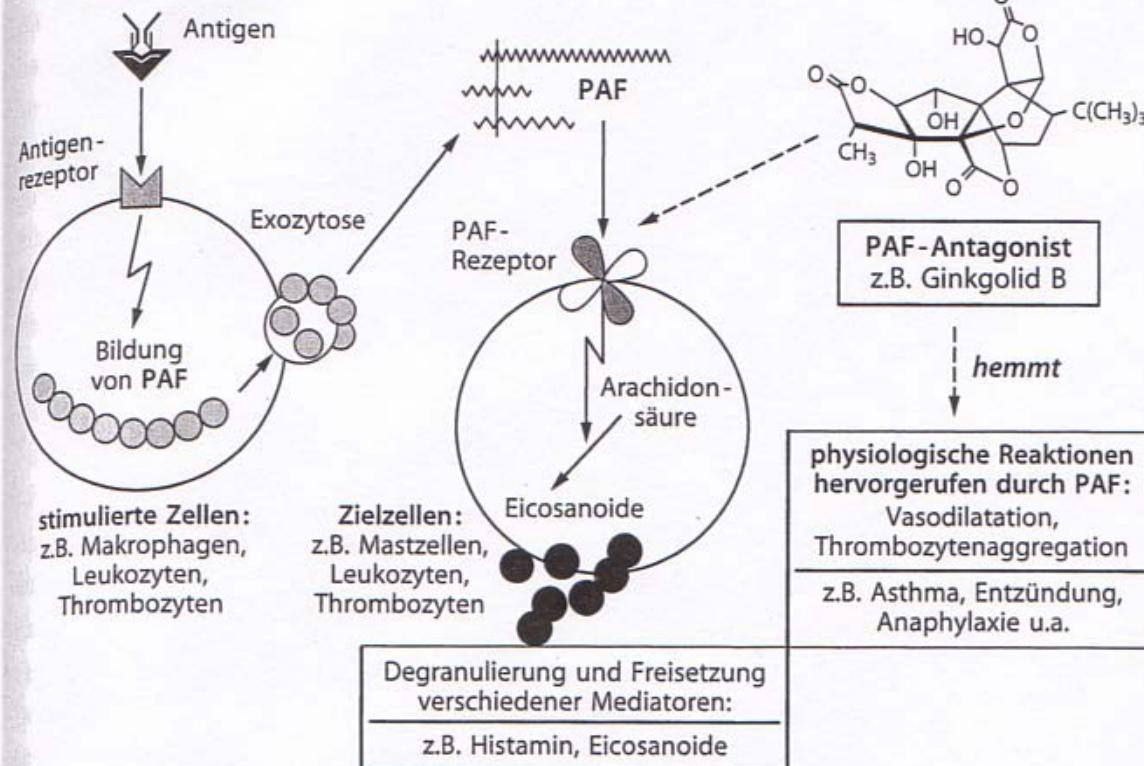


Abb. 26.63



Entstehung und Wirkung des blutplättchenaktivierenden Faktors (PAF; von „platelet activating factor“ = 1-O-Alkyl-2(R)-acetyl-glycero-3 phosphorylcholin; vgl. Übersicht von Sticher 1993). Beim PAF handelt es sich um ein Etherphospholipid, das in Leukozyten, Makrophagen, Thrombozyten und Endothelzellen auf spezifische Reize hin gebildet und daraus freigesetzt wird. PAF wird anschließend durch den PAF-Rezeptor an den Zielzellen gebunden, was zur Freisetzung von Mediatoren (u. a. Histamin, Eicosanoide) und dadurch zu verschiedenen physiologischen Wirkungen (Vasodilatation, Thrombozytenaggregation) führen kann. In der Folge davon kann es zu Asthma, Entzündungen, Anaphylaxie, etc. kommen. Die PAF-Antagonisten, z. B. Ginkgolid B, blockieren die PAF-Rezeptoren der Zielzelle und hemmen damit die erwähnten physiologischen Reaktionen. Die therapeutische Relevanz des PAF-Antagonismus der Ginkgolide bei der Anwendung von Ginkgoextrakten ist nicht gesichert

Silybum marianum



Mariendistel

Silybum marianum (L.) Gaertn.



Mariendistelfrüchte

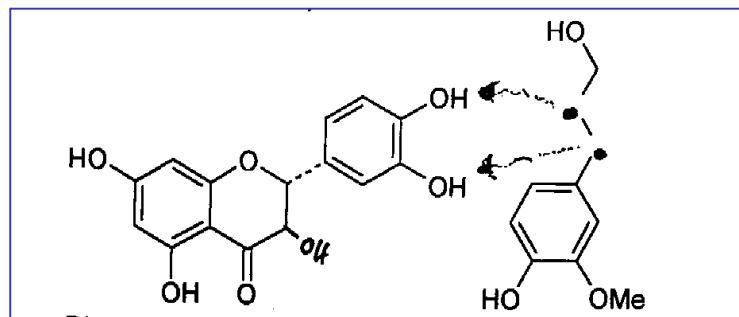
Cardui mariae fructus

Silybum marianum

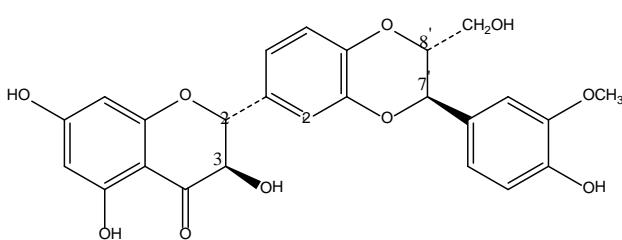
Asteraceae

- Flavanolderivate Gemisch (6) **“Silymarin”**
ca. 1,5 – 3 %

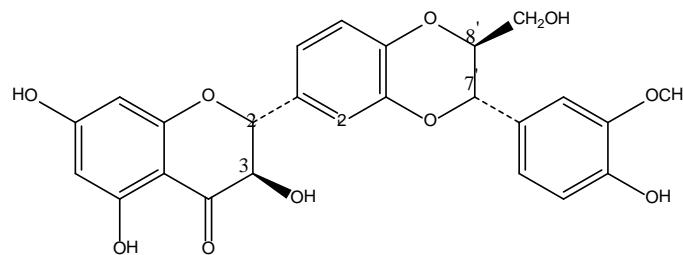
“Flavonol-Lignane” gemischte Derivate aus Coniferylalkohol +
Taxifolin (3-Hydroxy-flavanon)



Silybin (Diastereomerengemisch Silybin A und Silybin B)

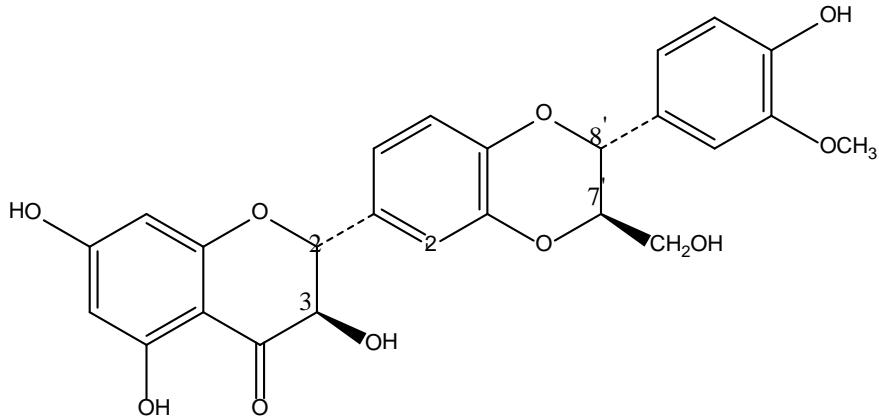


Silybin A

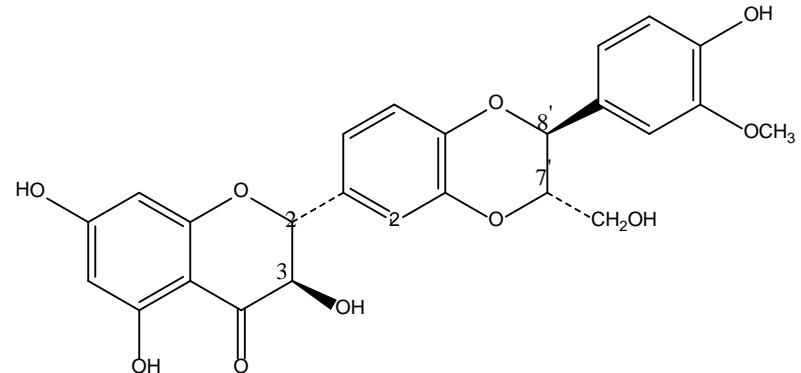


Silybin B

Isosilybinin (Diastereomerengemisch Isosilybinin A und Isosilybin B)

