

Herzwirksame Steroide

Weitere pflanzliche Steroide

Szabolcs Béni

9. Oktober 2018

**In biogenetischem System sind die pflanzlichen
Wirkungssubstanze in 5 Stoffklassen eingeordnet:**

Saccharide

Polyketide

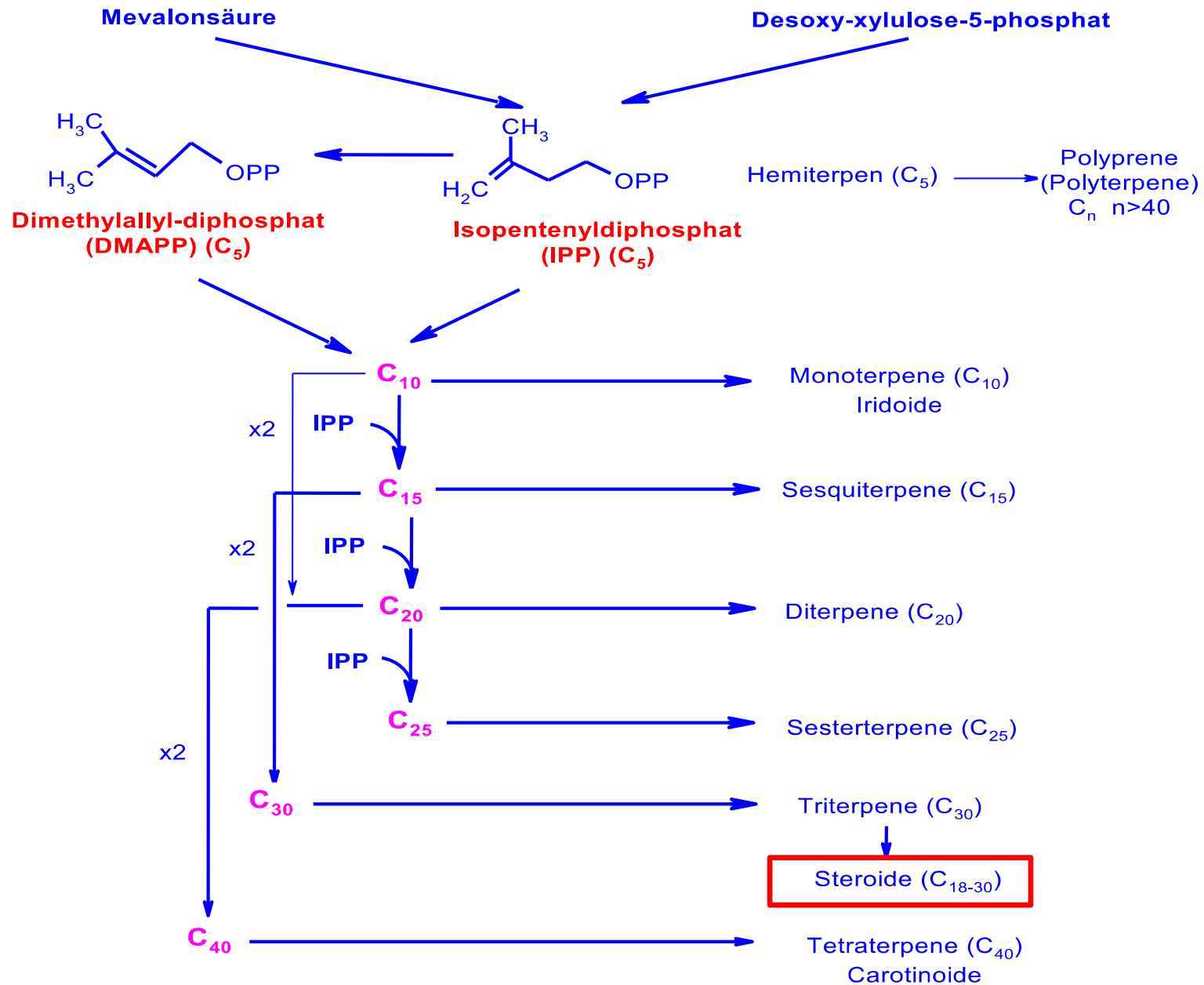
Phenoloide

Terpenoide (Isoprenoide, Terpene)

Azotoide

Terpenoide: die Erweiterung der Begriff Terpene, um auch natürliche Abbau- und Umlagerungsprodukte der Terpene in dieselbe Naturstoffklasse wie die eigentlichen Terpene einordnen zu können.

Biosynthese der Terpene mit unterschiedlichen Kohlenstoffatomnummern



Terpene in der Pflanzenwelt

IPP (C5 Hemiterpen)

Monoterpene C₁₀

Sesquiterpene C₁₅

(Phenylpropanderivate)

ätherische Öle

Monoterpenderivate

Iridoide — Valepotriate

Sekoiridoide — Bitterstoffe

Terpenophenolide — Cannabinoide

Sesquiterpenlactone — Bitterstoffe

Diterpene C₂₀

Bitterstoffe

Balsame, Resine

Triterpene C₃₀

Saponine

Steroide

herzwirksame Glykoside

Sekotriterpene — Bitterstoffe

Tetraterpene C₄₀

Carotinoide

Polyterpene

Kautschuk

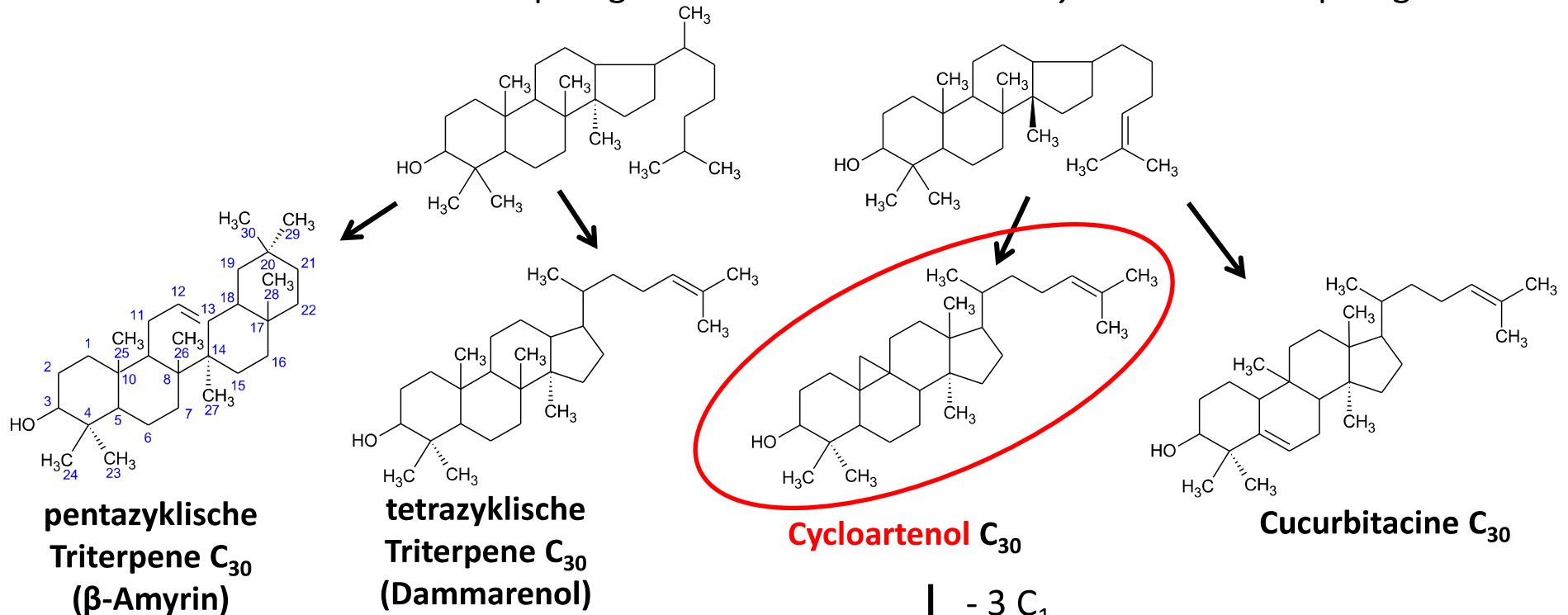
Biosynthese I.

Squalen C₃₀

Zyklisierung

Konformation vom Triterpen-Typ
trans-anti-trans-Verknüpfung

Konformation vom Steroid-Typ
trans-syn-trans-Verknüpfung



Fitosterole

C₂₈, C₂₉

Cardenolide C₂₃

Bufadienolide C₂₄

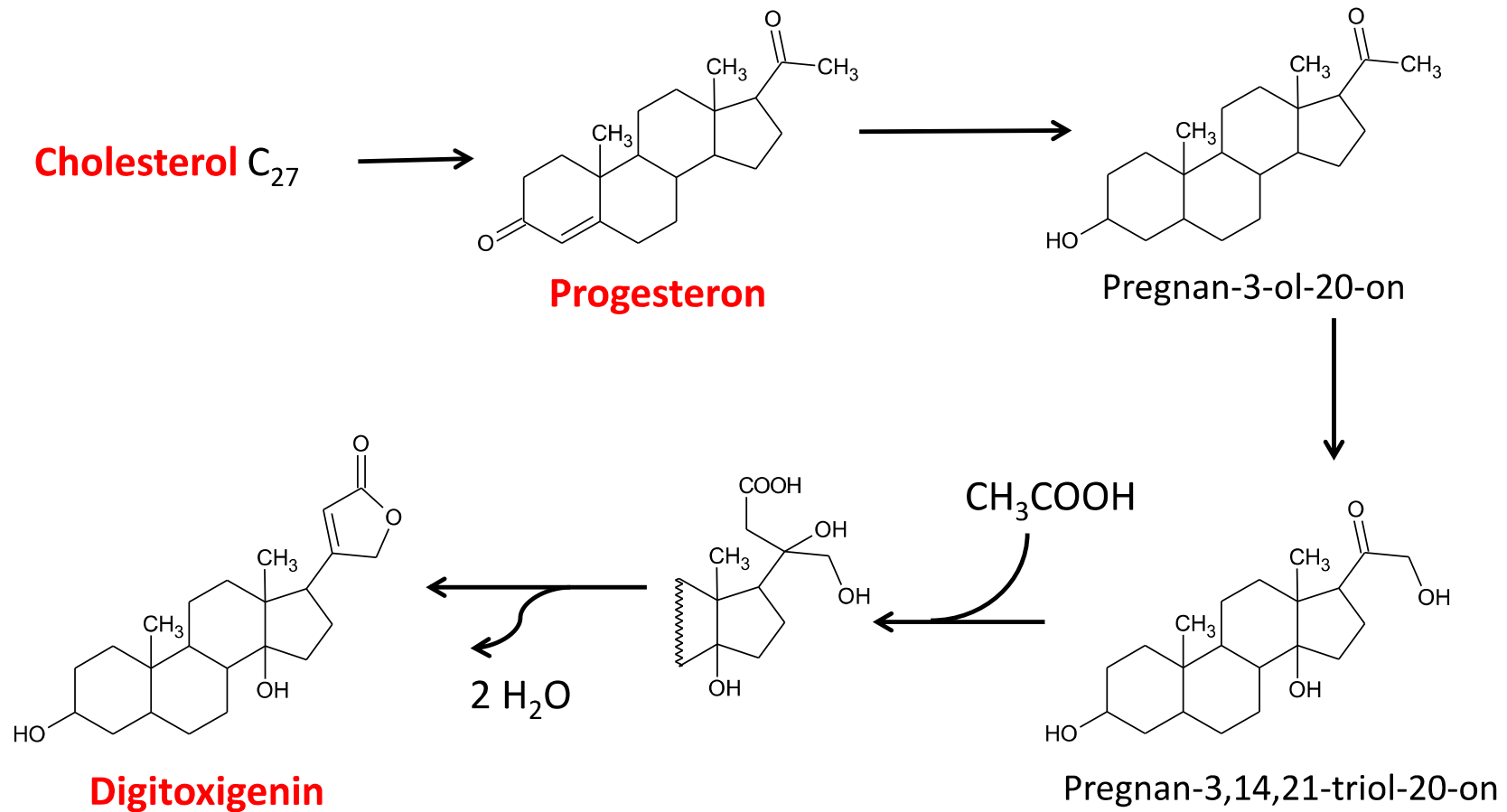
Seitenkette erweitert

Seitenkette verkürzt

Seitenkette
oxidiert +
Ketalbildung

**Steroid-
sapogenine C₂₇**

Biosynthese II.



