

Phenolische Verbindungen

Otto Sticher

20.1	Allgemeine Einführung	742
20.1.1	Definition, Eigenschaften	742
20.1.2	Dünnschichtchromatographie (DC), Farbreaktionen	743
20.1.3	Biosynthetische Einordnung.....	743
20.1.4	Oxidative Kupplung von Phenolen	745
20.1.5	Enzymatische Bräunungsreaktionen.....	745
20.1.6	Toxikologische Eigenschaften	745
20.2	Phenolcarbonsäuren und Derivate	745
20.2.1	Freie Phenolcarbonsäuren	745
20.2.2	Ester mit anderen Säuren	750
20.2.3	An Zucker glykosidisch gebundene Phenolcarbonsäuren	753
20.2.4	Einfache Phenolglykoside – Bärentraubenblätter.....	754
20.3	Cumarine	756
20.3.1	Allgemeine Merkmale.....	756
20.3.2	Hinweise zur Analytik.....	757
20.3.3	Wirkungen	757
20.3.4	Lichtsensibilisierende Cumarine.....	758
20.3.5	Cumarin, Cumarindrogen	759
20.3.6	Ammi-visnaga-Früchte	762
20.4	Lignane	763
20.4.1	Einführung.....	763
20.4.2	Lignane als analytische Leitstoffe	763
20.4.3	Taigawurzel	764
20.4.4	Podophyllin.....	767
20.4.5	Indisches Podophyllin	767
20.5	Flavonoide	768
20.5.1	Geschichtliche Einleitung	768
20.5.2	Bauprinzip, Einteilung.....	769
20.5.3	Chalkone	769
20.5.4	Flavanone.....	771
20.5.5	Flavone und Flavonole.....	771
20.5.6	Anthocyane	775
20.5.7	Proanthocyanidine	776
20.5.8	Wirkungen der Flavonoide.....	777
20.5.9	Bioverfügbarkeit, Metabolismus und Pharmakokinetik.....	780
20.5.10	Flavonoiddrogen.....	783
20.6	Kava-Kava	804
20.7	Cannabinoide	805
20.8	Gerbstoffe	810
20.8.1	Catechingerbstoffe (kondensierte Proanthocyanidine).....	810
20.8.2	Hydrolysierbare Gerbstoffe (Gallotannine).....	812
20.8.3	Anwendung der Gerbstoffdrogen und Wirkungen der Gerbstoffe	813
20.8.4	Bioverfügbarkeit und Toxikologie von Gerbstoffen	813
20.8.5	Gerbstoffdrogen und Reinstoffe	815

20.9 Anthranoide	823
20.9.1 Einleitung, Begriffe.....	823
20.9.2 Chemie.....	823
20.9.3 Metabolismus und Pharmakokinetik	826
20.9.4 Wirkweise	827
20.9.5 Anwendung, Risiken und unerwünschte Wirkungen	828
20.9.6 Faulbaumrinde.....	830
20.9.7 Kreuzdornbeeren	831
20.9.8 Sennesblätter und Sennesfrüchte	832
20.9.9 Aloe	833
20.9.10 Cascararinde	836
20.9.11 Rhabarberwurzel	837
20.10 Johanniskraut	838
20.10.1 Johanniskrautöl, Johannisöl.....	846

Phenole sind Verbindungen, die an einem aromatischen Ringsystem eine oder mehrere freie OH-Gruppen tragen. Der Häufigkeit ihres Vorkommens, der strukturellen Mannigfaltigkeit und auch der funktionellen Bedeutung nach bilden die Phenole eine der wichtigsten Naturstoffgruppen im Pflanzenreich. Auf DC-Platten mit Fluoreszenzindikator sind alle Phenole, bedingt durch ihren Benzolchromophor, als fluoreszenzmindernde Zonen erkennbar. Die in Arzneidrogen bedeutendsten phenolischen Inhaltsstoffe werden in diesem Kapitel besprochen. Es handelt sich dabei um: Phenolcarbonsäuren und ihre Derivate, Phenolglykoside, Cumarine, Lignane, Flavonoide, Kavapyrone, Cannabinoide, Gerbstoffe, Anthranoide und Naphthodithranone. Wegen der sehr unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften der phenolischen Verbindungen, lassen sich keine allgemeinen Aussagen bezüglich ihrer Wirkung und der therapeutischen Bedeutung machen. Erwähnenswert ist eine potente antioxidative Wirkung, die bei vielen Phenolen im Vordergrund steht. Daneben ist aber eine ganze Reihe anderer Aktivitäten (u. a. antiphlogistische, analgetische, lipidsenkende, antivirale, antiproliferative, chemopräventive, antiödematöse, neuroprotektive, adstringierende, laxierende, antidepressive) von Bedeutung.

20.1 Allgemeine Einführung

20.1.1 Definition, Eigenschaften

Phenole sind Verbindungen, die an einem aromatischen Ringsystem eine oder mehrere OH-Gruppen tragen. Auch funktionelle Derivate der Phenole – Methyl-ether, Ester oder Glykoside – werden zu den Phenolen (im weiteren Sinne) gerechnet. Der Häufigkeit ihres

Vorkommens, der strukturellen Mannigfaltigkeit und auch der funktionellen Bedeutung nach – man denke an das Lignin als einen integrierenden Bestandteil des Pflanzenkörpers – bilden die Phenole eine der wichtigsten Stoffgruppen im Pflanzenreich. Da Phenole mannigfaltigster Struktur in jedem Pflanzenextrakt enthalten sind, stellen sie in der pharmazeutischen Analytik wichtige Leitstoffe dar: Wahrscheinlich hat jede Pflanzenart ein sie charakterisierendes Phenolmuster.

Aufgrund der großen Zahl an Phenolen und ihrer sehr unterschiedlichen chemischen Konstitution lassen sich keine allgemeinen Aussagen über ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften machen. Über die gesamte Löslichkeits- und Polaritätsskala hin finden sich Vertreter: lipophile Phenole, die mit Wasserdampf flüchtig sind und die daher als Bestandteile ätherischer Öle angetroffen werden (z. B. das Eugenol, ► Kap. 19.8.5), glykosidische Phenole, die in Ethylacetat und Ethanol löslich sind, wasserlösliche Salze (z. B. die Anthocyanidine) und schließlich die weder in Wasser noch in organischen Lösungsmitteln löslichen hochpolymeren Gerbstoffe (Phlobaphene).

Die Anreicherung aus Pflanzenmaterial muss dem jeweiligen Phenol entsprechend gewählt werden. In einigen Fällen ist es möglich, die Azidität der phenolischen Gruppe zur Abtrennung heranzuziehen, d. h. die Eigenschaft von Phenolen, als Alkalisalze gut in Wasser löslich zu sein und nach Ansäuern (als nunmehr undissoziiertes Phenol) mit Diethylether oder Ethylacetat ausschüttelbar zu sein. Als allgemeines Verfahren ist die Extraktion mit verdünnter Lauge nicht brauchbar, da sich viele Phenole in alkalischem Milieu zersetzen. Überhaupt kann die Oxidationsempfindlichkeit als eine allgemeine Eigenschaft der Phenole gelten.

Phenole geben mit neutralem und/oder basischem Bleiacetat schwer lösliche Niederschläge. Bleiacetat ist

als Gruppenreagens brauchbar, um Phenole von Nichtphenolen zu trennen.

20.1.2 Dünnschichtchromatographie (DC), Farbreaktionen

Zur Trennung lipophiler Phenole eignen sich adsorptionsschichtchromatographische Verfahren wie z. B. Kieselgelschichten in Verbindung mit lipophilen Fließmitteln. Zur Trennung von Phenolen mittlerer Polarität eignen sich Systeme, bei denen zunehmend die Verteilung zwischen polarer stationärer Phase und mobiler lipophiler Phase wichtig wird. Säurezusatz drängt die Dissoziation der Polyphenole und Phenolcarbonsäuren zurück.

Einige in Pflanzen vorkommende Phenole wie die Anthocyane, die Curcuminoide, Aurone und bestimmte Chinone weisen eine starke Eigenfarbe auf, sodass man sie auf der Schicht im Tageslicht erkennt. Eine weitere Gruppe bilden die Phenole, die im UV-Licht eine Eigenfluoreszenz aufweisen. Fluoreszenzfarbe und Fluoreszenzintensität von Phenolatation und undissoziiertem Phenol sind meist verschieden; daher ändert sich das Chromatogrammbild, wenn die Platte NH_3 -Dämpfen ausgesetzt wird. Auf Dünnschichtplatten mit Fluoreszenzindikator sind alle Phenole, bedingt durch ihren Benzolchromophor, als fluoreszenzmindernde Zonen erkennbar.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche chromogene Sprühreagenzien, die zu fluoreszierenden und/oder im Tageslicht sichtbaren Farbstoffen führen. Die chromogenen Reagenzien wiederum lassen sich unterteilen in Reagenzien, die mit chemisch unterschiedlichen Phenolen gleich gefärbte Zonen ergeben, und in Reagenzien, die mit chemisch unterschiedlichen Phenolen auch unterschiedlich reagieren. Das menschliche Auge ist imstande, Tausende von Farbnuancen zu unterscheiden; daher sind die chromogenen Reagenzien, die unterschiedliche Phenole auch unterschiedlich anfärben, in der phytochemisch-pharmazeutischen Analytik sehr nützlich.

Zu den nichtdifferenzierenden Reagenzien zählen u. a.:

- Molybdätophosphorsäurereagens (Ph. Eur.): Phosphormolybdänsäure lässt die phenolischen Verbindungen als blaugraue Zonen auf gelber Schicht hervortreten.
- Eisen(III)-chlorid (Ph. Eur.): Mehrwertige Phenole geben in pH-Bereichen > 4 grünbraune bis blaugraue Färbungen (Komplexbildungen).

Chromogene Reagenzien, die differenzierend anfärben, sind u. a.:

- Diphenylboryloxyethylamin (Neu 1956; Ph. Eur.): Es reagiert mit Phenolen, die zur Chelatbildung fähig sind, unter Bildung sehr charakteristischer, struk-

turabhängiger Fluoreszenzen und/oder Farben, z. B. gelb, gelborange, türkis, rot (Geiger 1985). Das Reagens wird auch als „Naturstoffreagens“ bezeichnet.

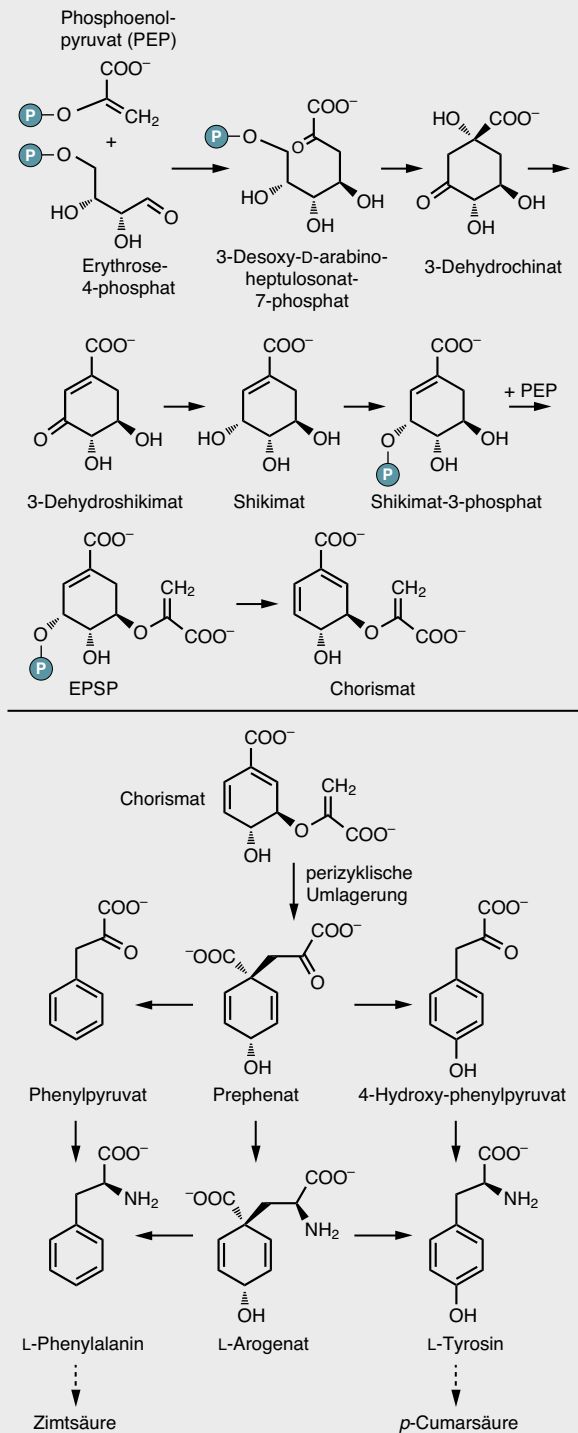
- Diazoniumsalze: Am gebräuchlichsten sind *p*-Diazoniumbenzoesulfonat (diazotierte Sulfanilsäure; die Ph. Eur. lässt Diazobenzolsulfonsäure als Benzolsulfonsäure-4-diazoniumchlorid in Lösung frisch herstellen) und 3,3'-Dimethoxybiphenyl-4,4'-bis-diazoniumdichlorid (Ph. Eur.; Echtblausalz B). Mit Phenolen, deren *para*- oder *ortho*-Stellung unsubstituiert ist, bilden sich gelbe, orange bis blauviolette Azofarbstoffe. Die Kupplung kann auch in der Seitenkette von Zimtsäurederivaten stattfinden.
- Dichlorchinonchlorimid (Gibbs 1927; Ph. Eur.). Im alkalischen Milieu bilden sich blaue Indophenolatationen (Beispiel: Capsaicin). Kupplungsstellen sind freie Positionen in *para*-Stellung zu einer freien phenolischen Gruppe. Es gibt aber einige Ausnahmen, zu denen das Capsaicin gehört (Kupplung in *ortho*-Position). Die mit Gibbs-Reagens auf den Platten entstehenden Farbzonensind violett, blau oder blaugrün.
- Vanillin und Salzsäure: Nach dem Erhitzen entwickeln sich gelbrote bis violette Farbzonensind. Es reagieren nur aromatische Pflanzenstoffe, die das Substitutionsmuster des Resorcins oder des Phloroglucins aufweisen. Die phenolischen Gruppen können auch verschlossen sein. Unter den gleichen Bedingungen reagieren Pyrrole, Indole, Amine sowie Verbindungen mit einer aktiven Methylengruppe.

20.1.3 Biosynthetische Einordnung

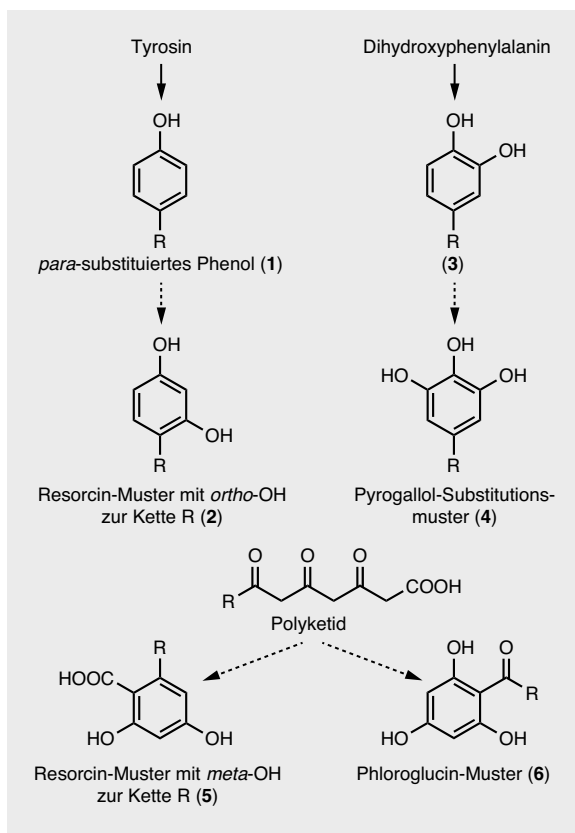
Zur Synthese aromatischer Verbindungen aus aliphatischen Vorstufen sind ausschließlich pflanzliche Organismen befähigt. Tierische Organismen sind auf die exogene Zufuhr lebenswichtiger Aromaten (Phenylalanin/Tyrosin, Tryptophan) angewiesen.

