

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Standards für die Qualitätsprüfung von Arzneidro-
gen, Zubereitungen und pflanzlichen Arzneimitteln: adäquat
oder Verbesserungen erforderlich?“

verfasst von / submitted by

Katrin Seidl

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2021/ Vienna, 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Univ.Do- z. Dr. Reinhard Länger

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Diplomarbeit und während des gesamten Studiums unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Doz. Dr. Reinhard Länger, der es mir ermöglicht hat, diese Arbeit durchzuführen. Er hat mich über die Monate hinweg sehr gut betreut und war immer voller Hilfsbereitschaft. Ich bedanke mich auch für die gute Zusammenarbeit und den vielen Tipps, Ratschlägen und Anregungen. Seine freundliche Art und Geduld haben diese Zeit für mich sehr erleichtert.

Mein größter Dank gilt natürlich meinem Mann, Martin und meinen Kindern Helene Marie und Theodor Martin. Durch Martin war es mir möglich dieses Studium zu beginnen und abzuschließen. Er hat mich stets motiviert und unterstützt. Auch meine Kinder mussten die ein oder andere Stunde ohne mich auskommen, damit ich im Studium vorankomme. Vielen lieben Dank dafür!

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen lieben Eltern, meinen Geschwistern, meiner Schwiegermutter und allen Verwandten und Bekannten bedanken, die mich immer unterstützt haben und auch die Betreuung meiner Kinder übernommen haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Einleitung und Problemstellung	6
Material und Methoden	8
Literatursuche und Auswahlkriterien	8
Untersuchungen und Ergebnisse	9
Efeublätter - Hederae folium	9
Diskussion	19
Schlussfolgerung	19
Pelargoniumwurzel- Pelargonii radix	21
Diskussion	35
Schlussfolgerung	37
Purpur-Sonnenhut-Kraut- Echinaceae purpureae herba	38
Diskussion	52
Schlussfolgerung	53
Spitzwegerichblätter - Plantaginis lanceolatae folium	55
Diskussion	64
Schlussfolgerung	64
Holunderblüten - Sambuci flos	65
Diskussion	73
Schlussfolgerung	73
Andornkraut - Marrubii herba	74
Diskussion	84
Schlussfolgerung	84
Mädesüßkraut - Filipendulae ulmariae herba	86
Diskussion	92
Schlussfolgerung	92
Weidenrinde - Salicis cortex	94

Diskussion	101
Schlussfolgerung	101
Diskussion der Ergebnisse	103
Zusammenfassung	106
Abstract	107
Literaturverzeichnis	108

Einleitung und Problemstellung

Die Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln gewinnt immer mehr an Bedeutung. Arzneidrogen müssen für die Anwendung als Arzneimittel (z.B. in Form von Arzneitees) aber auch als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Auszügen (z.B. Trockenextrakte, Tinkturen) gesetzlichen Anforderungen entsprechen. Dabei müssen die Qualitätsanforderungen, die im europäischen Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) geregelt sind, eingehalten werden.

Das Europäische Arzneibuch ist eine rechtlich verbindliche Sammlung von Qualitätsnormen und dient zur Kontrolle von Wirkstoffen, Hilfsstoffen und Fertigarzneimitteln. Das Europäische Arzneibuch wird vom ‚European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare‘ (EDQM), einer Organisation des Europarates, ausgearbeitet. Es gilt in jenen 39 Staaten, die dem Übereinkommen über die Ausarbeitung des Ph. Eur beigetreten sind. Die Herstellung und die Qualitätskontrolle der Arzneimittel sollte so auf dem europäischen Markt harmonisiert werden, um die Gesundheit der Bevölkerung zu schützen und den freien Warenverkehr für Arzneimittel zu erleichtern. (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Das Europäische Arzneibuch enthält zahlreiche Monographien, welche die grundlegenden Qualitätskriterien für pflanzliche Arzneidrogen definieren. Gemäß ‚Guide for the elaboration of monographs on herbal drugs and herbal drug preparations‘ (EDQM 2007) sollte jede Monographie zu pflanzlichen Arzneidrogen oder Extrakten einen Assay beinhalten. Anders als bei chemisch-synthetischen Reinsubstanzen, bei denen der Zielwert des Assays im besten Fall bei 100% liegt, werden für pflanzliche Arzneidrogen und Extrakte einzelne Inhaltsstoffe oder eine Inhaltsstoffgruppe für den Assay ausgewählt. Im Fall von Pflanzeninhaltsstoffen, die für die Wirksamkeit verantwortlich sind, ist die Auswahl der Substanzen oder Substanzgruppe nachvollziehbar (z.B. Hydroxyanthracenderivate in Sennesblättern; die laxierende Wirkung ist nur vom Gehalt dieser Inhaltsstoffe abhängig). Für die überwiegende Mehrheit der im Arzneibuch enthaltenen Arzneidrogen sind aber solche Substanzen nicht bekannt. Aus der Fülle an Inhaltsstoffen wird ein sogenannter analytischer Marker für den Assay definiert. Da es sich bei dem definierten Inhaltsstoff nur um einen von vielen handelt, kann der Zielwert nicht bei 100% liegen. Stattdessen wird ein Minimalgehalt definiert. Für den Nutzer einer Ph. Eur. Monographie ist es nicht ersichtlich, welche wissenschaftliche Grundlage für die Auswahl des analytischen Markers und für den gewählten Mindestgehalt herangezogen wurde. Da bei neueren Ph. Eur. Monographien ein Trend zu beobachten ist, dass eher sehr spezifische Inhaltsstoffe mit oft äußerst geringem Gehalt (z.B. *Astragali mongholic* radix: Mindestgehalt von 0,04% Astragalosid IV) herangezogen werden, stellte sich die Frage, ob

die Wahl des analytischen Markers und der Mindestgehalt auf der Basis publizierter wissenschaftlicher Literatur tatsächlich als qualitätsrelevant zu bewerten sind.

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, Arzneibuchmonographien von Arzneidroge, die bei grippalen Infekten / Husten Verwendung finden, bezüglich Relevanz der analytischen Marker für den Assay kritisch zu bewerten.

Material und Methoden

Literatursuche und Auswahlkriterien

Das Ziel meiner Diplomarbeit war es herauszufinden, ob die in den Ph. Eur. Monographien genannten Substanzen und der angegebene Mindestgehalt tatsächlich qualitätsrelevant sind. Deshalb wurde eine Literaturrecherche in Scopus und Google scholar im Zeitraum zwischen März 2020 und Jänner 2021 durchgeführt.

Als Suchbegriff wurde zuerst der lateinische Pflanzennamen inklusive aller Synonyme eingesetzt. Die Treffer wurden hinsichtlich verschiedener Aspekte ausgewertet. Die Einschlusskriterien erstreckten sich sehr weit und enthalten Studien zur klinischen Wirksamkeit, mögliche relevante präklinische Daten (sowohl *in vivo* als auch *in vitro*), Qualität, Ernte, Trocknung, Lagerung, Reviews und Sicherheit zur Anwendung.

Als Ausschlusskriterien galten Publikationen, die nicht in Englischer oder Deutscher Sprache vorlagen oder auch Publikationen, die mit anderen Teilen der Arzneidroge durchgeführt wurden, die nicht der Definition des europäischen Arzneibuches entsprechen. Als Beispiel wird laut Ph. Eur. bei *Sambucus nigra* die Blüte verwendet, es gibt aber viele Publikationen, die jedoch mit den Früchten von *Sambucus nigra* durchgeführt wurden.

Nach Durchsicht der Abstracts wurden die relevanten Artikel im Volltext heruntergeladen und gespeichert. Bei nicht verfügbarem Volltext wurde versucht, die Publikation in Google scholar zu finden.

Danach wurde die Suche weiter eingeschränkt indem zusätzlich zu den Arzneidrogen die Namen der Inhaltsstoffe eingefügt wurden. Auch hier wurde nach Durchsicht der Abstracts alle relevanten Studien gespeichert und in die Diplomarbeit eingefügt. Im nächsten Schritt wurde nach Publikationen zu klinischen Studien, Ernte, Trocknung und Lagerung gesucht. Bei relevanten Studien wurde zusätzlich nach ergänzenden Publikationen aus dem Literaturverzeichnis gesucht.

Untersuchungen und Ergebnisse

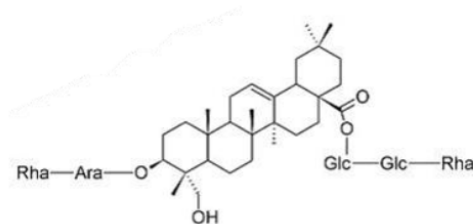
Efeublätter - *Hederae folium*

Definition

Die in Frühjahr und Sommer geernteten, getrockneten, ganzen oder geschnittenen Blätter von *Hedera helix* L. (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Gehalt: mindestens 3,0 Prozent Hederacosid C ($C_{59}H_{96}O_{26}$; M_r 1221), bezogen auf die getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Abbildung 1: Strukturformel Hederacosid C (Böttger et al, 2012)



Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Flüssigchromatographie (LC), wobei als Lösungsmittel Wasser R und Methanol R (20:80 V/V) herangezogen wird (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikation

Efeublattpräparate werden als Expektorans bei produktivem Husten eingesetzt. (European Medicines Agency, 2017)

Erste Indikationen von Efeublätter findet man in der Literatur bereits bei Dioskurides und Hippokrates. In Büchern aus dem 16. Jahrhundert ist die Anwendung von Efeublättern unter anderem bei Gelbsucht, Lithiasis- Ruhr, Rachitis, Gallen- und Leberfunktionsstörungen beschrieben. (Madaus, 1938)

Auch über die gute Anwendung der Blätter und Beeren in der Therapie bei chronischer Katarrh, Bronchitis und Keuchhusten wurde berichtet. Der Autor beschreibt auch die Giftigkeit der Pflanze, dass in großen Mengen der Tod durch Atemlähmung eintreten kann. In kleinen Dosen und oral eingenommen ist das Blatt ein sehr guter Vasodilatator. In großen Dosen ist es jedoch ein Vasokonstriktor, der den Herzschlag verlangsamt und gleichzeitig seinen Tonus erhöht. Äußerlich werden die Blätter bei Rheuma, Neuritis, Neuralgie und Cellulagen angewendet. Zerstoßene Blätter verwendet man äußerlich als Parasit und Insektizid, z.B. gegen Krätze und Läuse, inklusive Favus. (Steinmetz, 1961)

Auch Chichiricco et al (1980) stellten fest, dass die gekochten Blätter bei der Bekämpfung von Krätze und Wurm wesentlich sind und dass das Kataplasma der Blätter Furunkel heilt.

Zerkleinerte Efeublätter, die zwei Wochen lang in Rotwein eingelegt wurden, wurden bei der Behandlung von Depressionen verwendet und sollen stimulierende, narkotische und halluzinogene Eigenschaften haben, die von der getrunkenen Menge abhängen. (Brussel, 2004)

In der Region der Provinz Kirklareli in der Türkei wurde die Abkochung der Blätter von *Hedera helix* bei Diabetes und als Blutreinigungsmittel verwendet. (Kültür, 2007)

Die Ärzte des Mittelalters waren hinsichtlich der Wirksamkeit uneins. Zu den am weitest verbreiteten Indikationen zählten Kopf- und Zahnschmerzen, chronischer Katarrh, Durchfall, Geschwüre, Entzündungen und Verbrennungen. Efeu diente auch als Verhütungsmittel. (Mayer, 2010)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Efeu (*Hedera helix* L.) gehört zur Familie der Araliaceae und ist ubiquitär in ganz Europa verbreitet. Die Ausbreitung erstreckt sich auch über viele andere Länder in anderen Kontinenten. Der Efeu ist eine Pflanze mit Haftwurzeln, mit denen er an Bäumen oder Mauerwerk emporwachsen kann. Die Haftwurzeln dienen ausschließlich zur Fixierung an den Untergrund und nicht zur Nährstoffaufnahme. Die Nährstoffaufnahme erfolgt über die Bodenbewurzelung. Weitere Merkmale des Efeus sind die wintergrünen, lederartigen Laubblätter, die Blüte im Spätherbst mit der Fruchtreife im Frühjahr und die fehlende Samenruhe. Beim Efeu unterscheidet man zwischen einer juvenilen Phase, die circa sechs Jahre dauert und der adulten Phase. In der adulten Phase bildet der Efeu weniger Haftwurzeln aus und wächst unter Ausbildung von Blüten ähnlich einem Strauch weiter. (Landgrebe et al, 1999; Landgrebe, 2002)

Es sind drei Merkmale zur Unterscheidung zwischen juveniler und adulter Phase vorhanden, dazu zählen:

- Die Blätter zeigen eine Form der Heterophyllie.
In der juvenilen Phase sind die Blätter drei- bis fünflappig, matt und weiß geadert.
In der adulten Phase sind die Blätter ei- rautenförmig bis lanzettlich, oberseitig glänzend und besitzen eine fächerstrahlige Nervatur.
- Nur in der adulten Phase bilden sich fünfzählige Blüten, die zu einer halbkugeligen Dolde vereinigt sind und aus denen kugelige rot bis blau- schwarze Beeren als Früchte entstehen
- In der juvenilen Phase sind die Haftwurzeln typisch, die für das Klettern wichtig sind. In der adulten Phase findet ein hängender Wuchs statt. Hier sind keine Haftwurzeln mehr vorhanden. (Landgrebe et al, 1999; Landgrebe, 2002)

Inhaltsstoffe

Zu den Inhaltsstoffen zählen (Trute et al, 1996; Landgrebe et al, 1999; Landgrebe, 2002; Wichtl et al, 2004; Hänsel et al, 2004):

- Saponine: Die Triterpensaponine lassen sich in mono- und bisdesmosidische Verbindungen unterteilen, mit dem Aglykon vom Oleanantyp als Grundgerüst.
Zum größten Teil der Saponine zählen die bisdesmosidischen Triterpenglykoside. Dazu zählt Hederacosid C als Hauptkomponente. Hederacosid C wird durch enzymatische Hydrolyse des Esters am C₂₈ in das monodesmosidische α- Hederin umgewandelt.
- Phenolische Inhaltsstoffe: Flavonoidglykoside mit Quercetin-3-O-rutinosid (Rutin) und Kämpferol-3-O-rutinosid; Phenolcarbonsäuren mit Protocatechusäure, Kaffeesäure und Kaffeoylchinasäure- Ester und R-(+)- Rosmarinsäure; Cumaringlycosid Scopolin
- Weitere Inhaltsstoffe: Falcarinol und Didehydrofalcarinol; Sterole; ätherische Öle; Hamamelitol; Vitamin E; Provitamin A

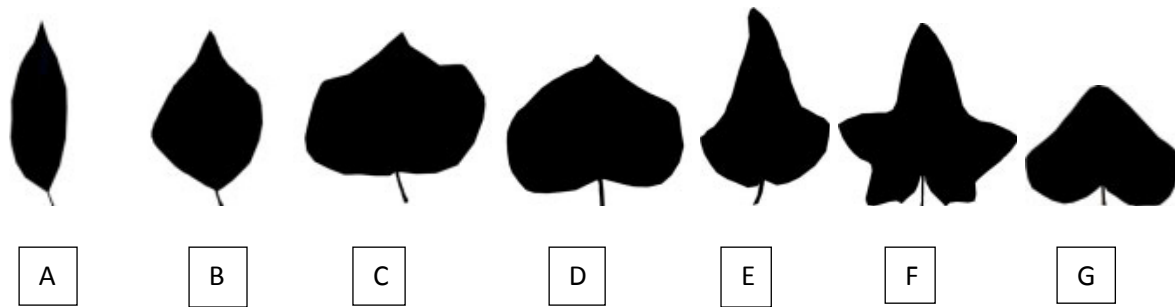
Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Saponine

Qualitätsrelevante Publikationen:

Efeublätter können abhängig von der Blattform, Vegetationsperiode, Herkunft und Alter unterschiedlichen Gehalt von Saponinen wie Hederacosid C und α- Hederin haben. Deshalb

wurde eine neue Analysenmethode und HPLC zur schnelleren und effiziente Quantifizierung optimiert. Die Blätter wurden in sieben Hauptgruppen eingeteilt, die noch weiter in Subgruppen, je nach Blattform unterteilt wurden. Zum Vergleich wurde eine kommerzielle pflanzliche Arzneimittelprobe untersucht. (Demirci et al, 2004)



Die Menge an α - Hederin war in jünger blühenden Zweigblättern bemerkenswert höher als bei älteren. Alle getesteten Proben, außer zwei Subgruppen aus der Gruppe E, enthielten Hederacosid C in höherer Menge als α - Hederin. Bis auf zwei Subgruppen wiesen alle Gruppen einen Mindestgehalt von 3 % Hederacosid C auf. (Demirci et al, 2004)

Sun et al (2016) untersuchten – leider ist hier nur der Abstract in englischer Sprache vorhanden- in einem einjährigen Wachstumszyklus die Saponine (Hederacosid C, Hederacosid D, α - Hederin) aus verschiedenen Teilen von *Hedera helix*. Dabei kamen sie zum Ergebnis, dass das Blatt und der Stiel die Teile sind, die von höherer medizinischer Qualität sind. Die beste Sammelzeit für Blätter ist die Wachstumsphase im März und der des Stammes von März bis November, also vor Beginn der Ruhephase.