Herzwirksame Steroide

- meist **glykosidisch** gebunden
- in niedrigen (therapeutischen) Dosen wirken **kardiotonisch**
in höheren (toxischen) Dosen: dauernde Erhöhung des Herztonus, die diastolische Erschlaffung wird zunehmend geringer, Rhythmusstörungen, Blockierung des Reizleitungssystems
- pflanzliche und tierische Drogen sind seit dem Altertum verwendet (Meerzwiebel, Maiglöckchen, getrocknetes Sekret der Haut- und Ohrspeicheldrüsen von Kröten in der chinesischen Medizin), als Pfeilgiften: z.B. in Westafrika von Strophanthuskombe-Samen)
- William Withering: machte die therapeutischen Effekte der *Digitalis*-Blätter in der Medizin allgemein bekannt
- im Pflanzenreich weit verbreitet: Asparagaceae (*Convallaria*), Hyacinthaceae (*Urginea*), **Ranunculaceae** (*Adonis*, *Helleborus*), **Apocynaceae** (*Apocynum*, *Nerium*, *Strophanthus*, *Thevetia*), **Plantaginaceae** (*Digitalis*), Scrophulariaceae (*Penstemon*)

Aufbau der herzwirksamen Steroidglykoside

C23- oder C24-Steroide

glykosidische Bindung (alkoholische C3-OH-Gruppe)

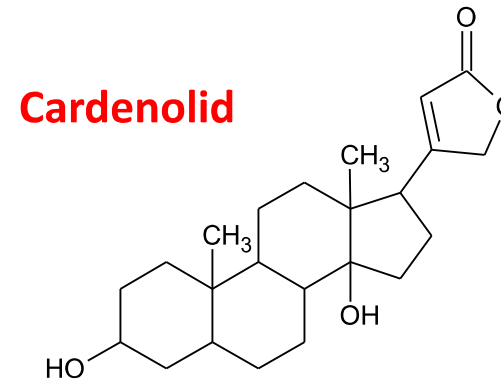
zyklische Halbacetalform eines Mono-, Di-, Tri- oder Tetrasaccharidrestes

Aglykon

Steroidgerüst: *cis-trans-cis*-Verknüpfung

β -ständige OH-Gruppen an C-3 und C-14

Butenolidring β -ständig an C-17



Variationen:

a) Abwandlung des Butenolidringes: α -Pyron-Ring (Pentadienolidring) $\rightarrow$ **Bufadienolide**

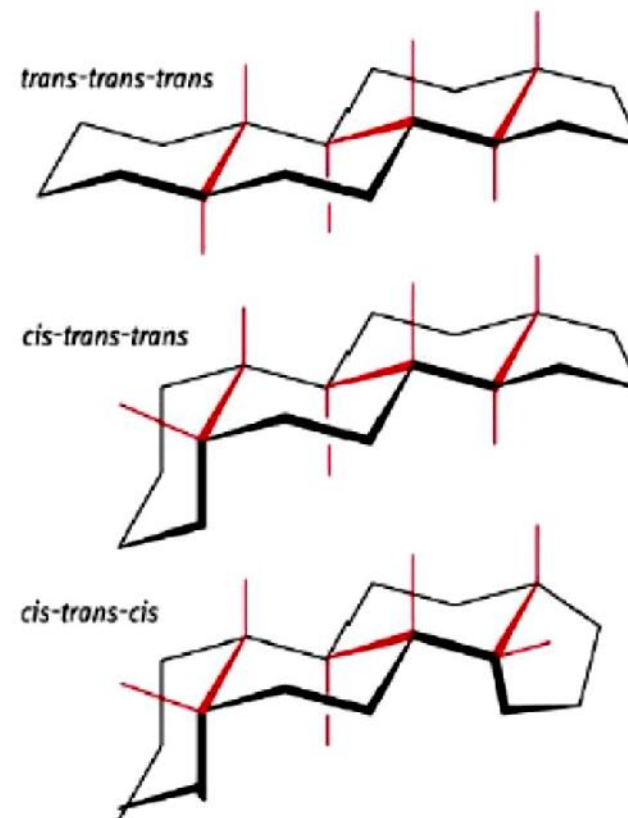
b) Abwandlung durch Oxidation (Substitutionsmuster): weitere Hydroxylierung (und sekundär Acylierung) (v. a. an C-1, C-5, C-11, C-12 und C-16)

z.B. anstelle der CH_3 -Gruppe an C-10 eine CH_2OH -Gruppe (Cardenolide in *Strophanthus*-Arten)

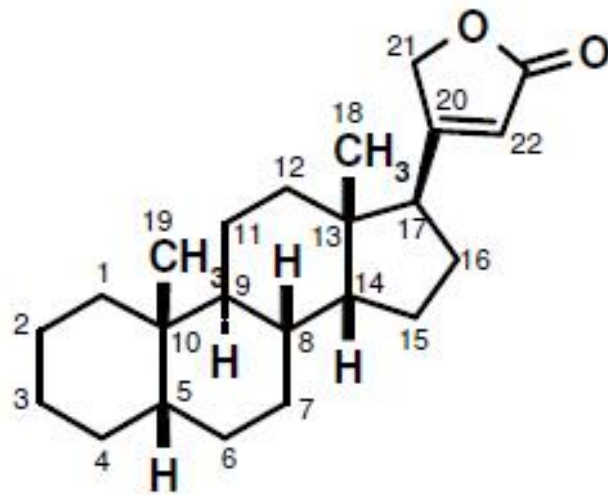
Doppelbindungen im Ringsystem, zusätzliche Epoxy- oder Oxogruppen, seltener *trans-trans-cis*-Verknüpfung der Ringe

Verknüpfungsarten in nativen Steroiden:

- *trans-trans-trans*: bei den meisten
- *cis-trans-trans*: Gallensäuren
- *cis-trans-cis*: herzwirksame Glykoside

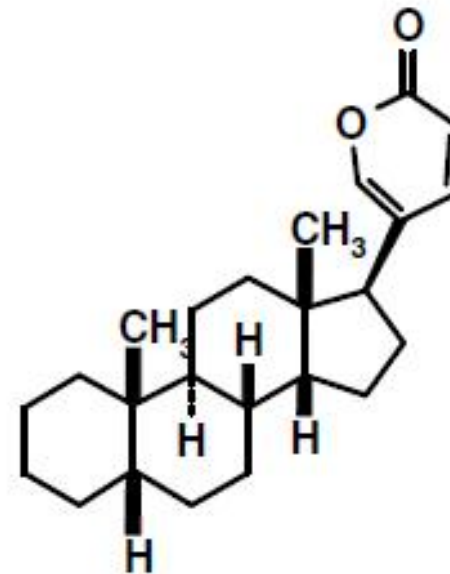


Aglycon-Typen der herzwirksamen Glykoside:



Cardenolid

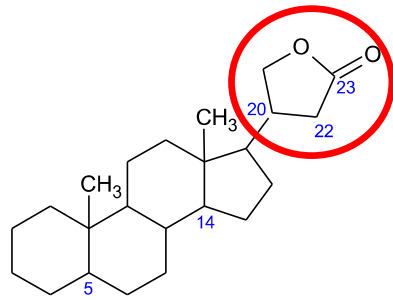
(mit γ -Lacton-Ring)



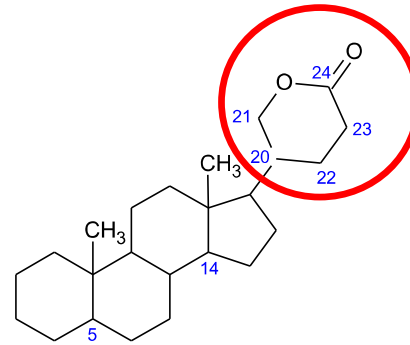
Bufadienolid

(mit δ -Lacton-Ring)

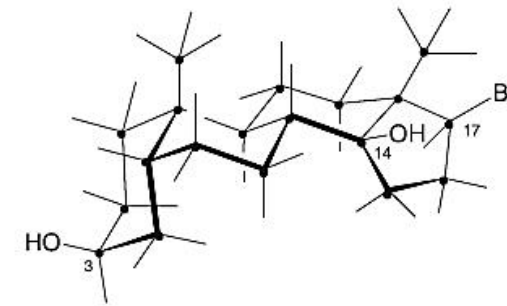
Aglykonteil (Genin) der herzwirksamen Steroidglykoside



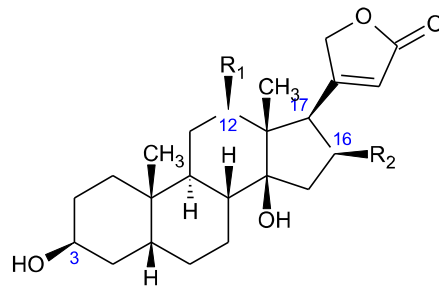
5 β ,14 β -Cardanolid



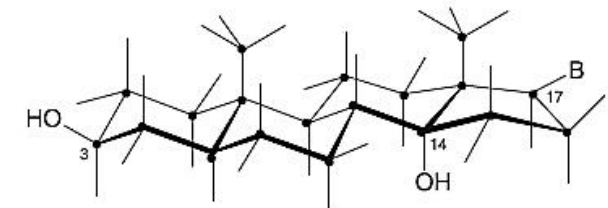
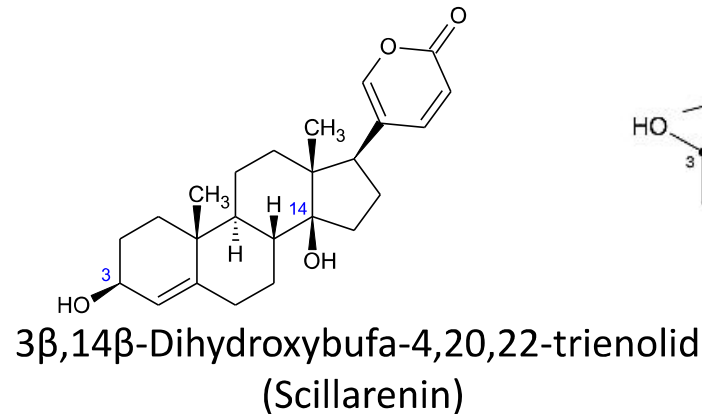
5 β ,14 β -Bufanolid



Digitoxigenin

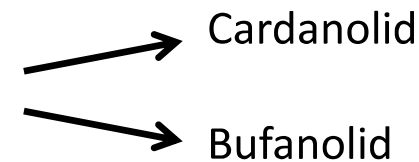


R ₁	R ₂	
H	H	Digitoxigenin
OH	H	Digoxigenin
H	OH	Gitoxigenin



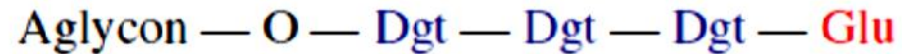
Strukturelle und räumliche Merkmale für Herzwirkung:

- β -ständiger ungesättigter Lactonring an C17
- mindestens 2 β -ständige OH-Gruppen an C3 und C14

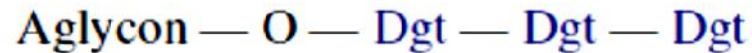


Der Oligosaccharid-Teil:

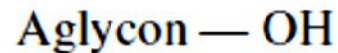
primäre Glykoside (....*id*, z.B.: Lanatos*id* C)



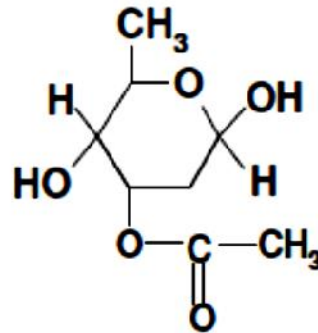
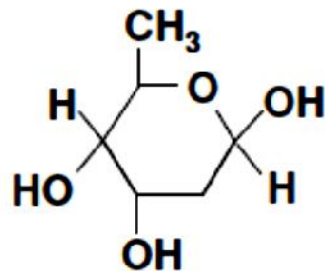
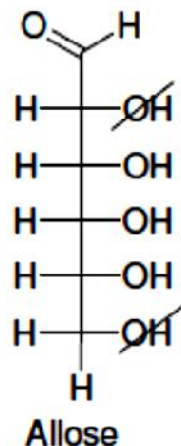
sekundäre Glykoside (....*in*, z.B.: Digox*in*)



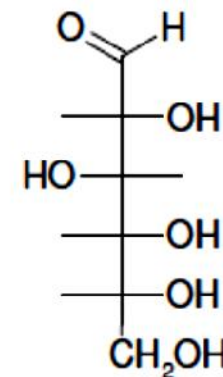
Genine: (....*genin*, z.B.: Digitoxi*genin*)



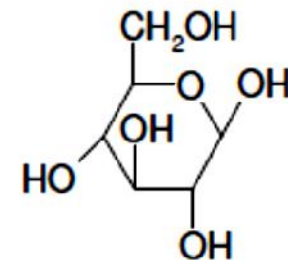
Dgt: β -D-Digitoxose (2,6-Didesoxy- β -D-Allose)



AcDgt



Glu: β -D-Glucose



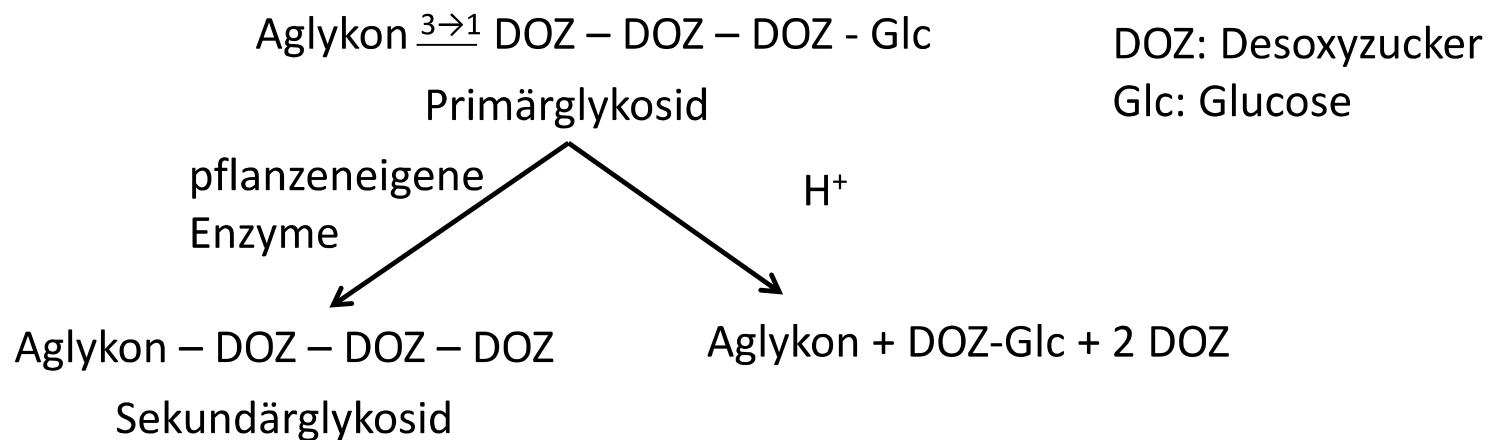
Zuckerteil der herzwirksamen Steroidglykoside