Höhere Pflanzen sind in der Lage, aromatische Verbindungen auf 3 verschiedenen Wegen zu bilden:

- Shikimisäureweg: Er ist der weitaus wichtigste, da er zu den aromatischen Aminosäuren führt (● Abb. 20.1).
- Acetat-Malonat-Weg: Er schließt sich eng an die Fettsäurebiosynthese an. Im Unterschied zur Fettsäurebiosynthese werden jedoch die durch Kondensation einer neuen C_2 -Einheit entstehenden β -Ketocarbonsäurederivate nicht reduziert, sodass sich Polyketoverbindungen bilden, die zu Phenolen zyklisieren können.
- Acetat-Mevalonat-Weg (● Abb. 17.4). Es ist einer der Wege, die zu den Isoprenoiden führen. Einige Terpene können zu Aromaten dehydriert werden (z. B. Thymol oder Xanthorrhizol; ● Abb. 20.2).



• **Abb. 20.1** Bildung von Aromaten und Phenolen über den Shikimatweg (Dewick 2002). Die Biosynthese beginnt mit der Kondensation von Phosphoenolpyruvat (PEP) mit Erythrose-4-phosphat zu 3-Desoxy-D-arabinoheptuloson-7-phosphat, das zu Dehydrochinat zyklisiert. Auf der Shikimatstufe wird unter Bildung von Chorismat ein weiteres Molekül PEP eingeführt, die spätere C₃-Seitenkette der aromatischen Aminosäuren sowie der Zimtsäuren. Unten: Aus Chorismat entsteht über eine perizyklische Umlagerung Prephenat. Decarboxylierung, Aromatisierung und reduktive Aminierung führen via Phenylpyruvat bzw. 4-Hydroxyphenylpyruvat oder via Arogenat zu den aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin. Der dabei benutzte Weg hängt vom Organismus ab. Recht häufig ist bei derselben Spezies mehr als ein Weg möglich, was von den zur Verfügung stehenden Enzymsets abhängt. Aus den aromatischen Aminosäuren bilden sich die korrespondierenden Zimtsäuren unter der Einwirkung der Ammonium-Lyase (oxidative Desaminierung). Die Bildung von Tryptophan aus Chorisminsäure ist nicht berücksichtigt.



• **Abb. 20.2** Am Substitutionsmuster des aromatischen Rings 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 (•Abb. 19.37) und Xanthorrhizol (•Abb. 19.22) kommen nur selten vor.

20.1.4 Oxidative Kupplung von Phenolen

Die nach einem der drei Biosynthesewege entstandenen Phenole unterliegen mannigfaltigen weiteren Umwandlungen. Viele Strukturen lassen sich verstehen, wenn man eine oxidative Kupplung postuliert (•Abb. 20.3). Ein einfaches Beispiel ist die Bildung der Ellagsäure aus Gallussäure (•Abb. 20.4). Eine Rolle spielt die oxidative Kupplung sodann bei der Bildung der Lignane, der Catechingerbstoffe (kondensierte Proanthocyanidine) und vieler Alkaloide, soweit sie aromatische Ringe enthalten (z. B. bei der Morphinbiosynthese).

20.1.5 Enzymatische Bräunungsreaktionen

Pflanzenorgane unterliegen nach der Ernte äußerlich sichtbaren Veränderungen, von denen das Dunkelwerden besonders auffällt. Eine von mehreren Ursachen ist die Einwirkung von Monophenol-Monooxygenase (EC 1.14.18.1; früher Phenoloxidase oder Tyrosinase genannt) auf phenolische Inhaltsstoffe in Gegenwart

von Sauerstoff. Sehr rasch geht z. B. die enzymatische Bräunungsreaktion vor sich, wenn man Bananen oder geschälte Äpfel einige Zeit an der Luft stehen lässt. Ähnlich rasch bräunen sich Kartoffeln nach dem Schälen; man legt sie, um dies zu verhindern, bekanntlich in Wasser. Bevorzugtes Substrat für die Monophenol-Monooxygenase sind Phenole mit *o*-Diphenolstruktur, z. B. Chlorogensäure und Catechine. Die *o*-Diphenole werden zunächst zu *o*-Chinonen oxidiert, die als reaktionsfähige Verbindungen zu dunkelgefärbten Produkten polymerisieren.

Monophenol-Monooxygenase besitzt eine weitere Spezifität: Sie kann Monophenole zu *o*-Diphenolen oxidieren, sodass letztlich auch Monophenolate an der enzymatischen Bräunungsreaktion teilnehmen.

20.1.6 Toxikologische Eigenschaften

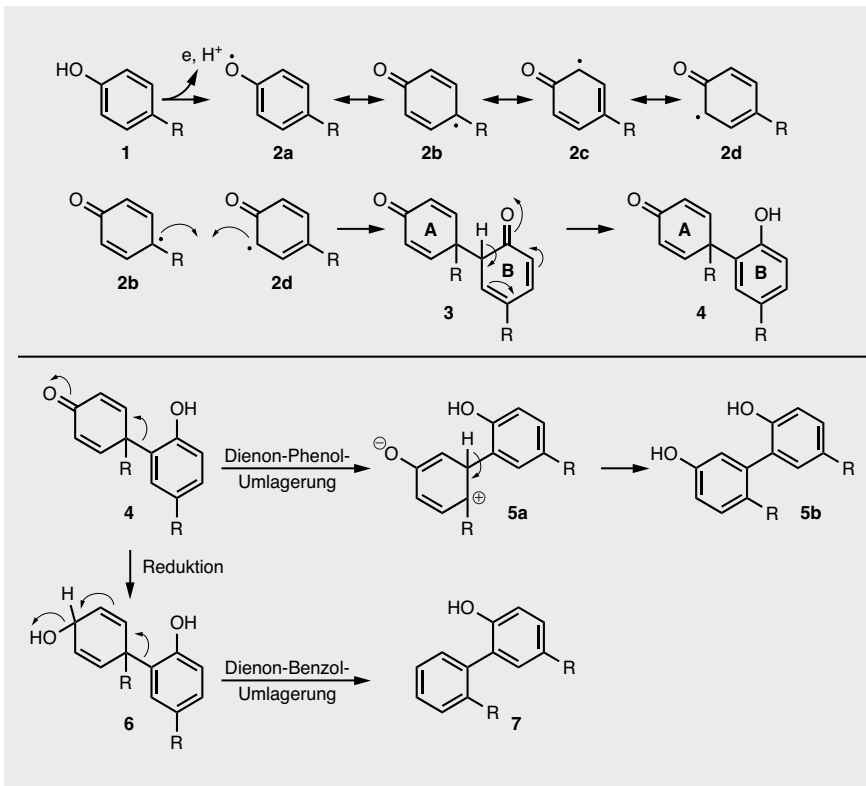
Phenole kommen in den Nahrungs- und Genussmitteln pflanzlicher Herkunft fast überall und oft in beachtlichen Konzentrationen vor. Für die Mehrzahl von ihnen gilt, dass es sich um toxikologisch weitgehend inerte Substanzen handelt. Ausnahmen bilden die folgenden Gruppen: a) lipophile Phenole, die nicht hinreichend rasch entgiftet werden können. Beispiele: Urushiole, Gossypol; b) Phenole mit hohem Redoxpotenzial, die sehr reaktionsfähig sein können. Beispiele: Phenole mit Hydrochinon- oder Anthronstruktur; c) reaktionsfähige Phenole dann, wenn sie in hohen Dosen in die Blutbahn gelangen. Beispiele: Missbrauch von Tocopherolen, Gerbstoffe in der Wundbehandlung.

20.2 Phenolcarbonsäuren und Derivate

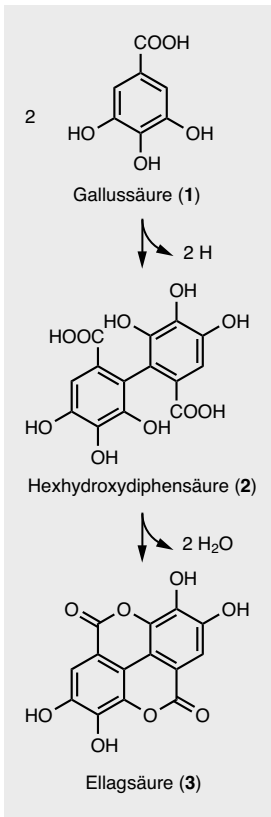
Unter der Bezeichnung Phenolcarbonsäuren oder Phenolsäuren werden im Folgenden die in der Natur vorkommenden Hydroxyzimtsäuren und Hydroxybenzoesäuren zusammengefasst (•Abb. 20.5). Die folgenden Derivate kommen als Drogeninhaltsstoffe vor: a) Ester mit anderen Säuren; b) Ester an Zucker gebunden; c) Glykoside von decarboxylierten Säuren (Beispiel: Hydrochinonglykoside); d) Ester mit Alkoholen; e) mit Phenolcarbonsäuren acylierte Flavonoide.

20.2.1 Freie Phenolcarbonsäuren

Von den **Hydroxybenzoesäuren** kommen Gallussäure, Salicylsäure, *p*-Hydroxybenzoesäure, Protocatechusäure und Vanillinsäure in freier Form vor; im Allgemeinen aber nur in geringer Konzentration, sodass sie bei der Drogenanalytik nicht sonderlich in Erscheinung treten. Durch einen hohen Gehalt von 1–2% an Protocatechusäure zeichnen sich die braungelben Schalen von Zwiebeln (*Allium cepa* L.) aus. Freie **Gallussäure** kommt in allen Drogen als Begleitstoff vor, die reich an Gallotanninen sind. Beispiele sind: Bärentrau-

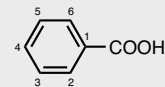


• **Abb. 20.3** Oxidative Kupplung von Phenolen. Phenole können leicht zu Arylradikalen oxidiert werden. Das ungepaarte Elektron dieser Radikale (2a, 2b, 2c, 2d) ist delokalisiert. Die Arylradikale dimerisieren leicht unter Ausbildung von C-C- oder auch von Aryl-etherbindungen (nicht als Formel wiedergegeben). Die Kupplung erfolgt, entsprechend der Spindichte, jeweils nur in *ortho*- oder in *para*-Stellung zur phenolischen Gruppe. Wenn an der Kupplungsstelle ein H-Atom zur Verfügung steht, kann sich das Ringkettion aromatisieren (3→4, Ring B). Unten: Das Dienon 4 kann sich aromatisieren entweder durch Umlagerung (4→5a→5b) oder durch Umlagerung nach Reduktion (4→6→7; Herbert 1989).



• **Abb. 20.4** Hexahydroxydiphensäure (2) bildet sich in der Pflanze wahrscheinlich durch oxidative Kupplung von zwei Molekülen Gallussäure (1). 2 liegt in der Pflanze in Form verschiedener Ester vor (Ellagittannine). Bei der Verseifung der Ellagittannine (•Abb. 20.68) bildet sich nicht 2, sondern durch spontane Lactonisierung Ellagsäure (3).

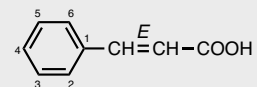
Hydroxybenzoesäuren



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 ₃ , 4-OH	Vanillinsäure
3-OH, 4-OCH ₃	Isovanillinsäure
3,5-Di-OCH ₃ , 4-OH	Syringasäure

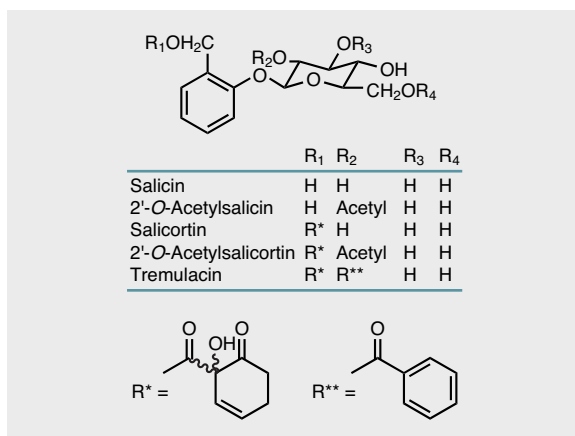
Hydroxyzimtsäuren



Substituenten

2-OH	<i>o</i> -Cumarsäure
4-OH	<i>p</i> -Cumarsäure
3,4-Di-OH	Kaffeesäure
3-OCH ₃ , 4-OH	Ferulasäure
3-OH, 4-OCH ₃	Isoferulasäure
3,5-Di-OCH ₃ , 4-OH	Sinapinsäure

• **Abb. 20.5** Die im Pflanzenreich häufig vorkommenden Phenolcarbonsäuren (*E* = *trans*).



• **Abb. 20.6** Wirksamkeitsrelevante Inhaltsstoffe der Weidenrinde sind u. a. Vorstufen der Salicylsäure, nämlich Salicin sowie Ester des Salicins (Salicylate). Hauptverbindungen sind Salicortin, Tremulacin sowie 2'-O-Acetylsalicortin. Oft dominiert eine der Hauptverbindungen. Die Rinde von *Salix daphnoides* und *S. purpurea* enthalten Salicortin als Hauptglykosid (3–11 % bzw. bis 9 %), *S. fragilis* 2'-O-Acetylsalicortin (1–8 %). Salicin liegt genuin nur in geringen Mengen vor (meist < 1 %). Bei verschiedenen in der Literatur beschriebenen Verbindungen handelt es sich um Artefakte, die bei entsprechender Isolierung (z. B. unter Fällung der Polyphenole mit basischem Bleiacetat) durch Acylwanderung oder Hydrolyse entstanden sind.

benblätter – von *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) SPRENG. – und Hamamelisrinde (von *Hamamelis virginiana* L.). Gallussäure, ein farbloses bis schwach gelblich gefärbtes Pulver, geruchlos, löslich in Wasser, ist als Reagens in die Ph. Eur. aufgenommen worden. Es dient als Leitsubstanz bei der dünnschichtchromatographischen Prüfung der Bärentraubenblätter (►Kap. 20.2.4).

Die **Hydroxyzimtsäuren** sind im Pflanzenreich viel weiter verbreitet; sie kommen auch in höheren durchschnittlichen Konzentrationen vor: Somit ist bei der DC-Untersuchung von Pflanzenextrakten mit ihrem Auftreten zu rechnen. **Kaffeesäure**: geruchlose, weiße oder fast weiße Kristalle; leicht löslich in heißem Wasser oder Ethanol. Auf Chromatogrammen durch blaue Fluoreszenz im UV-Licht bei 365 nm erkennbar. Tritt analytisch in Erscheinung u. a. bei der DC-Prüfung der Lindenblüten (von *Tilia* sp.; ►Kap. 20.5.10) und der Holunderblüten (von *Sambucus nigra* L.; ►Kap. 20.5.10). **Ferulasäure** ist der Trivialname für die 4-Hydroxy-3-methoxyzimtsäure, die zuerst aus dem Gummiharz verschiedener *Ferula*-Arten (Fam. Apiaceae, IIB27a) isoliert wurde. Die *trans*-Form ist eine farblose, kristalline Verbindung, die sich in heißem Wasser, Ethanol und Ethylacetat löst. In Lösung findet partielle Isomerisierung zur *cis*-Form statt, die nach Abtrennung ein gelbliches Öl liefert. Sie tritt meist vergesellschaftet mit Kaffeesäure auf, z. B. in den Blättern von *Eucalyptus globulus* LABILL. (Fam. Myrtaceae, IIB17a), in der Rhabar-

berwurzel (von *Rheum* sp.; Familie: Polygonaceae, IIB4d) und im Tausendgüldenkraut (von *Centaureum erythraea* RAFN; Familie: Gentianaceae, IIB23b). Auf Chromatogrammen wandert sie etwas rascher als Kaffeesäure. Ferulasäure ist ein wirksames Hydrocholeretikum. Sie soll sich ferner als Lebensmittelkonservierungsstoff eignen. Ferulasäure wirkt, wie andere Phenole auch (►Kap. 20.5.8, ►Kap. 20.8.3), als Antioxidans (Radikalfängereigenschaften, UV-Absorption; Graf 1992). Zu den seltenen Hydroxyzimtsäuren zählen *o*-Cumarsäure im Melilotuskraut (Steinklee) und **Isoferulasäure** in Wurzel und Rhizom des Baldrians (von *Valeriana officinalis*).

