

# 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

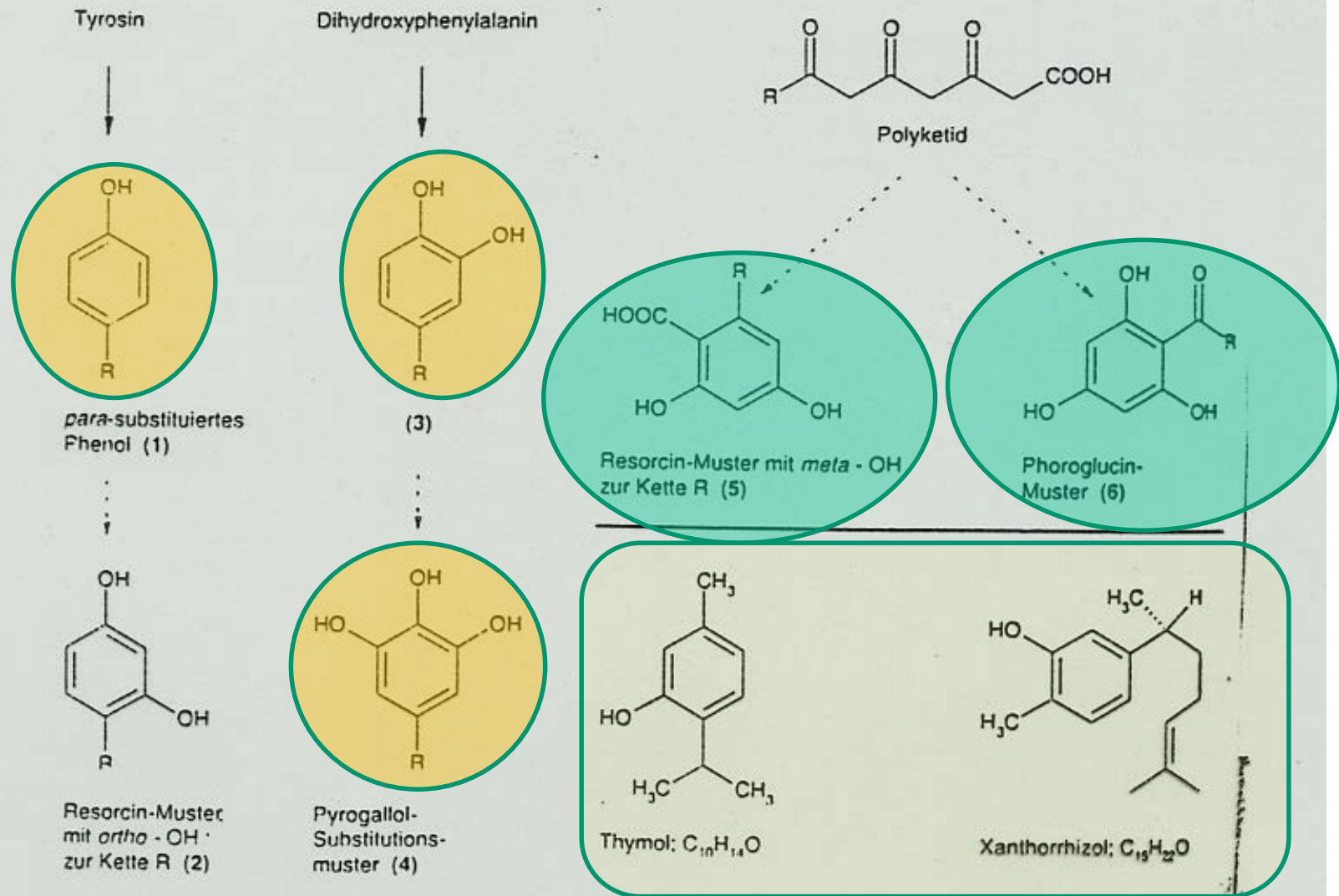
### ANALYTIK (allgemein)

- Gruppenreagenz: Pb-Acetat → unlösliche Niederschläge (Trennung Phenolen von Nicht-Phenolen)
- DC auf fluoreszenzbeschichteten Platten: Fluoreszenzlöschung bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$
- DC-Sprühreagenzien für Phenole:
  - Molybdätophosphorsäure → 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 C<sub>2</sub>-Körpern → Polyketoverbindung → Zyklisierung → Elimination von OH → Aromat
- **Acetat-Mevalonat-Weg**      → Isoprenoide → Elimination von OH-Gruppen als H<sub>2</sub>O → aromatische Systeme (z. B. Thymol, Xanthorrhizol)
- **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-Substitutionsmuster (5 und 6) entstehen aus Polyketidvorstufen (Polyketidweg). Aus Isopren sich aufbauende Phenole wie Thymol und Xanthorrhizol kommen nur selten vor

## Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Erythrose-4-phosphat

Phosphoenolpyruvat

3-Desoxy-D-arabino-heptulosonat-7-phosphat (DAHP)

Sekundär-Stoffwechsel

Dehydrochinat

Chinasäure

Shikimat-Weg

Shikimat

Gallussäure

Naphthochinone ← Chorismat

Prephenat

Anthranilsäure

Phenylalanin

Tyrosin

Tryptophan

Alkaloide

Benzo-  
chinone

Zimtsäure

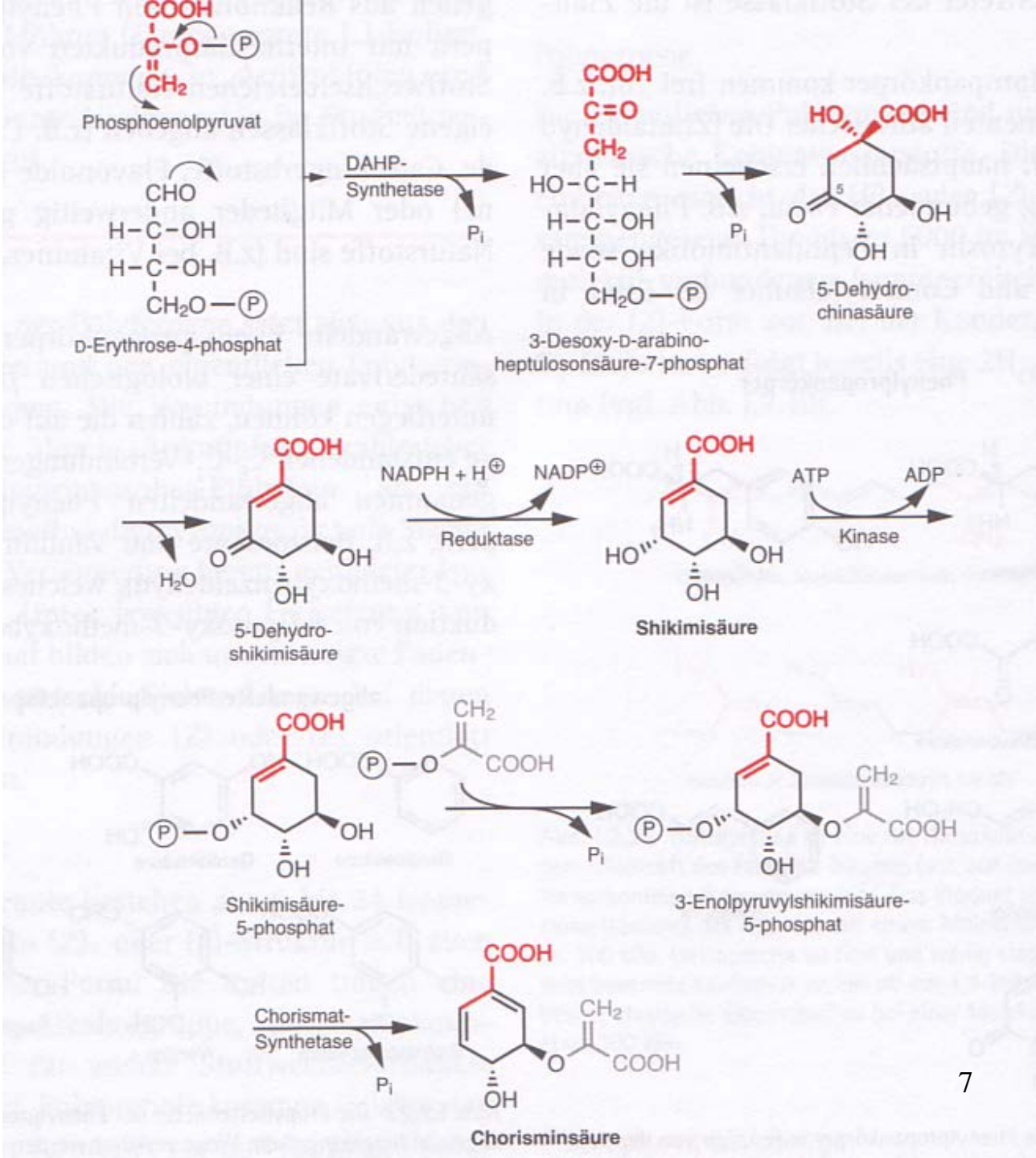
Lignin

Lignane

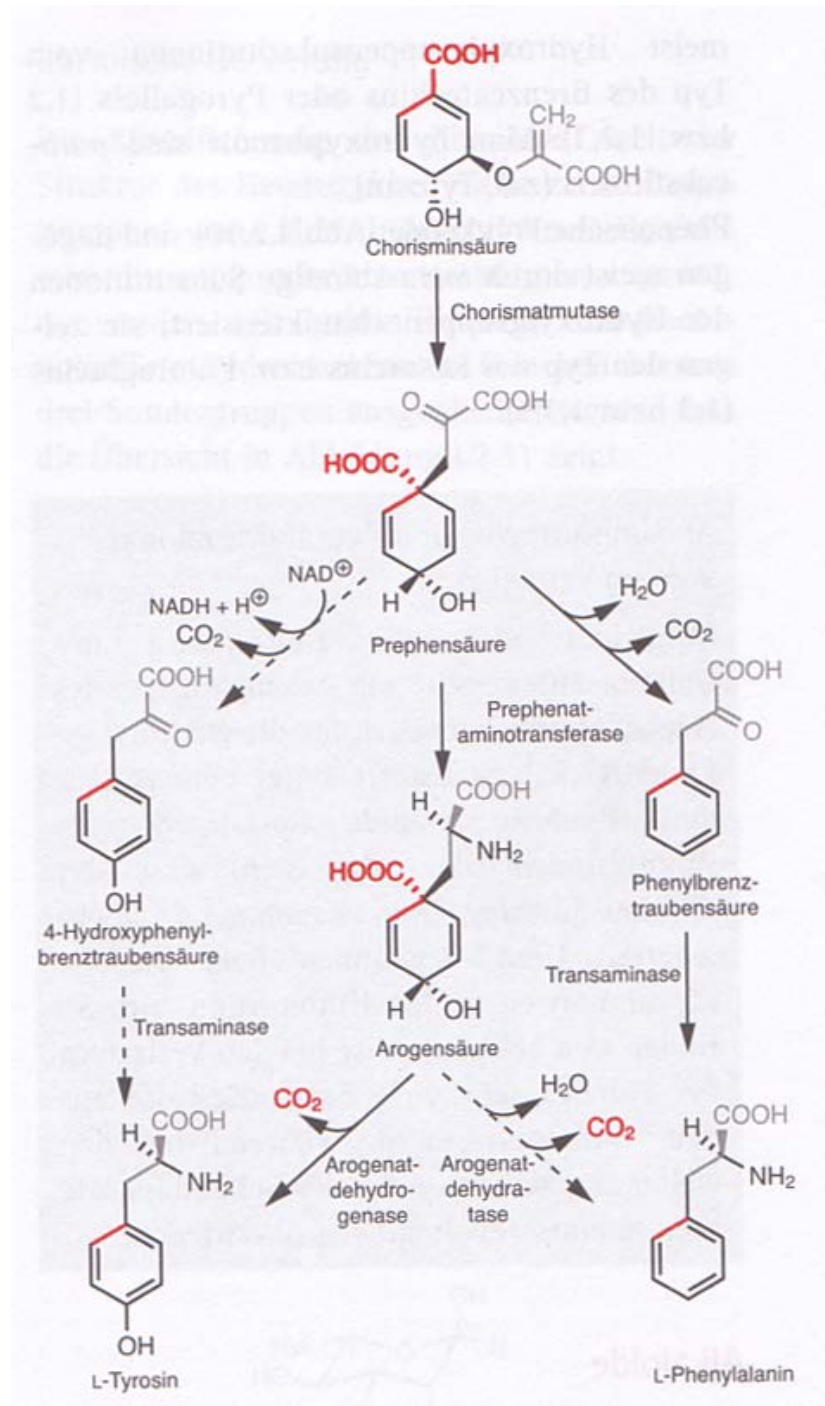
Benzoessäure

Phenylpropene

Biogenese  
Chorisminsäure

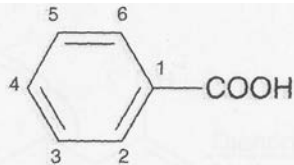


# Aromatisierung von Chorisminsäure zu Phenylalanin / Tyrosin



## Hydroxy-Benzoesäuren

- Salicylsäure
- p-Hydroxybenzoesäure
- Gallussäure
- Syringasäure
- 2-Hydroxybenzoesäure
- 4-Hydroxybenzoesäure
- 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (→ Gallotannine)
- 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzoesäure



Substituenten	
2-OH	Salicylsäure
4-OH	<i>p</i> -Hydroxybenzoesäure
2,5-Di-OH	Gentisinsäure
3,4-Di-OH	Protocatechusäure
3,4,5-Tri-OH	Gallussäure
3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH	Vanillinsäure
3-OH, 4-OCH <sub>3</sub>	Isovanillinsäure
3,5-Di-OCH <sub>3</sub> , 4-OH	Syringasäure



# Drogen mit Hydroxybenzoesäurederivaten

## Weidenrinde

## Salicis cortex

Ph.Eur.

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

Salicaceae

Rinde oder Stücke junger Zweige

## 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-Benzoesäure, Kaffeesäure), Gerbstoffe

Abb. 26.7

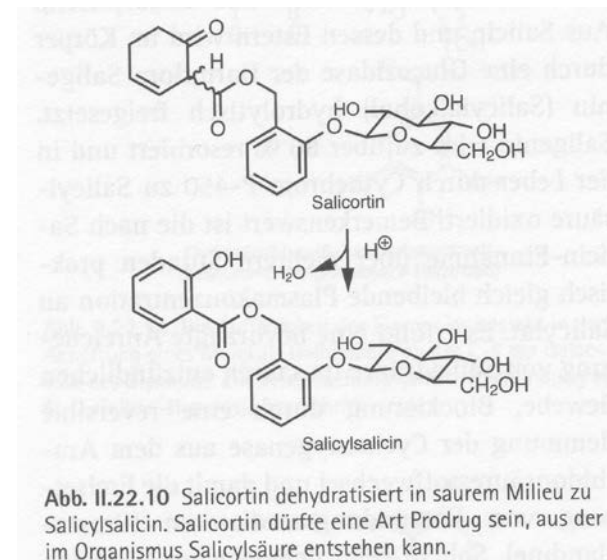
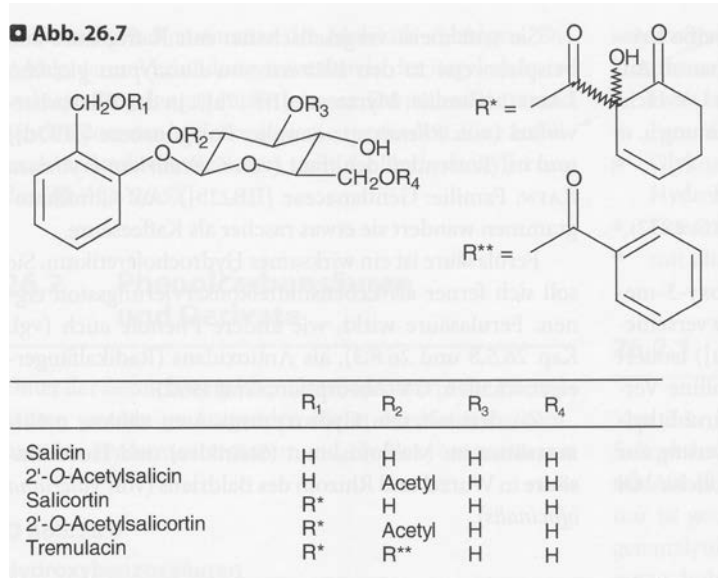


Abb. II.22.10 Salicortin dehydratisiert in saurem Milieu zu Salicylsalicin. Salicortin dürfte eine Art Prodrug sein, aus der im Organismus Salicylsäure entstehen kann.

## 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

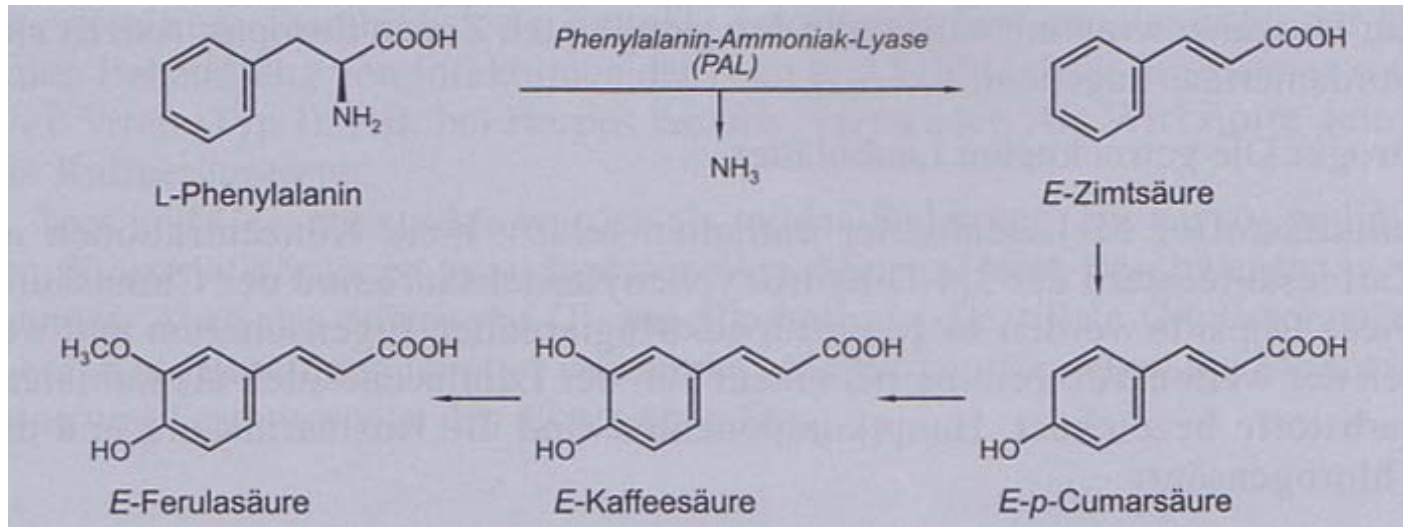
antipyretisch, antiphlogistisch, analgetisch.

KI, NW, WW wie für Salicylate

## freie Hydroxyzimtsäuren

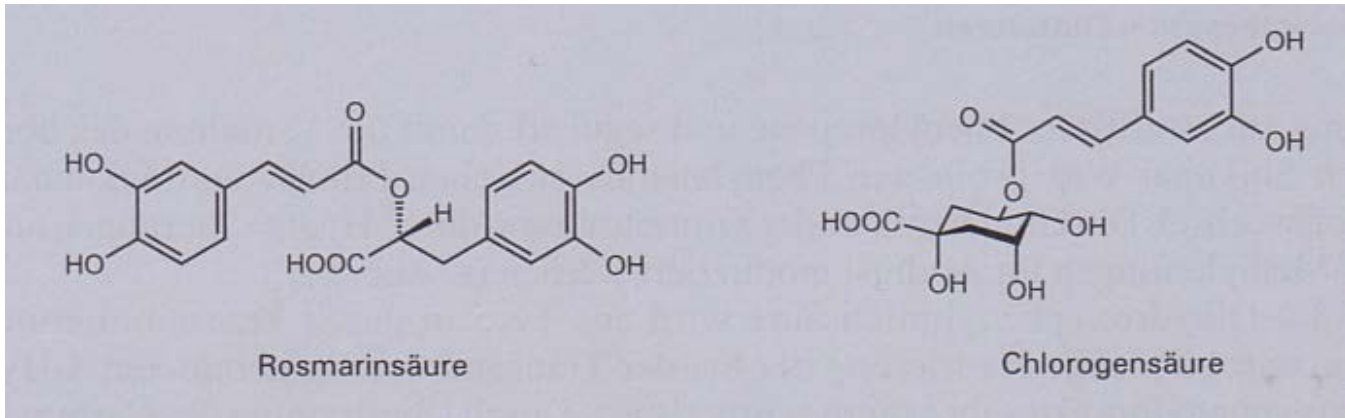
### Zimtsäure

- 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 Lamiaceaengerbstoff, leicht adstringierend

- Hemmstoff der unspez. Komplementaktivierung (alternative pathway)
- Hemmstoff der Lipxygenase
- Hemmstoff der Leukotriensynthese



antiphlogistisch, antibakteriell

### Chlorogensäure = 5-O-Caffeoylchinasäure

Kaffeesäure + Chinasäure

Kaffee, Arnika, Artischocke, Birkenblätter,

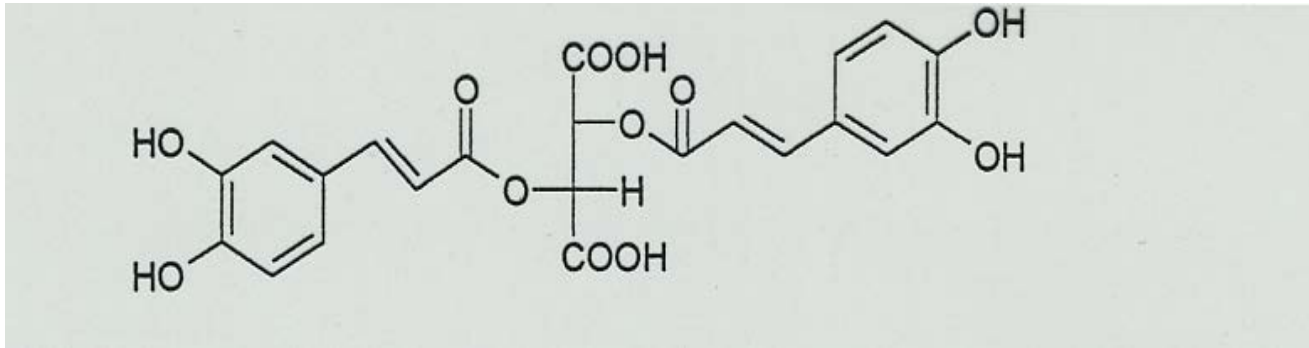
Holunderblüten, Huflattich, Weissdorn

leicht adstringierend

keine therapeutische Bedeutung



## Cichoriensäure



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

z. B. in *Echinaceae purpurea*, *Cichoryum intybus*

*in-vitro* Wirkungen:

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





Echte Artischocke  
*Cynara scolymus* L.



# Drogen mit Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten

**Artischockenblätter**

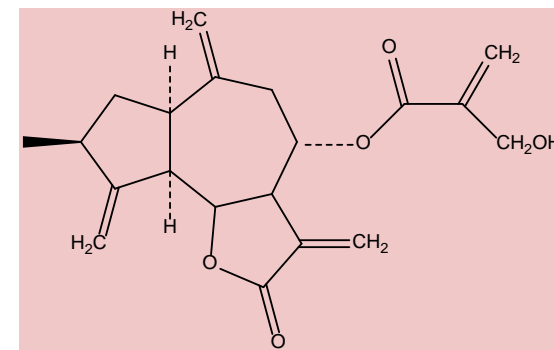
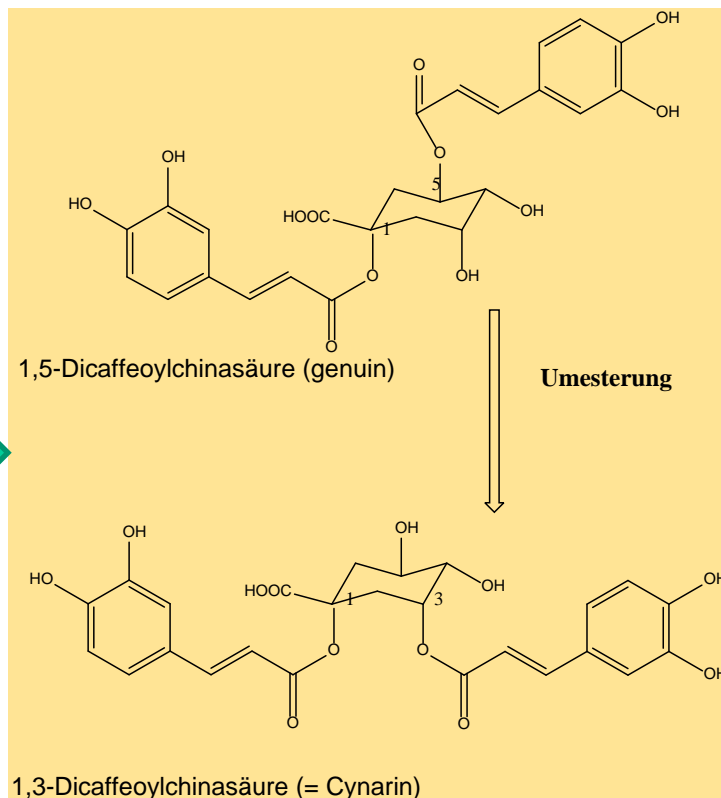
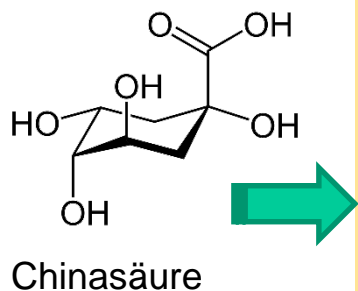
***Cynara scolymus* L.**

**Asteraceae**

Caffeoylchinasäuren (2-5 %)