21 *Hedera* Pflanzen die vorwiegend in China angebaut wurden, wurden mit Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) auf den Gehalt von Hederacosid C und α - Hederin in den Blättern untersucht. Von diesen 21 *Hedera* Pflanzen stammten 15 Muster von *Hedera helix*, aber von verschiedenen Kulturvarietäten und die anderen Muster waren von anderen *Hedera*- Arten oder von unbestimmten *Hedera*- Arten. Zusätzlich zur oben genannten Methode wurden auch sequenzbezogene molekulare Marker mit amplifiziertem Polymorphismus (sequence related amplified Polymorphism- SRAP) verwendet, um eine Analyse der molekularen Phylogenie zu erleichtern und auch die Beziehung zwischen Wirkstoffen und den unterschiedlichen genetischen Hintergründen zu identifizieren. Das Ergebnis der HPLC zeigte, dass der Gehalt an Hederacosid C und α - Hederin sich zwischen den 21 *Hedera* Pflanzenblättern unterschied und der Gehalt an Hederacosid C höher war als der von α - Hederin. Ein Dendrogramm der 21 *Hedera*- Arten wurde mit der Methode der ungewichteten Paargruppen mit arithmetischen Mitteln nach genetischen Ähnlichkeiten basierend auf SRAP erstellt.

Die HPLC- Nachweisergebnisse weisen darauf hin, dass die chinesischen Wildarten weniger als 30 mg/g Hederacosid C enthielten und nicht den europäischen Arzneibuchstandard entsprachen. Eine weitere Gruppe, die die meisten Proben unter den drei Gruppen aufwies, enthielt unterschiedliche Mengen an Hederacosid C und α - Hederin, die aber den Anforderungen des europäischen Arzneimittels entsprachen und einen Mindestgehalt von 30 mg/g aufwiesen. (Sun et al, 2015)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Anticancerogene Wirkung

- α - Hederin reduzierte die Lebensfähigkeit, Migration und Invasion in IL-6- behandelten SW620- Zellen der menschlichen Darmkrebszelllinie. α - Hederin unterdrückte auch den IL-6 induzierten epithelial-mesenchymalen Übergang (EMT) von SW620- Zellen, was mit einer Unterbrechung der JAK2/ STAT 3- Signalübertragung verbunden war. (Sun et al, 2018)
- Hederagenin, welches aus Hedera helix Extrakt isoliert wurde, zeigte in *in vitro* Tests in einer Kultur von Hep-2-Zellen des menschlichen Gebärmutterhalskarzinoms eine antitumorale Aktivität. (Tatia et al, 2019a)

Antiproliferative Aktivität

- α - Hederin zeigte in *in vitro* Tests eine starke antiproliferative Aktivität. Hederagenin zeigte eine mäßige und Hederacosid C keine antiproliferative Aktivität. (Tatia et al, 2019b)

Autophagische Wirkung

- Hederagenin und α - Hederin induzierten Autophagie und förderten den Abbau von Proteinen neurodegenerativer mutierter Krankheiten (Parkinson- Krankheit und Huntington- Krankheit) *in vitro*. (Wu et al, 2017)

Einfluss auf β_2 - adrenergen Rezeptoren

- α - Hederin, jedoch nicht Hederacosid C und Hederagenin, beeinflussten das Bindungsverhalten, die Dynamik und die Regulation von β_2 - adrenergen Rezeptor- GFP- Fusionsproteinen in stabil transfizierten HEK293- Zellen (menschliche Nierenzellen). (Sieben et al, 2009)

Antiphlogistische Wirkung

- Hederacosid C zeigte eine geringe entzündungshemmende Wirkung in Carrageenan-induzierten Rattenpfotenödemen. α - Hederin erwies sich als unwirksam. (Gepdiremen et al, 2005)
- Hederacosid C zeigte *in vivo* als auch *in vitro* eine entzündungshemmende Wirkung gegen induzierte akute Lungenentzündungen durch *Staphylococcus aureus*. (Akhtar et al, 2019)

Antioxidative Wirkung

- α - Hederin und Hederasaponin C zeigten im Vergleich zu verschiedenen Referenzoxidenten wirksame Antioxidationsaktivitäten in verschiedenen Antioxidantientests. (Gülçin et al, 2004)

Krampf lösende Wirkung

- α - Hederin zeigte *in vitro* auf isoliertem Meerschweinchen- Ileum eine höhere krampflösende Aktivität als Hederacosid C. Hederagenin zeigte etwa die gleiche krampflösende Aktivität wie α - Hederin. (Trute et al, 1996)

Anti- Hyaluronidase und Anti- Elastase Aktivität

- Hederacosid C als auch α - Hederin sind sehr schwache Inhibitoren der Hyaluronidase Aktivität. Weder Hederacosid C noch α - Hederin haben eine hemmende Wirkung auf die Elastase Aktivität. (Facino et al, 1995)

Zytotoxizität

- α - Hederin war in einem serumfreien Medium zytotoxisch und hemmte die Proliferation in *in vitro* kulivierten Maus B-16 Melanomzellen und Nicht-Krebs-Maus-3T3- Fibroblasten bei relativ geringer Konzentration. Die Zytotoxizität nahm in Gegenwart von Serum ab. α - Hederin induzierte auch eine Vakuolisierung des Zytoplasmas und Membranveränderungen, die zu einem Zelltod führten. (Danloy et al, 1994)

Antileishmanielle Aktivität

- Die Monodesmoside α -, β -, δ - Hederin und Hederagenin waren *in vitro* an Promastigotenform von *Leishmania infantum* und *Leishmania tropica* wirksam. Hederagenin

zeigte eine signifikante Aktivität gegen die Amastigotenform. Die Bidesmoside Hederasaponin B, C und D zeigten keine Wirkung. (Majester- Savornin et al, 1991)

- α - Hederin, β - Hederin und Hederacolchisid A₁ zeigten eine starke antileishmanielle Aktivität gegenüber *Leishmania infantum*. (Delmas et al, 2000)

Menge an α - Hederin, Hederacosid C, Hederagenin und Oleanolsäure in Blut- und Harnproben

- Eine Stunde nach der p.o. Verabreichung von 1 g/kg eines Efeu Trockenextrakts (DER 5-7,5:1; Extraktionslösungsmittel Ethanol 30%) wurde bei Ratten α - Hederin in Blutproben in einer Konzentration von mehr als 10 μ g/ml gemessen. Drei Stunden nach der Anwendung konnten noch immer 3-7% der Menge an α - Hederin nachgewiesen werden. Nach wiederholten p.o. Anwendung über 3 Tage ca. 2%.
Im Blut konnte kein Hederacosid C gefunden werden. Der Autor schloss daraus, dass Hederacosid C im Magen zu α - Hederin metabolisiert wurde. (Schmidt, 2003)
- Hederagenin und Oleanolsäure konnten in humanen Plasma mit einer Konzentration im nanomolaren Bereich festgestellt werden. Auch α - Hederin konnte aus humanen Serum nachgewiesen werden.
Hederagenin und Oleanolsäure konnte in menschlichem Harn gefunden werden. α - Hederin konnte im Harn nicht gefunden werden, deshalb schloss der Autor daraus, dass α - Hederin in Hederagenin und ihre Zucker gespalten werden. (Landgrebe, 2002)

Behandlung von Asthma

- Die Wirkung von α - Hederin auf die Pathologie des Lungengewebes und die Spiegel der Entzündungsmediatoren wurden in einem Ratten- Ovalbumin- sensibilisiertem Asthmodell untersucht. α - Hederin beeinflusste den IL-2 und IL-17 Sekretionsweg und verändert die miRNA-133a- Expression was eine vorteilhafte/vorbeugende Wirkung bei Ovalbumin sensibilisierten Ratten zeigte. (Ebrahimi et al, 2016)

Wirkung auf die Darmmotilität

- α - Hederin veränderte die spontane motorische Aktivität der glatten Muskulatur des Rattenmagens bei einer Konzentration von 25 bis 320 μ M signifikant. Hederacosid C veränderte bei einer Konzentration von bis zu 100 μ M die Motilität von Ratten isolierten Magenkorpus und Magenfundus nicht. Hederacosid C induzierte eine Kontraktion glatter Muskeln erst bei höherer Konzentration (350 μ M). α - Hederin trug bei der An-

wendung des Extrakts aus Hedera helix Blättern zur kontraktile Reaktion von isolierten Magenkorpus- und Fundusstreifen bei, jedoch nicht Hederacosid C. (Mendel et al, 2011)

Publikationen zu klinischen Effekten:

Therapie der Bronchitis

- Bei 9657 Patienten zeigte ein Sirup mit dem Extrakt aus getrockneten Efeublättern und einem Mindestgehalt von 30 mg/g Hederacosid C die Wirksamkeit bei der Therapie der Bronchitis. Die Toleranz wurde als sehr gut befunden und die Nebenwirkungen sind gering. (Fazio et al, 2009)
- Eine Vergleichssubstanz, deren Gehalt an Hederacosid C leider nicht bekannt ist, wurde mit einem Testprodukt aus einem Extrakt aus Efeublättern und einem Mindestgehalt von 6,75% Hederacosid C bei der Behandlung der akuten Bronchitis 590 Patienten getestet. Beide Behandlungen verbesserten die Symptome im vergleichbaren Umfang.

Weiters konnte festgestellt werden, dass das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Extrakten als günstig und vergleichbar ist und eine sehr gute Verträglichkeit aufwies, speziell bei Kindern unter 10 Jahren. (Cwientzek et al, 2011)

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Flavonoide

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Krampf lösende Wirkung

- Flavonoide zeigten *in vitro* an isolierten Meerschweinchen-Ileum eine krampf lösende Aktivität, wobei die Aglykone am aktivsten waren, gefolgt von den Rutinosiden. Monocaffeoylchininsäuren, Rosmarinsäure und freie Phenolsäuren zeigten geringe krampf lösende Aktivität. (Trute et al, 1996)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Falcarinol und Didehydrofalcarinol

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Allergische Reaktion

- Falcarinol und Didehydrofalcarinol zeigten eine allergische Kontaktdermatitis. Dabei soll das Hauptallergen Falcarinol sein, das eine starke allergische Reaktion bei einer Konzentration von 0,3-1% auslöste. (Hausen et al, 1987)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Kaffeesäure und Kaffeoylchinasäure- Ester/ Scopolin

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten

KEINE

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakt ohne nähere chemische Spezifizierung

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antihypertensiver Effekt

- Der Rohextrakt von Hedera helix senkte den Blutdruck bei kochsalzinduzierten hypertensiven Ratten *in vivo* stärker als bei normotensiven. Die n-Hexan-, Chloroform-, Ethylacetat- und wässrigen Fraktionen waren bei hypertensiven Ratten wirksamer. Die wässrige Fraktion war die stärkste und n-Hexan am wenigsten stark. Der Extrakt von Hedera helix war ein starker Vasodilatator, was zur blutdrucksenkenden Wirkung beitrug. (Salma et al, 2018)

Antiphlogistische und antibakterielle Wirkung

- Ein Extrakt aus Hedera helix Blättern, das mit 70% Ethanol hergestellt wurde und den höchsten Hederacosid C- Gehalt enthielt, hatte die stärkste entzündungshemmende und antibakterielle Aktivität im Gegensatz zu einem Extrakt, das aus 30% Ethanol oder aus Wasser hergestellt wurde. Weiters wurde durch Gabe des Hedera helix Extrakts aus 70% Ethanol eine Verringerung der Dystrophie, eine Korrektur hämodynamischer Störungen und eine Abnahme der Reaktivität von Bronchus- assoziiertem Lymphgewebe nachgewiesen. (Lutsenko et al, 2017)

Publikationen zu klinischen Effekten:

Therapie bei Husten und entzündlichen Bronchialerkrankungen

- Die Wirksamkeit von Efeublätter- Trockenextrakts zur Behandlung von Husten und entzündlichen Bronchialerkrankung konnte bewiesen werden. Leider fand man in den durchgeführten Studien keine Angaben und Mengen zu den Inhaltsstoffen. Auch die Verträglichkeit erwies sich als gut. (Santoro, 2005; Schmidt et al, 2012; Schaefer et al, 2016; Schönknecht et al, 2017)

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diskussion

Es gibt keine Publikationen, die Inhaltsstoffe beschreiben, die als quantitative Marker für die korrekte Ernte und Verarbeitung genutzt werden können. Auch in Bezug auf Trocknung, Lagerung und was nach der Ernte passiert, findet man keine Literatur.

Zum Gehalt an Hederacosid C und α -Hederin fand man Publikationen die beschreiben, dass der Gehalt abhängig von der Blattform, Vegetationsperiode, Herkunft und Alter war. Der Mindestgehalt von Hederacosid C war in fast allen Blattgruppen mindestens 3% und entsprach somit den Anforderungen des europäischen Arzneibuches. Der Gehalt an α -Hederin variiert zwischen jüngeren und älteren Blättern stark.

Runkel et al (2005) erachten die Forderung nach einem Mindestgehalt von 3% Hederacosid C als sinnvoll, obwohl die Substanz selbst keinen Einfluss auf die regulatorischen Prozesse des β_2 -adrenergen Rezeptors hat. Eine Hemmung der Internalisierung von β_2 -Rezeptoren wurde nur für α -Hederin, jedoch nicht für Hederagenin oder Hederacosid C gefunden. Hederacosid C kann aber als Prodrug aufgefasst werden, weil es mit Hilfe von Esterasen *in vivo* in α -Hederin umgewandelt wird.

α -Hederin hat einen Einfluss auf β_2 -adrenerge Rezeptoren, was eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und Bronchialmuskulatur bewirken kann und dadurch den Husten verbessern könnte.

α -Hederin und Hederagenin sowie Flavonoide zeigten eine krampflösende Aktivität.

Eine Publikation beweist die Wirksamkeit bei der Behandlung der Bronchitis mit einem Sirup aus dem Extrakt aus getrockneten Efeublättern und einem Mindestgehalt von 3% Hederacosid C.

Schlussfolgerung

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	+

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Hederacosid C durchaus ein gewisses Potential als Inhaltsstoff, der für die Wirksamkeit mitverantwortlich sein könnte, deklariert zu werden besitzt. Sowohl Hederacosid C als auch α -Hederin zeigen pharmakologische Wirkungen. α -Hederin bildet sich bei der Abbaureaktion von Hederacosid C. Die Vorgaben in der Ph. Eur. Monographie bezüglich Assay sind daher nachvollziehbar.