6-Desoxyzucker; 2,6-Didesoxyzucker und deren 3-Methylether

- das Aglykon ist β -D-glykosidisch / α -L-glykosidisch mit der Zuckerkette verbunden
- das Aglykon ist immer an einem Desoxyzucker gebunden
- Glucose ist endständig angeordnet

Primärglykoside

Sekundärglykoside (glucosefrei; Enzyme spalten bevorzugt die β -D-Glucose ab)

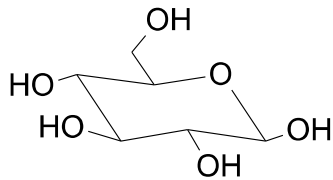


Strukturelle Variationsmöglichkeiten – **hohe Anzahl möglicher Verbindungen:**
aufgrund der Anzahl der verschiedenen Aglykone und Zuckerkomponenten

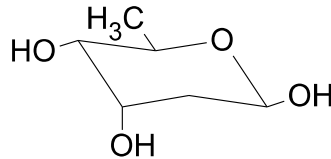
Zuckerteil der herzwirksamen Steroidglykoside

glykosidische Verknüpfung ist für die Herzwirksamkeit nicht notwendig
die Zucker beeinflussen: - physikalisch-chemische / pharmakokinetische Eigenschaften
- die Affinität zum Digitalisrezeptor

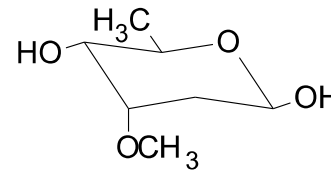
Aglykone, die mit 2,6-Didesoxyzuckern verknüpft sind, werden nicht oder nur langsam abgebaut → ermöglicht die therapeutische Verwendung



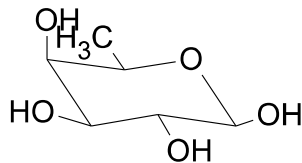
β -D-Glucose



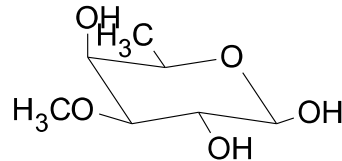
β -D-Digitoxose



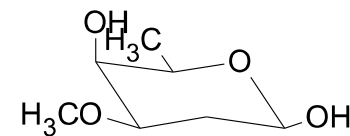
β -D-Cymarose



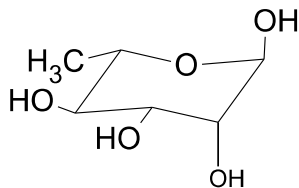
β -D-Fucose



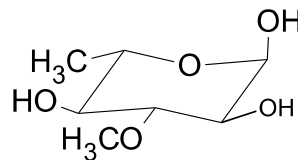
β -D-Digitalose



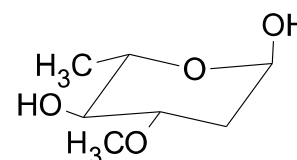
β -D-Diginose



α -L-Ramnose



α -L-Thevelose



α -L-Oleandrose

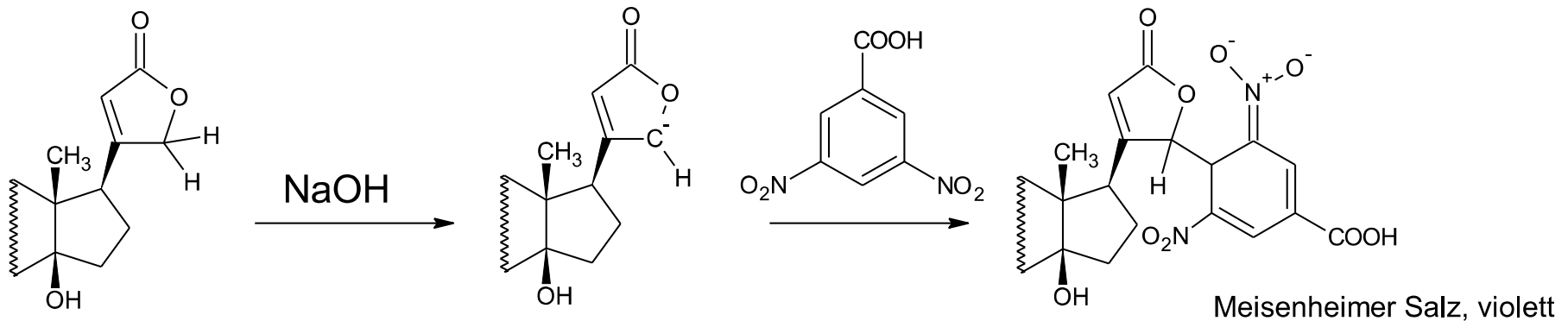
Analytische Kennzeichnung

Farbreaktionen: Nachweis für den Steroidteil, den Zuckerteil oder den Lactonring

- **Baljet-Reaktion:** α,β -ungesättigte Lactone zeigen orangerote Färbung mit alkalischer Pikrinsäurelösung
- **Kedde-Reaktion:** intensive Färbung des Cardenolides mit 3,5-Dinitrobenzoesäure- und NaOH-Lösung

Kedde- bzw. Raymond-Reaktion

0,5 mg Substanz in 0,2 ml Ethanol 60% lösen und mit 0,1 ml Dinitrobenzoesäure- und 0,1 ml verdünnter NaOH-Lösung versetzen → violette Färbung (Meisenheimer-Salz)



Kedde-Reaktion

Analytische Kennzeichnung

- **Farbreaktion nach Keller-Kiliani:** der **2-Desoxyzucker und der Steroidteil** werden nachgewiesen

2-Desoxyzucker: durch die Einwirkung starker Säuren + Fe(III)-Ionen via Furfuralderivaten zu einfachen Aldehyden abgebaut. Aldehyde geben blaue Produkte in Kondensations-/ Polymerisationsreaktionen.

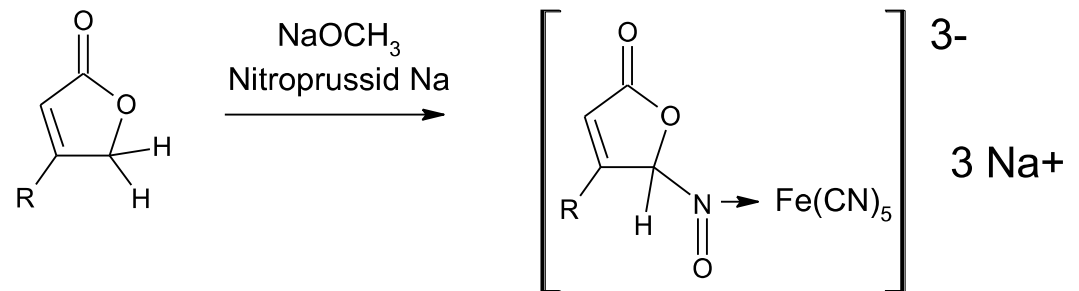
Reaktion des Steroidteils: ungesättigte und hydroxylierte Steroide geben nach Umsetzung mit anorganischen Säuren und Oxidationsmitteln Färbungen

- **Farbreaktion auf Desoxyzucker mit Xanthydrol und Essigsäure**

2-Desoxy- und 2,6-Didesoxyzucker, Glykoside mit diesen Desoxyzuckern bilden bei Umsetzung mit Xanthydrol in Gegenwart von Säuren eine Rotfärbung.

- **Legalsche Probe**

Versetzen der Substanz mit Nitroprussidnatrium ($\text{Na}_2(\text{NO})\text{Fe}(\text{CN})_5$, (Fe hat die Ox.-Zahl +3) und NaOCH_3



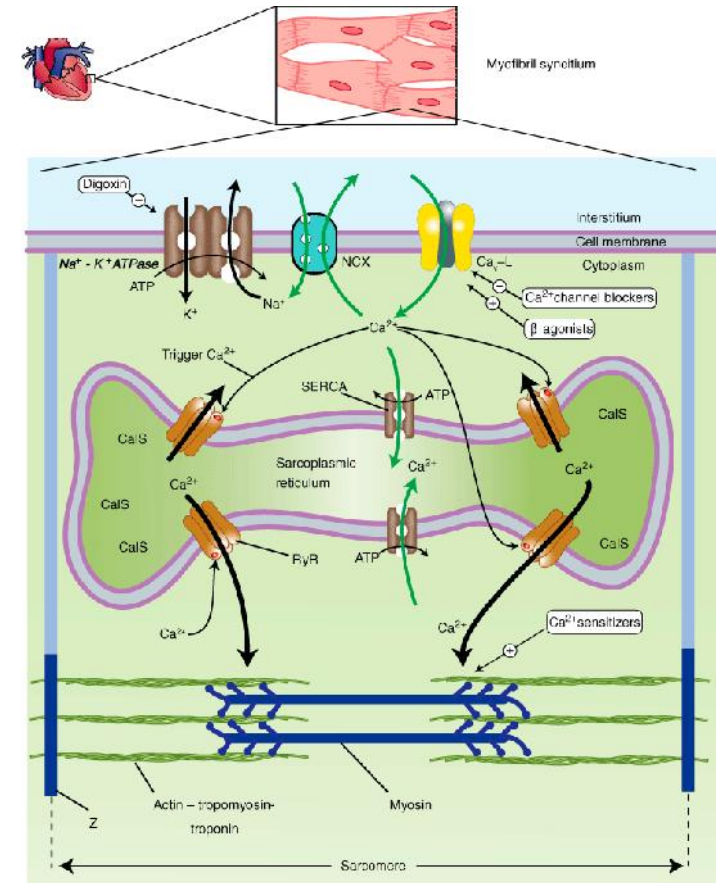
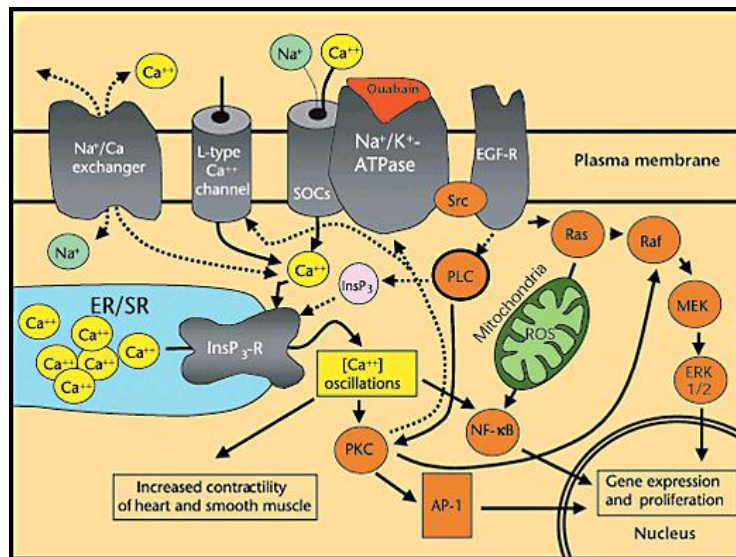
Entstehen eines tiefroten Komplexes

Legal-Komplex ¹⁶

Wirkungen auf biochemischer Ebene

Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens (**positiv inotrope Wirkung**)

- Hemmung der α -Untereinheit der membranständigen Na^+/K^+ -ATPase
- Erhöhung des intrazellulären Na-Spiegels
- Aktivierung des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers (Ca-Influx)
- Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol der Herzmuskelzelle



Source: Kitzberg et al., Molecular Cell Biology, 4th ed., Garland Science, 2014. <http://www GarlandScience.com>

Na⁺-Pumpe Lag Hypothese: erklärt die kurzzeitliche und die positiv inotrope Wirkung

Na⁺/K⁺-ATPase Signalosom Hypothese: spezifische Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade; erklärt **Langzeiteffekte** (Aktivierung verschiedener Gene) 17