**1,5-Dicaffeoylchinasäure** (genuin) → Extraktion, Lagerung → **1,3-Dicaffeoylchinasäure** (= **Cynarin**)

durch Umesterung



**Cynaropicrin**  
(ein 2-OH-Methylacrylsäureester)

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

## WIRKSTOFFE

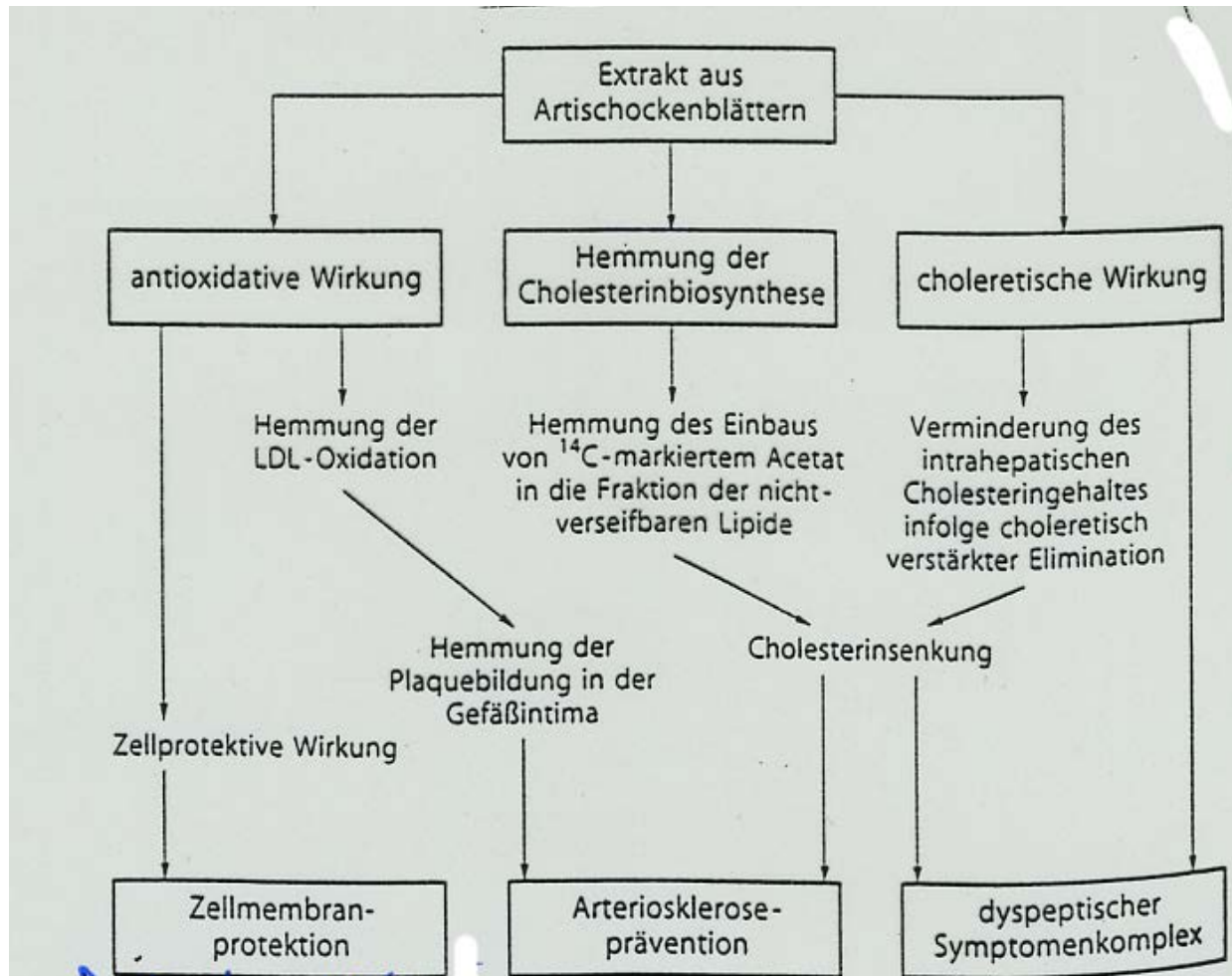
- ursprünglich Cynarin, bestätigte sich aber nicht
- wahrscheinlich synergistische Effekte der Caffeoylchinasäuren
- Luteolin: Hemmung der Cholesterolbiosynthese
- Sesquiterpenlactone: appetitanregend (Bitterwirkung)

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



# Drogen mit Zimtsäuren und Zimtsäurederivaten

## Orthosiphonblätter

*Orthosiphon stamineus*

### Inhaltstoffe:

Rosmarinsäure

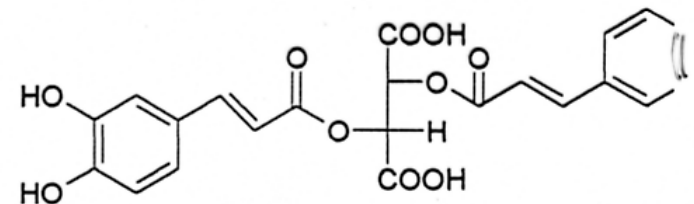
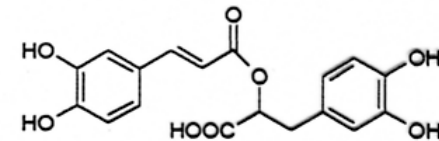
2,3-Dicaffeoylweinsäure (syn. Cichoriensäure)

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



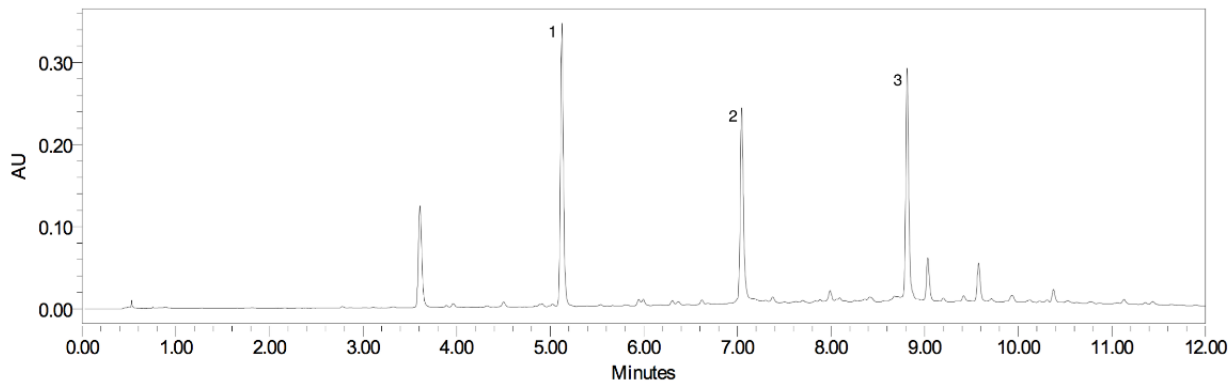
Extraktion mit Wasser  
8 h, 85°C

Entfernung des Lösungsmittels (Gefriertrocknung)

Trockenextrakt OWE  
Droge-Extrakt-Verhältnis 5:1



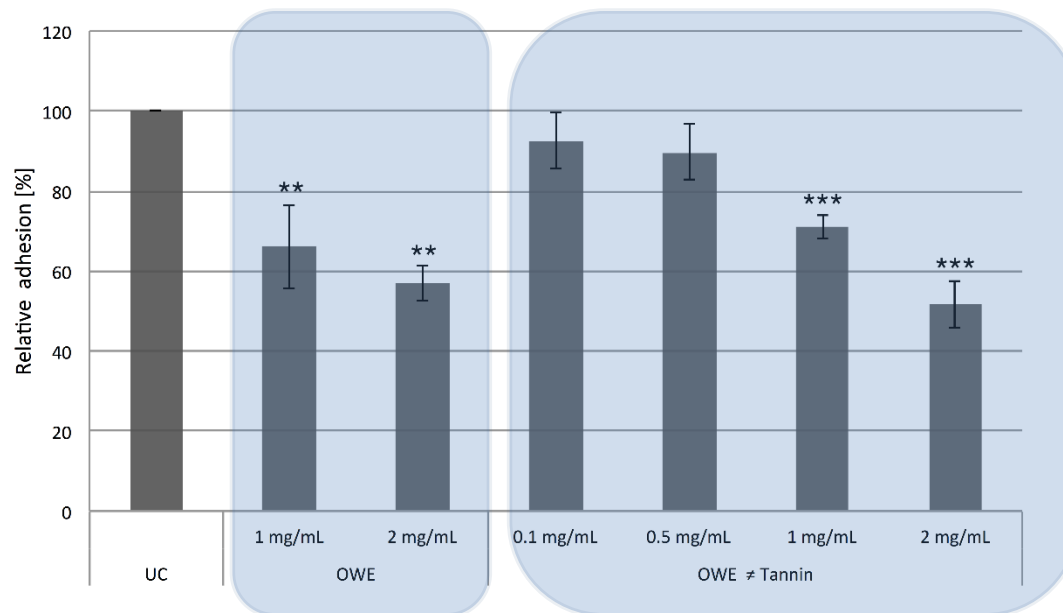
Analytische Standardisierung OWE  
(HPLC, 330 nm; HPLC-MS/MS)



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



Transurethral inoculation



Tissue removal



Homogenization



Cultivation of serial dilution

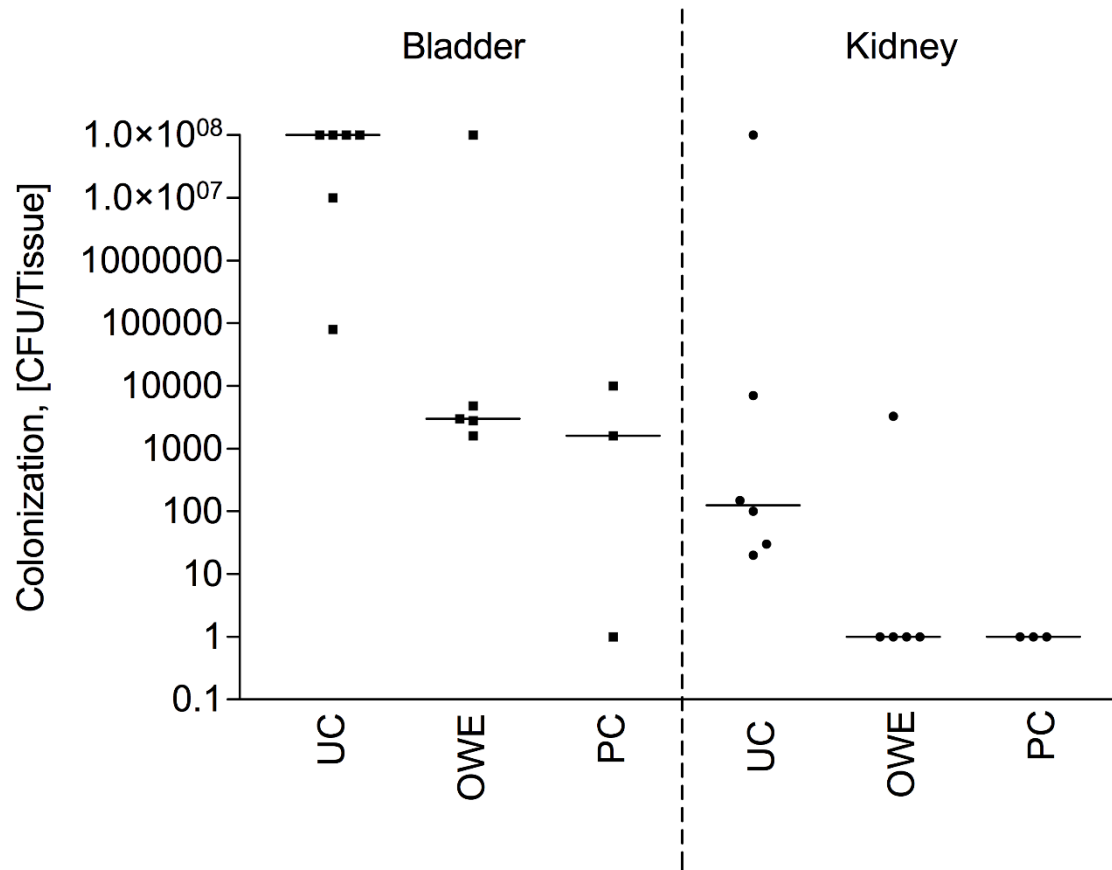


CFU/mL determination



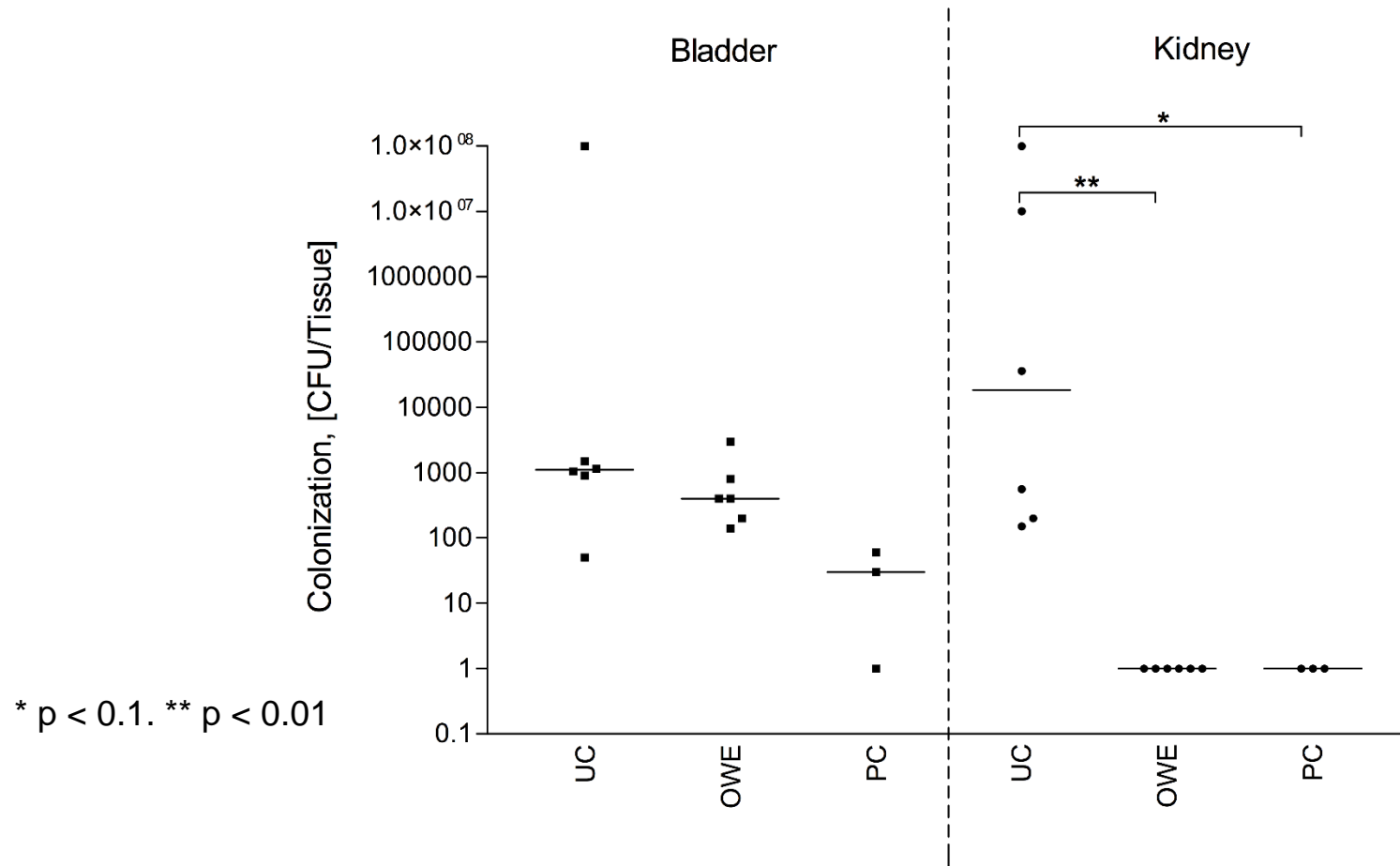
Einfluß einer 3 Tage Nachbehandlung  
von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und  
Nierengewebe nach transurethraler Infektion an Tag 0 mit  $2 \times 10^8$  UPEC (Stamm  
CFT073)

Positivkontrolle PC: Norfloxacin



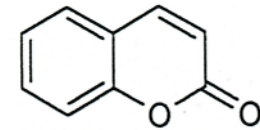
Einfluß einer 5 Tage Nachbehandlung  
von Balb/c Mäusen mit OWE (750 mg/kg) auf die Bakterienlast in Blasen- und  
Nierengewebe nach transurethraler Infektion an Tag 0 mit  $2 \times 10^8$  Bakterien UPEC  
Stamm CFT073.

Positivkontrolle: Norfloxacin

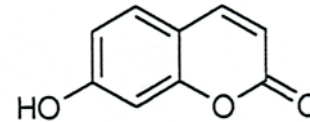


## Cumarine (1,2-Benzopyrone)

Lacton einer o-Hydroxycarbonsäure:



Cumarin (2H-Benzo-pyran-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:

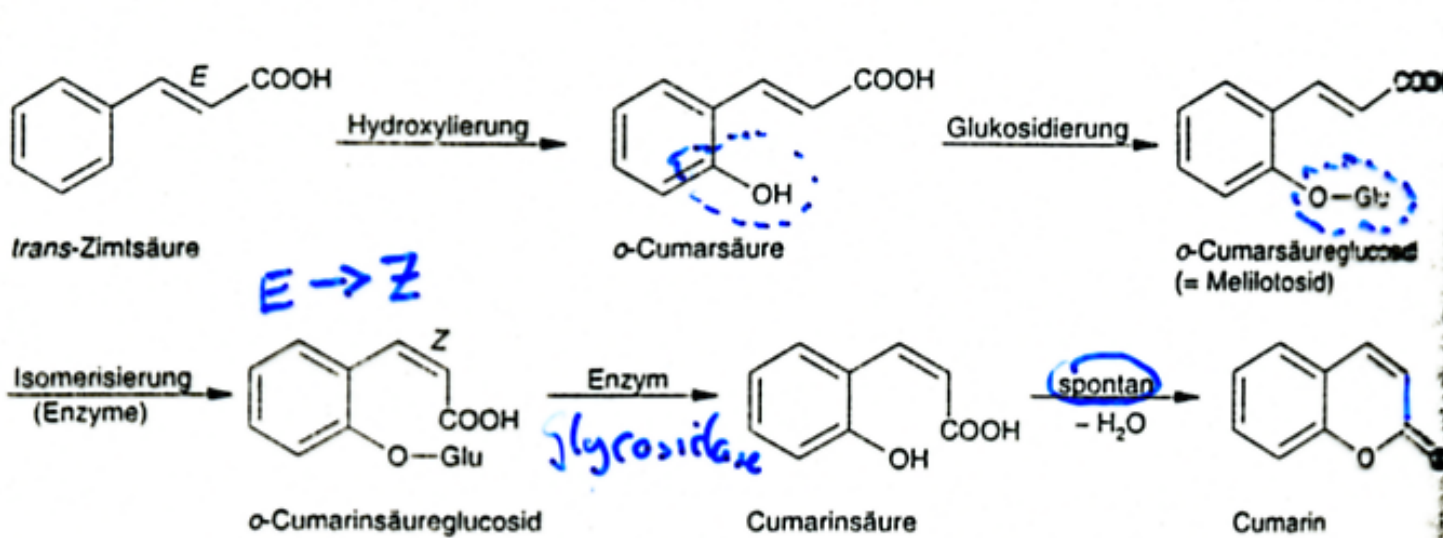
Alkali: Ringöffnung → Ansäuern → erneuter Ringschluss

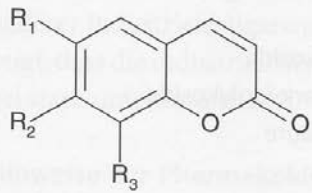
### ANALYTIK:

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

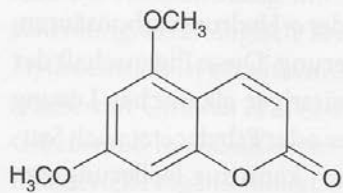


# BIOSYNTHESE

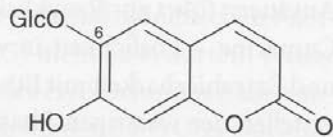




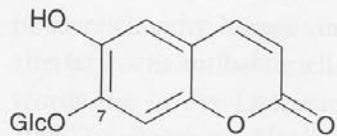
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
H	OH	H	Umbelliferon
H	OCH <sub>3</sub>	H	Herniarin
OH	OH	H	Aesculetin
H	OH	OH	Daphnetin
OCH <sub>3</sub>	OH	H	Scopoletin
OCH <sub>3</sub>	OH	OH	Fraxetin



Limettin (= Citropten)

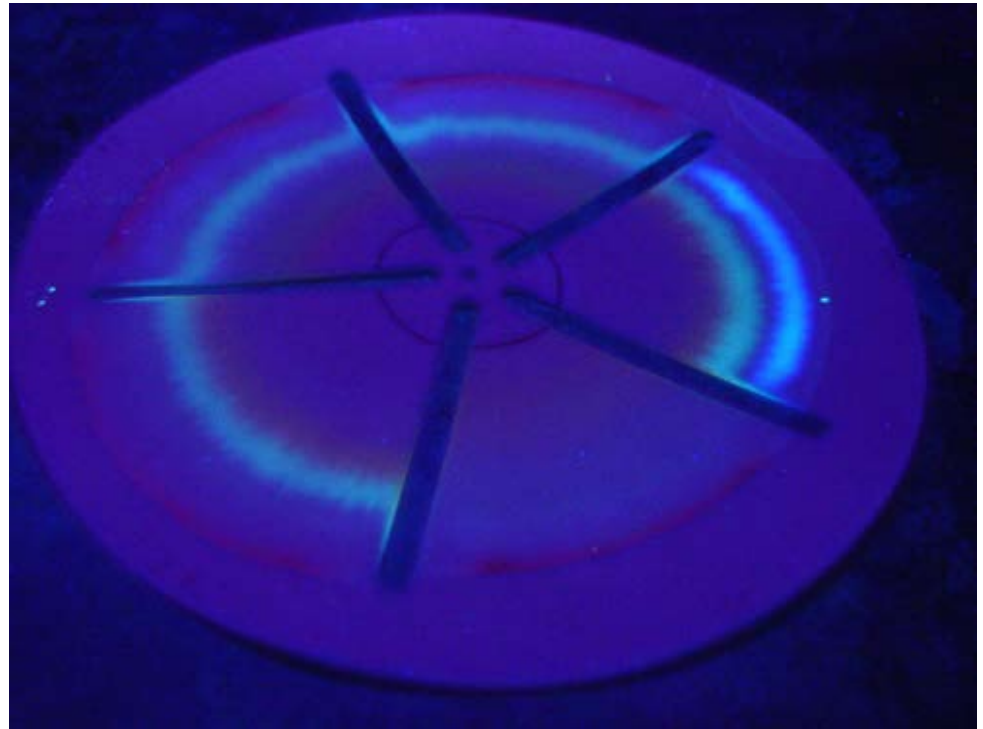


Aesculin (6-Glucosid):  
zeigt intensive Fluoreszenz



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

Beispiele für in Drogen vorkommende Hydroxycumarin-glykone und -glykoside. Viele Cumarine zeigen intensive Fluoreszenz, die v. a. im alkalischen Milieu ausgeprägt ist. Allerdings können sich selbst stellungsisomere Cumarine 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, Steinkleekeut, Waldmeister etc.
- wegen Verdachts der Karzinogenität weitgehend eliminiert

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

Toxische Metabolite: 3-Hydroxy-Cumarin, o-Hydroxy-phenylelessigsäure → 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

**Steinklee**kraut

Melioti herba

*Melilotus officinalis, M. altissimus*

Fabaceae

Cumarin 0,4 - 0,9 %

auch 3,4-Dihydroxycumarin u. a.

Gehalte Cumarin in der Droge abhängig von der Trocknung: bei 60° C → überwiegend Cumarsäureglycoside, fermentative Trocknung → verstärkt freie Cumarine

## WIRKUNGEN

Antiödematös, antiphlogistisch, zirkulationsfördernd

## ANWENDUNG

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

## NEBENWIRKUNG

Kopfschmerz (Cumarin)

## HMPC Monographie :Traditional use

### Oral use:

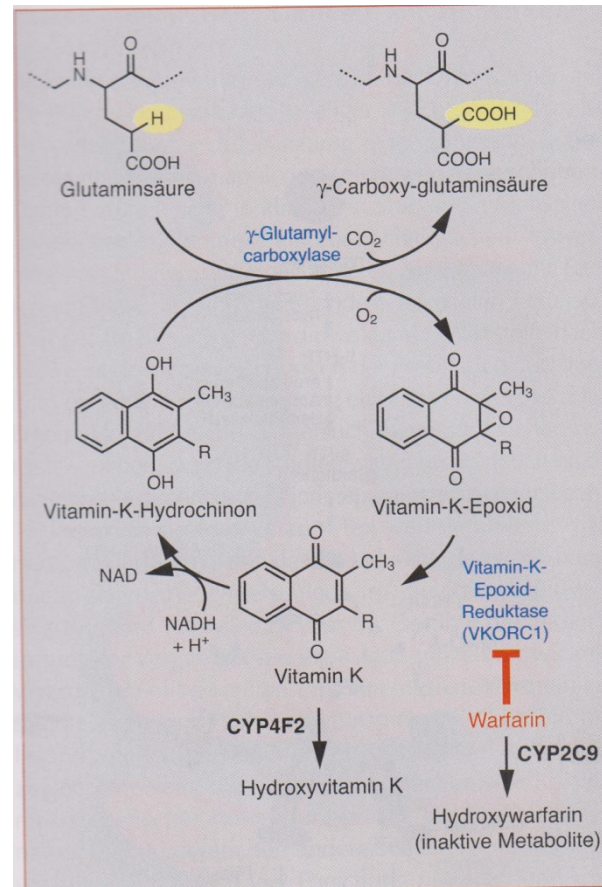
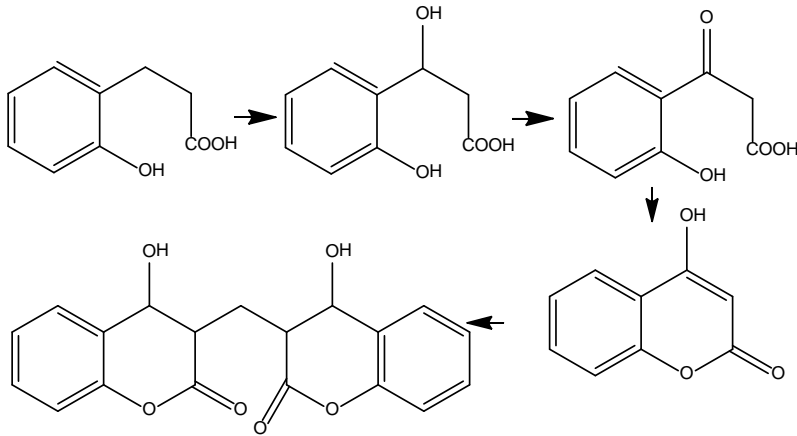
Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

### Cutaneous use:

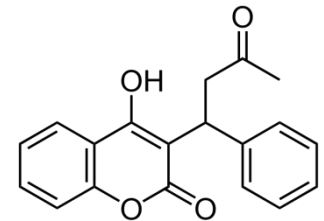
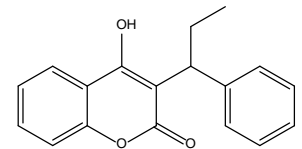
Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

# Vitamin K-Antagonisten

## Bildung von Dicumarol aus Meliotsäure



## Phenprocumon



## Warfarin



## Venenerkrankungen

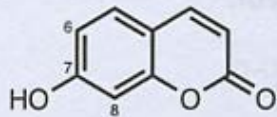
- Akute Entzündung oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis)
- Tiefe Venenthrombose (Phlebothrombose)
- Varikose (Krampfadern)
- Chronisch venöse Insuffizienz
  - Schweregefühl und Schmerzen in den Beinen
  - Venöse Abflussstörung mit Erhöhung des Venendruckes durch:
    - Obstruktion oder Klappeninsuffizienz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



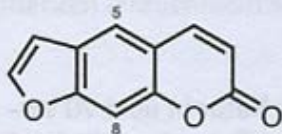
Umbelliferon  
(7-Hydroxycoumarin)

Herniarin:	7-Methoxycoumarin
Aesculetin:	6,7-Dihydroxycoumarin
Aesculin:	6-O-(β-D-Glucosyl)aesculetin
Scopoletin:	7-Hydroxy-6-methoxycoumarin
Scopolin:	7-O-(β-D-Glucosyl)scopoletin
Fraxetin:	7,8-Dihydroxy-6-methoxycoumarin
Fraxin:	8-O-(β-D-Glucosyl)fraxetin
Osthenol:	8-(3-Methyl-2-butenyl)umbelliferon