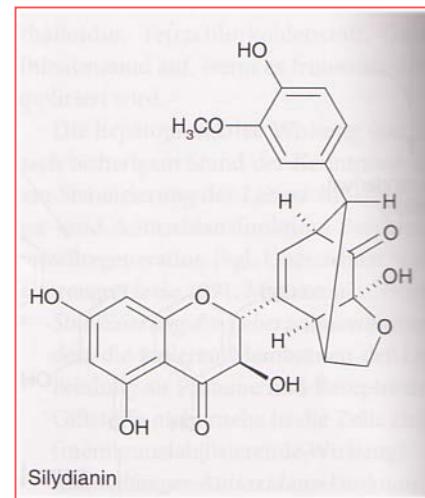
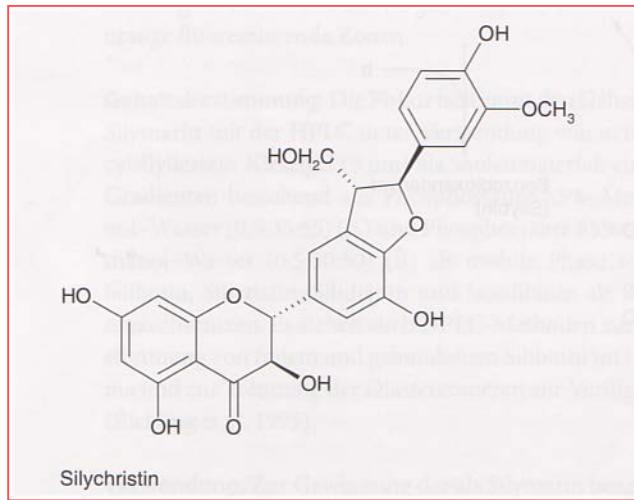


Isosilybin A



Isosilybin B

Silychristin (ein Benzofuran)



Silydianin

ANWENDUNG

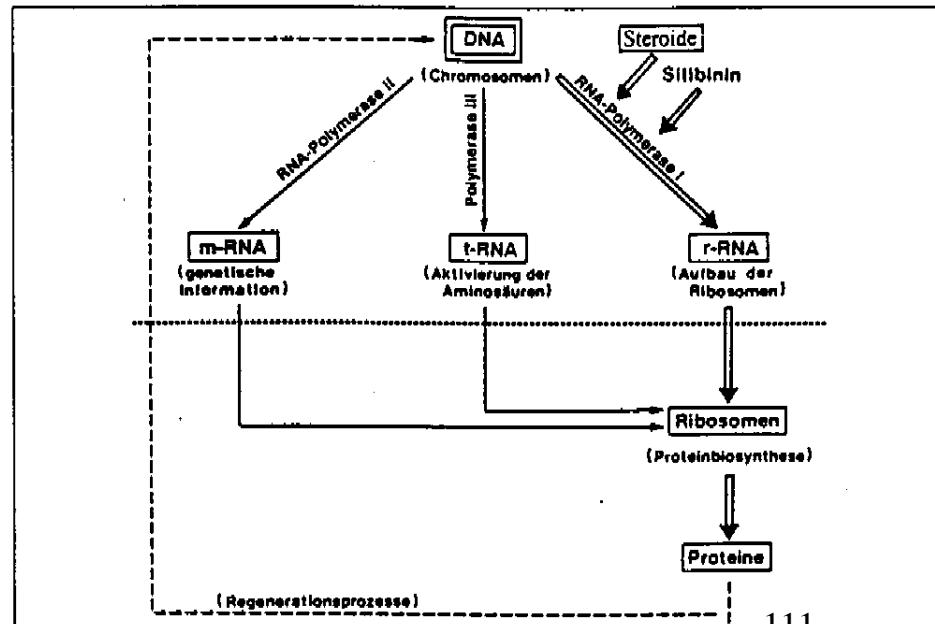
Extrakte: toxische Leberschäden, zur unterstützenden Therapie von chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Leberzirrhose

Tagesdosis Extrakte 200-400 mg Silymarin (kein Tee, wässrige Extrakte nicht sinnvoll)

WIRKUNGEN

Silybin → Stimulation der Polymerase I → rRNA ↑, dadurch Steigerung der Gesamt-RNA-Synthese, dadurch Beschleunigung der Leberzellenregeneration

Bindung wahrscheinlich an einen Steroidrezeptor (*in silico* Modellierung: Silibinin hat geringe strukturelle, räumliche Ähnlichkeiten mit Steroiden)



Zusammenfassendes Schema zum Wirkungsmechanismus von Silibinin.

Silibin stimuliert nur DNA-Polymerase I

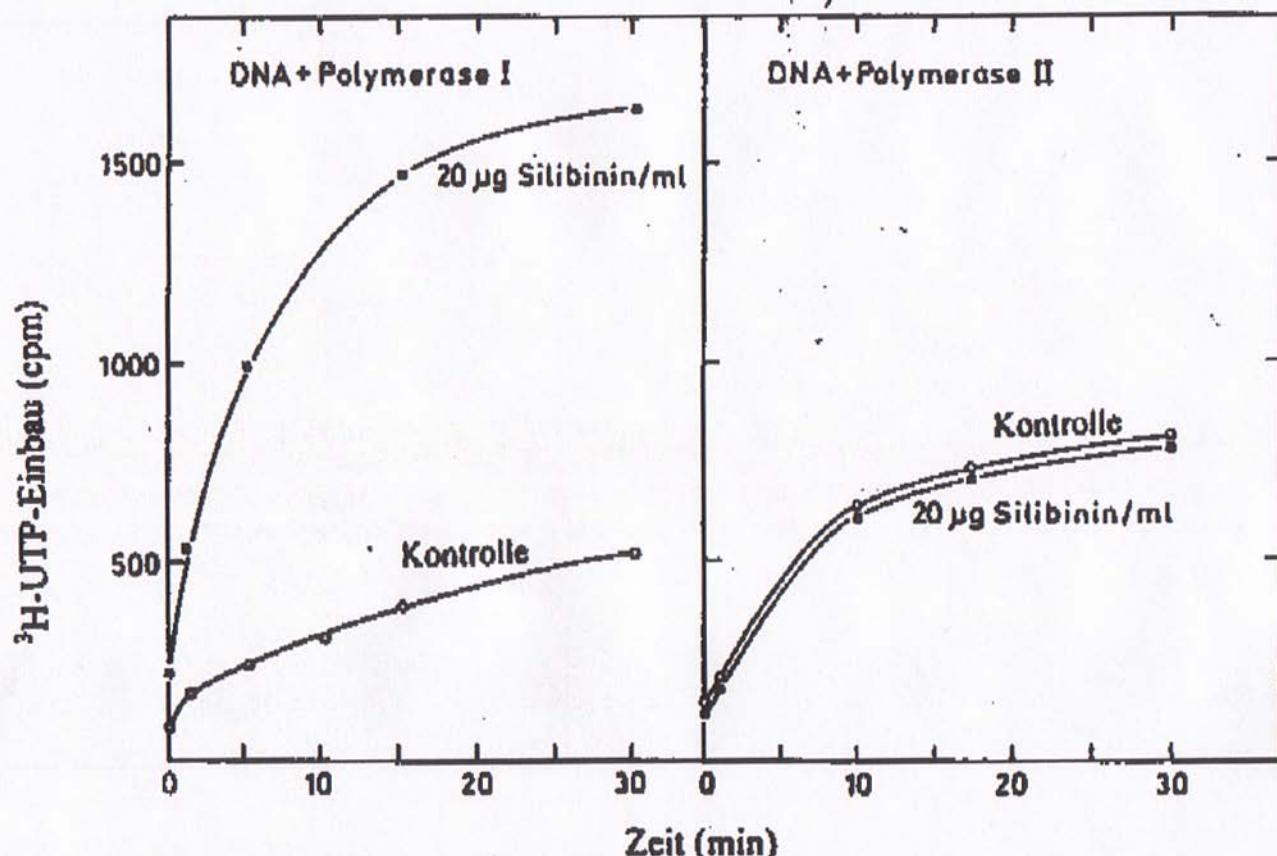


Abb. 9. Transkriptionsaktivität der isolierten und gereinigten DNA-abhängigen RNA-Polymerasen ohne (○) und mit (■) Silibinin *in vitro* (mit Kalbsthymus DNA als Template).

