

*Hanns Häberlein, Bonn*

Statement zum Thema

## **Der Nachweis der Wirkmechanismen unterstreicht den Stellenwert von Efeuextrakten**

Nicht nur synthetische Arzneimittel sondern auch Phytopharmaka haben den Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität zu erbringen. Als „Arzneistoff“ wird bei Phytopharmaka allerdings der Pflanzen-Extrakt angesehen, der in der Regel aus einer Vielzahl von Inhaltsstoffen besteht. Oft ist dabei nicht bekannt, welche der enthaltenen Substanzen wirksamkeitsbestimmend sind.

Da für die meisten Phytopharmaka der Wirkmechanismus auf molekularer Ebene nur unzureichend geklärt ist oder gänzlich fehlt, werden diese Präparate oft als „Arzneimittel mit nicht gesicherter Wirksamkeit“ eingestuft, auch wenn mittels klinischer Studien der Wirksamkeitsnachweis erbracht wurde. Entsprechend kritisch werden die meisten Phytopharmaka vom Arzt, Apotheker und letztlich auch durch die Behörden (z. B. BfArM) bewertet. Die Kenntnis der Wirksubstanzen ist nicht zuletzt zur Sicherstellung einer Chargenkonformität und eines konstanten Therapieeffektes erforderlich, sowie um Rückschlüsse auf das in-vivo Verhalten ziehen, d.h. auch um mögliche Nebenwirkungen abschätzen zu können.

Der Extrakt aus Efeu wird als Expectorans bei Atemwegserkrankungen mit produktivem Husten als Begleiterscheinung eingesetzt. Ein wesentlicher Bestandteil des Efeuextraktes sind *Saponine* und hier insbesondere das  *$\alpha$ -Hederin*.

- ✓ Wir konnten in ex-vivo Studien zeigen, dass  *$\alpha$ -Hederin* die  $\beta$ 2-adrenerge Ansprechbarkeit von alveolar Typ II Zellen (A549) erhöht, was zu einer gesteigerten Bildung von cAMP durch Aktivierung der Adenylatcyclase im Cytosol führt. Dies hat eine vermehrte Bildung von Surfactant zur Folge, welcher durch Exocytose an die Schleimschicht von Lungenepithelzellen abgegeben wird. Insbesondere das Surfactantprotein B ist an der Herabsetzung der Oberflächenspannung beteiligt, was zu einer Verminderung der Viskosität zähen Schleimes führt und ***ein Abhusten erleichtert***.

- ✓ Die sekretolytische Wirkung wirkt sich reizlindernd auf die Bronchien aus, was wiederum einen ***hustendämpfenden Effekt*** hat.
- ✓ Neben dem sekretolytischen und hustendämpfenden Effekt konnte in klinischen Studien für den Efeuextrakt auch eine ***bronchospasmolytische Wirkung*** gezeigt werden. Auch dieser Effekt lässt sich durch eine gesteigerte  $\beta$ 2-adrenerge Ansprechbarkeit und vermehrte Bildung von cAMP durch Aktivierung der Adenylatcyclase an der glatten Bronchialmuskulatur erklären. Durch die Erhöhung der cAMP-Konzentration kommt es zu einer Erniedrigung der intrazellulären  $Ca^{2+}$  Konzentration durch erhöhte  $Ca^{2+}$  Speicherung im sarkoplasmatischen Retikulum und  $Ca^{2+}$  Ausstrom durch Calciumkanäle. In der Folge kommt es zu einer gesteigerten Phosphorylierung der Myosinkinase durch eine cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA). Die Myosinkinase verliert dadurch an Aktivität was eine Relaxation der Bronchialmuskulatur nach sich zieht.

Die erhöhte  $\beta$ 2-adrenerge Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur und von Lungenepithelzellen nach Einnahme von Efeuextrakt lässt sich damit erklären, dass  $\alpha$ -Hederin den durch Adrenalin aktivierten  $\beta$ 2-adrenergen Rezeptor in den lipid rafts (Funktionscluster) hält und eine Umverteilung und Akkumulation des  $\beta$ 2-adrenergen Rezeptor-Adrenalin-Komplexes in so genannte coated pits in der Zellmembran hemmt. In der Folge werden deutlich weniger  $\beta$ 2-adrenerge Rezeptoren in Form von frühen Endosomen durch Endocytose in das Cytosol internalisiert. Die  $\beta$ 2-adrenerge Rezeptordichte der Zellmembran bleibt daher auch unter stimulierenden Bedingungen hoch und führt zu einer gesteigerten  $\beta$ 2-adrenergen Ansprechbarkeit der Zelle.

*Die Befunde weisen den Wirkmechanismus für den speziell in unseren Untersuchungen verwendeten Efeuextrakt (Prospan) auf molekularer und zellbiologischer Ebene plausibel nach.*

Die Befunde an den Lungenepithelzellen zeigen einen plausiblen Wirkmechanismus auf, der den Efeublättertrockenextrakt zum „rationalen“ Phytopharmakon werden lässt. Dies sollte nicht nur den Apotheker, den Arzt und die Behörden von der Wirksamkeit von Efeupräparaten überzeugen, sondern auch weiteres Vertrauen beim Patienten wecken. Die Befunde stützen den Einsatz von Efeupräparaten als Expectorans bei Atemwegserkrankungen mit produktivem Husten

als Begleiterscheinung und könnten ein Beispiel dafür geben, wie auch andere Phytopharmaka auf ein vergleichbares wissenschaftlich fundiertes Niveau zu bringen sind.

**Zusammenfassung:** In zellbiologischen Untersuchungen gelang der Nachweis, dass ein wesentlicher Bestandteil des Efeuextraktes – das Saponin  $\alpha$ -Hederin – für die Wirkung verantwortlich ist.  $\alpha$ -Hederin greift in die Regulation der Atemwegsfunktion ein, indem es die Bildung von Stoffen anregt, die zu einer Verflüssigung des Schleims und zu einer Entkrampfung der Bronchien führen. So werden das Abhusten und die Atmung erleichtert, gleichzeitig kommt es zu einer Linderung des Hustenreizes.

Das im Körper vorhandene Adrenalin bewirkt bei Husten, dass sich die Bronchien entkrampfen und der Husten gelöst wird. Um diesen Effekt auszuüben, muss Adrenalin an so genannte  $\beta$ 2-Rezeptoren Zellen von Lungen und Bronchien andocken.  $\alpha$ -Hederin führt dazu, dass die  $\beta$ 2-Rezeptoren länger funktionsfähig bleiben und so das körpereigene Adrenalin besser wirken kann. Daher kommt es schneller zu einer Erweiterung der Bronchien und zur Verflüssigung des vorhandenen Schleims. Dieser kann schneller und leichter wieder abgehustet werden, die Atmung wird erleichtert und der Hustenreiz vermindert.

*Prof. Dr. Hanns Häberlein,  
Medizinische Fakultät der Universität Bonn,  
Institut für Physiologische Chemie,  
Abteilung für Zellbiologie und Molekulare Wirkstoffforschung,  
Nussallee 11  
D-53115 Bonn  
haeberlein@institut.physiochem.uni-bonn.de*