## Furanocoumarine

II.20.4

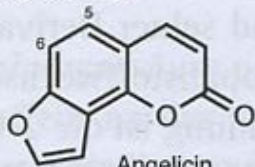
linearer Typ



Psoralen

Bergapten:	5-Methoxypsoralen
Xanthotoxol:	8-Hydroxypsoralen
Methoxsalen (Ammoidin, Xanthotoxin):	8-Methoxypsoralen, 8-MOP
Imperatorin:	8-(3-Methyl-2-butenyloxy)-psoralen
Heraclenol:	8-(2,3-Dihydroxy-3-methyl-butoxy)psoralen

angulärer Typ

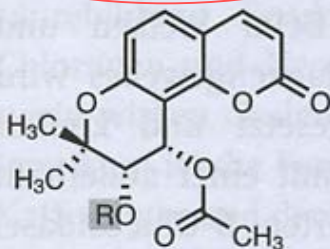


Angelicin

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

## Dihydropyranocumarin-Derivate

II.20.5



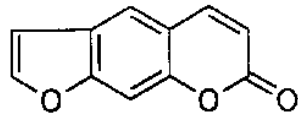
(R)

R = CO-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> :	Visnadin
R = CO-CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> :	Samidin
R = CO-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> :	Dihydrosamidin

## Furano- / Pyranocoumarine

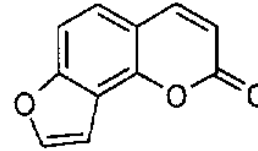
Biosynthetisch aus Umbelliferon plus  
Dimethylallyl-PP

## Furano- / Pyranocumarine



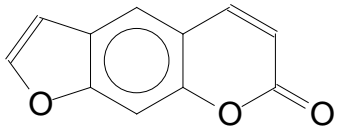
**Psoralen-Typ**

linear

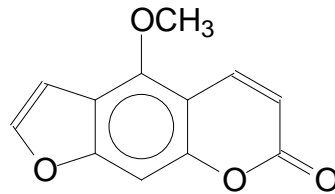


**Angelicin-Typ**

angulär

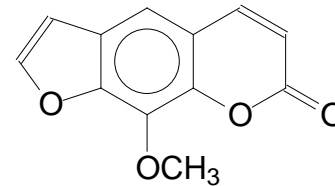


Psoralen



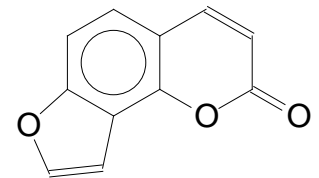
5-Methoxy-Psoralen

Bergapten



8-Methoxy-Psoralen

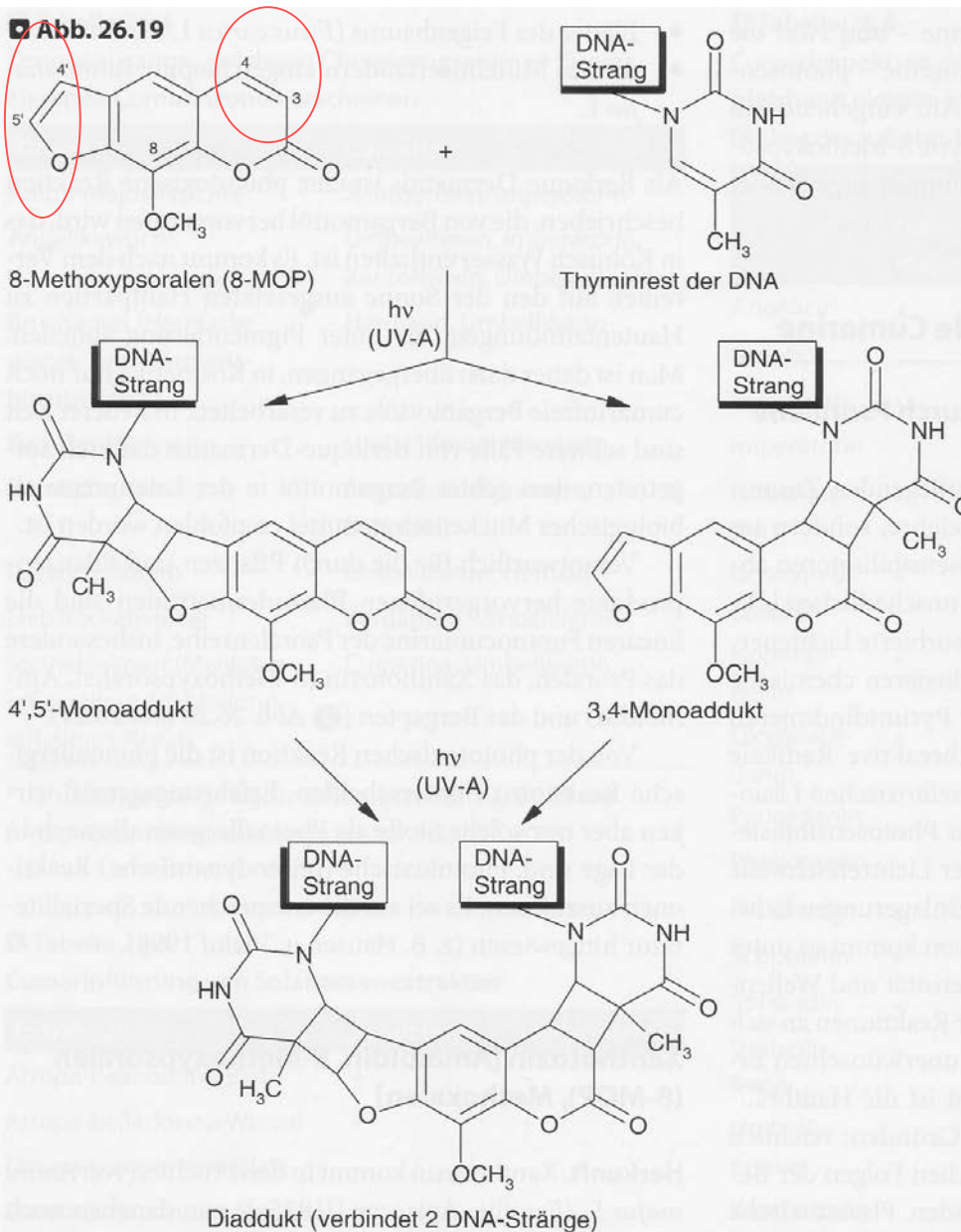
Xanthotoxin



Angelicin

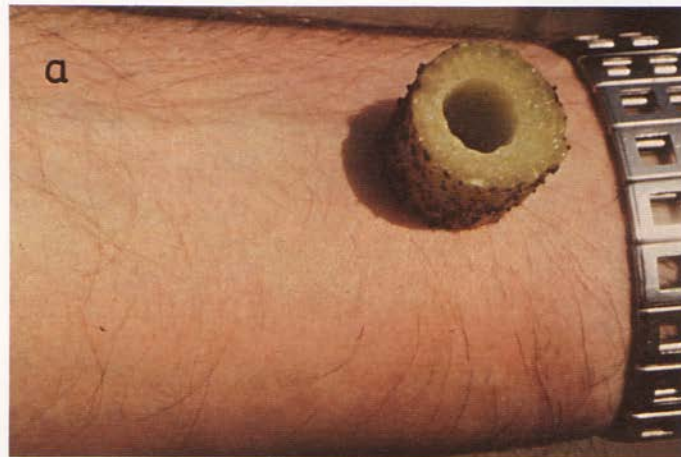
**Photodermatiden:** toxifizierender Mechanismus: nichtkovalente Einlagerung in die DNA-Helix → UV 320-360 nm → Cycloaddition an DNA-Basen (vorw. Thymidin), entweder über den Pyranring oder den Furanring → Quervernetzung der DNA-Stränge

Abb. 26.19



Initial werden die Furanocumarine an die Pyrimidenbasen der DNA angelagert (Interkalation). Bei der Bestrahlung mit UV-A werden Thyminreste 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<sub>50</sub> 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 archangelika*), Liebstöckel (*Levisticum officinale*), Feigenbaum (*Ficus carica*, auch *F. benjamini*), Citrusarten (Bergamotte, Limetten, etc.)



Bärenklau:

*Heracleum spondylium*

Riesen-Bärenklau:

*Heracleum mantegazzianum*

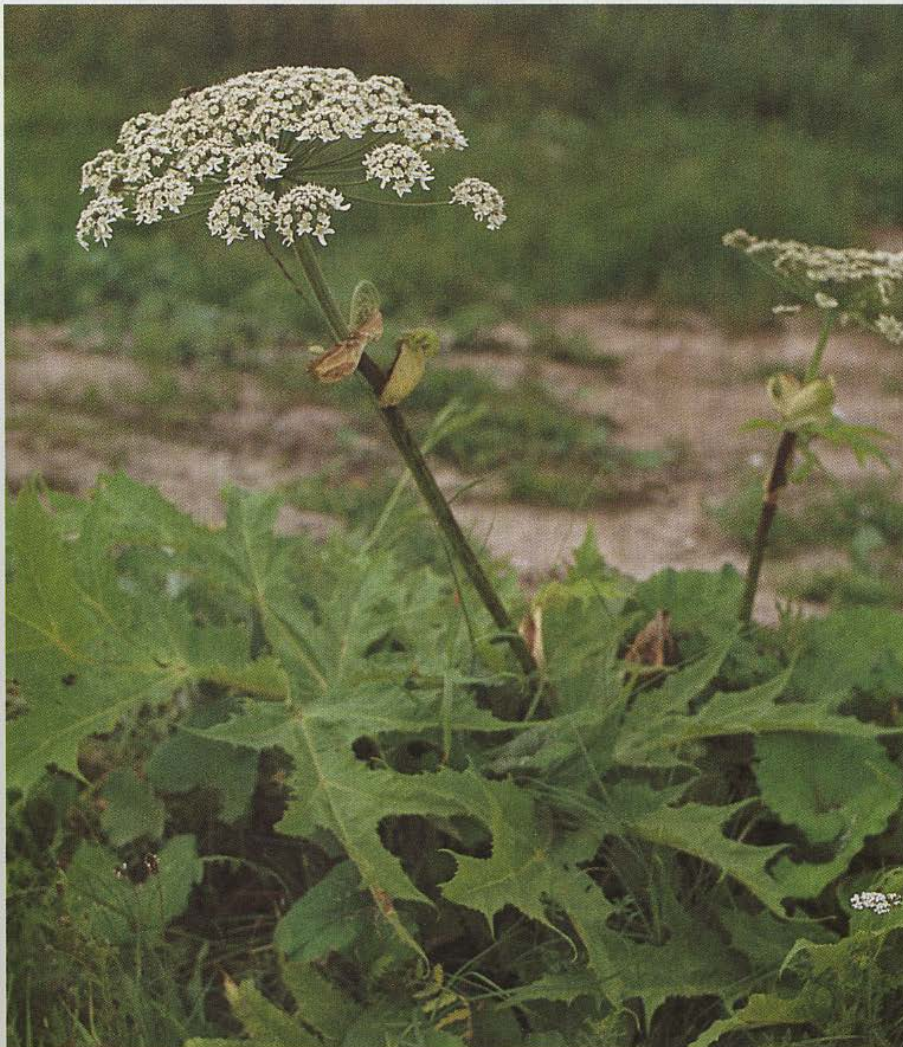


Abb. 11: Bärenklau

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 zahlreiche; 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.





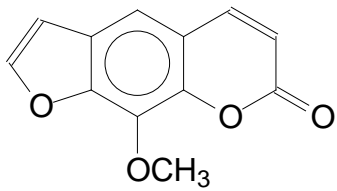
Riesen - Bärenklau

*Heracleum mantegazzianum*

Sommier et Levier







## 8-Methoxypsoralen, PUVA-Therapie

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



*Arctostaphylos uva ursi*



# Bärentraubenblätter

**Uvae ursi folium**

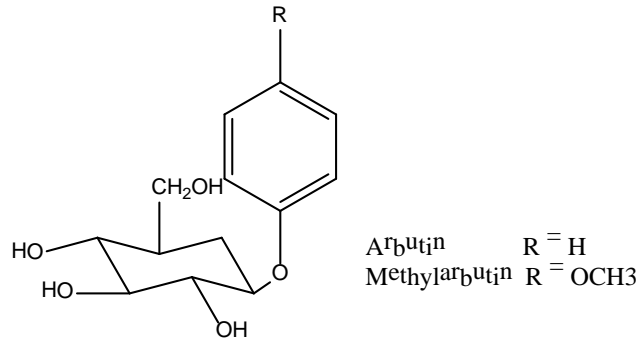
**Arctostaphylos uva-ursi**

**Ericaceae**

Phenolglycoside (Arbutin, Methylarbutin)

sehr wenig freies Hydrochinon

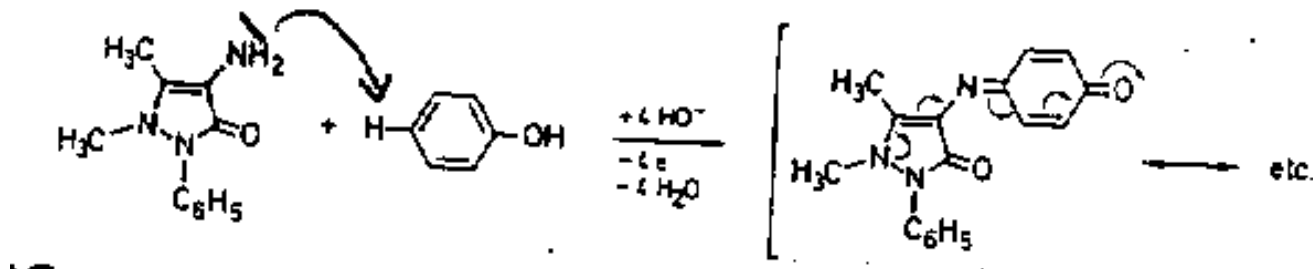
6 - 15 %



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 Harndesinfizienz 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

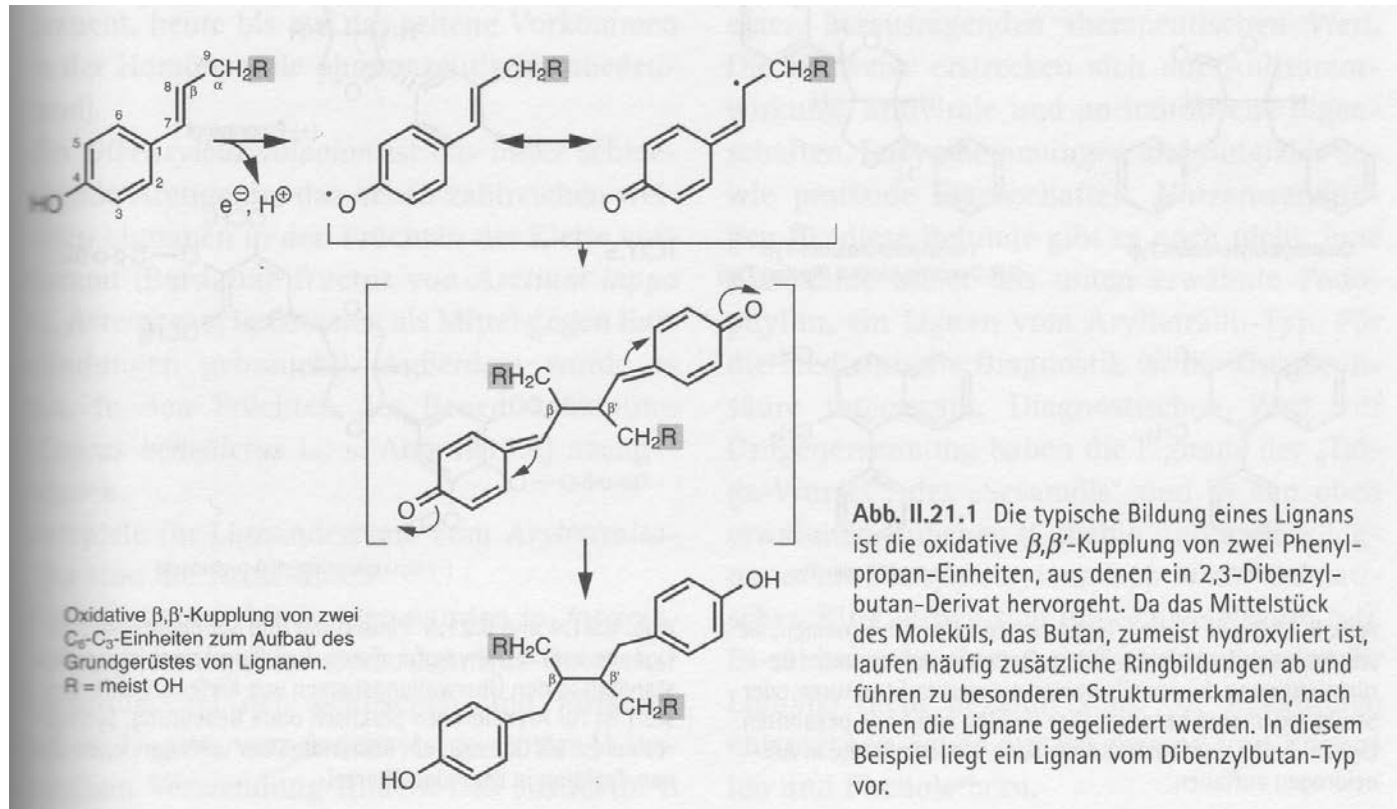
## Dosis

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  $\beta'$ - $\beta$ -C
- hohe Strukturvariabilität (viele verschiedene Lignanklassen)



## Beispiele für Lignan-haltige Drogen

Brennesselwurzel

Neo-Olivil

Baldrianwurzel

Olivilderivat, Agonist am Adenosinrezeptor

Leinsamen

Podophyllin

cytostatisch

Guajakharz

Kubebenpfeffer

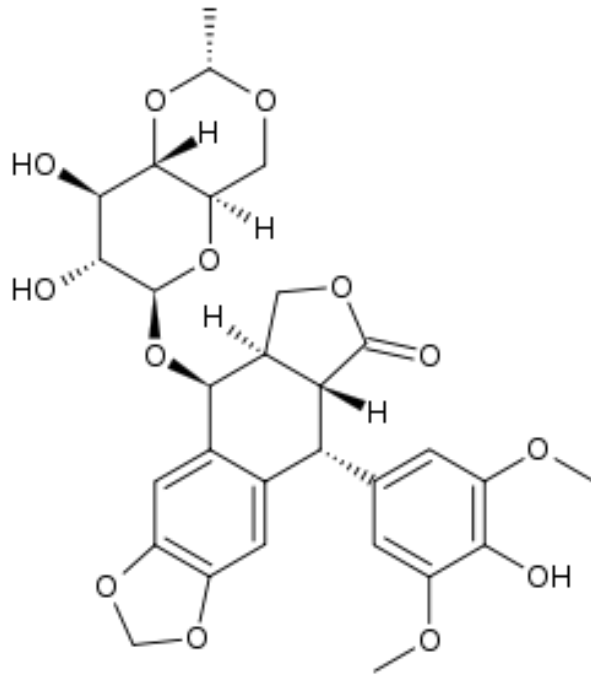
*Eleutherococcus senticosus*

Taigawurzel, adaptogen

*Schisandra chinensis*

adaptogen

## Etoposid (Glycosid Podophyllotoxin)

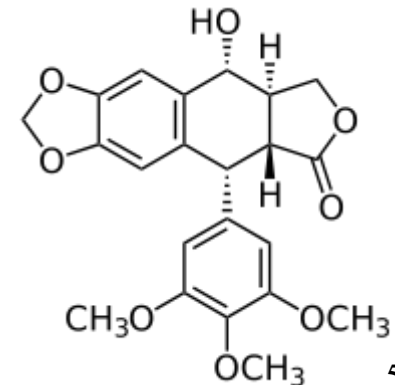


Podophyllotoxin (ein Lignan)

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

Mitosehemmstoff

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



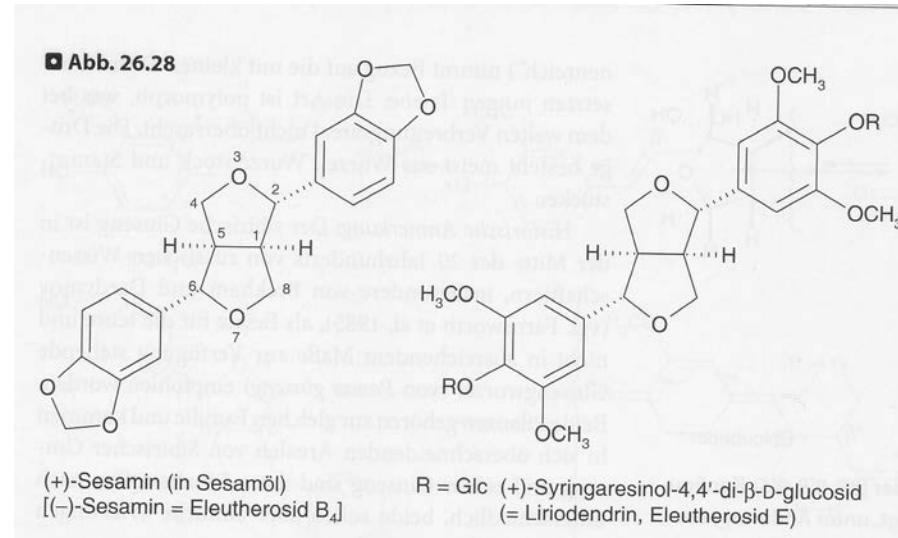


*Eleutherococcus senticosus*

Araliaceae

INHALTSSTOFFE "Eleutheroside", Gemisch aus:

Lignane



Phenylpropane: Coniferylaldehyd, Chlorogensäure u.a.

Cumarine

Triterpen-Saponine (Protoprimulagenin A als Aglycon)

Polysaccharide

## Wirkung

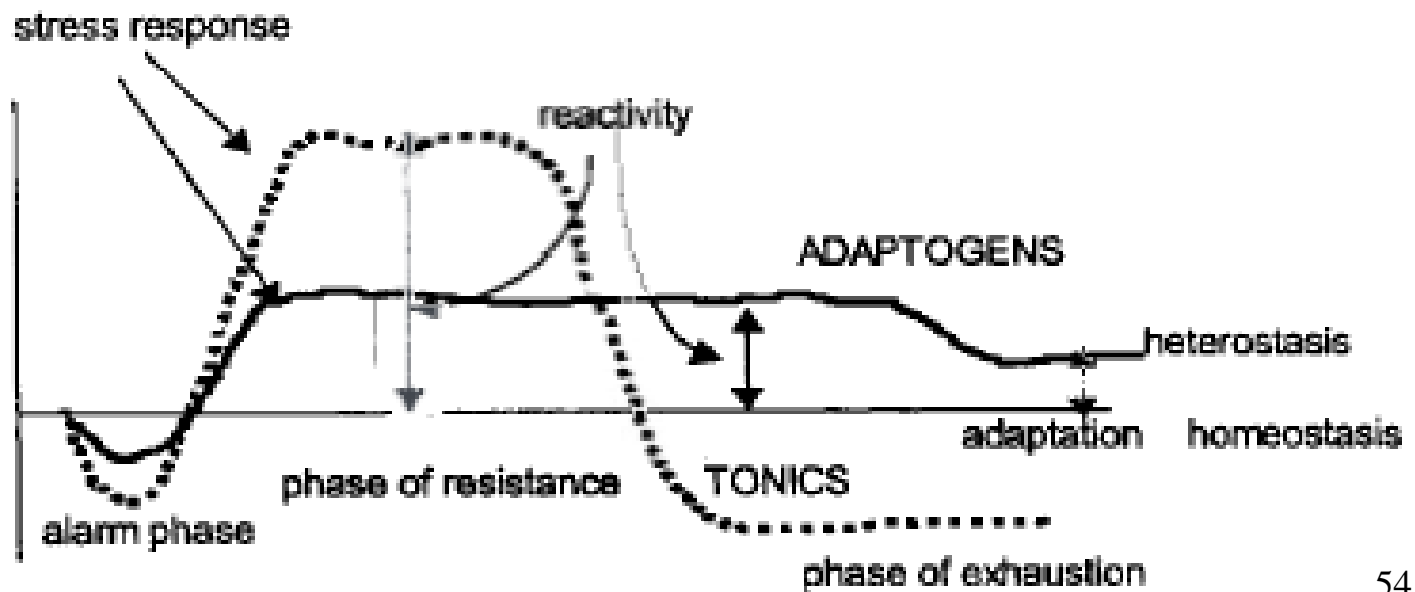
adaptogen (stimulierend, anabol, immunaktivierend).

