

Kapitel 7:

Iridoide, Secoiridoide

Baldrianwurzel

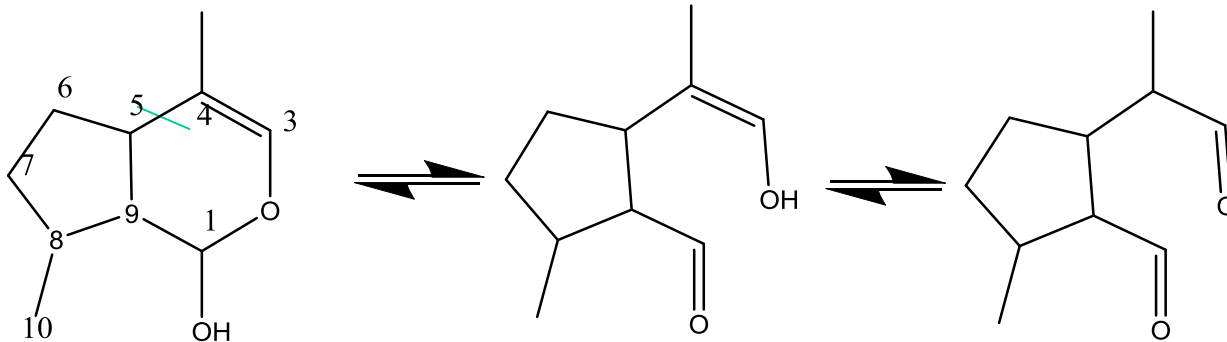
Mönchspfeffer

Teufelskrallenwurzel

Spitzwegerichblätter

Iridoide/Secoiridoide

Grundstruktur: Monoterpenderivate mit Cyclopentapyrangerüst und mindestens 2 O-Funktionen im Molekül



Iridodial

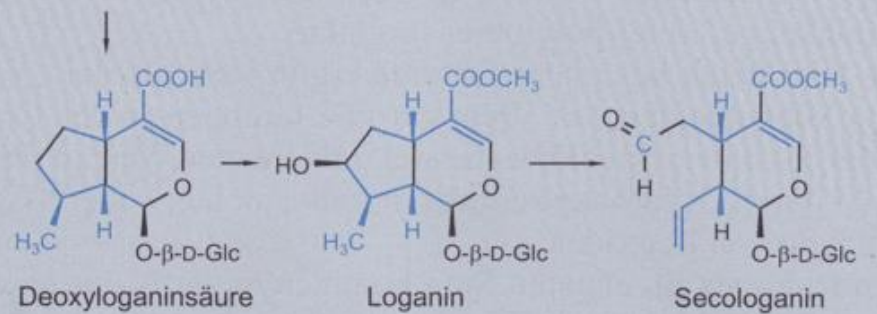
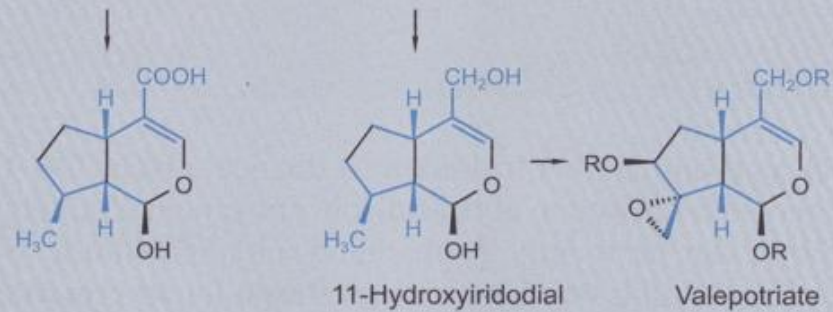
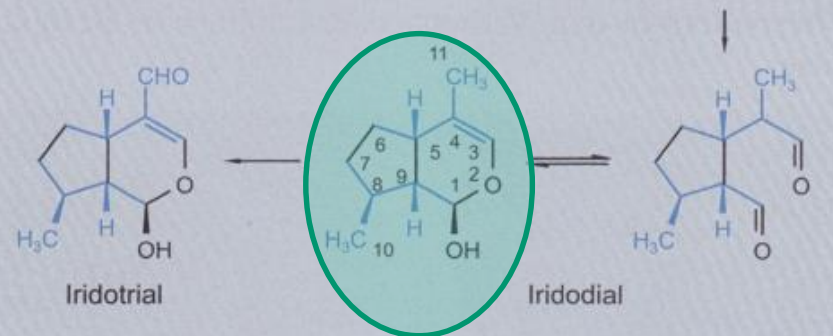
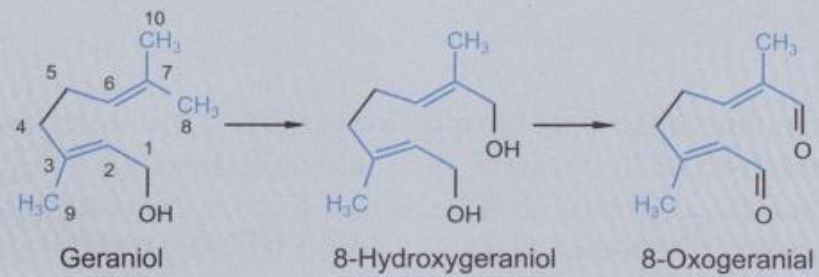
Enolform

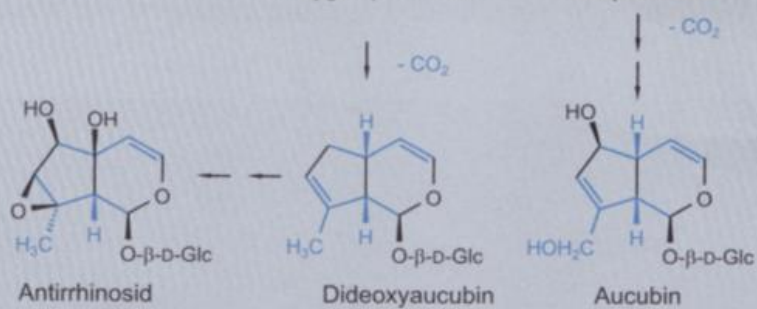
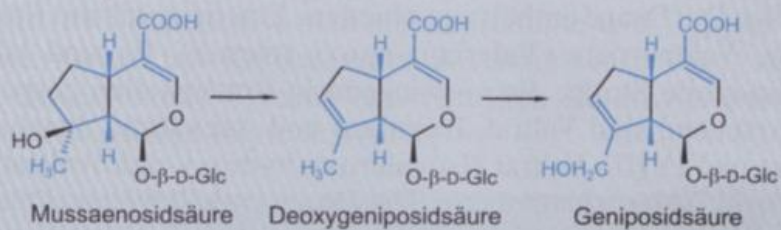
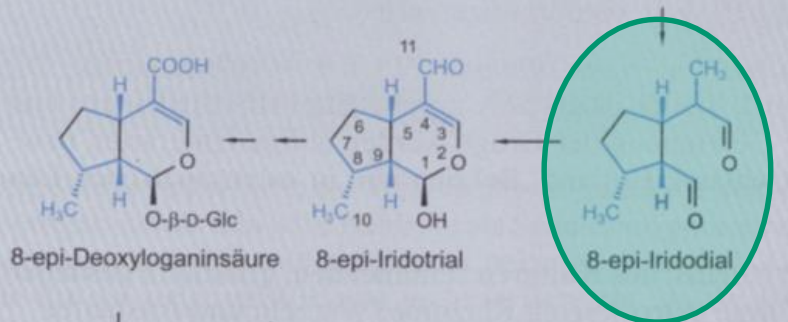
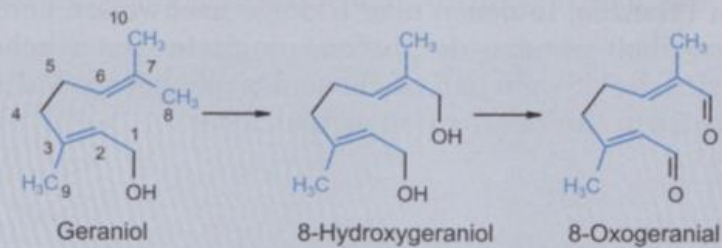
Dialdehydform

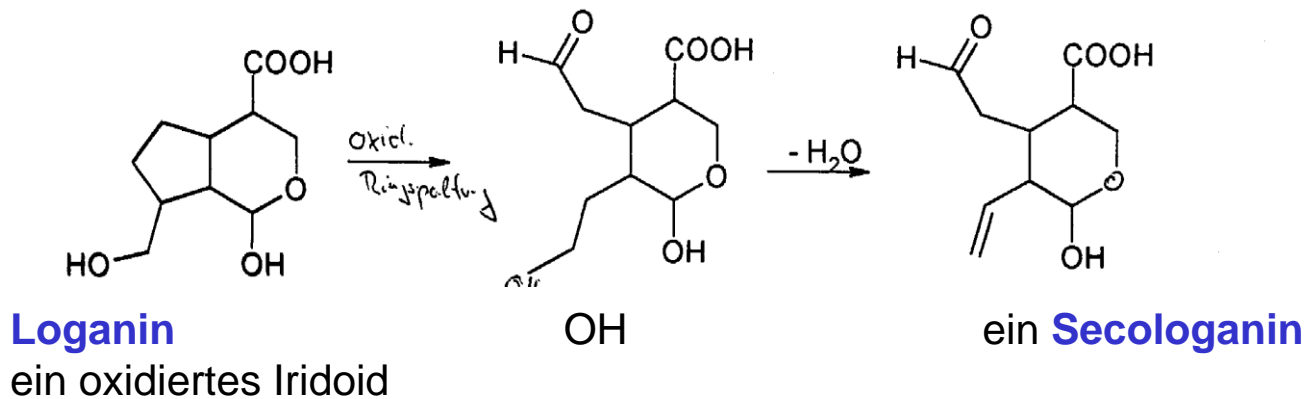
Lactolform =
Enolhalbacetal

Strukturelle Variationen:

- Glycosidierung an OH
- C₉-Iridoide (z. B. Aucubin) → -1 CO₂
- C₈-Iridoide (z. B. Unedosid) → -2 CO₂
- Epoxide
- Veresterung der OH-Gruppe mit versch. Säuren
- Hydroxylierung an C5, 6, 7, 8, 11
- Aufspaltung des Cyclopentanringes → **SECOIRIDOIDE**







Einteilung in 3 Klassen:

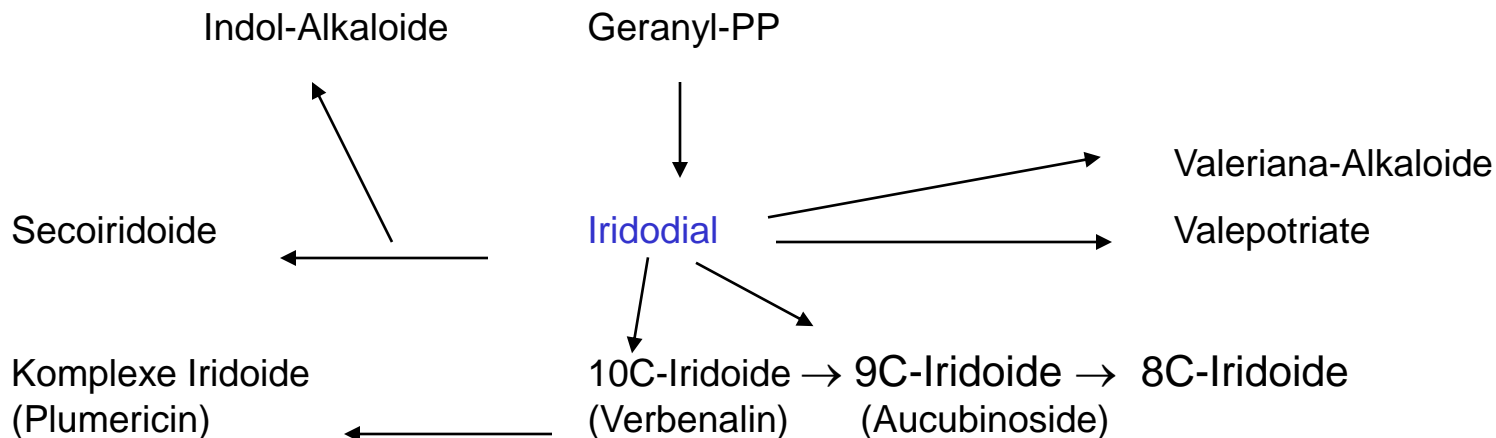
- nicht glycosidierte Iridoide
- glycosidierte Iridoide
- glycosidierte Secoiridoide

Iridoide können jeweils als 8α -Iridoide oder als 8β -Iridoide vorliegen

Vorkommen in den typischen Iridoid/Secoiridoid-Unterklassen:

→ **Cornidae** (Valerianaceae, Ericaceae, Gentianaceae, Loganiaceae, Menyanthaceae, Oleaceae, Rubiaceae)

→ **Lamiidae** (Lamiaceae, Plantaginaceae, Scrophulariaceae, Verbenaceae)



Iridoide/Secoiridoid-haltige Drogen

Droge	Stammpflanze	Iridoid	Anwendung
Agnus-castus-Früchte	<i>Vitex agnus-castus</i>	Aucubin, Agnusid	Menstruationsstörungen
Augentrostkraut	<i>Euphrasia sp.</i>	Aucubin, Catapol, Ixorosid	Wirksamkeit nicht belegt
Baldrianwurzel	<i>Valeriana officinalis</i>	Valepotriate	Einschlafstörungen
Ehrenpreiskraut	<i>Veronica officinalis</i>	Catapol	Wirksamkeit nicht belegt
Eisenkraut	<i>Verbena officinalis</i>	Verbenalin	Wirksamkeit nicht belegt
Spitzwegerichkraut	<i>Plantago lanceolata</i>	Aucubin, Catapol	Katarrhe der Luftwege, Entzündungen im Mund-Rachenraum
Teufelskrallenwurzel	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Harpagosid	Rheuma
Wollblumen	<i>Verbascum phlomoides, V. densiflorum</i>	Aucubin	Katarrhe der Luftwege, Entzündungen im Mund- Rachenraum
Enzianwurzel	<i>Gentiana lutea</i>	Secoiridoide (Gentio- picrosid, Amarogentin)	Bitterstoffdroge
Tausendgüldenkraut	<i>Centaureum erythraea</i>	Secoiridoide (Swertia- marin, Gentiopicrosid)	Bitterstoffdroge
Bitterkleeblätter	<i>Menyanthes trifoliata</i>	Secoiridoide und Iridoide	Bitterstoffdroge 6



Valeriana officinalis L.



Baldrianwurzel

Valerianae radix

Valeriana officinalis L. sensu latiore

Valerianaceae Ph. Eur.

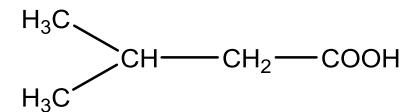
1. ätherisches Öl

Ph. Eur.: mind. 0,5 % Ganzdroge, mind. 0,3 % Schnittdroge

typische Esterkomponente: Isovaleriansäure

2. Sesquiterpencarbonsäuren

Leitsubstanz Valerensäure



3. Iridoide

Valepotriate

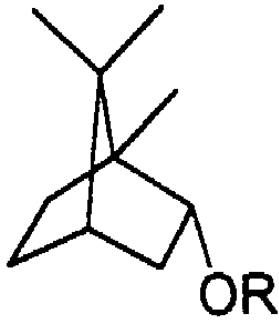
4. Baldrinale

Abbauprodukte der Iridoide

5. Lignane

6. Spuren von Alkaloiden

1. Ätherisches Öl (flüchtig)

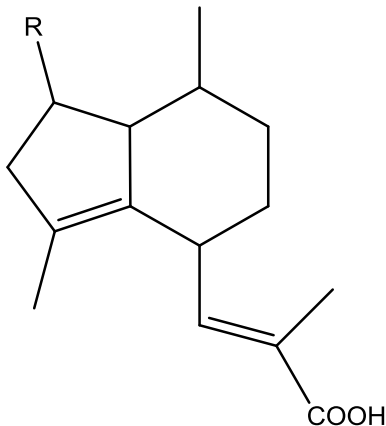


Monoterpene

Bornylacetat	(R = - Acetyl)
Bornylisovalerat	(R = - Isovaleryl)

2. Cyclopentan-Sesquiterpen-Carbonsäuren (schwerflüchtig)

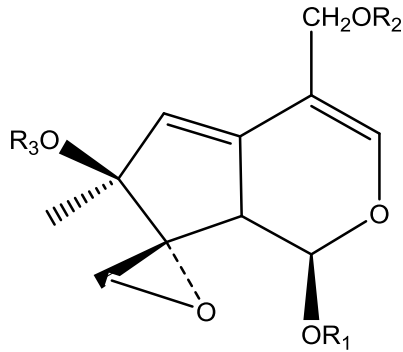
artspezifisch für europäischen Baldrian, nicht in anderen Valeriana-Arten → zur Standardisierung geeignet, nach Ph. Eur. Gehaltsbestimmung per HPLC



- Valerensäure R = -H
- Hydroxyvalerensäure (event. Artefact) R = -OH
- Acetoxyvalerensäure R = -Acetoxy

3. Iridoide (epoxidierte Esteriridoide) = Valeriana-Epoxy-Triester

→ Valepotriate



DI-EN-Reihe

R_1

R_2

R_3

Valtrat

iso-Valerianoyl

Acetyl

iso-Valerianoyl

Isovaltrat

iso-Valerianoyl

iso-Valerianoyl

Acetyl

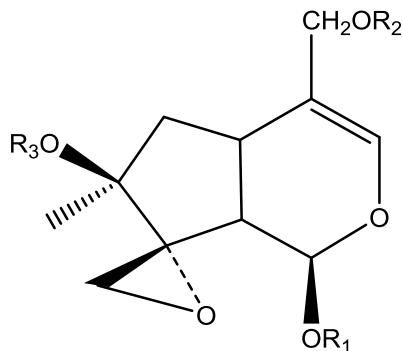
Acevaltrat

iso-Valerianoyl

Acetyl

3-Acetoxy-iso-Valerianoyl

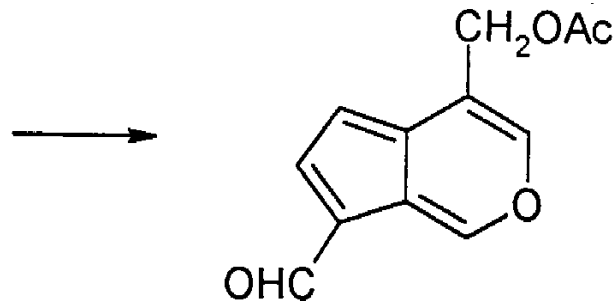
MONO-EN-Reihe



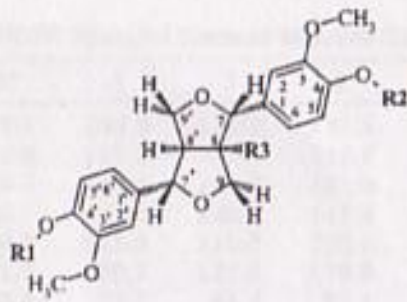
Didrovaltrat

Zersetzung der Valepotriate (thermolabil, lagerungsinstabil, instabil in EtOH, gegen Säuren und Laugen) zu **Baldrinalen** und Polymerisaten (0,5 % in guter Droge, abwesend in schlecht getrockneter oder alter Droge, wenig in Extrakten)

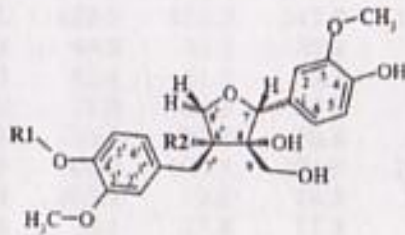
Valtrat → Baldrinal + Isovaleriansäure (Geruch!)



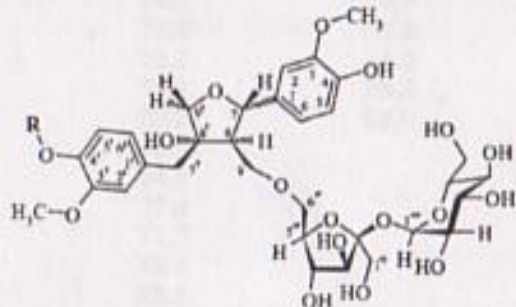
analog auch Metabolismus der Valepotriate im Organismus zu Baldrinalen und nachfolgende Glucuronidierung, Sulfatierung



	R1	R2	R3
1 8-Hydroxypinoresinol	H	H	OH
2 Pinoresinol-4-O-β-D-glucoside	H	β-D-glucose	H
6 Pinoresinol-4,4'-di-O-β-D-glucoside	β-D-glucose	β-D-glucose	H
7 8-Hydroxypinoresinol-4'-O-β-D-glucoside	β-D-glucose	OH	OH
8 8-Hydroxypinoresinol-4-O-β-D-glucoside	H	β-D-glucose	OH



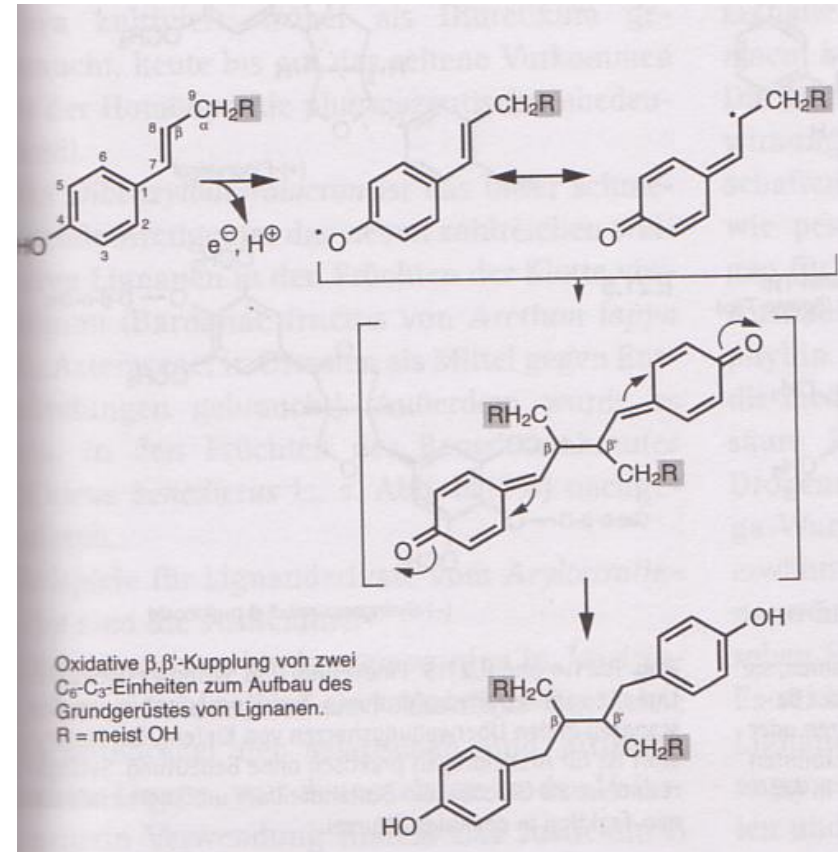
	R1	R2
3 Massoniresinol-4'-O-β-D-glucoside	β-D-glucose	OH
5 Berchemol-4'-O-β-D-glucoside	β-D-glucose	H



	R
4 4'-O-β-D-Glucosyl-9-O-(6"-deoxyasccharosyl)olivil	β-D-glucose

Figure 1. Structures of isolated lignans of *Valeriana officinalis* L.