Silibin: schnellere Proteinsynthese, erhöhte Zellregeneration, Synthese aller Zellproteine steigt

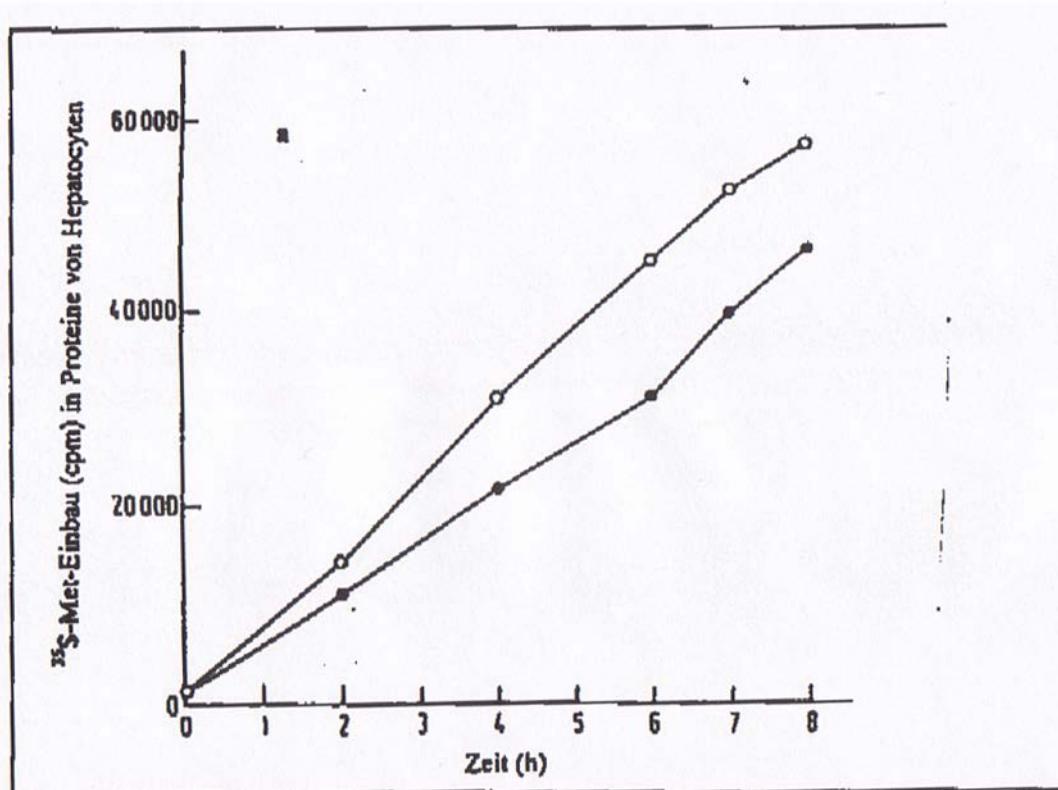


Abb. 6 a. Zeitverlauf des Met-Einbaus in Protein von isolierten Rattenhepatozyten mit (o) und (●) (Proteinbiosyntheserate); b ^{14}C Leucin-Einbau (1.5 h Puls) in Rattenleberproteine *in vivo* nach Silibinin (S) (3h vor der Proteinisolierung) im Vergleich zu Kontrollen (C) in %.

WEITERE WIRKUNGEN

- Radikalfänger-Funktion (Radikale z. B. im Rahmen des oxidativen EtOH-Abbaus) aber: die erforderliche Flavonoidkonzentrationen in der Leber werden wahrscheinlich *in vivo* nicht erreicht
- Hemmung der Lipidoxidation, der Prostaglandinsynthese → geringere Inflammation
- membranstabilisierende Wirkung: Bindung an Membranproteine und Oberflächenstrukturen der Hepatozyten → reduzierte Membranpermeabilität → Toxine können nicht mehr eindringen (z. B. dadurch Verlangsamung des Eindringens von Amanitin (Knollenblätterpilzgift) → die renale Elimination ist schneller als die Lebertoxifizierung

KINETIK

- BV p.o. Silybin 20-30% (sehr hohe Schwankungen zwischen einzelnen Handelspräparaten)
- C_{max} ca. 1 Std.
- renale Elimination als Glucuronide, Sulfate
- ca. 10 % enterohepatischer Kreislauf

ZUBEREITUNGSFORMEN

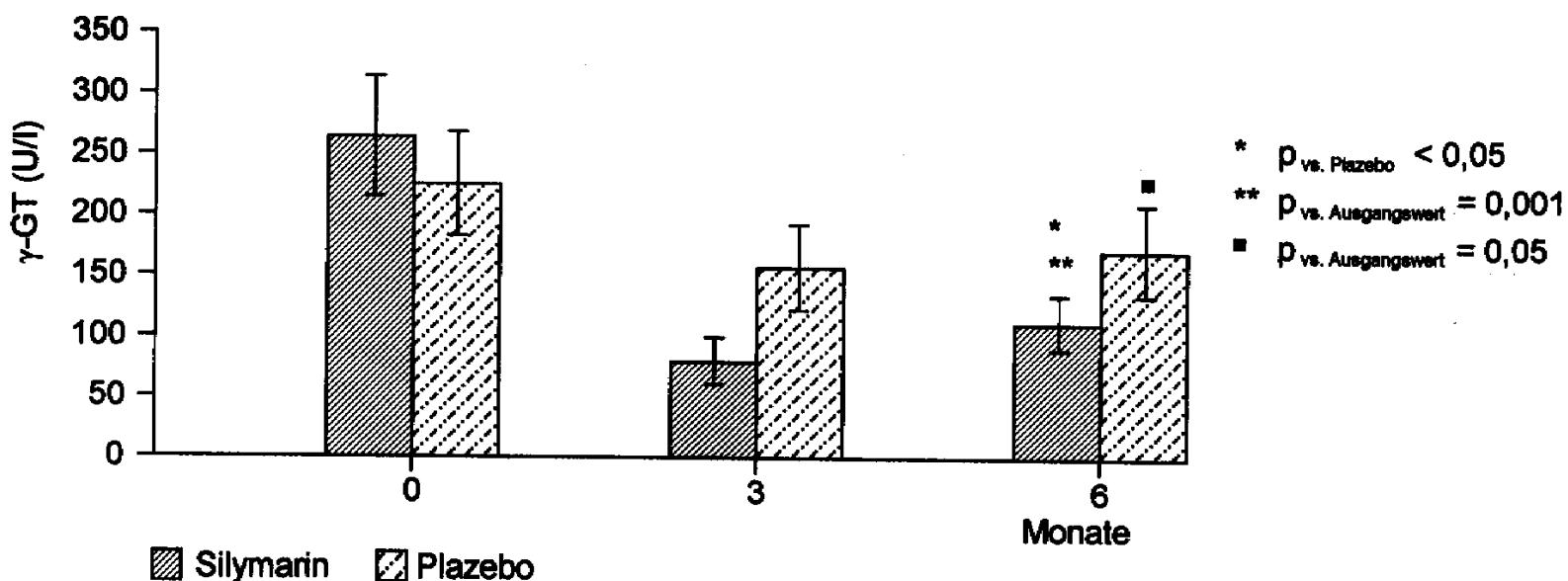
- nur lipophile Extrakte
- parenterale Zubereitung: Silibinin-Hemisuccinat

Mariendistelfrüchte	Droge: dyspeptische Beschwerden; Zubereitungen: toxische Leberschäden; unterstützende Behandlung chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen und Leberzirrhose Mittlere Tagesdosis 12–15 g Droge	NW Droge: keine bekannt; Zubereitungen: vereinzelt leichte laxierende Wirkung
----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Klinische Anwendung

Silymarin: Senkung erhöhter γ -GT-Werte

Doppelblindstudie: 6monatige Gabe von Silymarin* verringerte den erhöhten γ -GT-Wert bei Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose (n = 36) signifikant. Auch die Transaminasen-Werte GOT und GPT nahmen im Beobachtungszeitraum signifikant ab.