ESCAP: 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:

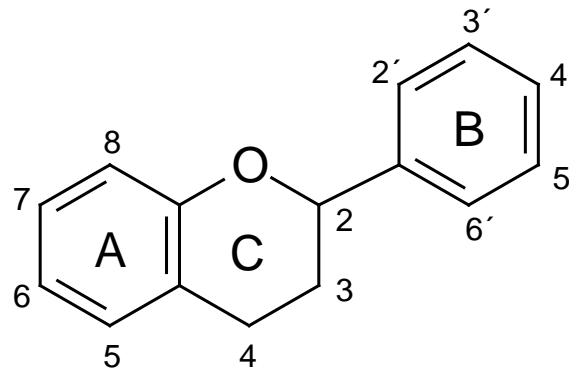
Leistungssteigerung (mental und körperlich), z.B. Sportler  
Verbesserter Umgang gegenüber exogenen Stressoren, Belastungssituationen  
Verbesserte Rekonvaleszenz  
HHN-Achse-Aktivierung



# Flavonoide

- Häufig gelb gefärbte Pflanzeninhaltsstoffe (*flavus* = gelb)
  - Zum überwiegenden Teil an Zucker gebunden
  - Grundgerüst C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (1,3-Diphenylpropan)
  - C<sub>3</sub>-Anteil meist O-Heterozyclus
  - Biogenetisch aus 3 Acetateinheiten und einem Phenylpropankörper
- ➔ Gemischtes Polyketid

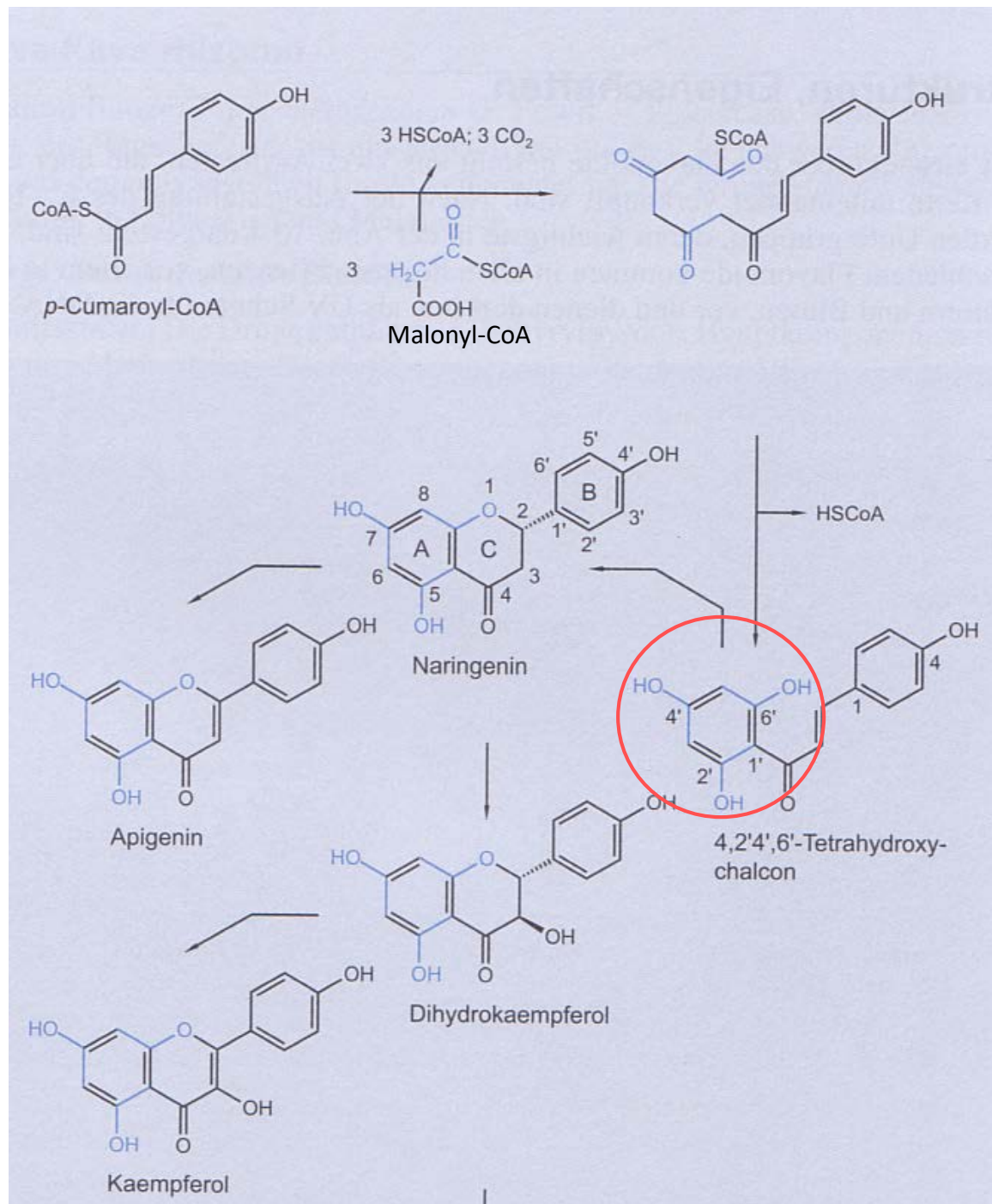
Grundgerüst:



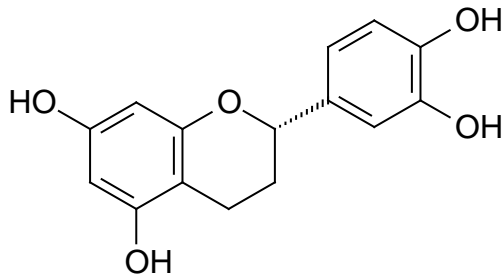
2-Phenylchroman (**Flavan**)

## Biosynthese:

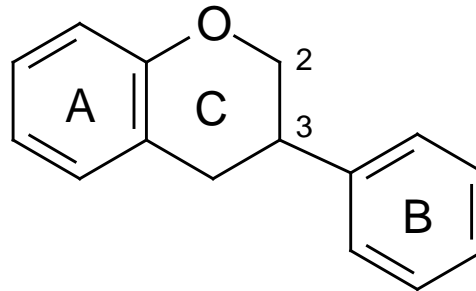
### Gemischtes Polyketid



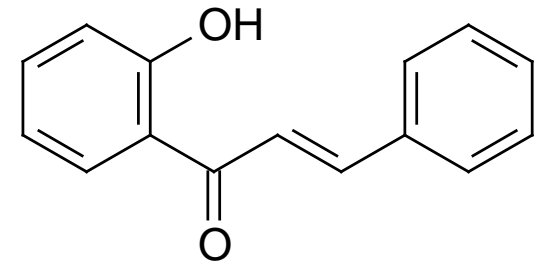
# Flavonoide



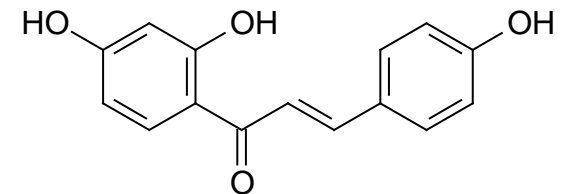
2-Phenylchroman  
Stammverbindung der  
**Flavonoide**



3-Phenylchroman  
Stammverbindung der  
**Isoflavone**



(2-Hydroxyphenyl)styrylketon  
Stammverbindung der  
**Chalkone**



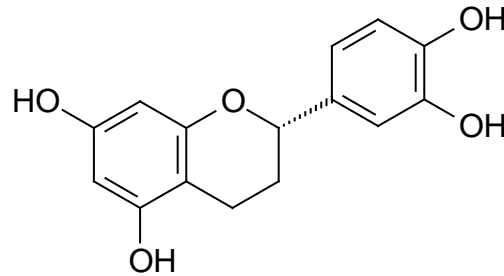
**Isoliquiritigenin** (Süßholzwurzel)  
Im Gleichgewicht mit Flavanonen, wenn an C-2' und C-6'  
freie OH-Gruppen vorliegen. Wenn fehlend, sind  
Chalkone *per se* existent



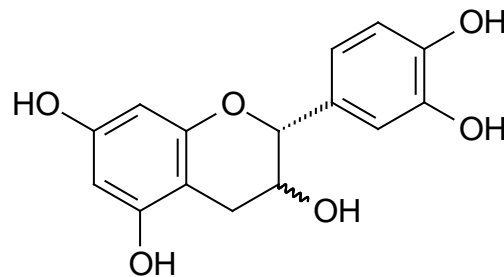
# Flavonoid-Aglyka:

## unterschiedliche Oxidationsstufen

Flavane

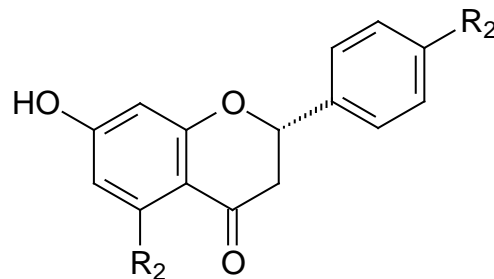


Flavan-3-ole



Catechin, Epicatechin

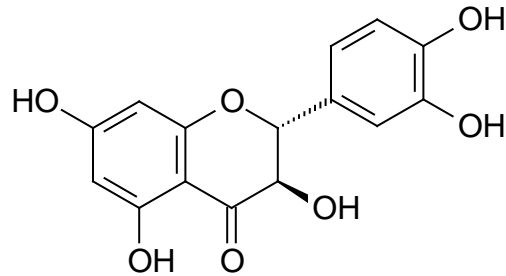
Flavanone



Liquiritigenin  
Naringenin

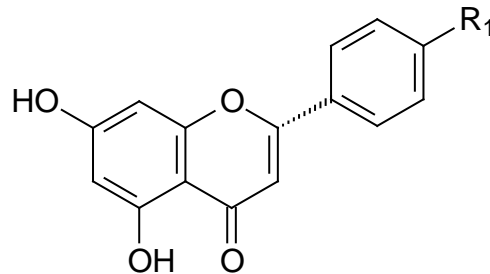
# Flavonoid-Aglyka: unterschiedliche Oxidationsstufen

## Flavanonole



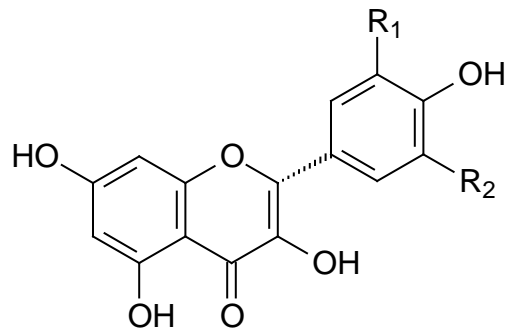
Taxifolin

## Flavone



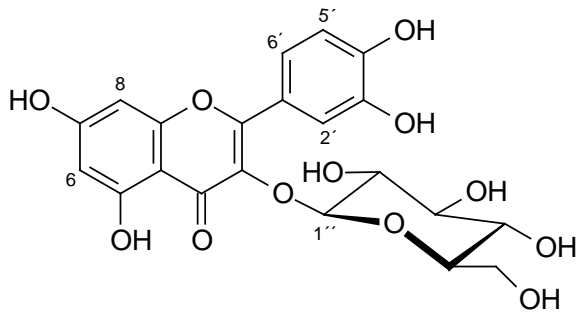
Apigenin  
Luteolin

## Flavonole

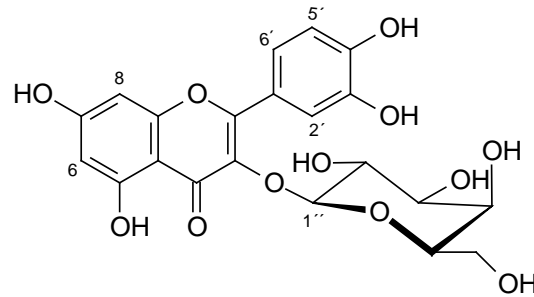


Kämpferol  
Quercetin  
Myricetin

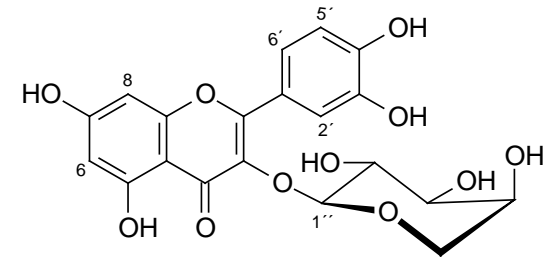
# Häufige Flavonoid-Glycoside



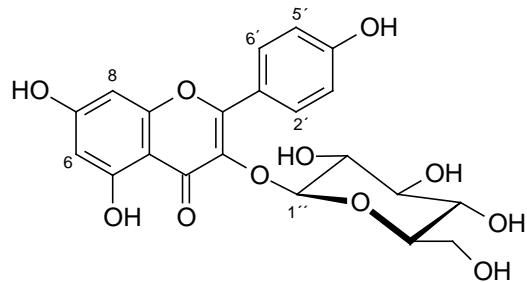
Quercetin-3-O-beta-D-glucosid  
**Isoquercitrin**



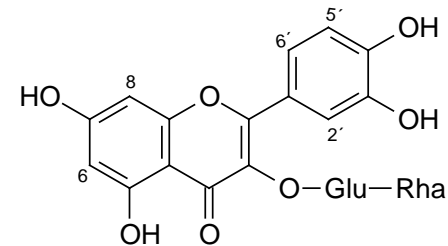
Quercetin-3-O-beta-D-galactosid  
**Hyperosid**



Quercetin-3-O-alpha-L-arabinosid  
**Guajaverin**



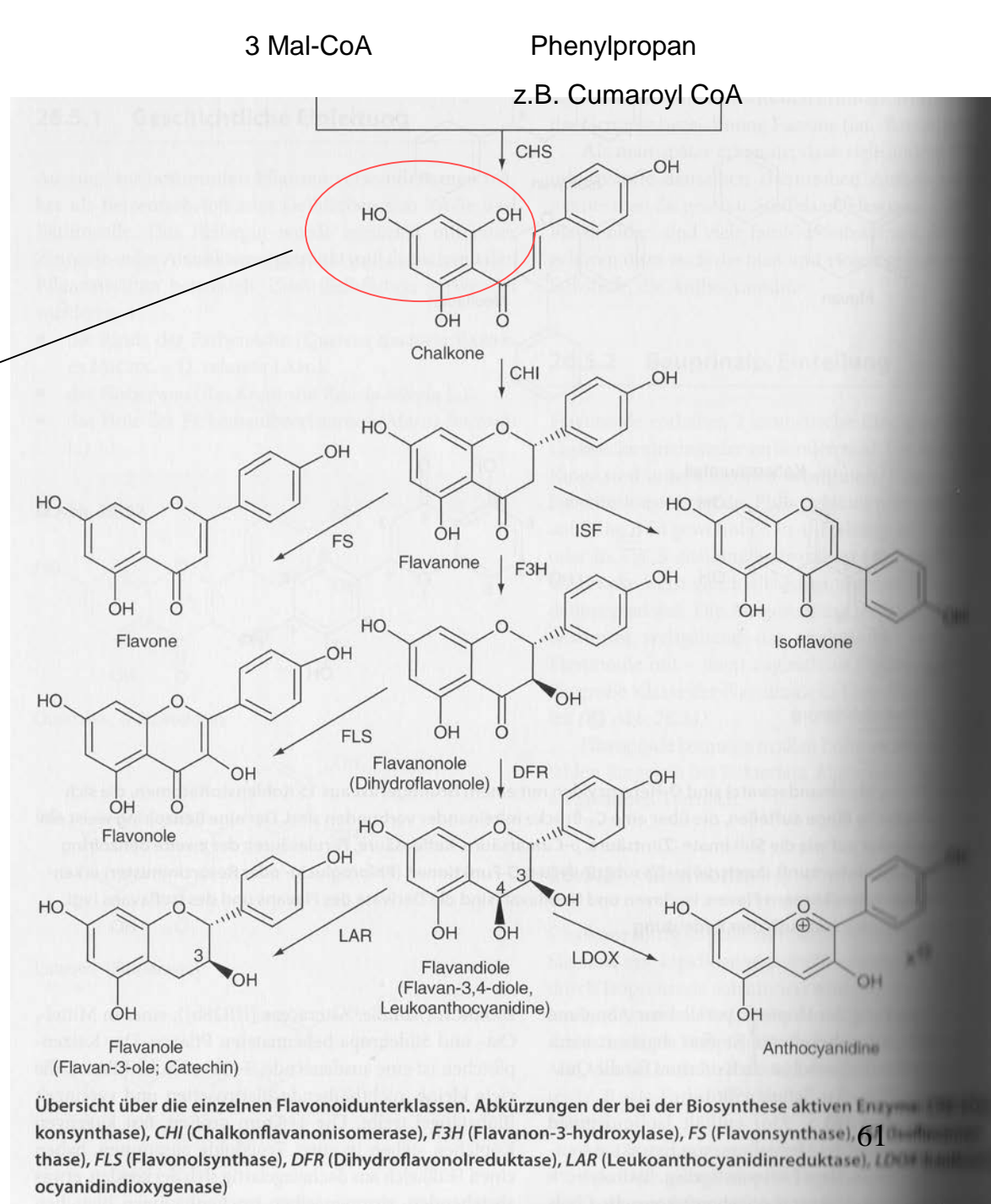
Kämpferol-3-O-beta-D-glucosid  
**Astragalin**



Quercetin-3-O-(6-O-alpha-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

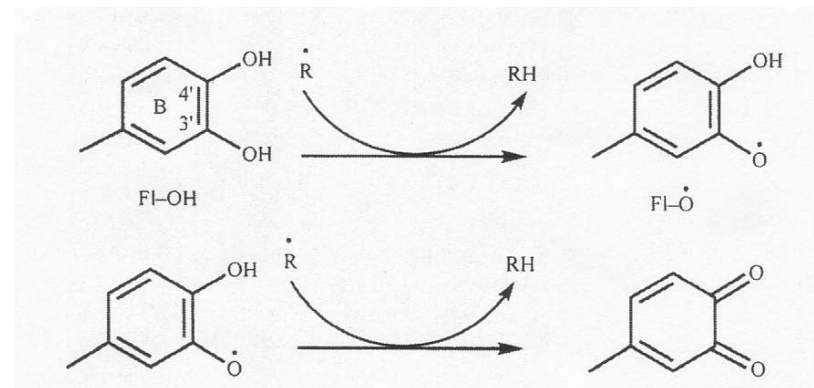
## Technische Verwendung

### 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
  - antiödematös
  - 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 $\approx$ 1 %, Gesamtgehalt $\approx$ 1,5 %	Mannitol $\approx$ 20 %; Schleimstoffe $\approx$ 15 %	Rheumatische Beschwerden (umstritten).
Ginkgoblätter	Biflavone, Proanthocyanidine	Ginkgolide (= C <sub>15</sub> -Terpene)	Hirnleistungsstörungen, Konzentrationsschwäche.
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. Knollenblätterpilzvergiftung. 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 $\approx$ 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 <sub>2</sub> -Gehalt soll Gewebsaufbau fördern). Hoher Kaffeesäuregehalt.
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).
Weißdornblätter mit Blüten	Flavone, Flavonole, „C-Glykoside“	bis 4 % Procyanidine	Bei verminderter Leistungsfähigkeit des Herzens. Die Droge kann auch als Gefäßdroge angesehen werden.
Weißdornfrüchte	Flavonoide $\approx$ 0,1 %	Procyanidine > 1 %	wie Weißdornblätter, s.o.

# Pharmakokinetik

Droge, Extrakt: nur Flavonoidglycoside

Absorption:

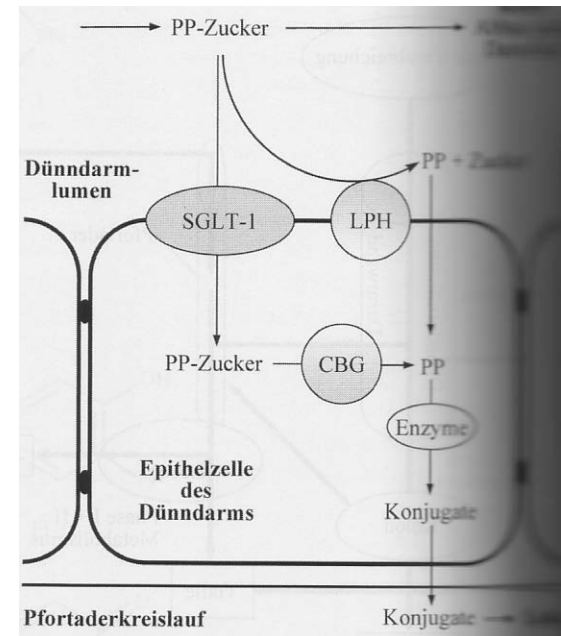
Magen, Glycoside: unwahrscheinlich (hydrophil, säurestabil)

Dünndarm: enzymatische Deglycosylierung durch  $\beta$ -Glucosidasen

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  $\Rightarrow \Rightarrow$

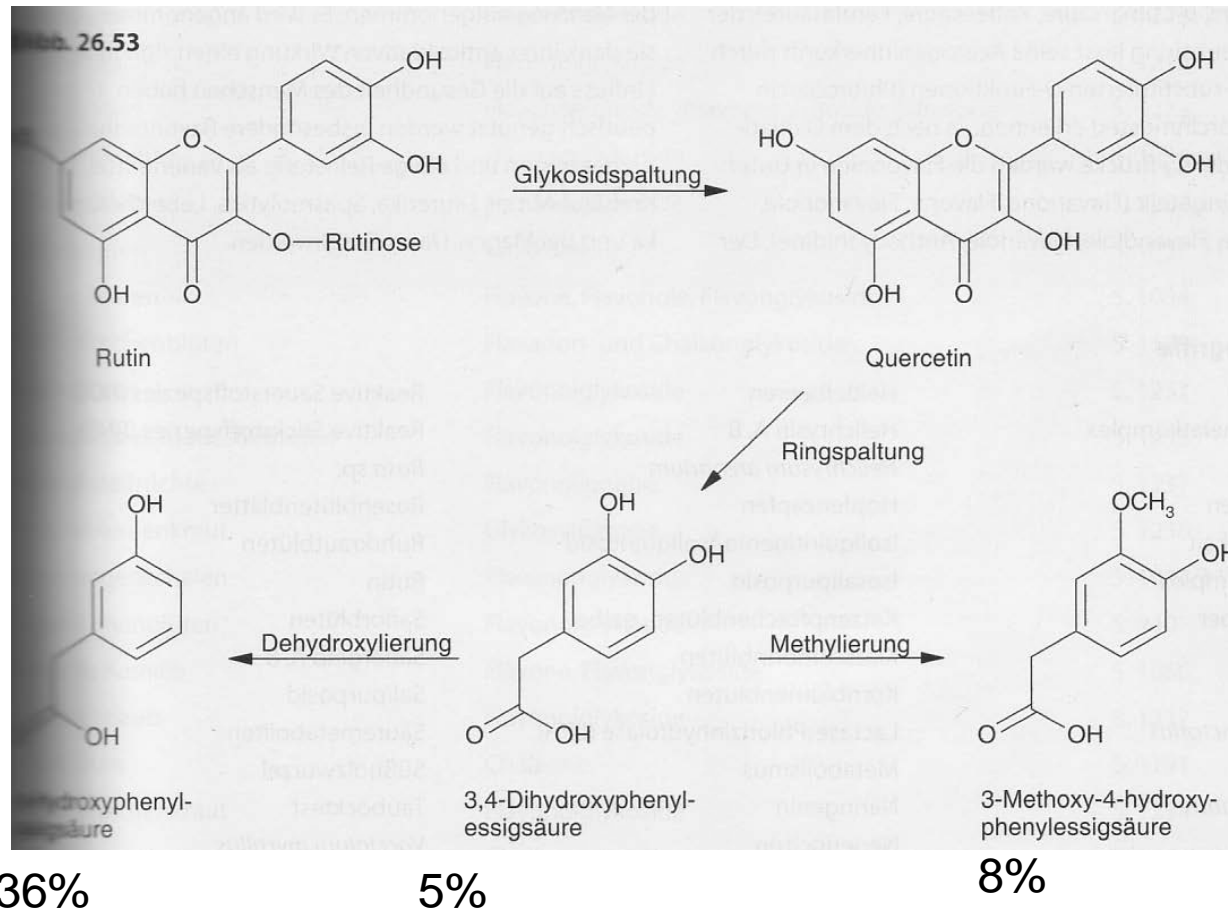
Nicht-Glucoside (Arabinoide, Xyloside, Rhamnose, Rutin etc.) werden nicht gespalten  $\Rightarrow$  Colon  $\Rightarrow$  Fekalmetabolismus  $\Rightarrow \Rightarrow$



was sind die eigentliche Wirkstoffe?

## Fecalmetabolismus und Metabolite von Rutin im Urin

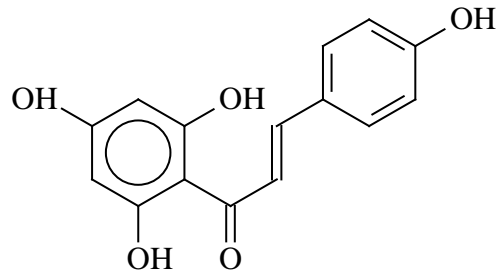
Rutin, Quercetin nach p.o-Gabe human: Wiederfindung ca. 50% der eingesetzten Rutindosis (meist Abbauprodukte aus B-Ring; Ring A: CO<sub>2</sub>, Phloroglucin)



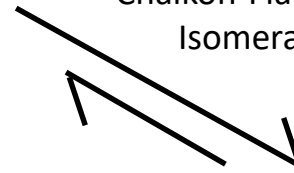


## CHALKONE

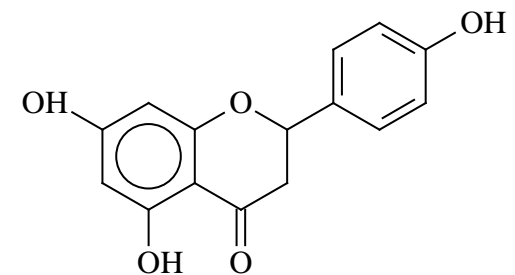
(gelb)



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

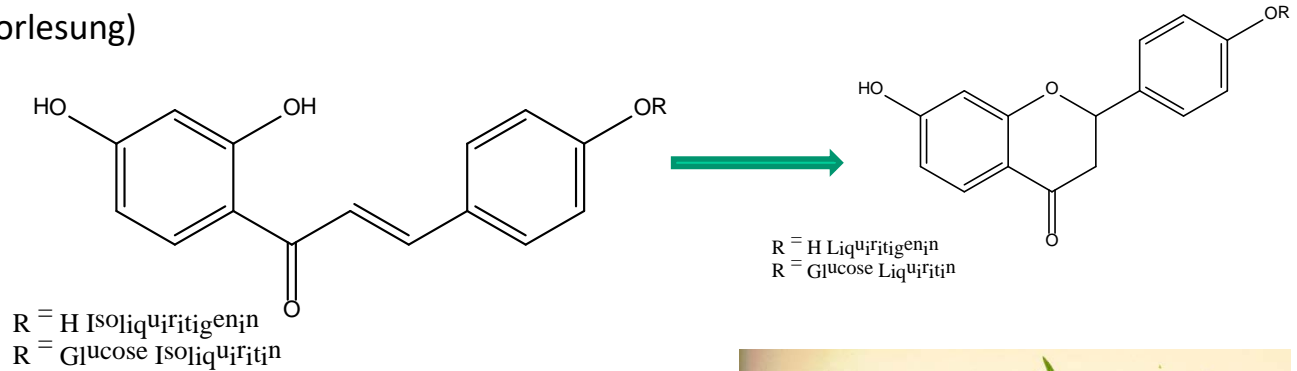
PhEur.5

Triterpensaponine (s. Terpenvorlesung)

**Chalkone**, Flavonoide

prenylierte Flavonoide

Polysaccharide



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



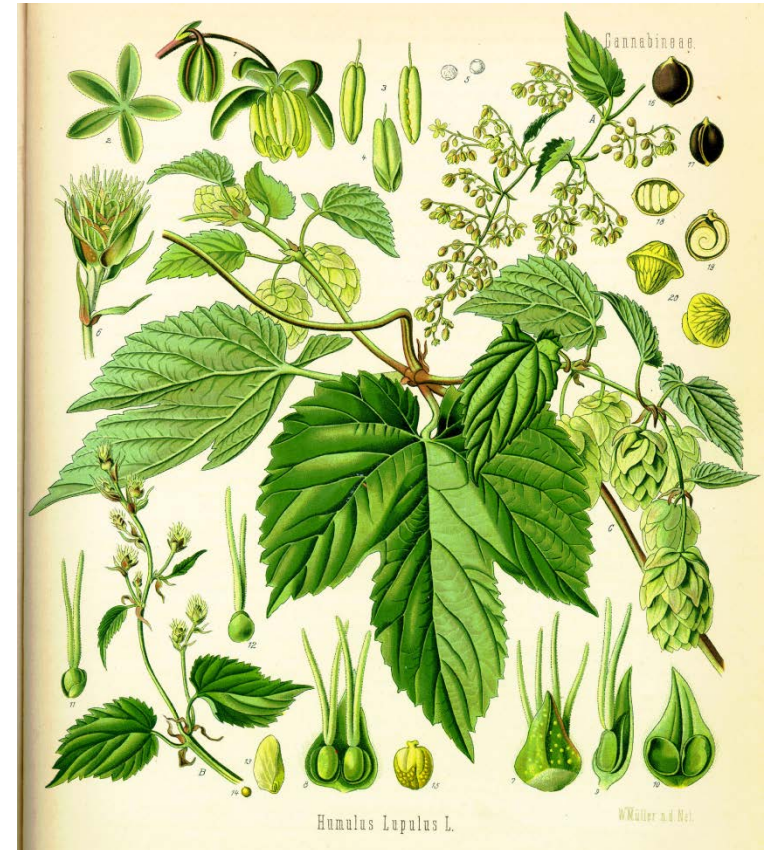
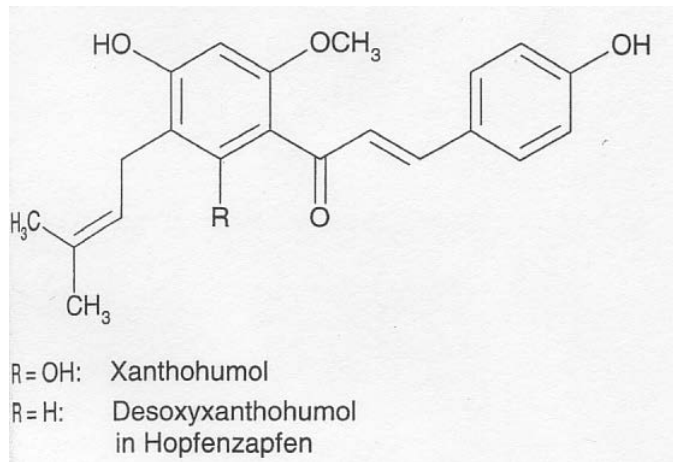
<b>Süßholzwurzel</b>	ESCOP:	Expektorierend, sekretolytisch, spasmolytisch;
Ulgastrin <sup>®</sup> neu	Adjuvante Therapie von Ulcera des Magens und Duodenums, Gastritis, Husten, Bronchialkatarrh, als Expectorans.	antiinflammatorisch, antibakteriell. Glycyrrhizinsäure und ihr Aglykon beschleunigen die Heilung von Magenulcera
<b>Liquiritiae radix</b>	Ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4–6 Wochen einnehmen.	<b>KI</b> Cholestatische Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Hypertonie, Hypokaliämie, Schwangerschaft
	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!	<b>NW</b> Bei langer Anwendung und hoher Dosierung: mineralcorticoide Effekte möglich (Na <sup>+</sup> - und Wasserretention, K <sup>+</sup> -Verluste mit Hochdruck, Ödeme, Hypokaliämie, selten Myoglobinurie)
		<b>WW</b> K <sup>+</sup> -Verluste durch andere Arzneimittel können verstärkt werden. Durch K <sup>+</sup> -Verluste nimmt die Empfindlichkeit gegenüber Digitalisglykosiden zu