Lignane: Verknüpfung zweier Phenylpropan-Einheiten über das β-C der Alkylketten



Baldrianwurzel

Analytik

Identität nach Ph. Eur.	<ul style="list-style-type: none">• makro- und mikroskopisch• DC von Valerensäure, Hydroxyvalerensäure
Reinheit nach Ph. Eur.	<ul style="list-style-type: none">• Extraktgehalt, fremde Bestandteile, etc. ...
Gehalt nach Ph. Eur.	<ul style="list-style-type: none">• äther. Öl Dest., Sesquiterpensäuren (HPLC)

Nachweis von Valepotriaten durch HPLC oder Umsetzung mit Säuren (Halazuchromreaktion)

Valepotriate vom Dien-Typ	→	Cyclopentapyryliumsalze (Blau)
Valepotriate vom Monoen-Typ	→	Gelbfärbung

Bei temporären Unruhezuständen, nervös bedingten
Einschlafstörungen.

Tagesdosis: 2-3 g Droge/Tasse

Beruhigend, schlaffördernd

KI Kinder < 3 Jahre

WIRKUNGEN:

- äther. Öl : sedativ, antikonvulsiv
 - Valerensäure, Acetoxyvalerensäure und Isovaleriansäure: Hemmung des Abbaus des inhibitorischen Transmitters γ -Aminobuttersäure (GABA)
 - Valepotriate: ZNS-gängig, deutliche EEG-Beeinflussung
 - Baldrinale: ähnlich wie Valepotriate, aber stärker ausgeprägt
 - Lignane (Oliviltyp): partielle Agonisten am Adenosin-A1-Rezeptor
- Lignane wahrscheinliches Wirkprinzip

Wirkungsmechanismus (?)

bis 2003: Steigerung der GABA-Ausschüttung aus Vesikeln und Hemmung der GABA-

Wiederaufnahme → erhöhte Mengen freier GABA → inhibitorische Effekte ↑

heute: Adenosin-Agonismus, Wirkung antagonisierbar durch Coffein

Diskussionspunkt

Valepotriate: *in-vitro* zytotoxisch, alkylierend (Epoxygruppe, aber auch Beeinflussung der Proteinsynthese, wenn Epoxygruppe durch Methylenreste substituiert wird), keine Bedeutung für die Praxis, da Gehalte in Extrakten zu gering, Resorption schlecht, schneller Metabolismus zu nicht-toxischen Produkten

Baldrianwurzel

INDUSTRIELL VERWENDETE BALDRIANARTEN

Valeriana wallichii syn. V. jatamansi	pakistanischer Baldrian	3-6 % Valepotriate
Valeriana edulis syn. V. mexicana	mexikanischer Baldrian	5-8 % Valepotriate

Extraktherstellung zur Anreicherung der Valepotriate auf ca. 20-40 % durch organische Lösungsmittlextraktion und Zusatz von kurzkettigen Fetten als Stabilisatoren

Extrakte: Valepotriate, Baldrinale (Wirkstoffe)



Vitex agnus castus L.
Mönchspfeffer



Mönchspfeffer / Keuschlammfrüchte

Agni casti fructus

Vitex agnus-castus L.

Verbenaceae

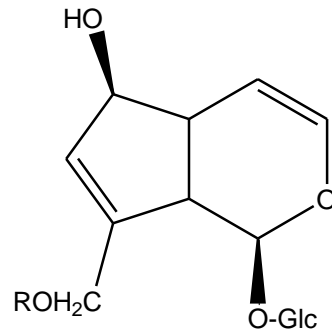
- ätherisches Öl

0,7 – 1,8 %

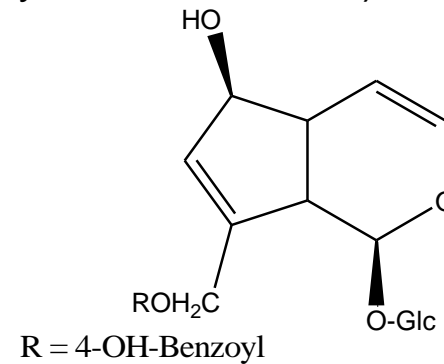
Mono- u. Sesquiterpene

- Iridioidglycoside (analyt. Leitsubstanzen)

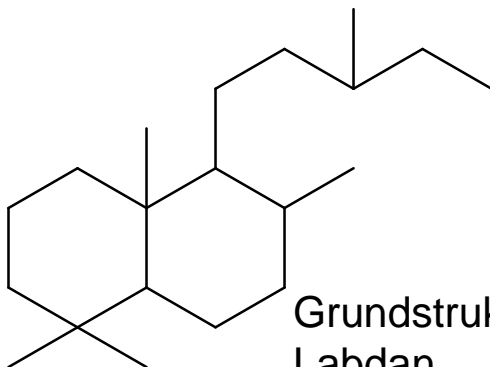
ca. 1 %



Aucubin (R = H)

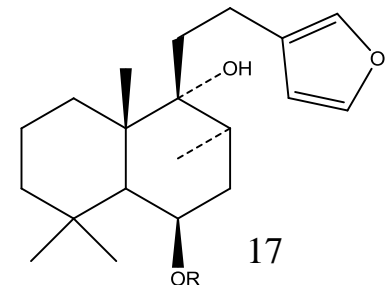


Agnusid (Aucubin-4-hydroxybenzoesäureester)



Grundstruktur
Labdan

- lipophile Flavonoide (z.B. Casticin)
- Diterpene vom Labdantyp (Wirkstoffe)



17

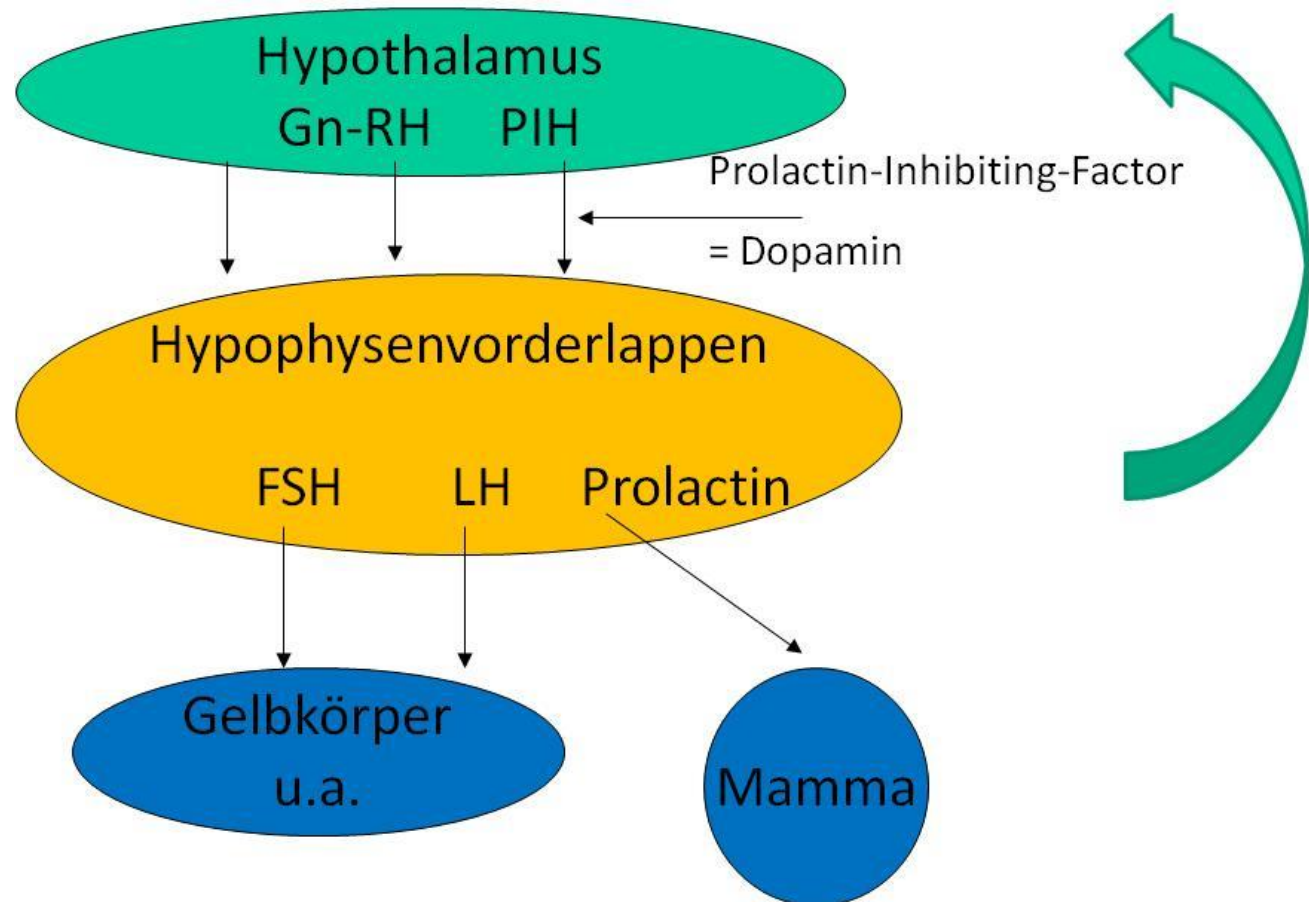
Prämenstruelles Syndrom PMS mit Symptomatik der Mastodynie oder Mastalgie; Menstruationsstörungen (Polymenorrhö, Oligomenorrhö, Amenorrhö)

Keine Teedroge, nur Extrakte verwenden

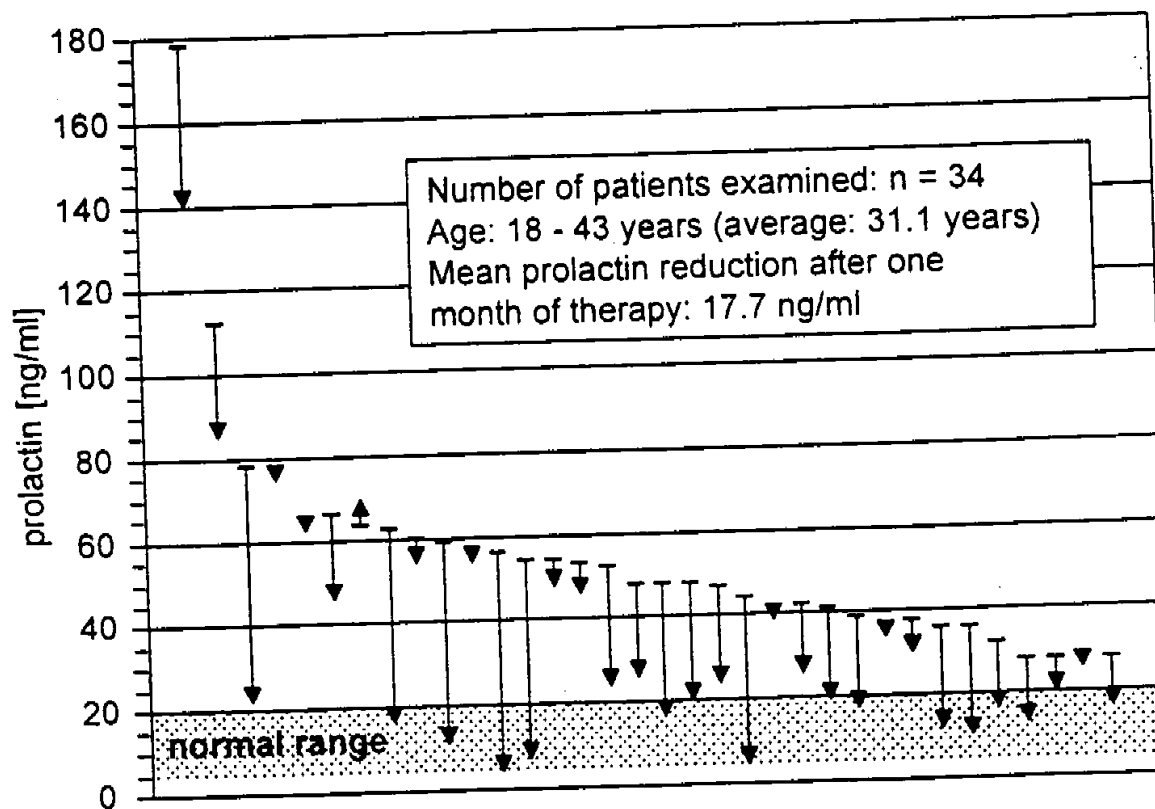
KI Schwangerschaft, Stillzeit

NW allergische Reaktionen möglich

WW nicht zusammen mit Dopamin-Rezeptorantagonisten



Serum prolactin levels before therapy and after one month of treatment with *Agnus castus* extract



Abnahme der Brustschmerzen unter *Agnus castus* im Vergleich mit Plazebo

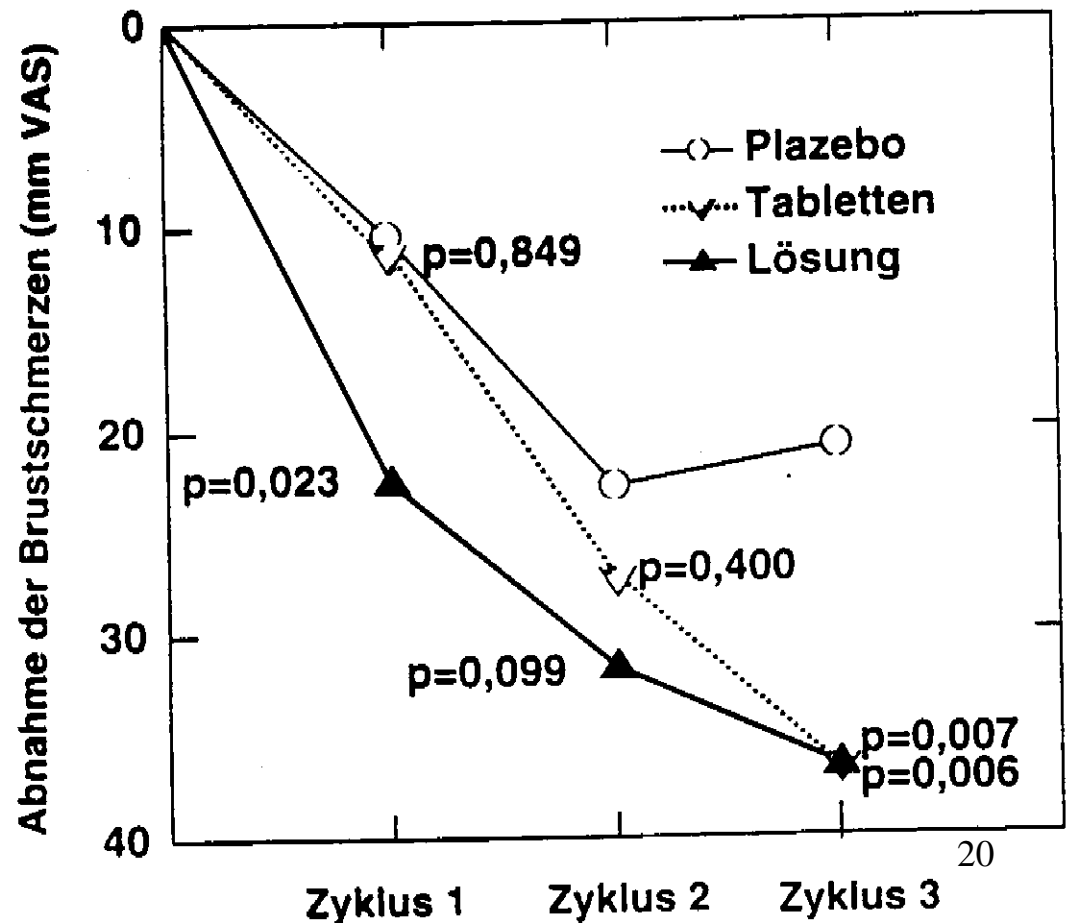
doppelblinde, randomisierte Studie

Aufgetragen sind die Baseline-adjustierten Gruppenmittelwerte und die p-Werte für die Differenzen zu Plazebo (ANOVA) nach einem, zwei und drei Behandlungszyklen.

Plazebo: n = 38

Agnus castus Tabletten: n = 32

Agnus castus Lösung: n = 34





Teufelskrallenwurzel

Harpagophytum procumbens
H. zeyheri





Sekundäre Speicherwurzel



Teufelskrallenwurzel

Harpagophyti radix

Ph. Eur.

Harpagophytum procumbens

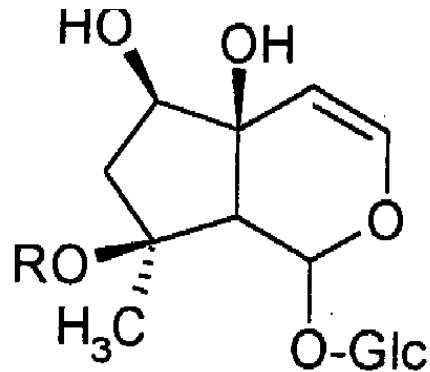
Harpagophytum zeyheri

Pedaliaceae

Inhaltsstoffe:

Iridoidglycoside

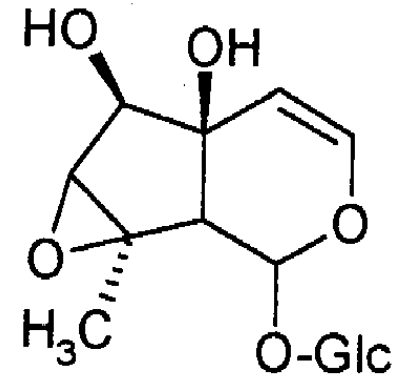
Ph. Eur. mind. 1,2 %



Harpagid R = -H

Harpagosid R = -Cinnamoyl

p-Cumarylharpagid nur in Spuren bei *H. procumbens*



Procumbid

Harpagophytum zeyheri:

Harpagosid und Cumarylharpagid ca. 1:1

Oligosaccharide (Reservestoffe, Osmotika)

Raffinose:

Trisaccharid

Glu-Glu-Fru

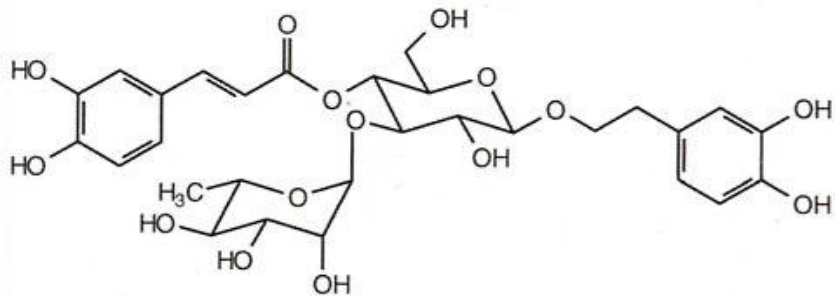
Stachyose:

Tetrasaccharid

Glu-Glu-Glu-Fru

Phenylethanoide

Acteosid



Acteosid (= Verbascosid)

Vollacetal

Phenylethanol-Glucose-Rhamnose

+

Kaffeesäureester-Glucoseester

Teufelskrallenwurzel

WIRKUNGEN: antiphlogistisch, antiödematös (Rattenpfotenödemtest, vergleichbar mit Indometacin, Phenylbutazon)

in-vitro Hemmung des Cyclooxygenasewegs (Thromboxan ↓) und des 5-Lipoxygenasewegs (Cysteinyl-Lekotrien ↓); molekulare Mechanismen unklar

auch Bitterstoffdroge

WIRKSTOFFE: Harpagosid teilweise; sicher auch andere Iridoide an der Wirkung beteiligt

KLINISCHE SITUATION: Wirksamkeit bei Rheuma gut belegt; Morgensteifigkeit ↓, Gelenkschmerzen ↓

1. symptomatische Behandlung schmerzhafter Osteoarthritis, Rückenschmerzen

2. Appetitlosigkeit, dyspeptische Beschwerden

Tagesdosis für Indikation 1: 4,5 – 9 g Droge

Tagesdosis für Indikation 2: 0,5 g Droge

KI Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre

Wirkung: schwach analgetisch, choleretisch, Appetit-anregend

Harpagophytum bei Muskelschmerz

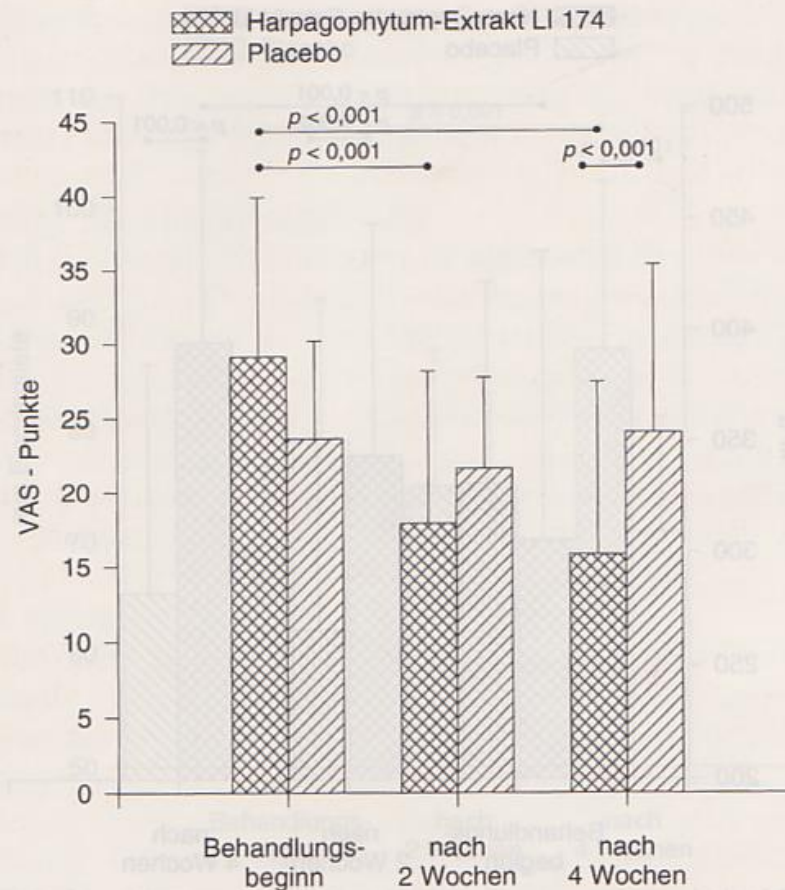


Abb. 1. Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Muskelschmerzintensität, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS). Signifikante Mittelwertsvergleiche durch t-Tests sind mit p -Werten gekennzeichnet, für eine ANOVA vgl. Text



Plantago lanceolata L.
Spitz - Wegerich 27

Plantago lanceolata L.