Weidenrinde

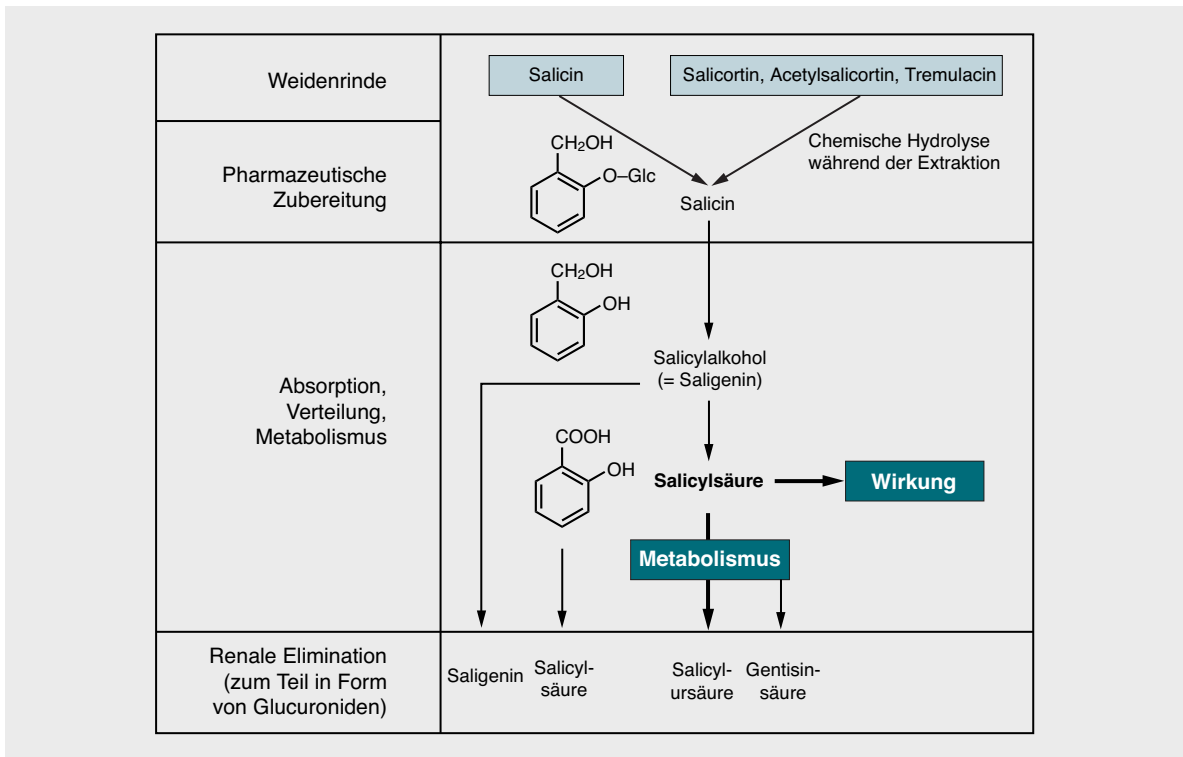
Weidenrinde (*Salicis cortex* Ph. Eur.) besteht aus der getrockneten Rinde junger Zweige oder aus getrockneten Stücken junger Zweige des laufenden Jahrs verschiedener Arten der Gattung *Salix*, einschließlich *S. purpurea* L. (Purpurweide), *S. daphnoides* VILL. (Reifweide) und *S. fragilis* L. (Bruchweide; Familie: Salicaceae, IIB11i). Weidenrinde hat einen deutlich bitteren Geschmack.

Von den über 300 *Salix*-Arten sind nur wenige zur Gewinnung einer der Ph. Eur. entsprechenden Droge geeignet, da die meisten nicht den geforderten Salicin-Gehalt aufweisen. Die für die Arzneibuchdroge geeigneten Weiden sind 6–10 m hohe diözische Bäume oder Sträucher, die in feuchten Wäldern und an Flussufern verbreitet vorkommen und heute zum Teil auch angebaut werden. Die im Handel häufig anzutreffende Rinde von *S. alba* L. (Silberweide) entspricht aufgrund ihres niedrigen Salicin-Gehalts (meist < 1 %) in der Regel nicht der Ph. Eur.

Inhaltsstoffe Weidenrinde enthält:

- Phenolglykoside (Salicylalkoholderivate; 1,5 bis über 11 %; Ph. Eur. = mind. 1,5 % Gesamt-Salicyl-Derivate, berechnet als Salicin). Bei den Hauptverbindungen Salicortin, Tremulacin sowie 2'-O-Acetylsalicortin (•Abb. 20.6) handelt es sich um Ester des Salicins; ferner 2'-O-Acetylsalicin und Salicin. Neben den Salicylaten kommen weitere Phenolglykoside wie Salireposid, Syringin und Purpurein vor,
- Flavonoide, insbesondere Naringeninglucoside (Naringenin-5-O-glucosid, Naringenin-7-O-glucosid), Eriodictyol-7-O-glucosid und Isosalipurposid (Chalkon),
- Phenolcarbonsäuren (4-Hydroxybenzoe-, Kaffee-, Ferula-, 4'-Cumarsäure),
- Catechingerbstoffe (dimere und trimere Procyanidine).

Analytische Kennzeichnung DC-Nachweis von Salicin und Vergleich der Farbintensität der Salicinzone im Chromatogramm eines methanolischen Auszugs (a)



• **Abb. 20.7** Umwandlung und Metabolismus der Salicylate der Weidenrinde. Zur Vereinfachung der beim Metabolismus ablaufenden Umwandlungsprozesse der Salicylate, wird die Herstellung von Weidenrindenextrakten häufig unter milder alkalischer Hydrolyse vorgenommen, sodass im Extrakt alle Salicylate als Salicin vorliegen. Die Freigabe des Salicins aus der festen Arzneiform kann damit rasch erfolgen (Meier 2001). Es wird angenommen, dass Salicin enzymatisch in Saligenin (Salicylalkohol) und Glucose gespalten und anschließend das Saligenin zu Salicylsäure – dem eigentlichen Wirkstoff – metabolisiert wird. Unklar ist bis heute, in welchen Organen bzw. Geweben des menschlichen Körpers die Hydrolyse des Salicins und die Oxidation zur Salicylsäure stattfinden. Möglicherweise finden diese beiden Prozesse während der Resorption durch die Darmschleimhaut statt. Die Ausscheidung der Salicylsäure im Harn erfolgt als Salicylursäure (Hauptmetabolit) und Gentsinsäure. Daneben werden wenig Salicylsäure und unverändertes Saligenin ausgeschieden (Wagner et al. 2003). Anmerkung: Salicylsäure hat in Pflanzen eine zentrale Aufgabe in der Abwehr bakterieller Infektionen. Durch Bindung an die Rezeptoren NPR3 und NPR4 leitet sie konzentrationsabhängig entweder die Apoptose oder die vermehrte Bildung immunologisch aktiver Sekundärstoffe ein. Beides dient dazu, eine mikrobielle Infektion der Pflanze zu stoppen (Fu et al. 2012).

und seines sodaalkalischen Hydrolysates (b), in dem die Salicinzone deutlich intensiver sein muss. Fließmittel: Wasser, Methanol, Ethylacetat (8:15:77); Referenzsubstanz: Salicin, Chlorogensäure; Nachweis: 5%ige methanolische Schwefelsäure. Beim Behandeln mit dem Reagens färbt sich die Salicinzone rötlich violett. In der Untersuchungslösung a und b können weitere Zonen vorkommen. Quantitative HPLC-Analyse von Salicin nach alkalischer Hydrolyse der Salicinester unter Verwendung von octadecylsilyliertem Kieselgel (3 µm) als Säulenmaterial, einem Gradienten bestehend aus Tetrahydrofuran und Wasser (1,8:98,2) mit 0,5-prozentiger Lösung von Phosphorsäure 85 % (A) und Tetrahydrofuran (B) als mobile Phase sowie Picein und Salicin CRS als Referenzsubstanzen. Die Methode basiert auf den Arbeiten von Meier et al. (1985).

Verwendung Zur Herstellung von standardisierten Extrakten, z.B. *Salicis corticis extractum siccum*

Ph. Eur. Die Extrakte werden in Form von Filmtabletten oder Kapseln zu Phytopharmaka der Indikationsgruppen Analgetika und Antirheumatika verarbeitet.

Metabolismus und Pharmakokinetik Für die Wirkung verantwortlich ist die Salicylsäure, die im Verlauf des Metabolismus im menschlichen Körper aus den als Prodrug geltenden genuinen Salicylalkohol-Derivaten via Salicin entsteht. Die anschließende Metabolisierung entspricht der von synthetischen Salicylaten: Salicylsäure wird zu Salicylursäure (Hauptmetabolit) und Gentsinsäure umgewandelt, die über den Urin teilweise in Form von Glucuroniden ausgeschieden werden (• Abb. 20.7).

Es existieren nur wenige humanpharmakokinetische Studien nach oraler Verabreichung von Salicin bzw. Weidenrindenextrakt(WRE)-Präparaten; sie führten, insbesondere was die Bioverfügbarkeit betrifft, zu unterschiedlichen Resultaten (Schmid et al. 2001, Bie-

gert u. Heide 2004). Die Arbeit von Schmid et al. wird hier näher beschrieben. Nach oraler Verabreichung eines WRE-Präparats in Form von Filmtabletten entsprechend 240 mg Salicin in zwei Dosen wurde Salicylsäure als Hauptmetabolit im Serum gefunden (86% der Gesamtsalicylate), daneben geringe Mengen an Salicylur- (10%) und Gentisinsäure (4%). Salicin und Salicylalkohol konnten im Serum nicht nachgewiesen werden. Der erste Plasmaspitzenpiegel der Salicylsäure wurde innerhalb von einer Stunde erreicht. Der maximale Plasmaspiegel war nach 4 h erreicht mit einer $C_{\max} = 9,8 \mu\text{mol/l}$. Die berechnete Plasmahalbwertszeit betrug 2,45 h. Die renale Ausscheidung lieferte nach Hydrolyse der Glucuronide Salicylursäure (71%), Salicylsäure (15%) und Gentisinsäure (14%). Die Bioverfügbarkeit von Salicin in Form von Salicylsäure lässt sich mit 43,3% angeben, berechnet aus der AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve). Die AUC von Salicylsäure bei Verabreichung von 240 mg Salicin war äquivalent zu jener, die nach der Einnahme von 87 mg Acetylsalicylsäure (ASS) zu erwarten gewesen wäre. Schlussfolgerung: WRE in der üblichen therapeutischen Dosis führt zu sehr viel niedrigeren Plasmakonzentrationen an Salicylsäure als sie nach Gabe von analgetisch wirksamen Dosen von ASS zu erwarten ist. Die analgetische bzw. antiphlogistische Wirkung von WRE lässt sich daher nicht allein mit der Bildung von Salicylsäure erklären. Ein pharmakologisches Screening eines wässrigen Extrakts (In-vitro- und In-vivo-Studien) lässt auf einen relevanten Beitrag von Polyphenolen und Flavonoiden zum Gesamteffekt des WRE schließen (Nahrstedt et al. 2007). Vgl. dazu auch In-vitro-Studie von Freischmidt et al. (2012).

Wirkungen und Wirkungsmechanismen Die Wirkung von WRE ist antipyretisch, antiphlogistisch und analgetisch (Kommission E), was durch tierexperimentelle Untersuchungen mit klassischen Schmerzmodellen belegt ist. Man nimmt generell an, dass der Wirkungsmechanismus demjenigen bei Verabreichung von ASS ähnlich ist (Hemmung der Prostaglandinsynthese; vgl. Vane u. Botting 2003). In-vitro-Studien zum Wirkungsmechanismus liegen viele vor (z.B. Keusgen u. Allgäuer-Lechner 2007, Vlachojannis et al. 2011), allerdings ist ihre Beurteilung schwierig, solange keine Klarheit über die verantwortlichen Wirkstoffe herrscht.

Anwendungsgebiete Indikationen für Weidenrindenpräparate sind heute chronische Rückenschmerzen, leichte Arthrose (Infobox „Osteoarthritis“, ▶ Kap. 17.3.2) und rheumatische Beschwerden (ESCOP), wobei insbesondere die Behandlung der Schmerzen im Vordergrund steht. Die noch von der Kommission E mitberücksichtigten Indikationsgebiete fieberhafte Erkrankungen und Kopfschmerzen sind in der modernen Phytotherapie sekundär. Bei fieberhaften Erkrankungen werden Tees vorgezogen, und dafür ist die Weiden-

rinde wenig geeignet, da die Salicylate extrem bitter sind. Bei Kopfschmerz wird in der Regel eine schnell einsetzende und rasche Wirkung erwartet, was die Weidenrinde in den meisten Fällen nicht zu leisten vermag (Meier 2001).

Bisher sind erst wenige GCP-konforme klinische Studien mit WRE-Präparaten (240 mg Salicin/Tag) durchgeführt worden. Daraus lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: a) WRE kann zur Schmerzbekämpfung bei Patienten mit einer akuten Verschlechterung chronischer Rückenschmerzen eingesetzt werden; b) WRE erwies sich bei der Behandlung der Hüftgelenk(Cox-) und Knie(Gon-)arthrose mit einer deutlichen Überlegenheit gegenüber Placebo analgetisch wirksam, allerdings mit einem nicht sehr großen Therapieeffekt. Eine Überprüfung der Wirkung ergab keine relevante Wirksamkeit bei diesen Indikationen. Die Gesamtkonzentration der Salicylate war bei den Probanden zu niedrig um einen analgetischen Effekt erklären zu können (Wagner et al. 2003 sowie Biegert u. Heide 2004, Biegert et al. 2004).

Unerwünschte Wirkungen Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von ASS sind bei Verwendung von Weidenrindenpräparaten nicht zu erwarten, da die aggressive Säuregruppe der ASS bei Salicin zu einer Alkoholgruppe reduziert ist. Daher sind keine lokalen Läsionen der Magenschleimhaut zu erwarten. Ebenfalls wird im Unterschied zu ASS die Thrombozytenaggregation durch WRE nur geringfügig beeinflusst, da die dazu notwendige Acetylgruppe zur Inaktivierung der COX-1 (irreversible Acetylierung des Serinrests in Position 530) fehlt. Als Kontraindikation gilt eine Überempfindlichkeit auf Salicylate (Intoleranz), die zu Urtikaria, Quincke-Ödem und Bronchospasmus führen kann.