Bindung der Herzglykoside an die Digitalisrezeptoren

bestimmte strukturelle Voraussetzungen

3 Bindungsregionen: **β -ständiger Lactonring, Steroidgerüst** und **Zuckerteil**

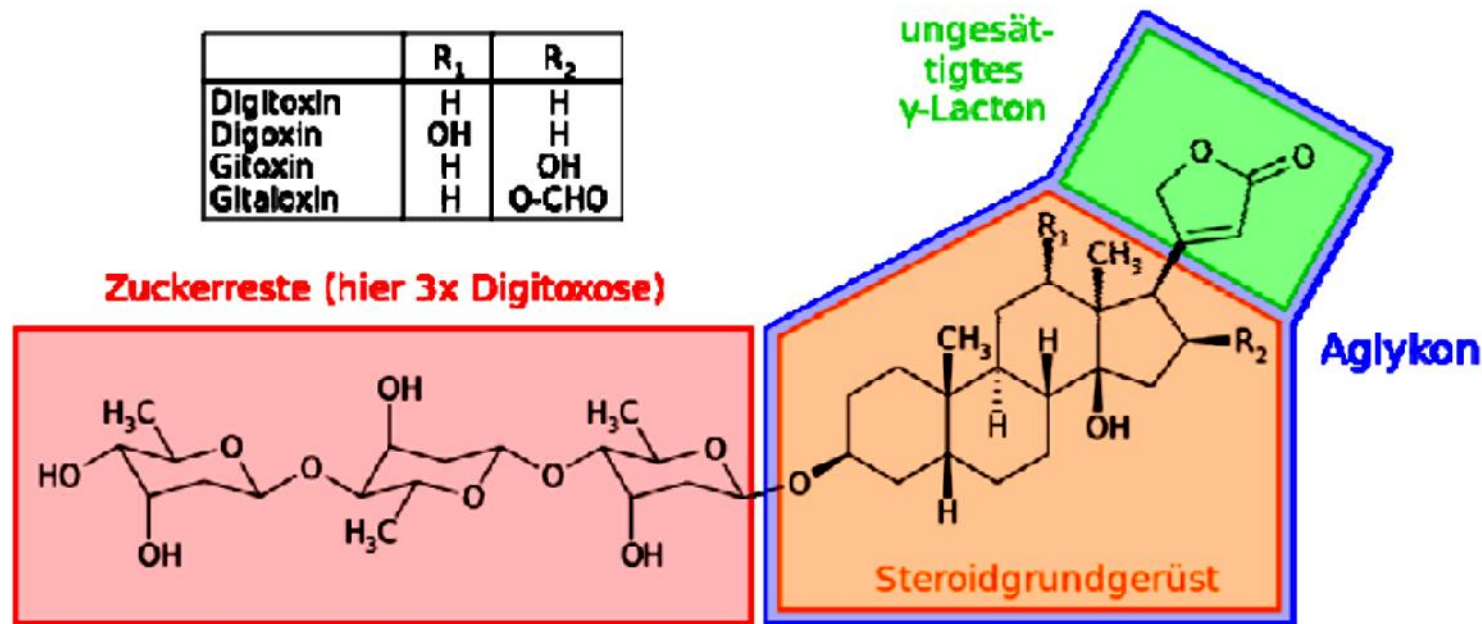
- anfängliche Bindung: zwischen dem β -ständigen Lactonring des Steroidgerüsts („**lactone binding site**“) und einem Tryptophanring an der α -Untereinheit $\rightarrow$ Konformationswechsel ($\rightarrow$ Hemmung des Enzyms)
- zweiter Bindungsprozess ist notwendig: zwischen einem Zucker („**sugar binding site**“) und einer weiteren Bindungsdomäne an der α -Untereinheit

größte Affinität zum Rezeptor: Glykoside, die über das OH an C-3 direkt mit einer α -L-Rhamnose verknüpft sind

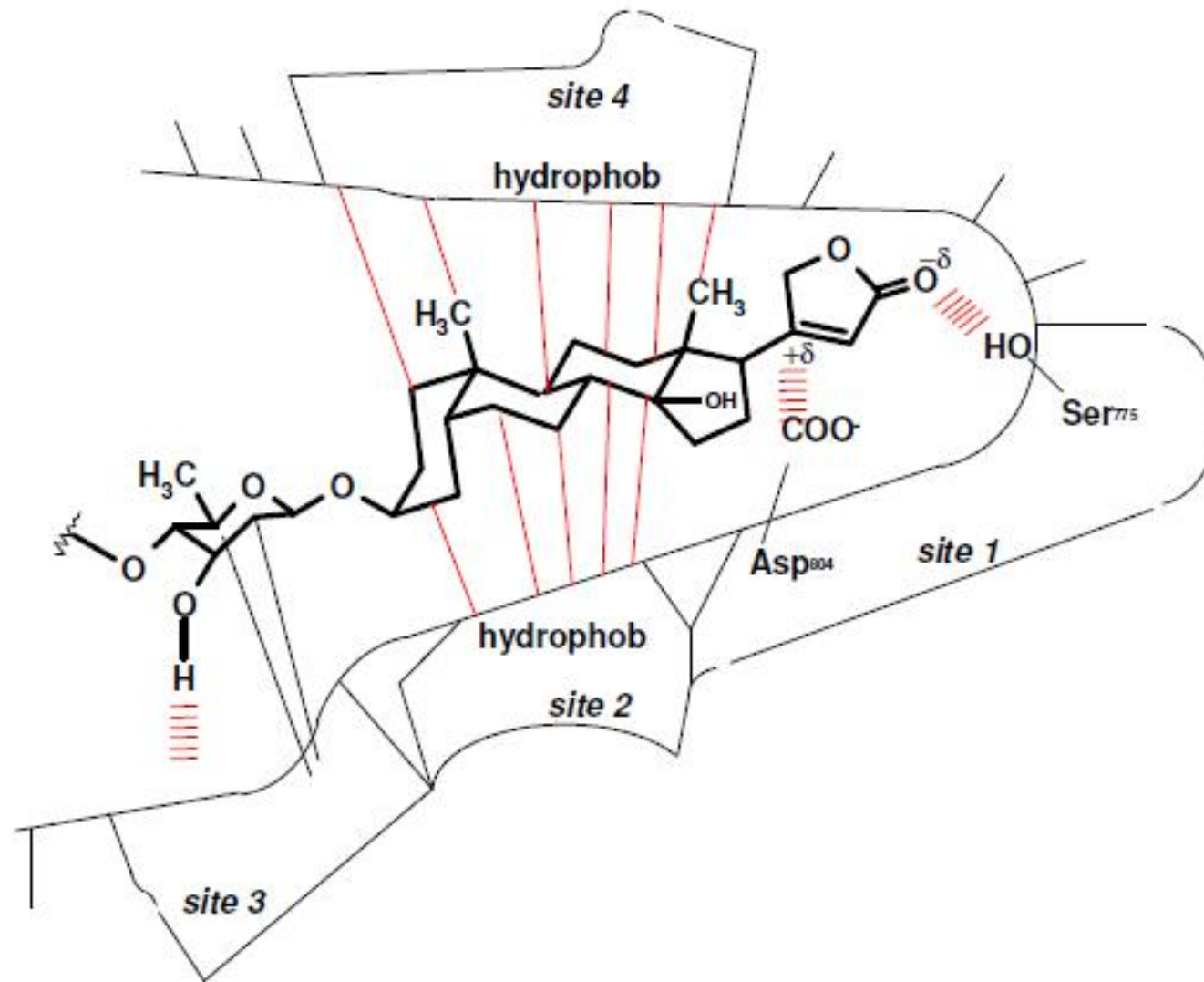
Digitalis-Glykoside

- Steroidteil (Aglycon), der mit der C(3) Hydroxylgruppe an einem β -ständigen Hydroxylgruppe eines Oligosaccharid-Teils verknüpft ist
- der Steroidteil ist verantwortlich für die Bindung an die Na^+/K^+ -ATPase, der Oligosaccharid-Teil beeinflusst vor allem die pharmakokinetischen Eigenschaften

	R_1	R_2
Digitoxin	H	H
Digoxin	OH	H
Gitoxin	H	OH
Gitalexin	H	O-CHO



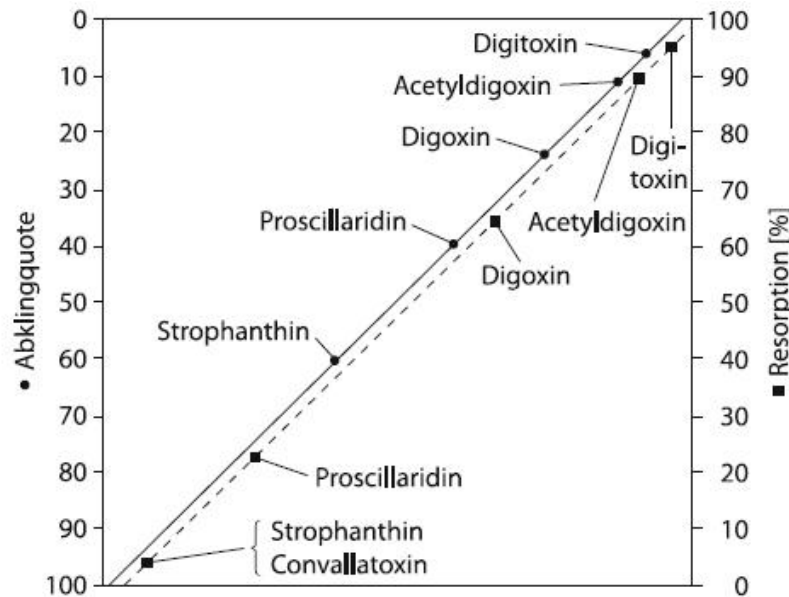
Bindung von Digitalis-Glykosiden an das Enzym



Wirkungen der Herzglykoside

- alle Herzglykoside wirken **qualitativ gleich**:
 - a) steigern die Kontraktionskraft der Herzmuskulatur (**positiv inotrop**)
 - b) senken die Schlagfrequenz (**negativ chronotrop**)
 - c) erschweren die Erregungsleitung (**negativ dromotrop**)
 - d) begünstigen durch Senkung der Reizschwelle eine heterotrope Erregungsleitung, besonders im Bereich der Kammermuskulatur (**positiv bathmotrop**)
 - e) **indirekte diuretische** Wirkung, als Folge der verbesserten Herzleistung, durch Beseitigung des venösen Rückstaus
- die verschiedenen Herzglykoside wirken **quantitativ unterschiedlich** (unterschiedliche Pharmakokinetik)
- bei Überdosierung Gefahr von ventrikulären Extrasystolen und Kammerflimmern
- **geringe therapeutische Breite!**

Pharmakokinetik und Metabolismus



Abhängigkeit von Resorption und Abklingquote einiger Glykoside

Entsprechend der zunehmenden Größe des Verteilungskoeffizienten *n*-Octanol/Wasser (= Lipophilität) nimmt die orale Resorptionsquote zu und die Abklingquote ab.

Abklingquote: die täglich durch Inaktivierung/Ausscheidung eliminierte Glykosidmenge (%)

polare Glykoside: unverändert mit dem Urin ausgeschieden (z.B. Strophanthin i.v.)

oder vor der Ausscheidung bis zu 30% metabolisiert (z.B. Digoxin p.o.)

apolare Glykoside: bis zu 60% metabolisiert (z.B. Digitoxin p.o.)

ein Teil der Metaboliten: enterohepatischer Kreislauf

Pharmakokinetik der Herzglykoside

Unterschiede zwischen den einzelnen Herzglykosiden nur in der Pharmakokinetik:

- in der Resorptionsquote
- in der Latenzzeit bis zum Wirkungeintritt
- in der Abklinquote
- in der Plasmahalbwertszeit und damit
- in der Wirkungsdauer und Kumulationsgefahr
- in dem hauptsächlichen Ausscheidungsweg (renal, biliär)

Polarität des Glykosids ↓ (nach oraler Gabe):

- Resorptionsquote, Plasmaproteinbindungsvermögen ↑
- Ausscheidungsquote ↓
- Wirkungsdauer, Kumulationsgefahr ↑

Glykoside mit hoher Polarität, bei parenteraler Applikation: schnelle Wirkungeintritt, lange Wirkungsdauer

Wirksamkeit:

Triosid < Biosid < Monosid < Aglykon

Anwendung

chronische Herzmuskelinsuffizienz (NYHA-Stadien II und III)

Arrhythmien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern), insbesondere wenn Arrhythmien von einer Herzinsuffizienz begleitet sind

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
			
Beschwerden: Müdigkeit, Palpitationen, Atemnot			
Erst bei starker Belastung	Bei normaler (mittlerer) Belastung	Schon bei leichter Belastung	Bereits in Ruhe
Körperliche Leistungsfähigkeit			
Keine Einschränkung	Leichte Einschränkung	Deutliche Einschränkung	Keine körperliche Tätigkeit ohne erhebliche Beschwerden

Schweregrade der Herzinsuffizienz nach NYHA*

* New York Heart Association, Circulation 90, 644-645 (1994)

Therapiebegleitende Maßnahmen

das wesentliche Problem der Therapie: ein **optimaler Effekt, ohne toxische Wirkungen**

Therapie mit Extrakten oder eingestellten Pulvern: obsolet

Nebenwirkungen und Interaktionen

- **geringe therapeutische Breite** – exakte Dosierung
- **Vergiftungserscheinungen:** Störungen der Herzrhythmik, Sehstörungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen durch die Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase in den Darmepithelien: Störungen des Elektrolyttransportes im Darm → Durchfall
- parallele Behandlung mit Herzglykosiden und **kaliuretischen Diuretika**: verstärkte Herzglykosid-Wirkung
- gleichzeitige Behandlung mit Herzglykosiden und **Beta-Blockern**: Bradykardien und AV-Überleitungsstörungen



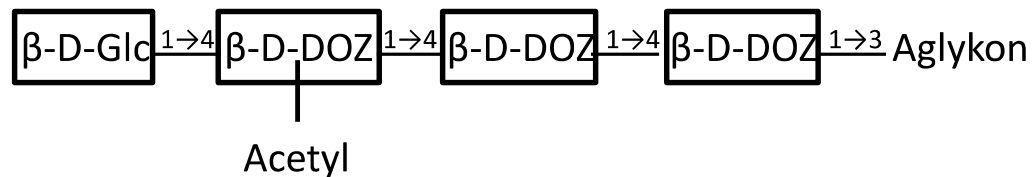
Digitalis-lanata-Blätter
Digitalis lanatae folium (DAB 10)
Digitalis lanata Ehrh.
Plantaginaceae