Rasche Trocknung notwendig

sachgemäß:

unsachgemäß (z.B. fermentativ):

bei bis zu 50°C

Schwarzfärb.

Mögliche Verunreinigungen

Blätter von *Digitalis lanata*

- Ähnliches Aussehen

Mikroskopisch leicht zu unterscheiden

- Anomocytische Spaltöffnungen



Spitzwegerichblätter

Plantaginis lanceolata folium

Plantago lanceolata L. s.l.

Plantaginaceae

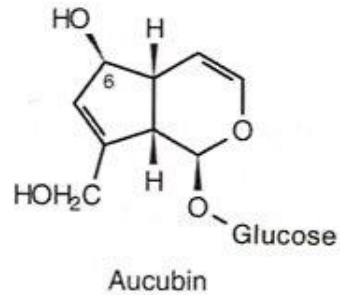
Wertbestimmende Inhaltsstoffe

Phenylethanoide	(3 – 8 %)
Iridoidglykoside	(2 – 3 %)
Polysaccharide	(2 – 6,5 %)

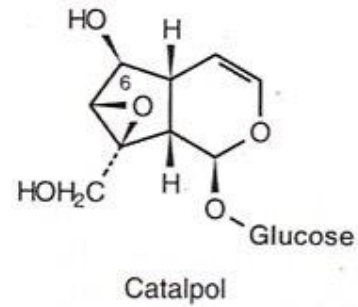
Weitere Inhaltsstoffe

Gerbstoffe	(bis 6 %)
Saponine	
Flavonoide	

Iridoidglycoside



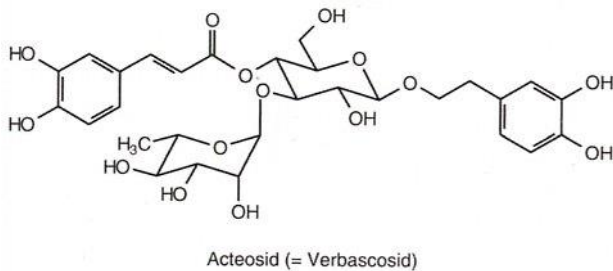
1-3 % (alte Blätter)



0-1 % (junge Blätter)

Kaffeesäurederivate (Phenylethanoide)

Hauptkomponente Acteosid (syn. Verbascosid)



Acteosid: Vollacetal

Phenylethanol-Glucose-Rhamnose

+

Kaffeesäureester-Glucoseester

freie Phenolcarbonsäuren (Kaffeesäure, Chlorogensäure)

Polysaccharide

(Rhamnoglacturonane, Rhamnoarabinogalactane, Arabinogalactane)

Spitzwegerichblätter

ANWENDUNGSGEBIETE:

innerlich: bei entzündlichen Erkrankungen des Mund-Rachenraumes;

äußerlich: bei Entzündungen der Haut, auch bei Insektenstichen

WIRKUNGEN: in-vitro

- Preßsäfte, wässrige Extrakte: antimikrobiell
 - Extrakte: antiinflammatorisch
 - Extrakte: antitussiv
- (antiinflammatorisch + bronchospasmolytisch + expectorierend)

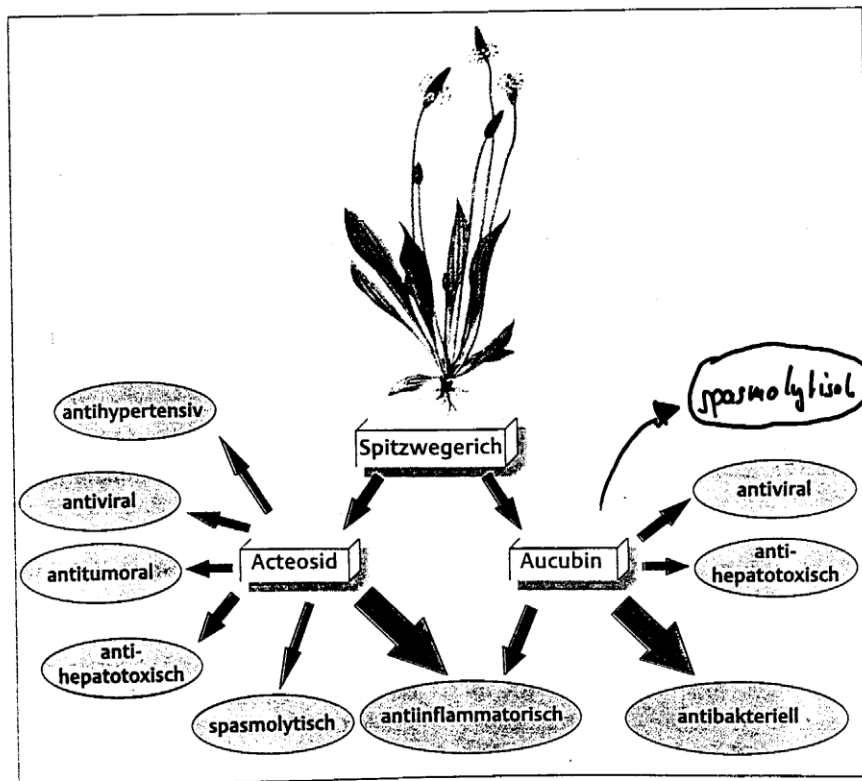
EINZELSTOFFE – WIRKUNGEN

Aucubin	antibakteriell, wenn enzymatischer Abbau zum Aucubigenin (fehlt in den Extrakten die β -Glucosidase, keine antimikrobielle Wirkung)
Aucubin	antiviral (Prodrug, Wirkform Aucubigenin)
Aucubin Catapol	spasmolytisch am Darm, nicht kompetitiver Antagonismus gegen Acetylcholin-induzierten Darmspasmus
Aucubin Catapol	antiinflammatorisch geringer antiinflammatorisch als Aucubin
Acteosid	antiinflammatorisch, antibakteriell, antihepatotoxisch, antiviral

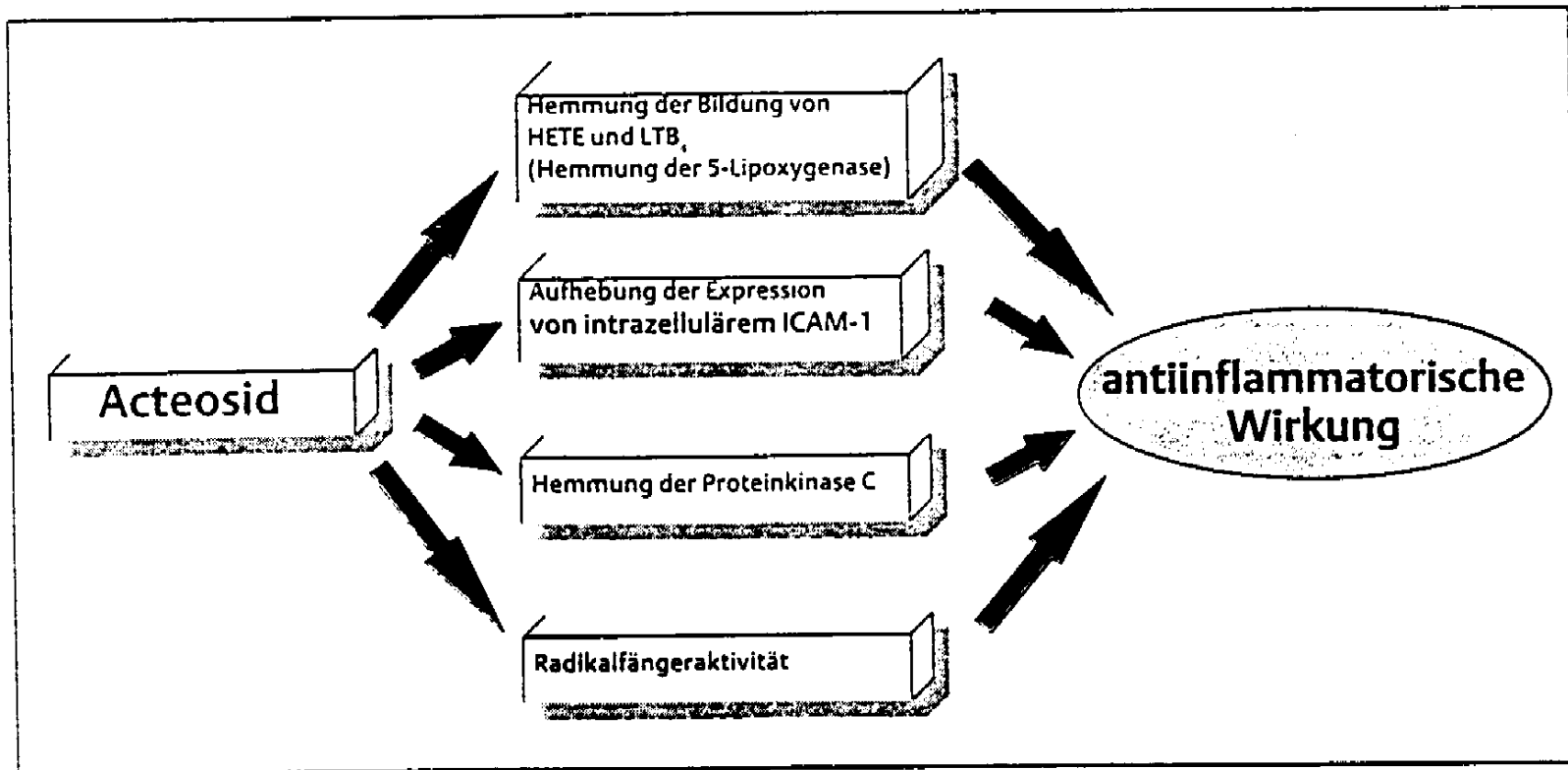
Katarrhe der Luftwege;
Kurzzeitige entzündliche Veränderungen der Mund- und
Rachenschleimhaut

Mittlere Tagesdosis: 3 – 6 g Droge

Wirkungen:
reizmildernd, adstringierend, antibakteriell,
antiviral, antientzündlich

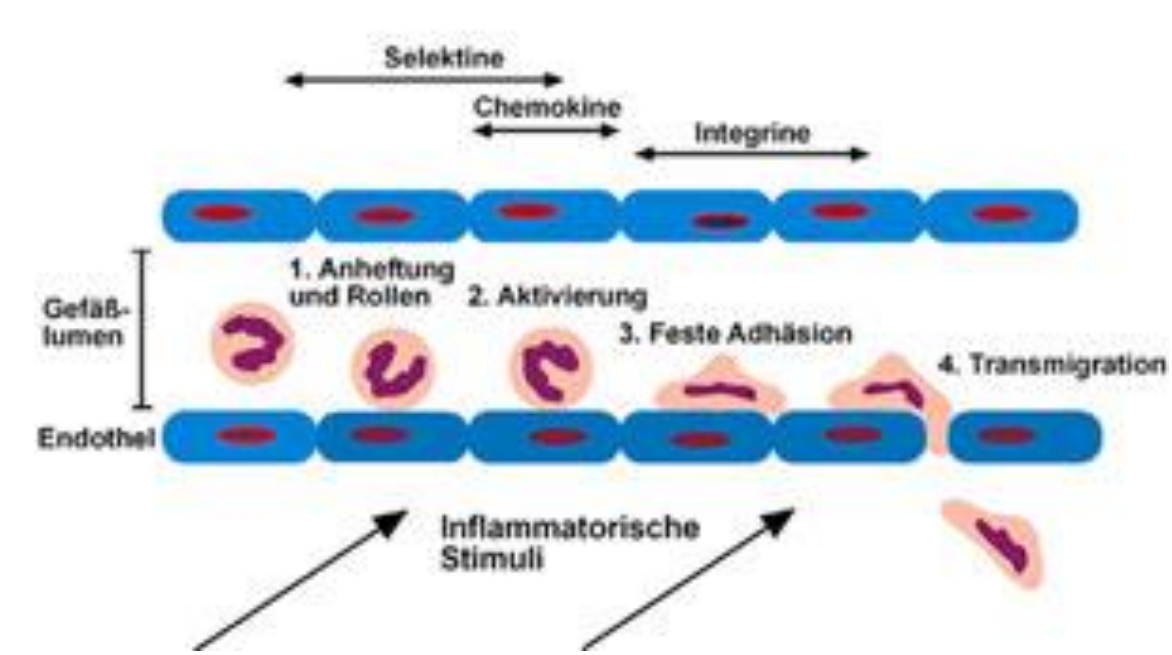


▲ Abbildung 6: Zusammenhang zwischen den Wirkungen des Spitzwegerichs und seiner Hauptinhaltsstoffe Acteosid und Aucubin



▲ **Abbildung 7: Antiinflammatorische Wirkmechanismen von Acteosid**

Die Adhäsionskaskade: Kontakte zwischen Leukozyten und Endothelzellen.
Leukozyten treten mit aktivierten Endothelzellen in Kontakt, transmigrieren schließlich durch die Gefäßwand und wandern in entzündete Gewebe ein.



Erkennung und Adhäsion der Leukozyten ans Endothel über Selektine und ICAM (Intra-Cellular-Adhesion-Molecules)

Kapitel 8:

Saponine

Saponine

Primulae radix	Primelwurzel	Expectorans
Primulae flos	Primelblüten	Expectorans
Hederae folium	Efeublätter	Expektorans
Senegae radix	Senegawurzel	Expektorans
Liquiritiae radix	Süßholzwurzel	Expektorans, Ulcustherapie
Hippocastanae fructus	Roßkastaniensamen	Venentonisierend
Ginseng radix	Ginsengwurzel	ZNS-Tonikum
Eleutherococcus radix	Eleutherococcuswurzel	Tonikum
Solidaginis herba	Goldrutenkraut	Diuretikum
Quillajae cortex	Quillajarinde (Panamarinde)	Isolierung von Saponinen
Dioscoreae radix	Dioscorea	industrielle Saponin- gewinnung

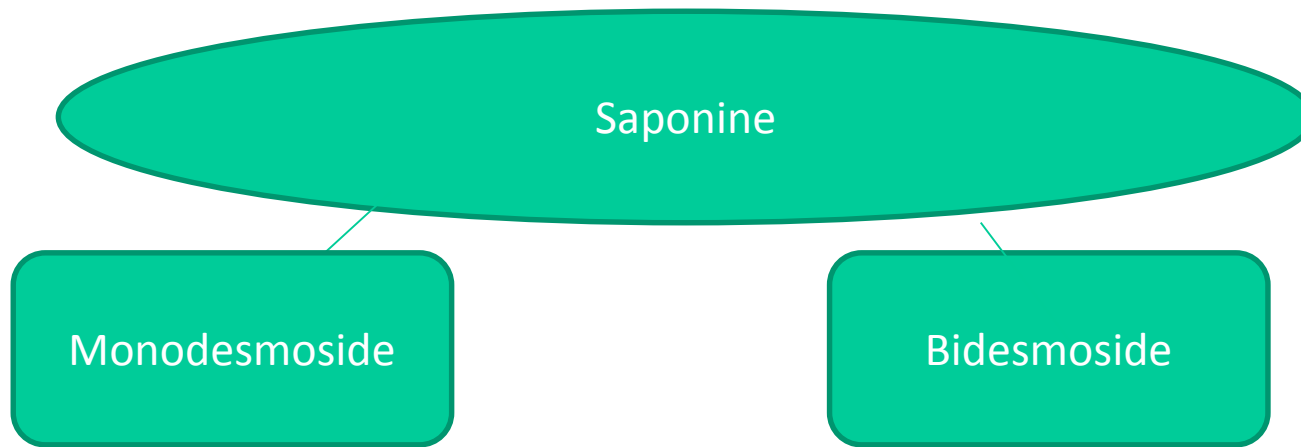
und viele Drogen, die Saponine als Begleitstoffe enthalten (pharmakokinetisch u.U. wichtig als potentielle Resorptionsverbesserer, z.B. Wollblume, Digitalis ...)

Wirkungen von Saponinen

Oberflächenaktiv	emulgierend, schäumend, netzend
Hämolysierend	cave: pflanzliche Parenteralia
Expectorierend	
Diuretisch	
Antimykotisch / antibiotisch	
Resorptionsfördernd	
Venentonisierend	Aescin
Antiphlogistisch	Glycyrrhizinsäure
ZNS-tonisierend	Ginsenoside

Wertbestimmung

- hämolytischer Index, Schaumindex



Triterpensaponine

C_{30} -Grundgerüst, pentazyklisch
trans-trans-trans-cis

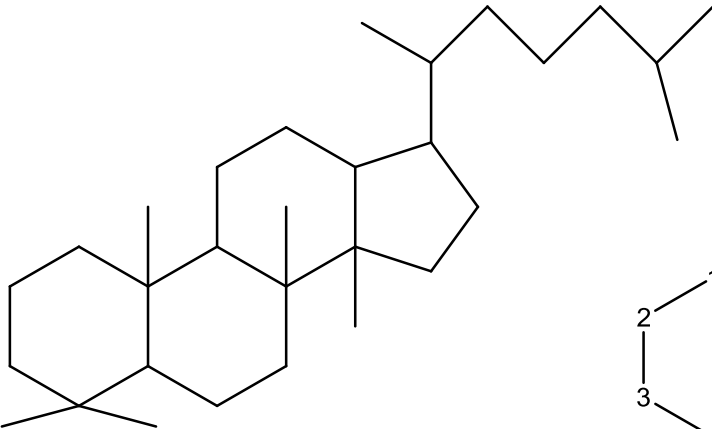
Damarantyp
Oleanantyp
Ursantyp

(erster biosynthetischer Saponintyp)
(entsteht aus Damarantyp)
(entsteht aus Oleanantyp)

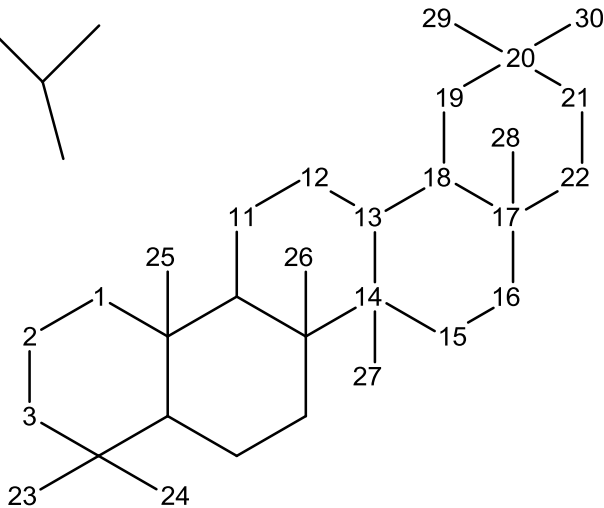
Steroidsaponine

C_{25} -Grundgerüst
Vorkommen: Monokotyledonen (z.B. Agave, Smilax, Dioscorea, etc.)

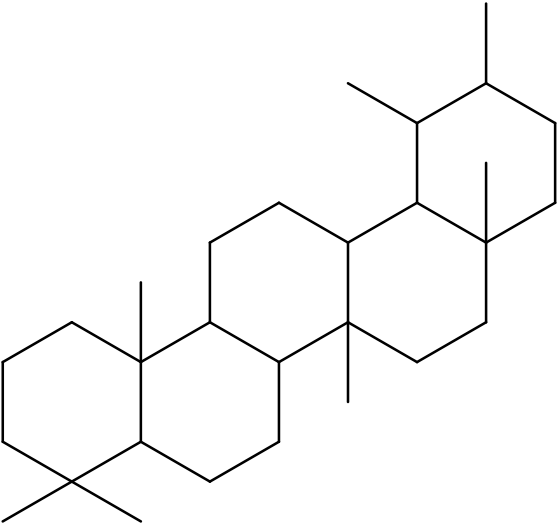
Pentacyclische Triterpensaponine



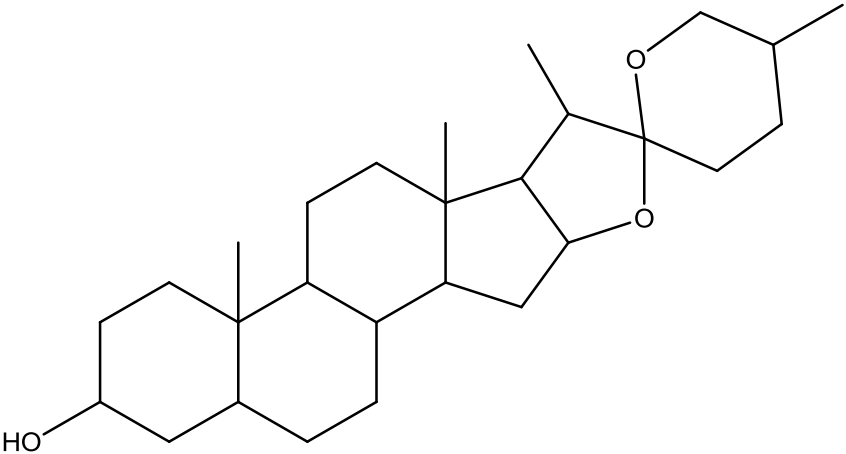
Damaran



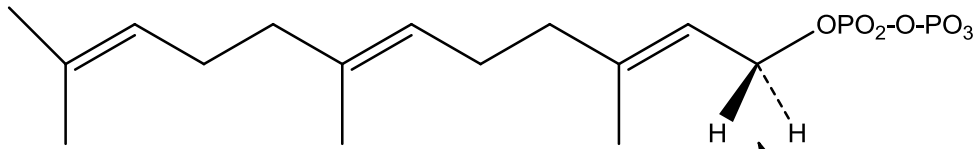
Oleanan



Ursan

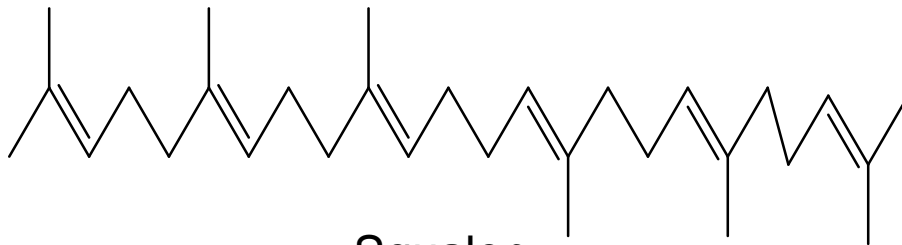
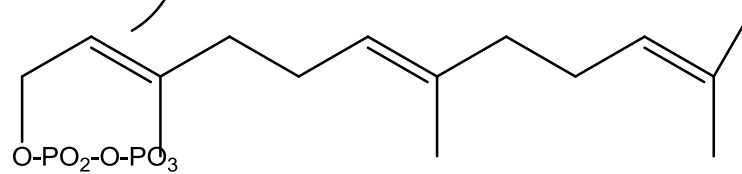