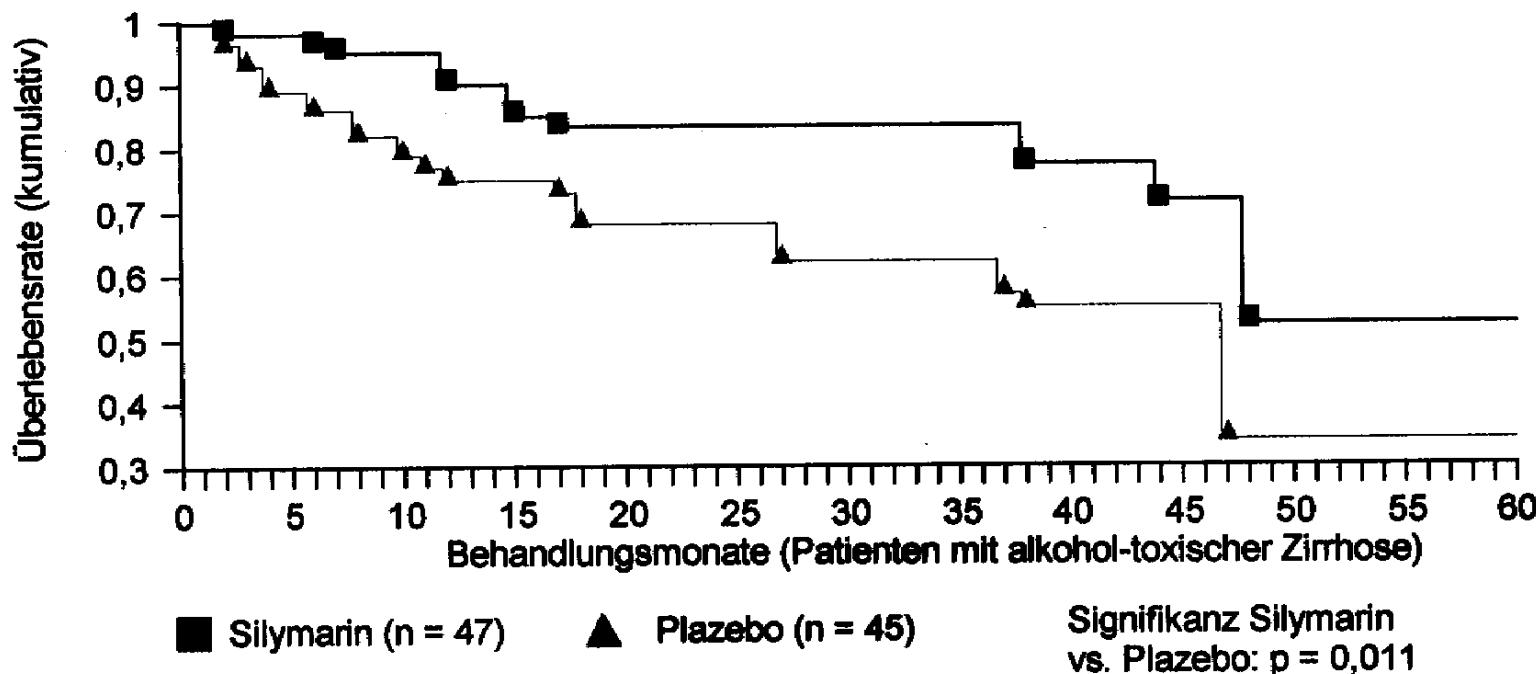


* 3 x 140 mg/d

(Fehér, J., Csomós, G., Ärztliche Praxis 42, 16-18, 1990)

Klinische Anwendung Silymarin steigert die Überlebensrate

Kontrollierte Doppelblindstudie an 170 Patienten mit Leberzirrhose*: Eine im Mittel 41monatige Behandlung mit 3 x 140 mg/d Silymarin steigerte statistisch signifikant gegenüber Plazebo die Überlebensrate. Eine besonders hohe Wirksamkeit ergab die Therapie bei Zirrhose alkohol-toxischer Genese (n = 92).



* Ferenci, P. et al., J Hepatol 9, 105-113, 1989



Passiflora incarnata L.

Passifloraceae

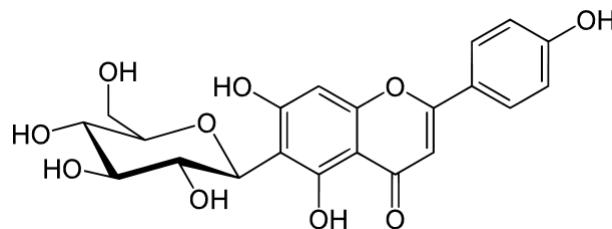
Kelchblatt
Nebenkrone
Kronblatt
Fruchtknoten
Staubblatt
Narbenschinkel



Passionsblumenkraut

Flavonolglycoside (ca. 3 %):

- Isovitexin
- Isovitexin-glucosid



ätherisches Öl: nur in Spuren

cyanogenes Glycosid: Gynocardin

Oligo- und Polysaccharide: Arabinogalactane

Glycoproteine: mit Prolin, γ -Aminobuttersäure, Isoleucin etc.

Anwesenheit von Harmanalkaloide (ältere Lit.) nicht bestätigt.

ANWENDUNG: HMPC: Traditionelle Anwendung zur Behandlung mentalen Stresses und von Einschlafsstörungen

WIRKUNGEN: experimentelle Belege für

- Senkung der lokomotorischen Aktivität
- Sedation
- Spasmolyse
- kardiale Effekte

Keine ausreichenden klinischen Studien, da keine Monopräparate vorliegend, immer nur Kombi-₁₈ Präparate; Tagesdosis 6 g

Sambucus nigra

Caprifoliaceae



Holunderblüten

Sambuci flos

Flavonolgylcoside (ca. 3-4%):

Sambucus nigra

- Rutin
- Isoquercitrin
- Chlorogensäure

Aromat. Carbonsäuren

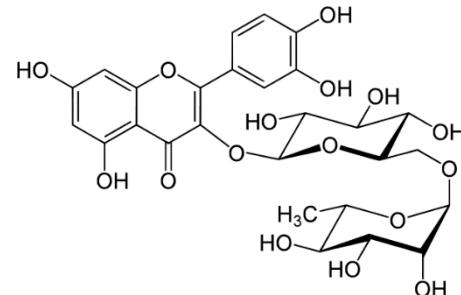
Schleime

Gerbstoffe

Cyanogene Glycoside

- Sambunigrin

Caprifoliaceae



ANWENDUNG: Schweißtreibendes Mittel (Diaphoretikum) bei fieberhaften Erkältungskrankheiten → schweißtreibend, Steigerung der Bronchialsekretion ??

WIRKSTOFFE: nicht bekannt

TAGESDOSIS: 10-15 g

Mädesüßblüten, Spierblumen

Spiraeae flos

Filipendula ulmaria L.

Rosaceae

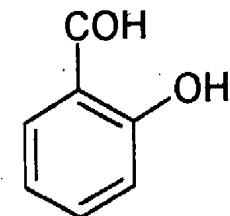
Flavonolglycoside (ca. 5 %):

Spiraeosid 3,5 % = Quercetin-4'-O-glucosid

Phenolglycoside (ca. 0,5 %):

Salicylaldehyd, Salicylsäuremethylester

→ Hydrolyse → Salicylaldehyd



Ätherisches Öl

Gerbstoffe

ANWENDUNG

Unterstützende Behandlung von Erkältungskrankheiten als schweißtreibendes Mittel (Diaphoretikum);
Salicylatdosen zu gering für entsprechende Wirkungen

TAGESDOSIS

2,5 – 3,5 g Blüten

Nicht bei Salicylat-Überempfindlichkeit

WIRKSTOFFE nicht bekannt

Tilia platyphylos

Tilia cordata

Sommerlinde

Winterlinde

Blätter unbehaart

Blätter behaart



Lindenblüten

Tiliae flos

Tilia cordata (Winterlinde)

Malvaceae, Unterfamilie Tilioideae

Tilia platyphyllos (Sommerlinde)

der getr. Blütenstand und deren Hybriden

Verfälschung: *Tilia tomentosa* (Silberlinde)

Flavonolglycoside (ca. 1 %):

- Quercetinglycoside (Rutin,Quercetin,Isoquercetin)
- Kämpferolglycoside (Astragalin)

ätherisches Öl (0,02 – 01, %):

Monoterpen

Gerbstoffe (ca. 2 %)

Procyanidine, Gallotannine

Polysaccharide (ca. 3-10 %)

stark saure Arabinogalactane

Aromat. Carbonsäuren

Chlorogensäure, Kaffeesäure

ANWENDUNG:

Erkältungskrankheiten und damit verbundene Symptome, als schweißtreibendes Mittel (Diaphoretikum) ??