- Droge: die getrockneten Laubblättern vom Wolligen Fingerhut
- 2- bis mehrjähriges Kraut, im ersten Jahr bildet sich eine dem Boden angedrückte Blattrosette, im 2. Jahr entwickelt sich der aufrechte Stängel mit sitzenden Blättern
glockige, gelbockerfarbene Blüten, die in einer lockeren Traube angeordnet sind; Blütenteile und Blütenstandsachsen sind drüsig-wollig behaart
- in Südosteuropa beheimatet; zur Drogengewinnung kultiviert; Ausgangsmaterial zur Drogengewinnung sind die im Herbst geernteten Blätter des ersten Kulturjahres (Rosettenpflanzen)

Inhaltsstoffe

- über 70 **Cardenolid**glykoside, Gesamtgehalt: 0,5–1,5%
- Aglykone: Digitoxigenin (A-Reihe), Gitoxigenin (B-Reihe), Digoxigenin (C-Reihe), Diginatigenin (D-Reihe) und Gitaloxigenin (E-Reihe)



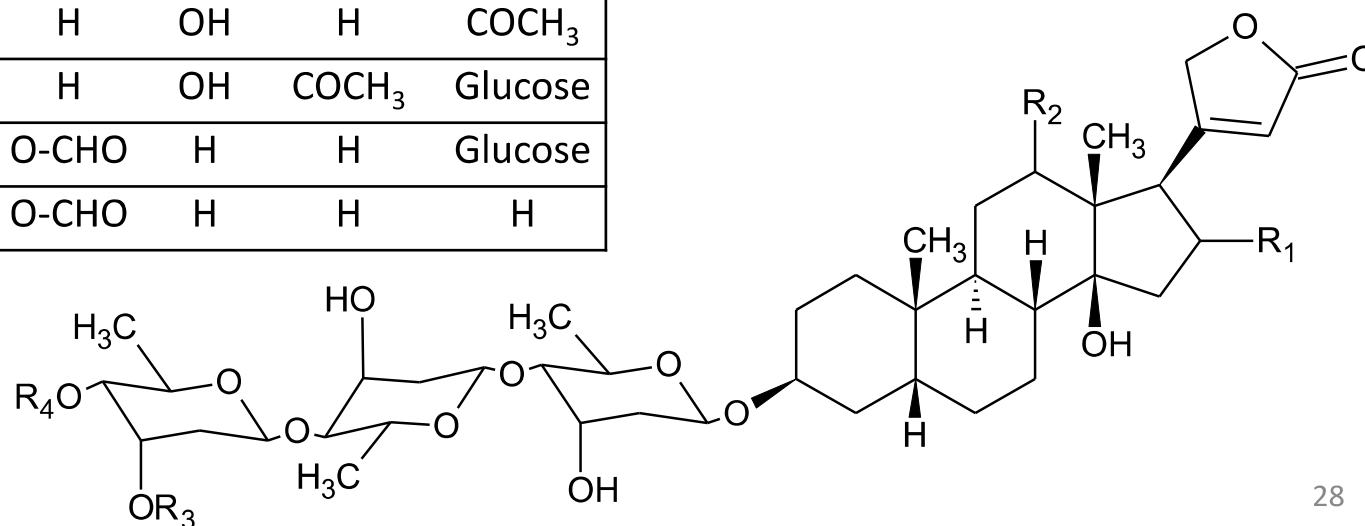
Aufbau der **Lanatoside**, die wichtigsten Primärglykoside der Digitalis-lanata-Blätter

Aglykon	Primärglykosid	Gehalt (%)
Digitoxigenin	Lanatosid A	0,05-0,25
Gitoxigenin	Lanatosid B	0,01-0,05
Digoxigenin	Lanatosid C	0,10-0,30

- herzunwirksame Pregnanglykoside (Digitanolglykoside), Steroidsaponine, Flavonoide

Die pharmakologisch bedeutsamen herzwirksamen Steroide, die in den Blättern von *D. lanata* / *D. purpurea* vorkommen

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Digitoxin	H	H	H	H
α-Acetyldigitoxin	H	H	COCH ₃	H
β-Acetyldigitoxin	H	H	H	COCH ₃
Lanatosid A	H	H	COCH ₃	Glucose
Purpureaglykosid A	H	H	H	Glucose
Gitoxin	OH	H	H	H
Lanatosid B	OH	H	COCH ₃	Glucose
Purpureaglykosid B	OH	H	H	Glucose
α-Acetyldigoxin	H	OH	COCH ₃	H
β-Acetyldigoxin	H	OH	H	COCH ₃
Lanatosid C	H	OH	COCH ₃	Glucose
Purpreaglykosid E	O-CHO	H	H	Glucose
Gitaloxin	O-CHO	H	H	H



Lanataglykoside

Digoxin und Derivate:

gute orale Bioverfügbarkeit, zu 70–90% resorbiert; Abklingquote: ca. 20%

enterohepatischer Kreislauf: untergeordnete Rolle (Unterschied zum Digitoxin)

Verwendung der Droge:

als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Digoxin, Acetyldigoxin, Lanatosid C

Digoxin (Ph.Eur.)

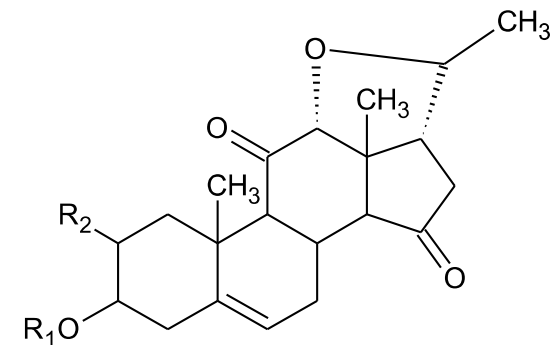
Abbauprodukt des in der Pflanze genuin enthaltenen Lanatosid C

Abspaltung der endständigen D-Glucose und des Acetylrestes: enzymatisch durch pflanzeigene Glucohydrolasen und Acetylesterasen, die in der Zellwand lokalisiert sind

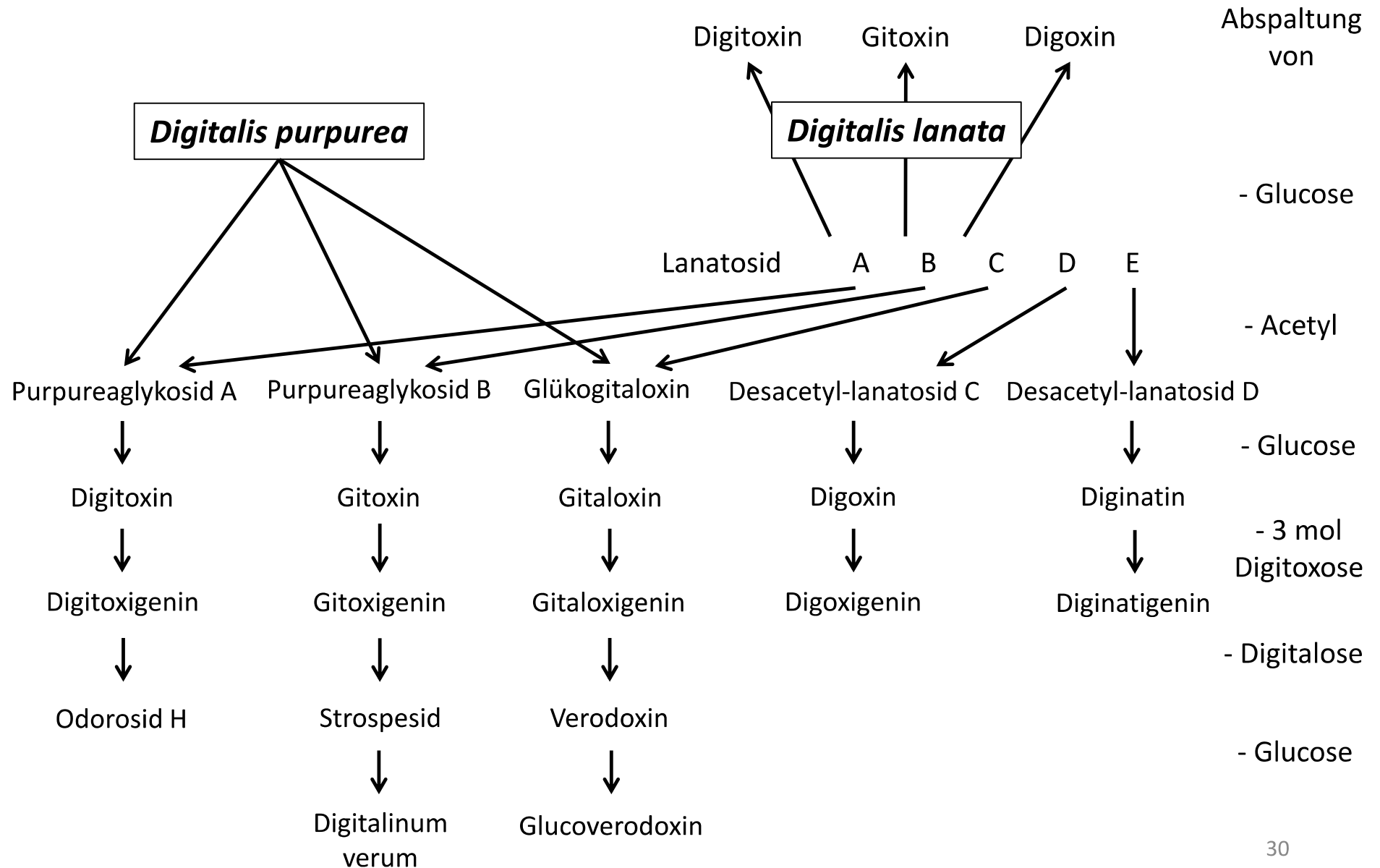
C21-Pregnanglykoside (Digitanolglykoside)

- Abwesenheit des Lactonringes – keine Herzwirkung
- bei der Bestimmung werden Digitanolglykoside miterfasst

R ₁	R ₂	
H	H	Diginigenin
Digitalosyl	H	Digitalonin
Diginosyl	H	Diginosid
Diginosyl	OH	Digifolein



Glykosidstufen der Hauptsteroidglykoside von *D. lanata* und *D. purpurea*





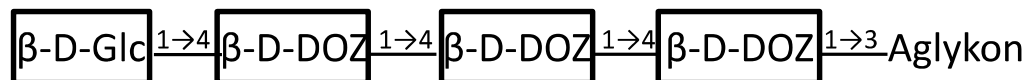
Digitalis-purpurea-Blätter
(Rote Fingerhutblätter)
Digitalis purpureae folium (Ph.Eur.)
Digitalis purpurea L.
Plantaginaceae



- Droge: getrocknete Blätter vom Roten Fingerhut
- mindestens 0,3% Cardenolidglykoside, berechnet als Digitoxin
- 2- bis mehrjähriges Kraut; im 1. Jahr bildet sich eine Blattrosette, im 2. Jahr ein meist unverzweigter, blütentragender Stängel
- eiförmig-längliche, unterseits behaarte Blätter
- in einseitswendigen Trauben stehenden Blüten; Blumenkrone ist glockig, leuchtend karminrot gefärbt, innen gefleckt
- die Droge stammt ausschließlich aus Kulturen
- Ausgangsmaterial zur Isolierung von Digitoxin und Gitoxin: die im Herbst geernteten Blätter des ersten Kulturjahres (Rosettenblätter)
- Galenische Zubereitungen aus der Droge werden nicht mehr verwendet

Inhaltsstoffe von *D. purpurea*

- 30 Cardenolidglykoside
Aglykone: Digitoxigenin (A-Reihe), Gitoxigenin (B-Reihe) und Gitaloxigenin (16-Formylgitoxigenin; E-Reihe)
- herzunwirksame Pregnanglykoside (Digitanolglykoside),
- Steroidsaponine,
- Flavonoide, Phenolglykoside



Aglykon	Primärglykosid	Gehalt (%)
Digitoxigenin	Purpureaglykosid A	0,02-0,12
Gitoxigenin	Purpureaglykosid B	0,02-0,08
Gitaloxigenin	Purpureaglykosid E	0,01-0,10

Aufbau der Primärglykoside
der Digitalis-purpurea-Blätter

Purpurea-Glykoside

Digitoxin (Ph.Eur.)

- Abbauprodukt zweier genuiner Glykoside:
 - Lanatosid A (*D. lanata*); Purpureaglykosid A (*D. purpurea*)
- Präparationen: nicht 100%-ig rein; Begleitglykoside
Ph.Eur. 6: max. 8% **Verunreinigungen – bessere Lösungsgeschwindigkeit**
- Metabolismus: zu 100% resorbiert (p.o.), Abklingquote: ca. 7%
- unverändert / in Form der Metaboliten mit dem Urin / in Form von Konjugaten (Glucuronide) biliär ausgeschieden
- anschließend durch die Tätigkeit der Darmbakterien wieder freigesetzte Glykoside: erneut resorbiert (enterohepatischer Kreislauf) - **lange Wirkdauer**

Gitoxin (16-Hydroxydigitoxin): zentrale Toxizität gering;

- weniger unerwünschte Nebenwirkungen des ZNS
- schlechte Bioverfügbarkeit, geringe Lipidlöslichkeit

Strophanthus-Samen

Strophanthi semen

***Strophanthus gratus* (Wall. et Hook.) Franch. /**

***Strophanthus kombe* Oliv.**

Apocynaceae



S. gratus: im tropischen Westafrika verbreitete Liane

S. kombe: kletternder, im Raum der ostafrikanischen Seen heimischer Strauch

Droge: ausgereifte Samen; Geschmack: außerordentlich und anhaltend bitter

Bioverfügbarkeit

Resorptionsquote (p.o.) unter 5%; Wirkungstart: in einigen Minuten
rasch in periphere Kompartimente – diffundiert von dort langsam ins Blut zurück

Wirkungsdauer: 2–3 Tage; Abklingquote: etwa 40%

Elimination ausschließlich über die Nieren; meist in unveränderter Form

Anwendung: zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn eine rasch einsetzende Wirkung erwünscht ist. Die Strophanthintherapie hat die ursprüngliche Bedeutung verloren – die i.v.-Injektion von g-Strophanthin / k-Strophanthin kann durch p.o.-Applikation von Digitalisglykosiden ersetzt werden.