Grundstruktur Steroidsaponin des Spirostanol-Typs



Farnesyl-diphosphat

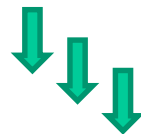
Biosynthetische Bildung von Squalen
durch Kopf-Kopf-Kondensation



Squalen

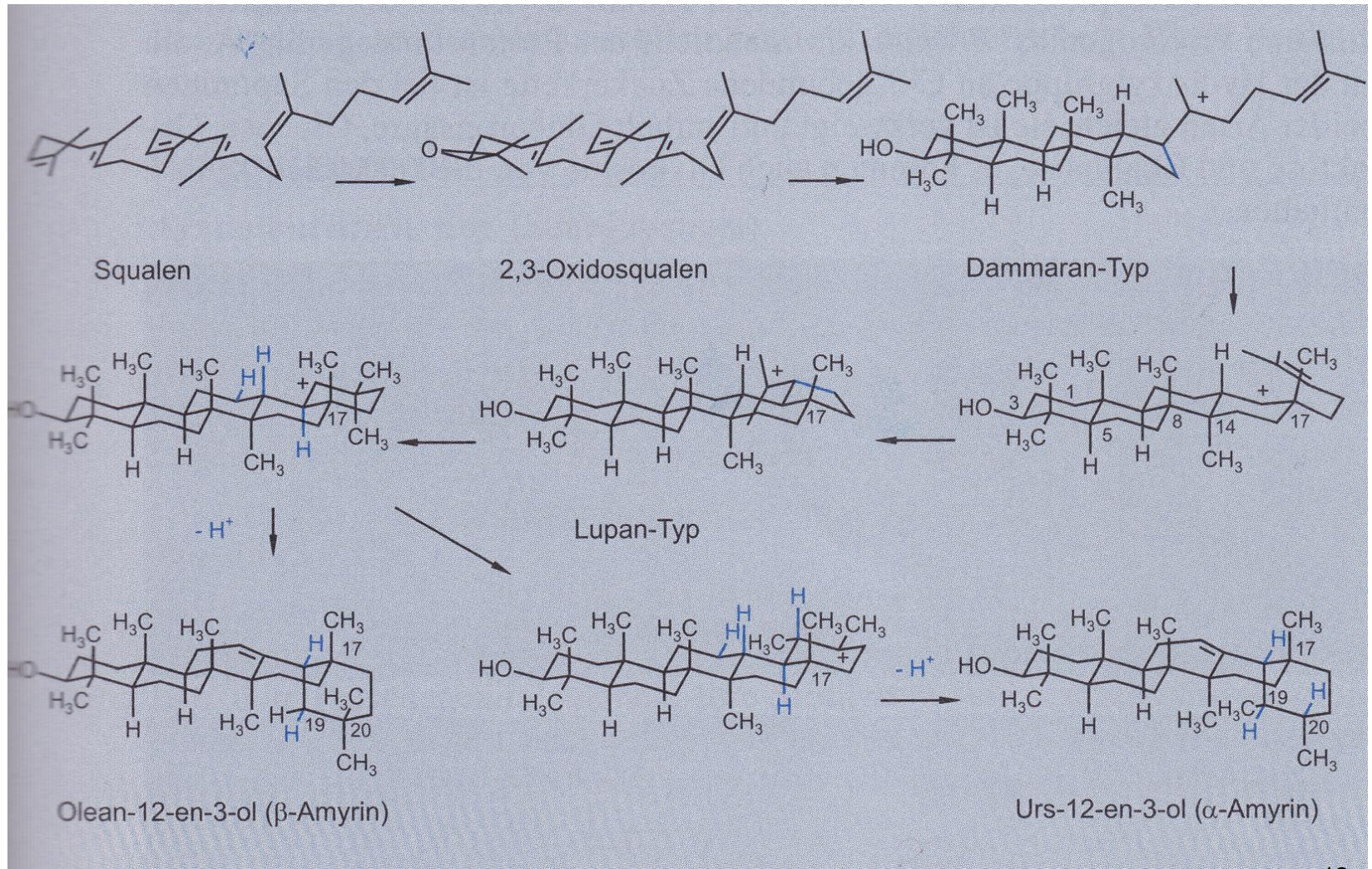


Squalenepoxid



Triterpene

Biosynthese tetracyclischer und pentazyklischer Triterpene vom Dammaran-, Lupan-, Oleanan- und Ursantyp



Primula veris Frühlings Schlüsselblume

Blütenkrone vertieft, am Schlund mit 5 roten Flecken



Primula elatior Waldschlüsselblume

Blütenkrone flach, schwefelgelb





Primula veris L.
Echte Schlüsselblume





Primula elatior (L.) Hill.
Wald-Schlüsselblume

Primelwurzel

Primulae radix

Primula veris
Primula elatior

Primulaceae

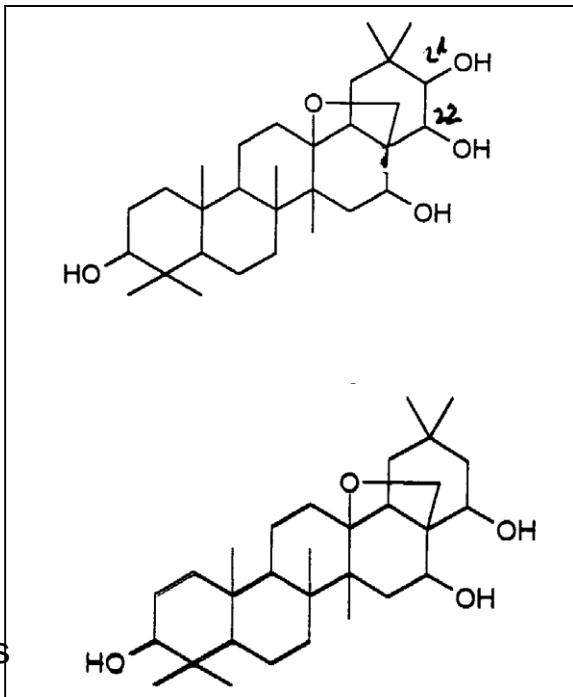
Verfälschung: Schlangenwurzel (*Vincetoxicum hirundinarium*): toxisch, Herzrhythmusstörungen

Inhaltsstoffe:

Monodesmosidische Triterpensaponine (Oleanan-Typ)

Primula veris

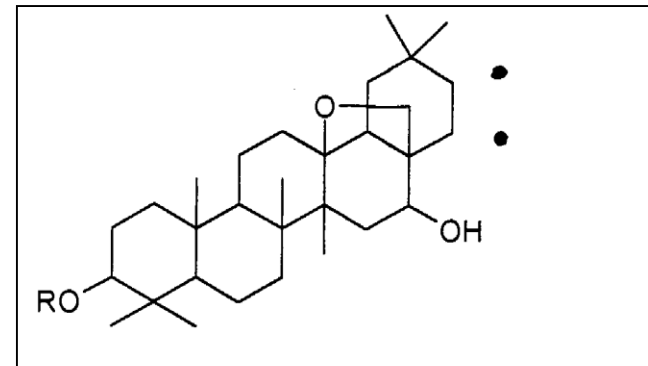
Glycoside des Priverogenins



und des
Anagalligenins

Primula elatior

Glycoside des Protoprimulagenins A



- **Phenylglycosidester 0,5-5%** (Primverin, Primulaverin, geruchslos)

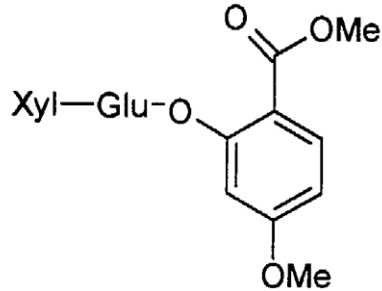
enzymatische Glycosidspaltung (Primverosidase) während der Trocknung



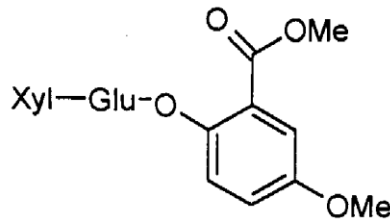
Salicylsäuremethylester (Geruch)

Primverin

- Phenylglycosidester 0,5 - 5 % (geruchlos)



Primulaverin



Produktiver Husten, chronische Bronchitis, Katarrhe des Respirationstraktes.

Tagesdosis: 0,5 – 1,5 g Droge

Wirkungen:
Sekretolytisch, expektorierend.

KI: bekannte Allergie gegen Primeln,
Gastritis, GI-Ulcera.

NW vereinzelt Magenbeschwerden und
Übelkeit.

Primelblüten

Primulae flos

nicht monographiert!

Primula veris

Primula eliator

Primulaceae

Drogen:

Primulae flos

Primulae flos sine calycibus

Inhaltsstoffe:

- geringe Mengen Saponine (nur in den Kelchblättern)
- Flavonoide
- Spuren ätherischen Öls

Anwendungsgebiete: Katarrhe der oberen Luftwege (?)

NW:

Primelallergie



Efeublätter

Hedera helix, Araliaceae

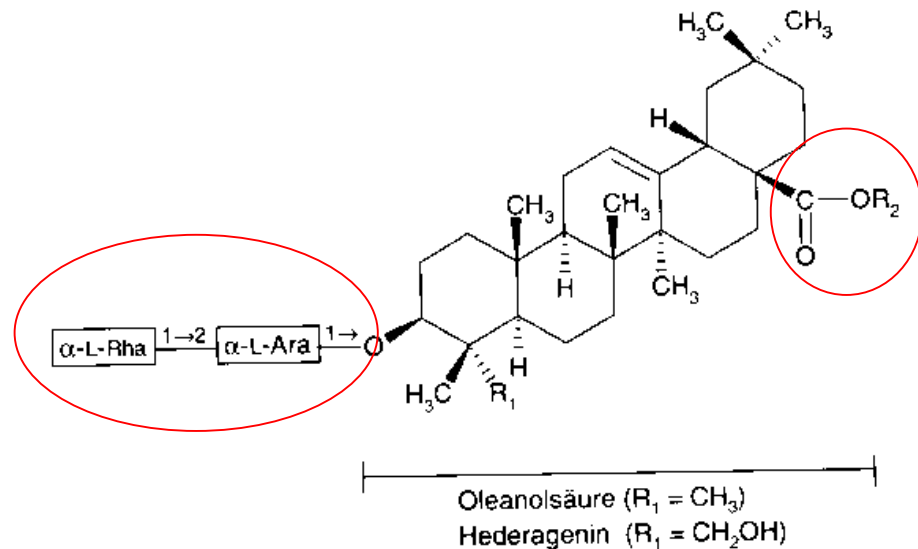




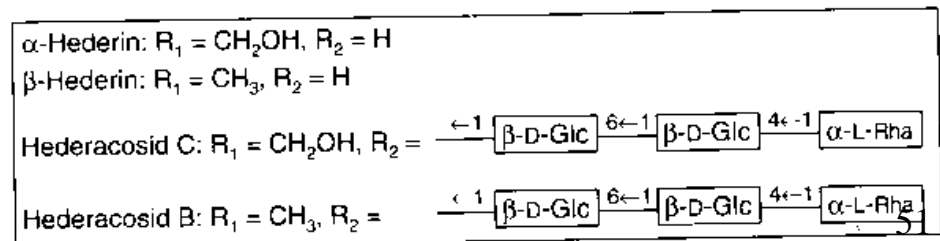
Hedera helix folium
Araliaceae

Hedera helix L.
(Blätter nichtblühender Zweige)

- **Triterpensaponine** (4-5%), vorw. bidesmosidische Glycoside des Hederagenins und der Oleanolsäure



- **Flavonoidglycoside** (Rutin)
- **Phenolcarbonsäuren**
(Kaffesäure, Chlorogensäure)



Modifikationen der Aglyca:

Glycosidierung an C₃
+
Zucker-Ester an C₂₈



Hederacoside B, C (Bidesmoside)



Ester-Hydrolyse an C₂₈
(Lagerung, Extraktion)



α- und β-Hederin (Monodesmoside) stärker hämolytisch,
toxischer als die
Hederacoside
schleimhautreizend,
cytotoxisch

Fertigarzneimittel sollten überwiegend die Hederacoside und möglichst wenig Hederine enthalten

Anwendungsgebiet: Katarrhe der Luftwege

Efeublätter - Literaturdaten

Kom. E (1988): symptomatische Behandlung chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen; expectorierend, spasmolytisch, schleimhautreizend

ESCOP (2003): Husten, speziell bei Hypersekretion von Mucus;
Begleittherapie entzündlicher Bronchialerkrankungen

Pharmakologische Daten:

Spasmolytisch (Saponine und Phenole)

Antimikrobiell, *in-vivo* antifungal

Efeublätter - Literaturdaten

Klinische Daten:

6 Studien Husten Kinder

1993: Chronische Bronchitis, n= 99, randomisiert, doppel-blind, 4 wöchige Behandlung; Besserung Symptome Husten, Auswurf, Spirometrie Meyer-Wegener et al. (1993) Therapeutische Erfahrungen, 69, 61f.

1998: Bronchialasthma, Kinder, n=24, randomisiert, Placebo-kontrolliert, crossover-Design; 3tägige Behandlung ⇒ signifikante Besserung der „airway resistance“

Mansfeld et al. Münchner Medizinische Wochenschrift, 1998, 26f.

Pharmakokinetische Daten: nicht verfügbar!

Toxikologische Daten: Hederin event. in hohen Dosen embryotoxisch;
kaum sinnvolle Relation zu therapeutischen Dosen in Efeuextrakt

Mansfeld et al. 1998: Efeuextrakt bei Bronchialasthma

Atemweg-
widerstand

Restgas-
volumen

Residualvolumen

	R_{AW}		ITGV		RV	
	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo
1. Tag vor Medikation	0,75	0,70	1,71	1,64	1,11	1,02
3. Tag nach Medikation	0,61	0,67	1,55	1,66	0,97	1,00
<i>Veränderungen des Ausgangswertes am 1. Tag vor Medikation in %</i>						
am 3. Tag nach Medikation	-23,6	-4,9	-10,1	+0,7	-14,3	-2,4
Unterschied zu Plazebo	$p = 0,0361$		$p = 0,0007$		$p = 0,1671$	

Efeublätter – neue Daten zum Wirkmechanismus

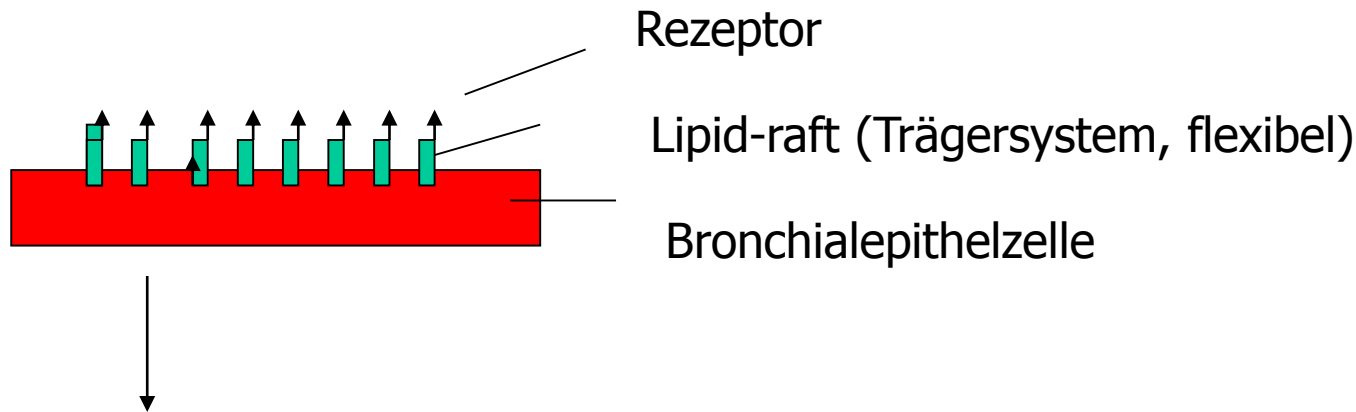
Indirekte Wirkung via β_2 -Rezeptor:

1.3.2 α - und β -sympathomimetische Wirkungen am Zielorgan

Rezeptor	Zielorgan	Wirkung
α_1 -Rezeptor	Glatte Muskulatur (Urogenitaltrakt, Gefäße)	Vasokonstriktion
	Auge	Mydriasis
α_2 -Rezeptor	Pankreas	Verringerte Insulinsekretion
	Niere	Verringerte Reninsekretion
	GI-Trakt	Erhöhung und Verminderung der Motilität
	Thrombozyten	Aggregationshemmung
	Glatte Muskulatur (Urogenitalsystem, Gefäße)	Vasokonstriktion
β_1 -Rezeptor	Nervensystem	Bradykardie, Analgesie, Sedierung, Beeinflussung der Gefühlslage
	Herz	Steigerung von Frequenz, Überleitungsgeschwindigkeit und Kontraktilität
	Koronararterien	Vasodilatation (überwiegend durch β_2 -Rezeptoren)
	Niere	Erhöhte Reninsekretion
	Stoffwechsel	Erhöhte Lipolyse
β_2 -Rezeptor	Herz	Steigerung von Kontraktilität und Überleitungsgeschwindigkeit (überwiegend durch β_1 -Rezeptoren)
	Glatte Muskulatur (Gefäße, Uterus, Bronchien, Galle)	Vasodilatation
	Pankreas	Erhöhte Insulinfreisetzung
	Stoffwechsel	Erhöhte Glykogenolyse



Hegener et al.: Biochemistry, 2004, 43, 6190-6199



Adrenerge Überstimulation → lipid-rafts werden „umgedreht“ → Internalisierung in die Zelle / Endocytose → weniger Rezeptor verfügbar → geringere Stimulation, Bronchospasmus

↓

α -Hederin → unterbindet die Endocytose → Bronchospasmolyse, Sekretolyse
→ cAMP $\uparrow\uparrow$ → Surfactant-Induktion $\uparrow\uparrow$ → Oberflächenspannung sinkt →
verringerte Schleimviskosität

Problem: Pharmakokinetik?

Schlussfolgerung

Effeuextrakt hat auf Grund relativ guter pharmakologischer und klinischer Datenlage das nachgewiesene Potential als Expektorans bei akuter Bronchitis, aber auch bei chronischer Bronchitis und zur Begleittherapie von Asthma

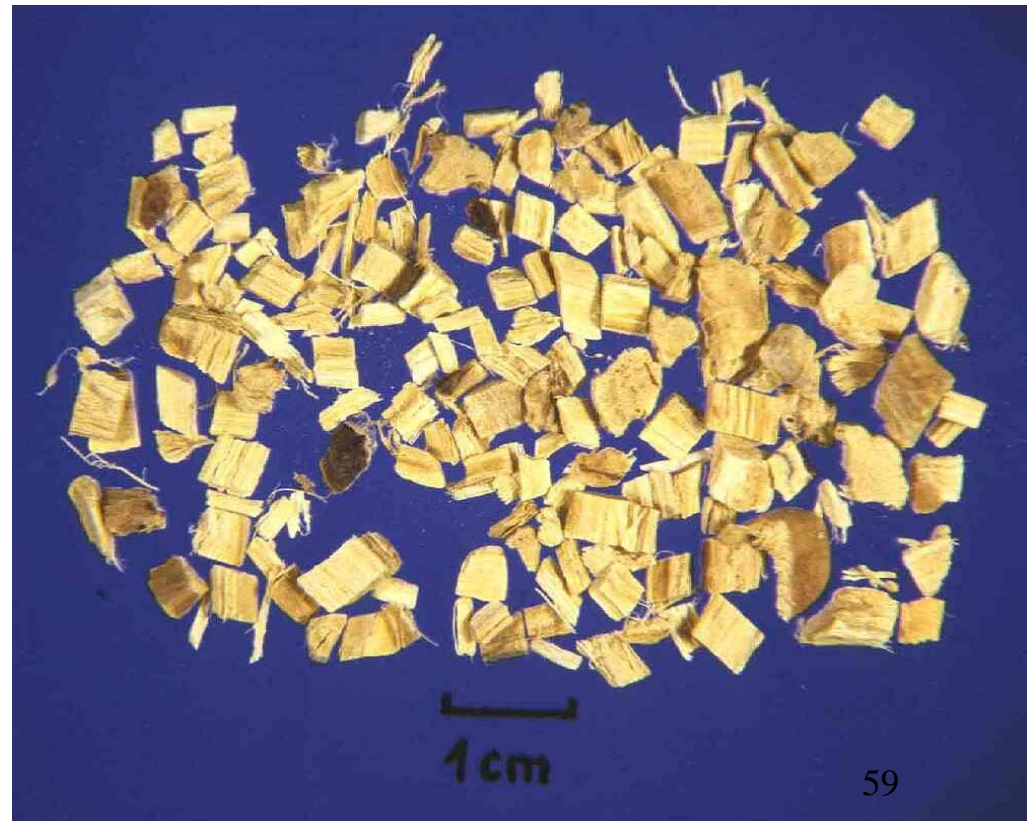
Adjuvante Behandlung chronisch-entzündlicher Bronchialerkrankungen; Husten, besonders in Verbindung mit Hypersekretion viskosen Schleims.

Tagesdosis: EtOH-haltige Extrakte: 250-420 mg;
EtOH-freie Extrakte: 300-945 mg (Erw.)

Wirkungen:
Sprasmolytisch, expektorierend,
antimikrobiell

NW selten Allergie, Überdosierungen mit GI-Störungen sind beschrieben.

Süssholzwurzel



Süßholzwurzel

Liquiritiae radix
Ph. Eur.