TAGESDOSIS

2-4 g

WIRKSTOFFE

bisher nicht nachweisbar



Equisetum arvense

Sterile und fertile Sprosse



Schachtelhalmkraut, Zinnkraut

Equiseti herba

Equisetum arvense

Equisetaceae

Getrocknete, sterile Sprosse

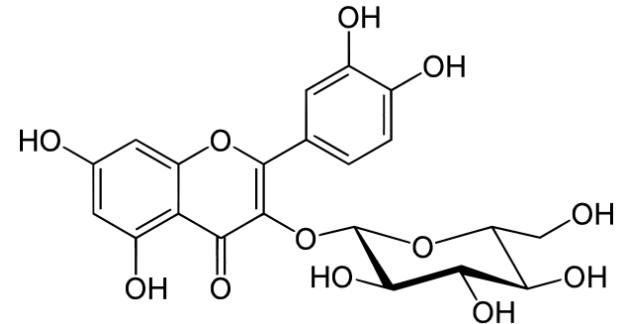
Flavonoidglycoside: Isoquercitrin (Quercetin-3-O-glucosid)

Mineralien bis 10 %, davon 60% Kieselsäure → “Zinnkraut”

Spuren an Alkaloiden

Saponine

wahrscheinlich nicht (≠ ältere Lit.)



ANWENDUNG

zur Durchspülungstherapie bei Nierengriess und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege → Erhöhung der Harnmenge, aber keine erhöhte Elektrolytausscheidung

WIRKSTOFFE

unbekannt (Flavonoide oder Mineralien)

Schachtelhalm-kraut Biolavan® Prodiuret® Equiseti herba	Innerlich: Posttraumatisches und statisches Ödem; zur Durchspülung bei bakteriellen und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und bei Nierengrieß Äußerlich: Unterstützende Behandlung schlecht heilender Wunden Mittlere Tagesdosis 6 g Droge	Schwach diuretisch Keine Durchspülungstherapie bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- und Nierentätigkeit
--------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Birken-blätter Alstian® Urorenal® Betulae folium	Zur Durchspülung bei bakteriellen und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und bei Nierengrieß; unterstützende Behandlung rheumatischer Beschwerden. (dito ESCOP) Tagesdosis 2–3 g Droge mehrmals täglich	Diuretisch Keine Durchspülungstherapie bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- und Nierentätigkeit Bei Durchspülungstherapie: auf reichliche Flüssigkeitszufuhr achten
---------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Betula pendula
Betulaceae



Birkenblätter

Betulae folium

Betula pendula

Hängebirke

Betulaceae

Betula pubescens

Moorbirke

und/oder Hybride

- Flavonoide 2-3%

- aromat. Carbonsäuren

Kaffeesäure, Chlorogensäure

- Triterpenester

Saponinähnliche Triterpensaponine (Dammarantyp), hämolytisch

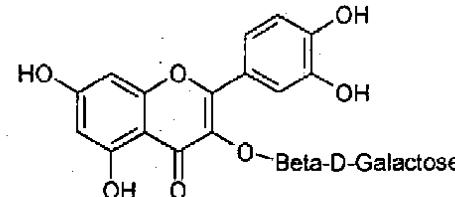
- Vitamin C, Mineralien etc.

ANWENDUNG:

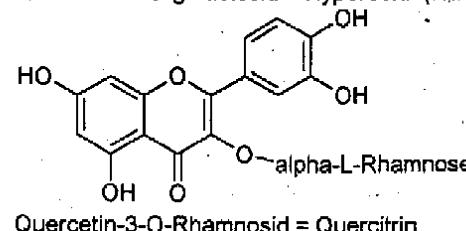
- zur Durchspülungstherapie bei Nierengriess und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege → Erhöhung der Harnmenge, aber keine erhöhte Elektrolytausscheidung

- zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden unbekannt (Flavonoide oder Triterpene)?

WIRKSTOFFE

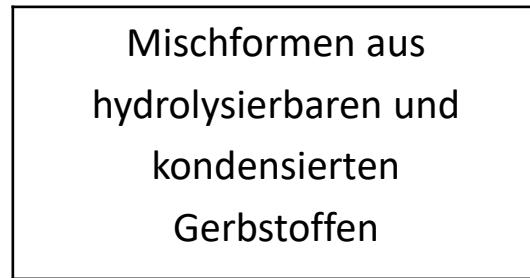
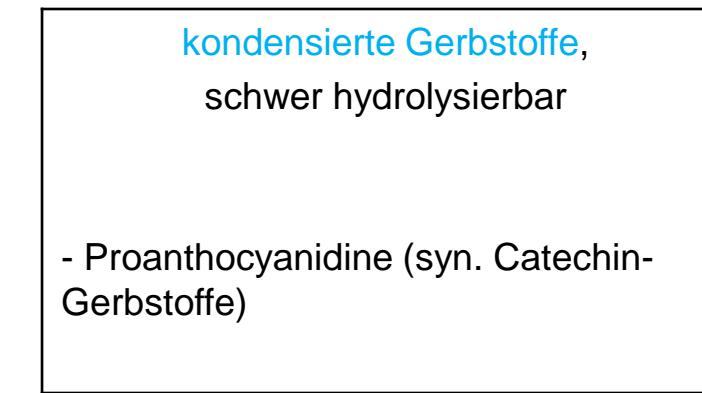
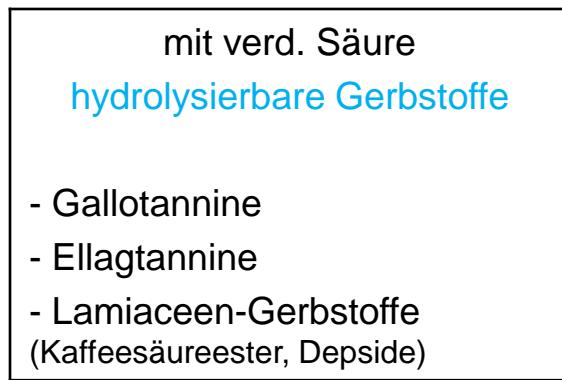


Quercetin-3-O-galactosid = Hyperoside (Hauptflavonoid)



Quercetin-3-O-Rhamnosid = Quercitrin

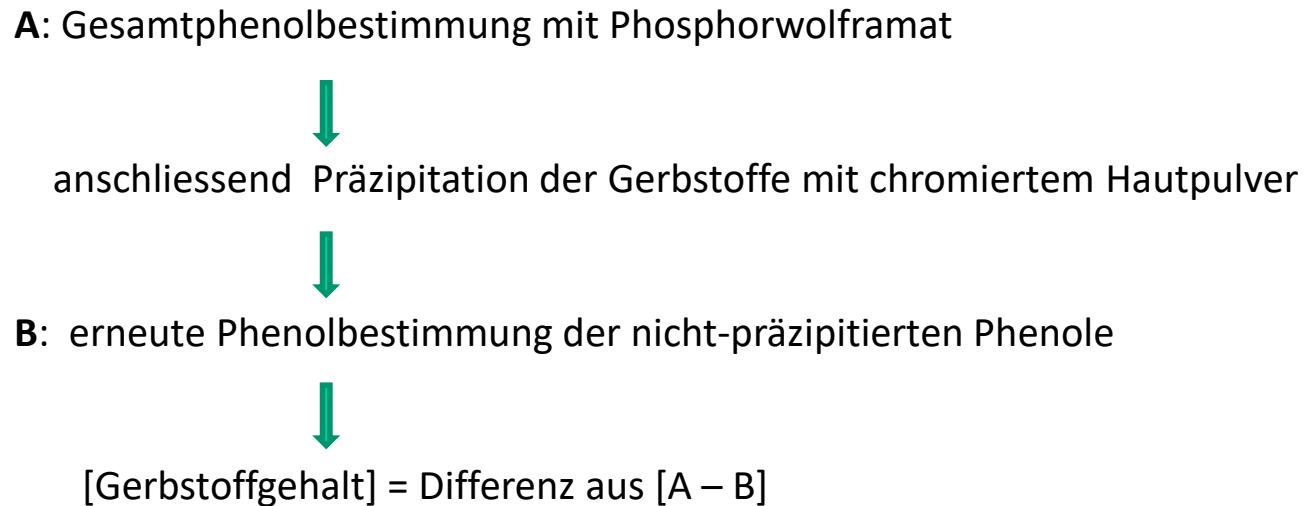
Gerbstoffe



Generelle Eigenschaften:

- adstringierend
- gerbend auf tierischer Haut → Leder (heute Anorganika Chrom-, Aluminiumsalze)
- antidiarrhöisch
- wundheilungsfördernd

- Fe^{+3} -Reaktion \rightarrow Grünfärbung (Komplexbildung)
- Wolframatophosphorsäure: Phenole reduzieren unter alkalischen Bedingungen Phosphorwolframsäure (WO_2) zu blauen Wolframoxiden \rightarrow kolorimetrische UV-Bestimmung
- Gehalt:
 - photometrische Auswertung der Phosphorwolfram-Methode
 - Differenzierte Hautpulvermethode