***Strophanthus*-Glykoside**

4–5% Cardenolidglykoside

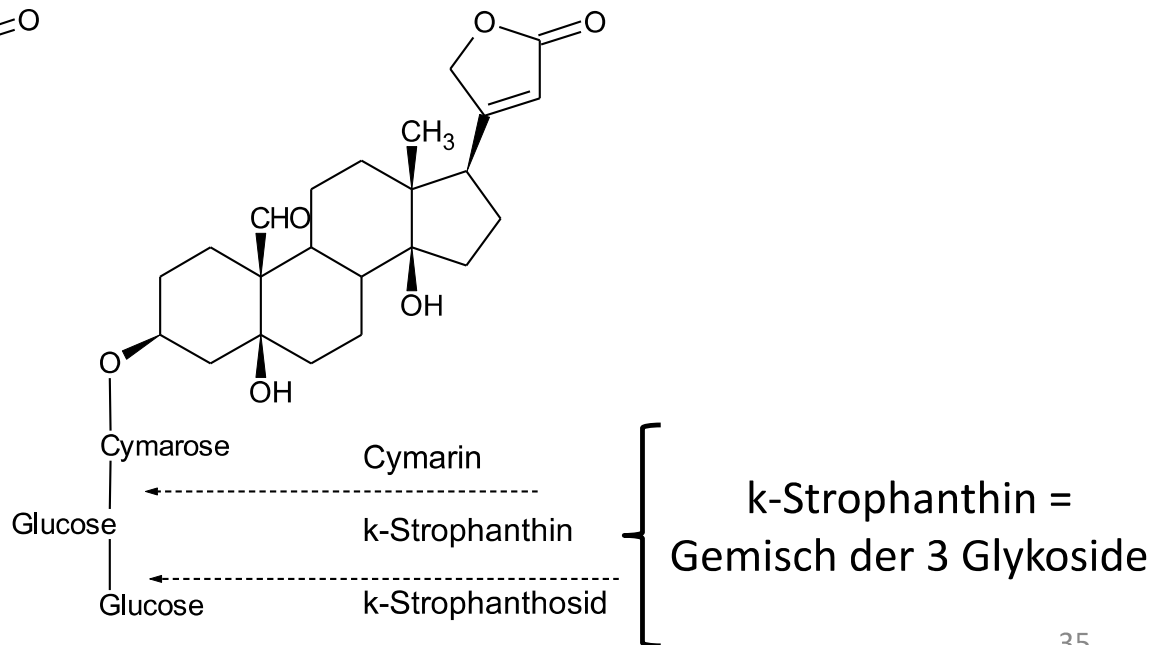
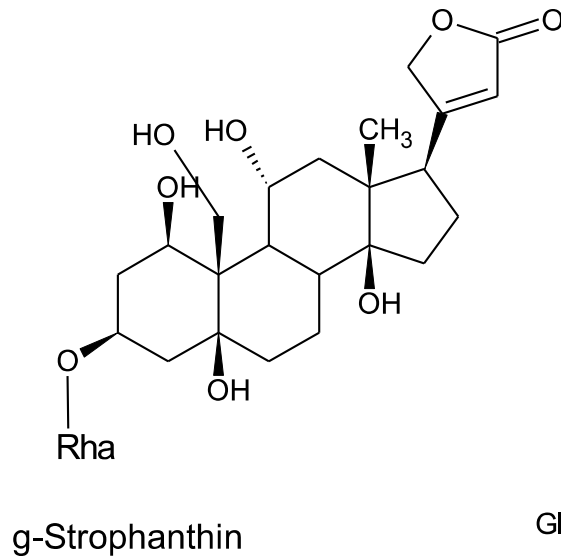
- **g-Strophanthin** (*S. gratus*): färbt sich in H_2SO_4 rot bis rotbraun; die Lösung fluoresziert grün (365 nm)
- **k-Strophanthin** (*S. kombe*): färbt sich grün

k-Strophanthin

keine einheitliche Substanz;

drei Glykoside, die sich durch die Zuckerkomponenten unterscheiden;

Aglykon: Strophanthidin





Adoniskraut

Adonidis herba (DAB 1999)

Adonis vernalis L.

Ranunculaceae



Droge: zur Blütezeit gesammelte und getrocknete oberirdische Teile
 ausdauerndes Kraut mit stark zerschlitzten Blättern und großen, goldgelben,
 radiären Blüten

Die Pflanze steht in Mitteleuropa fast überall unter Naturschutz.

Glykosid	Aglykon	R ₁	R ₂	Zucker (R)
Cymarin	k-Strophanthidin	OH	H	Cymarose
Adonitoxin	Adonitoxigenin	H	OH	Rhamnose

Inhaltsstoffe

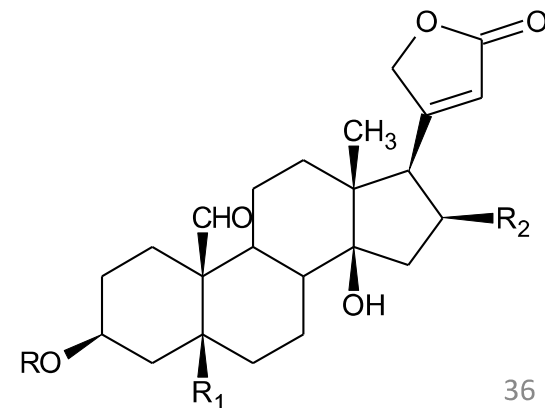
0,2–0,8% Cardenolidglykoside;
 über 25 Verbindungen, 5 verschiedene Aglykone

Hauptglykoside: **Cymarin** und **Adonitoxin**

Aglykone: k-Strophanthidin / Adonitoxigenin;

Stellungsisomere: β -OH Gruppe am C-5 /C-16

Cymarose: 2,6-Didesoxyzucker





Maiglöckchenkraut

Convallariae herba (DAB 1999)

Convallaria majalis L.

Asparagaceae



krautige Pflanzen; kriechende Wurzelstöcke, mit ganzrandigen Blättern besetzte Stängel, traubig angeordnete Blüten

Droge: während der Blütezeit gesammelte oberirdische Teile

Bärlauchblättern (*Allium ursinum*): Verwechslungsgefahr mit dem Maiglöckchen, es kommt immer wieder zu teils tödlichen Vergiftungen.

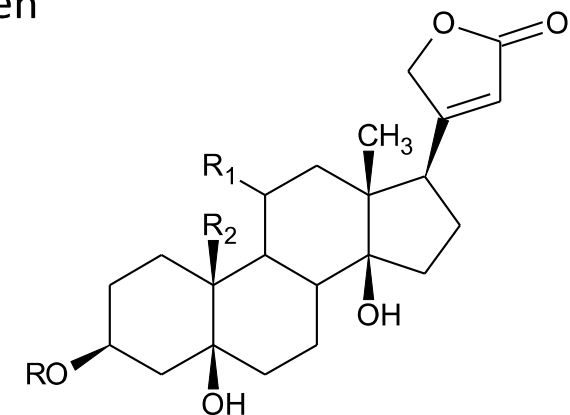
Inhaltsstoffe:

- 0,2–0,5% Cardenolidglykoside mit 8 verschiedenen Aglykonen
- Saponine vom Furostanoltyp

Convallatoxin bis zu 40%; Lukundjosid: seltene 11 α -OH-Gruppe

Gulomethylose/6-Desoxy-D-Gulose: seltener Zucker

Glykoside	Aglykone	R ₁	R ₂	Zucker (R)
Convallosid	Strophanthidin	H	CHO	Glc-Rha
Convallatoxin	Strophanthidin	H	CHO	Rha
Lukundjosid	Bipindogenin	OH	CH ₃	Rha



Unterschiede

Maiglöckchen – Bärlauch



***Convallaria majalis* L.**

2-3 Laubblätter gliedern sich in eine
stielähnliche, einen Scheinstängel
bildende Blattscheide

kein lauchartiger Geruch

***Allium ursinum* L.**

grundständige Laubblätter
(mit einem Stiel)

riecht nach Knoblauch

Unterschiede Maiglöckchen – Bärlauch

Convallaria majalis L.



breitglockige Blüte mit einem
häutigen, lanzett-
förmigen Tragblatt

Allium ursinum L.



radiärsymmetrische,
dreizählige Blüten

beide Pflanzen finden sich
in großen Beständen in
schattigen, feuchten und
humusreichen Laubwäldern



Meerzwiebel
Scillae bulbus (DAB 1999)
Urginea maritima (L.) Bak.
[Syn.: *Drimia maritima* (L.) Stearn
oder *Scilla maritima* L.]
Asparagaceae



Pflanze: ist als Sammelart aufgefasst (mind. 6 Arten); in den Mittelmeerländern beheimatet

Pflanze: ca. 50–100 cm hoch, ihre Zwiebel ragt teilweise aus dem Boden, besteht aus zahlreichen fleischig-schleimigen, weißen Schuppen, die außen von braunen, trockenhäutigen Schuppen umgeben sind

Droge: nach der Blütezeit gesammelte Zwiebel der weißzwiebligen Rasse von *U. maritima*;

besteht lediglich aus den mittleren, fleischigen Zwiebelschuppen

Inhaltsstoffe: 0,1–4% **Bufadienolide**;

Hauptglykoside: **Scillaren A** und **Proscillaridin A**

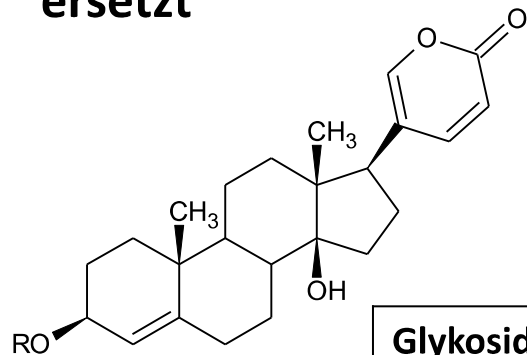
ferner Schleimstoffe, vorwiegend Glucogalactane und andere Polysaccharide

Meerzwiebel-Glykoside

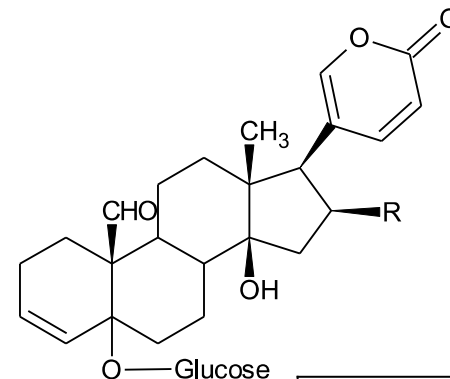
Bufadienolidreihe: C24-Steroide mit einem C-17-Pentadienolidring
über 80 Verbindungen bekannt

vorherrschende Glykoside: **Scillaren A**, **Proscillaridin A** und **Glucoscillaren A** leiten sich vom Aglykon **Scillarenin** ab

- alle drei sind **herzwirksam**, obwohl das für die Wirkung **als obligat betrachtete** Merkmal: **cis-ständiger Substituenten an C-5 und C-10** (Ringe A/B *cis*-verknüpft) **nicht vorliegt**
- bei Begleitsteroiden ist die **3 β -OH-Gruppe** durch eine **3,4-Doppelbindung** ersetzt



Glykoside	R
Scillarenin A	Glc-Rha
Proscillaridin A	Rha
Scillarenin	H (Aglykon)



Glykosid	R
Scilliglaucosid	H
Scillicyanosid	OCOCH ₃

Purpur-Nieswurz

Hellebori rhizoma

Helleborus purpurascens W. et K.
Ranunculaceae



Helleborus-Arten sind von Europa bis Zentralasien verbreitet;

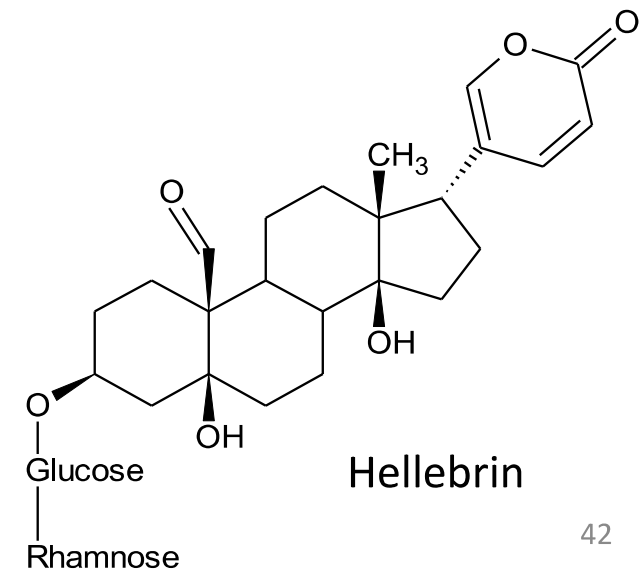
Purpur-Nieswurz ist eine ausdauernde krautige Pflanze; an einem Blütenstand befinden sich ein bis zwei Blüten, sie besitzen laubblattförmige Hochblätter; die Blütenfarben reichen von rot bis grün, die fünf Kelchblätter sind groß und sind meist auch noch während der Fruchtreife vorhanden, die Kronblätter sind klein

alle Teile sind giftig, steht unter Naturschutz

Inhaltsstoffe:

0,4-0,5% **Bufadienolide – Hellebrin**

Saponine, ätherisches Öl



Oleander / *Nerium oleander* L.