Glycyrrhiza glabra L.
(Sammelart)

Fabaceae

Handelsformen:

Spanisches Süßholz (*G. glabra* var. *typica*):
gerade Stücke, süß, kein bitterer Beigeschmack

Russisches Süßholz (*G. glabra* var. *glandulifera*):
fasrig, geschält, unregelmäßige Stücke, süß mit bitterem,
kratzendem Beigeschmack

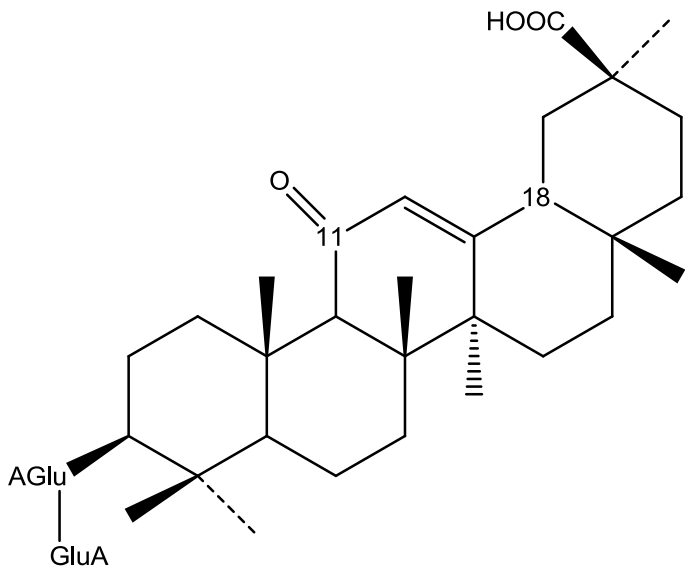
Chinesisches Süßholz (*G. glabra*, *G. pallida*, *G. uralensis*
u. a.): wie russische Ware

Türkisches Süßholz (*G. glabra* var. *glandulifera*)
wie spanisches Süßholz

Inhaltsstoffe:

- **Triterpensaponine 2-5 %**

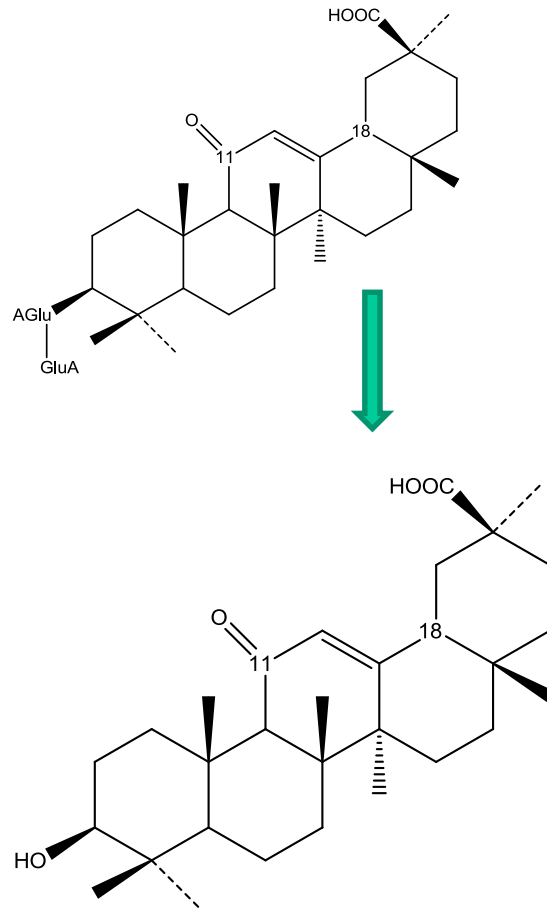
Ph.Eur. mind. 4 %
Glycyrrhizinsäure



Glycyrrhizinsäure (11-Keto-Saponin)

in der Pflanze: Ca, K-Salze

(nicht hämolytisch aktives Saponin,
50 x süßer als Rohrzucker)



Glycyrrhizinsäure (11-Keto-Saponin)



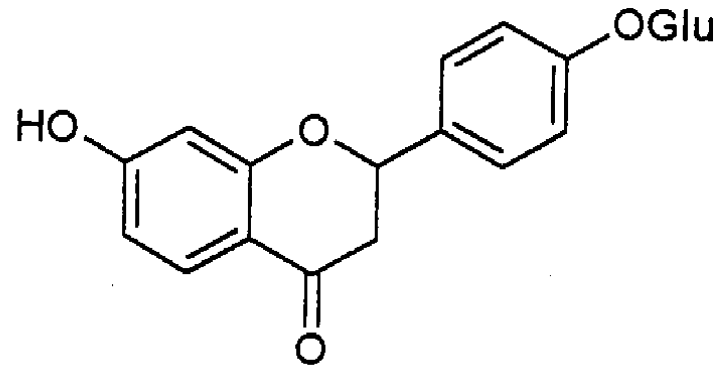
Hydrolyse, Alterung



Glycyrrhetinsäure
wenig süß,
hämolytisch aktives Saponin

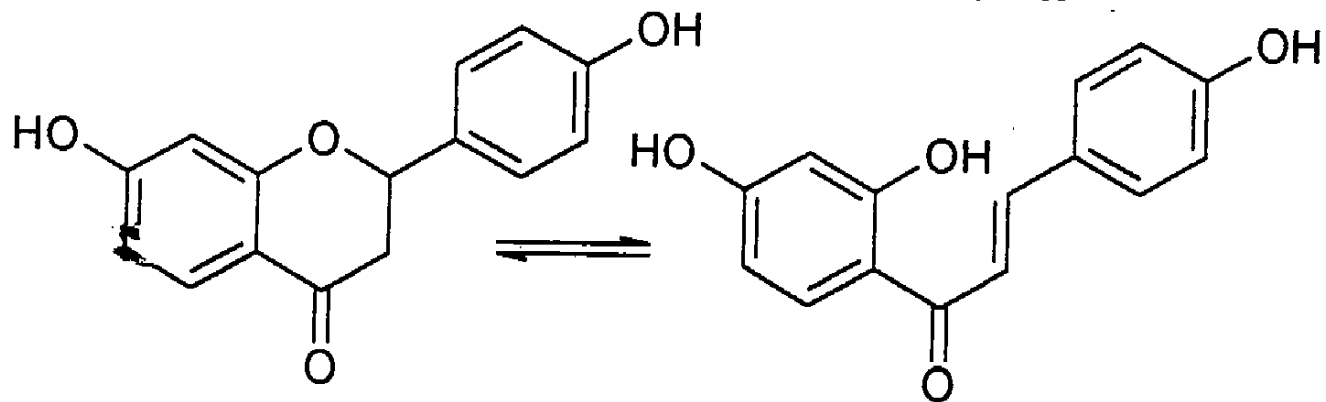
Süßholzwurzel

Liquiritin (Flavanonglucosid)

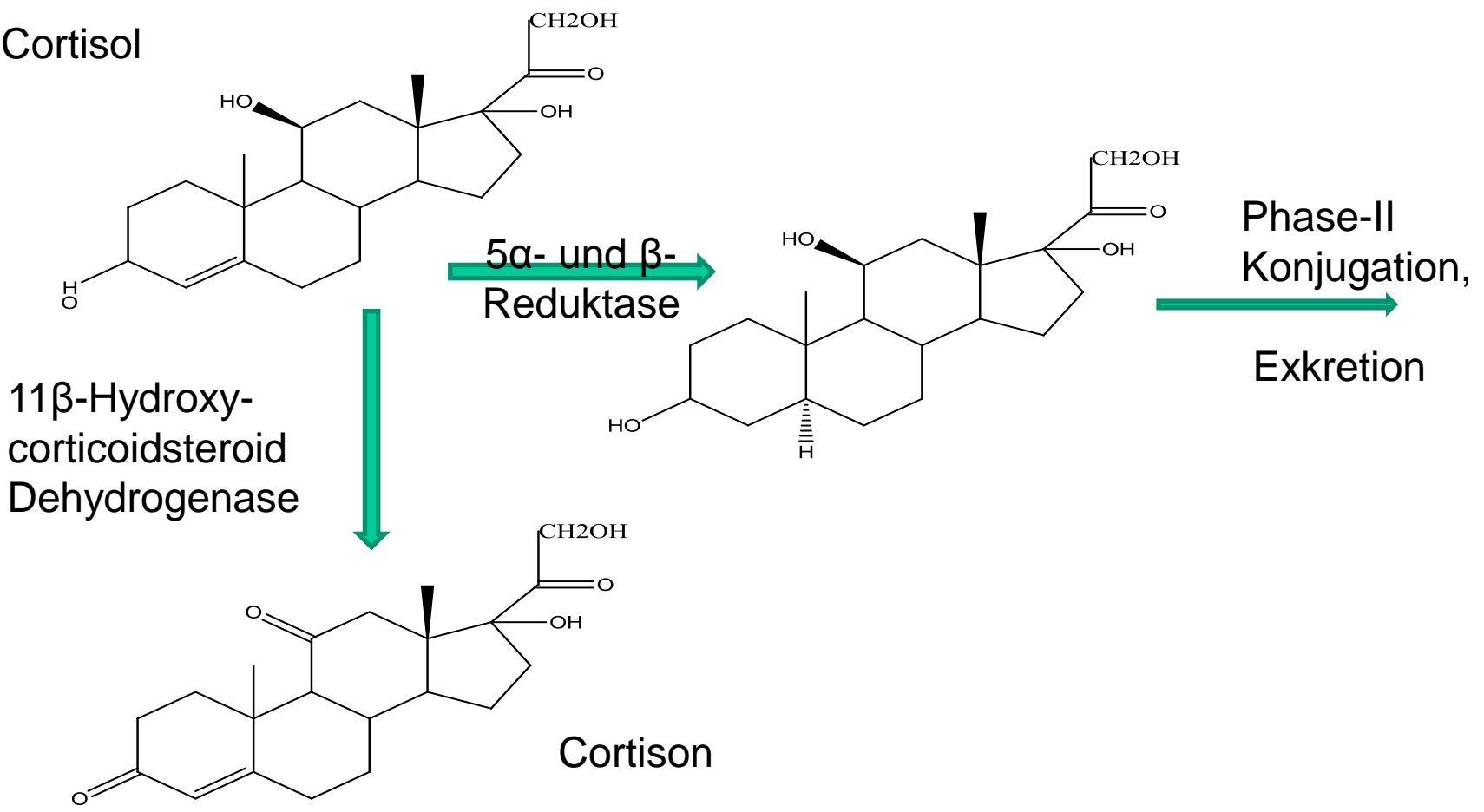


Aglycon:
Liquiritigenin

Chalconform
(Isoliquiritigenin)



Cortisol



Glycyrrhizinsäure und Glycyrrhetinsäure hemmen die Aktivität der 11β-Hydroxycorticosteroid-Dehydrogenase, welche für den Abbau von Cortisol zu Cortison verantwortlich ist.

Daneben auch Hemmung der 5-α/β Reduktasen und 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenasen.
Dadurch verzögerte Ausscheidung von Aldosteron und Cortisol und nachfolgende Erhöhung der entsprechenden Blutspiegel.
Der hohe Cortisolspiegel erzeugt Na-Retention durch Bindung an den Typ-1 renalen Mineralocorticoidrezeptor, wodurch mineralocorticoide Wirkungen verstärkt induziert werden (Hypernatriämie, Hypokaliämie etc.).
Die Substanzen ergeben nach längerer hochdosierte Einnahme Pseudo-Aldosteronismus mit Na-Retention und Hypokaliämie.

Wirkungen:

- süß (Confiserie, Lebensmittelsüßstoff, Geschmackskorrigens)
- expectorierend (sekretolytisch durch Saponine, spasmolytisch durch Flavonoide)
- antiphlogistisch → Ulcus-Therapie

Mechanismen:

agressive Faktoren ↓
protektive Faktoren ↑
Enzymhemmungen

Verminderung der Pepsinaktivität
Erhöhung der Viskosität des Magenschleims
Hemmung der 5-Lipoxygenase
Hemmung der Cortisol-metabolisierenden
Enzyme → erhöhte Cortisolplasmaspiegel

dto. auch für Aldosteron → verstärkte mineralcorticoide Effekte

gesteigerte Wasserretention → Ödeme im Gesicht, Gelenke, BD ↑

gesteigerte Kaliumexkretion → Hypokaliämie, Müdigkeit, Muskelschwäche

→

→

- Therapiedauer auf max. 4-6 Wochen beschränken
- zur Ulcustherapie besser verträgliche Medikamente benutzen (H₂-Antihistaminika)
- Wechselwirkungen mit Medikamenten beachten, deren Wirkung durch erhöhte K-Spiegel verstärkt wird (Herzglycoside, Saluretica ...)

Synthetisches Abwandlungsprodukt:
Bernsteinsäurehalbester (Biogastrone®)

Carbenoxolon = Glycyrrhetinsäure-

Darreichungsformen:

- Teeinfus
- Trockenextrakte, Spissumextrakte, Fluidextrakte

Adjuvante Therapie von Ulcera des Magens und Duodenums, Gastritis.

Husten Bronchialkatarrh, als Expectorans.

Ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4-6 Wochen einnehmen.

Keine Beschränkung bei Verwendung als Geschmackskorrigens bis zu einer max. Tagesdosis von 100 mg Glycyrrhizin.

Max. Tagesdosis: 15 g Droge (600 mg Glycyrrhizin).

Wirkungen:

expektorierend, sekretolytisch, spasmolytisch; antiinflammatorisch. Glycyrrhizinsäure und ihr Agylcon beschleunigen die Heilung von Magenulcera.

KI Cholestatische Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Hypertonie, Hypokaliämie, Schwangerschaft.

NW bei langer Anwendung und hoher Dosierung mineralcorticoide Wirkung möglich (Na⁺- und Wasserretention, K⁺-Verlust mit Hochdruck, Ödeme, Hypokaliämie, selten Myoglobinurie)

WW K⁺-Verluste durch andere Arzneimittel können verstärkt werden. Durch K⁺-Verluste nimmt die Empfindlichkeit gegenüber Digitaloiden zu.



Aesculus hippocastanum L.
Roßkastanie



Roßkastaniensamen

Hippocastani semen

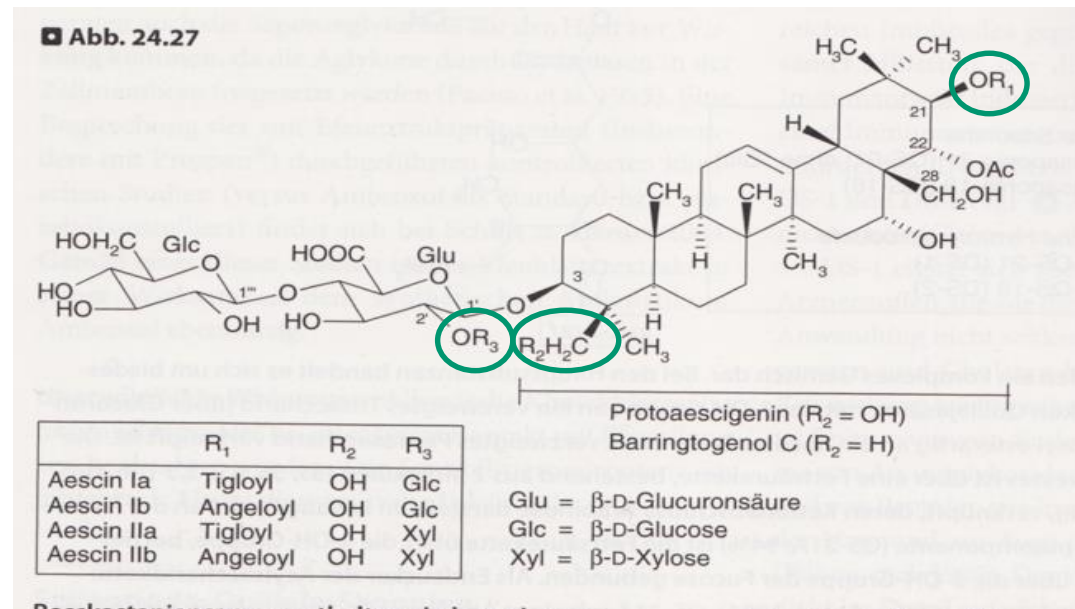
Aesculus hippocastanum

Hippocastanaceae

Triterpensaponine 3-6 % als
Estersaponine

DAB mind. 3 %

Aescin



Protoaescigenin: R = CH₂OH

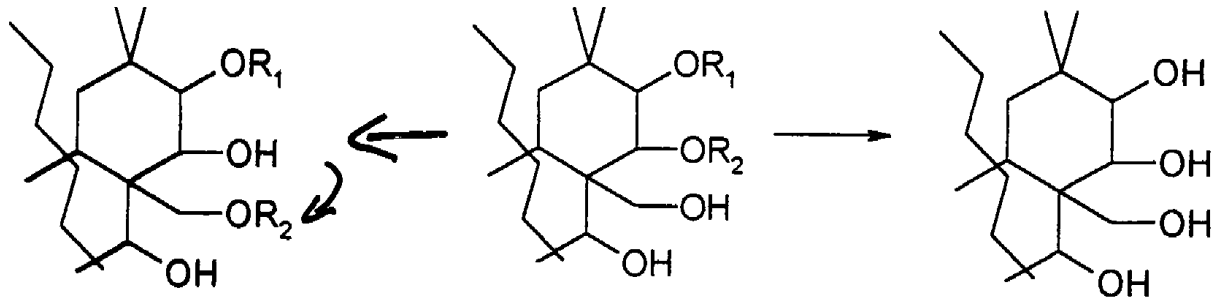
Barringtonol C: R = CH₃

Modifikationen der beiden Aglyca → Aescin-Saponin-Gemisch

- C₃ mit unterschiedlichen Zuckerkettenseiten (Trisaccharide)
- C₂₁ als Ester der Angelicasäure oder Tigellinsäure
- C₂₂ als Ester der Essigsäure

Roßkastaniensamen

Umlagerungen des Aescins bei Aufarbeitung und Lagerung der Droge:



Kryptoaescin durch R₂-Umlagerung
vielen Aescinen vorkommend,
hämolytisch inaktiv)

Aescin

Aescinol durch Ester-
spaltung (hämolytisch
inaktiv)

Bioverfügbarkeit und Kinetik Aescin

- p. o. Resorption ca. 10 %
- BV 5-10 %
- $t_{0,5}$ ca. 20 Std. (keine Unterschiede zwischen retardierten und nicht-retardierten Zubereitungen)
- hohe Affinität zum Gefäßendothel

Wirkungen

antiexudativ, gefäßabdichtend durch Verminderung der Gefäßpermeabilität gegenüber kleinen Molekülen. Somit keine Auswanderung von Wasser, Elektrolyte in das Interstitium → ödemprotektiv, venentonisierend, entzündungshemmend; Hemmung Hyaluronidase.

Anwendungsgebiet: chronische Veneninsuffizienz

Aescin-Präparate : sehr schwer standardisierbar

142 D. Loew und A. Schrödter

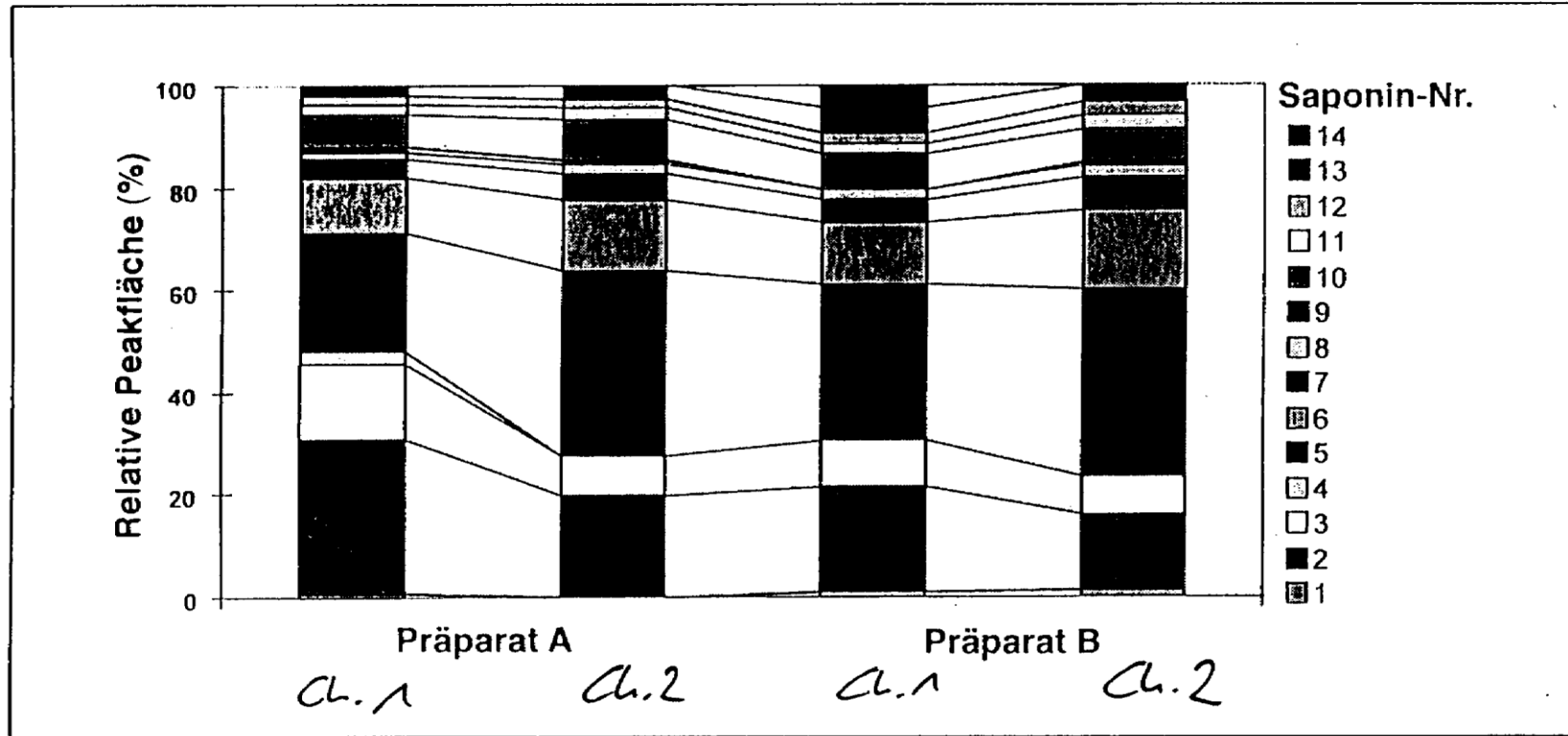


Abb. 4. Variable Zusammensetzung von je zwei Chargen zweier analog zusammengesetzter Fertigarzneimittel. Dargestellt sind die prozentualen relativen Peakflächen der einzelnen Saponinfraktionen [27].

Chronisch-venöse Insuffizienz, Varicosis.
Tagesdosis: 50-150 mg Aescin-Äquivalent.

Nicht empfohlen für Kinder

Wirkungen:

Antiexudativ, venentonisierend,
antiinflammatorisch.