WIRKUNGEN

- **Interaktionen mit Proteinen** → Assoziate

nichtkovalent über H-Brücken (z.B. phenolische OH-Gruppen interagieren mit der Säureamidbindung)

auch kovalente Bindungen möglich, z.B. nach längerer Einwirkung, oxidative Bedingungen
 “Gerbung”

niedrige Proteinkonzentration: Belegung der Proteinoberfläche durch Tannine als Monolayer

hohe Proteinkonzentration: Vernetzung verschiedener Proteinmoleküle → Aggregation → Gerbung, Eiweissfällung

- **adstringierende Wirkung:** Koagulationsmembran auf der Schleimhautoberfläche → Abdichtung des Gewebes → reizmildernd
 entzündungswidrig
 sekretionshemmend
- Unspezifische **antimikrobielle, antivirale Wirkung**
- Interaktionen auch mit Nichtproteinen möglich: z. B. Komplexbildung von Coffein via Arylreste

Beispiele für klinische Anwendungen

- Durchfälle (antidiarrhoisch, antisekretorisch, entzündungshemmend)

Tomentillrhizom

Frauenmantelkraut

Teeblätter

Tannin

Heidelbeeren

- Entzündungen des Mund-Rachenbereiches

Ratanhiawurzel

Rhabarberwurzel

- Entzündungen des Genital- und Analbereiches

Eichenrinde

Hamamelisblätter

Hamamelisrinde

Hamamelisblätter-Destillat

Diarrhoe

Diarrhoe

- Weicher bis wässriger Stuhl
 - Stuhlfrequenz > 3 x / Tag
 - Stuhlgewicht > 250 g / Tag
 - Fettausscheidung > 7 g / Tag
- "zu häufig, zu flüssig, zuviel Stuhl"

Akute Diarrhoe

Meist infektiös bedingt,
z. B. Sommer- oder Reisediarrhoe.

Chronische Diarrhoe

Von einer chronischen Diarrhoe kann erst dann gesprochen werden, wenn sie 2 Wochen überdauert; meist liegen nichtinfektiöse Ursachen vor.

(nach Malchow, H. und Lembcke, B./Caspary, W. in: Therapie-Handbuch, Urban & Schwarzenberg 1995)

Akute Diarrhoe

Ursachen

Ursachen	Beispiele
Bakterielle Lebensmittelvergiftung (Enterotoxine)	Staphylokokken, Salmonellen, Clostridium botulinum
Infektionen	Reisediarrhoe (v. a. enterotoxinbildende E. coli), Shigellenruhr, Amöbenruhr, Lambliasis, Cholera, virale Infektionen, opportunistische Erreger bei Immunschwäche (AIDS)
Unverträglichkeiten/Allergien	Milch, Eier, Hefe, Schokolade, Nüsse, Fisch, Erdbeeren
Medikamente	Laxantien, Antibiotika
Psychische Ursachen	Angst, vegetative Labilität

(nach Lembcke, B./Caspary, W. in: Therapie-Handbuch, Urban & Schwarzenberg 1995)

Diarrhoe

Therapiemöglichkeiten

	Allgemeine Maßnahmen	Medikamentöse Therapie
Akute Diarrhoe	Diätetische Maßnahmen Flüssigkeits- + Elektrolytersatz	Antidiarrhoika Antibiotika: nur bei infektiöser Diarrhoe (ErregerNachweis/ eindeutige Symptomatik)
Chronische Diarrhoe	Kausale Therapie anstreben! Vermeiden: Fette Speisen, rohes Obst, blähendes Gemüse, Kaffee, Milch, eiskalte Getränke <u>Günstig:</u> Bananen, geriebene Äpfel, Karotten, Reis, Weizenkleie, schwarzer Tee Ausreichende Flüssigkeitszufuhr	Antidiarrhoika

Pflanzliche Antidiarrhoika und Antidiarrhoika auf Basis von Mikroorganismen

Die Therapie ist symptomatisch, Positiv-Monographien existieren z. B. für:

- Trockenhefe aus *Saccharomyces boulardii*
- Flohsamen, *Psyllii semen**
- Indischer Flohsamen (Samen/Schalen),
*Plantaginis ovatae semen/testa**
- Uzarawurzel, *Uzarae radix*
- Eichenrinde, *Quercus cortex*
- Tormentillwurzelstock, *Tomentillae rhizoma*

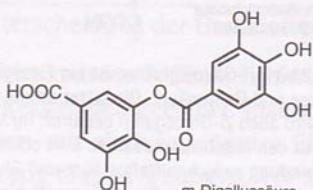
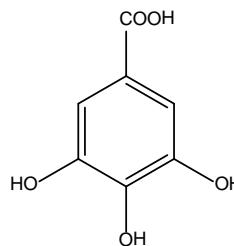
* siehe 9.18

HYDROLYSIERBARE GERBSTOFFE (Gallotannine, Ellagitannine)

Immer Esterverbindungen → deswegen auch leicht hydrolysierbar

Gallotannine liefern nach Hydrolyse Gallussäure + Zucker, Ellagitannine Ellagsäure (sekundär aus Hexahydroxydiphensäure gebildet), Lamiaceengerbstoffe liefern Kaffeesäure

Bausteine:



Alkoholkomponenten

- Zucker (z. B. Glucose und andere Monomere)
- Cyclite, Polyole
- Phenolische OH-Gruppen von Galloylresten

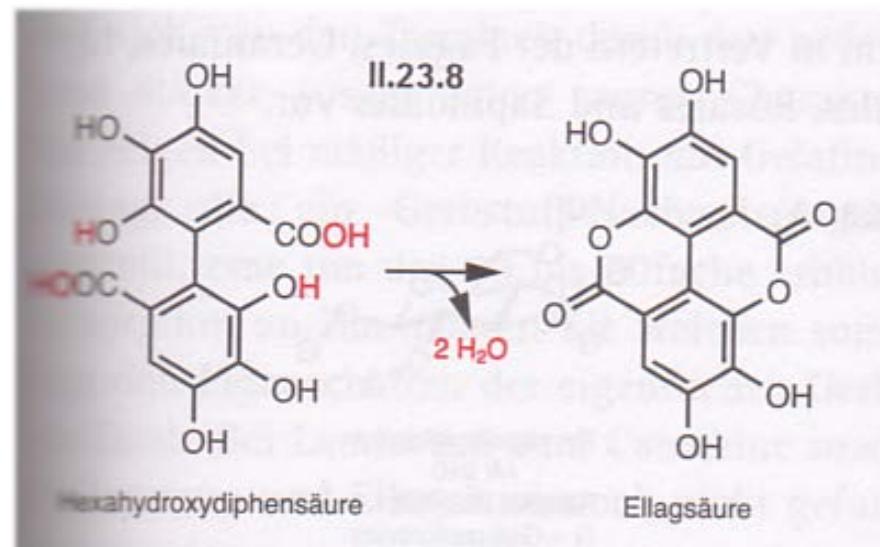
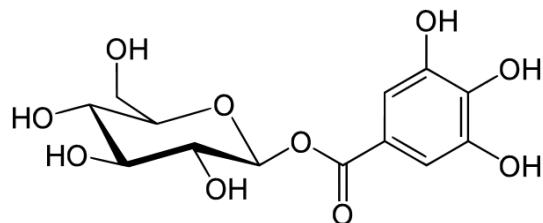


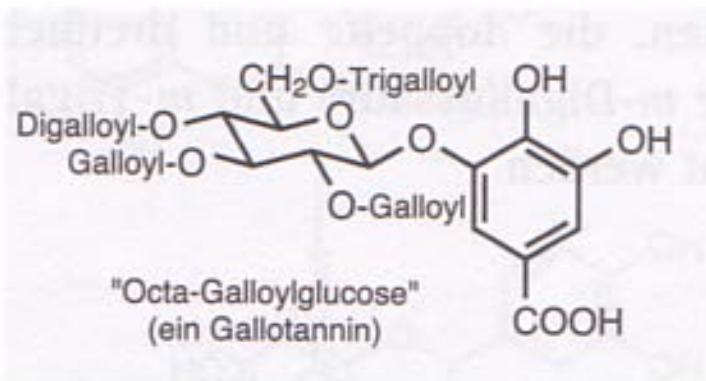
Abb. II.23.9 Die Esterbildung von zwei gleichen oder nahe verwandten Hydroxyphenylcarbonsäuren untereinander wird als Depsidbildung bezeichnet. Die depsidische Verknüpfung von zwei bzw. drei Molekülen Gallussäure ergibt die Di- bzw. Trigallussäuren.