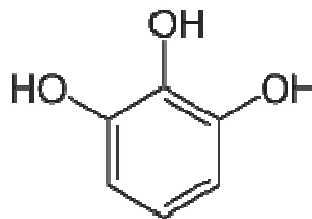
Pelargoniumwurzel- Pelargonii radix

Definition

Die meist zerkleinerten, getrockneten, unterirdischen Organe von Pelargonium sidoides DC. und/oder Pelargonium reniforme Curtis (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Gehalt: mindestens 2,0 % Tannine, berechnet als Pyrogallol (C₆H₆O₃; Mr 126,1) und bezogen auf die getrocknete Droge Curtis (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Abbildung 2: Strukturformel Pyrogallol (Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/1,2,3-Trihydroxybenzol>)



Pyrogallol

Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Bei der Gehaltsbestimmung wird der Gerbstoffgehalt ermittelt (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikation

Die Informationen zu therapeutischen Indikationen von Präparaten aus Pelargonium radix sind aus klinischen Studien und aus der Marktübersicht ersichtlich. Die Wirksamkeit von Pelargonium-Extrakt wurde bei Patienten mit akuter Bronchitis, akuter Sinusitis, Erkältung und Tonsillopharyngitis untersucht. Weitgehend ist die orale Verwendung von Pelargonium-Extrakt bei akuter Infektion der oberen Atemwege, Erkältung und symptomatischer Behandlung der akuten Bronchitis, für die keine Antibiotikatherapie erforderlich ist, indiziert. (European Medicines Agency, 2018)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

250 *Pelargonium* Arten sind derzeit bekannt, von denen die meisten in Südafrika beheimatet sind. *Pelargonium* Arten gehören zur Familie der Geraniaceae. *Pelargonium sidoides* DC und *Pelargonium reniforme* Curt. zählen zu den wichtigsten arzneilich verwendeten Arten, die hauptsächlich zur Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege verwendet werden. Es bevorzugt Graslandschaften und steinige Böden, die von Sand bis Lehm, Schiefer oder Basalt bedeckt sind. *P. sidoides* kommt in Höhenlagen nahe dem Meeresspiegel bis 2300m in Lesotho vor. Für *Pelargonium reniforme* findet man in der Literatur keine Angaben in Bezug auf Verbreitungsgebiete und Beschaffenheit des Bodens zum optimalen Wachstum. Aus der vorhandenen Literatur lässt sich lediglich schließen, dass sich die Verbreitungsgebiete überschneiden werden, da diese beiden Arten beim Sammeln gerne verwechselt werden. (Lewu et al, 2006)

Pelargonium sidoides und *Pelargonium reniforme* sind eng verwandt und werden nur anhand subtiler morphologischer Merkmale unterschieden. Obwohl die beiden Arten durch Blattform und Blütenfarbe unterschieden werden können, sind ihre Rhizome, die zur Herstellung der Extrakte verwendet werden, sehr ähnlich. Es ist durchaus möglich, dass die Blätter und Blüten während der Erntezeit nicht vorhanden sind, was eine Unterscheidung dieser beiden Arten fast unmöglich macht. Verschiedene Analysemethoden zeigen deutliche chemische Unterschiede zwischen den beiden Arten. Zur chemischen Charakterisierung und Unterscheidung zwischen *P. sidoides* und *P. reniforme* werden zum Beispiel UHPLC-MS und ¹H-NMR Methoden verwendet. Umckalin wurde durch UHPLC-MS als Markerverbindung in *P. sidoides* identifiziert, die nur in Spuren Mengen in *P. reniforme* auftrat. Umgekehrt wurden Cumarine wie Scopoletin, Isofraxosid und ein Scopoletin- Isomer in *P. reniforme* in höherer Konzentration als im Vergleich zu *P. sidoides* identifiziert. (Lewu et al, 2006; Viljoen et al, 2015)

Pelargonium spezial wurden vom Engländer Charles Henry Stevens entdeckt, der an Tuberkulose erkrankte und nach Südafrika reiste um die Krankheit in der klaren Bergluft zu heilen. Dort wurde er von einem Zulu- Mediziner zweimal täglich mit einer gekochten Wurzelzubereitung behandelt. Nach 3 Monaten hielt Stevens sich für geheilt. Das Roharzneimittel brachte er nach England um es in die Tuberkulose Therapie einzuführen. Der botanische Ursprung des Roharzneimittels war lange Zeit nicht bekannt. Anschließend wurden mikroskopische und chemische Untersuchungen durchgeführt um Informationen über die Familie und Spezies des Roharzneimittels zu gewinnen. Die Analysen ergaben hohe Gehalte an Tanninen. Weiters wurden noch Sterine, Aminosäuren, Ethanolamin, Tyramin, Phenolcarbonsäuren, Anthocyanidin, Gallocatechin und hohe Konzentrationen verschiedener Cumarinderivate entdeckt. Der Durchbruch gelang Dr. S. Bladt nach einem Studienbesuch in Süd-

afrika und der Untersuchung einer Wurzelprobe im Kew Botanical Garden in England. (Bladt et al, 2007)

Abbildung 3: Darstellung *Pelargonium reniforme* Curt. und *Pelargonium sidoides* DC (Bladt et al, 2007)



Links: *Pelargonium reniforme* Curt.

Rechts: *Pelargonium sidoides* DC

Pelargonium sidoides ist gekennzeichnet durch dunkelrote bis fast schwarzen Blüten, herzförmigen Blättern und gelblichen Pollen.

Die Blüten von *P. reniforme* sind magenta-rot mit schwarzen Markierungen, die Blätter sind mehr nierenförmiger als herzförmiger und der Pollen weißlich- grün.

Die anatomisch-morphologische Differenzierung der Wurzeln beider Arten ist schwieriger. In *P. sidoides* ist das Wurzelholz dunkelbraun, während *P. reniforme* deutlich heller oder gelblich erscheint. (Bladt et al, 2007)

Pelargonium sidoides wird in der traditionellen Medizin für die Behandlung verschiedener Infektionen, wie Husten, Fieber, Tuberkulose, Halsschmerzen, Müdigkeit und Schwäche eingesetzt. Aufgrund der großen lokalen Nachfrage und des Exporthandels wird die Wurzel in großen Mengen gesammelt, was das Problem mit sich bringt, dass die Art in ihrer natürlichen Form bedroht zu sein scheint. Deshalb bedarf es an Maßnahmen um dieses Problem in Griff zu bekommen. Obwohl das südafrikanische Landwirtschaftsministerium die Verwendung einer Genehmigung als Kontrollmaßnahme gegen die nicht nachhaltige Ernte von *Pelargonium sidoides* einführte, wurde das Problem der illegalen Sammlung aus nicht geschützten Gebieten nicht gestoppt. (Lewu et al, 2006)

Inhaltsstoffe

Die unterirdischen Organe von *Pelargonium sidoides* und *Pelargonium reniforme* beinhalten eine Vielzahl von Phenol- und Polyphenolverbindungen, einfachen Cumarinen mit hohem Sauerstoffgehalt und eine Reihe verschiedener Metaboliten. Die Wurzeln beider Arten enthalten unterschiedliche Cumarinvariationen, die ihre Identifizierung erleichtern. Sowohl in *P. sidoides* als auch in *P. reniforme* wurde Scopoletin, 6,7,8- Trihydroxycumarin und 8- Hydroxy-5,6,7-Trimethoxycumarin entdeckt. Cumarinsulfate und Cumarinykoside sind hauptsächlich in *P. sidoides* enthalten. Es gibt große Konzentrationsunterschiede zwischen den Arten, mit höheren Ausbeuten von Cumarinen in *P. sidoides*. Der Gesamt- Cumarinegehalt der Wurzeln von *P. sidoides* beträgt ungefähr 0,05% bezogen auf das Trockengewicht, wobei Umckalin etwa 40 % des Gesamt- Cumarinegehalts ausmacht. Das Fehlen oder das Vorhandensein von Umckalin und seinem 7-O- Methylether definieren entweder *Pelargonium reniforme* oder *Pelargonium sidoides*. (Latté et al, 2000)

In den Wurzeln von *P. reniforme* wurde ein Diterpen gefunden, das als Reniformin bezeichnet wurde. Dieses besitzt ein neues Diterpengerüst, das mit einer einzigartigen p-Oxyphenethansulfon- Einheit verbunden ist. (Brendler und van Wyk, 2008)

Ein in klinischen Studien verwendeter Extrakt aus den Wurzeln von *P. sidoides*, genannt EPs® 7630 (Droge-Extrakt-Verhältnis 1:8-10, Auszugsmittel Ethanol 11% m/m), zeigte bei der Untersuchung der Bestandteile eine Übereinstimmung des Profils mit dem von *P. sidoides*. (Kolodziej, 2007)

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Bestandteile des Wurzelmaterials von *P. reniforme*, *P. sidoides* und EPs® 7630 (Kolodziej, 2007)

Bestandteil	P. reniforme	P. sidoides	EPs® 7630
<i>Phenolsäuren, Phenylpropanoide und Derivate</i>			
Gallussäure	+	+	+
Gallussäuremethylester	+	+	+
p-Hydroxybenzoesäure	+		
Protocatechinsäure	+		

Vanillinsäure	+		
Kaffeesäure	+		
Ferulasäure	+		
p-Cumarsäure	+		
p-Cumaraldehyd	+		
Shikimisäure			+
Shikimisäure 3-O-Gallat	+	+	+

Cumarine

6,7-Dioxygenierung			
7-Hydroxy-6-Methoxycumarin (Scopoletin)	+	+	+
5,6,7-Trioxxygenierung			
7-Hydroxy-5,6-dimethoxycumarin (Umckalin)		+	+
7-Acetoxy-5,6-dimethoxycumarin		+	
5,6,7-Trimethoxycumarin		+	+
6-Hydroxy-5,7-dimethoxycumarin (Fraxinol)	+		
5,6-Dihydroxy-7-methoxycumarin (Isofraxetin)	+		
6,7,8-Trioxxygenierung			
6,7,8-Trihydroxycumarin	+	+	+
6,8-Dihydroxy-7-methoxycumarin		+	+
8-Hydroxy-6,7-dimethoxycumarin (Fraxidin)	+		
7,8-Dihydroxy-6-methoxycumarin (Fraxetin)		+	+
5,6,7,8-Tetraoxxygenierung			
6,8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin		+	+
5,6,7,8-Tetramethoxycumarin (Artelin)		+	+
8-Hydroxy-5,6,7-trimethoxycumarin	+	+	+

Cumaringlycoside

Magnoliosid		+	
Isofraxosid		+	
Umckalin-7- β -D-Glucosid		+	+

Cumarin sulfat

5,6-Dimethoxycumarin-7-sulfat		+	+
6,7-Dihydroxycumarin-8-sulfat		+	
6-Hydroxy-5,7-dimethoxycumarin-8-sulfat		+	
8-Hydroxy-5,7-dimethoxycumarin-6-sulfat		+	

Flavonoide

Kaempferol-3-O- β -D-glucosid	+		
Kaempferol-3-O- β -D-galactosid	+		
Quercetin-3-O- β -D-glucosid	+		
Myricetin-3-O- β -D-glucosid	+		

Flavan-3-ols/Proanthocyanidine

Afzelechin	+		
Catechin	+	+	
Gallocatechin	+	+	
Proanthocyanidine	+	+	+

Sonstige

Reniformin	+		
β -Sitosterol	+	+	
β -Sitosterol-3-O- β -D-glucosid	+		

Schötz et al (2008) identifizierten insgesamt sechs Hauptgruppen an Inhaltsstoffen in EPs®7630: Purinderivate (2%), Cumarine (2%), Peptide (10%), Kohlenhydrate (12%), Mineralien (12%) und oligomere Prodelphinidine (40%).

Der Gesamtmineralgehalt von EPs®7630 betrug 10-12%. Die Kationen wurden durch ICP-MS nachgewiesen: Kalium (4%), Natrium (1,2%) und Magnesium (0,4%). Die Anionen wurden durch Ionenchromatographie quantifiziert, wobei Sulfat (4,5%), Phosphat (2%) und Chlorid (1%) erhalten wurden. (Schötz et al, 2008)

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Phenolsäuren, Phenylpropanoide und Derivate

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antibakterielle Wirkung

- Gallussäuremethylester wiesen eine antibakterielle Wirkung gegen die Bakterien *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, β - hämolysierender *Streptococcus* und *Haemophilus influenzae* auf. (Kayser und Kolodziej, 1997)
- Gallussäuremethylester zeigten auch gegen Mikroorganismen, die hauptsächlich bei Infektionen der Atemwege verantwortlich sind, eine antibakterielle Wirkung. Zu diesen Mikroorganismen zählten: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, β - hämolytischer *Streptococcus* 1451, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. (Kolodziej und Kiderlen, 2007)

Antileishmanielle Wirkung

- Gallussäure und Gallussäuremethylester zeigten *in vitro* eine antileishmanielle Wirkung (Kayser et al, 2001; Kolodziej und Kiderlen, 2007)

TNF-induzierende Wirksamkeit

- Gallussäure und Gallussäuremethylester zeigten *in vitro* eine TNF- induzierte Aktivität (Kayser et al, 2001; Kolodziej und Kiderlen, 2007)

NO- Induktion

- Gallussäure zeigte *in vitro* eine NO- Induktion (Kayser et al, 2001; Kolodziej und Kiderlen, 2007)

iNOs und TNF- α Transkripten

- Gallussäure zeigte Hinweise auf die Expression von iNOS- und TNF- α Transkripten in stimulierten RAW 264.7 Zellen. (Kolodziej et al, 2003)
- Gallussäure wies eine signifikante Interferon- ähnliche Aktivität auf. Gallussäure und deren Methylester zeigten auch eine unspezifische Immunantwort in Bezug auf Makrophagenaktivierung für die Abtötung intrazellulärer Parasiten und die Freisetzung von iNOs und TNF (Kayser et al, 2001)

Zytopathischer Effekt

- Gallussäure reduzierte den zytopathischen Effekt (CPE) von murinen Enzephalomyokarditis-Virus (EMCV) auf L 929-Fibroblasten in dosisabhängiger Weise und vermittelte eine vollständige Hemmung der zytopathischen Wirkung bei 100 mg/ml (Kolodziej et al, 2003)

Antivirale Wirkung

- Gallussäure und deren Derivate hemmten das Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Herpes-simplex-Virus Typ 2 in Zellkultur (Schnitzler et al, 2008)

Antimykobakterielle Aktivität

- Gallussäure und Gallussäuremethylester zeigten eine antimykobakterielle Aktivität gegen Mykobakterium fortuitum und Mykobakterium tuberculosis (Kim et al, 2009)

Antioxidative Wirkung

- Alle Tannine bis auf Gallussäure zeigten eine Hemmaktivität in einem Radikalerzeugungssystem mit 1,1- Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) und einem Luminol- abhängigen Chemilumineszenz- Assays, wobei Corilagin das wirksamste war (Latté und Kolodziej, 2004)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Cumarine

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antibakterielle Wirkung

- Umckalin und 6,8- Dihydroxy-5,7- dimethoxycumarin wiesen eine antibakterielle Wirkung gegen die Bakterien Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, β - hämolysierender Streptococcus, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae auf. (Kayser und Kolodziej, 1997)
- Hochoxygenierte Cumarine zeigten eine antibakterielle Aktivität gegen Mikroorganismen, die hauptsächlich bei Infektionen der Atemwege verantwortlich sind, dies sind: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, β - hämolytischer Streptococcus 1451, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae. (Kolodziej und Kiderlen, 2007)

Antileishmanielle Aktivität

- Cumarine waren bis zu einer Konzentration von 25 mg/ml inaktiv (Kayser et al, 2001; Kolodziej und Kiderlen, 2007)

NO-Induktion

- Sauerstoffhaltige Cumarine, 6-8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin und Umckalin waren die wirksamsten NO- Induktoren unter Verwendung eines Griess- Assays in infizierten Makrophagen. (Kolodziej und Kiderlen, 2007)
- 7- Hydroxy-5,6,-dimethoxycumarin und 6,8- Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin waren die stärksten NO- Induktoren unter Verwendung eines Griess- Assays. (Kayser et al, 2001)

TNF- induzierende Wirksamkeit

- Cumarine zeigten in einem *in vitro* Modell eines L929 Fibroblasten Lyse Assays im Konzentrationsbereich bis 50 mg/ml nur vernachlässigbare Wirkungen. (Kayser et al, 2001; Kolodziej und Kiderlen, 2007)

Zytopathischer Effekt

- Umckalin und 5,6,7- Trimethoxycumarin zeigten die stärkste Hemmwirkung bei murinen Enzephalomyocarditis Virus auf L929- Zellen. (Kolodziej et al, 2003)

Antimykobakterielle Wirkung

- Cumarine waren nicht gegen Mykobakterium tuberculosis wirksam. (Mativandlela et al, 2007)
- Scopoletin zeigte eine gute Hemmaktivität gegen Mykobakterium smegmatis (Mativandlela et al, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Flavonoide

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antimykobakterielle Wirkung

- Quercetin-3-O- β -D-Glucosid und Myricetin zeigten eine antimykobakterielle Wirkung nur bei der höchsten getesteten Konzentration (Kim et al, 2009)

Antioxidative Wirkung

- galloylierten C- Glucosyle (außer Isovitexin-2“ Gallat) zeigten die höchste antioxidative Wirkung gefolgt von Aglykone (Quercetin) und O-Glucosyl (Rutin, Isoquercetin) und C- Glucosyle (Vitexin, Isovitexin, Orientin, Isoorientin) (Latté und Kolodziej, 2004)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Flavan-3-ols/Proanthocyanidine

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antibakterielle Wirkung

- (+) – Catechin erwies sich als unwirksam. (Kayser und Kolodziej, 1997)

TNF- induzierende Wirksamkeit

- Proanthocyanidine stimulierten die Freisetzung von TNF. Das TNF induzierende Potential assoziierte stark mit dem phenolischen Bestandteil. (Kolodziej und Kiderlen, 2007)

Antivirale Wirkung

- Proanthocyanidine hemmten das Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Herpes-simplex-Virus Typ 2 in Zellkultur (Schnitzler et al, 2008)
- Gallocatechin und Epigallocatechin hatten eine antivirale Wirkung gegen Influenza A Virus (Theisen und Muller, 2012)

Antiadhäsive Wirkung

- Proanthocyanidine spielten eine wichtige Rolle bei der Hemmung des Streptokokken der Gruppe A (GAS)- Docking- Prozesses an menschlichen Epithel (Hep-2)-Zellen. (Janecki et al, 2011)

Antimykobakterielle Wirkung

- Epigallocatechin zeigte eine antimykobakterielle Wirkung gegen Mykobakterium smegmatis, jedoch nicht gegen Mykobakterium tuberculosis. (Mativandlela et al, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Sonstige Inhaltsstoffe (siehe Tabelle 2)/ Cumaringlykoside

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten

KEINE

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakte ohne nähere chemische Spezifizierung

EPs®7630 ist der Wirkstoff des Produkts Umckaloabo. Es ist ein Auszug aus Pelargonium sidoides Wurzeln (DEV 1:8-10, Auszugsmittel Ethanol 11 % [m/m]). EPs® 7630 wird durch Extraktion von gemahlenen Wurzeln mit 11 % [m/m] Ethanol in Wasser hergestellt.