Bitterstoffe Acylphloroglucide (s. Terpenvorlesung)

Flavonoide (Quercetin, Kämpferolglycoside)

**13 Chalcone** (prenylierte Derivate, z.B. Xanthohumol)

Gerbstoffe



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

Progressionsmechanismen, event. östrogen

lagerinstabil

<b>Hopfenzapfen</b> <b>Lupuli</b> <b>strobulus</b>	<b>ESCOP:</b> Befindlichkeitsstörungen wie Unruhe, Schlafstörungen <b>Dosis</b> 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

*Helichrysum arenarium* (L.) MOENCH.  
©Thomas Schoepke



Nicht verwechseln:

**Katzen-  
pfötchenblüten**

**Antennariae  
dioicae flos**

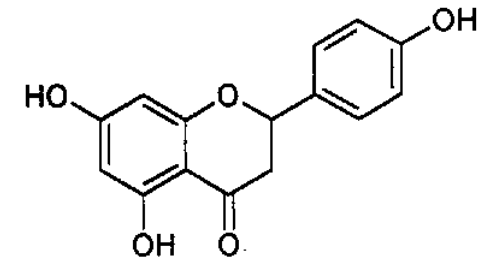
Die Wirksamkeit bei dem beanspruchten Anwendungsgebiet Darmerkrankungen ist nicht belegt. Eine therapeutische Anwendung kann nicht befürwortet werden

Gegen die Verwendung als Schmuckdroge bestehen keine Bedenken





## FLAVANONE

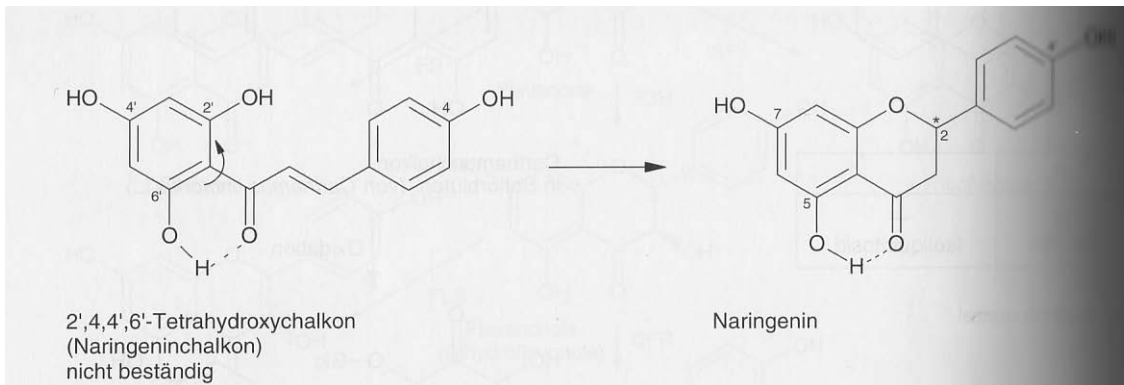


Chalcon → Flavanon durch spontane Cyclisierung → 2R, 2S-Racemat

Chalcon → Flavanon durch Cyclasereaktion → 2S-Enantiomer

Konjugation unterbrochen → farblos

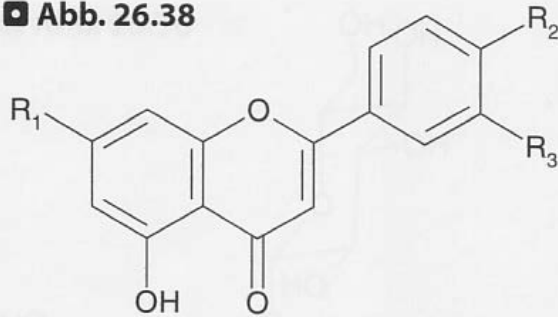
z. B. in Pomeranzenschalen (Naringenin, Neohesperidin, Neoeriocitrin)



## FLAVONE

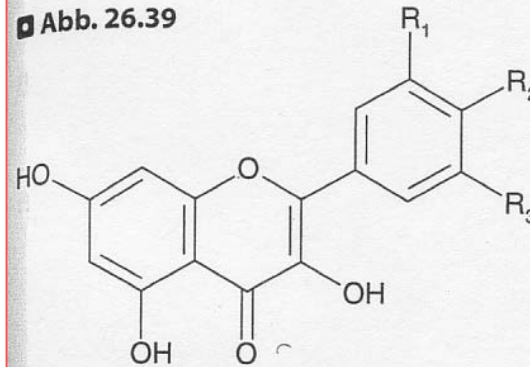
konjugiert → gelb

Abb. 26.38



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
H	H	H	Primuletin
OH	OH	H	Apigenin
OH	OCH <sub>3</sub>	H	Acacetin
OH	OH	OH	Luteolin
OH	OCH <sub>3</sub>	OH	Diosmetin

Abb. 26.39



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
H	H	H	Galangin
H	OH	H	Kämpferol
H	OH	OH	Quercetin
OH	OH	OH	Myricetin
H	OH	OCH <sub>3</sub>	Isorhamnetin

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

### Beispiele:

Apigenin-7-O-glucosid in Kamillenblüten

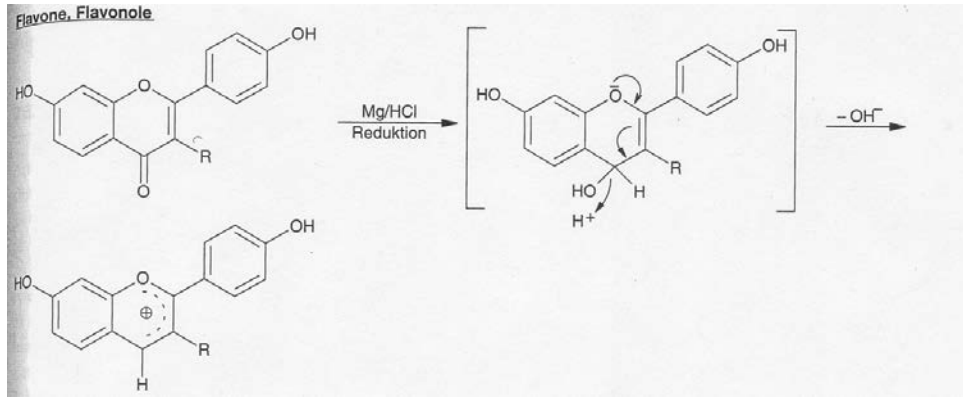
Luteolin-7-O-glucosid in Artischockenblätter

## Wichtige Flavonolglycoside

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

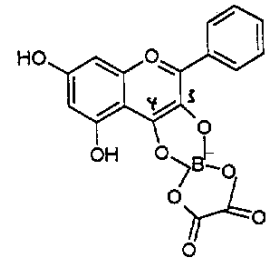
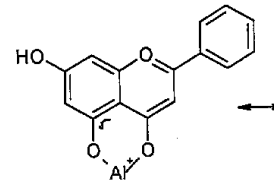
# ANALYTISCHE NACHWEISREAKTIONEN

- 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 Naturstoffreagenz, 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

- Venentonica (Rutin, Troxerutin, Quercetin, Rotes Weinlaub, Buchweizenkraut)
- Kardiotonica (Weissdorn)
- Nootropika (Ginkgoblätter)
- Diuretika (Birkenblätter, Orthosiphonblätter, Schachtelhalmkraut)
- Diaphoretika (Holunderblüten, Lindenblüten)
- Hepatika (Mariendistel Früchte)
- Sedativa (Passionsblumenkraut)
- Proanthocyanidin-Drogen (Tannin-Drogen, 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.

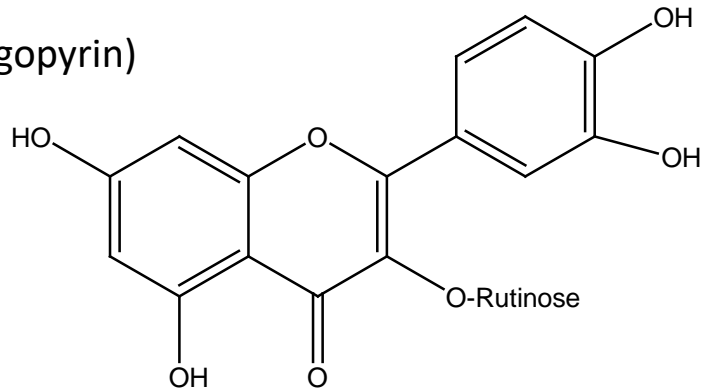
## BUCHWEIZENKRAUT

**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 (antiödematös, 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.

## HYDROXYETHYLROUTIN

**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

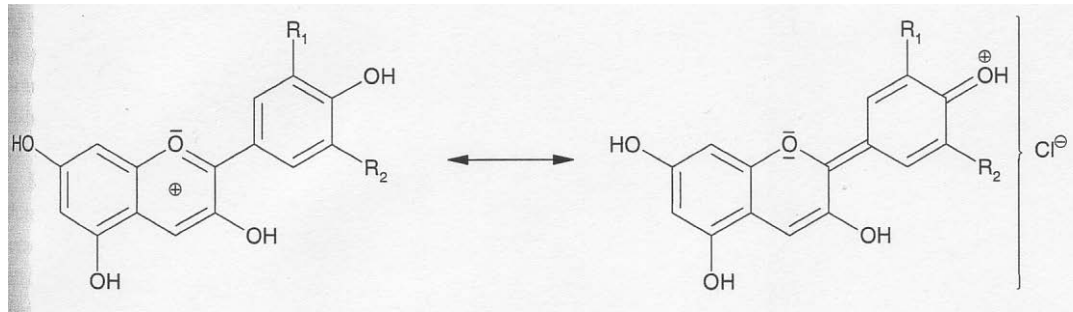
Hemmung Hyaluronidase und Elastase

Hemmung inflammatorischer Enzyme



Weiterführende Lit: Eur. J. Vac. Endovasc. Surgry, 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 (Aglyca) ANTHOCYANE (Glycoside)



Grundstruktur:

2-Phenyl-chromenol

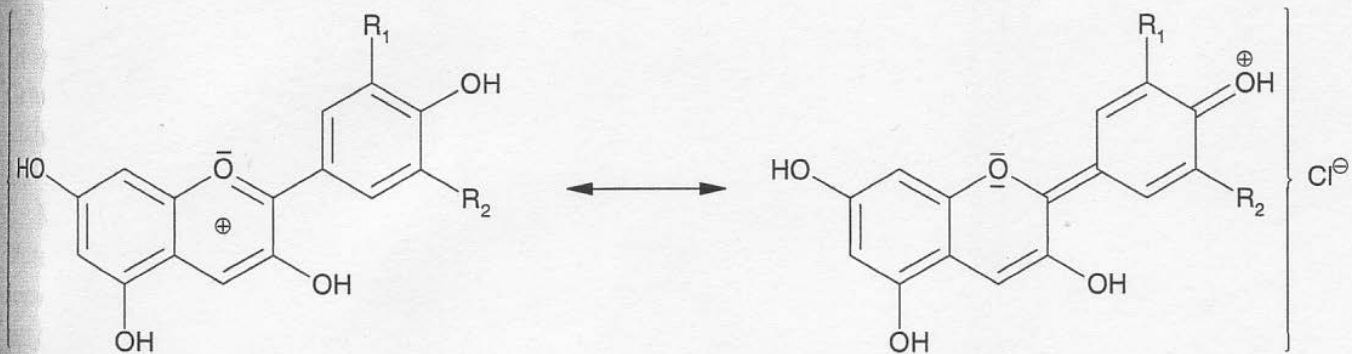
Intensive rote bis blaue Farbe (Blüten, Früchte ...): pH-abhängig (Indikatoreigenschaften)

## ANWENDUNG

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

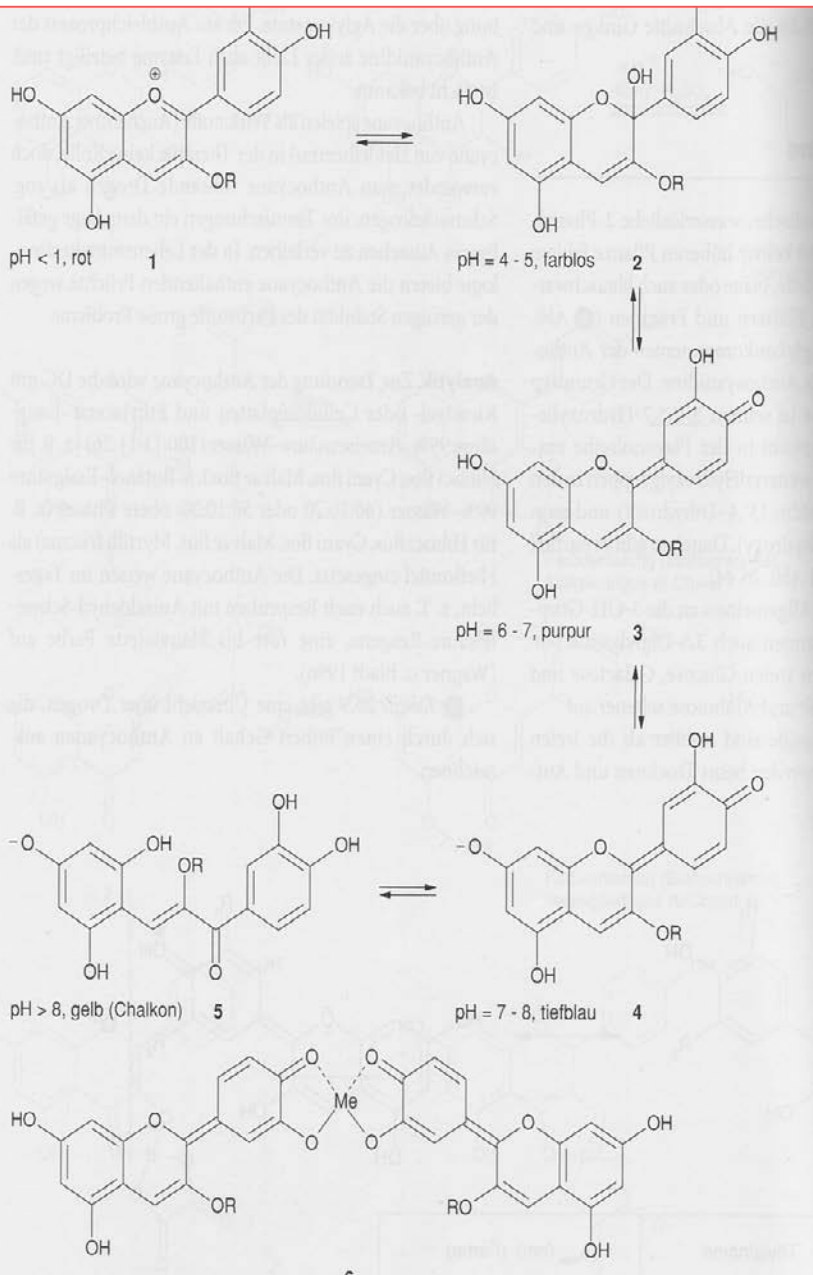
Hibiscusblüten	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Malvenblüten	<i>Malva sylvestris</i>
Klatschmohnblüten	<i>Papaver rhoeas</i>	Kornblumenblüten	<i>Centaurea cyanus</i>
Pfingstrosenblüten	<i>Paeonia officinalis</i>	Rosenblütenblätter	<i>Rosa centifolia</i> u.a.
Stockrosenblüten	<i>Alcea rosea</i>	Heidelbeeren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





$R_1$	$R_2$	Trivialname	$\lambda_{\max}$ (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)



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.

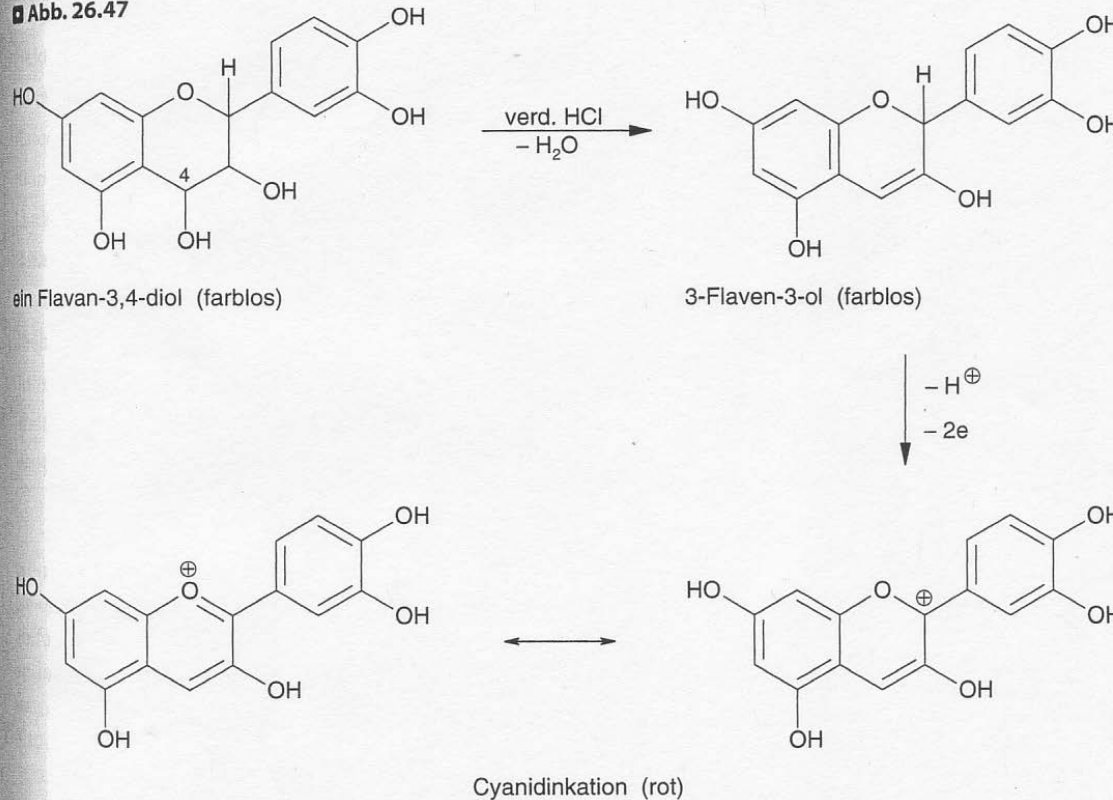
Auf diesem Farbwechsel beruht die künstliche Umfärbung im Blumenhandel. Die vielen Farbvarianten kommen dadurch zustande, dass die Glycoside nicht einfach im Zellsaft gelöst vorliegen, sondern daß Glycosidmetallchelate (mit  $\text{Fe}^{+3}$ ,  $\text{Al}^{+3}$ , z.B. 6) die Farbträger zahlreicher roter, violetter, blauer Früchte und Blüte sind.

## PROANTHOCYANIDINE

farblose Stoffe, die nach Umsetzung mit Mineralsäure zu gefärbten Anthocyanidinen werden (monomere C<sub>15</sub>-Leukocyanidine, oder oligo- bis polymere Flavan-3-ol etc.)

Untergruppen: Propelargonidine, Procyanidine, Prodelphinidine etc.

Abb. 26.47

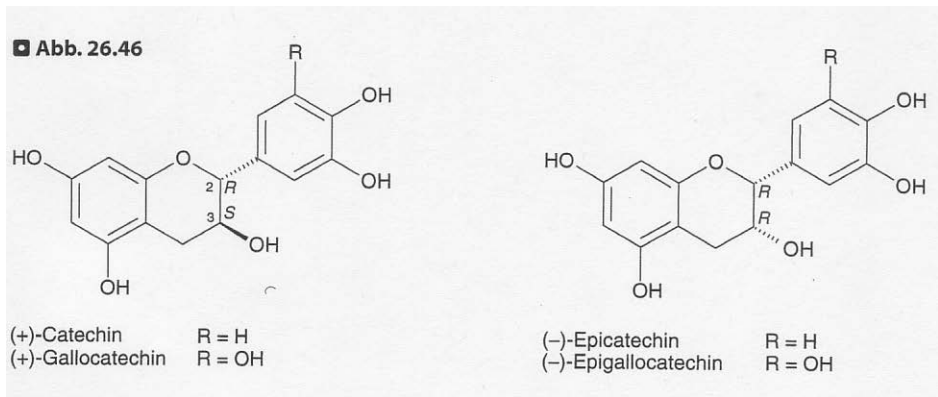


Farbreaktion auf Proanthocyanidine. Hier: Reaktion monomerer Flavan-3,4-diole. Erhitzen mit verdünnter Mineralsäure führt unter H<sub>2</sub>O-Abspaltung zum korrespondierenden Flavenol. Damit sich ein farbiges Cyanidin-Kation bilden kann, muss ein Hydridion abgezogen werden. Die Reaktion ist komplex: Sie läuft nur in Anwesenheit von Luftsauerstoff ab und führt zum Cyanidin in nur sehr geringen Ausbeuten

## Häufig vorkommende Bausteine kondensierter Proanthocyanidine

Catechin, Epicatechin (Diastereomere)

Galocatechin, Epigallocatechin



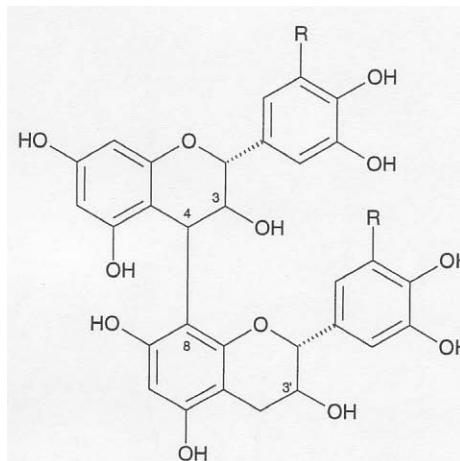
Oligomere Procyanidine:

B-Typ (1 bis 8)

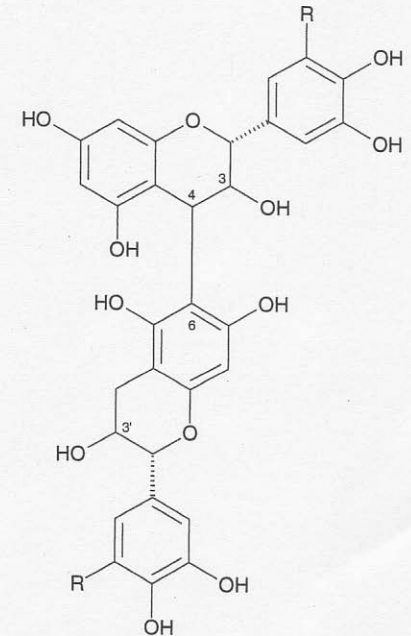
mit 4⇒6 (B5 bis B8)

oder 4⇒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	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
B-2	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
B-3	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>
B-4	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
usw.			



Typ	3	3'	4
B-5	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>
B-6	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>
B-7	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
B-8	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
usw.			