Beispiele für einfache Gallotannine



1-O-Galloyl- β -D-glucose
(Glucogallin)

z.B. vorkommend in Rhei radix



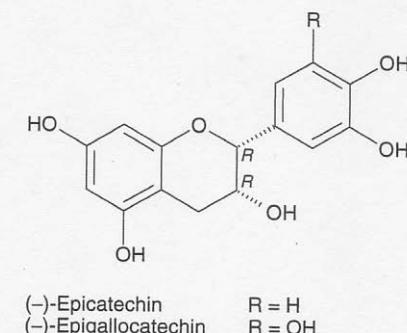
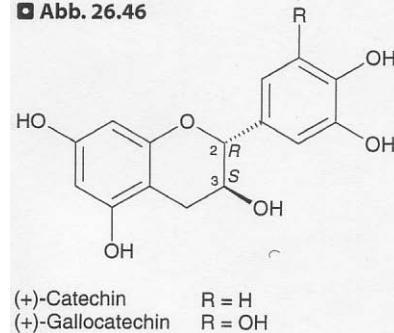
BIOSYNTHESE:

- Glucogallin wirkt als Galloyldonor und kann die Gallussäure auf ein zweites Glucogallin übertragen (Transacylierung) \rightarrow freier Zucker + Digalloylglucose \rightarrow ...
- C-C-Tannine (Hexahydroxydiphen- oder -triphenderivate): durch oxidative Kupplung zweier an Zucker gebundener Gallussäuren

KONDENSIERTE GERBSTOFFE (Proanthocyanidine)

Häufige Bausteine: Catechin, Epicatechin, Gallocatechin, Epigallocatechin, u.a.

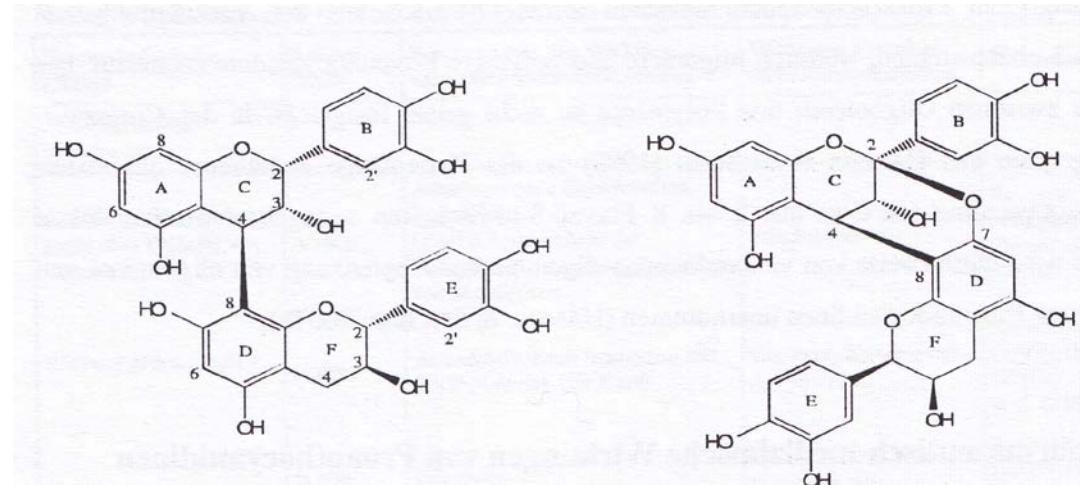
Abb. 26.46



Oligomere Proanthocyanidine:

B-Typ, 4→6 oder 4→8-Verknüpfung,
häufig vorkommend

A-Typ, 2→7 und 4→8-Verknüpfung,
seltener vorkommend



Procyanidin B1:
Epicatechin-(4 β →8)-catechin

Procyanidin A2:



Gewöhnlicher Frauenmantel *Alchemilla xanthochlora* Rothm.

Frauenmantelkraut

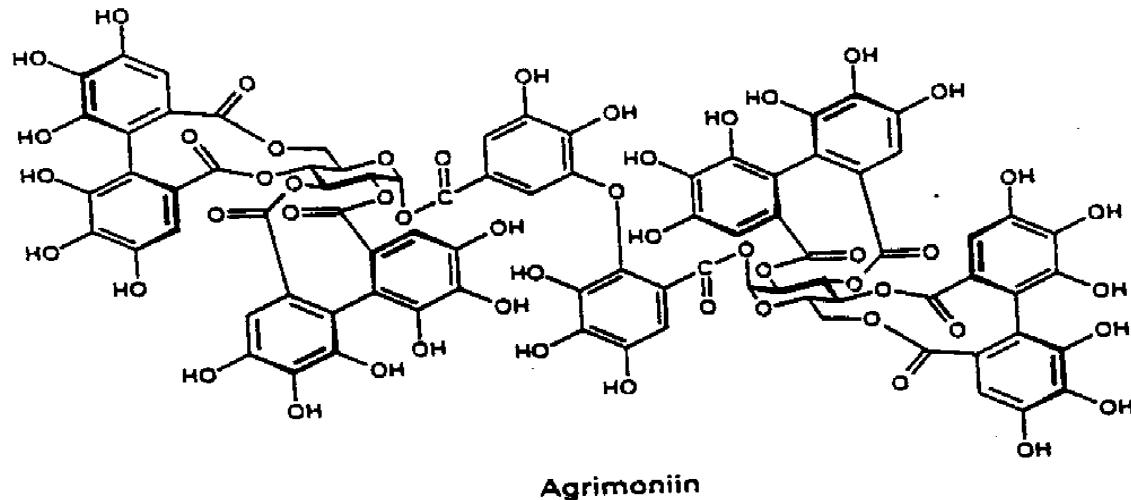
Alchemillae herba

Alchemilla xanthochlora

Rosaceae

- Gerbstoffe 5-8 %

Ellagitannine, Hauptkomponente Agrimoniin (dimeres Gallotannin)



HMPC (traditionelle Anwendung)

1. Bei leichten, unspezifischen Durchfallerkrankungen
2. Bei Mund und Rachenentzündungen
3. Bei leichten oberflächlichen Hautirritationen

Adstringierend

Mittlere Tagesdosis bei Durchfällen : 5 – 10 g Droge

- Gerbstoffe 5-10 % vorwiegend Catechingerbstoffe
- Anthocyane
- Flavonoide
- org. Säuren

Unspezifische, akute Durchfallerkrankungen.

Extrakte, angereichert mit Anthocyanidinen zur supportive Behandlung von Symptomen in Zusammenhang mit Varicosis (schmerzende, schwere Beine).

Lokale Therapie leichter Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.

Adstringierend, antidiarrhoisch, antioxidativ, vasoprotektiv

Sollten die Durchfälle länger als 3–4 Tage anhalten ist ein Arzt aufzusuchen

Tagesdosis 20–60 g Droge; zur lokalen Anwendung als 10 % Decocat

Tormentillwurzelstock

Tormentillae rhizoma

Potentilla erecta (syn. *P. tormentilla*)

Rosaceae

• Gerbstoffe mind. 15 %

Proanthocyanidine (ca. 70 % des Tanninanteils)

Catechin-Oligomere DP 2 bis 6, Verknüpfungstyp [4→8] und [4 →6]

Ellagtannine (ca. 30 % des Tanninanteils), Hauptbestandteil Agrimonin

Unspezifische, akute Durchfallerkrankungen.

Lokale Therapie leichter Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.

Adstringierend.

Bei empfindlichen Patienten Magenbeschwerden

Sollten die Durchfälle länger als 3–4 Tage anhalten ist ein Arzt aufzusuchen

Tagesdosis 4 – 6 g Droge

Teeblätter

Theae folium

Camellia sinensis L.