Kernaussagen

- Weidenrinde und daraus hergestellte Extrakte (WRE) enthalten Phenolglykoside (Derivate des Salicylalkohols). Sie gelten als Prodrug, da sie erst nach verschiedenen Reaktionen zum postulierten Wirkstoff, der Salicylsäure, umgewandelt werden. Die Glykoside werden enzymatisch in Salicylalkohol (Saligenin) und Glucose gespalten, anschließend wird Saligenin zu Salicylsäure oxidiert. WRE hemmt zwar in vitro die COX-1 und COX-2 sowie die Freisetzung von Zytokinen.
- Bei der Verabreichung von WRE-Präparaten an Menschen können im Augenblick weder die für die in vivo nachgewiesene analgetische und antiphlogistische Wirkung verantwortlichen Wirkstoffe noch Wirkungsmechanismen erklärt werden.

20.2.2 Ester mit anderen Säuren

Chlorogensäure und andere Caffeoylchinasäuren

Ester aromatischer Hydroxycarbonsäuren werden auch als Depside bezeichnet. Am häufigsten vorkommend sind Ester zwischen der Kaffee- und der Chinasäure (Abb. 20.8), mit der Chlorogensäure (5-*O*-Caffeoylchinasäure) als Prototyp. Chlorogensäure färbt sich in alkalischer Lösung grün, eine Eigenschaft, von der sich der Trivialname ableitet (griechisch „chloros“ grün, „genao“ werden). Chlorogensäure und verwandte Depside kommen in fast allen pflanzlichen Geweben vor, jedoch in nicht allzu hoher Konzentration (bis ca. 0,01%). Eine bemerkenswerte Ausnahme stellen die grünen Kaffeebohnen dar (von *Coffea arabica* L. und *Coffea canephora* PIERRE ex FROEHNER, Familie: Rubiaceae, IIB23d), mit Gehalten zwischen 3 und 8%. Im Rahmen der Drogenanalytik tritt die Chlorogensäure bei den folgenden Drogen in Erscheinung: Arnikablüten ▶ Kap. 17.4.3), Artischockenblätter (s. unten), Birkenblätter, Holunderblüten, Weißdornblätter mit Blüten (alle drei ▶ Kap. 20.5.10).

Caffeoylchinasäuren, aber auch ihre phenolischen Metaboliten wie Kaffee-, Dihydrokaffee-, Ferula-, Dihydroferulasäure u. a. haben antioxidative Eigenschaften. Sie hemmen verschiedene Enzyme, die bei entzündlichen und allergischen Reaktionen involviert sind (u. a. die Hyaluronidase, Lipoxygenase). In der traditionellen Medizin Japans und Koreas werden Arzneipflanzen mit diesen Inhaltsstoffen daher zur Behandlung von entzündlichen und allergischen Krankheiten eingesetzt (Morishita u. Ohnishi 2001). Hohe Dosen von Chlorogensäure führen bei Ratte und Maus zu einer vermehrten Gallenausscheidung (hydrocholeretischer Effekt). Das Cynarin der Artischocke (unten) wirkt gleichartig.

Artischockenblätter

Artischockenblätter (*Cynarae folium* Ph. Eur.) bestehen aus den getrockneten Blättern von *Cynara cardunculus* L. (syn. *C. scolymus* L.; Familie: Asteraceae, IIB30b). *C. cardunculus* ist ein distelartiges, bis zu 2 m hohes Kraut. Die Pflanze hat große, meist einfach fiederspaltige, grundständige Blätter. Die Blüten sind blau bis violett. Die Hüllblätter des Blütenköpfchens und der fleischige Blütenboden werden als leicht bitteres Gemüse geschätzt. Die Laubblätter sind tiefgeteilt und als grundständige Rosette oder wechselständig angeordnet. Arzneilich wird nur dieser Pflanzenteil genutzt. Artischockenblätterextrakt schmeckt leicht salzig, dann stark bitter.

Inhaltsstoffe Artischockenblätter enthalten:

- Caffeoylchinasäuren (2,4–6,0%; Wagenbreth et al. 1996), insbesondere Chlorogensäure (Ph. Eur. = mind. 0,8%), 1,5-*O*-Dicafeoylchinasäure und sehr wenig Cynarin (Abb. 20.8, Abb. 20.9),

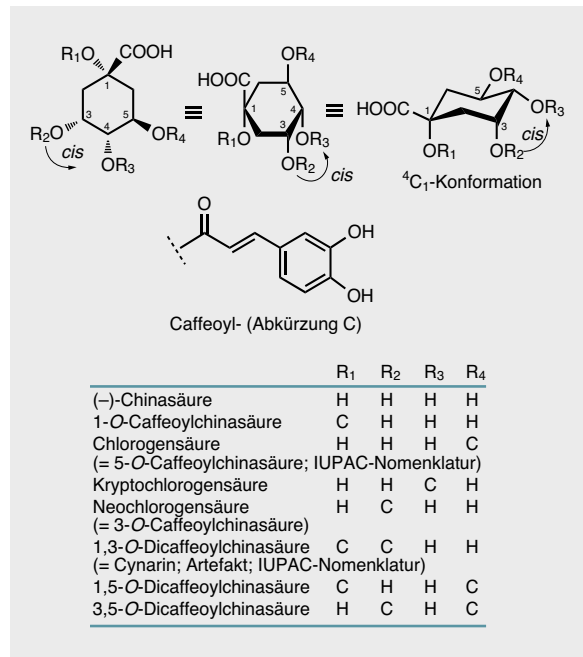
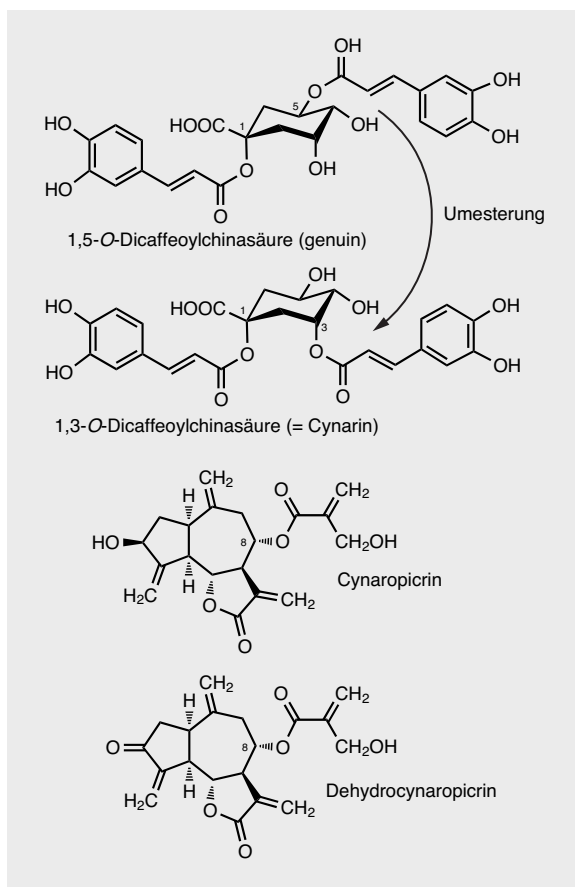


Abb. 20.8 Als Alkoholpartner der Hydroxycarbonsäuren zur Esterbildung steht die (-)-Chinasäure mit ihren vier OH-Gruppen – der Häufigkeit des Vorkommens nach – an erster Stelle. Derivate, bei denen die Carboxylgruppe einer Hydroxycarbonsäure mit einer Hydroxylgruppe einer zweiten Säure verestert ist, werden auch Depside genannt. Die Benennung der Chinasäurederivate ist in der Literatur verwirrend, da meistens die traditionelle Bezeichnung, und nicht die IUPAC-Nomenklatur verwendet wird. Chlorogensäure ist gemäß IUPAC-Regeln 5-*O*-Caffeoylchinasäure (traditionell 3-*O*-Caffeoylchinasäure). 3-*O*H (axial) und 5-*O*H (equatorial) sind im NMR-Spektrum eindeutig unterscheidbar und die Moleküle liegen bevorzugt in der hier formulierten [⁴C₁] Sessel-Konformation vor (Pauli et al. 1998). 1,5-*O*-Dicafeoylchinasäure kommt in frischen Artischockenblättern vor; beim 1,3-*O*-Derivat, das unter dem Trivialnamen Cynarin bekannt ist, handelt es sich um einen Artefakt (Abb. 20.9). Auch hier ist die traditionell verwendete Nummerierung umgekehrt. Cynarin ist eine Substanz mit auffallend süßem Geschmack.

- Flavonoide (0,35–0,75%; Wagenbreth et al. 1996), darunter die Luteolinglykoside Scolymosid (Luteolin-7-*O*-rutinosid), Cynarosid (Luteolin-7-*O*-glucosid) und Cynarotriosid (Luteolin-7-*O*-rutinosyl-4'-*O*-glucosid),
- Sesquiterpenlactone (bis 5%), darunter Cynaropicrin als Hauptkomponente, ferner Dehydrocynaropicrin (Abb. 20.9), Aguerin B, Grosheimin und Sesquiterpenglykoside (u. a. die Cynarascoloside A–C; Shimoda et al. 2003).

Analytische Kennzeichnung DC-Nachweis von Chlorogensäure und Luteolin-7-*O*-glucosid; Fließmittel: wasserfreie Ameisensäure, Essigsäure 99%, Wasser, Ethylacetat (11:11:27:100); Referenzsubstanzen: Luteo-



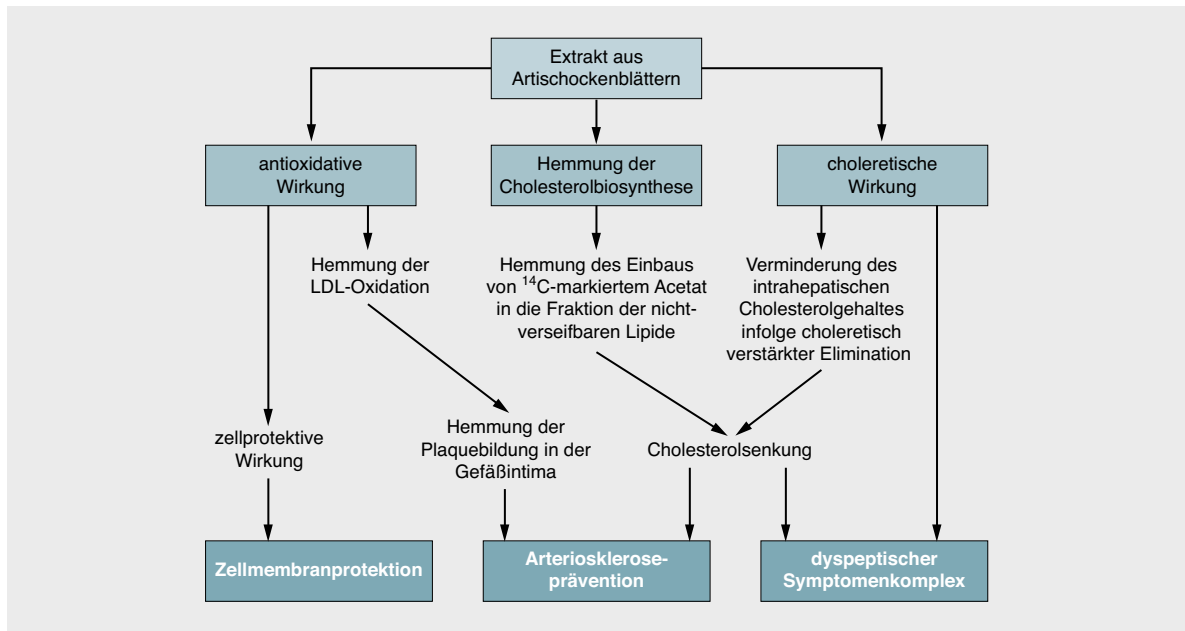
• **Abb. 20.9** In frischen Artischockenblättern und nach Extraktion der Droge mit alkoholischen Lösungsmitteln sind Chlorogensäure und 1,5-*O*-Dicaffeoylchinasäure neben den Flavonoiden Scolymosid und Cynarosid (Formel des Aglykons Luteolin; • Abb. 20.28) und Sesquiterpenlactonen vorherrschend. Bei der Heißwasserextraktion entsteht durch Umesterung von 1,5-*O*-Dicaffeoylchinasäure neben anderen Isomeren das entsprechende 1,3-*O*-Derivat (Cynarin), das lange Zeit als eigentlicher Hauptwirkstoff galt (Nomenklatur nach IUPAC; • Abb. 20.8). Heute wird für die lipidsenkende Wirkung von ALE insbesondere das Flavonoidaglykon Luteolin, für die antioxidative Wirkung die phenolischen Inhaltsstoffe (Flavonoide, Hydroxyzimtsäurederivate) angesehen. Daneben sind die Sesquiterpenlactone vom Guajanolidtyp – falls sie als apolare Stoffe bei der Extrakterstellung nicht eliminiert werden – für die appetitanregende Bitterstoffwirkung der Extrakte verantwortlich. Cynaropicrin und Dehydrocynaropicrin sind an der C-8-Hydroxylgruppe mit 2-Hydroxymethylacrylsäure verestert (van Rensen u. Wittemer 2003).

lin-7-*O*-glucosid, Chlorogensäure CRS; Nachweis: Diphenylboryloxyethylamin/Macrogol 400, UV 365 nm. Nach dem Besprühen mit dem Reagens erscheinen im UV bei 365 nm eine hellblau fluoreszierende (Chlorogensäure) sowie eine gelb bis orange fluoreszierende Zone (Luteolin-7-*O*-glucosid). Quantitative Bestimmung der Chlorogensäure mit der HPLC

unter Einsatz von octadecylsilyliertem Kieselgel (5 μ m) als Säulenmaterial, einem Gradienten bestehend aus Phosphorsäure und Wasser (0,5:99,5%; A) sowie Phosphorsäure und Acetonitril (0,5:99,5%; B) als mobile Phase sowie Chlorogensäure CRS als externe Referenzsubstanz.

Verwendung Zur Herstellung von wässrigen Trockenextrakten (ALE: „artichoke leaf extract“), z. B. *Cynarae folii extractum siccum* Ph. Eur. Dafür werden heute nicht mehr die nach Abernten der Blütenköpfe anfallenden Blätter verwendet, sondern Blattmaterial von speziell für pharmazeutische Zwecke angebaute Pflanzen. Dadurch liegen die Gehaltswerte an Caffeoylchinasäuren und Flavonoiden deutlich über den Werten von üblicher Handelsware. Optimale Gehalte an Caffeoylchinasäuren (inkl. Cynarin) werden nur dann erreicht, wenn zur Herstellung der Extrakte Frischpflanzenmaterial verwendet wird und die Heißwasserextraktion bei über 80 °C bzw. bei 80 °C während 18 h durchgeführt wird (van Rensen u. Wittemer 2003, Schneider 2009).

