

Hanns Häberlein, Bonn

Statement zum Thema

Phytoforschung Den Wirkmechanismen auf der Spur

Die Pharmakologie eines Wirkstoffs wird durch seine Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bestimmt. Die **Pharmakokinetik** beschreibt, wie ein Wirkstoff im Organismus verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wird. Die **Pharmakodynamik** erklärt den Wirkmechanismus am Wirkort. Die Effekte an den jeweiligen Zielorganen und die Einflüsse auf biologische Funktionen werden durch das **Wirkprofil** definiert. Die meist spezifische Wirkung der Wirkstoffe hängt von der Molekülstruktur ab. Analoga mit teilweise ähnlicher Struktur können unter gegebenen Umständen vergleichbare Wirkungen haben.

Der Wirkmechanismus eines Arzneistoffs ist von Bedeutung, weil er zum Verständnis einer therapeutisch veränderten Signalübertragung beiträgt. Die Signalübertragung beginnt mit der initialen Wirkstoff-Target-Interaktion und endet mit der zellulären Antwort im Erfolgsorgan. Der Wirkmechanismus kann auch auf mögliche Nebenreaktionen hinweisen, die sich u.a. in Form von unerwünschten Nebenwirkungen bemerkbar machen können.

Im Gegensatz zu chemisch definierten Wirkstoffen, setzt sich der Extrakt als Wirkstoff eines Phytopharmakons aus mehreren Substanzen zusammen.

Die genauere Kenntnis über die Zusammensetzung der Extrakte ist für Phytopharmaka von enormer pharmakologischer/therapeutischer Bedeutung. Jedoch ist das Inhaltsstoffspektrum von pflanzlichen Extrakten oft nicht hinreichend aufgeklärt. Das kann zur Folge haben, dass das pharmakologische/therapeutische Potential von pflanzlichen Extrakten unterschätzt wird oder gar im Verborgenen bleibt.

Die Auswertung klinischer Daten hinsichtlich definierter Zielparameter kann nicht nur die Wirksamkeit eines Phytopharmakons in einer bestimmten Indikation belegen, sondern kann auch Hinweise auf einen möglichen molekularen Wirkmechanismus liefern in Bezug auf beteiligte Targets (z.B. Rezeptoren) und Inhaltsstoffe mit bestimmten Teilstrukturen, die mit den Targets in Wechselwirkung treten können.

Dem gegenüber kann man anhand einer umfassend bekannten Extrakt-Zusammensetzung Wirkungen vermuten, denen man mittels präklinischer Forschung nachgehen kann und die in letzter Instanz durch klinische Studien belegt werden müssen. Die Fingerprintanalyse von pflanzlichen

Extrakten mittels einer Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS) ist eine gängige Methode, um ein Inhaltsstoffspektrum zu identifizieren. Dieses kann dann Hinweise auf bislang unberücksichtigte Wirkungen und Indikationsgebiete geben und stellt für den Forscher wertvolle Informationsquellen dar, um seine präklinischen Experimente an Zellmodellen oder in Tierversuchen zielgerichtet zu planen.

Klinische Studien haben für den Efeu-Spezial-Extrakt EA 575® den Nachweis einer **sekretolytischen** und **bronchospasmolytischen** Wirkung erbracht, die dem Vorkommen bestimmter Saponine zugeschrieben wird (1-4). Der menschliche Körper verfügt über Mechanismen, um einer drohenden Verschleimung und Verkrampfung der Bronchien entgegen zu wirken. Hierbei spielt die Adrenalin vermittelte Aktivierung von β 2-adrenergen Rezeptoren eine entscheidende Rolle. Präklinische Untersuchungen an alveolar Typ II Zellen und bronchialen Muskelzellen haben gezeigt, dass der Inhaltsstoff α -Hederin die Internalisierung von β 2-adrenergen Rezeptoren unter stimulierenden Bedingungen hemmt (5). Die dadurch gesteigerte β 2-adrenerge Signalübertragung führt u.a. dazu, dass alveolar Typ II Zellen vermehrt Surfactant bilden und sezernieren und die intrazelluläre Kalziumkonzentration in bronchialen Muskelzellen abnimmt. Dies trägt zur Erklärung des sekretolytischen und bronchospasmolytischen Effektes des Efeu-Spezial-Extrakts EA 575® bei.