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antibakterielle Wirkung

- EPs® 7630 zeigte moderate antibakterielle Aktivitäten. Dieser Extrakt war gegen mehrere multiresistente Staphylococcus aureus Stämme wirksam. (Kolodziej et al, 2003; Kolodziej und Kiderlen, 2007)
- Der Methanol-, Aceton- und Wasserextrakt der Wurzeln und Blätter von Pelargonium sidoides Curtis zeigte antibakterielle Aktivität gegen grampositiven Bakterien. (Adewusi und Afolayan, 2009)

TNF- induzierende Wirksamkeit

- EPs® 7630 zeigte bei einer Konzentration von 25 µg/ml eine vernachlässigbare TNF-induzierende Wirksamkeit (Kolodziej und Kiderlen, 2007)

iNOs und Cytokin-mRNA Spiegel

- EPs® 7630 erhöhte die iNOs- und Cytokin-mRNA- Spiegel in parasitierten Zellen im Vergleich zu nicht infizierten Bedingungen erheblich. Das induzierende Prinzip der verstärkten Cytokin-mRNA- Expression war hauptsächlich in der in Methanol unlöslichen Fraktion von EPs® 7630 vorhanden (Kolodziej et al, 2003)
- EPs ® 7630 induzierte stark die Genexpression von iNOS und unterstützte die immunmodulatorische Wirkung. (Trun et al, 2006)

Antimykobakterielle Wirkung

- Lipophile n-Hexan Extrakte von Pelargonium reniforme zeigten antimykobakterielle Wirkung. Wobei die wirksamste Verbindung Linolsäure war (Seidel und Taylor, 2004)
- EPs ® 7630 zeigte antimykobakterielle Aktivität (Kolodziej et al, 2003)
- N-Hexanextrakte mit den wirksamsten Verbindungen Ölsäure und Linolsäure zeigte antimykobakterielle Wirkung gegen das Mykobakterium aurum und Mykobakterium tuberculosis (Kim et al, 2009)

IFN- β (Interferon- β) Stimulatoren

- EPs ® 7630 stimulierte auch die Synthese von IFN- β in MG 63- Zellen (Kolodziej et al, 2003)

Antivirale Wirkung

- Der EPs ® 7630 Extrakt zeigte auch eine antivirale Wirkung gegen das Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Herpes-simplex-Virus Typ 2 in Zellkultur (Schnitzler et al, 2008)
- EPs® 7630 hemmte das Wachstum von H1N1 Viren (Theisen und Muller, 2012)

Antiadhäsive Wirkung

- EPs ® 7630 zeigte eine antiadhäsive Aktivität mit Streptococcus pyogenes. (Janecki et al, 2011)

Antifungale Wirkung

- Aceton-, Methanol- und Wassereextrakte aus den Wurzeln und Blättern von Pelargonium reniforme Curtis zeigten eine signifikante Hemmung gegen die meisten getesteten

ten Pilze. Mit Ausnahme des Acetonextrakts gegen die Pilze *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* und *Penicillium notatum* und der Methanolextrakt gegen *P. notatum* hemmten alle Extrakte das Wachstum der Pilze. (Adewusi und Afolayan, 2009)

Gerinnungshemmende Wirkung

- EPs® 7630 zeigte keine Auswirkungen auf die Thromboplastinzeit oder Thrombinzeit an Ratten und haben somit keine erhöhte Blutungsneigung (Koch und Biber, 2007; Loew und Koch, 2008; Brendler und van Wyk, 2008)

Publikationen zu klinischen Effekten:

Alle publizierten klinischen Studien wurden ausschließlich mit dem EPs® 7630 Extrakt durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass die Wirksamkeit von EPs® 7630 bei der Behandlung von akuter Bronchitis, akuter Sinusitis bzw. Exazerbationen einer chronisch-rezidivierenden Sinusitis, akuten Rhinosinusitis, Angina tonsillaris bzw. einer akuten Exazerbation einer chronisch-rezidivierenden Angina tonsillaris, akuter Tonsillopharyngitis sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen belegt sind und die Zeit bis zur akuten Exazerbation bei Patienten mit COPD im Stadium II/ III verlängert wurden. Die Verträglichkeit wurde mit sehr gut bis gut bewertet. Es wurde über sehr wenige, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. (Haidvogel et al, 2007; Matthys et al, 2003; Chuchalin et al, 2005; Matthys und Heger, 2007a; Matthys und Heger, 2007b; Schulz, 2007; Matthys et al, 2007c; Kamin et al, 2010a; Schapowal und Heger, 2007; Lizogub et al, 2007; Kamin et al, 2010b; Matthys et al, 2010; Bachert et al, 2009; Berezhnoi et al, 2009; Matthys et al, 2013; Berezhnoi et al, 2016)

Diskussion

Es gibt keine Publikationen, die Inhaltsstoffe beschreiben, die als quantitative Marker für die korrekte Ernte und Verarbeitung genutzt werden können.

Gallussäuremethylester, Umckalin und 6,8- Dihydroxy-5,7- dimethoxycumarin wiesen eine gute antibakterielle Aktivität auf. Allerdings gibt es keine Belege, dass die antibakterielle Aktivität klinisch relevant ist, sodass diese Inhaltsstoffe mit antibakterieller Wirkung nicht als Marker für die Qualitätskontrolle herangezogen werden können. Die klinisch, publizierten Studien wurden ausschließlich mit dem Extrakt EPs® 7630 durchgeführt, deshalb können keine Rückschlüsse auf einen bestimmten Inhaltsstoff und deren Wirksamkeit gezogen wer-

den. Die Beschwerden bzw. Krankheiten, bei denen dieser Extrakt angewandt wurde, sind durch Viren verursacht.

Umckalin kann zwar zur Unterscheidung der beiden Arten herangezogen werden, aber nicht für die Qualitätskontrolle, da dieser Inhaltsstoff nur in *Pelargonium sidoides* enthalten ist.

Gallussäure, Gallussäuremethylester und Proanthocyanidine zeigten einen guten TNF induzierenden Effekt. TNF ist ein Signalstoff des Immunsystems, wodurch die Wirksamkeit bei infektiösen Krankheiten durch Stimulierung des unspezifischen Immunsystems zurückzuführen werden kann.

Der NO induzierende Effekt ist bei Gallussäure und deren Methylester, Sauerstoffhaltige Cumarine, 6-8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin und Umckalin, 7-Hydroxy-5,6,-dimethoxycumarin und 6,8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin bewiesen. NO wird in hohen Mengen zur Abwehr von Bakterien produziert, sodass diese Inhaltsstoffe für die Qualitätskontrolle nicht herangezogen werden können, da die Infektionen der Atemwege hauptsächlich auf Viren zurückzuführen sind.

Gallussäure, Umckalin und 5,6,7-Trimethoxycumarin zeigten einen guten zytopathischen Effekt.

Eine antivirale Wirkung wurde für Gallussäure und deren Derivate, sowie für Proanthocyanidine, Gallocatechin und Epigallocatechin nachgewiesen. Die Wirkung dieser Inhaltsstoffe wurde aber nicht auf Viren getestet, die häufig bei Erkrankungen der Atemwege verantwortlich sind.

Alle klinischen Studien, die eine Wirksamkeit von Erkrankungen beweisen, wurden ausschließlich mit dem Extrakt EPs® 7630 durchgeführt. Leider gibt es keine publizierten Studien, die mit einzelnen Inhaltsstoffen durchgeführt wurden. Es ist nicht nachvollziehbar welche Inhaltsstoffe für die Wirkung verantwortlich sind.

Inhaltsstoffe mit toxikologisch relevanten Effekten sind aus den Publikationen nicht ersichtlich.

Schlussfolgerung

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	+
Relevant für die klinische Wirksamkeit	+

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Aus den publizierten Daten lässt sich die Anforderung des europäischen Arzneibuches hinsichtlich des Mindestgehaltes von 2.0 % an Gerbstoffen nicht nachvollziehen.

Purpur-Sonnenhut-Kraut- Echinaceae purpureae herba

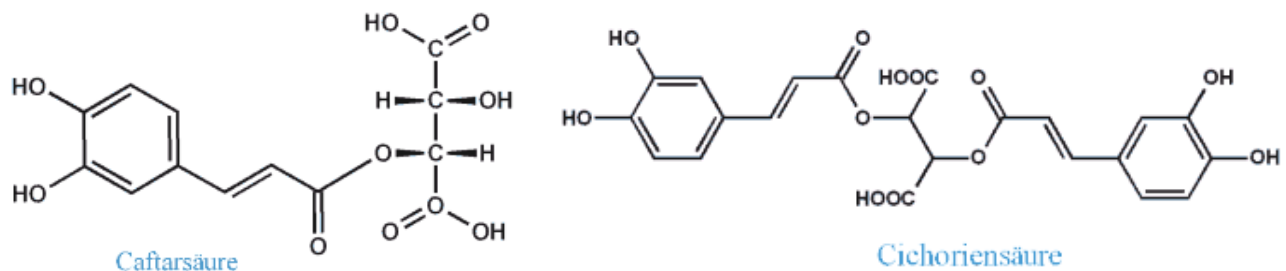
Definition

Die ganzen oder geschnittenen, getrockneten, oberirdischen Teile von *Echinacea purpurea* (L.) Moench zur Blütezeit (Europäisches Arzneibuch, 2017).

Gehalt: mindestens 0,1 Prozent Gesamtgehalt an Caftarsäure ($C_{13}H_{12}O_9$; Mr 312,2) und Cichoriensäure ($C_{22}H_{18}O_{12}$; Mr 474,3), bezogen auf die getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch, 2017).

Abbildung 4: Strukturformel Caftarsäure und Cichoriensäure

(Quelle: http://www.plant-pictures.de/systematik/1_ti_reg/regcmpd/echpal6.htm; http://www.plant-pictures.de/systematik/1_ti_reg/regcmpd/cichosau.htm)



Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Flüssigchromatographie (LC), wobei als Lösungsmittel Methanol 70% R herangezogen wird (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikation

Zubereitungen aus den blühenden, oberirdischen Teilen von *Echinacea purpurea* werden bei Husten und Erkältung sowie bei Hauterkrankungen und kleineren Wunden eingesetzt. (European Medicines Agency, 2014)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Echinacea purpurea ist, neben *Echinacea pallida* und *Echinacea angustifolia*, eine der bekanntesten aus der Gattung *Echinacea*, die im zentralen Grasland Nordamerikas heimisch ist und zur Familie der Asteraceae gehört. *E. purpurea*, auch als gewöhnlicher lila Sonnenhut bekannt, zeichnet sich durch aufrechte Hauptstängel mit einer Höhe von bis zu 2 Metern, abwechselnde Blätter an langen Stielen, grobe Haare und einsame, stachelige, rot- orange- farbene Blüten aus, die von violetten Hochblättern umgeben sind. *E. purpurea* wird in den Vereinigten Staaten, Kanada und Europa wegen seiner Schönheit aber auch wegen seiner berichteten medizinischen Eigenschaften weit verbreitet angebaut. (Foster, 1991; Barrett, 2003)

Abbildung 5: Darstellung von *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia* und *Echinacea pallida* (Foster, 1991)



Inhaltsstoffe

Zu den Inhaltsstoffen zählen (Barnes et al, 2005; European Medicines Agency, 2014):

- Kaffeesäurederivate: Cichoriensäure und Caftarinsäure
- Alkamide: Dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E, Z- Tetraensäureisobutylamid
- Ätherisches Öl: Borneol, Bornylacetat, Germacren D, Caryophyllen und Caryophyllenepoxid
- Polysaccharide: Polysaccharid I, ein 4-O-Methylglucuronoarabinoxylan; Polysaccharid II, ein saures Arabinorhamnogalactan; Xyloglucan
- Melanin
- Lipopolysaccharide und Lipoprotein
- Flavonoide: Quercetin, Kämpferol, Isorhamnetin, Anthocyanidin

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Kaffeesäurederivate

Qualitätsrelevante Publikationen:

Zum Gehalt der Inhaltsstoffe und der korrekten Ernte gibt es in der Literatur mehrere Angaben. So schreiben die Autoren Seidler-Lozykowska und Dabrowska (2003), dass die Erträge an Polyphenolen (berechnet als Kaffeesäure) bei einjährige Pflanzen, die zu Beginn der Blüte geerntet wurden und bei zweijährigen Pflanzen, die bei voller Blüte geerntet wurden am höchsten sind.

Die Blattspreite enthielt während der Blütenstielbildung die höchste Konzentration (5,8%) an Polyphenolsäuren. Die Stiele zeigten während der Blütenbildung den niedrigsten Gehalt (1,9%). Auch bei zweijährigen Pflanzen war der Gehalt an Polyphenolsäuren in den Blattspreiten (5,5-6,6%) am höchsten. In den Blütenknospen wurde ein relativ hoher Gehalt an Polyphenolsäuren gefunden, während der niedrigste Gehalt in den Stängeln (1,6-3,4%) beobachtet wurde. Die Polyphenolsäurekonzentration in Wurzeln, Stängel und Blattstiel nahm während der Pflanzenentwicklung ab, stieg jedoch in den Blattspreiten und Blütenknospen an.