Metabolismus und Pharmakokinetik Nach oraler Verabreichung von 2,4 g ALE (149,3 mg Caffeoylchinasäuren, 22,6 mg Luteolin-7-*O*-glucosid) an 14 Probanden konnten nach enzymatischer Spaltung der vorliegenden Phase-II-Konjugate Kaffeesäure (KS), Dihydrokaffeesäure (DHKS), Ferulasäure (FS), Dihydroferulasäure (DHFS), Isoferulasäure (IFS) und Luteolin im Plasma nachgewiesen werden. Der Vergleich der maximalen Plasmaspiegel (C_{\max}) und der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) zeigt, dass die einzelnen Hydroxyzimtsäuren in zwei Gruppen eingeteilt werden können. Nach der enzymatischen Spaltung der Konjugate wurden für KF, FS und IFS C_{\max} nach ca. 1 h gemessen (KS: $6,5 \pm 1,9$ ng/ml; FS: $8,9 \pm 1,7$ ng/ml; IFS: $7,9 \pm 2,2$ ng/ml). Für DHKS und DHFS wurden etwa um einen Drittel höhere C_{\max} -Werte 6–7 h nach Applikation gemessen (DHKS: $21,3 \pm 12,4$ ng/ml; DHFS: $27,6 \pm 13,8$ ng/ml). Der Anteil an renal eliminierten Caffeoylchinasäurederivaten betrug 4–5% (berechnet als Kaffeesäureäquivalente). Den Hauptanteil bildeten FS- und DHFS-Konjugate sowie DHFS. Aufgrund eines deutlich ausgeprägten biphasischen Eliminationsprofils resultierte für FS mit ca. 6 h eine im Vergleich zu den anderen Hydroxyzimtsäuren etwa doppelt so lange $t_{1/2}$. Luteolinkonjugate waren bereits 15 min nach Applikation von ALE im Plasma nachweisbar. Maximale Plasmaspiegel von 59,1 \pm 32,8 ng/ml wurden nach 30–40 min erreicht. Die $t_{1/2}$ betrug etwa 2,5. Bezogen auf die verabreichte Luteolindosis wurden ca. 2% in Form von Luteolinkonjugaten renal eliminiert (van Rensen u. Wittemer 2003). Aufgrund der verschiedenen t_{\max} -Werte (t_{\max} = Zeit bis zum Erreichen von C_{\max}) von 1 bzw. 6–7 h wird postuliert, dass die Absorption von KS, FS und IFS im Dünn-



• **Abb. 20.10** Postulierte Wirkmechanismen von ALE. In mehreren Untersuchungen konnte eine Hemmung der Cholesterolsynthese nachgewiesen werden. Die Hemmung der Neusynthese von Cholesterol sowie eine verstärkte Cholesterolausscheidung mittels gesteigerter Cholerese stellen die Hauptmechanismen der lipidsenkenden Wirkung dar. Cholesterolsenkung und Hemmung der LDL-Oxidation sind wichtige Faktoren der Arterioskleroseprophylaxe. ALE ist auch in der Lage, eine oxidative Schädigung der Leberzellmembran durch tertiäres Butylhydroperoxid zu verhindern. Daraus sowie aus weiteren In-vitro- und In-vivo-Experimenten wird auch eine hepatoprotektive Wirkung abgeleitet (van Rensen u. Wittemer 2003).

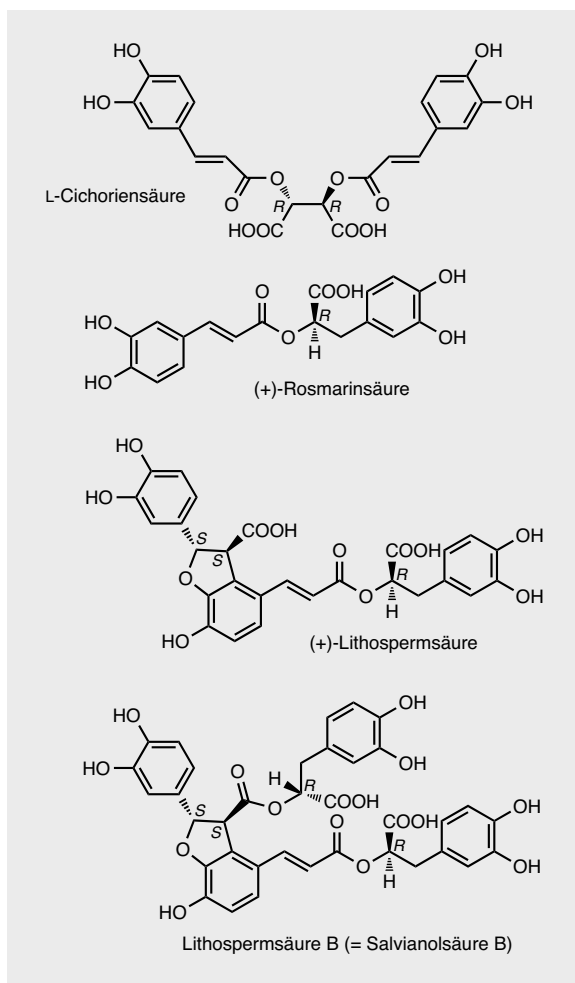
darm stattfindet, während DHKS und DHFS im Kolon absorbiert werden (Wittemer et al. 2005).

Wirkung und Wirkungsmechanismen In der letzten Dekade sind wesentliche neue Erkenntnisse bezüglich der Wirkung und der möglichen Wirkungsmechanismen mit einem hochkonzentrierten Spezialextrakt gewonnen worden. Neben der Bitterwirkung und der choleretischen Wirkung zeigt der ALE auch eine antioxidative und eine lipidsenkende Wirkung (•Abb. 20.10).

Die Steigerung der Sekretion von Gallenflüssigkeit (Cholerese) gilt als eines der wesentlichen Wirkprinzipien bei der Behandlung dyspeptischer Verdauungsstörungen. Sie ist bei ALE in mehreren pharmakologischen Tests nachgewiesen und durch placebokontrollierte Studien am Menschen belegt. Verantwortlich dafür sind Caffeoylchinasäuren, speziell die Chlorogensäure sowie Cynarin und Luteolin-7-O-glucosid (Matuschowski et al. 2005). Für die antioxidative Wirkung, die in verschiedenen In-vitro-Experimenten nachgewiesen werden konnte, sind phenolische Substanzen mit einer O-Hydrochinon-Partialstruktur (u. a. Luteolin, Luteolinglykoside, Caffeoylchinasäuren) verantwortlich. Im Fall des Lipidstoffwechsels scheint neben der durch den Extrakt gesteigerten Cholerese (Ausscheidung von Cholesterol in Form von Gallensäuren), die Hemmung der Cholesterolsynthese (Testmodelle: Primärkulturen von Rattenhepatozyten,

Humanhepatozyten, HepG2) auf der Stufe der HMG-CoA-Reduktase (Schlüsselenzym der Cholesterolsynthese; ▶Kap. 17.1) von zentraler Bedeutung zu sein. Die lipidsenkende Wirkung wird in erster Linie durch das Luteolin verursacht, das nach enzymatischer Freisetzung aus den Flavonoidglykosiden entsteht. Allerdings ist die Hemmung verglichen mit derjenigen durch die Statine sehr gering (Fritsche et al. 2002). Von den bisher durchgeführten Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien soll auf eine RCT an 75 Patienten hingewiesen werden, bei der nach der täglichen Einnahme von 1280 mg eines standardisierten wässrigen ALEs (DEV = 4–6:1) über einen Zeitraum von 12 Wochen eine signifikante lipidsenkende Wirkung (Abnahme des Gesamtcholesterols um 4,2%) nachgewiesen werden konnte (Bundy et al. 2008). Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von ALE bei Hypercholesterolemie ergab einen Hinweis für eine Senkung der Cholesterolverwerte, die Evidenz war allerdings nicht überzeugend (Wider et al. 2009).

Anwendungsgebiete Die Kommission E beschreibt die Anwendung von ALE zur Behandlung von dyspeptischen Beschwerden. Bedingt durch die Erkenntnisse bezüglich der lipidsenkenden und der antioxidativen Wirkung wird zusätzlich auch eine Anwendung bei Fettstoffwechselstörungen und zur Arterioskleroseprävention abgeleitet. ESCOP nennt daher als weitere Indikation die Behandlung der Hyperlipidämie.



• **Abb. 20.11** Beispiele für weitere Depside der Kaffeesäure. Für *Hedera helix* L. ist belegt, dass nur (*R*)-(+)-Rosmarinsäure (optische Drehung = + 106°) vorkommt, während bei den meisten anderen Quellen das Enantiomere nicht oder nicht mit Sicherheit bestimmt worden ist. Die beiden enantiomeren Rosmarinsäuren können heute mit drei verschiedenen chromatographischen Methoden (HPLC, CE und GC) getrennt werden (Trute u. Nahrstedt 1996).

Anwendungsbeschränkung Allergie gegen Artischocken und andere Asteraceen. Verschluss der Gallenwege.

Cichorien-, Rosmarin- und Lithospermsäure

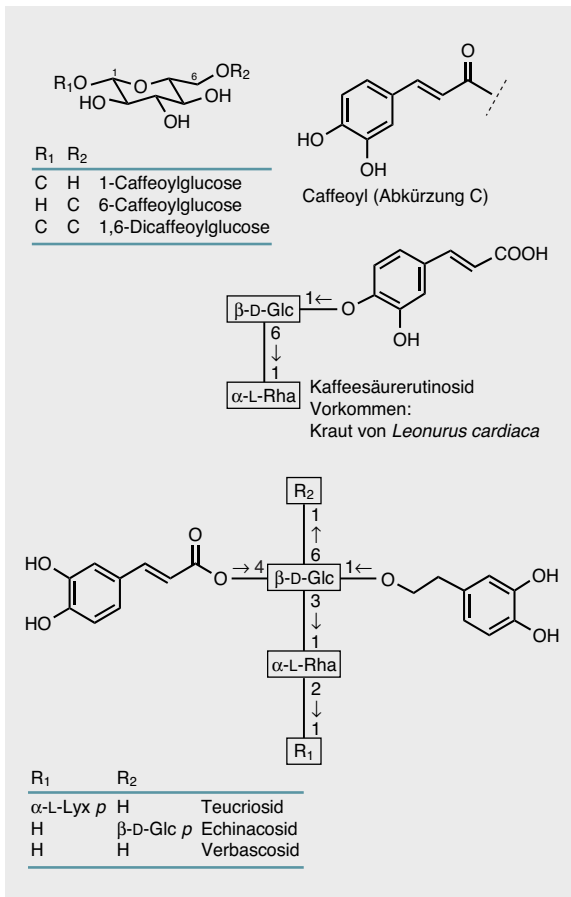
Cichoriensäure wurde neben Monocaffeoylweinsäure zuerst in der Wegwarte, *Cichorium intybus* L. (Fam. Asteraceae, IIB30b), gefunden. Sie ist ein analytischer Leitstoff für Echinaceaextrakte. In Echinacea-purpurea-Wurzeln kommt sie in einer Konzentration von 0,6–2,1 % vor, während Wurzeln von *E. pallida* und *E. angustifolia* an ihrer Stelle Echinacosid enthalten. Die Cichoriensäure kommt ebenfalls im Kraut von *E. purpurea* und *E. pallida* vor, während das Kraut von *E. angustifolia* vorwiegend Isochlorogensäuren aufweist (Bauer u. Wagner 1990). Cichoriensäure ist als

2,3-*O*-Dicaffeoyl-(*SS*)-, -(*RR*)- und -(*RS*, *SR*)-weinsäurederivat isoliert worden. **Rosmarinsäure** wurde ursprünglich aus den Blättern von *Rosmarinus officinalis* L. isoliert. Inzwischen fand man sie außer in zahlreichen Arten der Lamiaceen auch in Pflanzen anderer Familien (z. B. Apiaceen, Araliaceen, Boraginaceen). Rosmarinsäure ist sowohl in Wasser als auch in Ether löslich. Man kann sich dieser Eigenschaft zur Anreicherung und Isolierung bedienen. Analytisch tritt sie u. a. in den Blättern von Melisse, Salbei und Rosmarin in Erscheinung. **Lithospermsäure** ist eine modifizierte Rosmarinsäure (formal ein Neolignan), bei der eine phenolische Hydroxylgruppe mit dem Ethylenteil der Kaffeesäure einen Cumaranring ausgebildet hat (• Abb. 20.11). Sie kommt in *Lithospermum*-, *Lycopus*-, *Symphytum*-, *Anchusa*- und *Echium*-Arten vor. Derivate der Rosmarinsäure stellen ebenfalls verschiedene Säuren dar, die aus der chinesischen Arzneidroge *Salviae miltiorrhizae radix* und anderen Salbeiarten isoliert worden sind. Strukturell haben sie, wie die Rosmarinsäure, *D*-(+)- β -3,4-Dihydroxyphenylmilchsäure, (*R*)-Milchsäure, als Molekülteil. Von größter Bedeutung ist die **Lithospermsäure B**, welche mit der **Salvianolsäure B** identisch ist (Watzke et al. 2006). Sie kommt in der Pflanze als Magnesium-, Ammonium-/Kaliumsalz vor.

Wirkungen Für Lithospermsäure B (Salvianolsäure B) sind u. a. antioxidative, cardio-, heptato- und neuroprotektive sowie die Nierenfunktion verbessernde Wirkungen nachgewiesen worden (Durairajan et al. 2008, He et al. 2008, Luo et al. 2008, Tian et al. 2008). Bei *Salviae miltiorrhizae radix* (Danshen) handelt es sich um eine der populärsten Arzneidrogen der TCM, welche von alters her zur Behandlung von cardio- und cerebrovasculären Krankheiten verwendet worden ist. Ähnliche Wirkungen sind neben antibakterieller, chemoprotektiver und entzündungshemmender Wirkung für die Rosmarinsäure nachgewiesen worden. Rosmarinsäure ist zudem wie die Cichoriensäure und die Lithospermsäure ein potenter HIV-1 Integrase Inhibitor. Es ist daher nicht verwunderlich, dass vermehrte Anstrengungen zur Synthese dieser Säuren und von Derivaten in der neuen Literatur beschrieben sind (O'Malley et al. 2005, Charvat et al. 2006, Lee et al. 2007, Dubois et al. 2008). Cichoriensäure selbst kommt wegen ungenügender Bioverfügbarkeit und aus anderen Gründen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, als Wirkstoff nicht infrage (Cos et al. 2008).

20.2.3 An Zucker glykosidisch gebundene Phenolcarbonsäuren

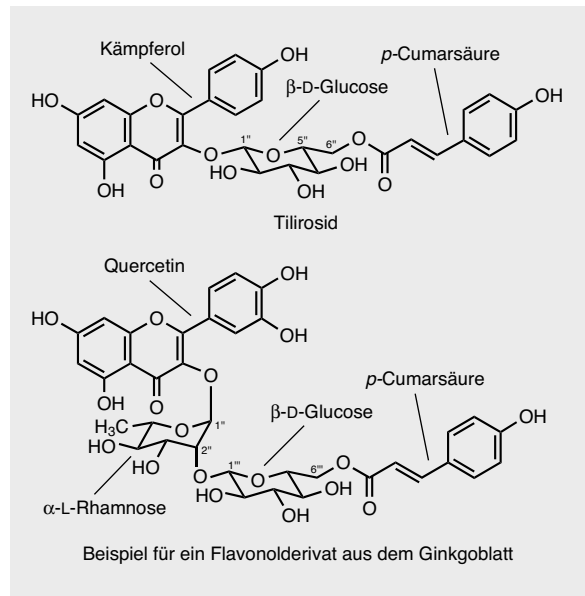
Ester der Hydroxycimtsäuren mit Mono- und Oligosacchariden kommen in den mannigfachsten Varianten bei höheren Pflanzen weit verbreitet vor (• Abb. 20.12). Man darf mit ihrem Auftreten in nahezu allen Drogen



● **Abb. 20.12** Mono- und Oligosaccharide, die glykosidisch und/oder als Ester gebunden aromatische Hydroxycarbonsäuren enthalten, kommen bei höheren Pflanzen sehr oft vor. Allein die 1-*O*-Caffeoylglucose wurde analytisch in jeder dritten Pflanze gefunden. Phenylethanoidglykoside (Verbascosid = Acteosid u. a.) gelten wie Iridoide (►Kap. 17.3.1) als chemotaxonomische Leitsubstanzen (Fu et al. 2008).

rechnen. Da sie oft in beachtlichen Konzentrationen auftreten, sind sie nützliche Leitstoffe in der Drogenanalytik. Varianten mit *o*-Dihydroxygruppen (Kaffeisäurederivate) sind oxidationsempfindlich: In Extrakten und Fertigarzneimitteln muss mit ihrer Zersetzlichkeit gerechnet werden.