Auf molekularer Ebene liefern mikroskopische Daten zum Diffusionsverhalten von einzelnen β 2-adrenergen Rezeptoren auf der Oberfläche von Bronchialzellen klare Hinweise darauf, dass der aktivierte Rezeptor unter dem Einfluss von α -Hederin vermehrt in funktionalen Mikrodomänen mit schneller Dynamik und raumgreifenden Bewegungspfaden verbleibt. Dass die Anzahl von nahezu immobilen Rezeptoren stark abnimmt, überrascht bei einer gehemmten Internalisierung nicht (6).

Auf Organebene lässt sich über eine gesteigerte β 2-adrenerge Ansprechbarkeit eine bronchodilatorische Wirkung von α -Hederin am isolierten Streifen der glatten Bronchialmuskulatur nachweisen. Mit α -Hederin vorbehandelte und mit Methacholin anschließend vorkontrahierte Muskelstreifen zeigen eine verbesserte Isoprenalin-vermittelte Relaxation im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (7).

Eine HPLC-MS Fingerprintanalyse hat ergeben, dass der Efeu-Spezial-Extrakt EA 575® nicht nur Saponine, sondern auch mehrere Flavonoide und Phenolcarbonsäuren mit **antioxidativer** und **antiinflammatorischer** Wirkung enthält. Zu nennen sind hier insbesondere Rutin, Kämpferol-3-O-rutinosid und die Chlorogensäure sowie die 3,4-, 3,5- und 4,5-Dicaffeoylchinasäure. Die Cryptochlorogensäure wurde hierbei erstmals als Inhaltsstoff der Efeublätter identifiziert.

Am Carrageen induzierten Ödem der Rattenpfote wurden antiinflammatorische Effekte für Rutin und Chlorogensäure nachgewiesen

(8,9). Beide Substanzen hemmen die COX2 Expression und die NO-Synthese in LPS-stimulierten RAW 264.7 Zellen (10, 11). Vergleichbare Effekte wurden für 3,5- und 4,5-Dicaffeoylchinasäure beschrieben (12). Eine ältere Studie von Rudkowski et al. 1979 zeigt im Blutserum von Kindern mit chronischer Bronchitis nach Behandlung mit einem Efeublätter-Trockenextrakt eine Abnahme in der Leukozytenzahl und im Mucoproteingehalt (13).

Der Efeu-Spezial-Extrakt EA 575® enthält mehrere antiinflammatorische Inhaltsstoffe, die möglicherweise für die Behandlung chronischer Atemwegserkrankungen von Bedeutung sein können. Weitere klinische Studien sollen die antiinflammatorische Wirkung erhärten.

Die Wirksamkeit des Efeu-Spezial-Extrakts EA 575® basiert auf einer Förderung/Steigerung der physiologischen Prozesse, die eine Verflüssigung und Abtransport zähen Schleims sowie eine Erweiterung verkrampfter Bronchien zum Ziel haben. Der Efeu-Spezial-Extrakt EA 575® wurde von Patienten aller Altersgruppen als gut bis sehr gut verträglich eingestuft (14,15,16).

Literatur

- (1) Gulyas A. et al. (1997) Atemwegs- und Lungenkrankheiten 23(5), 291-294.
- (2) Hofmann D. et al. (2003) Phytomedicine 10(2-3), 213-220.
- (3) Mansfeld H.J. et al. (1997) TW Pädiatrie 10(3), 155-157.
- (4) Mansfeld H.J. et al. (1998) MMW 140(3), 26-30.
- (5) Sieben A. et al. (2009) Biochemistry 48(15), 4477-3482.
- (6) Hegener O. et al. (2004) Biochemistry 43(20) 6190-6199.
- (7) Wolf A. et al. (2011) Phytomedicine 18(2-3) 214-218.
- (8) dos Santos M.D. (2006) Biol Pharm Bull 29(11), 2236-2240.
- (9) Guardia T. et al. (2001) Farmaco 56(9), 683-687.
- (10) Shan J. et al (2009) Int Immunopharmacol 9(9), 1042-1048.
- (11) Selloum L. et al. (2003) Exp Toxic Pathol 54(4), 313-318.
- (12) Park K.H. (2009) Biol Pharm Bull 32(12), 2029-2033.
- (13) Rudkowski Z. et al. (1979) Ärztl Praxis 31(10), 344-346
- (14) Fazio et al. (2009) Phytomedicine, 16: 17-24
- (15) Kraft (2004) Zeitschrift für Phytotherapie, 25: 179-181
- (16) Hecker et al. [2002] Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd; 9: 77-84

*Prof. Dr. Hanns Häberlein
Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Universität Bonn
Nussallee 11
53115 Bonn*