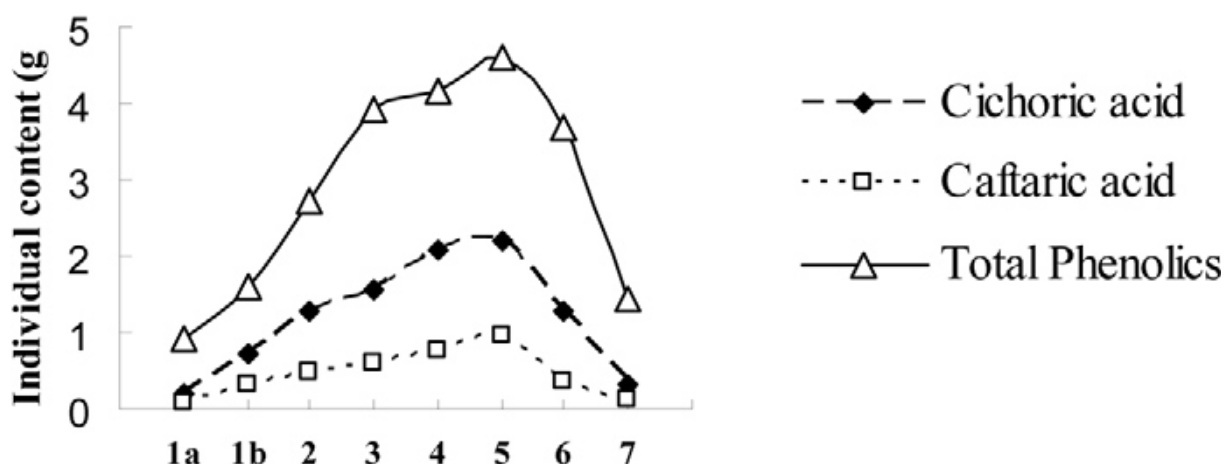
Die beste Sammelzeit für Echinacea Kraut war für einjährige Pflanzen zu Beginn der Blüte und für zweijährige Pflanzen in voller Blüte. Sowohl bei den einjährigen als auch bei den zweijährigen Pflanzen enthielten die Blattspreiten den höchsten Anteil an Inhaltsstoffen. (Seidler-Lozykowska und Dabrowska, 2003)

Cichoriensäure ist das wichtigste Derivat der Kaffeesäureester, das in den oberirdischen Teilen von *Echinacea purpurea* mit einem Konzentrationsbereich von 1 bis 5 % gefunden wird, gefolgt von Caftarsäure. Cichoriensäure ist auch in den Wurzeln von *E. purpurea* (0,6 bis 2,1%) enthalten. Cynarin und Echinacoside sind charakteristisch für andere *Echinacea*-Arten und in den oberirdischen Teilen von *Echinacea purpurea* praktisch nicht vorhanden. (European Medicines Agency, 2014; Barnes et al, 2005)

62 Proben getrockneter Wurzeln und oberirdischer Teile von *Echinacea purpurea*, die in Australien kultiviert wurden, enthielten ähnliche Gehalte an Cichoriensäure in unterirdischen wie oberirdischen Teilen. Eine hohe Qualität liegt laut Autoren vor, wenn für Wurzel- und oberirdische Teile >15 mg/g Cichoriensäure enthalten sind. Ein Mindestgehalt für eine gute Qualität könnte mit > 5 mg/g Cichoriensäure festgelegt werden. (Wills und Stuart, 1999)

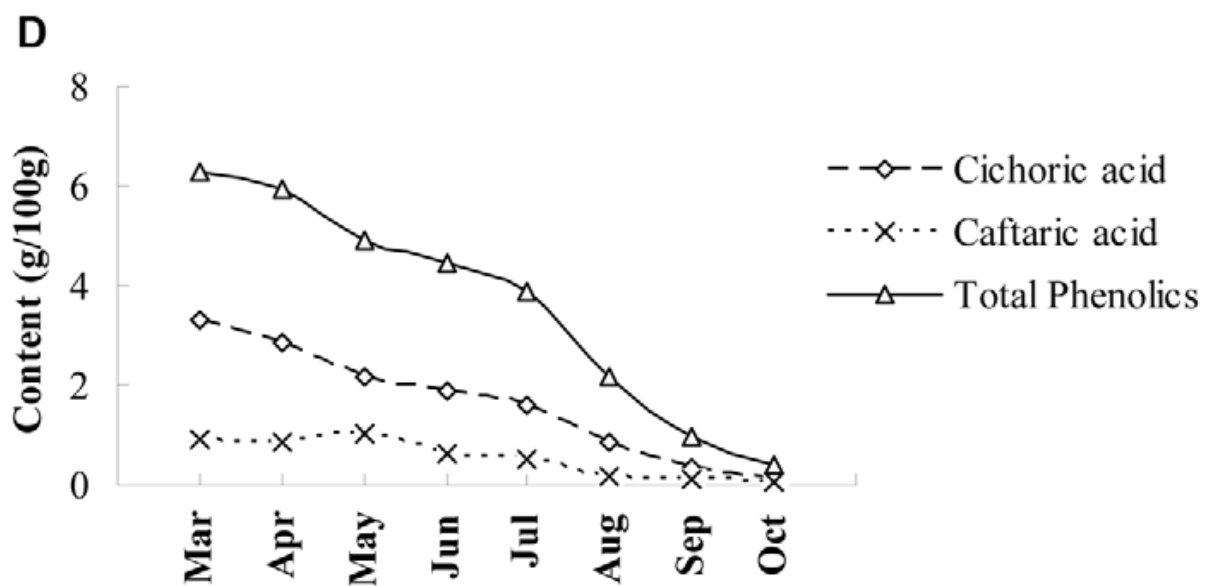
Die Autoren Liu et al (2007) stellten durch Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) und kolorimetrische Analyse den höchsten Gehalt an Kaffeesäurederivaten in *E. purpurea*, die in China gezüchtet wurden, im mittleren Stadium der Vollblüte fest. Außerdem zeigte das frische Rohmaterial einen höheren Gehalt an Kaffeesäurederivaten als das getrocknete Rohmaterial. Als optimalen Erntezeitpunkt nannten die Autoren, bezogen sowohl auf den Gehalt an Kaffeesäurederivaten als auch auf den Gehalt an Gesamtphenolen, das Stadium der mittleren Blüte. Der Gehalt an Kaffeesäurederivaten und Gesamtphenolen nahm während der gesamten Wachstumsphase ab. Der Gehalt an Cichoriensäure betrug in den frischen oberirdischen Teilen von *E. purpurea* 1,47%, bei 60°C getrockneten oberirdischen Teilen 0,83%, in Schatten getrockneten oberirdischen Teilen 0,40%, in der Sonne getrockneten oberirdischen Teilen 0,51%. Der Gehalt an Caftarsäure betrug in den oberirdischen Teilen von frischen *E. purpurea* 0,54%, bei 60°C getrockneten oberirdischen Teilen 0,44%, in Schatten getrockneten oberirdischen Teilen 0,26% und in Sonne getrockneten oberirdischen Teilen 0,30%.

Abbildung 6 zeigt den Gehalt der Gesamt- Phenolverbindungen, Cichoriensäure und Caftarsäure in einem Jahr altem frischen *Echinacea purpurea* Pflanzen (Liu et al, 2007)



- 1a: Keimlingsstadium (die Pflanze war 30 cm hoch)
- 1b: Keimlingsstadium (die Pflanze war 66 cm hoch)
- 2: Knospung
- 3: Anfangsstadium der Blüte (10-20% Blütenstand)
- 4: Blütenstadium (30-40% Blütenstand)
- 5: mittlere Stadium der Blüte (60-90% Blütenstand)
- 6: Samenstadium
- 7: Verwelken

Abbildung 7: Schematische Darstellung der saisonalen Variation von Phenolverbindungen in den oberirdischen Teilen von *E. purpurea*. (Liu et al, 2007)



Chen et al (2008) untersuchten den Gehalt an Caffeoylphenolen in *Echinacea purpurea* Pflanzen, die zu unterschiedlichen Jahreszeiten in Taiwan angebaut wurden.

Im Herbst angebaute *E. purpurea* Pflanzen produzierten in Blättern und Blüten mehr Caffeoylphenole, insbesondere Cichoriensäure (40,32 mg/g) und Caftarsäure (20,63 mg/g) als im Frühling angebaute Pflanzen (Cichoriensäure 6,30 mg/g und Caftarsäure 6,68 mg/g).

Auch Mistríková und Vavřková (2009) untersuchten den Gehalt an Cichoriensäure in *E. purpurea* Pflanzen, die in der Slowakei kultiviert und geerntet wurden. Der Gehalt änderte sich signifikant während des Alterns der Pflanze. Das Anthodium enthält im ersten Entwicklungsstadium die größte Menge an Cichoriensäure und fällt in anderen Entwicklungsstadien ab. Der maximale Gehalt an Chlorogensäure und Echinacosid trat im Vorblüh- bzw. Reifungsstadium auf. Die Konzentration von Isobutylamid war im Entwicklungsstadium der reifen Blüten am höchsten. *E. purpurea* Blütenköpfe sollten aufgrund des höchsten Gehalts an

hydrophilen als auch lipophilen Komponenten im dritten (reifen) Entwicklungsstadium geerntet werden.

Sowohl der Cichoriensäuregehalt als auch der Caftarensäuregehalt in den oberirdischen Teilen von *E. purpurea* Pflanzen, die im Iran kultiviert wurden, ist in ein- und zweijährigen Pflanzen, die im Frühjahr gesammelt wurden, am höchsten. (Shekarchi et al, 2012)

Der Hauptinhaltsstoff von gefriergetrockneten Extrakten der blühenden Teile von *E. purpurea* ist Cichoriensäure mit einer Konzentration von 68,36% bis 74,90%, gefolgt von Caftarensäure mit einer Konzentration von 23,09- 30,41%. Die optimalen Extraktionsbedingungen für gefriergetrocknete Blumen war 50% wässriger Ethanol und 65°C Extraktionstemperatur mit einer Extraktionsausbeute von 37,4%. (Tsai et al, 2012a)

Thomsen et al. (2018) fanden die höchste Konzentration an Kaffeesäurederivaten in den oberirdischen Teilen, wenn diese im Knospenstadium geerntet werden.

Die Lagerung von unbeschädigtem frischem Pflanzenmaterial bei 20°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit über 30 Tage zeigte keinen signifikanten Verlust an Alkamiden und Cichoriensäure. Die Lagerung von getrocknetem, zerkleinertem Pflanzenmaterial zeigte, dass Cichoriensäure sich bei 5, 20 und 30°C als stabil erwies, vorausgesetzt der Feuchtigkeitsgehalt der Luft blieb niedrig. Die Autoren stellten auch fest, dass frisch geernteten Pflanzen, die während der Ernte einer gewissen Beschädigung ausgesetzt waren, einen geringen Verlust an Alkamiden und Cichoriensäuren zeigten, wenn die Pflanze innerhalb von 24 Stunden getrocknet wurde. (Wills und Stuart, 2000)

Die Trocknungs- und Lagerbedingungen von frischen Blüten, Blättern, Stängeln und Wurzeln von *Echinacea purpurea* wurden von Lin et al. (2011) hinsichtlich der Stabilität von Kaffeesäurederivaten und Gesamtphenolen untersucht. *E. purpurea*- Blüten enthalten höhere Mengen an Kaffeesäurederivate und Gesamtphenole als andere Pflanzenteile. Die Vakuum- Gefriertrocknung war die beste Trocknungsmethode, um höhere Gehalte an Kaffeesäurederivaten und Gesamtphenolen zu erhalten. Die kühle Windtrocknung (30°C) war im Vergleich zur Heißlufttrocknung (40-70°C) auch eine gute Trocknungsmethode. Eine höhere Lagertemperatur (30°C), eine höhere relative Luftfeuchtigkeit (80%) und Licht verringerten den Gehalt an Cichoriensäure und Caftarensäure in getrockneten *E. purpurea* Proben, die in versiegelten Beuteln gelagert werden. Es wurde jedoch keine signifikante Änderung des Gehalts an Cichoriensäure und Caftarensäure beobachtet, wenn die Probe 180 Tage lang bei 10-20°C im Dunkeln und unter 40-60% Relativfeuchtigkeit in versiegelten Beuteln gelagert wurden.

Cichoriensäure war die Hauptphenolverbindung in getrockneten *E. purpurea*, gefolgt von Caftarensäure. (Lin et al, 2011)

Tabelle 4: zeigt den Gehalt in mg/g Trockengewicht an Caftar­säure und Cichoriensäure in durch verschiedene Trocknungs­methoden getrockneten Blüten-, Blatt-, Stamm- und Wurzelproben von *Echinacea purpurea*. Jeder Wert ist ein Mittelwert $\pm$ SD (n=4). (Lin et al, 2011)

Pflanzenteil	Trocknungsmethode	Caftar­säure	Cichoriensäure
Blüten	Vakuumgefriertrocknung	12,13 $\pm$ 0,48	38,34 $\pm$ 1,40
	Kühle Windtrocknung 30°C	10,96 $\pm$ 0,33	33,15 $\pm$ 1,97
	Heißlufttrocknung 40°C	7,11 $\pm$ 0,31	22,25 $\pm$ 1,23
	Heißlufttrocknung 55°C	2,31 $\pm$ 0,42	14,09 $\pm$ 1,09
	Heißlufttrocknung 70°C	--	4,63 $\pm$ 1,47
Blätter	Vakuumgefriertrocknung	2,14 $\pm$ 0,42	6,24 $\pm$ 0,43
	Kühle Windtrocknung 30°C	1,98 $\pm$ 0,68	5,33 $\pm$ 0,21
	Heißlufttrocknung 40°C	1,06 $\pm$ 0,34	2,07 $\pm$ 0,64
	Heißlufttrocknung 55°C	--	--
	Heißlufttrocknung 70°C	--	--
Stamm	Vakuumgefriertrocknung	0,78 $\pm$ 0,16	1,58 $\pm$ 0,24
	Kühle Windtrocknung 30°C	0,69 $\pm$ 0,17	1,39 $\pm$ 0,38
	Heißlufttrocknung 40°C	0,23 $\pm$ 0,07	0,59 $\pm$ 0,24
	Heißlufttrocknung 55°C	--	--
	Heißlufttrocknung 70°C	--	--
Wurzel	Vakuumgefriertrocknung	0,23 $\pm$ 0,08	0,71 $\pm$ 0,18
	Kühle Windtrocknung 30°C	0,21 $\pm$ 0,13	0,74 $\pm$ 0,26
	Heißlufttrocknung 40°C	0,05 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,11
	Heißlufttrocknung 55°C	--	--
	Heißlufttrocknung 70°C	--	--

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antivirale Aktivität

- Cichoriensäure inhibierte HIV Viren. (Birt et al, 2008)

Antioxidative Wirkung

- Cichoriensäure hatte eine starke Hemmwirkung *in vitro* gegen Peroxynitritfänger (ONOO⁻)- induzierte Tyrosinnitrierung und DNA- Einzelstrangbrüche. (Luo et al, 2009)

- Gesamtphenole und Kaffeesäurederivate zeigten in *in vitro* Modelle gute antioxidative Fähigkeiten. Chlorogensäure und Kaffeesäure hatten die höchste α -Amylase-Hemmaktivität, Cichoriensäure zeigte eine höhere α -Glucosidase-Hemmaktivität. Chlorogensäure und Kaffeesäure zeigten höhere ACE-hemmende Aktivität. E. purpurea Extrakte und Kaffeesäurederivate hatten ein gutes Potenzial für die Behandlung von Hyperglykämie und Hypertonie (Chiou et al, 2017)
- Die Wirksamkeit der Extrakte der Stämme, Blätter und Wurzeln von Echinacea purpurea bei der Reaktion mit DPPH korrelierte gut mit der Menge an Cichoriensäure. Die Extrakte und Cichoriensäure erwiesen sich als wirksame Radikalfänger (Thygesen et al, 2007)

Antiallergische entzündungshemmende Wirkung

- Cichoriensäure verringerte die mRNA-Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-6 und IL-1 β . Cichoriensäure hatte eine antiallergische entzündungshemmende Wirkung. (Lee et al, 2015)

Entzündungshemmende, antioxidative Wirkung und Verhinderung der Insulinresistenz

- Cichoriensäure stimulierte die Glucosamin-vermittelte Glucoseaufnahme durch Stimulierung der Translokation des Glucosetransporters 2. Die Produktion von reaktivem Sauerstoff, die Expression von COX-2 und iNOS sowie die mRNA-Spiegel von TNF- α und IL-6 wurden abgeschwächt. Cichoriensäure förderte die Glucoseaufnahme und hemmte die Entzündung durch PI3K / Akt, NF- κ B und MAPK-Signalwege in HepG2-Zellen. Cichoriensäure erhöhte die Glucoseaufnahme, verbesserte die Insulinresistenz und schwächte die Glucosamin-induzierte Entzündung. (Zhu et al, 2015)

Zytotoxische Wirkung

- Cichoriensäure verringerte die Telomeraseaktivität in HCT-116-Zellen (menschliche Darmkrebszellen). Cichoriensäure hatte eine starke wachstumshemmende Wirkung gegen Darmkrebszellen, was vermutlich auf die verringerte Telomeraseaktivität und die Induktion der Apoptose zurückzuführen ist. (Tsai et al, 2012b)

Wirkung auf das menschliche Cytochrom P450_{2E1}

- Kaffeesäurederivate hatten keine Wirkung auf das menschliche Cytochrom P450_{2E1} (Raner et al, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Alkamides

Qualitätsrelevante Publikationen:

Die Lagerung von getrocknetem, zerkleinertem Pflanzenmaterial zeigte, dass Alkamide bei Temperaturen zwischen 20 und 30 °C abgebaut wurden, insbesondere wenn sie Licht ausgesetzt wurden, bei Lagerung bei 5°C im Dunkeln trat kein Verlust der Bestandteile auf. Des Weiteren wurde festgestellt, dass frisch geerntete Pflanzen, die während der Ernte einer gewissen Beschädigung ausgesetzt waren, einen geringen Verlust an Alkamiden und Cichoriensäuren zeigten, wenn die Pflanze innerhalb von 24 Stunden getrocknet wurde. (Wills und Stuart, 2000)

Die höchste Konzentration an Alkamiden in den oberirdischen Teilen von *E. purpurea* wird erreicht, wenn die Luftteile im Welkestadium geerntet werden. (Thomsen et al, 2018)

In den Blütenständen von *Echinacea purpurea* war der Gehalt von Dodeca-2E, 4E, 8Z, 10E, Z- Tetraensäureisobutylamid 3,45 mg/g. Der Gehalt von anderen Alkamiden lag unter 0,6 mg/g. (European Medicines Agency, 2014)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Immunmodulatorische Wirkung