Solidago canadensis

Asteraceae



Solidago virgaurea (echte Goldrute)



Solidaginis virgaureae herba aus :
Echtes Goldrutenkraut, *Solidao virgaurea*

Solidaginis herba aus:
Riesengoldrutenkraut, *Solidago gigantea*,
Kanadisches Goldrutenkraut, *Solidago canadensis*

Solidaginis virgaurea herba

heimisch Europa

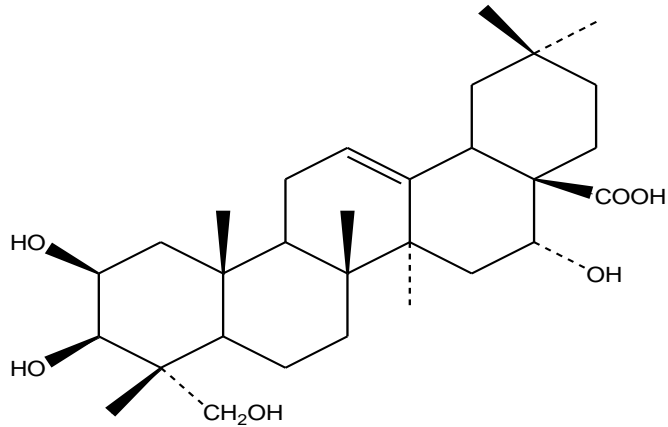
- Flavonoide ca. 1,5%
- Triterpensaponine bis 0,3%
- keine Diterpene
- Phenolglycoside: Leiocarposid

Solidaginis herba

aus Nordamerika

- Flavonoide 2,4- 3,8%
- Triterpensaponine bis 1,9%
- Diterpene: Labdane, Clerodane
- keine Phenolglycoside

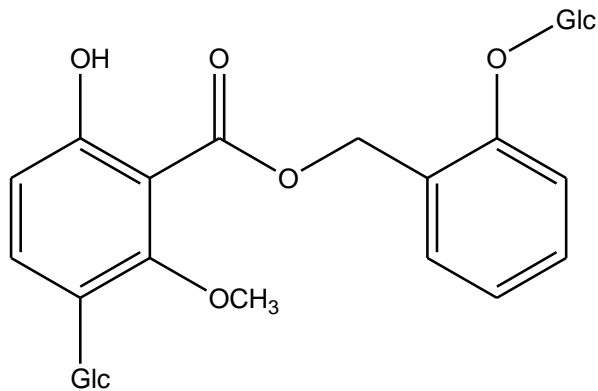
Solidaginis virgaurea herba



Aglycon **Polygalasäure**

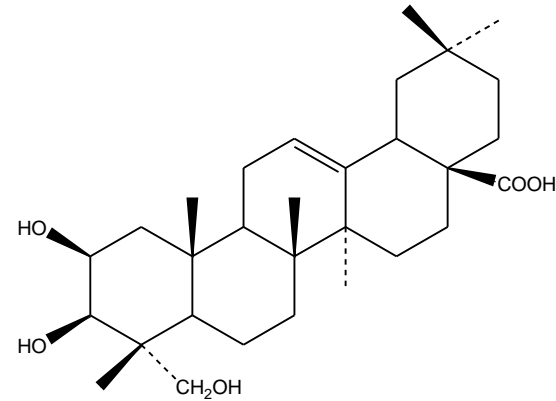
Bidesmoside C₃, C₂₈

niedriger KH-Anteil



Leiocarposid

Solidaginis herba



Aglycon **Bayogenin**

Bidesmoside C₃, C₂₈

hoher KH-Anteil, bis DP10, sehr polar,
Gingantheasaponin

Goldrutenkraut und Echtes Goldrutenkraut

Anwendung:

Zur Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege, bei Harnsteinen und Nierengriß

Dosierung: 6-12 g Droge/Tag

Wirkungen:

- | | | |
|--------------|--------------------|---|
| • diuretisch | Leiocarposid i. p. | Steigerung der Diurese um 100 % (Furosemid 125 %) |
| | p.o. | schwächer als i. p. (80 %) (Furosemid 100 %) |

Leiocarposid: Hemmung des Steinwachstums nach Setzen von externen Steinen in die Blase von Ratten

Rutoside, Quercetin und Caffeoyl-Chinasäure hemmen Protease, die für den Abbau des Atrialen Natriuretischen Peptids verantwortlich ist
→ Na-Exkretion ↑ → Diurese ↑

Saponine: Solubilisierung, antimikrobiell, Nierenreizung ???

- antiphlogistisch über Saponine, Phenolglucoside, Kaffeesäure, Flavonoide

Zur Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und Behandlung von Nierengriß.

Zur adjuvanten Behandlung bakterieller Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

Tagesdosis: 6- 12 g Droge

Wirkungen:

Diuretisch, schwach spasmolytisch.

KI Keine Durchspülungstherapie bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- und Nierenfunktion. Auf reichliche Flüssigkeitszufuhr achten.

Kapitel 9:

Herzglycoside

Herzglycoside (Cardenolide, Bufadienolide)

5-gliedrige Steroide mit:

cis-trans-cis-Verknüpfung

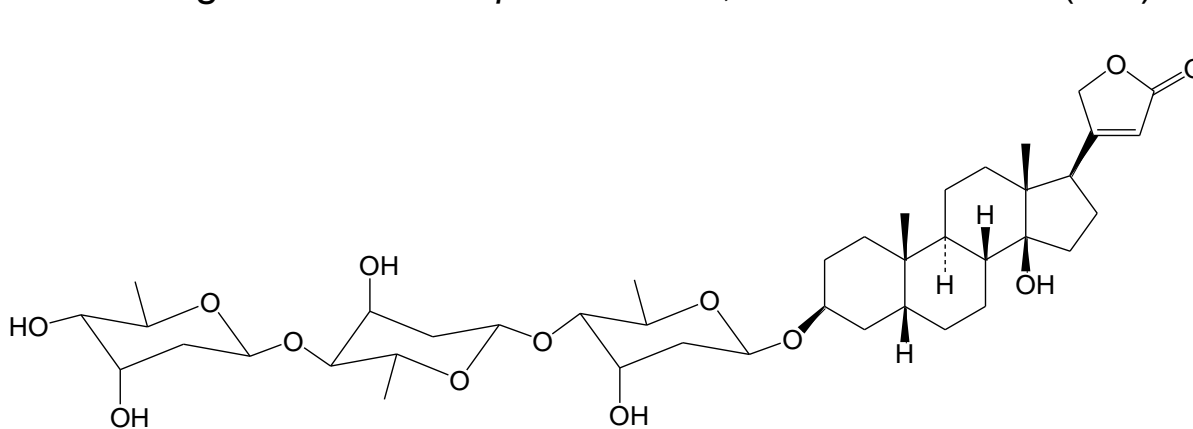
β -ständiger Lactonring an C-17; γ -Lactonring (Butenolidring); 6-Ring (Cumalinring)

β -OH an C-3

β -OH an C-14

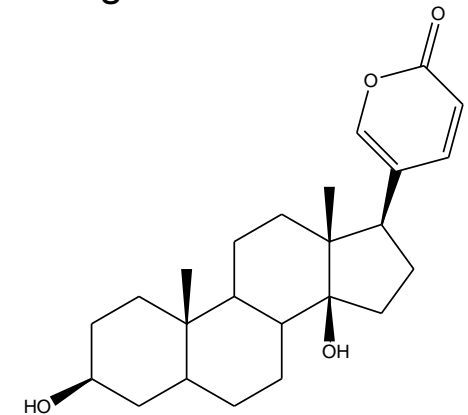
linearer Zuckerseitenketten an C-3

Zuckerseitenketten (max. 4 Monomere) mit seltenen 2,6-Didesoxyzucker gebunden über β -OH an C3; einfache Zucker (Glu) endständig



Cardenolide (C-23)

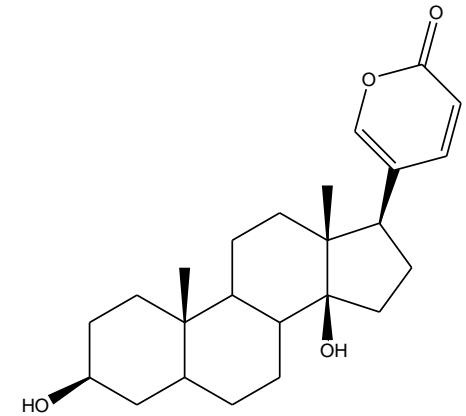
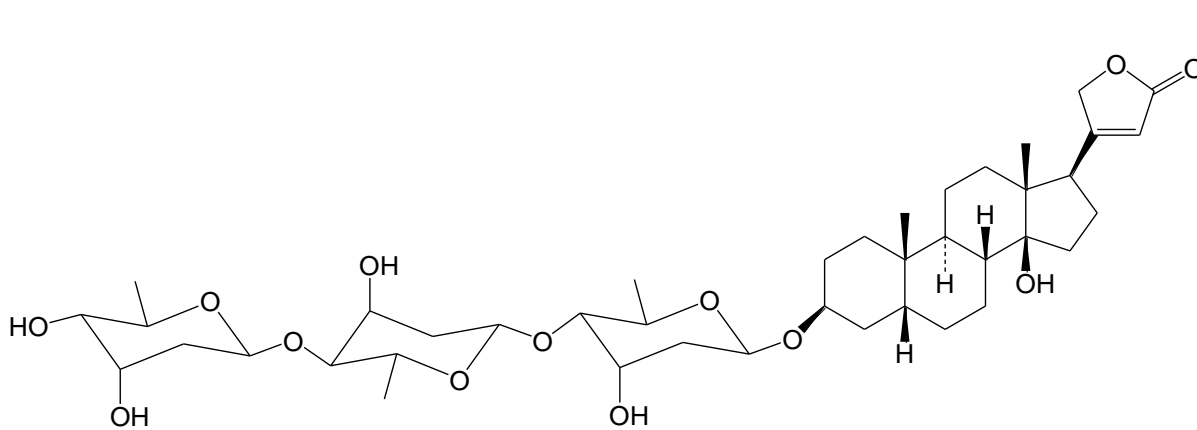
Digitalis
Nerium
Strophantus
Convallaria
Adonis



Bufadienolide (C-24)

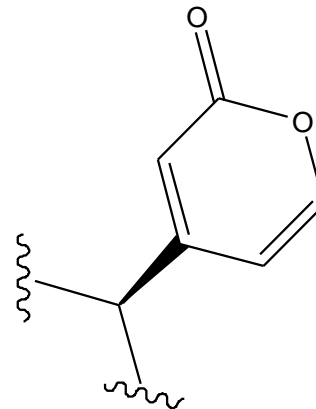
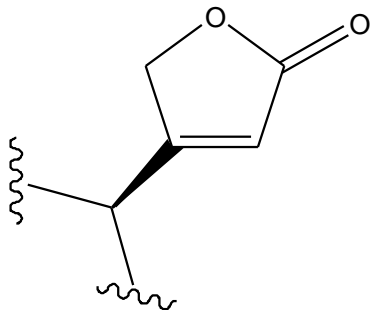
Scilla
Helleborus
Krötenhaut (Bufa bufa)

Cardenolide und Bufadienolide

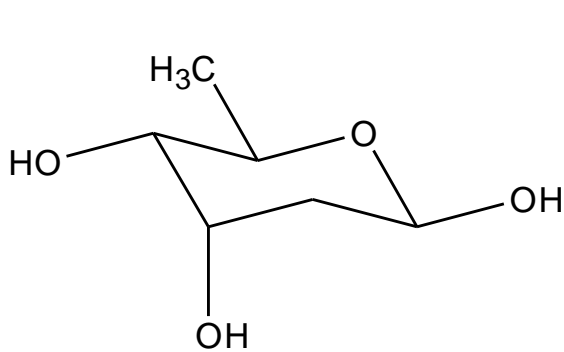


Cardenolide:
 λ -Lactonring

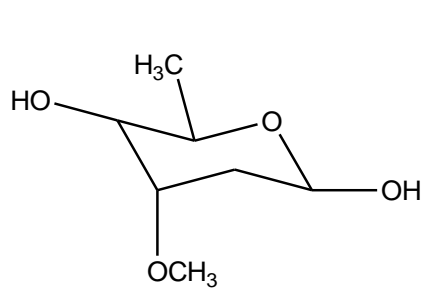
Bufadienolide:
 δ -Lactonring, Cumalinring



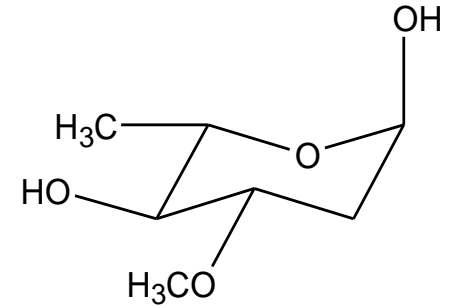
Beispiele für 2,6-Didesoxyzucker



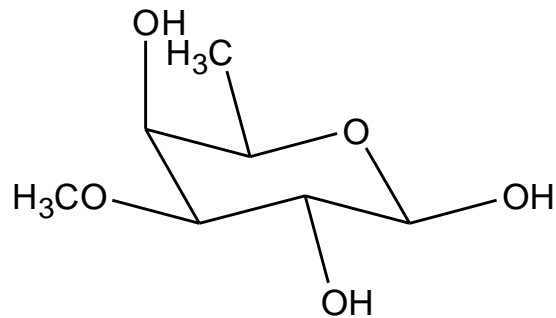
β -D-Digitoxose



β -D-Cymarose (3-Methyl-Digitoxose)



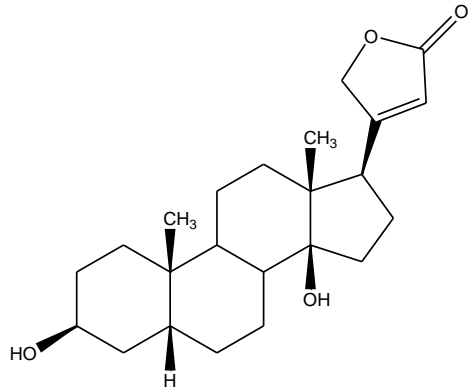
α -L-Oleandrose



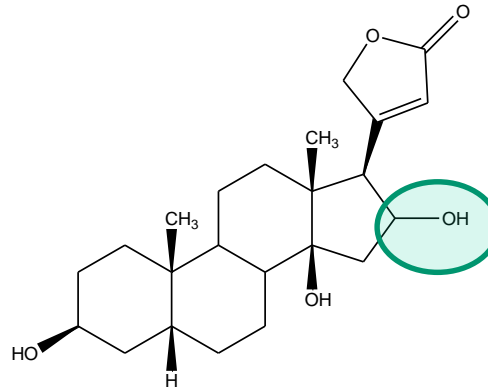
β -D-Digitalose (6-Desoxyzucker)

Einteilung der Herzglycoside:

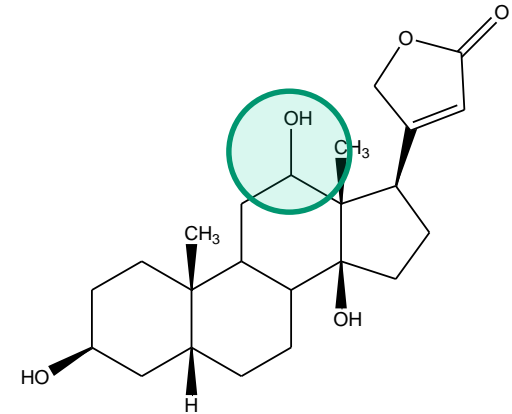
- Primärglycoside (Glu – Desoxyzucker – Aglycon)
- Sekundärglycoside (Dexozucker – Aglycon) durch Fermentation



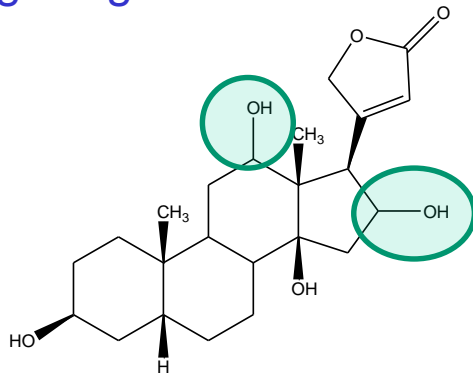
A-Reihe
Digitoxigenin



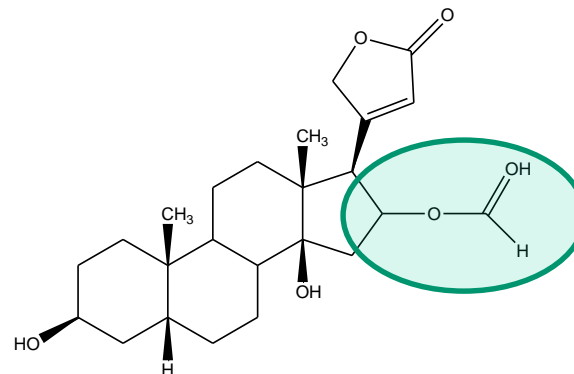
B-Reihe
Gitoxigenin



C-Reihe
Digoxigenin



D-Reihe
Diginatigenin



E-Reihe
Gitaloxigenin

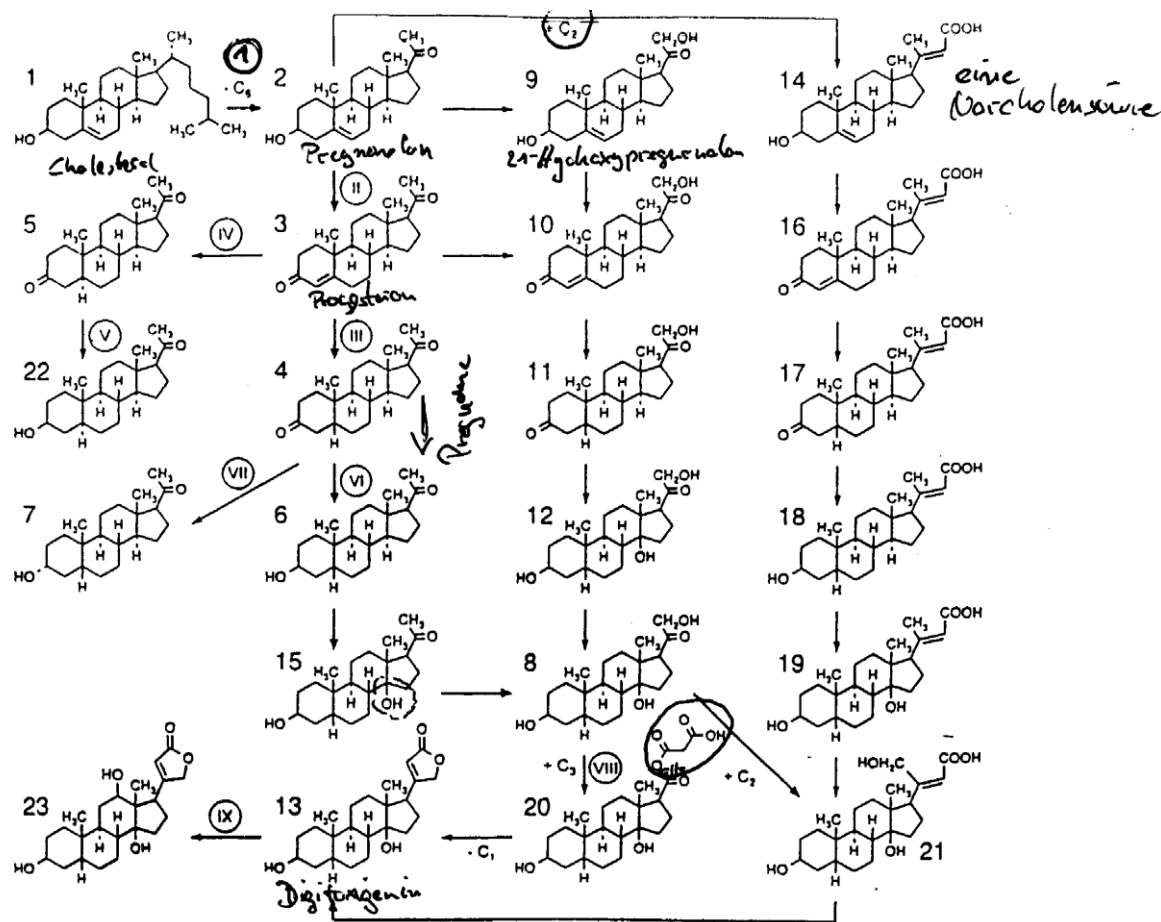


Fig. 2 Routes for cardenolide genin formation in *Digitalis*. The putative cardenolide pathway as depicted in standard text books is traced with bold arrows. However, evidence is accumulating that cardenolides are not assembled on a straight conveyor belt but rather are formed via a complex multidimensional metabolic grid. The scheme shown here does not consider pregnane glycosides which may be obligate intermediates in cardiac glycoside formation (see text). 1, Cholesterol; 2, pregnenolone; 3, progesterone; 4, 5 β -pregnane-3,20-dione; 5, 5 α -pregnane-3,20-dione; 6, 5 β -pregnan-3 β -ol-20-one; 7, 5 β -pregnan-3 α -ol-20-one; 8, 5 β -pregnane-3 β ,14 β ,21-triol-20-one; 9, pregnen-21-ol-20-one; 10, cortexone; 11, 5 β -pregnan-3 β ,21-diol-20-one; 12, 5 β -pregnan-21-ol-3,20-dione; 13, digitoxigenin; 14, 23-nor-5,20(22) β -choladienic acid-3 β -ol; 15, 5 β -pregnane-3 β ,14 β -diol-20-one; 16, 23-nor-4,20(22) β -choladienic acid-3-one; 17, 23-nor-5 β -chol-20(22) β -enic acid-3-one; 18, 23-nor-5 β -chol-20(22) β -enic acid-3 β -ol; 19, 23-nor-5 β -chol-20(22) β -enic acid-3 β ,14 β -diol; 20, 5 β -pregnane-3 β ,14 β -diol-21-O-malonyl hemiester; 21, 23-nor-5 β -chol-20(22) β -enic acid-3 β ,14 β ,21-triol; 22, 5 α -pregnane-3 β -ol-20-one; 23, digoxigenin. I, Cholesterol side-chain cleaving enzyme (SCCE); II, NAD: Δ^5 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 -ketosteroid isomerase (3 β -HSD); III, NADPH: progesterone 5 β -reductase (5 β -POR); IV, NADPH: progesterone 5 α -reductase (5 α -POR); V, NADPH: 3 β -hydroxysteroid 5 α -oxidoreductase (3 β -HS-5 α -OR); VI, NADPH: 3 β -hydroxysteroid 5 β -oxidoreductase (3 β -HS-5 β -OR); VII, NADPH: 3 α -hydroxysteroid 5 β -oxidoreductase (3 α -HS-5 β -OR); VIII, malonyl-coenzyme A:21-hydroxypregnane 21-O-malonyltransferase (MHPMT); IX, Digitoxin 12 β -hydroxylase (D12H).