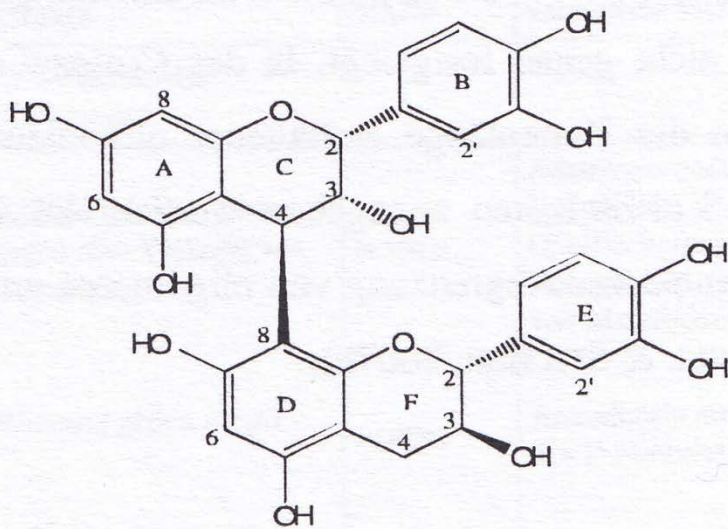


**B-Reihe:** einfach verknüpfte Flavan-3-ole

häufig vorkommend

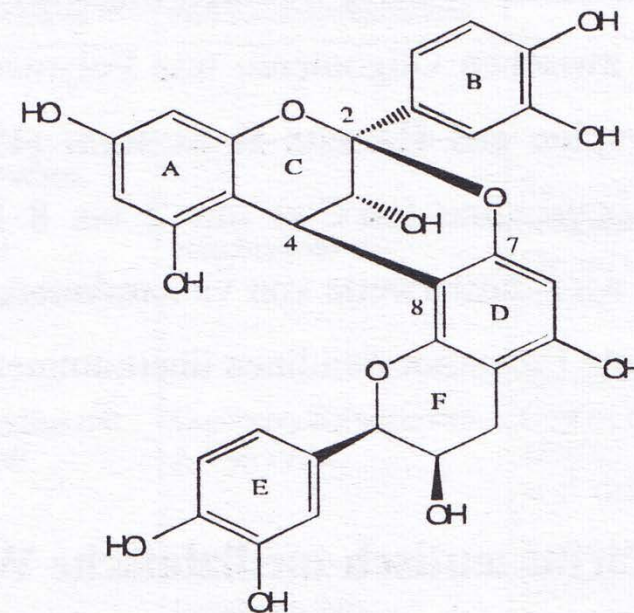
**A-Reihe:** doppelt verknüpfte Flavan-3-ole

seltener vorkommend



Procyanidin B1:

Epicatechin-(4 $\beta$ →8)-catechin

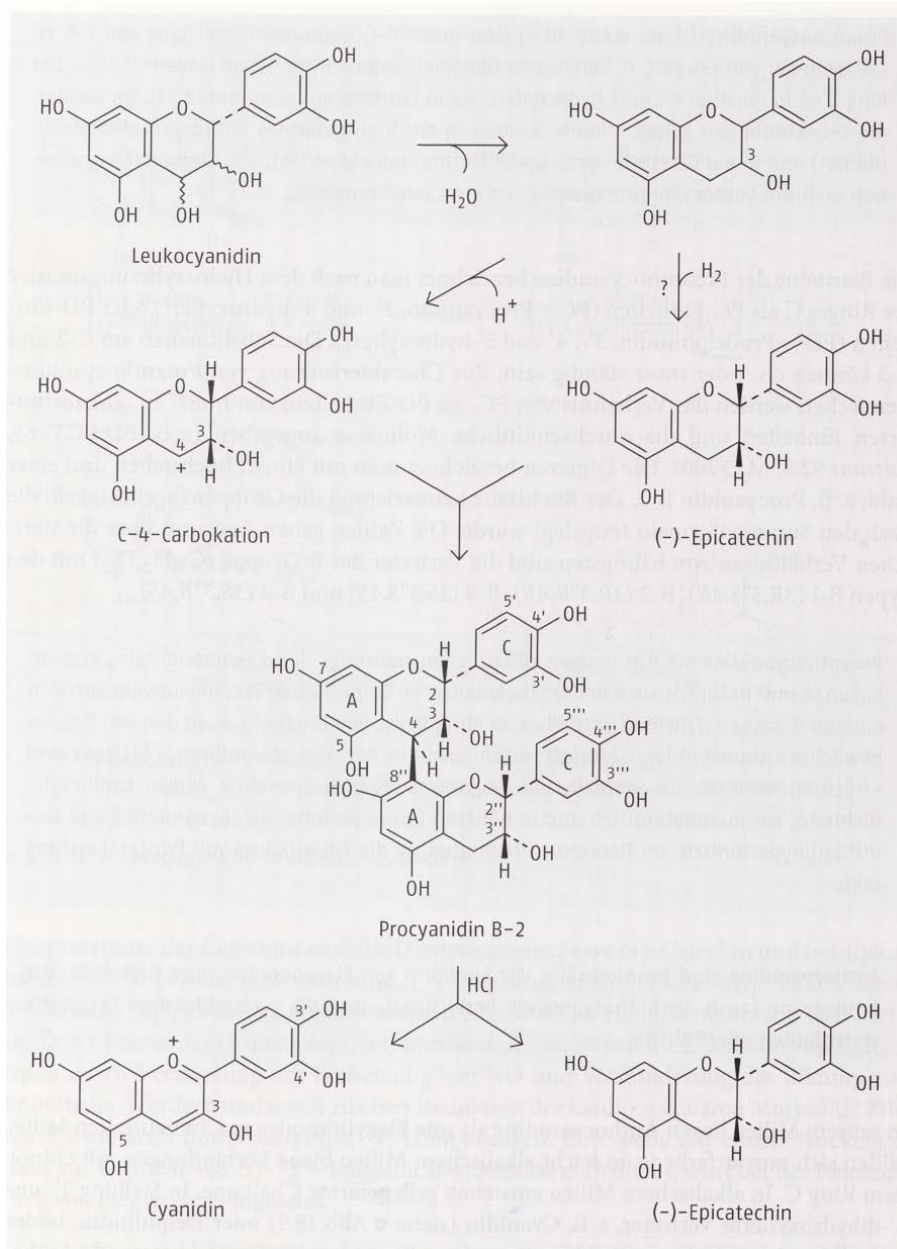


Procyanidin A2:

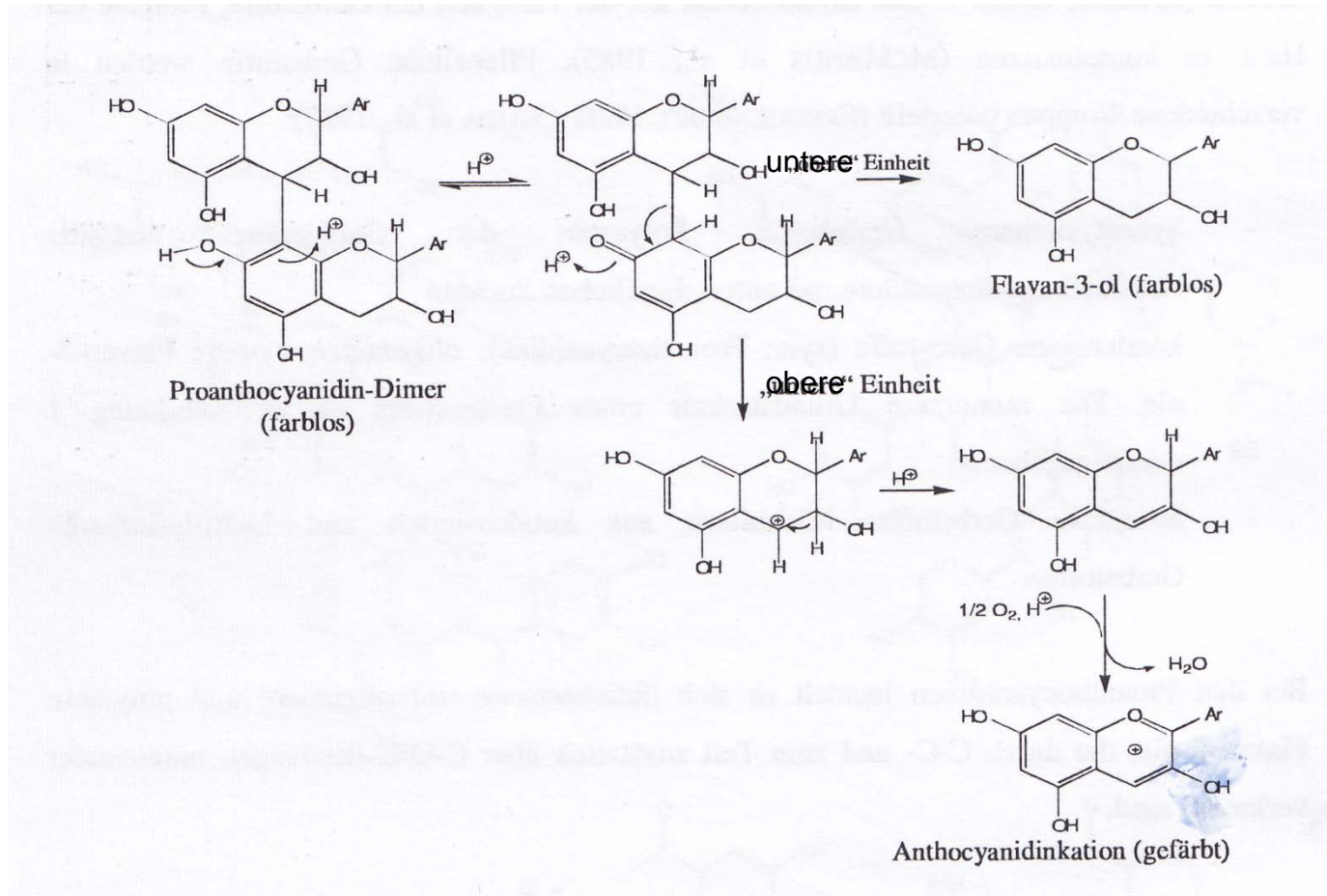
Epicatechin-(2 $\beta$ →7, 4 $\beta$ →8)-epicatechin



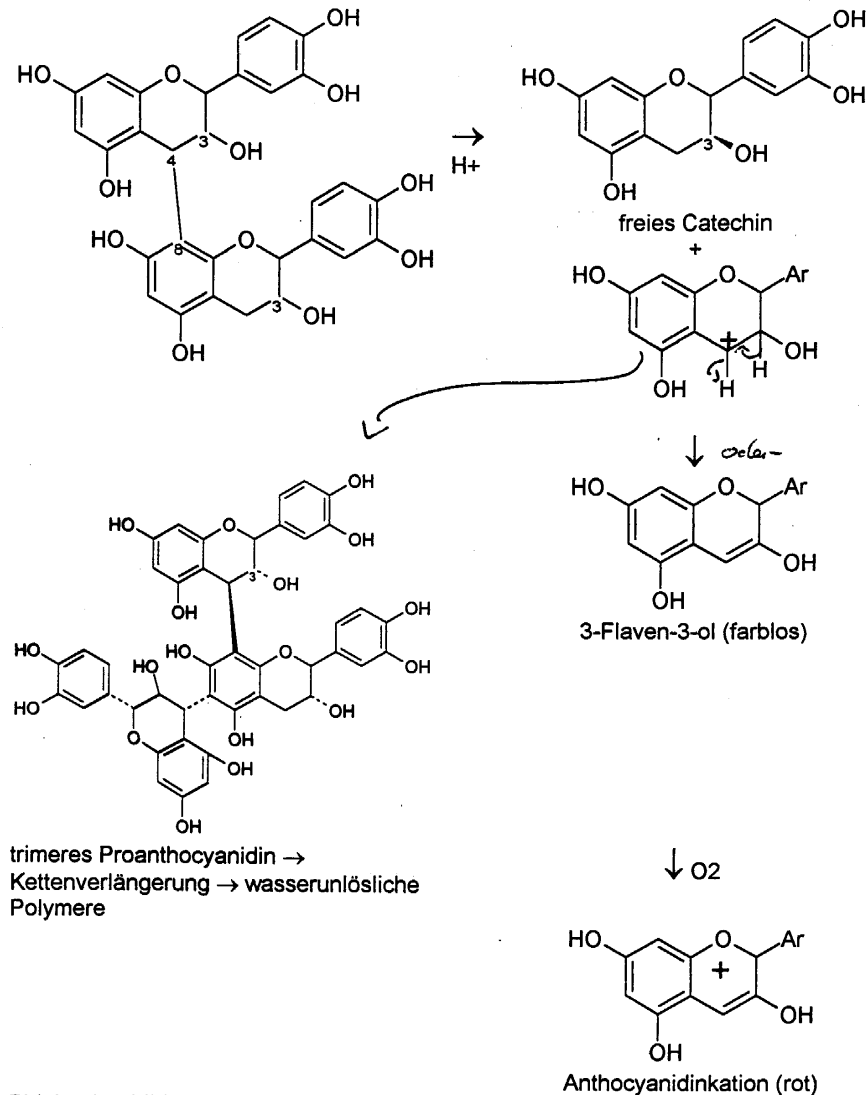
# Biosynthese und Spaltung von Procyanidinen (Beispiel Procyanidin B2, Epicatechin4 $\beta$ -8-Epicatechin)



# Analytik oligomerer Proanthocyanidine: Anthocyanidinreaktion zum kolorimetrischen Nachweis von Proanthocyanidinen



## Phlobaphenbildung mit verdünnter Säure → Rotfärbung



Phlobaphenbildung auch beim Trocknen von Drogen: Drogen mit hohen Gehalten an kondensierten Gerbstoffen sind i.d.R. rotbraun



**VORKOMMEN:** häufig und weit verbreitet, spez. bei Holzgewächsen

adstringierend, techn. Verwendung als Gerbmittel

Nutzpflanzen: Rotwein, Tee, Äpfel ( $\Rightarrow$  Radikalfänger, kardioprotektiv)

Eichenrinde

Erdbeerblätter

Ginkgoblätter

Hamamelisblätter, Hamaelisrinde

Heidelbeeren

Ratanhiawurzel

Teeblätter

Tormentillrhizom

Weißdornblätter, Weißdornfrüchte

u.v.a.m.

# Weißdorn

## Drogen

<b>Weißdornblätter mit Blüten</b>	<b>(PhEur 5)</b>	mind. 1,5 % Flavonoide
<b>Weißdornblüten</b>	<b>(DAC)</b>	mind. 1,5 % Flavonoide
<b>Weißdornfrüchte</b>	<b>(PhEur 5)</b>	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

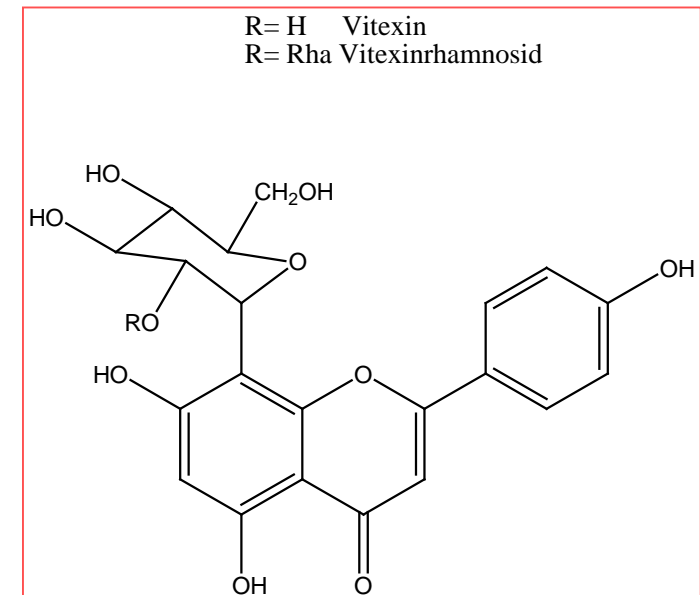
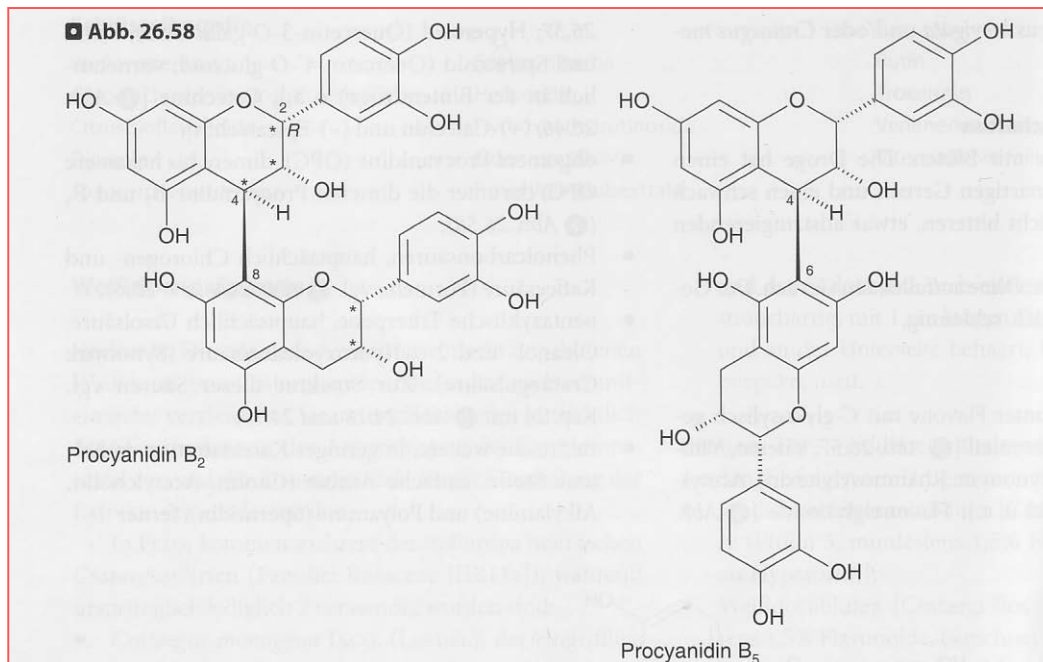
Chlorogensäure, Kaffesäure

Polysaccharide

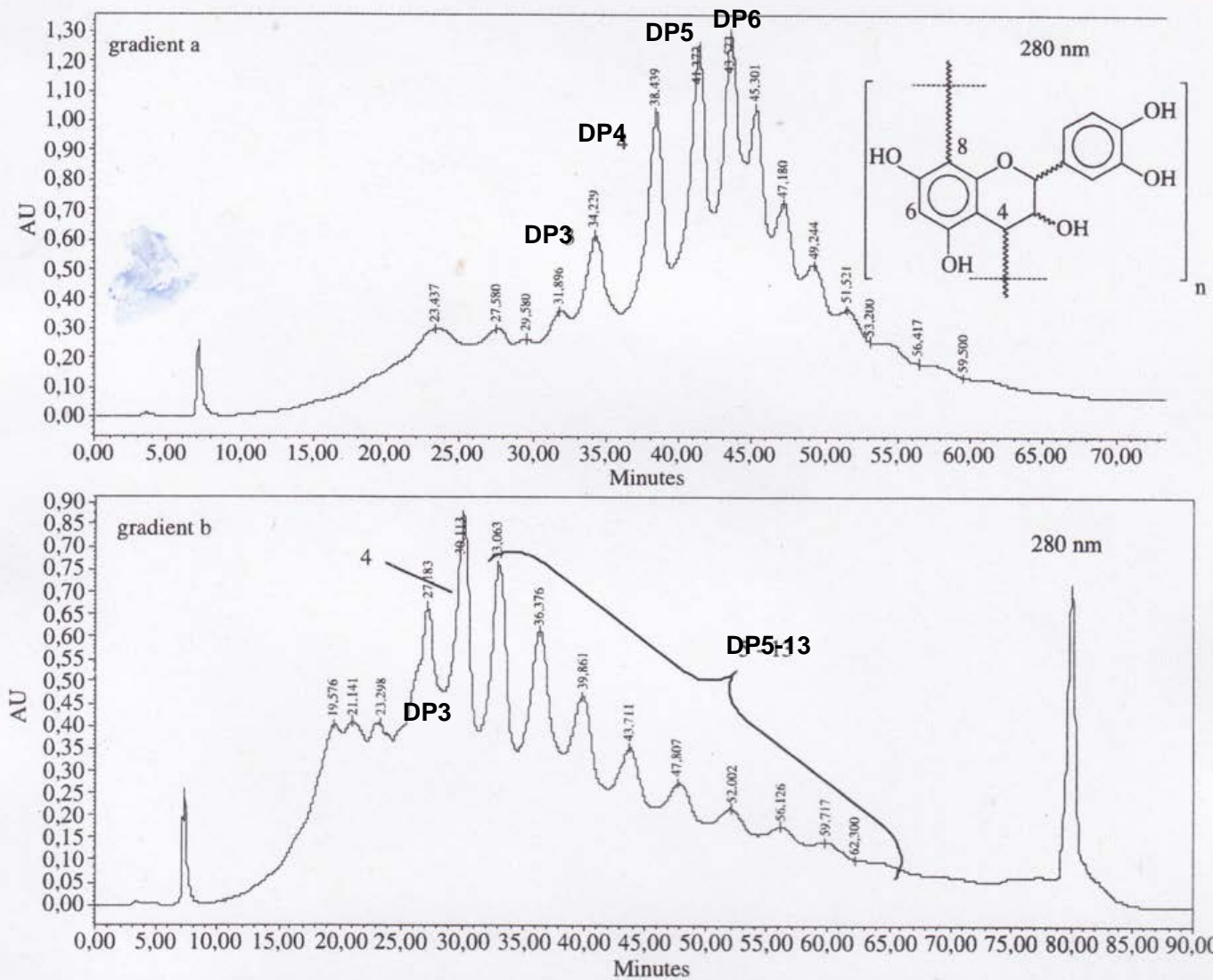
u.a.

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



## 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 →  $\text{AlCl}_3$  → 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 ↑: erhöhte Toleranz gegenüber  $\text{O}_2$ -Mangel
- peripherer Gefäßwiderstand ↓: geringe Blutdrucksenkung
- Koronardurchfluß ↑
- 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  $\beta$ -sympatomimetisch wirkende Inhaltsstoffe  $\rightarrow$  Angriff am cardialen  $\beta$ -Rezeptor  $\rightarrow$  G-Protein vermittelte Signaltransduktion ins Zellinnere  $\rightarrow$  Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration

### 2. (?) Hemmung Na/K-ATPase

Na<sup>+</sup>-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.

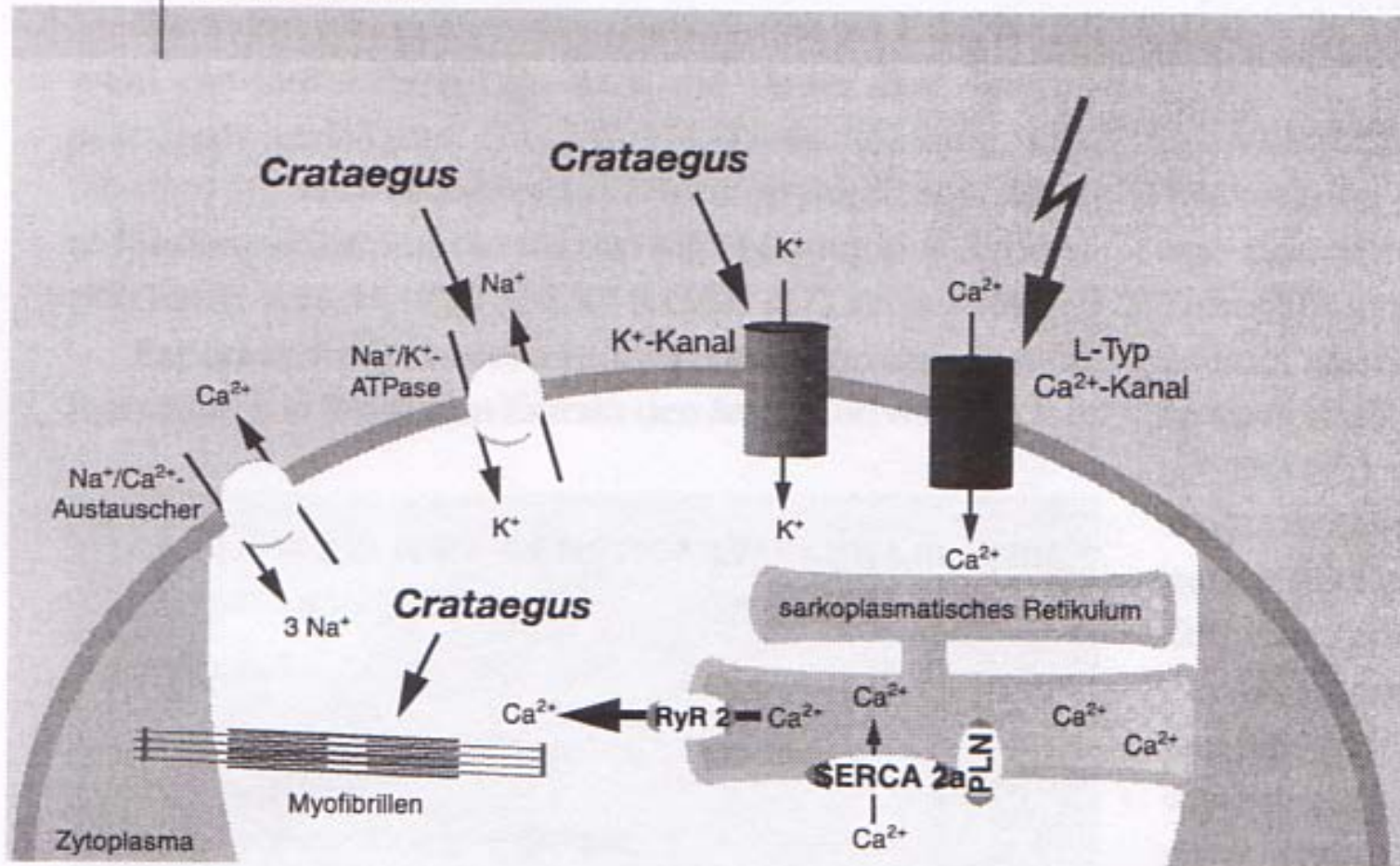
## Main results

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 Ca<sup>2+</sup>-Konzentration durch Blockade der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase und evtl. direkte Beeinflussung der Myofibrille.**





**Ginkgo**



***Ginkgo biloba* L.**



# Ginkgoblätter

*Ginkgo biloba*

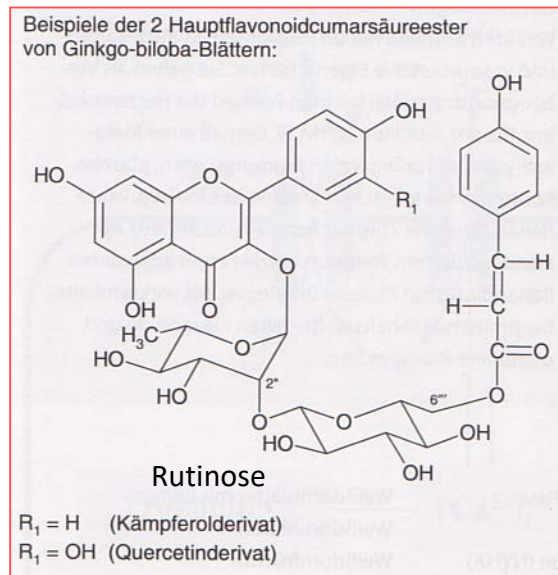
Ginkgoaceae

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

## INHALTSSTOFFE

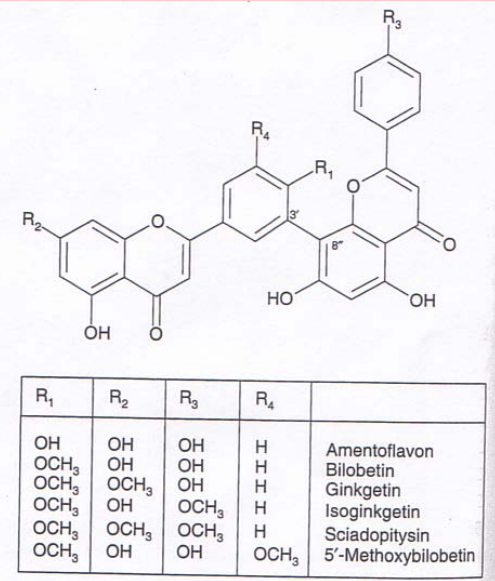
- **Flavonoide** (0,5-1,8 %, PhEur mind. 0,5%)

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



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

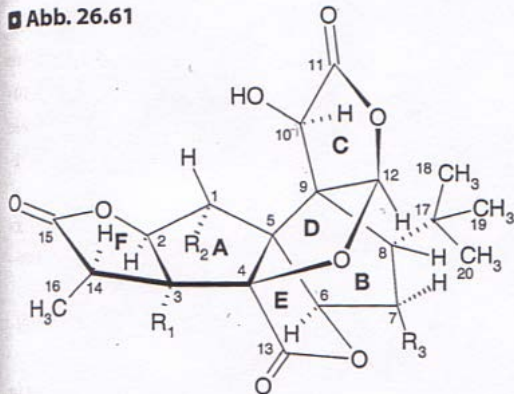
- **Biflavone** (Amentoflavontyp)



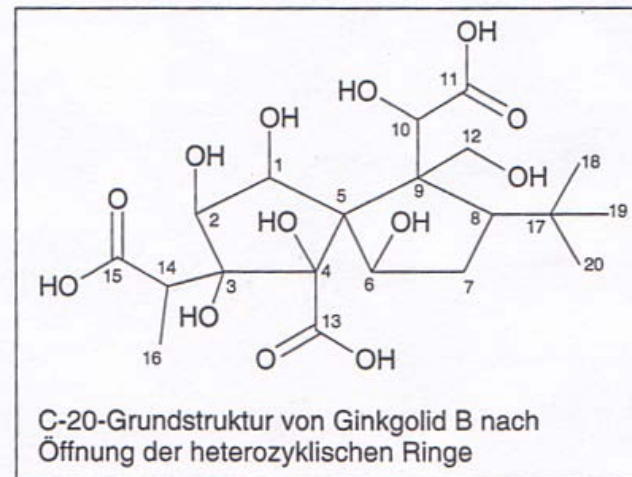
- Diterpene als Terpenlactone (0,03-0,25%) [Ginkgolide A, B, C, J, M](#)

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

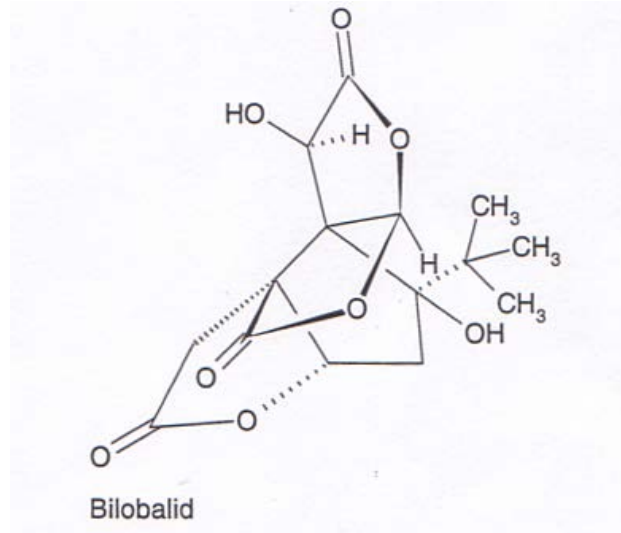
Abb. 26.61



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ginkgolide
OH	H	H	A
OH	OH	H	B
OH	OH	OH	C
OH	H	OH	J
H	OH	OH	M



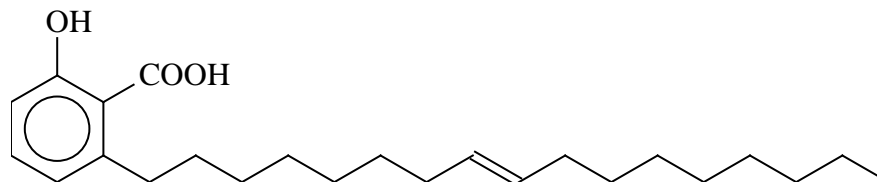
Sesquiterpene: Bilobalide (3 Lactonringe, 1 tertiäre Butylgruppe, biogenetisches Abbauprodukt der Ginkgolide)



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 Ginkgobaum 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.  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) 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.