- Alkamide erhöhten in einer Dosis von 12 µg/kg Körpergewicht/ Tag die phagozytische Aktivität sowie die Funktion der Alveolarmakrophagen in Ratten. Die immunmodulatorische Wirkung der Alkamide war in der Lunge stärker ausgeprägt als in der Milz. Cichoriensäure und Polysaccharide zeigten keine immunstimulatorischen Wirkungen bei Ratten. (Goel et al, 2002)
- Alkamide unterdrückten die IL-2-Sekretion durch stimulierte T- Zellen. Dieser Effekt wurde bei Oxidation der Alkamide zu Carbonsäuren und hydroxylierten Metaboliten signifikant verringert. Es kam zu einer Veränderung der immunmodulatorischen Aktivität von Alkamiden als Reaktion auf den Metabolismus der Leberenzyme. Der *in vitro*-Metabolismus verringerte die IL-2-supprimierenden Wirkungen von Alkamiden auf

T-Lymphozyten signifikant. Alkamide wurden im Serum von Patienten nachgewiesen. Änderungen der immunmodulatorischen Aktivität sind Folge des Leberstoffwechsels. (Cech et al, 2006)

- Alkamide senkten die Produktion von IL-2 signifikant, jedoch wurde die Lebensfähigkeit der Zellen nicht beeinflusst. (Sasagawa et al, 2006)
- Alkamide zeigten eine strukturelle Ähnlichkeit mit Anandamid, einem endogenen Liganden von Cannabinoidrezeptoren. Alkamide banden an CB2- Rezeptoren, was zur immunmodulatorischen Wirkung beitrug. (Woelkart und Bauer, 2007)

Antioxidative Wirkung

- Die Alkamide allein zeigten keine antioxidative Aktivität. Im Extrakt der Sprosse, Blätter und Wurzel vorhandene Alkamide erhöhten die antioxidative Wirkung von Cichorsäure in der peroxidierenden Lipidemulsion. (Thygesen et al, 2007)

Cytochrom P450 Inhibitoren

- Alkamide zeigten eine inhibitorische Aktivität auf CYP 2C19, 2D6 und 3A4. (Modarai et al, 2007)
- Alkamide waren starke Inhibitoren von P4502E1 bereits bei einer Konzentration von 25 µM (Raner et al, 2007)

Entzündungshemmende Aktivität

- Alkamide können zur entzündungshemmenden Aktivität beitragen. Gereinigte Alkamide zeigten jedoch, dass einzelne Verbindungen die entzündungshemmende Aktivität nicht vollständig erklären und daher miteinander oder mit anderen Verbindungen interagieren konnten. (Birt et al, 2008)
- N- Alkamid- Gemische aus Wurzel- und Kräutertinkturen von *E. purpurea* zeigten entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkungen. Sie wirkten zusammen und übten pleiotrope Effekte aus, die das Endocannabinoidsystem modulierten, indem sie gleichzeitig auf den CB2- Rezeptor (Cannabinoidrezeptor Typ 2), den Endocannabinoidtransport und den Abbau abzielten. (Chicca et al, 2009)
- Alkamide zeigten keine hemmende Wirkung auf die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 durch humane Bronchialepithelzellen, die mit dem Rhinovirus Typ 14 infiziert wurden. (Vimalanathan et al, 2009)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Polysaccharide

Qualitätsrelevante Publikationen:

Der Gehalt an Polysacchariden in getrocknetem Kraut von *Echinacea purpurea* betrug 2 bis 7 %. (European Medicines Agency, 2014)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antivirale Aktivität

- *Echinacea purpurea* Polysaccharide besaßen eine antivirale Wirkung auf die Entwicklung einer wiederkehrenden Herpes simplex Virus- Typ1-Krankheit, wenn es vor der Infektion verabreicht wurde (Ghaemi et al, 2009)

Immunstimulatorische Wirkung

- Polysaccharide von *Echinacea* zeigten einen Zusammenhang mit der biologischen immunstimulatorischen Wirkung, die therapeutische Relevanz hat (Pillai et al, 2007)

Entzündungshemmende Wirkung

- Polysaccharide zeigten keine zytokinhemmende Wirkung (Vimalanathan et al, 2009)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Ätherisches Öl/ Melanin / Lipopolysaccharide

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten

KEINE

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakt ohne nähere chemische Spezifizierung

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antivirale Aktivität

- Extrakte aus *Echinacea purpurea* (ohne nähere Charakterisierung des Auszugsmittels) lieferten die beste Hemmung der Replikation des HIV Molekülklons pNL4-3 und zeigte eine geringe bis keine zelluläre Zytotoxizität (Birt et al, 2008)
- Alle wässrigen Fraktionen aus *Echinacea purpurea* besaßen eine starke Aktivität gegen das Herpes- simples- Virus und Influenza Virus. Ein Teil dieser Aktivität lässt sich auf Polysaccharid- und Cichoriensäurekomponenten zurückführen, wobei die einzelnen Komponenten nicht die gesamte antivirale Aktivität erklären. Mit keiner Fraktion konnte eine Anti- Rhinovirus- Aktivität festgestellt werden. (Vimalanathan et al, 2005)

Entzündungshemmende Aktivität

- Ethanolische Extrakte von verschiedenen *Echinacea*-Arten zeigten entzündungshemmende Aktivität, wobei Extrakte aus *Echinacea purpurea* erst bei höherer Konzentration wirksam waren. (Birt et al, 2008)
- Extrakte aus Wurzeln, Blätter und Stielen von *E. purpurea* hemmten die Sekretion der Zytokine IL-6 und IL-8 durch mit Rhinovirus infizierte humane Bronchialepithelzel-

len Typ 14 gleich stark. Nur Extrakte aus Blüten zeigten eine geringe Hemmung. (Vimalanathan et al, 2009)

Antioxidative Aktivität

- Ein wässriger Extrakt von *Echinacea purpurea* zeigte eine ausgeprägte antioxidative Aktivität. (Erenler et al, 2015)

Antioxidative und Antimutagenische Aktivität

- Ein ethanolischer Extrakt aus *E. purpurea*- Blüten zeigte eine dosisabhängige Hemmwirkung gegen die Mutagenität von 2-Aminoanthracen. Ein 50%iger ethanolischer Blütenextrakt zeigte keine Toxizität und Mutagenität gegenüber *Salmonella typhimurium* TA98 und TA100 mit oder ohne S9-Mischung. Ein gefriergetrockneter ethanolischer Extrakt aus den Blüten von *E. purpurea* zeigte gute antioxidative und antimutagene Aktivität. (Tsai et al, 2012a)

Cytochrom P450 Inhibitoren

- Modarai et al (2007) untersuchten *in vitro* 11 industriell hergestellte Extrakte verschiedener *Echniacea*-Arten auf die Beeinflussung von CYP P450 Isoformen. Alle untersuchten *Echinacea*- Extrakte hemmten CYP 3A4. Die Hemmwirkung war relativ schwach und variierte zwischen den Extrakten. (Modarai et al, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten:

- Ein Heißgetränk auf Basis von *Echinacea* (Echinaforce Hotdrink) wurde mit dem Neuraminidase- Inhibitor Oseltamivir bei der Behandlung von Influenza an 473 Patienten verglichen. Echinaforce Hotdrink enthielt einen hydroethanolischen Extrakt (65% V/V) von frisch geerntetem *Echinacea purpurea* mit einer Kombination von 95% Kraut- und 5 % Wurzelanteil. Die Patienten wurden entweder 5 Tage lang mit Oseltamivir und anschließend nochmals 5 Tage mit Placebo behandelt oder 10 Tage mit Echinaforce Hotdrink. Echinaforce Hotdrink erwies sich als attraktive Therapie für die akute Influenzabehandlung mit einer besseren Sicherheit und einem vergleichbaren Wirksamkeitsprofil wie Oseltamivir. (Rauš et al, 2015)
- Echinaforce Tropfen, die durch alkoholische Extraktion (57,3% m/m) aus frisch geerntetem *E. purpurea* aus einer Kombination von 95% *Echinacea* Kraut und 5 % *Echinacea purpurea* Wurzeln hergestellt wurden, wurden gegen Placebo über einen Zeit-

raum von 4 Monaten an 755 gesunden Probanden getestet. Die Teilnehmer schluckten 3 x 0,9 ml (=2400 mg Extrakt) pro Tag zur Vorbeugung von Krankheiten. Während des akuten Erkältungsstadiums nahmen die Teilnehmer 5 x 0,9 ml (=4000 mg Extrakt) pro Tag. Die Dosen wurden in Wasser verdünnt und für 10 Sekunden im Mund gehalten. Die Einhaltung dieser Vorgaben wurde durch das monatliche Abwiegen der zurückgegebenen Flaschen bewertet. Echinaforce reduzierte die Gesamtzahl der Erkältungsepisoden, kumulierten Episodentagen und schmerzstillenden medikamentösen Episoden. Echinaforce hemmte auch viral bestätigte Erkältungen und verhinderte umhüllte Virusinfektionen. Echinaforce zeigte maximale Auswirkungen auf wiederkehrende Infektionen und die vorbeugenden Wirkungen nahmen mit der Einhaltung der Therapie zu, sodass eine Langzeitbehandlung mit *E. purpurea* über 4 Monate empfohlen werden kann. (Jawad et al, 2012)

- 90 Freiwillige, die aus dem Krankenhauspersonal rekrutiert wurden, wurden acht Wochen lang entweder zweimal täglich mit drei Kapseln zu je 300 mg *E. purpurea* oder zweimal täglich mit drei Kapseln eines Placebos während der Wintermonate behandelt. In diesem Zeitraum wurde wöchentlich auf Symptome der oberen Atemwege geachtet. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass eine prophylaktische Behandlung mit *E. purpurea* Kapseln die Häufigkeit der Symptome der oberen Atemwege im Vergleich zur Placebo- Anwendung nicht signifikant veränderte. (O’Neil et al, 2008)
- In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Echinilin, ein konzentrierter Extrakt von Alkamiden, Cichoriensäure und Polysacchariden aus *Echinacea purpurea* an 150 Freiwillige zu Beginn einer Erkältung für 7 Tage verabreicht. Die Probanden wurden angewiesen, die Behandlung nach Einsetzen von zwei Symptomen (eine davon muss Rhinitis sein) im Zusammenhang mit einer Erkältung zu beginnen. Die Behandlung bestand aus acht Dosen zu je 5 ml, die mit einem halben Glas Wasser verdünnt wurden, gefolgt von drei Dosen /Tag für die nächsten sechs Tage. Die Wirkung von Echinilin war mit einem signifikanten und anhaltenden Anstieg der Anzahl zirkulierender weißer Blutkörperchen, Monozyten, Neutrophilen und NK- Zellen verbunden. Im späteren Teil der Erkältung unterdrückte die Echinilin Behandlung den Anstieg der Superoxidproduktion durch die Neutrophilen. Komponenten von Echinilin stimulierten die Immunantwort und können Radikalfängereffekte hervorrufen, was zu einer schnelleren Auflösung der Erkältungssymptome beitragen kann. (Goel et al, 2005)
- 48 gesunde Erwachsene erhielten entweder 2,5 ml dreimal täglich 7 Tage vor und 7 Tage nach intranasaler Inokulation mit dem Rhinovirus Typ 39 einen Presssaft aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *E. purpurea* oder ein Placebo. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass *Echinacea* nicht wirksam war, um eine durch Laborkriterien definierte Rhinovirus- Infektion zu verhindern. Unter denjenigen, die infi-

ziert waren und den gepressten Saft aus *E. purpurea* erhielten, gab es einen Trend zur Verringerung der Anzahl klinischer Erkältungen im Vergleich zu denen, die infiziert waren und ein Placebo erhielten. (Sperber et al, 2004)

- Ein Extrakt aus frisch geernteten *Echinacea purpurea* Pflanzen mit einer Konzentration von 0,25 mg/ml Alkamiden, 2,5 mg/ml Cichorsäure und 25,5 mg/ml Polysaccharide oder ein Placebo wurden an 128 Probanden mit einer natürlich erworbenen Erkältung getestet. Die Probanden wurden angewiesen, mit der Behandlung von *Echinacea* oder Placebo bei ersten Anzeichen einer Erkältung zu beginnen. Am ersten Tag wurden 10 Dosen zu je 4 ml, verdünnt mit einem halben Gals Wasser, konsumiert gefolgt von vier Dosen an den folgenden 6 Tagen. Die Wirksamkeit mit der Behandlung des *Echinacea* Extrakts war höher als die mit der Placebo Gruppe. Beide Gruppen berichteten über einige unerwünschte Ereignisse. (Goel et al, 2004)
- 246 Erwachsene mit einer Erkältung wurden entweder dreimal täglich mit 2 Tabletten Echinaforce® (6,78 mg *Echinacea purpurea* Rohextrakt auf Basis von 95% Herba und 5% Radix), *Echinacea purpurea* Konzentrat (dasselbe Präparat wie Echinaforce nur in 7-mal höherer Konzentration- 48,27 mg Rohextrakt), spezielles *Echinacea purpurea* radix Präparat (29,60 mg Rohextrakt nur auf Wurzelbasis) oder mit Placebo behandelt. *Echinacea* Konzentrat und Echinaforce erwiesen sich als wirksamer als Placebo bei der Behandlung der Erkältung. Das *Echinacea* Konzentrat war Echinaforce etwas überlegen. Das spezielle *Echinacea* Extraktpräparat war jedoch nicht signifikant wirksamer als Placebo. Echinaforce ist bei der Behandlung von Erkältungen wirksamer als das konzentrierte Wurzelpräparat allein. Die siebenfache höhere Dosierung von Echinaforce war nur geringfügig wirksamer als die Standarddosis. Alle drei untersuchten *Echinacea* Präparate waren gut toleriert. Die Häufigkeit für unerwünschte Nebenwirkungen war gering. (Brinkeborn et al, 1999)

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diskussion

In der Literatur findet man einige Publikationen zum Zusammenhang zwischen Erntezeitpunkt und Gehalt an bestimmten sekundären Inhaltsstoffen. So beschreiben die Autoren Seidler-Lozykowska und Dabrowska (2003), dass der beste Erntezeitpunkt für einjährige *Echinacea purpurea* Pflanzen zu Beginn der Blüte ist. Zweijährige Pflanzen sollten während

der vollen Blüte geerntet werden. Die Autoren Liu et al (2007) nennen als optimalen Erntezeitpunkt das Stadium der mittleren Blüte.

Mistríková und Vavrková (2009) fanden in den *E. purpurea* Blütenköpfen den höchsten Gehalt an hydrophilen und lipophilen Komponenten im dritten (reifen) Entwicklungsstadium.

Die Lagerung von getrockneten *Echinacea purpurea* Drogen sollte bei niedriger Temperatur, niedriger Luftfeuchtigkeit und unter Ausschluss von Licht erfolgen. Als beste Trocknungsmethode wird in der Literatur die Vakuum- Gefriertrocknung beschrieben.

Cichoriensäure wird an vielen Stellen in der Literatur als Hauptinhaltsstoff von *Echinacea purpurea* beschrieben.

Der Gehalt von Cichoriensäure in *Echinacea purpurea* Pflanzen wird mit 1,2-3,1% (Barnes et al, 2005), 1 bis 5% (European Medicines Agency) und für gefriergetrocknete Extrakte der blühenden Teile von *E. purpurea* mit 68,36- 74,90% angegeben (Tsai et al, 2012a). Für eine gute Qualität sollte laut den Autoren Wills und Stuart (1999) ein Mindestgehalt von > 5 mg/g Cichoriensäure festgelegt werden.

Alkamide haben eine Wirkung auf den Cannabinoidrezeptor, was zu einer Stimulierung des Immunsystems beitragen kann.

Leider gibt es keine Publikationen zu klinischen Effekten, die mit einzelnen Inhaltsstoffen aus *Echinacea purpurea* durchgeführt wurden. Es wurden ausschließlich Extrakte getestet. Viele Autoren gehen davon aus, dass für die Wirksamkeit von *Echinacea purpurea* bei der Behandlung von Erkältungskrankungen das Zusammenspiel aller Inhaltsstoffe des Gesamtextraktes relevant ist. *Echinacea purpurea* erwies sich als gut toleriert und wies nur wenige, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen auf.

Schlussfolgerung

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	+
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	+
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	+

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Aus den vorhandenen Publikationen und der Aussage von Wills und Stuart (1999) sollte der Mindestgehalt mit 0,5 % Gesamtgehalt von Caftarensäure und Cichoriensäure und damit höher als aktuell in Ph. Eur. definiert werden.