Verbascosid bzw. **Acteosid** (Phenylethanoidglykosid) kommt häufig in Pflanzen der Ordnung Lamiales, IIB24 vor (Jiménez u. Riguera 1994), u. a. in den Familien Lamiaceae, Oleaceae, Plantaginaceae (Identitätsprüfung bei *Plantaginis lanceolatae* folium; ►Kap. 17.3.2), Scrophulariaceae und Verbenaceae (Identitätsprüfung bei *Verbenae herba*; ►Kap. 17.3.2). **Echinacosid** (Phenylethanoidglykosid) kommt in den Wurzeln von *Echinacea angustifolia*, nicht aber in *Echinacea purpurea* vor. Durch die Echinacosidführung können die beiden Drogen unterschieden werden. **Tilirosid** (Flavonolesterglykosid) erscheint bei der DC-



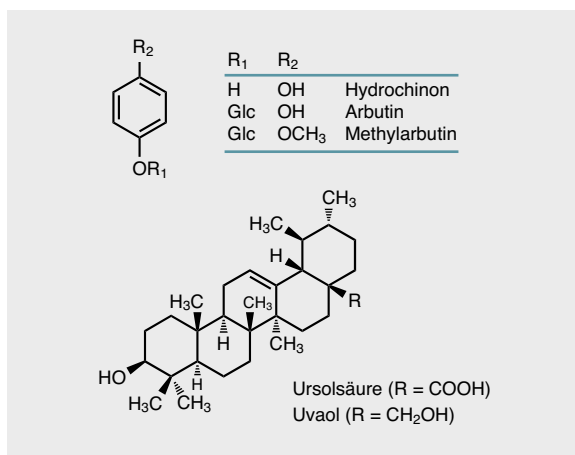
● **Abb. 20.13** Einige Mono- und Oligosaccharide enthalten neben Hydroxyzimtsäure zusätzlich noch Flavonoide in glykosidischer Bindung.

Prüfung der Lindenblüten als grünelbe Zone; Fließmittel: Ethylacetat, Ameisensäure, Essigsäure 99%, Wasser (100:11:11:26); Nachweis mit Diphenylboryloxyethylamin; R_f ca. 0,9 (Wagner u. Blatt 1996). Die Ph. Eur. geht bei der DC-Prüfung von *Tiliae flos* nicht auf das Vorkommen von Tilirosid ein, ►Kap. 20.5.10). Dem Tilirosid vergleichbare Flavonolesterglykoside (●Abb. 20.13) kommen in Extrakten aus Blättern von *Ginkgo biloba* vor (►Kap. 20.5.10).

20.2.4 Einfache Phenolglykoside – Bärentraubenblätter

Phenolcarbonsäuren sind biosynthetisch betrachtet die Vorstufen einfacher Phenole. Durch β -Oxidation und oxidative Decarboxylierung entsteht z. B. aus *p*-Cumarsäure via *p*-Hydroxybenzoesäure das Hydrochinon. Hydrochinonglykoside sind typische Inhaltsstoffe der Bärentraubenblätter.

Bärentraubenblätter (*Uvae ursi folium* Ph. Eur.) bestehen aus den getrockneten Laubblättern von *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) SPRENG. (Fam. Ericaceae, IIB20a). Die Stammpflanze ist ein kleiner, immergrüner Zwergstrauch, der in Nord- und Mitteleuropa, in Asien und in Nordamerika verbreitet ist. Die Pflanze hat ein reich verzweigtes Wurzel- und Sprosssystem und bildet daher kleine Polster. *A. uva-ursi* bevorzugt sandige Böden, steigt in nördlichen Gegenden bis weit in die Täler hinab, während im Süden Gebirgsgegenden mit höheren Lagen bevorzugt werden. Entsprechend der weiten geografischen Verbreitung existieren von der Pflanze mehrere morphologische Rassen, deren chemische Merkmale korreliert sein dürften. Insbesondere



• **Abb. 20.14** Die charakteristischen und wirksamkeitsrelevanten Inhaltsstoffe der Bärentraubenblätter sind Phenolglucoside, insbesondere Arbutin. Methylarbutin und das Aglykon Hydrochinon kommen meist nur in geringen Mengen oder gar nicht vor. Ursolsäure und Uvaol erhielten ihren Namen vom Vorkommen in Bärentraubenblättern (genauer vom Artnamen *uva-ursi*), da sie in dieser Droge erstmalig entdeckt worden sind.

betreffen sie einen unterschiedlichen Gehalt an Arbutin und Methylarbutin. Die Droge stammt ausschließlich aus Wildvorkommen. Die Ganzdroge ist fast geruchlos; die frisch pulverisierte Droge riecht schwach aromatisch, etwas an schwarzen Tee erinnernd. Der Geschmack ist adstringierend und schwach bitter.

Inhaltsstoffe Bärentraubenblätter enthalten:

- Phenolglucoside (6–15 %), insbesondere Arbutin (Ph. Eur.: mind. 7,0 %), ferner Methylarbutin, Arbutin-Gallussäure-Ester, Piceosid und in geringen Mengen das Aglykon Hydrochinon (• Abb. 20.14),
- Gerbstoffe (10–15 %), hauptsächlich vom Typ der Gallotannine,
- Flavonoide (1–2 %), darunter Quercetin-3-O-galactosid (Hyperosid; • Abb. 20.52), weitere Quercetin- und Myricetylglucoside, z. T. mit Gallussäure verestert,
- Triterpene (0,4–0,8 %), darunter die Ursolsäure (pentacyclische Triterpensäure), der entsprechende Alkohol Uvaol (• Abb. 20.14) sowie das Iridoidglucosid Monotropein.

Analytische Kennzeichnung DC-Nachweis von Arbutin und Gallussäure; Fließmittel: wasserfreie Ameisensäure, Wasser, Ethylacetat (6:6:88); Referenzsubstanzen: Arbutin, Gallussäure; Nachweis: Dichlorchinonchlorimid in Methanol, Lösung von wasserfreiem Natriumcarbonat. Die zwei Phenole erscheinen nach dem Behandeln mit dem Reagens im Tageslicht als hellblaue (Arbutin) und bräunliche (Gallussäure) Zonen. Die Ph. Eur. bestimmt den Gehalt an Arbutin mit der HPLC unter Verwendung von deaktiviertem, octadecylsily-

liertem Kieselgel (5 µm) als Säulenmaterial, Methanol und Wasser (10:90) als mobile Phase sowie Arbutin CRS und Hydrochinon als Referenzsubstanzen (Sticher et al. 1979).

Verwendung Bärentraubenblätter dienen zur Herstellung von Tinkturen und Extrakten, die zu Kombinationspräparaten in Liquidum- oder Drageeform weiterverarbeitet werden. Die kleingeschnittene Droge ist Bestandteil industriell hergestellter Teemischungen (Nieren- und Blasentee, *Species urologicae*). 3 g Droge pro Tasse als Infus oder Kaltansatz (weniger extrahierte Gerbstoffe), bis 4-mal täglich. Mit dieser Dosierung wird eine durchschnittliche Tagesdosis von 400–840 mg Hydrochinonderivaten eingenommen. Diese Dosierung kann als Richtdosis zur Bewertung der verschiedenen Mischtees und anderer Industriefertigarzneimittel dienen. Der Vergleich zeigt, dass die industriell hergestellten Präparate in der Regel stark unterdosiert sind.

Hinweise zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit Über pharmakokinetische Daten des Arbutins sind wenig gesicherte Angaben vorhanden. Arbutin wird nach peroraler Zufuhr schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; das Aglykon Hydrochinon, das nach hydrolytischer Spaltung der glycosidischen Bindung durch β-Glucosidasen der Intestinalflora entsteht, wird gut resorbiert (Scheline 1991). Nach der Resorption erfolgt die Entgiftung durch die Konjugation mit Glucuron- und Schwefelsäure und die Ausscheidung mit dem Harn. Eine renale Ausscheidung toxikologisch kritischer Konzentrationen von Hydrochinon ist gemäß einer pharmakokinetischen Pilotstudie von Quintus et al. (2005) nicht zu erwarten. Weder Glucuronid noch Sulfatester des Hydrochinons haben antibakterielle Eigenschaften. Sie werden nach Untersuchungen von Siegers et al. (1997, 2003) durch Enzyme von Bakterien (z. B. von *Escherichia coli*) gespalten, wobei freies Hydrochinon entsteht, das antimikrobiell wirkt, wenn es in ausreichender Menge vorliegt. Da Phenole in undissoziierter Form antibakterielle Wirkung zeigen (pH sauer), wurde die in der Literatur (Frohne 1986) beschriebene Alkalisierung des Harns durch Natriumhydrogencarbonat zur Freisetzung des Hydrochinons angezweifelt (z. B. Paper et al. 1993) und scheint in der Praxis für längere Zeit auch undurchführbar zu sein. Die Untersuchungen von Siegers et al. geben erstmals eine besser abgesicherte Erklärung für das Zustandekommen der antibakteriellen Wirksamkeit.

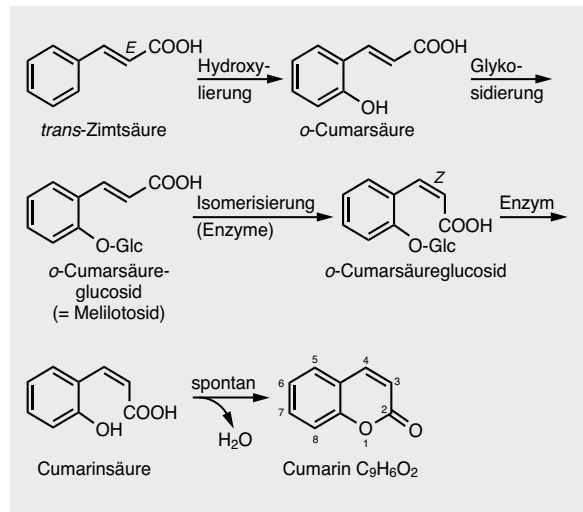
Wirkung, Anwendung Zubereitungen aus Bärentraubenblättern wirken *in vitro* antibakteriell gegen *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, Streptococcusstämme sowie gegen *Candida albicans* (Kommission E). Anwendungsgebiete sind

entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege (Kommission E; ESCOP).

Unerwünschte Wirkungen, Toxizität Trinken von Bärentraubenblättertée über längere Zeiträume kann zur chronischen Hydrochinonvergiftung (Leberschäden) führen. Gemäß Kommission E sollten arbutinhaltige Arzneimittel ohne ärztlichen Rat nicht länger als jeweils 1 Woche und höchstens 5-mal jährlich eingenommen werden; sie sind insbesondere kontraindiziert während der Schwangerschaft und Stillzeit. Akute Unverträglichkeiten sind hauptsächlich auf den hohen Gerbstoffgehalt der Droge zurückzuführen. Bereits nach Zufuhr therapeutischer Dosen können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Der Verdacht der mutagenen Wirkung (verursacht von Hydrochinon) konnte in der von Siegers et al. (1997) durchgeführten Untersuchung von humanen Urinproben weder *in vitro* noch *in vivo* nachgewiesen werden.

Kernaussagen

- Caffeoylchinasäuren (Chlorogensäure u. a.), Cichorien-, Rosmarin- und Lithospermsäure, Phenylethanoidglykoside wie Verbascosid und Echinacosid sowie Tilirosid und andere Flavonol-esterglykoside sind nützliche Leitstoffe in der Drogenanalytik. Sie haben eigene Wirkprofile, die mit Ausnahme der Cichorien-, Rosmarin- und Lithospermsäure (potente HIV-1 Integrase Inhibitoren) unter Arzneidrogen besprochen werden, bei denen sie als Inhaltsstoffe in höherer Konzentration vorkommen.
- Wässrige Artischockenextrakte (ALE) enthalten Caffeoylchinasäuren und Flavonoide (insbesondere Luteolin) als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe. Sie sollen für die choleretische, antioxidative und lipidsenkende Wirkung von ALE-Zubereitungen verantwortlich sein. Bärentraubenblätter enthalten Phenolglykoside (Arbutin). Arbutin gilt als Prodrug. Die Substanz wird nach oraler Verabreichung von Bärentraubenblätterzubereitungen durch Enzyme des Gastrointestinaltrakts in Hydrochinon und Glucose gespalten. Hydrochinon wird mit Glucuron- und Schwefelsäure konjugiert und in Form der Konjugate mit dem Harn ausgeschieden. Antibakteriell wirksam ist das Hydrochinon, das im Harn durch Enzyme von Bakterien (u. a. *Escherichia coli*) durch Freisetzung aus den Glucuron- und Schwefelsäurekonjugaten entsteht. Einnahme von Bärentraubenblättertée oder anderen Zubereitungen über längere Zeiträume kann zu einer chronischen Hydrochinonvergiftung (Leberschäden) führen.



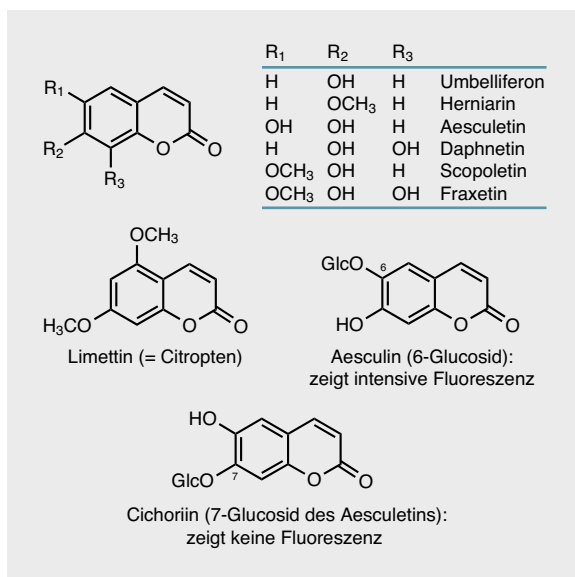
● **Abb. 20.15** Bildung der glykosidischen Cumarinvorstufen in der Pflanze und ihre postmortale Umwandlung in Cumarin. Gemäß Untersuchungen von Rataboul et al. (1985) erfolgt die *trans-cis*-Isomerisierung in der Vakuole und ist nicht lichtabhängig, da sie auch in der Dunkelheit erfolgt. Cumarin ($C_9H_6O_2$) ist die Stammverbindung der an die 3000 Varianten umfassenden Stoffgruppe der Cumarine. 7-Hydroxycumarin (Umbelliferon; ● Abb. 20.16) scheint die Muttersubstanz für die große Mehrheit der Cumarine zu sein (Brown 1986).

20.3 Cumarine

20.3.1 Allgemeine Merkmale

Cumarine oder 1,2-Benzopyrone (● Abb. 20.15) stellen Lactone einer entsprechenden *o*-Hydroxycarbonsäure dar. In Lauge öffnet sich der Lactonring unter Bildung wasserlöslicher Natriumsalze der *o*-Hydroxycarbonsäuren; Ansäuern führt zur Rezyklisierung. Diese Eigenschaft der Cumarine – Löslichkeit in wässriger alkalischer Lösung und Extrahierbarkeit mit Ether oder Ethylacetat nach Sauerstellen der wässrigen Phase – kann zur Isolierung von Cumarinen aus pflanzlichem Material ausgenutzt werden. Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Methode ist, dass weder saure noch basenkatalysierte Umlagerungen eintreten. Cumarine kommen in 2 Polaritätsstufen vor: a) als Glykoside von Hydroxycumarinen (● Abb. 20.16) und b) als lipophile Cumarine, die dadurch gekennzeichnet sind, dass das Cumaringerüst durch terpenoide Reste substituiert ist. Auch die Furanocumarine (● Abb. 20.17) können zu den lipophilen Cumarinen gezählt werden.