① side-chain-cleaving enzyme

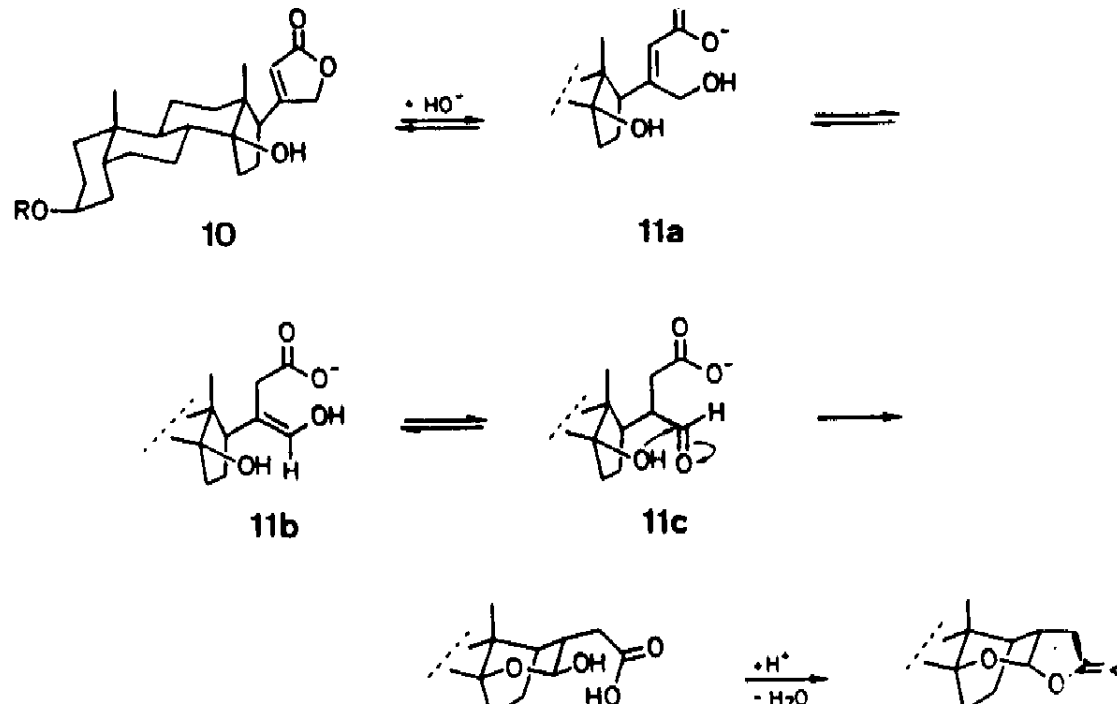
STABILITÄT

2-Desoxy-Glycoside sind ca. 2000 x leichter hydrolysierbar als "normale" Glycoside: 2-OH-Gruppe schirmt $\text{S}_\text{N}2$ -Angriff von H_3O^+ sterisch ab

Säure-Instabilität $\rightarrow \Delta 14,15$ und $\Delta 8,15$ -Anhydroverbindungen (Stabilität des tertiären Carbeniumions)

$\rightarrow \Delta 3,4$ und $\Delta 2,3$ -unges. Verbindungen

Alkali-Instabilität \rightarrow Isoverbindungen (Butenolidringhydrolyse \rightarrow Ketalisierung mit OH-14 \rightarrow Zyklisierung)



- **Keller-Killiani-Reaktion** auf freie 2-Desoxy-Zucker → Hydrolyse zum Genin + freie Zucker → Abbau der Zucker zu Furfural-Derivaten
- **Kedde-Reaktion** auf Butenolidring → (+ NaOH + 3,5-Dinitrobenzoesäure → violettes Meisenheimer-Salz

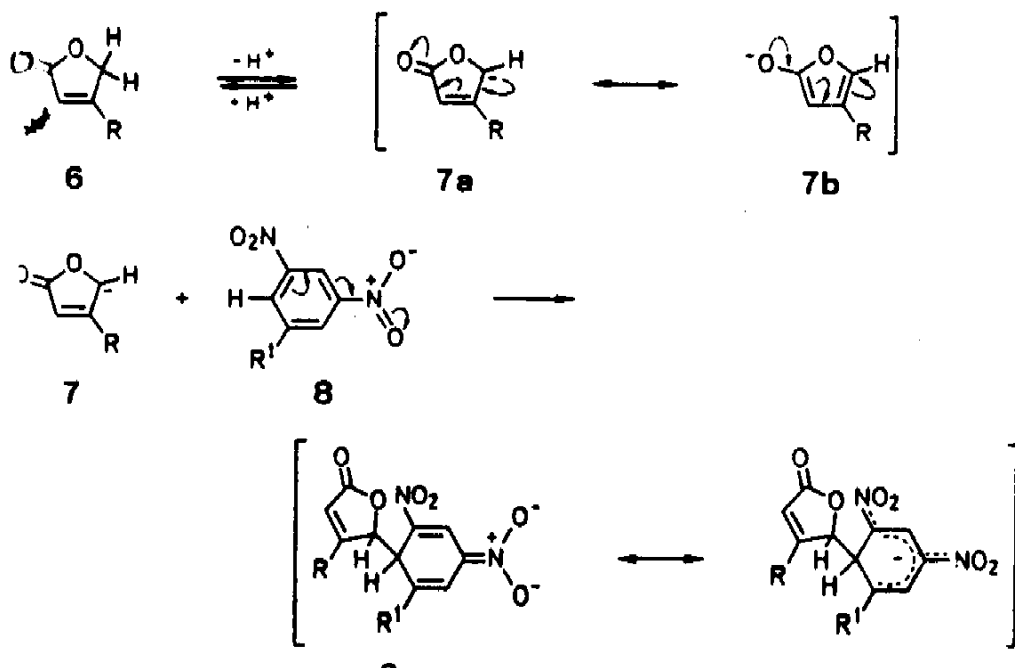
analog:

Baljet-Reaktion

(+NaOH + Pikrinsäure)

Raymond-Reaktion

(+NaOH + 1,3-Dinitrobenzol)



Herzglycoside - Wirkungen

ANWENDUNGSGEBIET

- Herzinsuffizienz NYHA III und IV, d. h. Förderung eines zu geringen Herzzeitvolumens
- Vorhof-Flattern, Vorhof-Flimmern

WIRKUNGSMECHANISMUS

Bindung an eine membranständige Mg-abhängige Na-K-ATPase



teilweise Blockade des Enzyms

- Na-Transport von intra- nach extrazellulär ↓
- K-Transport von extra- nach intrazellulär ↓



Intrazellulärer Na-Gehalt ↑, K-Gehalt ↓



Durch die erhöhte intrazelluläre Na-Konz. Aktivierung eines Na-Ca-Austauschers → “3 Na raus, dafür 1 Ca rein”

Zusätzlich Freisetzung von intracellulärem Ca durch Ionenaustausch

Zusätzlich Hemmung des Sympathikus

Zusätzlich Reizung Parasympathikus

Zusätzlich daraus resultierende elektrophysiologische Änderungen



Kontraktionskraft ↑, dadurch verbesserte Ventrikelentleerung, dadurch bessere Nierendurchblutung, Beseitigung des venösen Rückstaus, Ödemausschwemmung 84

zusätzlich: Angriff im ZNS → Aktivierung des *Nervus vagus* → Herzfrequenz, Überleitung ↓

WIRKUNGEN

- Kontraktionskraft ↑ positiv inotrop
- Schlagfrequenz ↓ negativ chronotrop
- Erregungsleitung erschwert negativ dromotrop
- Senkung der Reizschwelle positiv batmotrop

SYMPTOME ÜBERDOSIERUNG

bei Überdosierung (entspricht vollständiger, nicht nur teilweiser Blockade aller ATPasen) → intrazellulärer Ca-Überfluss → Arrhythmien, Dauerkontraktion:

- Arrhythmie (Bradykardie, AV-Block, Extrasystolen)
- ZNS-Störung durch Erregung der *Area postrema*, Ausgangspunkt des *N. vagus* (Gelbsehen, Verwirrtheit)

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER HERZGLYCOSID-INTOXIKATION

- parenterale K⁺-Gabe
- Antiarrhythmica
- Injektion von HG-Antikörper

DOSIERUNG:

Problem: geringe therapeutische Breite

oft Sättigungsdosen bis optimale Wirkung und steady-state, dann Dosisreduktion auf Erhaltungsdosis, Gefahr der Überdosierung, deswegen heute meist nur Erhaltungsdosis

UNTERSCHIEDE DER EINZELNEN SUBSTANZEN/DROGEN

prinzipiell wirken alle HG qualitativ gleich; quantitative Unterschiede hinsichtlich:

- Resorptionsquote
- Plasmahalbwertszeit
- Wirkdauer
- Ausscheidung

STELLENWERT IN DER THERAPIE

Deutschland moderat, USA gering

- Linderung der Beschwerden + → Herzentlastung
- Nebenwirkungen hoch

→ daraus resultiert keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (≠ andere Medikationsprinzipien, wie z. B. Nachlastverminderung durch ACE-Hemmer)

Tabelle 18.9: Pharmakokinetik der Herzglykoside

	Digitoxin	Digoxin
Bioverfügbarkeit (%)	> 90	70–80
Plasmaproteinbindung (%)	> 90	20–40
Metabolisierter Anteil (%)	> 70	< 30
Plasmahalbwertszeit (h)	144–192	33–36

Tabelle 18.10: Dosierung und Plasmaspiegel von Digoxin und Digitoxin

	Digoxin	Digitoxin
Mittlere Sättigungsdosis (mg)	0,75–1,5	0,8–1,2
Tägliche orale Erhaltungsdosis (mg)	0,15–0,4	0,07–0,1
Therapeutische Plasmakonzentration (ng/ml)	0,5–2,0	10–35

Tabelle 18.11: Kontraindikationen für Herzglykoside

- ventrikuläre Tachyarrhythmien
- AV-Block II. und III. Grades
- ausgeprägte Hypokaliämie
- frischer Myokardinfarkt
- Hypercalciämie (z.B. bei Hyperparathyreoidismus)
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (subvalvuläre Aortenstenose; Therapie mit β -Adrenozeptor-Antagonisten oder Calciumkanalblockern!)



Digitalis lanata

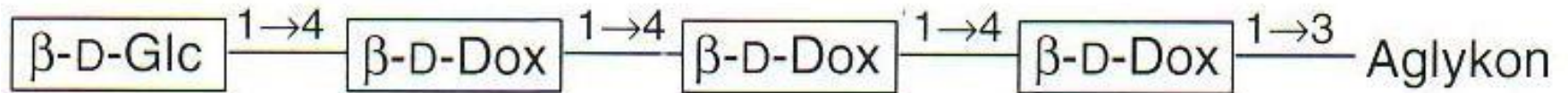
wolliger Fingerhut



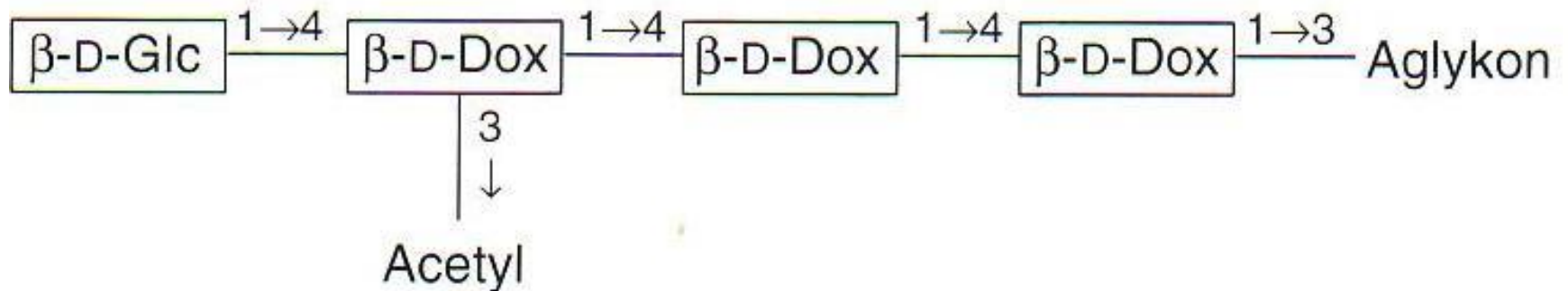
Digitalis purpurea

roter Fingerhut

Purpureaglykoside



Lanatoside



Digitalisblätter

Digitalis purpureae folium Ph. Eur.

Digitalis purpurea

roter Fingerhut, Plantaginaceae

mind. 0,3 % Cardenolidglycoside

Cardenolide der A-, B-, E-Reihe, nicht C und D

Purpureaglycosid A

Digitoxigenin-Dox-Dox-Dox-Glu

Digitoxin

Digitoxigenin-Dox-Dox-Dox

Purpureaglycosid B

Gitoxigenin-Dox-Dox-Dox-Glu

Gitoxin

Gitoxigenin-Dox-Dox-Dox

Glucogitaloxin

Gitaloxigenin-Dox-Dox-Dox-Glu

Gitaloxin

= Gitaloxigenin-Dox-Dox-Dox

Digitalis lanatae folium

Digitalis lanata

wolliger Fingerhut, Plantaginaceae

> 1 % Cardenolidglycoside

Cardenolide der A-, B-, C-, D-, E- Reihe

Lanatosid A

= Digitoxigenin-Dox-Dox-DoxAc-Glu

Acetyldigitoxin

= Digitoxigenin-Dox-Dox-DoxAC

Lanatosid B

= Gitoxigenin-Dox-Dox-DoxAc-Glu

Gitoxin

= Gitoxigenin-Dox-Dox-Dox

Acetylgitoxin

= Gitoxigenin-Dox-Dox-DoxAc

Lanatosid C

= Digoxigenin-Dox-Dox-Dox-Ac-Glu

Acetyldigoxin

= Digoxigenin-Dox-Dox-Dox-AC

Digoxin

= Digoxigenin-Dox-Dox-Dox

Lanatosid E

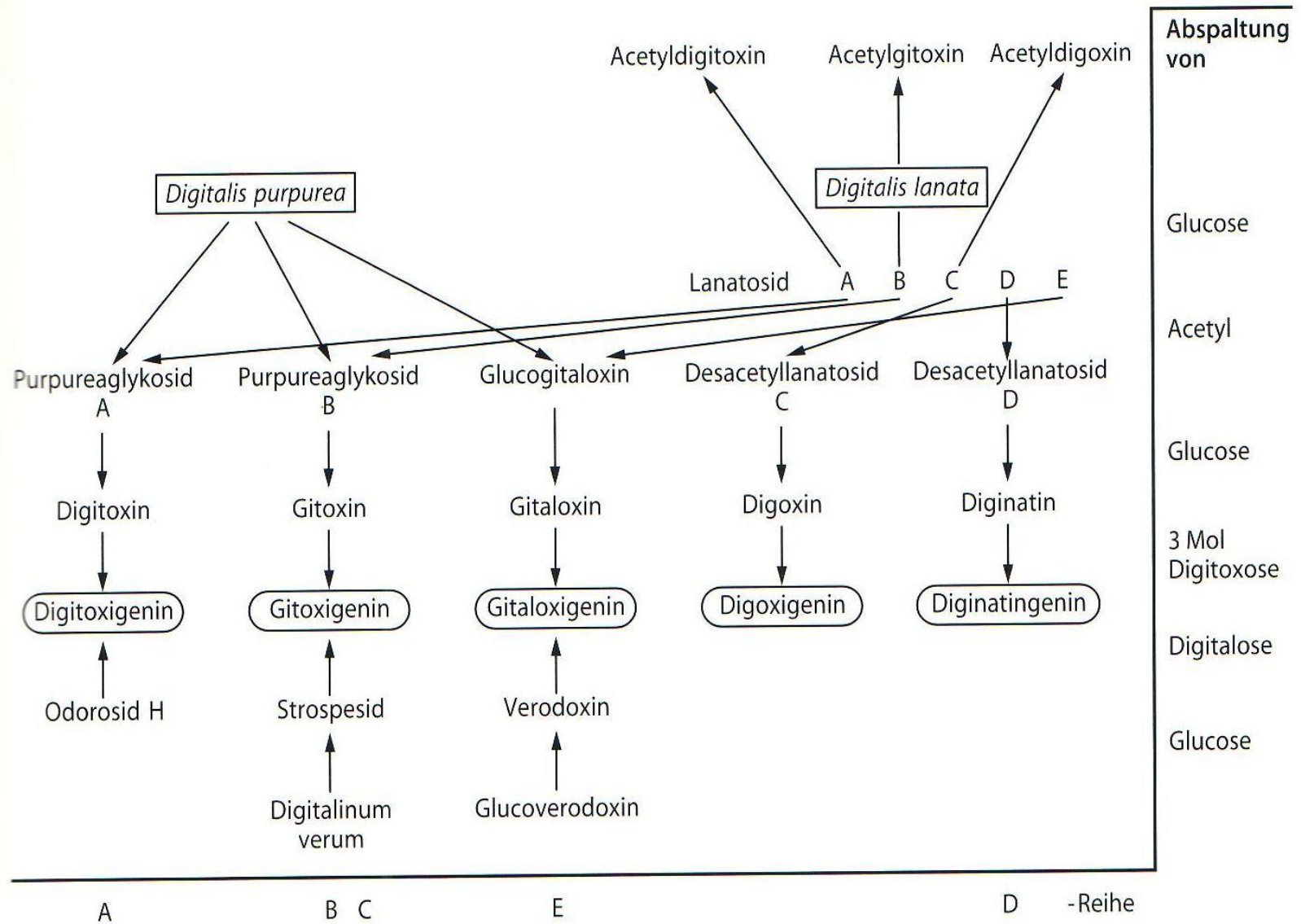
= Gitaloxigenin-Dox-Dox-DoxAc-Glu

Lanatosid D

= Digitoxigenin-Dox-Dox-DoxAc-Glu

Lanatosid A: junge Blätter,

Lanatosid C: ältere Blätter



Digitalis purpurea

Digitalis lanata

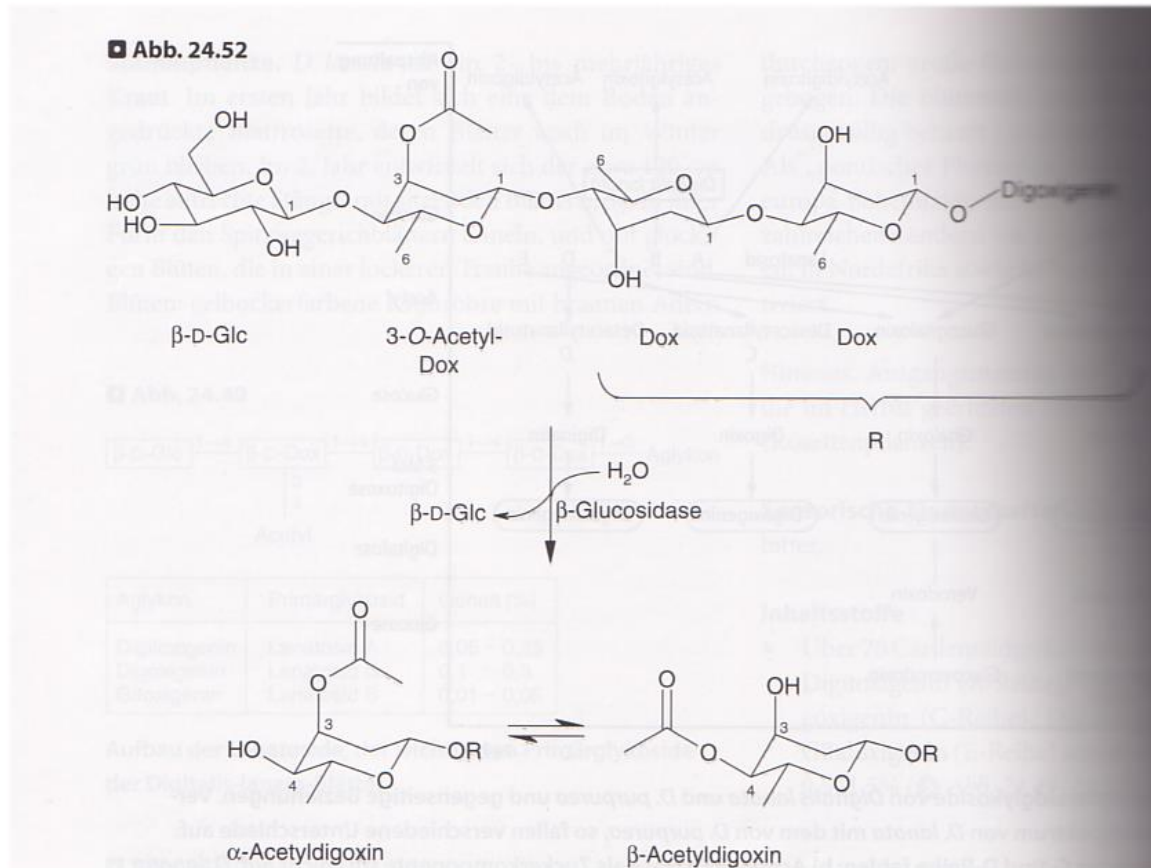
Zur Gewinnung von:

Digitoxin Ph.Eur.

Digoxin → Acetyldigoxin

Digoxin → Methyldigoxin

Lanatosid C



Digitalisblätter

Unterschiede in:

- Resorptionsquote (je lipohiler umso besser → +-Zucker, +Acetyl-, Methyl-derivate)
- Wirkverlust pro Tag: abhängig von:

→ Eiweissbindung höher je weniger Zucker und je weniger OH-Gruppen am Genin:
Digitoxin > Digoxin

→ Metabolismus, Elimination

Lanatosid C

- Halbwertszeit
- Kumulationsgefahr (~ Eiweissbindung)

	Resorption	Wirkeintritt p.o. (Vollwirkung)	t _{1/2} Tage	Wirkverlust/Tag	Wirkdauer
Digitoxin	95-100 %	nach ca. 9-12 h	5	ca. 7 %	20 Tage
Digoxin	70-90 %	nach ca. 6 h	2	15-20 %	6-8 Tage
Acetyldigoxin (Prodrug)	85-90 %		2		
Lanatosid A	80 %				
Lanatosid B	schlecht				
Lanatosid C	40 %	rasch			

DOSIERUNGSBEREICHE/TAG

Erhaltungsdosen

Digoxin	ca. 0,25 – 0,3 mg
Acetyldigoxin	0,3 mg
Methyldigoxin	0,2 mg
Digitoxin	0,1 mg

NEBENWIRKUNGEN (ca. 20 %)

Arrhythmien, Kopfschmerz, Sehstörungen, Verwirrtsein

METABOLISMUS

- Hydroxylierung an C12 (Digitoxin → Digoxin)
- Abspaltung von Zuckern
- Hydrierung des Lactonrings
- Deacetylierung
- Sulfatierung, Glucuronidierung
- enterohepatischer Kreislauf (biliäre Sekretion der Metabolite → Resorption im Darm → Kumulationsgefahr)

GEHALTSBESTIMMUNG / WIRKWERTBESTIMMUNG

Ph. Eur.