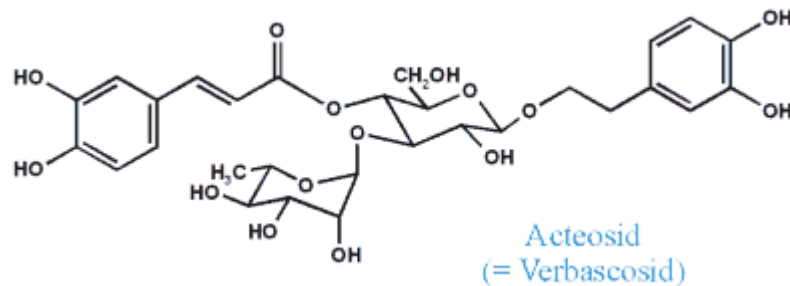
Spitzwegerichblätter - *Plantaginis lanceolatae* folium

Definition

Die getrockneten, ganzen oder zerkleinerten Blätter und Blütenschäfte von *Plantago lanceolata* L. s.l. (Europäisches Arzneibuch, 2017).

Gehalt: mindestens 1,5 Prozent Gesamt-ortho-Dihydroxymizsäure-Derivate, berechnet als Acteosid ($C_{29}H_{36}O_{15}$; Mr 625) und bezogen auf die getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch, 2017).

Abbildung 8: Strukturformel Acteosid (Quelle: http://www.plant-pictures.de/systematik/1_ti_reg/regcmpd/acteosid.htm)



Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Herstellung einer Stammlösung und Untersuchungs-lösung und anschließender Absorptionsbestimmung (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikation

Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von oralen und pharyngealen Reizungen und damit verbundenem trockenem Husten. (European Medicines Agency, 2011)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Plantago lanceolata L. gehört zur Familie der Plantaginaceae (Wegerichgewächse) und ist ein mehrjähriges Kraut mit einer oder mehreren Blattrosetten, die aus derselben Wurzel wachsen. Die Blätter sind lanzettlich, spitz, ganz, mit 3-5 Längsvenen und sind bis zu 20 cm lang. Die Blütenstände sind Ähren, aus der kleine Blütchen mit zierlichen Staubgefäßen lugen. Sie kommen häufig in Brachflächen entlang von Straßen, Wiesen und Weiden in verschiedenen Bodentypen vor. *Plantago lanceolata* blühen von Frühling bis Herbst. Sie wachsen in Europa, Asien und Afrika in gemäßigten und kalten Zonen, die heute bis auf tropischen Gebieten auf der ganzen Welt eingebürgert sind. Je nach Bedingungen kann die Pflanze 5-60 cm hoch werden (Tardio et al, 2016; Mayer, 2013)

Abbildung 9: Darstellung von *Plantago lanceolata* (Links: Tardio et al, 2016; Rechts: R. Länger, persönliche Aufnahme)



P. lanceolata enthält den höchsten Gehalt an Acteosid (21,71 mg/g Trockengewicht; 26,68%), Gesamtphenolen und Phenylpropanoidglycosiden (Janković et al, 2012)

Inhaltsstoffe

Zu den Inhaltsstoffen zählen (European Medicines Agency, 2011; Handjieva et al, 1991; Gonçalves und Romano, 2016):

- Phenylpropanoidglycoside: Acteosid und Plantamajosid
- Iridoidglykoside: Aucubin und Catalpol, Asperulosid, Globularin, Desacetylasperulosid- Säuremethylester
- Schleimstoffe: Arabinogalactan, Glucomannan, Rhamnogalacturonan mit einer Arabinogalactan- Seitenkette, Rhamnoarabinogalactan, lineares (1-6) α -D-Glucan
- Flavonoide: Apigenin, Luteolin
- Weitere Inhaltsstoffe: Tannine, Phenolcarbonsäuren, einschließlich p- Hydroxybenzoesäure, Protocatechinsäure, Gentisinsäure, Chlorogensäure und Neochlorogensäure, Aesculetin

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Phenylpropanoidglycoside

Qualitätsrelevante Publikationen:

Zwei Varietäten von *Plantago lanceolata*, Grasslands Lancelot und Ceres Tonic wurden auf ihre Catalpol-, Aucubin- und Acteosidkonzentration getestet. Die Acteosidkonzentration stieg im Verlauf der Vegetationsperiode von 3,4% auf 7,1% in Grasslands Lancelot und von 1,5 auf 4,1% in Ceres Tonic. Im Sommer ging der Gehalt in Grasslands Lancelot auf Tiefstwerte von 2,5 % und in Ceres Tonic auf 1,9% zurück. Als optimaler Zeitpunkt für die Ernte von *Plantago lanceolata* Blätter wird Mitte des Herbstes empfohlen. (Tamura und Nishibe, 2002)

Randić und Malež (2008)- leider ist hier nur der Abstract vorhanden- untersuchten den Gehalt an Acteosid der Blätter von *P. lanceolata*, die an verschiedenen Standorten in Kroatien gesammelt wurden. Der Gehalt an Acteosid wurde spektrophotometrisch gemäß Ph. Eur. bestimmt und lag im Bereich von 2,28- 7,61%. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass alle Proben den Standards des Ph. Eur. entsprechen. Die Menge an Acteosid hing von verschiedenen Faktoren, wie Bodenart, mikroklimatischen Bedingungen und geografischen Position, ab.

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Krampflösende Aktivität

- Acteosid und Plantamajosid hemmten die Acetylcholin- induzierten Kontraktionen des Meerschweinchenileums. Acteosid reduzierte auch die Barium- induzierten Kontraktionen der Meerschweinchen- Luftröhre. (Fleer und Verspohl, 2007)

Darmentzündung

- Acteosid linderte Darmentzündungen *in vivo* bei Dextransulfat Natrium- induzierter Kolitis. (Hausmann et al, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Iridoidglykoside

Qualitätsrelevante Publikationen:

Die Catalpolkonzentration war in den Blättern von *Plantago lanceolata* relativ niedrig und schwankte während der Vegetationsperiode zwischen 1 und 2 % der Trockenmasse. Es gab auch keine eindeutige saisonale Veränderung. Von Frühjahr bis Mitte des Herbstes stieg die Aucubinkonzentration in Grasslands Lancelot von 2,1 auf 4,8% und in Ceres Tonic von 1,0 auf 2,7% an, außer im Hochsommer, da war die Aucubinkonzentration konstant. (Tamura und Nishibe, 2002)

Der Inhalt von Catalpol war allgemein höher als der Aucubingehalt (Jurišić et al, 2004)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Krampflösende Aktivität

- Catalpolperacetat, jedoch nicht Catalpol, Isoacteosid, Lavandulifoliosid und Aucubin hemmten die Acetylcholin- induzierten Kontraktionen des Meerschweinchenileums. (Fleer und Verspohl, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Schleimstoffe

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Immunmodulatorische Aktivität

- Polysaccharide zeigten immunmodulatorische Eigenschaften in *in vitro* mitogenen und comitogenen Ratten- Thymozyten. (Ebringerová et al, 2003)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Flavonoide

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Zytotoxische Aktivität

- Luteolin- 7- O- β - Glucosid als auch das Aglykon Luteolin zeigten Topoisomerase – vermittelte DNA- Schäden. (Gálvez et al, 2003)

Krampflösende Aktivität

- Luteolin hemmte die Acetylcholin induzierten Kontraktionen des Meerschweinchenileums und reduzierte die Barium- induzierte Kontraktion der Meerschweinchen-Luftröhre. Luteolin-3'-7-Diglucuronid zeigte keine krampflösende Aktivität. (Fleer und Verspohl, 2007)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakte ohne nähere chemische Spezifizierung

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Entzündungshemmende Aktivität

- Flüssig Extrakte hergestellt mit Ethanol 28% aus *Plantago lanceolata* zeigten eine entzündungshemmende Aktivität in einer modifizierten Hühnerei- Chorioallantois-membran mit Membranreizung, die durch Natriumdodecylsulfat induziert wurde (Marchesan et al, 1998)
- Ein ethanolischer Extrakt aus *Plantago lanceolata* (Ethanol:Wasser 45:55) hemmte die NO- Produktion in der Maus Makrophagen- Zelllinie J774A.1 konzentrationsabhängig, ohne zytotoxische Wirkung. Dieser Extrakt fängt auch NO- Radikale, die von NO- Spender PAPA-NONOate freigesetzt wurden, ab. Die Vorbehandlung mit diesen Extrakten hemmte die induzierbare NOS /iNOS- mRNA- Produktion dieser Zelllinie, ohne die COX- 1- mRNA- Expression zu beeinflussen. COX-2-mRNA-Spiegel und PGE2- Spiegel, die durch Lipopolysaccharid/Interferon- γ - induziert wurden, wurden nach Vorbehandlung mit den Extrakten nicht modifiziert. Die entzündungshemmenden Eigenschaften standen möglicherweise mit der Hemmung von NO im Zusammenhang und nicht mit einer verringerten Prostaglandinproduktion. (Vigo et al, 2005)

- Ein Extrakt hergestellt mit Methanol 80% von *P. lanceolata* zeigte in *in vitro* Tests Cyclooxygenase (COX) -1 sowie 12- Lipoxygenase (LOX) - Hemmaktivität. (Beara et al, 2010)
- Ein ethanolischer Extrakt (DEV 3-5:1, Ethanol 20% V/V) zeigte eine gute Hemmwirkung auf Cyclooxygenase (COX)-2 und 15-Lipoxygenase (LOX). Die Wirkung kann keinem einzelnen Bestandteil oder Gruppe von Verbindungen zugeschrieben werden. (Mansoor et al, 2017)
- N-Hexan unlösliche Fraktionen von einem Dichlormethanextrakt aus *P. lanceolata* Blättern zeigte in *in vivo* Versuchsmodellen eine entzündungshemmende Aktivität. Es reduzierte das Pfotenödenvolumen in den Carrageenan- induzierten Mäusen und inhibierte die Expression und Aktivität des proinflammatorischen Enzyms COX-2. Es wirkt jedoch als unselektiver COX-2- Inhibitor. N-Hexan unlösliche Fraktionen von *P. lanceolata* Blättern Dichlormethanextrakt inhibierte die Migration von Leukozyten durch Verringerung des Chemokinspiegels (MCP-1 und IL-8) (Fakhrudin et al, 2017)
- Ein Extrakt hergestellt mit Methanol 80% aus den Blättern von *Plantago lanceolata* unterdrückte in LPS- stimulierten Monozyten (U937- Zelllinie) die Thromboxan A2 Produktion und zeigte ein besseres Potential als Aspirin, war jedoch Indomethacin noch immer unterlegen. Des Weiteren hat dieser Extrakt auch die Fähigkeit die Prostaglandin E2- Produktion zu hemmen. In den meisten Fällen wurde eine positive Korrelation zwischen dem Gehalt an Apigenin und Ursolsäure und den Extrakten gefunden, die die Prostaglandin E2- und Thromboxan A2 Produktion und die Expression verwandter Gene unterdrückten. (Majkić et al, 2020)

Antioxidative Aktivität

- Ein Methanolextrakt aus *P. lanceolata* (keine weiteren Details verfügbar) zeigte sowohl durch den DPPH- Abfangtest als auch durch die Hemmung von Fe²⁺/ Ascorbat- induziertem Lipid charakterisierte Peroxidation auf Rinderhirnliposomen eine antioxidative Aktivität. (Gálvez et al, 2005)

Antimikrobielle Aktivität

- Ein Extrakt (Ethanol 95%) von *Plantago lanceolata* zeigte keine Aktivität gegen *Candida albicans*. (Hassawi und Kharma, 2006)
- Ein Infus aus *Plantago lanceolata* Blüten und Blättern (2 g in 20 ml Wasser) zeigte eine gute antimikrobielle Aktivität *in vitro* auf kariogene Bakterien. *In vivo* kam es zu einer Abnahme der Streptokokken. (Ferrazzano et al, 2015)

- Pehlivan Karakaş et al (2012) untersuchten Extrakte hergestellt mit Wasser, Methanol oder Ethanol auf ihre antibakterielle Aktivität. Lediglich der wässrige Extrakt zeigte eine schwache oder mäßige antimikrobielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Serratia marcescens* und *Proteus vulgaris*. (Pehlivan Karakaş et al, 2012)

Antimitotische und antigenotoxische Wirkung

- Wässrige Extrakte von *P. lanceolata* Blätter zeigten eine antimitotische und antigenotoxische Wirkung auf *Allium cepa* L.- Wurzelspitzenmeristemzellen. (Aşkin Çelik und Aslantürk, 2006)

Antitussive Wirkung

- Ein ethanolischer Soxhlet- Extrakt und ein mazerierter ethanolischer Extrakt von *Plantago lanceolata* wurde auf antitussive Wirkung bei Meerschweinchen überprüft. Beide Extrakte zeigten eine starke antitussive Wirkung. (Boskabady et al, 2006)

Krampflösende Wirkung

- Ein ethanolischer Extrakt der oberirdischen Teile von *Plantago lanceolata* L. hemmte die Kontraktion des Meerschweinchen- Ileums, die durch verschiedene Agonisten wie Acetylcholin-, Histamin-, Kalium- und Bariumionen induziert wurde. Auch die durch Bariumionen induzierten Luftröhrenkontraktionen wurden gehemmt. (Fleer und Verspohl, 2007)

Antiulcerogene Wirkung

- Ein wässriger Blattextrakt aus den frischen Blättern von *Plantago lanceolata* zeigte eine antiulcerogene Wirkung bei einer Vielzahl von Tiermodellen. (Melese et al, 2011)

Antibakterielle Aktivität

- Der methanolische Extrakt von *P. lanceolata* zeigte keine antibakterielle Aktivität gegen grampositive oder gramnegative Bakterien (Pehlivan Karakaş et al, 2012)

Antiproliferative Wirkung und Zytotoxizität

- Ein Extrakt hergestellt mit 70% Ethanol aus *P. lanceolata* Blättern zeigte antiproliferative Wirkung und Zytotoxizität gegen dreifach negative CAL51- Brustkrebszellen, jedoch nur geringe Wirkungen auf andere Brustkrebszellen. Die zytotoxische Wirkung des Extrakts kann auf die Flavonoide, Flacon und Luteolin-7-O- β - Glucosid zurückgeführt werden. (Alsaraf et al, 2019)

Anwendung bei Verbrennungen

- Wässrige und alkoholische Extrakte von *Plantago lanceolata* wurden auf ihre Wirkung bei verbrannten Wunden in Ratten untersucht. Ein 10%iger wässriger Extrakt verringerte die verbrannte Oberfläche und die Entzündung. Die Wirkungen dieses Extraktes waren bezüglich Epithelisierung und Granulation gleich oder größer als die von Silbersulfadiazin, im Vergleich zu 5% wässrigem Extrakt aus *Plantago lanceolata* jedoch signifikant erhöht. (Hadjzadeh et al, 2008)

Wundheilung der Haut

- Ein *Plantago lanceolata* Wassereextrakt verbesserte die Wundheilung der Haut bei Ratten. Als Hauptkomponenten dieses Extrakts wurden Polyphenole, Kaffeesäurederivate (Acteosid, Chlorogensäure und Echinacosid) und Flavonoidglycoside (Luteolin- und Kaempferolglycoside) identifiziert. Welcher Inhaltsstoff für die Wirkung verantwortlich ist, ist leider nicht ersichtlich. (Kováč et al, 2015)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diskussion

Leider findet man keine publizierten Daten zur Ernte, Trocknung und Lagerung. Untersuchungen zum Gehalt an Inhaltsstoffen über die Vegetationsperiode deuten an, dass die Limits von Ph. Eur. immer erreicht werden können. Tamura und Nishibe (2002) erwähnen in ihrer Publikation, dass der Acteosidgehalt höher liegt als 1,5%.

Es wurden auch keine klinischen Studien durchgeführt bzw. veröffentlicht.

Bis auf die krampflösende Aktivität der Phenylpropanoidglycoside, Iridoidglycoside und Flavonoide sowie die immunmodulatorische Aktivität der Schleimstoffe und die zytotoxische Aktivität der Flavonoide wurden keine Publikationen gefunden, die die Wirksamkeit einzelner Inhaltsstoffe beschreiben.

Die Wahl von *Plantago lanceolata* als Arzneipflanze des Jahres 2014 diente auch als Aufruf an die Forschung um klinische Studien durchzuführen, so Mayer (2012).

Schlussfolgerung

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	-

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Die Informationen aus den publizierten Daten deuten darauf hin, dass die Anforderung des europäischen Arzneibuches hinsichtlich des Mindestgehaltes von 1,5 Prozent Gesamt-ortho-Dihydroxyzimtsäure-Derivate, berechnet als Acteosid ohnehin üblicherweise erreicht wird.