Lipophile Cumarine sind teils sublimierbar, teils sind sie mit Wasserdampf flüchtig und bilden dann charakteristische Inhaltsstoffe bestimmter ätherischer Öle, vornehmlich der Öle von *Citrus*-Arten (Agrumenöle). Bergamottöl z. B., ein wichtiger Bestandteil des Kölnisch Wasser, enthält die folgenden lipophilen Cumarine (Latz u. Ernes 1978): Bergapten (5-Methoxypsora-



• Abb. 20.16 Beispiele für in Drogen vorkommende Hydroxycumarinaglykone 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 2006).

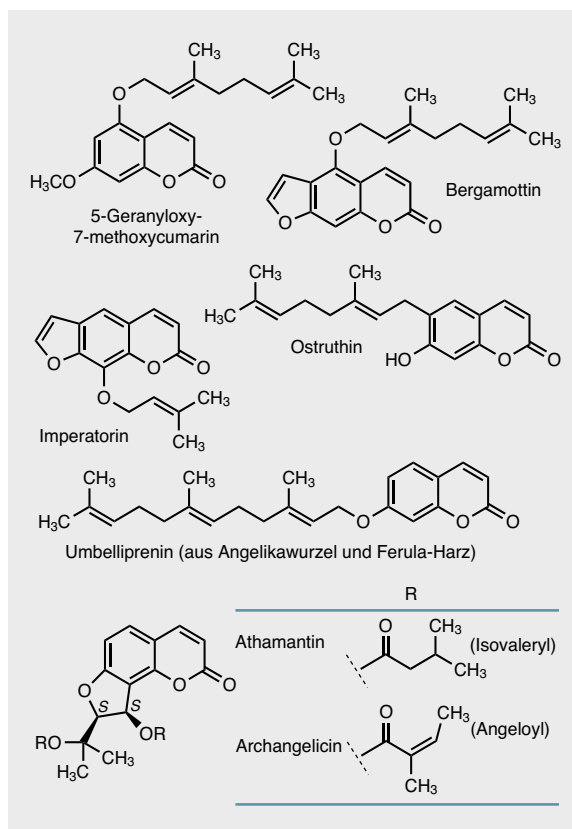
len; • Abb. 20.19), Citropten (5,7-Dimethoxycumarin; • Abb. 20.16), Bergamottin (5-Geranyloxy-psoralen; • Abb. 20.17) und 5-Geranyloxy-7-methoxycumarin (• Abb. 20.17).

20.3.2 Hinweise zur Analytik

In der Ph. Eur. ist mit *Meliloti herba* eine Arzneidroge monographiert, bei der analytische Methoden für Cumarin beschrieben sind. Von großem Interesse sind die Cumarine in der Drogenanalytik allgemein zur Unterscheidung nahe verwandter Drogen sowie zur Aufdeckung von Verwechslungen und Verfälschungen. Auf Chromatogrammen geben sich die meisten Cumarine bereits ohne Reagens allein durch ihre Fluoreszenz im UV 365 zu erkennen. Beispiele sind Scopoletin (weiß-hellblau), Umbelliferon (weiß), Sphondin (weiß-hellblau), Xanthotoxin (dunkelorange), Isopimpinellin (dunkelrot), Bergapten (weiß-gelb), Pimpinellin (dunkelrot), Isobergapten (weiß-gelb).

20.3.3 Wirkungen

Cumarine weisen je nach ihrer chemischen Struktur eine ganze Reihe von Bioaktivitäten auf, die recht häufig nicht nur medizinisch-pharmazeutisches, sondern insbesondere auch toxikologisches Interesse haben. So haben die hepatotoxischen und karzinogenen Aflatoxine einen Cumarinteil in ihrer chemischen Struktur, Dicumarol ist die Muttersubstanz vieler synthetischer Antikoaganzien (► Kap. 20.3.5), Novobiocin und



• Abb. 20.17 Beispiele für isoprensubstituierte Cumarine. 5-Geranyloxy-7-methoxycumarin, Bergamottin, Imperatorin (3-Methyl-2-butenyloxygruppe am C-8) und Imperatorin (3-Methyl-2-butenyloxygruppe am C-5) sind häufige Bestandteile von Agrumenölen (Öle von Zitrusfruchtschalen). Ostruthin, Umbelliprenin, Athamantin und Archangelicin sind Inhaltsstoffe verschiedener Umbelliferonrhizome. Athamantin kommt z. B. im Rhizom von *Peucedanum oreoselinum* MOENCH (Synonym: *Athamanta oreoselinum*) vor; Archangelicin im Rhizom von *Peucedanum ostruthium* (L.) KOCH (Meisterwurz) und von *Angelica archangelica* L. (Engelwurz).

Coumermycin A₁ sind antibiotisch wirksam. Weitere Cumarinwirkungen sind u. a.: analgetisch, antifungal, antioxidativ, choleretisch, immunstimulierend, ödemhemmend, sedativ, spasmolytisch, photosensibilisierend (Sardari et al. 2000). Als lipophile Substanzen können Cumarine vom Magen-Darm-Trakt aus resorbiert werden. Allerdings liegen mit Ausnahme von Cumarin nur wenige Angaben über Metabolismus und Pharmakokinetik von Cumarinen vor. Als fettlösliche Stoffe gelangen sie nach Resorption in das Zentralnervensystem. Viele Cumarine entfalten dort unspezifische narкотische Wirkungen. Ähnlich wie die lipophilen Carotinoide, können auch die Cumarine z. T. in der Haut abgelagert und gespeichert werden. Dies bliebe unbemerkt, wenn nicht bestimmte Cumarine – und zwar die linearen Furanocumarine der Psoralenreihe – photosensibilisierende Eigenschaften hätten. Am eingehends-

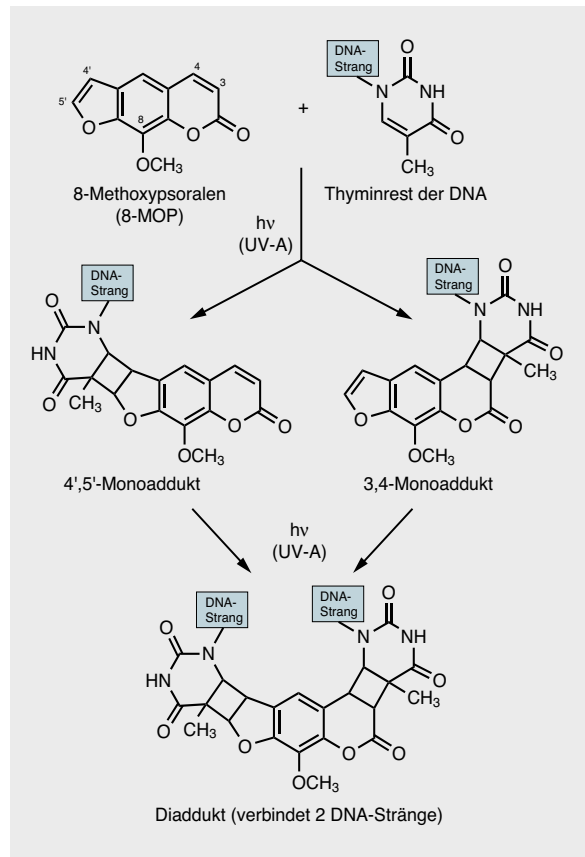
ten untersucht ist das Xanthotoxin (Synonym: 8-Methoxypsoralen, abgekürzt 8-MOP), das auch klinisch angewendet wird (► Kap. 20.3.4).

20.3.4 Lichtsensibilisierende Cumarine Definitionen; Photodermatitis durch Psoralene

Der Begriff Sensibilisierung ist im vorliegenden Zusammenhang nicht im Sinne der Allergielehre, sondern im Sinne der Physik zu verstehen. Photosensibilisatoren absorbieren Lichtquanten des biologisch unschädlichen UV-Bereichs 320–400 nm, wandeln die absorbierte Lichtenergie nicht in Wärme um, sondern induzieren chemische Reaktionen, wie z. B. die Bildung der Pyrimidindimeren (● Abb. 20.18), oder es werden hochreaktive Radikale gebildet, die ihrerseits eine Reihe von zelltoxischen Läsionen erzeugen. In der Dermatologie ist Photosensibilisierung definiert als die Herabsetzung der Lichtreizschwelle der Haut durch endo- oder exogene Einlagerungen lichtsensibilisierender Stoffe. Als Folge davon kommt es unter der Einwirkung von Licht, dessen Intensität und Wellenlänge zur Anregung photobiologischer Reaktionen an sich nicht ausreicht, zu erwünschten oder unerwünschten Erscheinungen auf der Haut. Erwünscht ist die Hautbräunung – nicht nur aus kosmetischen Gründen; reichlich Melanin schützt die Haut vor schädlichen Folgen der Besonnung. Unerwünscht sind Hautschäden. Phototoxische Stoffe steigern bereits bei einmaliger Einwirkung auf die Haut und gleichzeitiger Lichtexposition dosisabhängig die Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenbestrahlung: Es kommt zu Photodermatitiden.

Die „Wiesendermatitis“ ist eine Sonderform, hervorgerufen beim Liegen auf Wiesen, wenn der nackte Körper mit bestimmten Pflanzen in Kontakt kommt. Es können sich Hautläsionen bilden, deren Ausmaße genaue Reproduktionen der Stängel und Blätter sind, die die Hautentzündungen hervorgerufen haben. Infrage kommen: Gartenraute (*Ruta graveolens* L.), Bärenklau-Arten (*Heracleum*-Arten), Schafgarbe (*Achillea millefolium* L.), Pastinak (*Pastinaca sativa* L.), Engelwurz (*Angelica archangelica* L.), Liebstöckel (*Levisticum officinale* L.), Blätter des Feigenbaums (*Ficus carica* L.), die aus Mittelmeerländern eingeschleppte *Ammi majus* L.

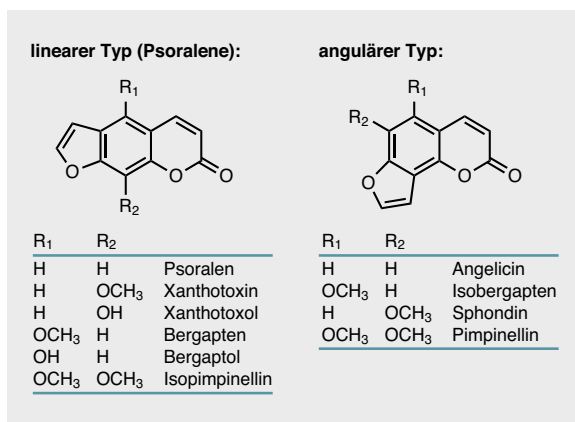
Als Berloque-Dermatitis ist eine phototoxische Reaktion beschrieben, die von Bergamottöl hervorgerufen wird, das in Kölnisch Wasser enthalten ist. Es kommt nach dem Verreiben auf den der Sonne ausgesetzten Hautpartien zu Hautentzündungen, die unter Pigmentierung abheilen. Man ist daher dazu übergegangen, in Kosmetika nur noch cumarinfreie Bergamottöle zu verarbeiten. In neuerer Zeit sind schwere Fälle von Berloque-Dermatitis dadurch aufgetreten, dass echtes Bergamottöl in der Laienpresse als biologisches Mückenschutzmittel empfohlen worden ist.



● Abb. 20.18 Lineare Furanocumarine (z. B. 8-Methoxypsoralen, 8-MOP) können mit der DNA reagieren. In einer ersten Phase werden die Furanocumarine an die Pyrimidinbasen der DNA angelagert (Interkalation). Bei der Bestrahlung mit UV-A werden Thymidinreste der DNA durch C₄-Cycloaddition mit der 4',5'- bzw. der 3,4-Doppelbindung des Furanocumarins kovalent verknüpft. Die acht möglichen Isomeren des Psoralen-Thymidin-Monoaddukts sind in der Abbildung nicht berücksichtigt. Bei längerer Bestrahlung entstehen Diaddukte, wobei es zur Verknüpfung der beiden Einzelstränge des DNA-Doppelstrangs kommen kann (Cross-linking). Dadurch wird die Replikation und Transkription der DNA verunmöglicht (Murray et al. 1982, Cimino et al. 1985). Ein größerer Teil des applizierten 8-MOP reagiert mit Proteinen zu Psoralen-Protein-Photoaddukten (Schmitt et al. 1995). Mögliche photochemische Mechanismen, die bei der Cycloaddition von Psoralen und einer DNA-Base ablaufen, sind von Serrano-Pérez et al. (2008) mit einer quantenchemischen Methode (CASPT2) studiert worden.

Verantwortlich für die durch Pflanzen und Pflanzenprodukte hervorgerufenen Photodermatitiden sind die linearen Furanocumarine der Psoralenreihe, insbesondere das Psoralen, das Xanthotoxin (8-Methoxypsoralen, Ammoidin) und das Bergapten (● Abb. 20.19).

Von der phototoxischen Reaktion ist die photoallergische Reaktion zu unterscheiden. Erfahrungsgemäß wirken aber nur solche Stoffe als Photoallergene, die



• **Abb. 20.19** Die wichtigsten Vertreter der Furanocumarine. Die linearen Vertreter – man bezeichnet diese auch als Psoralene – haben auffällige photosensibilisierende Eigenschaften.

auch in der Lage sind, phototoxische (photodynamische) Reaktionen auszulösen. Es sei auf die entsprechende Spezialliteratur hingewiesen (z. B. Hausen u. Vieluf 1998).

Xanthotoxin (Ammoidin, 8-Methoxypsoralen, 8-MOP, Methoxsalen)

Xanthotoxin kommt in den Früchten von *Ammi majus* L. (Fam. Apiaceae, IIB27a) vor, daneben noch in einer Reihe weiterer Pflanzen. Es kann durch Extraktion aus Ammi-majus-Früchten oder durch Synthese gewonnen werden. Es handelt sich um weiße oder cremefarbene, flaumige Kristalle, die geruchlos sind und zunächst bitter, später brennend schmecken. In kaltem Wasser ist 8-MOP praktisch unlöslich, löst sich aber in wässrigen Alkaliläugen unter Öffnung des Lactonrings und fällt beim Ansäuern unverändert wieder aus.

Xanthotoxin wird bei der Photochemotherapie eingesetzt, bei der zusätzlich zur Anwendung von 8-MOP mit langwelligem UV-Licht (UV-A; vgl. oben und • Abb. 20.18) bestrahlt wird und die als PUVA-Therapie bekannt ist. Die PUVA-Therapie wird bei verschiedenen Hauterkrankungen wie Vitiligo und Psoriasis, aber auch bei anderen Dermatosen eingesetzt. Als Folge der Reaktion mit der DNA wird die Melaninbildung erhöht. Es entsteht eine lang anhaltende Bräunung. Die Anwendung geschieht peroral (0,6 mg/kg KG 2 h vor der Bestrahlung) oder äußerlich in Form von 0,15%iger Lösung. Als wirksame Alternative kommt die Anwendung eines kurzen Bades unmittelbar vor der Bestrahlung in Betracht. Dabei werden kleinere Strahlendosen zur Erzeugung der phototoxischen Reaktion benötigt, und es besteht eine geringere Gefahr systemischer Nebenwirkungen (Kerscher et al. 1994). Häufige Nebenwirkungen sind Erythem, Verbrennungen, Nausea, Kopfschmerz und Benommenheit. Bei Langzeitbehandlung ist eine karzinogene Wirkung nicht auszu-

schließen, wenn bestimmte Risikofaktoren vorhanden sind (de Groot 1992). Neben 8-MOP werden zur PUVA-Therapie u. a. auch Furoanochromone (► Kap. 20.3.6) verwendet.

20.3.5 Cumarin, Cumarindrogen Cumarin

Cumarin (DAB) bildet farblose Kristalle, intensiv riechend, an Vanille erinnernd; bitter aromatisch und brennend schmeckend. In Alkohol, Ether sowie in fetten und in ätherischen Ölen gut löslich.