Gehalt photometrisch über Kedde

DAB

Wirkwertbestimmung für eingestellte Pulver (Knaffl-Lenz-Methode)
Bestimmung der Menge benötigter Droge bis zum systolischen
Herzstillstand am Meerschweinchen (positiv inotrope und toxische
Effekte verlaufen parallel) n = 10 gegen n = 10 Referenzglycosid
Angabe in Meerschweincheneinheiten

sagt nichts über die quantitative Glycosidzusammensetzung aus
sagt nichts über die Kinetik, BV aus

analog auch Katzeneinheiten (nicht vergleichbar mit Meerschweinchen-
einheiten)

Strophantus-Samen

Strophanti grati semen

Strophantus gratus

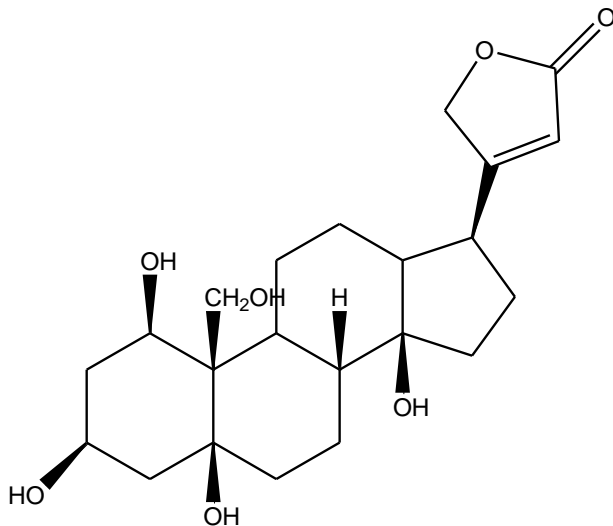
Apocynaceae

Westafrika (Sierra Leone, Kongo)

Samen unbehaart

4-8 % Cardenolidglycoside

% Strophantin



g-Strophantin (syn. Oubain)
=g-Strophantidin-3-rhamnosid

Strophanthi kombe semen

Strophantus kombe

Apocynaceae

Südostafrika

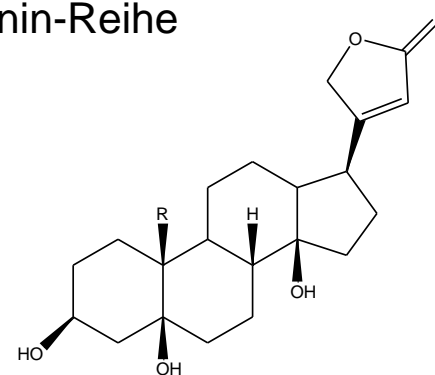
Samen schwach behaart

8-10 % Cardenolidglycoside

überwiegend **k**-Strophantidin

(Glycosidgemisch abgeleitet von

- k-Strophantidin
- k-Strophantidol
- Periplogenin-Reihe



R=COH

R=CH₂OH

R-CH₃

k-Strophantidin

Strophantidol

Periplogenin



Cave: g-Strophantin = Reinsubstanz, k-Strophantin = Glycosidgemisch!

Zur Gewinnung von:

g-Strophanthin (Oubain) Ph. Eur.

- keine nennenswerte orale Resorption, nur i. v. Gabe (Hydrophilie)
- Vollwirkung nach ca. 60 Min.
- Abklingquote 50 % / Tag → gute Steuerbarkeit
- Wirkdauer: 2-3 Tage

ANWENDUNG:

als Notfallmedikament bei akuter Herzinsuffizienz

Weitere Herzglycosid-haltige Drogen Giftpflanzen

Maiglöckchenkraut, *Convallaria majalis*, Convallariaceae

Bis 0,3% Cardenolide (Convallosid, abgeleitet u.a. vom Stophantidin)

Adoniskraut, *Adonis vernalis*, Ranunculaceae

Bis 1% Cardenolide (Cymarin, abgeleitet vom Stophantidin)

Oleanderblätter, *Nerium oleander*, Apocyanaceae

Bis 2% Cardenolide (Oleandrosid, Glycosid vom 16-Acetylgitoxigenin)

Meerzwiebel, *Urginea maritima*, Hyacinthaceae

Bis 1% Bufadienolide (Scillaren A)

Convallaria majalis L.
Maiglöckchen



Adonis vernalis L.
Frühlings - Adonisröschen





Nerium oleander



Nerium oleander
Sertürner Photo CD



Urginea maritima,
Meerzwiebel



Uzarawurzel

Uzarae radix

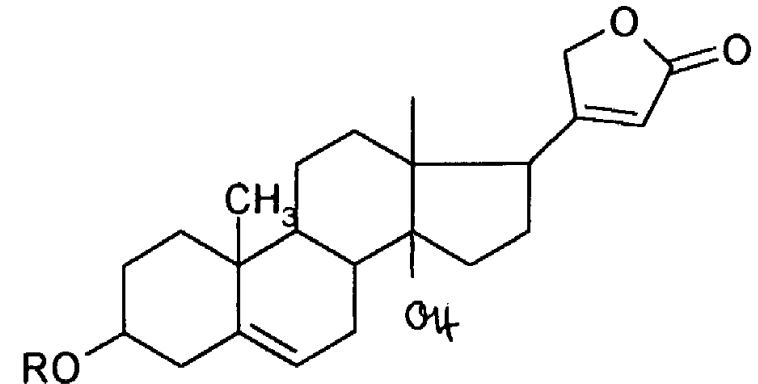
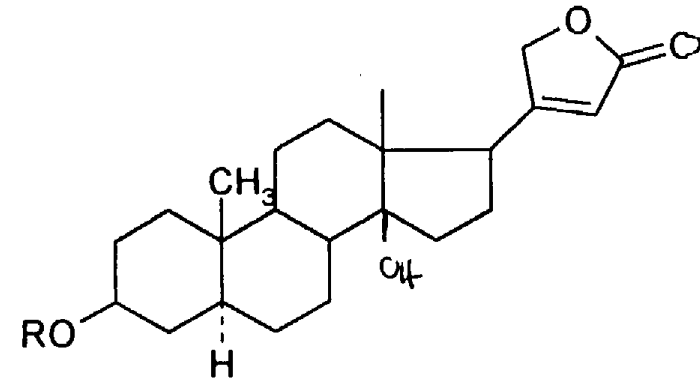
Xysmalobium undulatum

Asclepiadeceae

4-7 % Cardenolidglycoside

trans-trans-cis-Verknüpfung

Glycoside	Zucker
Uzarigenin	---H
Uzarin	---Glu—Glu
Uzarosid	---Glu—Glu--Glu



Xysmalogenin

R = H

Xysmalorin R = Glc-Glc

Keine Herzwirkung der Steroide (andere Konformation, geringe Resorption)

Antidiarrhoikum: Hemmung der Darmmotilität und Elektrolytsekretion, spasmolytisch

→ bei unspezifischen, akuten Durchfallerkrankungen

Kapitel 10:

**Phytosterole
Polyterpene**

Phytosterole

Steroidalkohole, abgeleitet von Cholestan

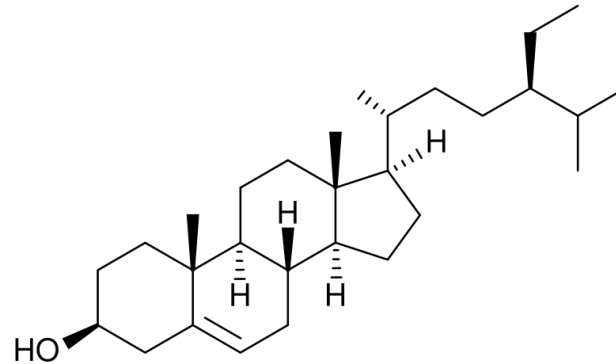
Phytosterole: C₂₉-Sterole, Verzweigung an C₂₄ mit Methyl- oder Ethylgruppen

Beispiele:

Sitosterol

Campesterol

Stigmasterol



β-Sitosterin

Urtica dioica
(grosse Brennessel)



Weibliche Blüte

Urtica urens (kleine Brennessel)



Brennesselblätter, Brennesselwurzel

Urticae folium (herba)

Urtica dioica L.

Urticaceae

Urticae radix

Urtica urens L.

BLATTDROGE

- Acetylcholin
- Kaffeesäureester
- Flavonoide
- Scopoletin (Cumarin)

Wirkungen

Hemmung der Cyclooxygenase, 5-Lipoxygenase
diuretisch

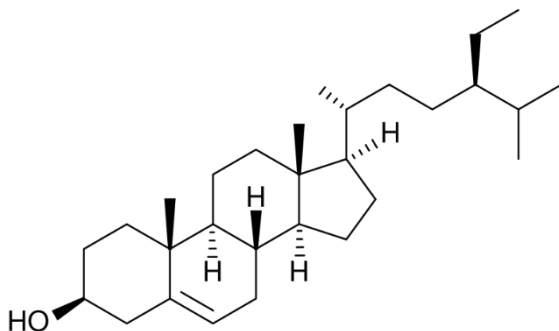
Anwendung

- zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Erkrankungen
- zur Durchspülungstherapie bei entzündlichen Erkrankungen der Harnwege, Vorbeugung gegen Nierengrieß

WURZELDROGE

Inhaltsstoffe

- Phytosterole: Sitosterol, Sitosterolglucosid



- Lignane
- Polysaccharide
- UDA = Urtica dioica Agglutinin, ein Lectin

Antiinflammatorische Wirkung bisher keinem Wirkstoff zuordenbar, wahrscheinlich UDA

Blattdroge: Adjuvans in der symptomatischen Therapie von Arthritis, Arthrose, rheumatischen Beschwerden. Traditionelle Anwendung als Diuretikum, dies ist aber klinisch nicht belegt.

Tagesdosis: 8 - 12 g Droge

Wurzeldroge: Miktionsbeschwerden (Dysurie, Pollakisurie, Nocturie, Harnverhalten) bei Prostataadenom Stadium I bis III.

Tagsdosis: 4 – 6 g Droge

Wirkungen:

Antiinflammatorisch, antirheumatisch.

Wirkungen:

Erhöhung des Miktionsvolumens und des maximalen Harnflusses, Erniedrigung der Restharnmenge.

Hinweis: Nur Besserung der Symptome einer vergrößerten Prostata, die Vergrößerung an sich wird aber nicht behoben.

NW GI-Beschwerden, Allergie

Benigne Prostatahyperplasie, BPH

Häufigkeit: 90 % bei Männern > 65 Jahren; Beschwerden in ca. 50 % der Fälle
gutartige Vergrößerung der Prostata durch unkontrolliertes Wachstum
verschiedener Zelltypen des Gewebes
frühestes Zeichen: kleine tastbare Knoten → Vergrößerung der Knoten
→ Anschwellung → Abschnürung der Harnwege → Dehnung der
Blasenmuskulatur

Stadium I	keine Miktionsstörungen, Urinfluß > 15 ml/s, kein Restharn
Stadium II	zeitweise Miktionsstörungen, Urinfluß 10-15 ml/s
Stadium III	permanente Miktionsstörungen, Urinfluß < 10 ml/s, Restharn > 50 ml
Stadium IV	permanente Miktionsstörungen, Urinfluß < 10 ml/s, Restharn > 100 ml

Ursache: wahrscheinlich Verschiebung des Androgen-Östrogen-Gleichgewichts

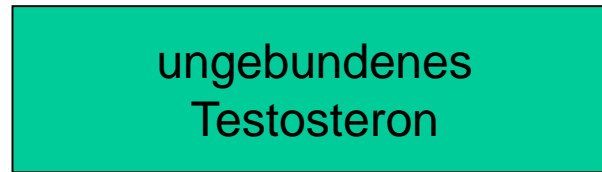
normale Prostata



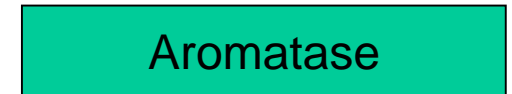
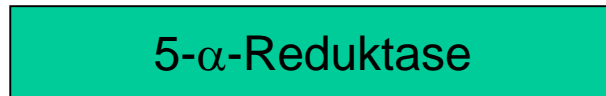
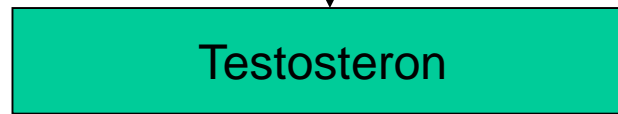
Prostataadenom



Blut



Prostatazelle



DHT-Hypothese: Testosteron \rightarrow DHT \rightarrow bindet an Androgenrezeptor \rightarrow DNA-Transkription \uparrow

Östrogen-Hypothese: Weniger freies Testosteron, dafür aber mehr 17- β -Estradiol \rightarrow Wachstum

SHBG-Hypothese: 1. verstärkte E2-Bildung \rightarrow gesteigerte SHBG-Synthese \rightarrow höhere Affinität von Testosteron zu SHBG als Östrogene \rightarrow Absinken des Testosteronspiegels in der Prostata \rightarrow relativer Anstieg des E2-Titers

2. Anlagerung von SHBG an spez. Rezeptor an Membran von BPH-Zellen \rightarrow Testosteron-Bindung \rightarrow Stimulation der Adenylatcyclase (G-Protein) \rightarrow Aktivierung von Zellfunktionen \rightarrow Wachstum \uparrow

Benigne Prostatahyperplasie BPH

Behandlung

- chirurgisch
- symptomatisch: Vermeidung von Reizzuständen, Überfüllung der Blase vermeiden, rechtzeitig Wasser lassen, nicht zu lange sitzen, kein Kältereiz, viel Bewegung
- medikamentös: Hemmung der 5α -Reduktase (α -Reduktase-Hemmer Finasterid)

Brennesselwurzel: Beeinflussung des SHBG

Cucurbita pepo L.
Garten - Kürbis

Männliche Blüte

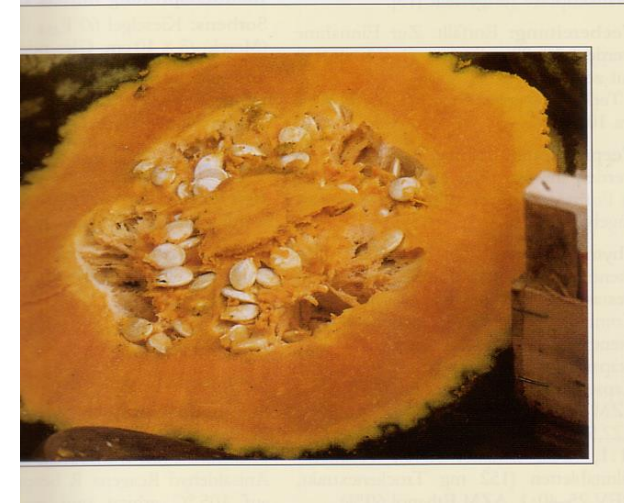


Weibliche Blüte



Curcubita pepo

Curcubitaceae

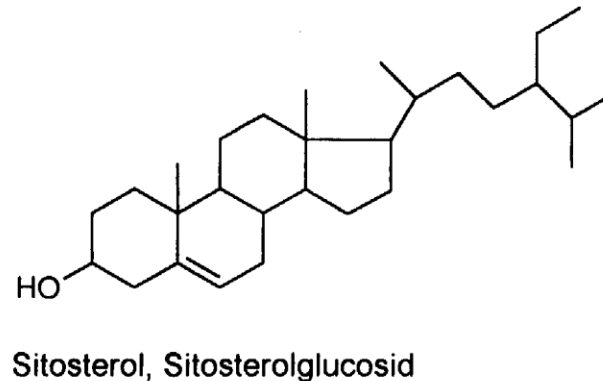
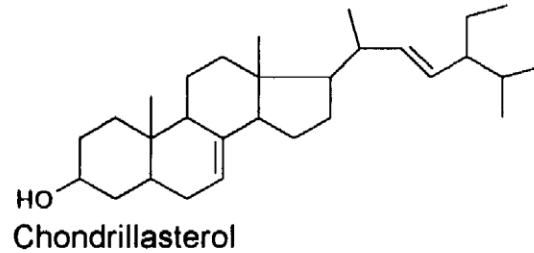


optimal: *Curcubita pepo* var. *styrica*: weichschaliger, steirischer Ölkürbis

nicht: *C. maxima* (Riesenkürbis), *C. moschata*: Lebensmittel

Inhaltsstoffe

1 % Sterole und Sterolglycoside
meist Δ^7 -Sterole und Δ^5 -Sterole



bei Reizblase und Miktionsbeschwerden bei Prostataadenom Stadium I und II

Wirkmechanismus:

Δ^7 -Sterol große konformative Ähnlichkeit mit DHT → eventuell Verdrängung von DHT aus Bindungsstellen (?)

Klinische Belege zur Wirksamkeit vorhanden.

Reizblase, Miktionsbeschwerden bei
Prostataadenom Stadium I bis III.
Für die klinisch-empirisch gefundene Wirksamkeit
fehlen entsprechende pharmakologische
Untersuchungen

Tagsdosis: 10 g Samen

Hinweis: Nur Besserung der Symptome einer
vergrößerten Prostata, die Vergrößerung an sich
wird aber nicht behoben.



***Serenoa repens*, Sägepalme**



Sabal fructus

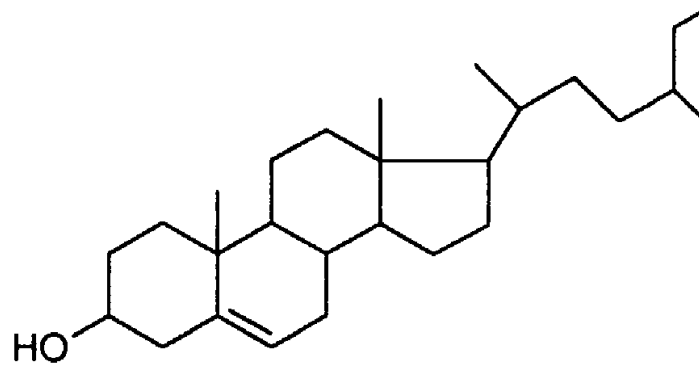
Serenoa repens

Arecaceae

Sägepalmfrüchte, Sabalfrüchte

Herkunft USA, Mittel-, Südamerika

Inhaltsstoffe



β -Sitosterol, β -Sitosterolglucosid

Anwendung in Form lipophiler Extrakte (EtOH, Hexan)

Symptomatische Behandlung von Miktionsbeschwerden (Dysurie, Pollakisurie, Nocturie, Harnverhalten) bei Prostataadenom Stadium I bis III.

Tagsdosis: 1,2 g Droge oder 320 mg lipophiler Extrakt.

Wirkungen:

Antiandrogen, antiinflammatorisch, Hemmung der 5-alpha-Reduktase, Einfluss auf Androgen-bindende Rezeptoren.

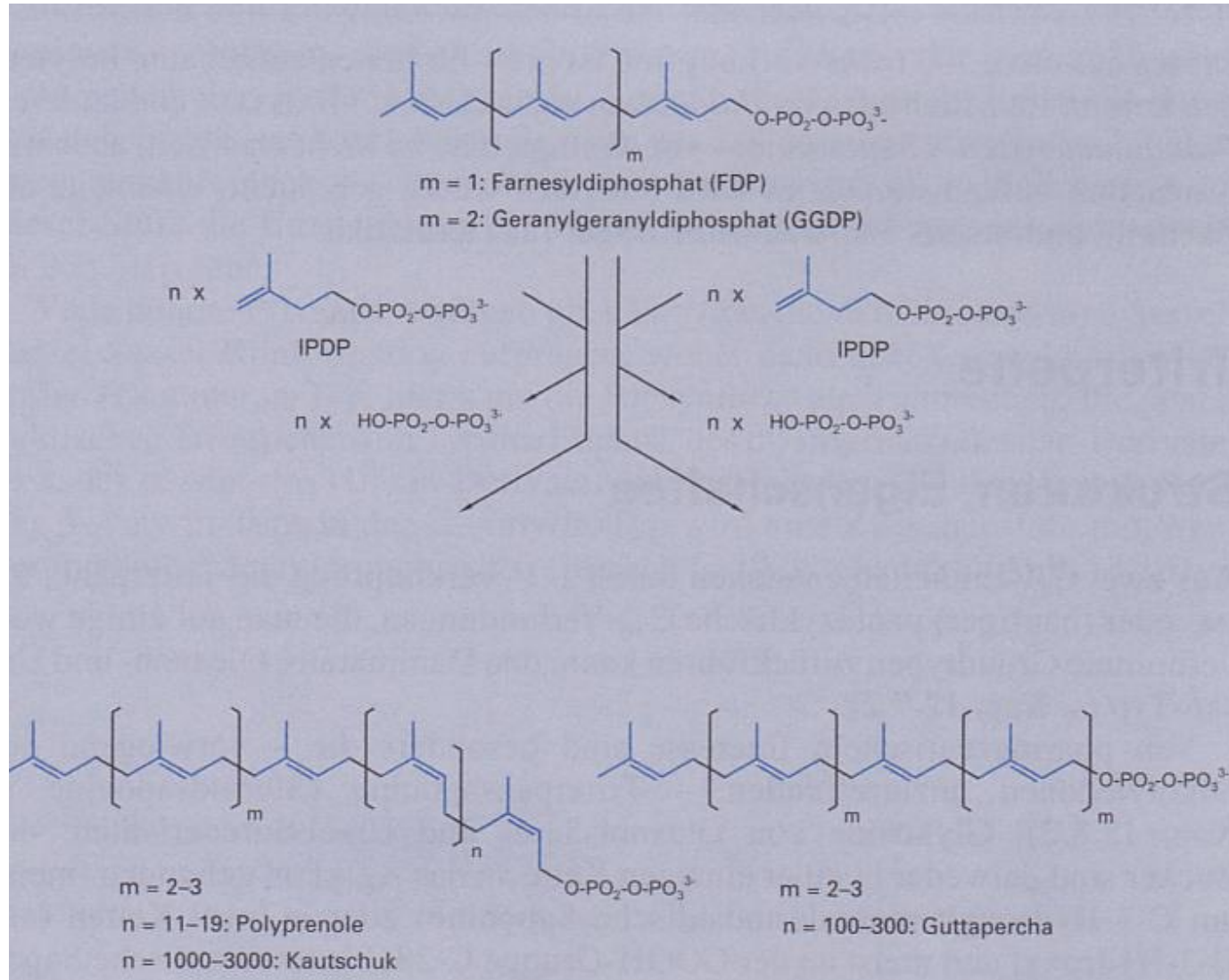
Weitere Sterole bei BPH

Phytosterol (syn. β -Sitosterol) aus Sojaöl, Baumwollsaamenöl u. a.

- > 60 mg/Tag bei Prostatahyperplasie
- 3-4 g/Tag Prophylaxe und Therapie der Hypercholesterinämie durch kompetitive Hemmung der enteralen Cholesterolaufnahme

Polyterpene (> 8 Isoprene)

Addition von Isopentenylidiphosphat an Farnesyl- oder Geranylgeranyl-PP, auch cis-trans-Isomere



Kautschukbaum



Syntheseort: in Milchsaftschläuchen an kleinen Kugelpartikeln im ER

Kautschuk

Hevea brasiliensis

Euphorbiaceae

DP 200-5000

Starteinheiten trans, Folgeeinheiten cis

Isopreneinheiten

Verwendung

Gummi, Klebstoffe, Heftpflaster, Kompressionsverbände

Guttapercha

Palaquium gutta

Sapotaceae

DP 100-300

Verknüpfung all-trans

Isopreneinheiten

nicht elastisch
vulkanisierbar
Stomamittel