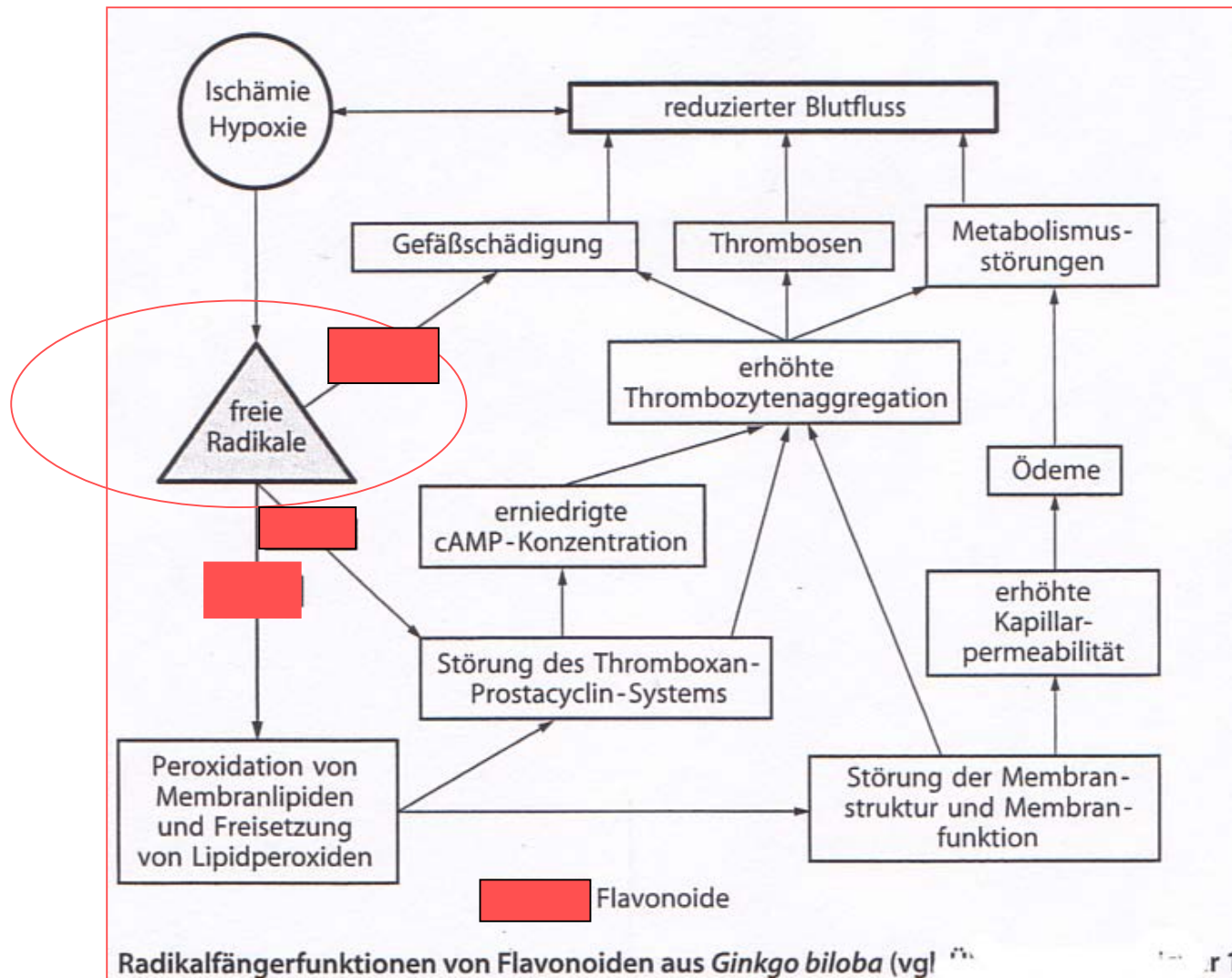
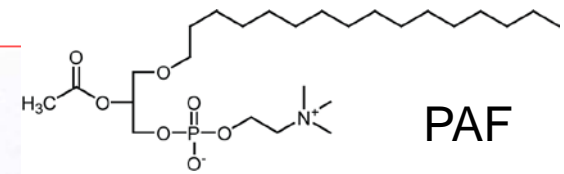
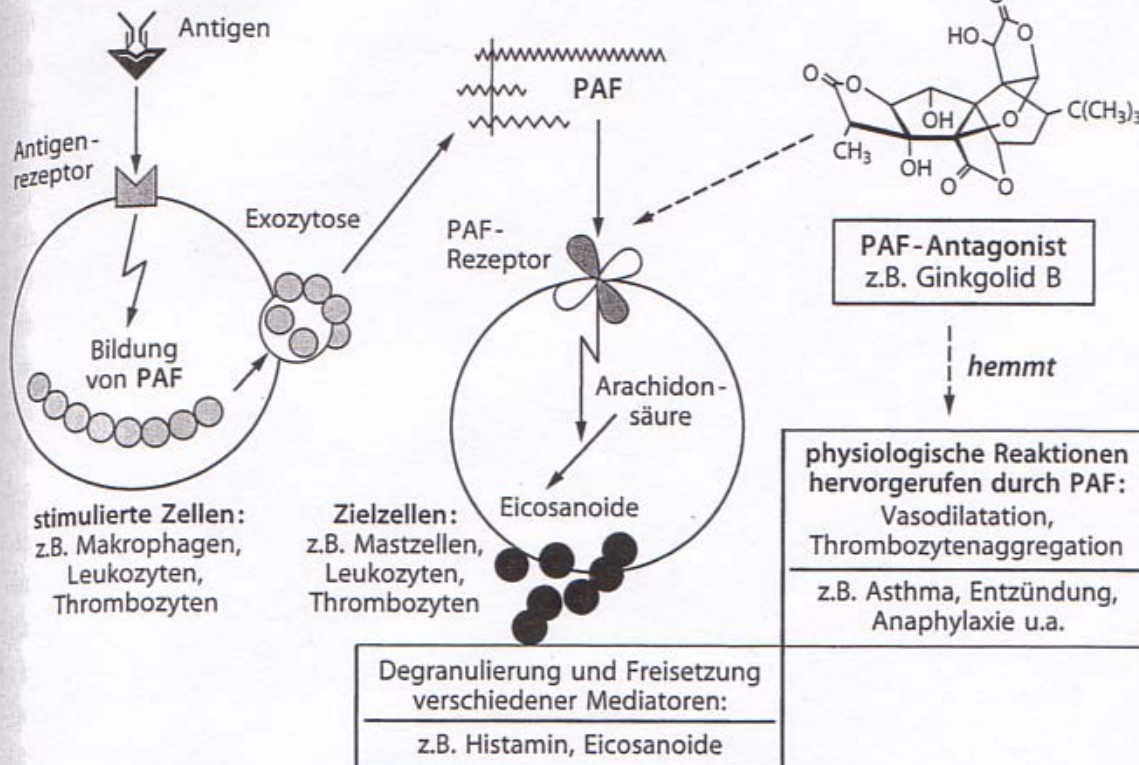


Abb. 26.63



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*

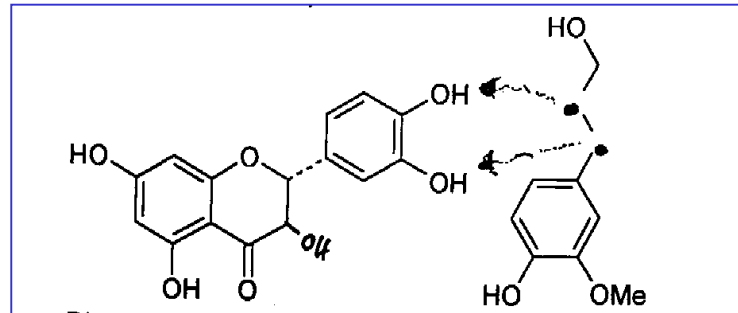
Asteraceae

- Flavanolderivate Gemisch (6) **“Silymarin”**

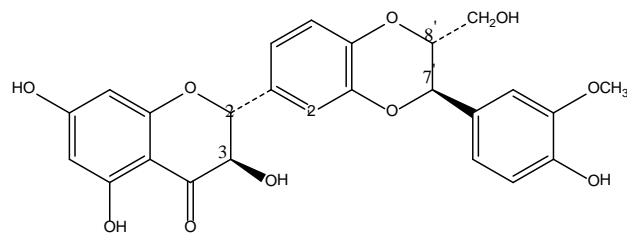
ca. 1,5 – 3 %

“Flavonol-Lignane” gemischte Derivate aus Coniferylalkohol +

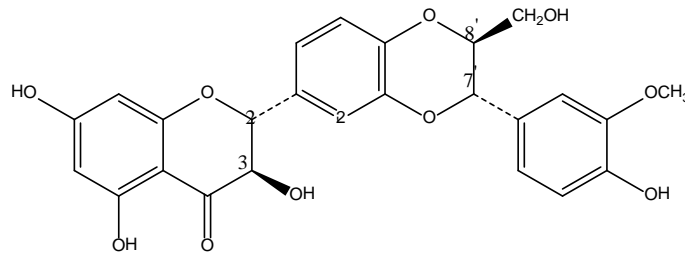
Taxifolin (3-Hydroxy-flavanon)



**Silybin** (Diastereomergemisch Silybin A und Silybin B)

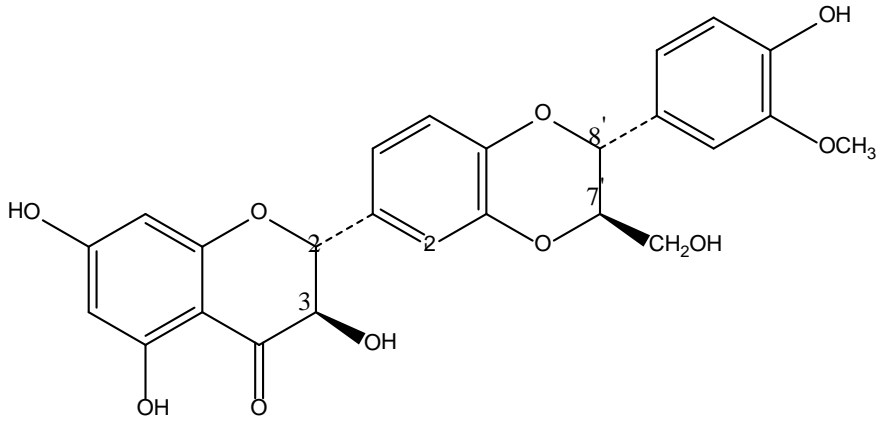


Silybin A

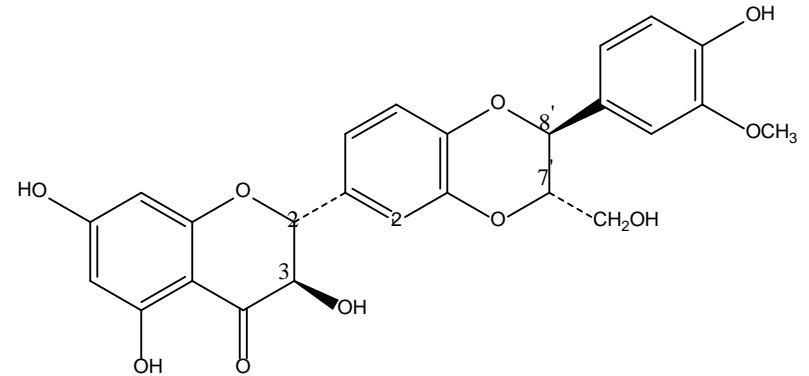


Silybin B

## Isosilybinin (Diastereomerengemisch Isosilybinin A und Isosilybin B)



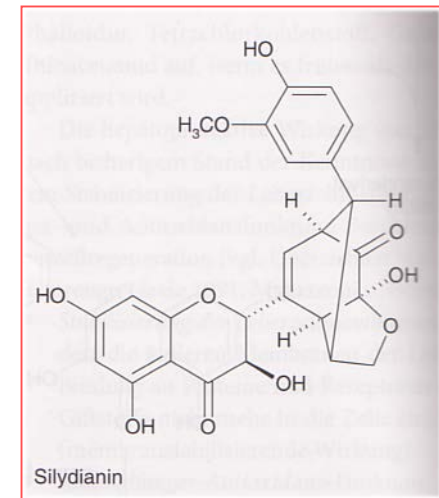
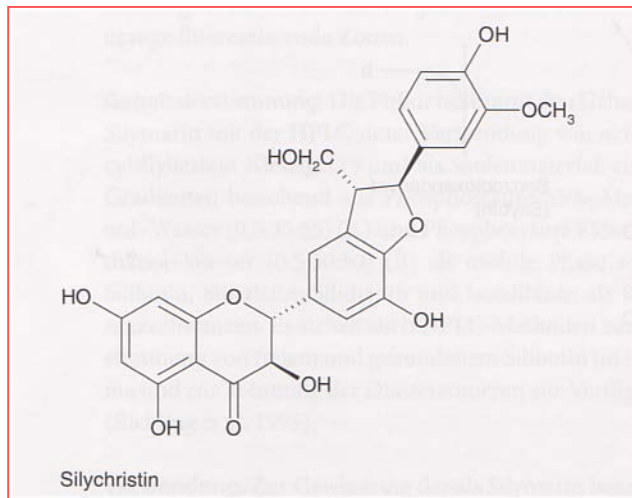
Isosilybin A



Isosilybin B

## Silydianin (ein Bicyclo-octan-[2,2,2])

### Silychristin (ein Benzofuran)



weitere Inhaltsstoffe: freie Flavonoide (z. B. freies Taxifolin), fettes Öl (20-30%), Phytosterole, Proteine

## ANWENDUNG

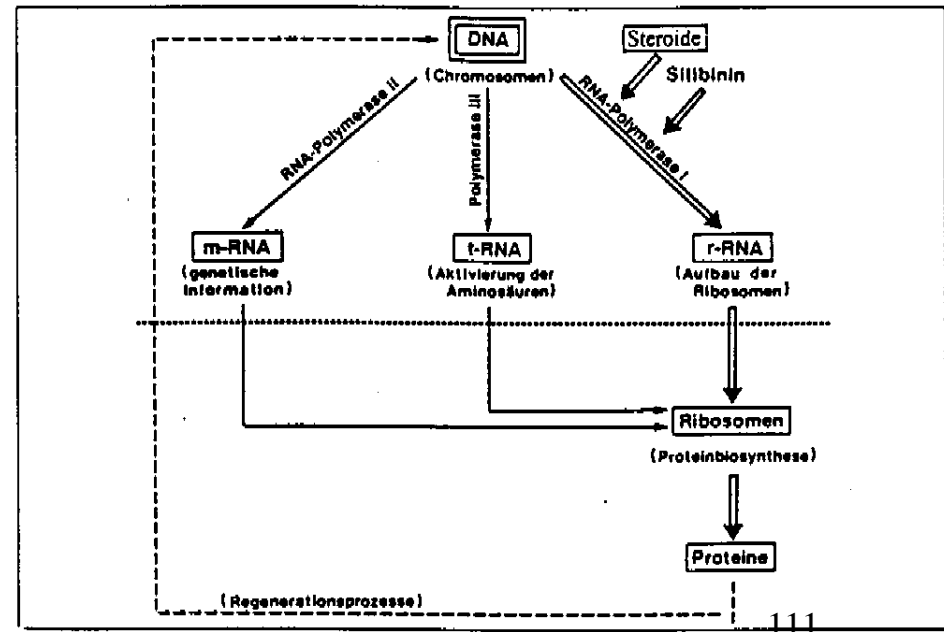
Extrakte: toxische Leberschäden, zur unterstützenden Therapie von chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Leberzirrhose

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

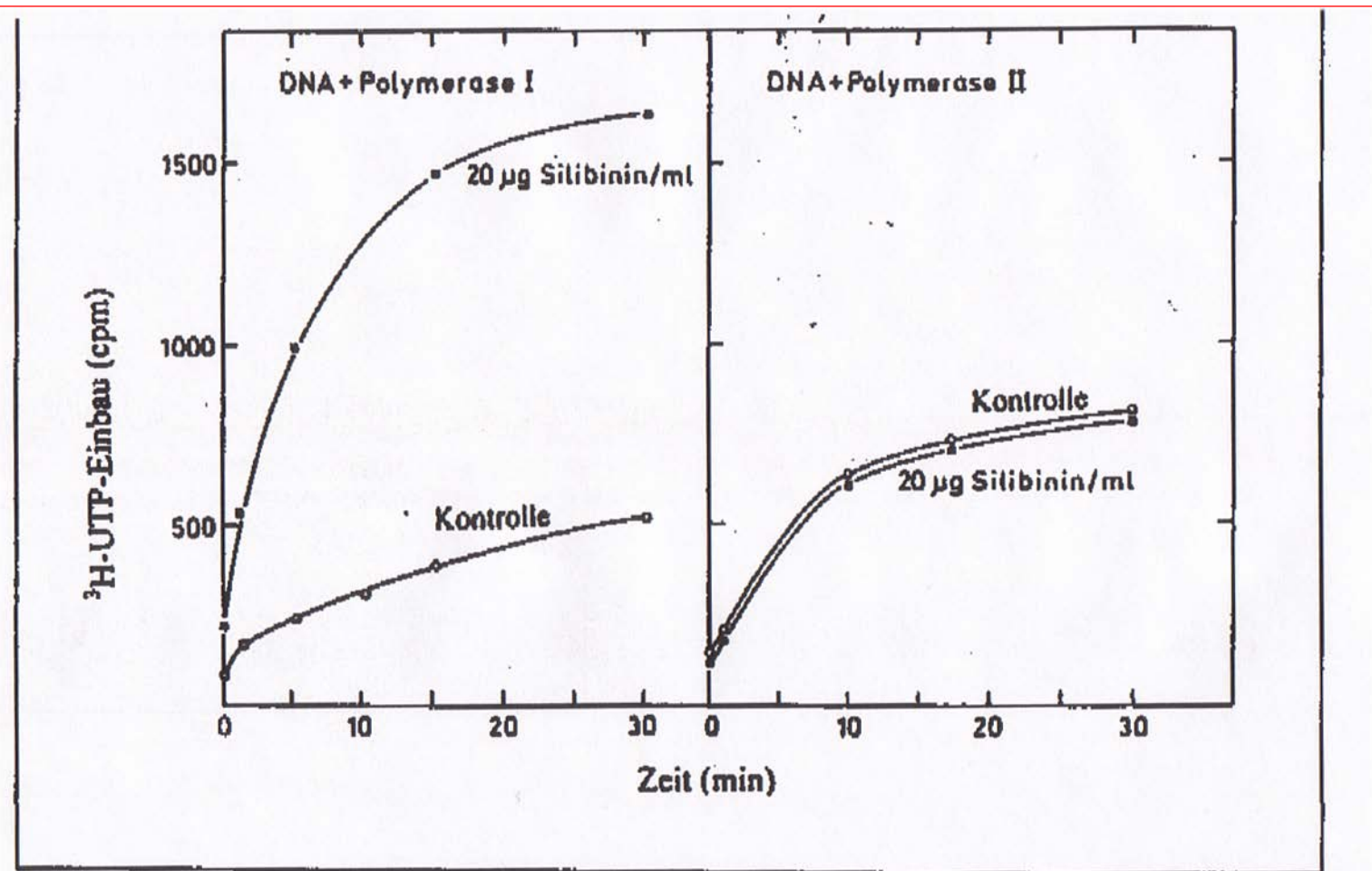


Abb. 9. Transkriptionsaktivität der isolierten und gereinigten DNA-abhängigen RNA-Polymerasen ohne (○) und mit (■) Silibinin *in vitro* (mit Kalbsthymus DNA als Template).



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

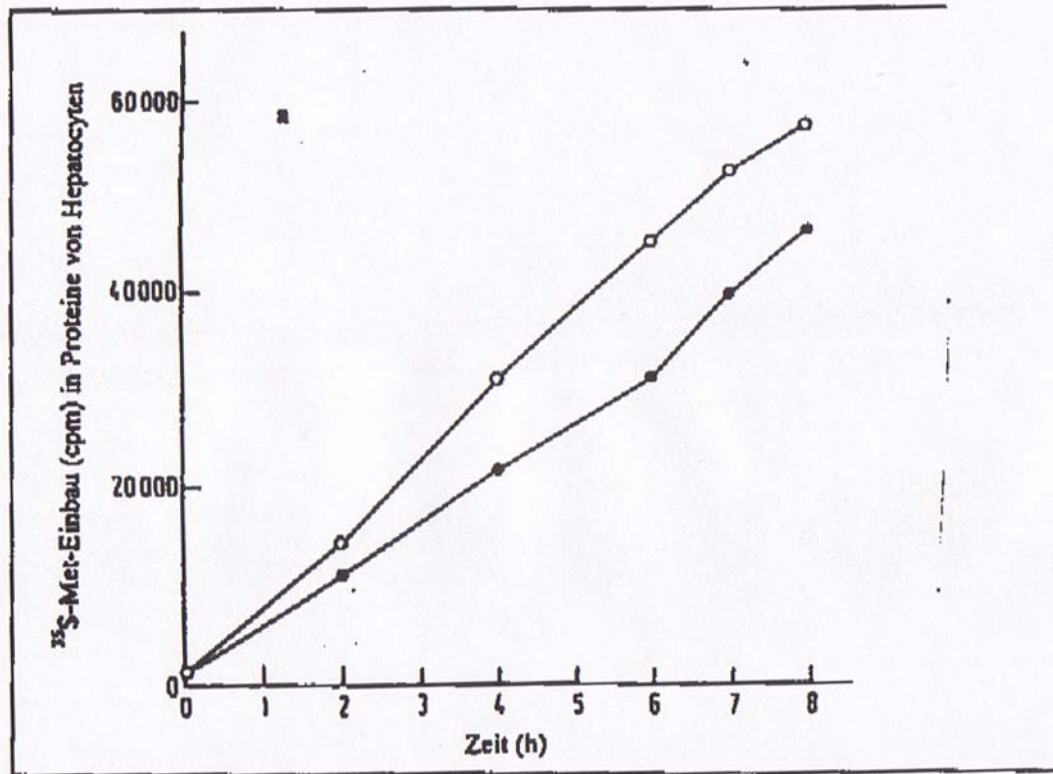


Abb. 6 a. Zeitverlauf des Met-Einbaus in Protein von isolierten Rattenhepatozyten mit (○) und (●) (Proteinbiosyntheserate); b  $^{14}\text{C}$  Leucin-Einbau (1.5 h Puls) in Rattenleberproteine *in vivo* nach von Silibinin (S) (3h vor der Proteinisolierung) im Vergleich zu Kontrollen (C) in %.