Historische Anmerkung: Cumarin wurde bereits im Jahre 1822 aus den Tonkabohnen isoliert, das sind die Samen eines in Guayana heimischen Baums, *Coumarouna odorata* AUBL. (Synonym: *Dipteryx odorata* WILLD.), zur Familie der Fabaceae, IIB8a, gehörend. Nach der in Cayenne üblichen Bezeichnung „Coumarouna“ für die Samen erhielt die schön kristallisierende, intensiv duftende Substanz den Namen Cumarin. Dieser Name für die Einzelsubstanz ging später auf Pflanzenstoffe als Gruppenbezeichnung über, die dasselbe Grundgerüst aufweisen. Tonkabohnen enthalten 2–3% Cumarin.

Beim Cumarin handelt es sich um einen Artefakten, der aus der glykosidischen Vorstufe, dem *o*-Cumarsäureglucosid (• Abb. 20.15) beim Trocknen des Pflanzenmaterials entsteht. Cumarin kommt in etwa 70 verschiedenen, über das ganze Pflanzenreich verbreiteten Pflanzen vor. Cumarin enthalten: bei den Liliopsida einige Orchideen-Arten, bestimmte Gräser (Poaceae, IIA9a), wie *Anthoxanthum odoratum* L. (Duftendes Ruchgras) und *Hierochloë odorata* (L.) WAHLENB. (Wohlriechendes Mariengras); bei den Rosopsida zahlreiche *Melilotus*-Arten (Fabaceae, IIB8a), *Galium odoratum* (L.) SCOP. (Waldmeister; Rubiaceae, IIB23d) und *Trilisa odoratissima* CASS. (Asteraceae, IIB30b). In kleinen Mengen ist Cumarin in Datteln, Erdbeeren, Brombeeren, Aprikosen und Kirschen enthalten.

Cumarin wurde jahrzehntelang in der Pharmazie und der Lebensmittelindustrie ähnlich wie Vanillin als Aromatikum verwendet. In der Pharmazie diente es dazu, unangenehm riechende Rezepturen zu überdecken. In der Lebensmittelindustrie aromatisierte man mit Cumarin v. a. Schokoladenprodukte.

Wegen des Verdachts auf Karzinogenität wurde die Verwendung von Cumarin in den 1950er-Jahren von der FDA in den USA und anschließend von den Zulassungsbehörden der meisten Länder verboten. Damals wurde bei Verabreichung der Substanz in großen Dosen an Ratten und Hunde eine hepatotoxische Wirkung festgestellt. Heute weiß man, dass diese durch einen vom Menschen weitgehend verschiedenen Metabolismus zustande kommt. Für den Menschen besteht daher durch Cumarin enthaltene Nahrungsmittel und Kosmetika kein oder nur in Ausnahmefällen (Legende

• Abb. 20.20) ein hepatotoxisches Risiko (Loew u Koch 2008). Beim Menschen wird Cumarin nach peroraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Wegen eines starken First-pass-Effekts (Hydroxylierung) ist die Bioverfügbarkeit von Cumarin gering, und es erscheint mit weniger als 4% unverändert im systemischen Kreislauf. Cumarin wird zu den sog. Prodrugs gezählt, d. h. die therapeutischen Effekte sind nicht dem Cumarin, sondern dem beim Menschen durch CYP2A6 gebildeten Hauptmetaboliten 7-Hydroxycumarin zuzuschreiben. 7-Hydroxycumarin wird schnell zu 7-Hydroxycumarin-glucuronid bzw. -sulfat konjugiert und mit einer biologischen Halbwertszeit von 1–1,5 h über den Urin ausgeschieden. Bei Tieren wird Cumarin zu 3-Hydroxycumarin und insbesondere zum hepatotoxischen *o*-Hydroxyphenylacetaldehyd (*o*-HPA) metabolisiert (Rietjens et al. 2008, Details • Abb. 20.20).

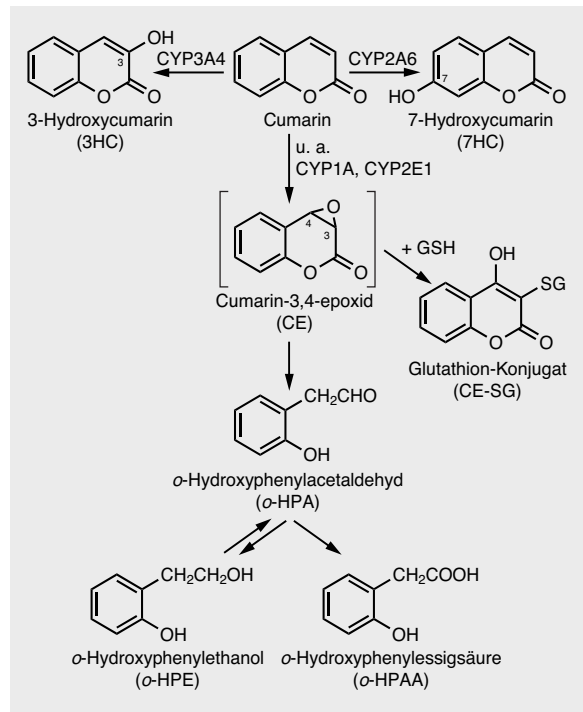
Steinklee, Steinkleeextrakte

Steinklee (Meliloti herba Ph. Eur.) besteht aus den getrockneten, oberirdischen Teilen von *Melilotus officinalis* (L.) LAM., Familie: Fabaceae, IIB8a. Echter Steinklee ist ein Kraut, das in ganz Mitteleuropa und Kleinasien verbreitet vorkommt. An dem reich verästelten, derben, meist aufrechten Stängel sitzen die dreizähligen Laubblätter, deren bis 4 cm langen Teilblättchen länglich bis elliptisch geformt sind; der Rand ist gezähnt. Die gelben Schmetterlingsblüten sitzen in einseitigen lockeren Trauben, die den Blattachseln entspringen. Steinklee riecht kräftig nach frischem Heu; die Droge schmeckt salzig und bitter.

Inhaltsstoffe Steinkleeextrakt enthält:

- Phenolische Säuren und Glykoside: Kaffeesäure, *p*- und *o*-Cumarsäure, Salicylsäure, *o*-Dihydrocumarsäure (Melilotsäure) und weitere Säuren, *cis*- und *trans*-*o*-Cumarsäureglucosid (*trans*-Form: Melilotosid; • Abb. 20.15),
- Cumarin (0,4–0,9%; Ph. Eur.: mind. 0,3%; • Abb. 20.15), 3,4-Dihydrocumarin (Melilotin), Hydroxycumarine, darunter Scopoletin und Umbelliferon (• Abb. 20.16),
- Flavonoide, darunter Kämpferol- und Quercetinglykoside,
- Triterpensaponine mit den Aglykonen Melilotigenin und Soyasapogenol B.

Verwendung Arzneilich verwendet werden die auf einen bestimmten Cumarin Gehalt eingestellten Extrakte. **Hinweis** Hauptglykosid des bei 60°C getrockneten Steinkleeextraktes ist das *cis*-*o*-Cumarsäureglucosid, neben wenig *trans*-*o*-Cumarsäureglucosid. Bei der Extraktion hängt der Gehalt an Cumarin vorstufen bzw. an freiem Cumarin sehr stark von der Extraktionsmethode ab. Während eine Extraktion mit Wasser bei Raumtemperatur eine vollständige Umsetzung des *cis*-



• Abb. 20.20 Metabolismus von Cumarin. Bei Ratten und Mäusen wird Cumarin hauptsächlich zu CE abgebaut. CE ist instabil und wird spontan unter Abspaltung von CO₂ zum lebertoxischen Zwischenprodukt *o*-HPA umgelagert. Die Entgiftung findet in der Leber statt, indem CE teilweise enzymatisch und nicht-enzymatisch mit Glutathion (GSH) konjugiert wird. Bei reduzierten GSH-Werten bzw. in Abwesenheit von GSH wird *o*-HPA zu *o*-HPAA oxidiert bzw. zu *o*-HPE reduziert. Beide sind nicht toxisch. Beim Menschen wird Cumarin vorwiegend zum ungiftigen 7HC metabolisiert (katalysiert durch CYP2A6) und in Form der Glucuronid- und Sulfatkonjugate ausgeschieden. 3,4-Epoxidierung kommt nur in bestimmten Fällen vor (z. B. CYP2A6-Polymorphismus – darüber herrscht Uneinigkeit – Lebererkrankungen, chron. Lymphödem, chron. CVI). Der Cumarin-Metabolismus ist nicht nur zwischen Mensch und Tier-Spezies spezifisch, sondern auch z. B. zwischen der Ratte und der Maus. Das hängt mit der Entgiftungsrate von *o*-HPA zusammen. Bei der Maus (und falls gebildet auch beim Menschen) wird *o*-HPA im Leberzytosol 20–50-mal schneller zu *o*-HPAA oxidiert als bei der Ratte. Zusätzlich wird bei der Ratte *o*-HPE teilweise wieder zu *o*-HPA zurückgebildet. Die Bildung des toxischen Metaboliten *o*-HPA ist daher auch bei Menschen mit mangelhafter Metabolisierung von Cumarin zu 7HC signifikant kleiner als bei der Ratte (Rietjens et al. 2008). Da der Metabolismus von Cumarin über CE beim Menschen nicht ausgeschlossen werden kann, haben die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) und das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) eine tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI-Wert) von 0,1 mg je kg Körpergewicht festgelegt, wobei ein dreimal höherer TDI-Wert während ein bis zwei Wochen kein Sicherheitsrisiko darstellt. Man geht davon aus, dass der Anteil der Bevölkerung, der empfindlich für eine lebertoxische Wirkung von Cumarin ist, im einstelligen Prozentbereich liegt (Abraham et al. 2010; Zimtrinde ▶ Kap. 19.3.6).

Glucosids in Cumarin ergibt, wird mit kochendem Wasser nur wenig Cumarin gebildet. Die Aktivität der im Pflanzengewebe vorhandenen, spezifisch das *cis*-Glucosid spaltenden β -Glucosidase scheint demnach auch nach der Trocknung voll erhalten zu sein (Bourgaud et al. 1994).

Analytische Kennzeichnung DC-Nachweis von Cumarin und *o*-Cumarsäure; Fließmittel: Verdünnte Essigsäure, Ether, Toluol (10:50:50), obere Phase; Referenzsubstanzen: Cumarin CRS, *o*-Cumarsäure; Nachweis: Ethanolische Kaliumhydroxidlösung ($2 \text{ mol} \times 1^{-1}$). Nach dem Besprühen mit dem alkalischen Reagens treten im UV bei 365 nm die grünlich gelb fluoreszierenden Zonen von Cumarin und von *o*-Cumarsäure (kann vorhanden sein) auf. Substituierte Cumarine erscheinen als blau fluoreszierende Zonen. Die Ph. Eur. bestimmt den Gehalt an Cumarin mit der HPLC unter Verwendung von nachsilanisierendem, octadecylsilyliertem Kieselgel ($5 \mu\text{m}$) als Säulenmaterial, Acetonitril und Phosphorsäure 85 % ($5 \text{ g} \times 1^{-1}$) (22:78) als mobile Phase und Cumarin CRS als Referenzsubstanz.

Wirkungen, Anwendung Melilotusextrakte zählen, wie andere als Venenmittel verwendete Drogen, zu den Ödemprotektiva (Felix 1992). Sie wirken entzündungshemmend, spasmolytisch und ödemhemmend. Angewendet werden Zubereitungen aus Steinklee innerlich gegen Beschwerden bei chronischer venöser Insuffizienz (Infobox „Chronische venöse Insuffizienz“, ▶Kap. 18.6.8) wie Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe, Juckreiz und Schwellungen. Zur unterstützenden Behandlung der Thrombophlebitis, des postthrombotischen Syndroms, von Hämorrhoiden und Lymphstauungen. Äußerlich verwendet man Steinkleezubereitungen zur Behandlung von Prellungen, Verstauchungen und oberflächlichen Blutergüssen (Kommission E; ESCOP).

Unerwünschte Wirkungen In seltenen Fällen Kopfschmerzen.

Mikrobiologische Bildung von Dicumarol

Verdorbener oder siliierter Steinklee führt, an Rinder verfüttert, zur sog. „sweet clover disease“. Die erkrankten Tiere zeigen eine schwere Blutungsneigung, an der sie zugrunde gehen. Als toxisches Prinzip wurde das 3,3'-Methylen-bis(4-hydroxycumarin) identifiziert, eine Verbindung, die unter dem Trivialnamen Dicumarol bekannt ist. Dicumarol ist nicht nativ im Steinklee enthalten; es wird auch nicht, wie man lange dachte, aus dem in der Pflanze vorhandenen Cumarin gebildet. Substrat für die Bildung von Dicumarol beim Verderben des Steinklees ist die *o*-Dihydrocumarsäure (Melilotsäure; Murray et al. 1982; ● Abb. 20.21).

Dicumarol hemmt die Blutgerinnung. Als Vitamin-K-Antagonist hemmt es die Synthese von Prothrombin sowie die Gerinnungsfaktoren VII, IX und X in der

Leber. Diese Entdeckung war der Ausgangspunkt für die Entwicklung synthetischer Cumarine mit gerinnungshemmenden Eigenschaften. Therapeutisch werden Antikoagulanzen zur Thromboseprophylaxe eingesetzt. Dicumarolderivate verwendet man auch als Rhodentizid; die Ratten gehen an Gewebs- und Hautblutungen zugrunde, wenn dem Köder 1–10 mg% Substanz zugesetzt werden. Die Verbindungen weisen eine geringe akute Toxizität auf, wirken aber aufgrund ihrer chronischen Toxizität.

Dicumarol bildet farblose Kristalle, die schwach, aber angenehm riechen und einen leicht bitteren Geschmack aufweisen. Die Substanz ist in Wasser, Ethanol und Ether praktisch unlöslich. Sie wird vom Magen-Darm-Trakt unregelmäßig resorbiert und intensiv an Plasmaproteine gebunden. Dicumarol wird in der Leber metabolisiert und in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

Dicumarol hat wie Cumarin und Cumarinderivate antiproliferative Eigenschaften. Die Substanz interagiert mit Tubulin und hat eine einzigartige, die Mikrotubuli stabilisierende Wirkung, die diejenige von Taxol synergistisch beeinflusst (Madari et al. 2003).

Waldmeisterkraut

Waldmeisterkraut besteht aus den zur Blütezeit gesammelten und getrockneten oberirdischen Teilen von *Galium odoratum* (L.) Scop. (Synonym: *Asperula odorata* L.; Rubiaceae, IIB23d). Der Waldmeister ist eine ausdauernde Pflanze; 10–30 cm hoch; Stängel vierkantig; die lanzettlichen Blätter quirlig angeordnet; die kleinen weißen Blüten stehen in einer endständigen, verzweigten, lockeren Trugdolde.

Inhaltsstoffe Waldmeisterkraut enthält:

- Cumarin (0,4–1,1 %; ● Abb. 20.15) und Cumarinvorstufen,
- Iridoidglucoside: Asperulosid, Monotropein, Scandosid,
- phenolische Verbindungen: Gallussäure, Kaffeesäure, *p*-Cumarsäure, *p*-Hydroxybenzoesäure, Vanillin.

Die frische Pflanze riecht nicht; der Duft entsteht wie beim Steinklee erst beim Anwelken. Im Modellversuch kann der Duftstoff Cumarin „autolytisch“ durch eine pflanzeigene, mit Wasser extrahierbare β -Glucosidase freigesetzt werden; er kann aber auch durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren gebildet werden. Im Durchschnitt werden 1,06 % Cumarin/Trockenmasse freigesetzt (Laub et al. 1985).

Anwendung Waldmeisterkraut wird zum Aromatisieren von Kräuterteemischungen verwendet; Anwendung auch bei Durchblutungsstörungen, Venenerkrankungen, Venenschwäche und Hämorrhoiden. Die Wirksamkeit bei den beanspruchten Gebieten ist nicht