Theaceae

Fermentierter Schwarztee

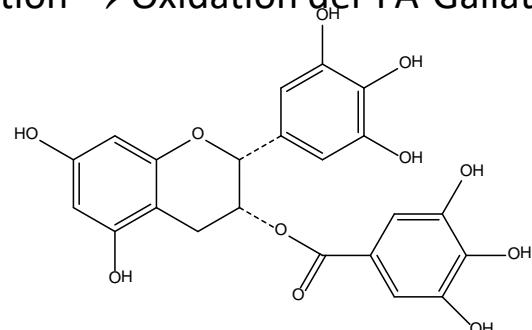
Unfermentierter Grüntee

Purinalkaloide (Coffein, Theophyllin, Theobromin)

Gerbstoffe 5-8 %

B-Typ Proanthocyanidine (monomerer Hauptbaustein: Epigallocatechin-3-O-gallat, überwiegend in Grüntee)

→ Fermentation → Oxidation der PA-Gallate → schwarze Färbung



Epigallocatechin-3-O-gallat

Ratanhiawurzel

Ratanhiae radix

Krameria triandra

Krameriaceae

Catechingerbstoffe 10-15 %

in der Wurzelrinde

oligomere B-Typ Proanthocyanidine DP 2-14

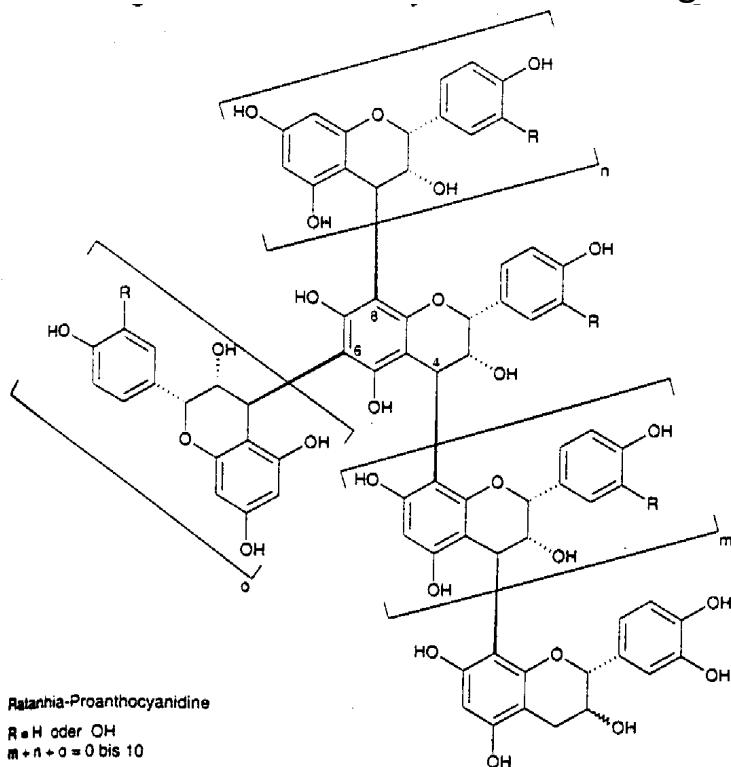


Abb. 7.71. Die Gerbstoffe der Ratanhiawurzel sind fast ausschließlich in der Wurzelrinde lokalisiert. Sie bestehen aus einem Gemisch oligomerer Proanthocyanidine aus 2-14 Flavanoleinheiten mit vorwiegend 2,3-cis-Konfiguration und [4,8]-Verknüpfung sowie einem Propelargonidin:Procyanidin-Verhältnis (R = H zu OH) von 65:35. Catechin steht nur am Kettenende. Die höheren Oligomeren enthalten auch [4,6]-Bindungen und sind wahrscheinlich verzweigt. Für die Adstringenz der Droge ist ein Polymerisationsgrad zwischen 5 und 10 erforderlich (Scholz u. Rimpler 1989). Mit zunehmender Lagerdauer der Droge verschiebt sich das Verhältnis zwischen adstringierend wirkenden Proanthocyanidinen und Phlobaphenen zunehmend zugunsten der Phlobaphene

Lokale Behandlung leichter Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut, bei Zahnfleischentzündungen, Ragaden, bei Durchfällen

Adstringierend

NW Sehr selten allergische Schleimhautreaktionen

Dosis: 1 g Droge auf 1 Glas Wasser als Decoct; 5-10 Tropfen Tinktur auf 1 Glas Wasser, unverdünnte Tinktur als Pinselung

Eichenrinde

Quercus cortex	<i>Quercus robur</i>	Fagaceae
	<i>Quercus petraea</i>	
Catechingerbstoffe	oligomere B-Typ Proanthocyanidine, [4→8] und [4 →6] mit den Bausteinen Catechin, Epicatechin, Gallocatechin	
hydrolysierbare Gerbstoffe	monomere Ellagtannine	

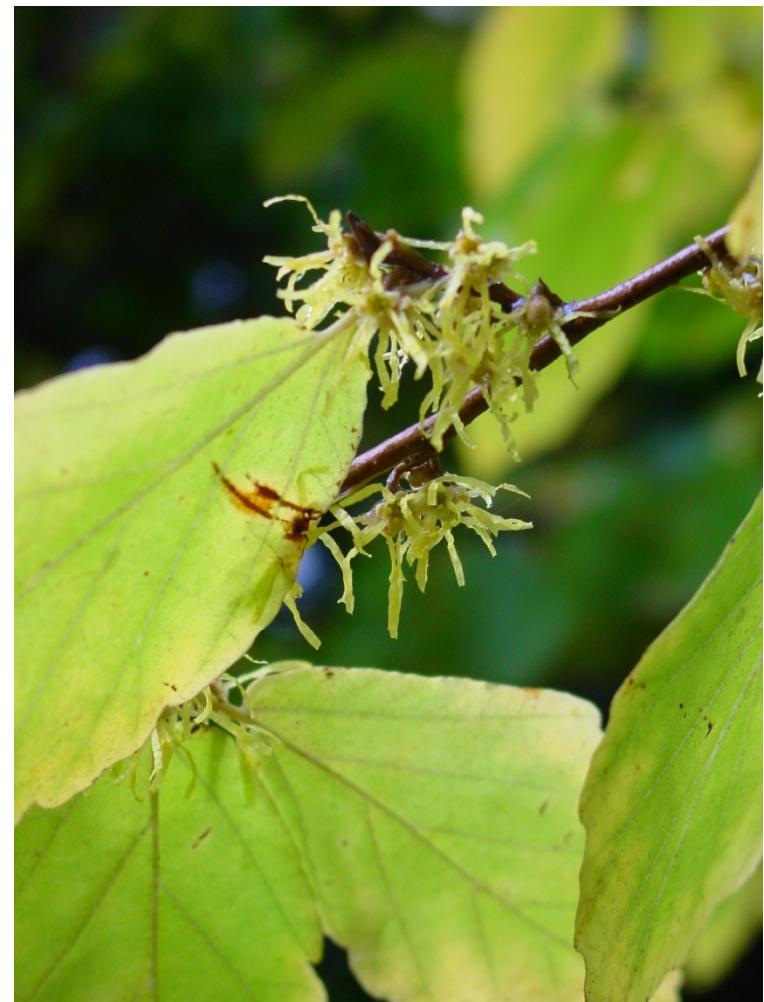
Gesamtgehalt der Gerbstoffe stark abhängig vom Alter des Pflanzenmaterials, Erntezeitpunkt etc.

ANWENDUNG

- äusserlich als Dekokt (10-20%) als Umschlag, Teilbäder, Spülungen bei entzündlichen Hauterkrankungen
- leichte Entzündungen im Anal-/Genitalbereich
- zum Gurgeln bei leichten Entzündungen im Mund-/Rachenbereich
- bei leichten Durchfällen

Hamamelis virginiana

Zaubernuss
Hamamelidaceae



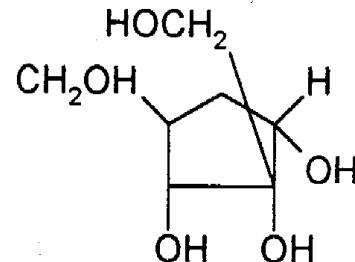
Hamamelisblätter
Hamamelisrinde

Hamamelis virginiana

Hamamelidaceae

Hydrolysierbare Gerbstoffe: „Hammamelitannine“, Gallussäureester der Hamamelose

Zuckergrundstruktur: 2-Hydroxymethyl-ribose



galloylierte Verbindungen an O-2,5 oder trigalloylierte Verbindungen
an O-1,2,5; Gallussäure teilweise auch wiederum an O-1' acyliert

Proanthocyanidine: B-Typ [4→8], Bausteine Catechin, Epicatechin, Oligomere DP6-10,
partiell galloyliert
gemischte galloylierte Procyandine sehr selten!

Hamamelidis folium: weniger Gerbstoffe als die Rinde

Rindendroge

HMPC (traditionelle Anwendung)

Äußerliche Anwendung bei geringfügigen Entzündungen der Haut und trockener Haut;

- zur symptomatischen Behandlung von Juckreiz und Brennen bei Hämmorhoiden;
- Zur Behandlung von geringfügigen Entzündungen der Mundschleimhaut in Form von Mundspülungen und Gurgellösungen

Destillat aus der Blattdroge (enthält keine Gerbstoffe, aber flüchtige Bestandteile, wie z.B. ätherisches Öl, Alkohole, Carbonylverbindungen

HMPC (traditionelle Anwendung)

- Äußerliche Anwendung bei geringfügigen Entzündungen der Haut und trockener Haut;