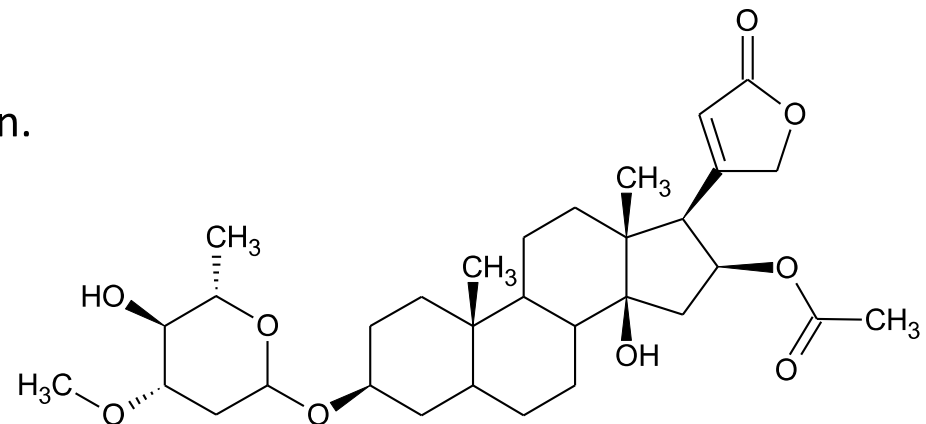
Apocynaceae



Rosenlorbeer

Leander hat ein großes Verbreitungsgebiet in einem Streifen von Marokko und Südspanien über das ganze Mittelmeergebiet.
(Gartenpflanze)

Oleander enthält das giftige Glykosid Oleandrin.
Alle Pflanzenteile sind **giftig**.



Oleandrin

Die orale Aufnahme von Oleander kann gastrointestinale und Herzbeschwerden verursachen.

Substanzen mit einem Steroidgerüst

Uzarawurzel

Uzarae radix

Xysmalobium undulatum R. Br.

[*Pachycarpus schinzianus* (Schltr.) N. E. Br.]

Apocynaceae



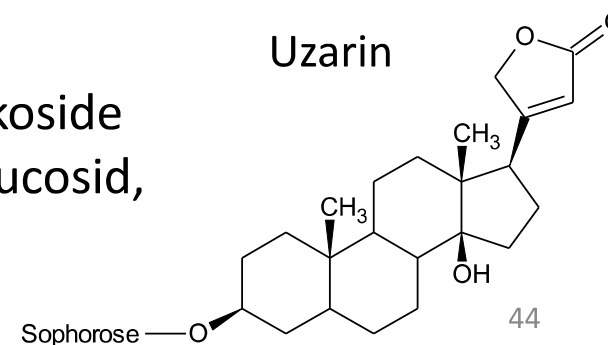
Droge: meist 2-jährige Wurzeln verschiedener in Südafrika heimischer *Xysmalobium*- und *Pachycarpus*- (*Gomphocarpus*-) Arten

Die Wurzeln werden von den Medizinmännern Südafrikas zur Uzara-Medizin verarbeitet und gegen Dysenterie, als Antidiarrhoikum sowie als „uterines Sedativum“ verwendet.

Anwendungsgebiete akute Durchfallerkrankungen

Inhaltsstoffe

- Steroidglykoside vom Uzarigenintyp; mind. 6%; als Glykoside
- C-19 oxidierte Steroidglykoside: Coroglaucigenin-Glucosid, Pachygenol-Glucosid
- Pregnanderivate



Wirkungen und Toxikologie von Uzara

Hemmung der Darmmotilität

spasmolytische Wirkung: Verringerung der Pendel- und Mischbewegungen der Darmmuskulatur.

bei oraler Applikation : verringerte Herzwirkung, keine toxische Wirkung

Grund für eine Verringerung der inotropen Aktivität von Uzara:

- die für Cardenolide ungewöhnlichen, einer verzweigten Struktur entsprechenden Zuckerkomponenten der Sophorose
- das Vorkommen von nachweislich schwächer wirksamen 17 β H-allo-Cardenoliden, z.B. Allo-Uzarin
- hohe Polarität der glykosidischen Inhaltsstoffe – pharmakokinetischer Effekt (schlechte Resorption, Beschränkung auf orale Anwendung)



Condurangorinde (DAC 2003)

Condurango cortex
Marsdenia cundurango Rchb. fil.
 Apocynaceae



Droge:

die Rinde der Zweige und Stämme vom Kondurangostrauch
 auf den Westhängen der Kordilleren (Ecuador, Peru, Kolumbien) heimischen Liane

Inhaltsstoffe:

- 1–3% „Condurangin“: Gemisch verschiedener Steroidesterglykoside, mit einem C21-Steroidgerüst und einer linearen Tri-, Tetra- oder Pentasaccharidkette
- Sterole (β -Sitosterol) und Triterpene (β -Amyrin)
- Flavonolglykoside, C-Glykosylflavone, Cumarine
- Alkaloide (Condurangamin A und B)

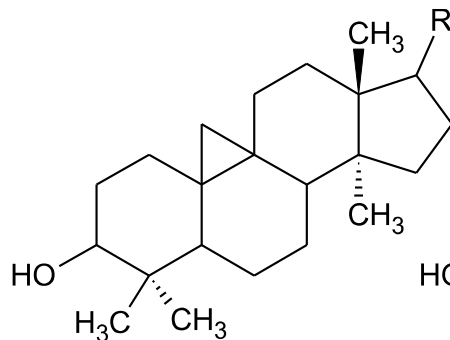
Wirkungen, Anwendungsgebiete:

- zur Anregung der Speichel- und Magensaftsekretion
- als Amarum und magenberuhigendes Mittel bei Appetitlosigkeit und nervöser Dyspepsie
- Die homöopathische Arzneimittellehre kennt die spezifische Verwendung gegen Rhagaden (Hautläsionen) an Lippen und Mundwinkeln.

Phytosterole

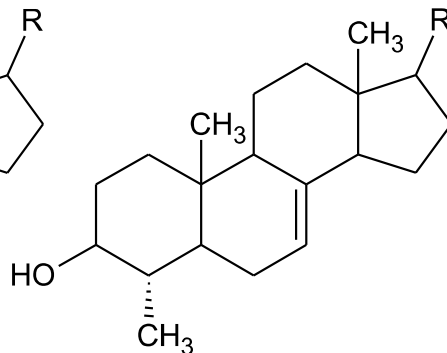
Die in höheren Pflanzen vorkommenden Substanzen mit einem Steroidgerüst, die dem Prototypaller Sterole, dem Cholesterol, nahe stehen.

- C27-Steroid; tetrazyklisches Ringsystem, 2 β -CH₃-Gruppen (C-10 und C-13), Alkylseitenkette an C-17; die meisten pflanzlichen Sterole: C10-Seitenkette
- 3 Klassen der Phytosterole: gemäß den CH₃-Gruppen am C-4
Demethylsterole; 4-Methylsterole, 4,4-Dimethylsterole



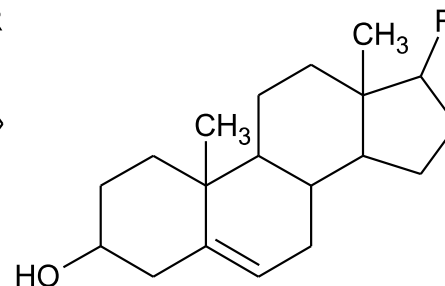
4,4-Dimethylsterole

(Cycloartenoltyp)



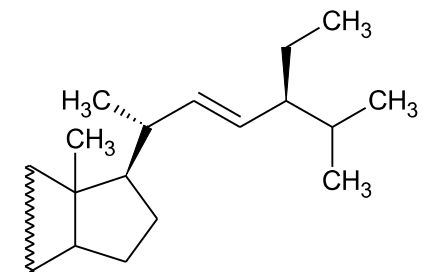
4-Methylsterole

(Granisteroltyp)

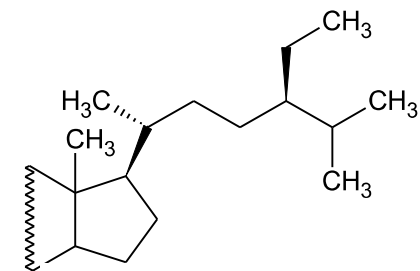


Demethylsterole
(= Phytosterole im
engen Sinn)

(β -Sitosteroltyp)



Stigmasterol
C₁₀ Seitenkette (24S)



β -Sitosterol
C₁₀ Seitenkette (24R)

R = Alkyl- oder Alkenylkette mit 8, 9 oder 10 C-Atomen

Vorkommen und Wirkungsspektrum

in allen Organen und Geweben (in Blättern, Stängeln, Wurzeln, Blüten, Früchten, Samen)

Gewinnung aus dem sog. unverseifbaren Anteil von Pflanzenfetten / Pflanzenölen

- Stanole: die hydrierten Verbindungen der Phytosterolen
- Gemisch von Sitostanol und Campestanol

Wirkungsspektrum

als Bestandteil von Biomembranen, Stabilität der Membranen

cholesterolsenkende, entzündungshemmende, antibakterielle, antifungale Wirkungen

Cholesterolsenkung:

zur Erhöhung der Löslichkeit und Resorption mit Fettsäuren verestert

= Phytosterol-/Stanolester

hemmen kompetitiv die Resorption des Cholesterols im Dünndarm: Cholesterol vor der Resorption in Mizellen inkorporiert; wird durch die besser löslichen Phytosterole/Stanoole, und durch deren Ester, ersetzt → niedrigerer Cholesterolgehalt in den Mizellen, reduzierte Cholesterolresorption

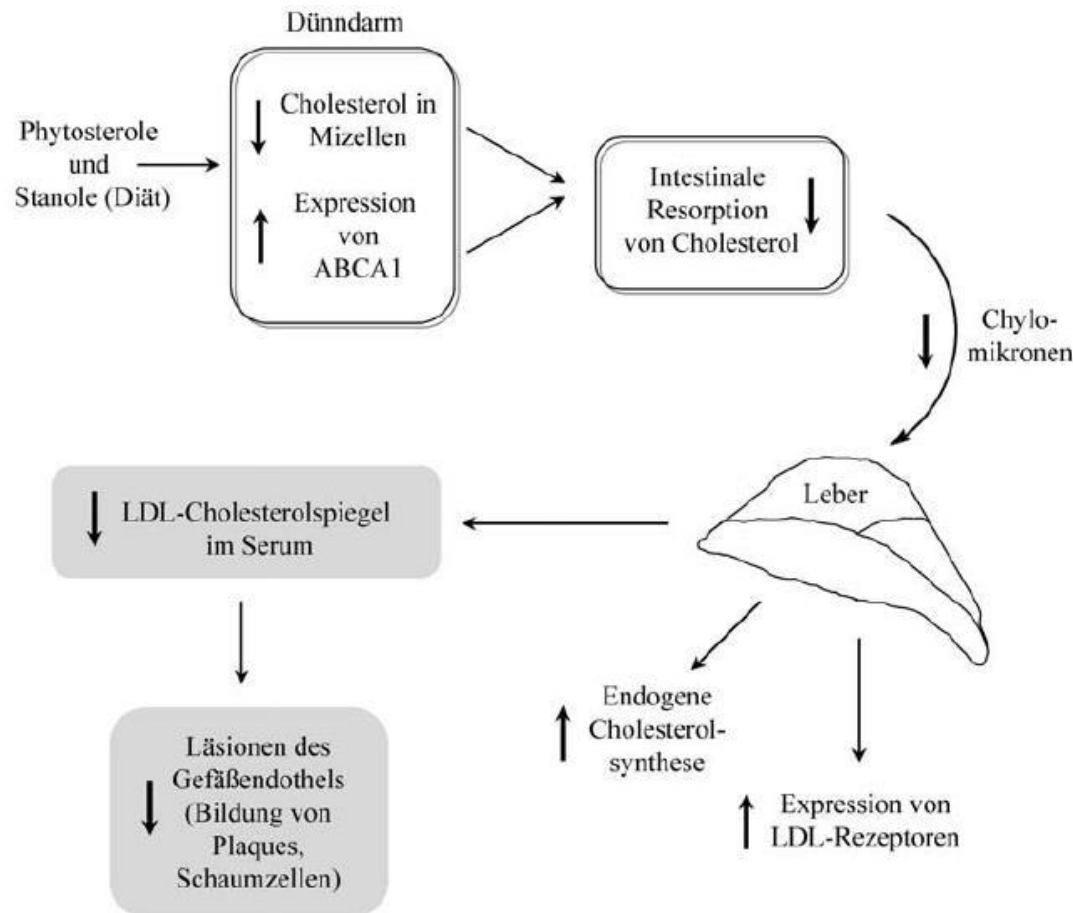
klinische Studien mit Phytosterol-/Stanolestern (PSE): der LDL-Gehalt wird zwischen 10–15% gesenkt, während der HDL-Gehalt unverändert bleibt

tägliche Dosis von 2 g PSE; Phytosterol-/Stanolester als Nahrungsergänzungsmittel (Functional Food)

Potentielle Effekte von Phytosterolen und Stanolen auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel

Phytosterole und Stanole

reduzieren die Inkorporation von Cholesterol in gemischte Mizellen im Dünndarmlumen und erhöhen die Expression des Cholesteroltransporters ABCA1



reduzierte Resorption von Cholesterol, eingeschränkter Cholesterolfuss in die Leber, → Anstieg der endogenen Cholesterolsynthese und der Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber

Pflanzliche Drogen reich an Phytosterolen

Afrikanische Pflaumenbaumrinde

Pruni africanae cortex (Ph.Eur.)