## 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

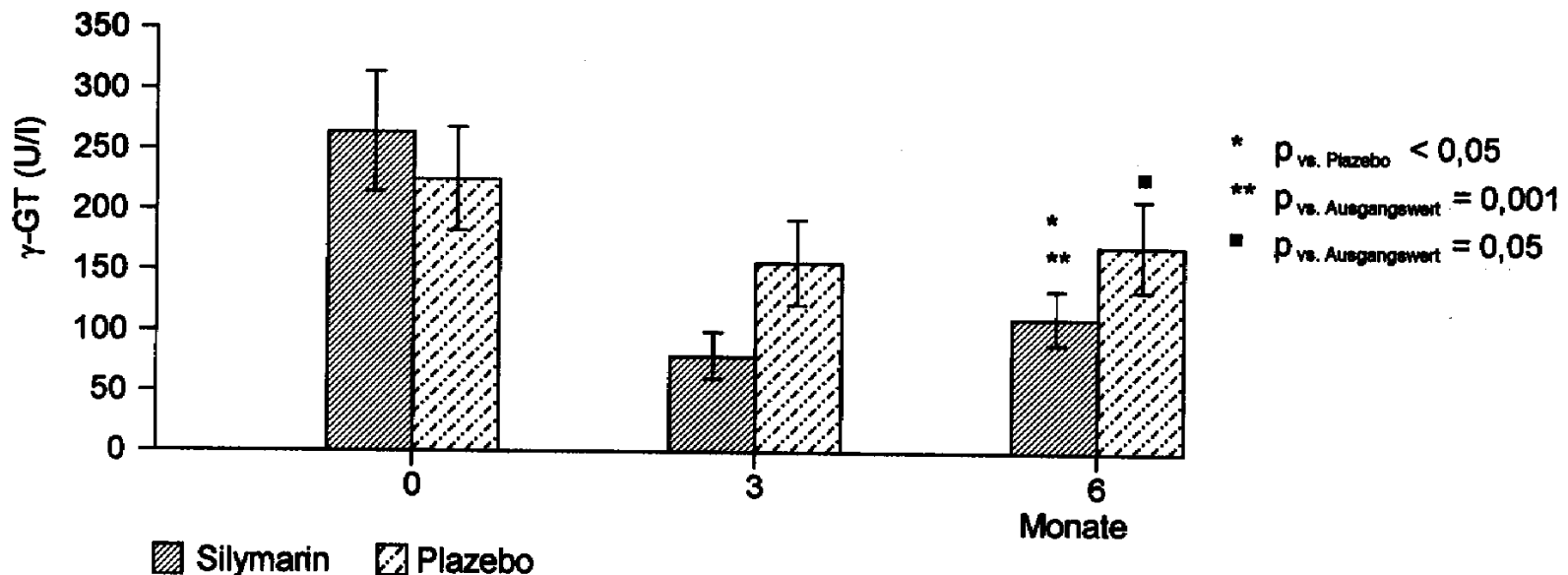
- nur lipophile Extrakte
- parenterale Zubereitung: Silibinin-Hemisuccinat

<b>Mariendistel- früchte</b>	Droge: dyspeptische Beschwerden; Zubereitungen: toxische Leberschäden; unterstützende Behandlung chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen und Leberzirrhose <b>Mittlere Tagesdosis</b> 12–15 g Droge	<b>NW</b> Droge: keine bekannt; Zubereitungen: vereinzelt leichte laxierende Wirkung  114
----------------------------------	--	---

## Klinische Anwendung

### Silymarin: Senkung erhöhter $\gamma$ -GT-Werte

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



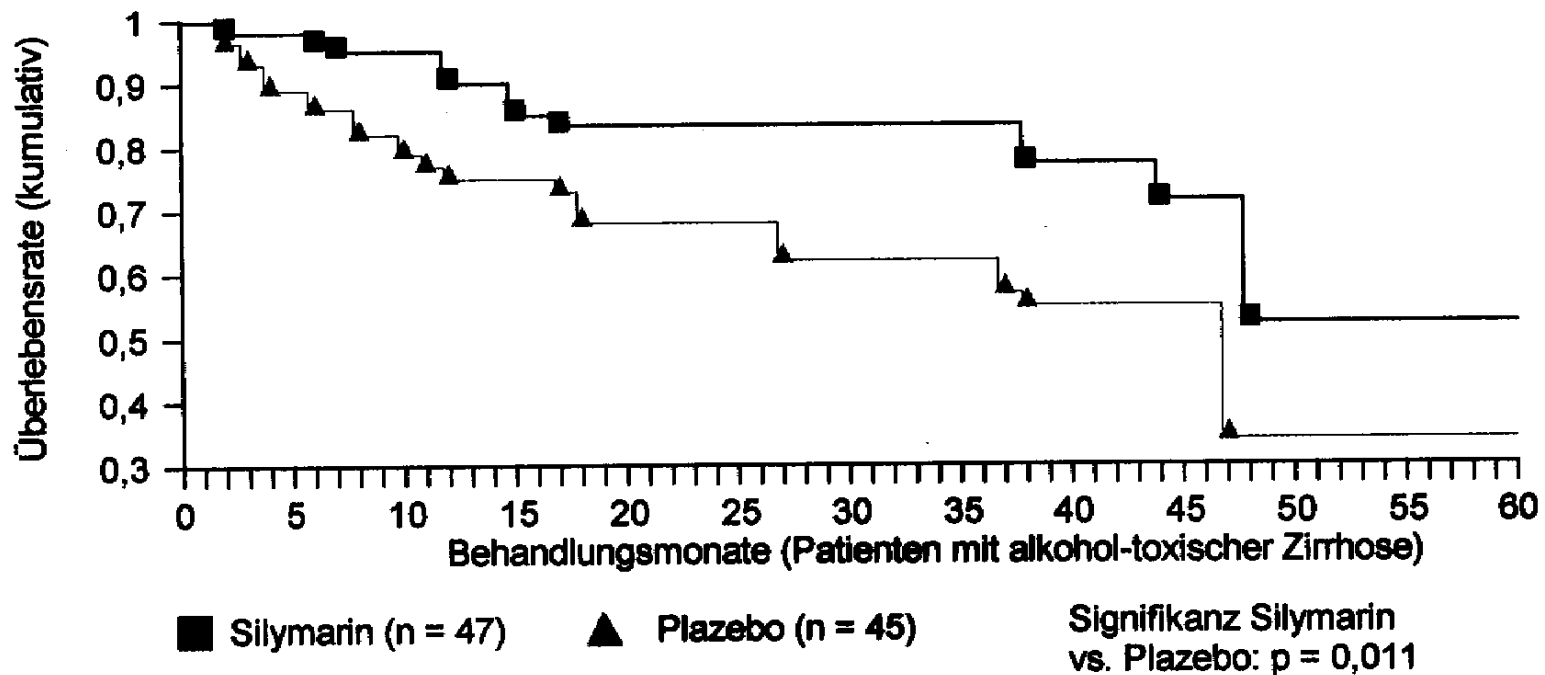
\* 3 x 140 mg/d

(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  
Narbenschenkel

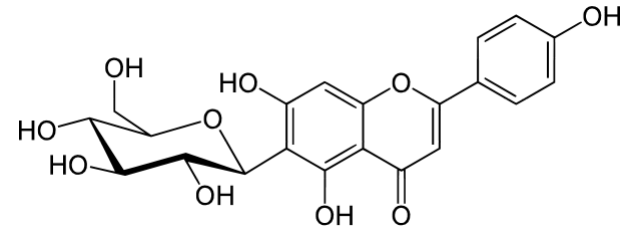




## Passionsblumenkraut

Flavonolglycoside (ca. 3 %):

- Isovitexin
- Isovitexin-glucosid



ätherisches Öl:

nur in Spuren

cyanogenes Glycosid:

Gynocardin

Oligo- und Polysaccharide:

Arabinogalactane

Glycoproteine:

mit Prolin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Isoleucin etc.

Anwesenheit von Harmanalkaloide (ältere Lit.) nicht bestätigt.

### ANWENDUNG:

HMPC: Traditionelle Anwendung zur Behandlung mentalen Stresses und von Schlafstörungen

### WIRKUNGEN:

experimentelle Belege für

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

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

*Sambucus nigra*

Caprifoliaceae



## Holunderblüten

### Sambuci flos

*Sambucus nigra*

Caprifoliaceae

Flavonolglycoside (ca. 3-4%):

- Rutin
- Isoquercitrin
- Chlorogensäure

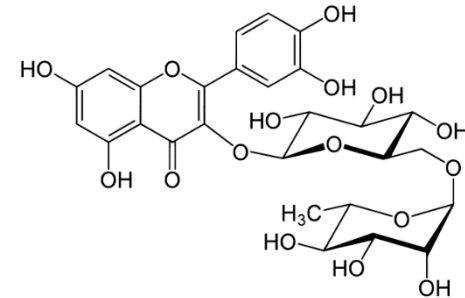
Aromat. Carbonsäuren

Schleime

Gerbstoffe

Cyanogene Glycoside

- Sambunigrin



**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

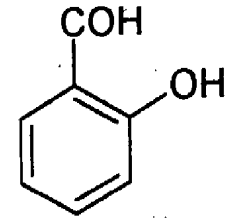
Flavonolglycoside (ca. 5 %):

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 platyphyllos*

*Tilia cordata*

Sommerlinde

Winterlinde

Blätter unbehaart

Blätter behaart





## Lindenblüten

Tiliae flos	<i>Tilia cordata</i> (Winterlinde)	Malvaceae, Unterfamilie Tilioideae
	<i>Tilia platyphyllos</i> (Sommerlinde)	

der getr. Blütenstand und deren Hybriden

Verfälschung: *Tilia tomentosa* (Silberlinde)

Flavonolglycoside (ca. 1 %):	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quercetinglycoside (Rutin, Quercetin, Isoquercetrin)</li><li>• Kämpferolglycoside (Astragalin)</li></ul>
ätherisches Öl (0,02 – 01, %):	Monoterpene
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

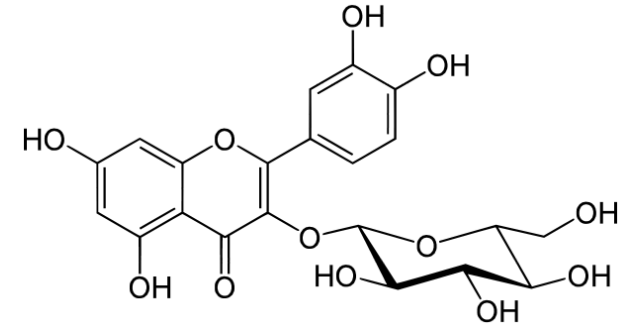
Equiseti herba

*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)

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

<b>Birkenblätter</b>  Alsitan® Urorenal®  <b>Betulae folium</b>	Zur Durchspülung bei bakteriellen und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und bei Nierengrieß; unterstützende Behandlung rheumatischer Beschwerden. (dito ESCOP) <b>Tagesdosis</b> 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

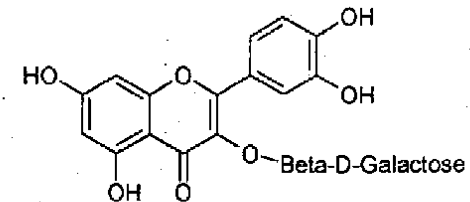
Betulaceae

*Betula pubescens*

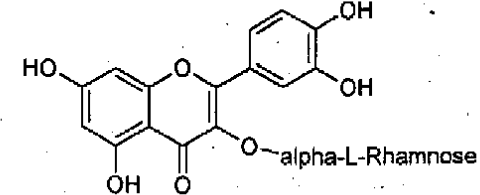
Moorbirke

und/oder Hybride

- Flavonoide 2-3%



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



Quercetin-3-O-Rhamnosid = Quercitrin

- aromat. Carbonsäuren
- Triterpenester
- Vitamin C, Mineralien etc.

Kaffeesäure, Chlorogensäure

Saponinähnliche Triterpensaponine (Dammarantyp), hämolytisch

## ANWENDUNG:

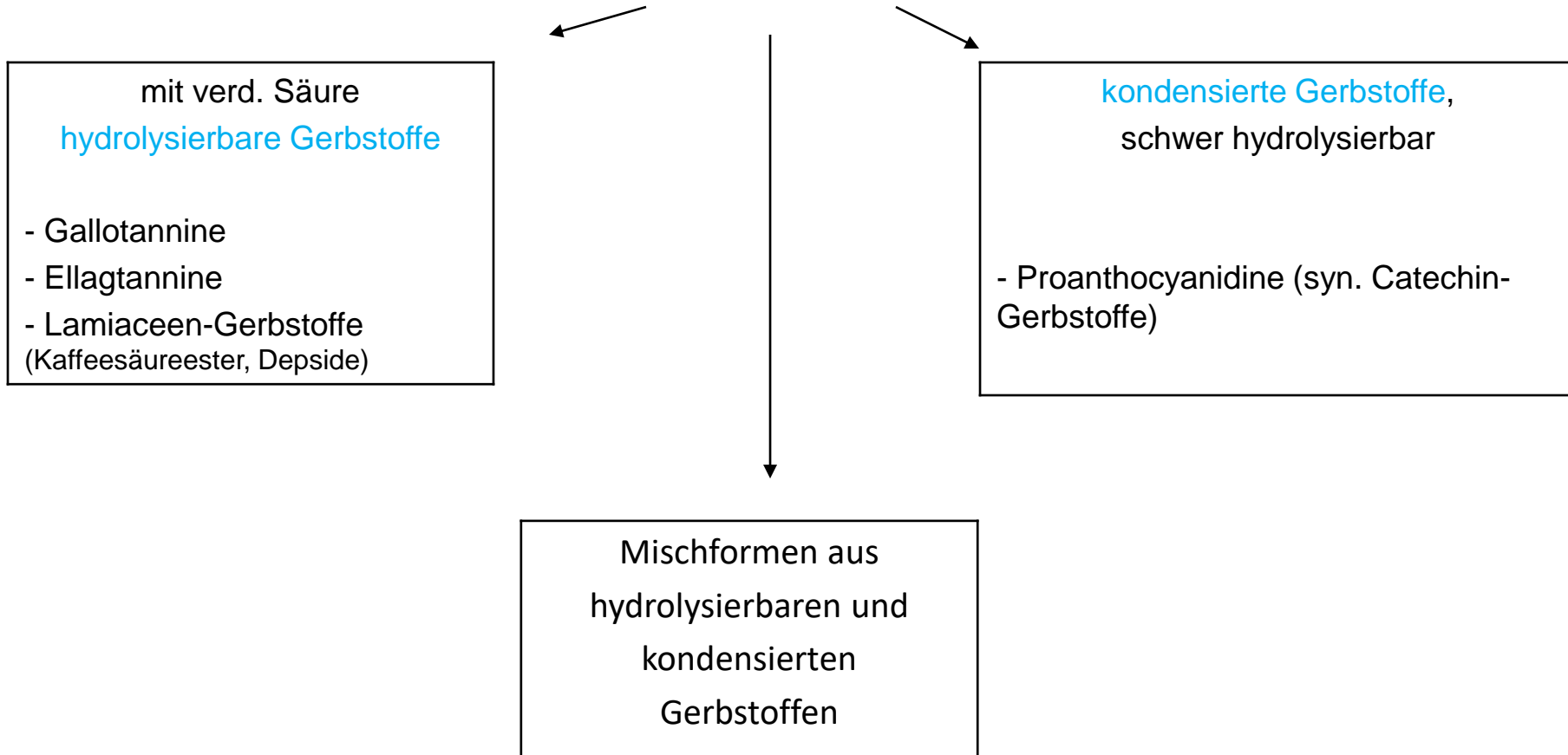
- zur Durchspülungstherapie bei Nierengriess und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege → Erhöhung der Harnmenge, aber keine erhöhte Elektrolytausscheidung

- zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden

unbekannt (Flavonoide oder Triterpene)?

## WIRKSTOFFE

## Gerbstoffe



### Generelle Eigenschaften:

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

# Gerbstoffe

- $\text{Fe}^{+3}$ -Reaktion → Grünfärbung (Komplexbildung)
- Wolframatophosphorsäure: Phenole reduzieren unter alkalischen Bedingungen Phosphorwolframsäure ( $\text{WO}_2$ ) zu blauen Wolframoxiden → kolorimetrische UV-Bestimmung
- Gehalt:
  - photometrische Auswertung der Phosphorwolfram-Methode

## - Differenzierte Hautpulvermethode

**A:** Gesamtphenolbestimmung mit Phosphorwolframat



anschliessend Präzipitation der Gerbstoffe mit chromiertem Hautpulver



**B:** erneute Phenolbestimmung der nicht-präzipitierten Phenole



[Gerbstoffgehalt] = Differenz aus [A – B]

## WIRKUNGEN

- **Interaktionen mit Proteinen** → Assoziante

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)

*Tormentillrhizom*

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

# **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, *Tormentillae 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

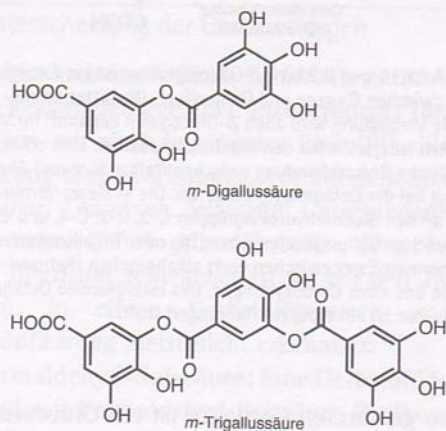
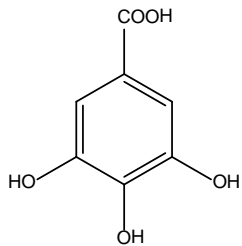
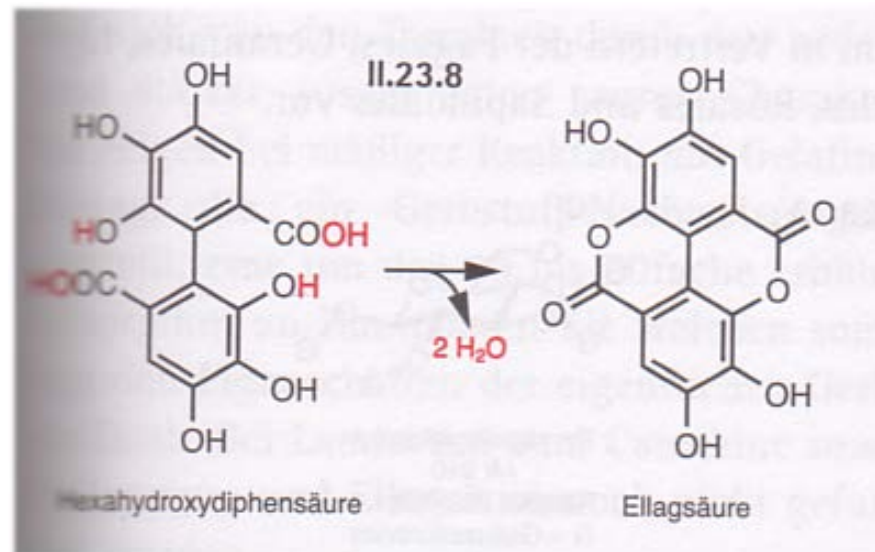
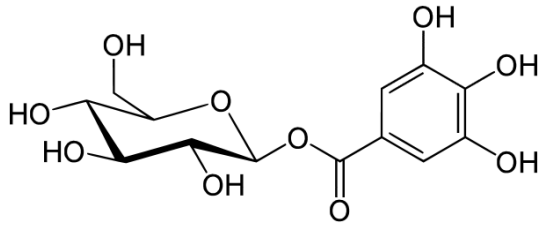


Abb. II.23.9 Die Esterbildung von zwei gleichen oder nahe verwandten Hydroxyphenylcarbonsäuren untereinander wird als Depsidbildung bezeichnet. Die depsidische Verknüpfung von zwei bzw. drei Molekülen Gallussäure ergibt die Di- bzw. Trigallussäuren.



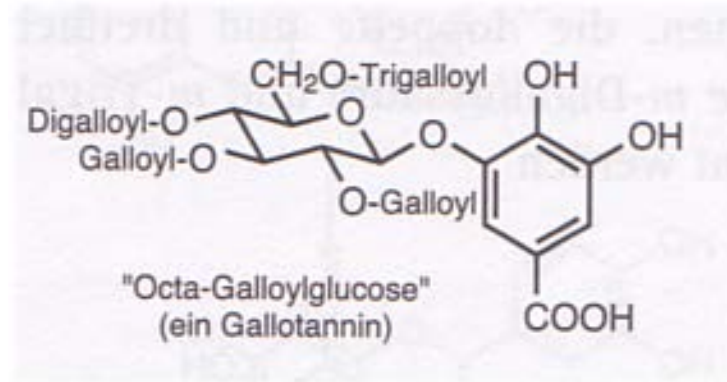


## Beispiele für einfache Gallotannine



1-O-Galloyl- $\beta$ -D-glucose  
(Glucogallin)

z.B. vorkommend in Rhei radix



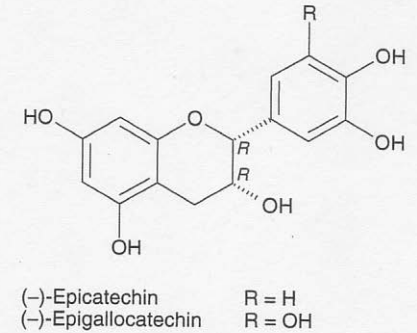
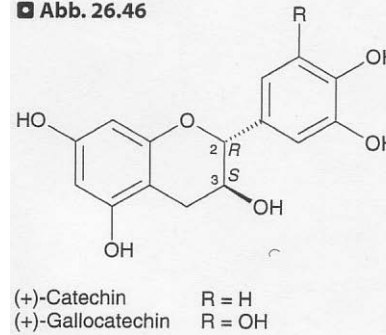
## BIOSYNTHESE:

- Glucogallin wirkt als Galloyldonor und kann die Gallussäure auf ein zweites Glucogallin übertragen (Transacylierung) → freier Zucker + Digalloylglucose → ...
- 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.

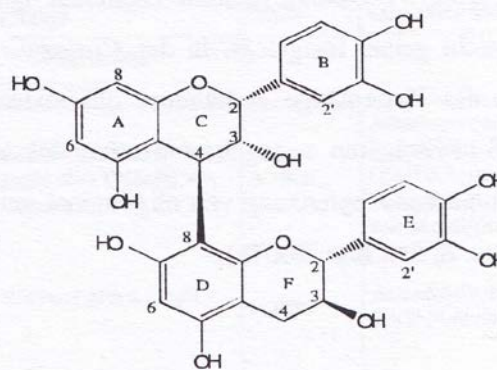
Abb. 26.46



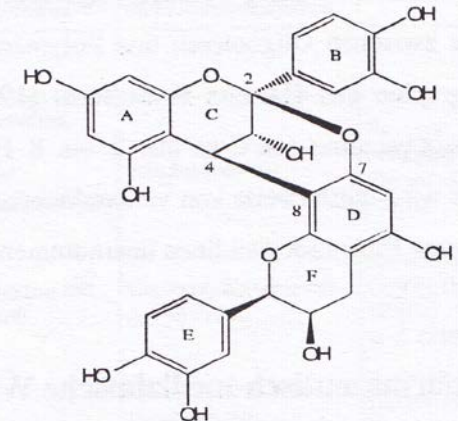
Oligomere Proanthocyanidine:

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

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



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



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





Gewöhnlicher Frauenmantel  
*Alchemilla xanthochlora* Rothm.

## Frauenmantelkraut

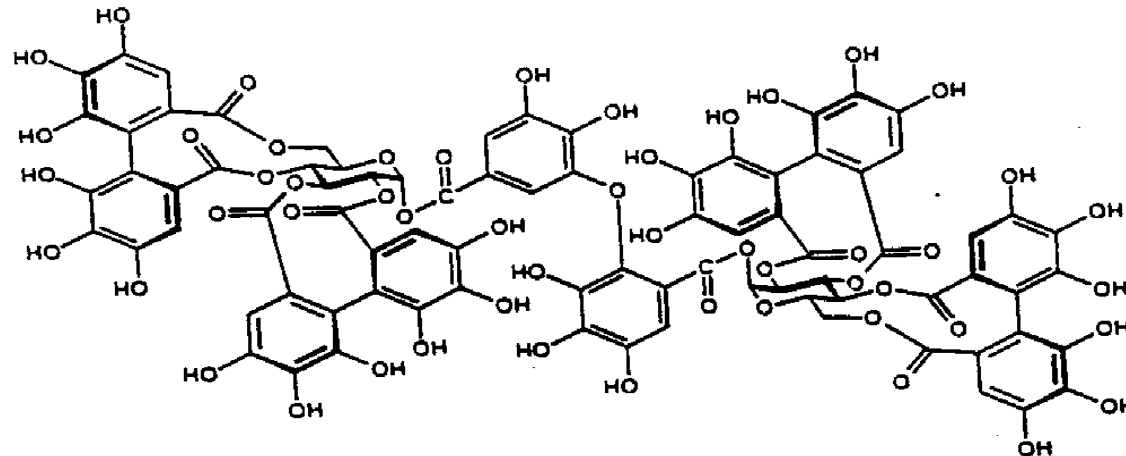
Alchemillae herba

*Alchemilla xanthochlora*

Rosaceae

- Gerbstoffe 5-8 %

Ellagitannine, Hauptkomponente Agrimoniin (dimeres Gallotannin)



Agrimoniin

### 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

## Myrtilli fructus

## Heidelbeeren

*Vaccinum myrtillus* L. Ericaceae

- 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 % Decoct



## 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 Tnninanteils), Hauptbestandteil Agrimoniin

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

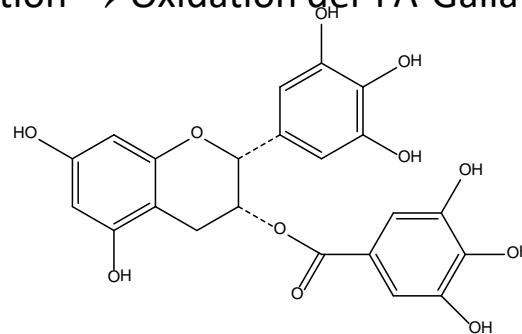
Unfermentierter Grüntee

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**

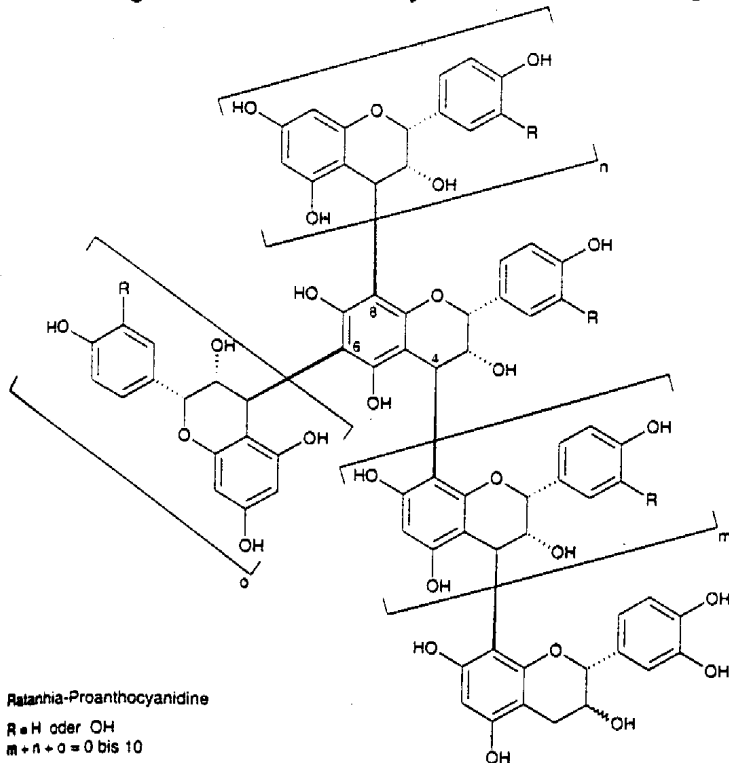
*Krameria triandra*

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

*Quercus robur*

Fagaceae

*Quercus petraea*

### 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.

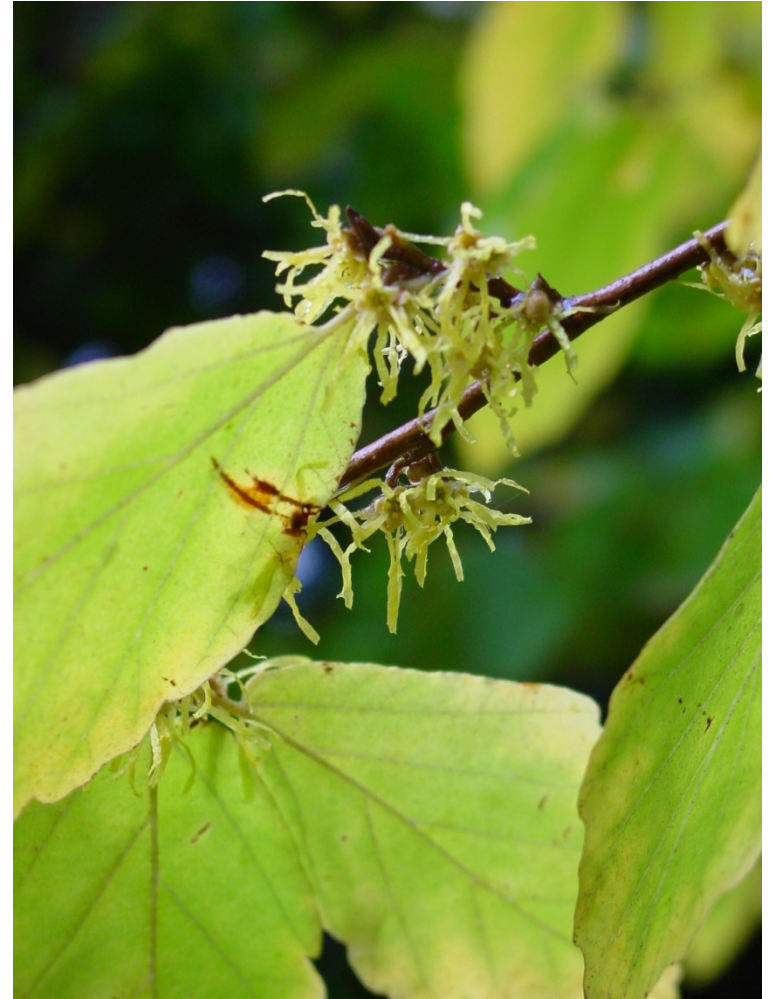
## ANWENDUNG

- 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

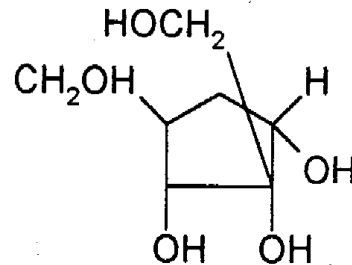
*Hamamelis virginiana*

Hamamelidaceae

### Hydrolysierbare Gerbstoffe:

„Hamamelitannine“, 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 Procyanidine 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 Hämorrhoiden;
- 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;