Prunus africana (Hook.f.) Kalkman

Rosaceae

immergrüner Baum, heimisch in Afrika, in Höhen von über 1500 Metern

Droge: Rinde der Stämme oder Zweige; Stücke gekrümmt, hart, dunkelbraun bis rötlich; äußere Oberfläche runzelig, stellenweise mit Flechten behaftet; innere Oberfläche mit länglicher Streifung



Inhaltsstoffe

Phytosterole: **β -Sitosterole**, β -Sitosteron, β -Sitosterol-3-Glucoside, Campesterol

Ursolsäure-Derivate

Anwendung

Behandlung von Beschwerden der ableitenden Harnwege bei **benigner Prostatahyperplasie**

hemmt 5α -Reductase und Aromatase, regeneriert die Epithelzellen der Prostata

Sägepalmenfrüchte

Sabal *serrulatae* fructus (Ph.Eur.)

Serenoa repens (Bartram) Small.

(syn. *Sabal serrulata* Mich).

Arecaceae



im Südosten der USA heimische Palmenart;

mehrstämmig, wächst buschförmig, die Stämme sind an der Oberfläche kriechend; ausdauernde Blattscheide; ellipsoidische bis annähernd kugelige Steinfrucht, zur Reife ist sie dunkelblau bis schwarz; Droge: reife Früchte

Inhaltsstoffe

Phytosterole: **freies β -Sitosterol** dominiert; daneben dessen Fettsäureester und Glycoside
fettes Öl mit freien Fettsäuren, Flavonoide, ein saures Polysaccharid

Wirkungen: antiandrogen (Hexan-Extrakt), antiexsudativ (wässriger Extrakt), antiödematös, antiphlogistisch, antiproliferativ

Besserung der Symptome von BPH

Wirkmechanismus: Hemmung von **5α -Reduktase**, **Aromatase**, Leukotrien- und Thromboxan-Synthese, COX und 5-LOX

Therapie mit einem Sägepalmenextrakt **vermindert** Sekretion vom **prostataspezifischen Antigen (PSA) nicht**, das in der Diagnostik des Prostatakarzinoms der wichtigste Marker ist.

Kürbiskern / Cucurbitae semen

Cucurbita pepo L. convar. *citrullinia* GREB. var *styriaca* GREB.

Cucurbitaceae



einjährige krautige Kletterpflanze; die Früchte sind Beeren (Panzerbeeren), gelb bis orange , rundlich oder länglich; das Fruchtfleisch ist faserig
Die Samen sind stumpf weiß bis bräunlich, mit glatter Oberfläche.

Droge: **weichschalige Spezialzüchtungen;** Samen der Steirischen Arzneikürbis

Inhaltsstoffe:

Phytosterole (frei und glykosidisch), **Δ^7 -Sterole**

Tocopherole, Fett (mit Linolsäure), Carotinoide

Wirkungen: aquaretisch, prostatotrop, antiphlogistisch, antimikrobiell, antioxidativ

wässrige Auszüge des lipidfreien Kürbiskernextraktes: *in vitro* **Hemmung der 5 α -Reduktase**; in Frauen **Hemmung der Aromatase**

Indikation:

Miktionsbeschwerden bei Benigne Prostatahyperplasie / BPH (Stadium I-II nach Alken)

- Stadium I (Reizstadium) Harnstrahlabschwächung, Nykturie, verzögerter Miktionsbeginn
- Stadium II (Restharnstadium): zunehmende Restharnbildung, rezidivierende Harnwegsinfekte, Blasensteinbildung, Dranginkontinenz

Besserung der Beschwerden, keine Reduktion des Prostatavolumens

Brennesselblätter / *Urticae folium* (Ph.Eur.)

Urtica dioica L. und *Urtica urens* L.; Urticaceae

ausdauernde Pflanze, kreuz-gegenständig am Stängel angeordneten Laubblätter, die grünen Pflanzenteile sind mit Brenn-sowie Borstenhaaren besetzt

Inhaltsstoffe

Triterpene und Sterole; Flavonoide, Kaffeesäurederivate, aliphatische Säuren, in den Deckhaaren Acetylcholin, Histamin

Wurzel: **Phytosterole (β -Sitosterol und seine Glykoside, Hydroxysitosterol)**

Monoepoxylignan-Derivate (Neoolivil und seine Glykoside), Polysaccharide und Lectine

Anwendung

Blätter als Diuretikum, bei rheumatischen Beschwerden

Wurzel: zur Behandlung von BPH



Kleinblütige Weidenröschen-Herba/ *Epilobii herba*

Epilobium parviflorum Schreb., Onagraceae

Inhaltsstoffe

- **Phytosterole** (β -Sitosterol, β -Sitosterolglucoside, Campesterin, Brassicasterin),
- Flavonoide, Phenolcarbonsäuren, Gerbstoffe (Ellag- und Gallotannine)

Anwendung: in der Therapie von BPH



Traubensilberkerzenwurzelstock

Cimicifugae rhizoma (Ph.Eur.)

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt. (syn. *Actea racemosa* L.)

Ranunculaceae



krautige, ausdauernde Pflanze mit dicht bewurzelttem Rhizom
ist im östlichen Nordamerika beheimatet

gehörte zum Arzneischatz der nordamerikanischen Indianer

Droge: am Ende der Vegetationszeit gesammelten unterirdischen Teilen

Inhaltsstoffe

- **Triterpenglykoside vom Cycloartan-Typ:** Cimigenin und Glykoside (z.B. Cimifugosid), Acetylactein und 26-Desoxyactein und ihre Glykoside
- Phenolcarbonsäuren, Hydroxyzimtsäureester (pl. Fukinolsäure, Cimicifugasäuren)
- Chinolizidinalkaloide (Cytisin, Methylcytisin)

Wirkungen: „östrogenartige“, osteoprotektive (hemmt die Knochenmarksubstanz auflösenden Zellen = Osteoklasten) und antiproliferative Wirkungen (hemmt *in vitro* die Proliferation von humanen Brustkrebszelllinien)

Anwendung: bei prämenstruellen, dysmenorrhoeischen und klimakterisch bedingten Beschwerden

Mönchspfefferfrüchte

Agni casti frucus (Ph.Eur.)

Vitex agnus-castus L.

Verbenaceae

ein im Mittelmeergebiet verbreiteter Strauch; Blätter sind 5-7-zählig handförmig geteilt; sie verfärben sich postmortal schwarz; fliederfarbige Blüten, endständiger Blütenstand, Früchte sind schwarze, kugelige Steinbeeren



Inhaltsstoffe

- **Iridoidglykoside**: Agnusid, Aucubin, Agnucastosid A-C
- Triterpenderivate: **β-Sitosterol** und β-Amyrin
- lipophile / hydrophile Flavonoide: Casticin, Vitexin, Eupatorin / Orientin, Isovitexin
- Neolignane
- lipophile Diterpene: Rotundifuran, Vitexilacton, Vitetrifolin B und C
- ätherisches Öl: 1,8-Cineol, Limonen, α- und β-Pinen, Bornylacetat, Champhor
- Fettsäuren

Wirkungen

hemmt die Prolaktinfreisetzung in den lactotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens

Anwendung

zur Behandlung **prämenstrueller Beschwerden** und Regeltempoanomalien (Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, azyklische Blutungen)

Phytoecdysone

Phytoecdysone

stark hydroxylierte Steroide mit variabler Seitenkettenlänge
entsprechend einer Verwandtschaft zum Cholesterin (C27-Steroid, C8-Seitenkette),
Ergosterin (C28-Steroid, C9-Seitenkette) oder Sitosterin (C29-Steroid, C10-Seitenkette)

charakteristisches Merkmal: **14 α -Hydroxy-7-en-6-on-System**

Wirkungen

Ecdyson (α -Ecdyson): C27-Steroidhormon, das **bei Insekten** die Häutung der Raupe zur Puppe und der Puppe zum Schmetterling bewirkt

Funktion in Pflanzen: nicht vollständig geklärt, wahrscheinlich setzen die Widerstandskraft des Schädling herab und ermöglichen das Überleben der Pflanzenspezies

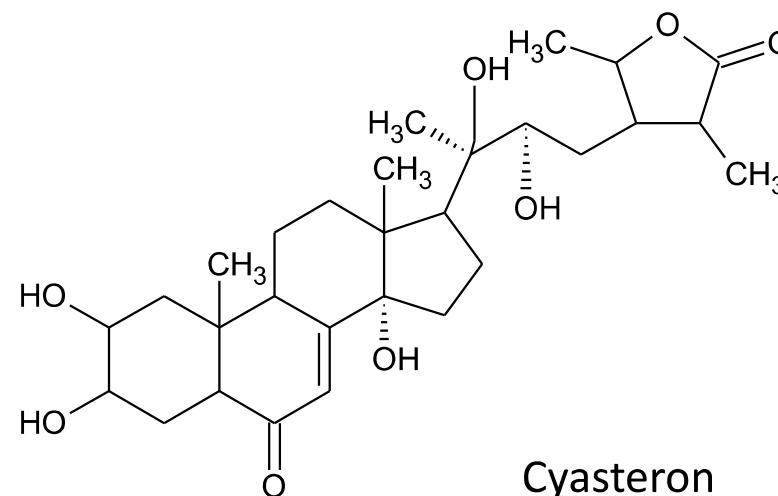
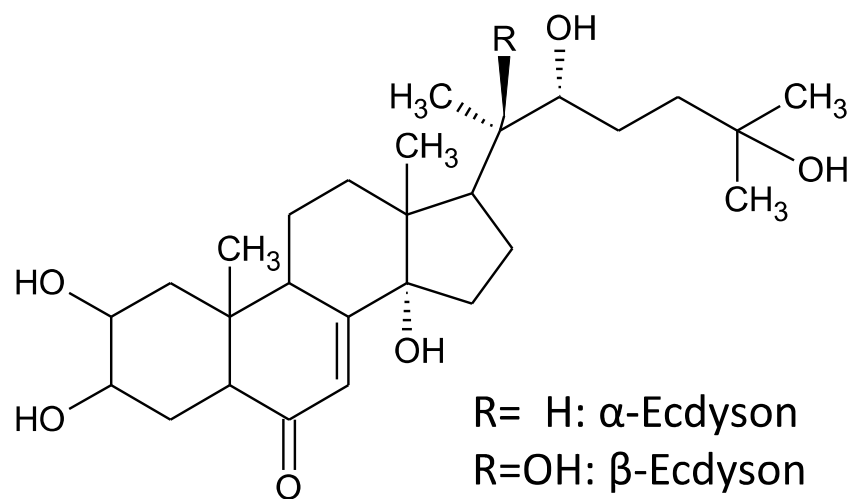
in Säugetieren:

Steigerung der Proteinsynthese (Mechanismus ungeklärt); keine toxischen Wirkungen

adaptogen, wundheilungsfördernd, antidiabetisch, Multidrug-Resistenz vermindern

Struktur der Phytoecdysone

- Ringe A/B *cis*-verknüpft
- 2 β -ständige sekundäre alkoholische Gruppen an C-2 und C-3
- α -OH am C-14 $\rightarrow$ Ringe C/D *trans*-verknüpft
- 7-en-6-on-System
- variable Seitenkettenlänge



Saflor-Bergscharte (Maralwurzel)

***Leuzea carthamoides* DC.**

[syn.: *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin]

Asteraceae



stammt aus dem südlichen Sibirien,
subalpine Pflanze: lebt in Höhen von 1,400–1,800 m

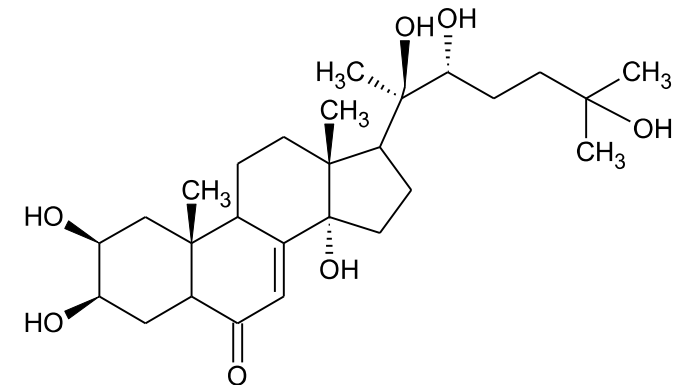
Inhaltsstoffe:

- Ecdysteroide: ungefähr 50 Verbindungen; **20-Hydroxyecdysen** (20E)
- Flavonoide, Polyacetylene, Triterpenglykoside, Polysaccharide

Anwendung

adaptogene **Wirkung:** verbessert die
Adaptationsfähigkeit des Organismus;

- bei hoher physischer und psychischer Belastung;
während der Erholung;
 - in der Geriatrie (Altersmedizin)
- steigert die Proteinbiosynthese (anabolische
Wirkung) und fördert die physische Leistungskraft



20-Hydroxyecdysen