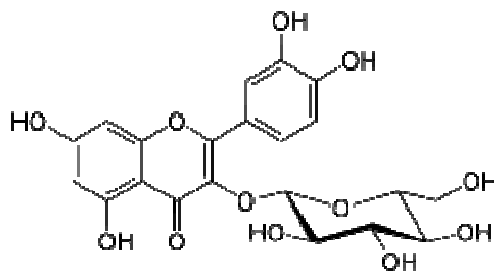
Holunderblüten - Sambuci flos

Definition

Die getrockneten Blüten von *Sambucus nigra* L. (Europäisches Arzneibuch, 2017).

Gehalt: mindestens 0,80 Prozent Flavonoide, berechnet als Isoquercitrin (C₂₁H₂₀O₁₂; Mr 464,4) und bezogen auf die getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch, 2017).

Abbildung 10: Strukturformel Isoquercitrin (Quelle: <https://en.wikipedia.org/wiki/Isoquercetin>)



Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Herstellung einer Stammlösung und Untersuchungslösung und anschließender Absorptionsbestimmung (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikation

Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Linderung früher Erkältungssymptome. (European Medicines Agency, 2018)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Sambucus nigra, auch schwarzer Holunder, europäischer Holunder genannt, gehört zur Familie der Adoxaceae und kommt in Europa, Nordafrika, West- und Zentralasien sowie Nordamerika vor. Es ist ein Laubstrauch oder kleiner Baum, der eine Höhe von 10 m erreichen

kann und zahlreiche aufrechte Stängel von der Basis hat. *Sambucus nigra* hat eine bräunlich- graue Korkrinde mit weißlichem Mark und gewölbten Zweigen. Die Blätter sind gefiedert mit 5-7 eiförmigen, eiförmigen lanzettlichen oder eiförmigen elliptischen Blättchen mit gezackten Rändern. Die Blüten bestehen aus weißen Blütenblättern und hellgelben Staubbeuteln. Die Steinfrüchte von *Sambucus nigra* sind dunkelviolett. (Porter und Bode, 2017)

Abbildung 11: Darstellung von *Sambucus nigra* mit Blüten und Beeren (Porter und Bode, 2017)



Inhaltsstoffe

Zu den Inhaltsstoffen zählen (European Medicines Agency, 2018; Willuhn und Richter, 1977; Toulemonde und Richard, 1983):

- Flavonoide (bis zu 3%): Quercetin, Rutin, Isoquercitrin, Kaempferol, Astragalin, Nikotiflorin und Hyperosid
- Triterpene: α - und β - Amyrin (ca. 1%), die hauptsächlich als Fettsäureester vorkommen
- Triterpensäuren: Oleanol- und Ursolsäure (ca. 0,85%), 20 β - Hydroxyursolsäure

- Ätherische Öle
- Kaffeesäurederivate (3%): Chlorogensäure
- Sterole (ca. 0,11%): β - Sitosterol, Stigmasterol, Campesterol und Cholesterin
- Mineralien (8-9%): reich an Kalium
- Weitere Inhaltsstoffe: Tannin, Schleim, Plastocynin, Pektin und Zucker

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Flavonoide

Qualitätsrelevante Publikationen:

Der Blütenstand von *Sambucus nigra* enthält Flavonoide und Phenolsäuren, wobei das Hauptflavonoid Rutin ist. Der Rutingehalt in den Blüten ausgewählter Sorten lag zwischen 11 und 54 mg/g pro luftgetrocknetem Material. Rutin ist während des Trocknens bei Raumtemperatur stabil, nimmt aber während einer einjährigen Lagerung um etwa ein Viertel ab. In den Blüten variiert der Chlorogensäuregehalt zwischen 23 und 46 mg/g pro luftgetrocknetem Material, der Isoquercitringehalt zwischen 0,7 und 18 mg/g pro luftgetrocknetem Material, der Isorhamnetin-3-O-Rutinosidgehalt zwischen 3 und 10 mg/g pro luftgetrocknetem Material und der Gehalt an 3,5- DicaFFEoylchininsäure überschreitet 14 mg/g pro luftgetrocknetem Material nicht. (Vrchotová et al, 2017)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Wirkung auf Hormonproduktion und Proliferation von Tumorzellen

- Spezielle Extrakte aus Holunderblüten (3 Extrakte mit hohem Lignangehalt, 3 Extrakte mit hohem Flavonoidgehalt) zeigten eine statistische signifikante Hemmung der Östradiolsekretion in Trophoblast- Tumorzellen JEG-3, BeWo- und MCF7- Brustkrebszellen. Holunderblütenextrakte induzierten eine Hochregulation des Östrogenrezeptors (ER) α in JEG-3-Zellen. In MCF7-Zellen wurde eine ER α Herunterregulierung und Progesteronrezeptor (PR)- Hochregulierung beobachtet. Die Produktion von Östradiol in BeWo- und MCF-7-Zellen wurde konzentrationsabhängig hochreguliert. Die Ergebnisse deuten auf eine mögliche Verwendung von Holunderblütenextrakten bei der Prävention und/oder Behandlung von Brustkrebs hin. (Schröder et al, 2016)

Antidiabetische Aktivität

- Das Flavanon Naringenin aktivierte den PPAR γ ((Peroxisome Proliferated Activated Receptor γ), ohne die Differenzierung der Adipozyten zu stimulieren. Die Holunderblüten- Metabolite Quercetin-3-O-Rutinosid, Quercetin-3-O-Glucosid, Kaempferol-3-O-Rutinosid, Isorhamnetin-3-O-Rutinosid, Isorhamnetin-3-O-Glucosid und 5-O-Caffeoylchinnic Säure konnten PPAR γ nicht aktivieren. Die Flavonoidglykoside konnten PPAR γ nicht aktivieren, während einige ihrer Aglykone potenzielle Agonisten von PPAR γ sind. (Christensen et al, 2010)
- Naringenin und 5-O-Caffeoylchinninsäure zeigten in Muskelzellen von primären Schweine- Myotube- Kulturen einen signifikanten Anstieg der Glucoseaufnahme. Auch die Phenolverbindungen, Kaempferol, Ferulasäure, p-Cumarsäure und Kaffeesäure erhöhten die Glucoseaufnahme. Die Fettansammlung in *Caenorhabditis elegans* wurde reduziert, wenn es mit den Dichlormethan- und Methanol- Extrakten, sowie Naringenin, Quercetin-3-O-Rutinosid, Quercetin-3-O-Glucosid, Quercetin-3-O-5“-acetylglucosid, Kaempferol-3-O-Rutinosid, Isorhamnetin-3-O-Rutinosid und Isorhamnetin-3-O-Glucosid, Kaempferol und Ferulasäure behandelt wurde. (Bhattacharya et al, 2013)
- Flavonoide und Phenolsäuren, die in einem Extrakt hergestellt mit 96%igen Ethanol enthalten sind, waren dosisabhängig starke Stimulatoren der Glukose- und Fettsäureaufnahme. Kaempferol und – glycoside sowie Quercetin und – glycoside zeigten eine starke Stimulation der Glukose- und Ölsäureaufnahme in menschlichen Skelettmuskelzellen und HepG2- Zellen. (Ho et al, 2017a)

Entzündungsmodulierende Aktivität

- Phenolische Verbindungen zeigten eine dosisabhängige Hemmung der NO- Produktion in RAW- Zellen und dendritischen Zellen, wobei Quercetin, Rutin und Kaempferol die wirksamsten waren. (Ho et al, 2017b)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Kaffeesäurederivate

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Entzündliche modulierende Aktivität

- Kaffeesäure und 3,4- Dihydroxyphenyllessigsäure zeigten die stärksten hemmenden Wirkungen auf die NO- Produktion in RAW- Zellen und dendritischen Zellen. (Ho et al, 2017b)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Weitere Inhaltsstoffe

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Immunmodulierende Aktivität

- Pektin- Polysaccharide, die aus Holunderblüten isoliert wurden, zeigten eine starke Komplementfixierungsaktivität und Makrophagenstimulationsaktivität. Die verzweigten Einheiten von Arabinogalactan, die mit der Rhamnogalacturonan- Region verbunden sind, sind für die immunmodulierende Aktivität bei Holunderblüten wichtig. Es wurde keine Zytotoxizität beobachtet. (Ho et al, 2016)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakte ohne nähere chemische Spezifizierung

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antioxidative, neuroprotektive, Antityrosinase, Antilipase Aktivität

- Extrakte aus Sambucus nigra Blüten (hergestellt durch mikrowellenunterstützte Extraktion mit Wasser und mit Ethanol 50%) zeigten starke antioxidative Aktivität, wobei der wässrige Extrakt die bessere Hemmung der Acetylcholinesterase erzielte. Die stärkere Tyrosin- Inhibition erzielte der ethanolische Extrakt. Die durch moderne Extraktionstechniken gewonnenen Extrakte zeigten die beste inhibitorische Aktivität gegen Butyrylcholinesterase und Lipase.

Alle Extrakte waren sehr reich an Polyphenolen, insbesondere Rutin, 5-O- Caffeoyl-chininsäure und Ursolsäure. (Vujanović et al, 2019)

Antioxidative Aktivität

- Alkoholische Extrakte von Sambucus nigra Blüten (Ethanol 80%, verschiedene Bedingungen der Pressurised Liquid Extraction) wirkten als Antioxidantien, die die Aktivität freier Radikale neutralisierten und die Cooxidationsreaktionen von Linolsäure und β - Carotin hemmten. Es gibt keine direkte Korrelation zwischen dem Gehalt an Flavonoiden in den Extrakten und ihrer antioxidativen Aktivität. Die antioxidativen Eigenschaften der Extrakte hingen von der Temperatur ab. (Dawidowicz et al, 2006)
- Ein 96%iger Ethanol- Extrakt zeigte im Gegensatz zu einem 50%igen ethanolischen Extrakt, einem 50°C Wasserextrakt und einem 100 °C Wasserextrakt, die höchste 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH)- Radikalfängeraktivität, was vermutlich auf eine höhere Selektivität für phenolische und antioxidative Komponenten zurückzuführen war. (Ho et al, 2017a)

Antidiabetische Aktivität

- Ein wässriger Infus aus Holunderblüten erhöhte den 2- Desoxy- Glucose- Transport, die Glucose Oxidation und die Glykogenese des Bauchmuskels der Maus. Die Bestandteile Lectin, Rutin, das lipophile Triterpenoid (Lupeol) und Sterol (β - Sitos- terol) stimulierten die Insulinsekretion nicht. Die Ergebnisse zeigten das Vorhanden- sein von insulinfreisetzender und insulinähnlicher Aktivität. (Gray et al, 2000)
- Ein methanolischer Extrakt aus Holunderblüten aktivierte den PPAR γ (Peroxisome Proliferated Activated Receptor γ) und die insulinabhängige Glukoseaufnahme. α - Li- nolensäure und Linolsäuren wurden als PPAR γ - Agonisten identifiziert. (Christensen et al, 2010)
- Dichlormethan- und Methanol- Extrakte aus Holunderblüten konnten die Glukoseauf- nahme in Muskelzellen von primären Schweine- Myotube- Kulturen in Gegenwart und Abwesenheit von Insulin erhöhen. (Bhattacharya et al, 2013)
- Ein 96%iger Ethanol- Extrakt zeigte den höchsten Anstieg der Glukoseaufnahme in menschlichen Skelettmuskelzellen und HepG2- Zellen, gefolgt von einem 50%igen ethanolischen Extrakt und einem Dichlormethanextrakt. Die Wasserextrakte bei 50°C und 100°C erzielten nur bei der höchsten Konzentration einen signifikanten Anstieg. Ein 96%iger Ethanol- Extrakt zeigte den höchsten Anstieg der Ölsäureaufnahme in menschlichen Skelettmuskelzellen, gefolgt von einem 50%igen ethanolischen Extrakt und Dichlormethanextrakt. Der 50°C und 100°C Wasserextrakt zeigte einen kleinen, aber signifikanten Anstieg. Weiters zeigte der 96%ige ethanolische Extrakt eine ma-ximale Erhöhung der Ölsäureaufnahme in HepG2- Zellen, gefolgt von einem 50%igen ethanolischen Extrakt und einem Dichlormethanextrakt. (Ho et al, 2017a)

Antimikrobielle Aktivität

- Ein aufgereinigter Extrakt (Ethanol 96% + Wasser 1:1) aus Holunderblüten zeigte to- xische Wirkungen auf alle getesteten grampositiven (z.B. Staphylococcus sp, B. ce- reus) als auch gramnegative (z.B. Salmonella poona, P. aeruginosa) nosokomialen Bakterien. Es zeigte eine größere Hemmzone, wenn es gegen einen weiten Bereich von Bakterien eingesetzt wurde und die höchste Hemmaktivität war gegenüber Me- thicillin- resistente Staphylococcus aureus (MRSA) und die niedrigste gegen Pseu- domonas aeruginosa. (Hearst et al, 2010)

Entzündliche modulierende Aktivität

- Ein 96%iger und 50%iger ethanolischer Extrakt besaßen die stärkste Komplementfixierungsaktivität, gefolgt von den 50°C und 100°C Wasserextrakten. Der 96%ige ethanolische Extrakt zeigte auch eine starke Hemmaktivität für die NO- Produktion in RAW- Zellen und dendritischen Zellen. Ein hoher Gehalt an Phenolverbindungen könnte eine wichtige Rolle bei der NO-Hemmaktivität sein. Die Dichlormethanextrakte zeigten wenig Einfluss auf die NO- Produktion. Die Wasserextrakte induzierten die Produktion von NO, was durch das Vorhandensein von Polysacchariden erklärt wurde. (Ho et al, 2017b)

Antivirale Aktivität

- Ein methanolischer Extrakt von Sambucus nigra- Blüten und Blätter (keine weiteren Details verfügbar) wiesen *in vitro* Anti- Dengue Virus Serotyp -2- Eigenschaften auf. (Castillo-Maldonado et al, 2017)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Triterpene/ Ätherische Öle/ Sterole/ Mineralien

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten

KEINE

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diskussion

Leider findet man in der Literatur keine Studien zur korrekten Ernte, Trocknung, Lagerung und klinischen Wirksamkeit. Es wurden auch keine Studien durchgeführt, die belegen, welche Inhaltsstoffe für die Wirksamkeit verantwortlich sind. Die meisten Publikationen findet man zu Extrakten aus Sambucus nigra Blüten, die nicht näher bezüglich Inhaltsstoffen definiert sind.

Wie in der pflanzlichen Monographie zu Sambucus nigra L. erwähnt, beruht die Anwendung in der angegebenen Indikation ausschließlich auf einer langjährigen Erfahrung. (European Medicines Agency, 2018)

Wie bereits oben erwähnt, beschreiben die Autoren Vrchotová et al (2017), dass der Gesamtflavonoidgehalt aller Muster deutlich über dem Limit des Ph. Eur. liegt. Daher ist es fraglich, ob das vorgegebene Limit für den Assay nicht ohnehin von allen Mustern erreicht wird.

Schlussfolgerung

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	-

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Aus den publizierten Daten lässt sich die Anforderung des europäischen Arzneibuches hinsichtlich des Mindestgehaltes von 0,8 Prozent Flavonoide, berechnet als Isoquercitrin nicht nachvollziehen, da der Mindestgehalt von Flavonoiden ohnehin erreicht werden dürfte.

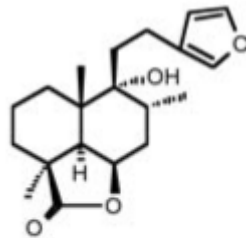
Andornkraut - Marrubii herba

Definition

Die getrockneten, ganzen oder zerkleinerten oberirdischen Teile von Marrubium vulgare L. zur Blütezeit (Europäisches Arzneibuch 2017)

Gehalt: mindestens 0,7 Prozent Marrubiin ($C_{20}H_{28}O_4$; Mr 332,4), bezogen auf die getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch 2017)

Abbildung 12: Strukturformel Marrubiin (Knöss, 2006)



Marrubiin

Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Flüssigchromatographie (LC), wobei als Lösungsmittel verdünnte Salzsäure R und Methanol R herangezogen wird (Europäisches Arzneibuch 2017)

Indikation

- Traditionelles pflanzliches Arzneimittel, das als Expektorans bei erkältungsbedingten Husten eingesetzt wird. (European Medicines Agency, 2013)
- Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von leichten dyspeptischen Beschwerden wie Blähungen und Völlegefühl. (European Medicines Agency, 2013)
- Traditionelles pflanzliches Arzneimittel bei temporär auftretender Appetitlosigkeit. (European Medicines Agency, 2013)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Marrubium vulgare gehört zur Familie der Lamiaceae und ist eine ausdauernde, krautige Pflanze mit aufrechten, unverzweigten 4- kantigen Stängeln, die 30-80 cm hoch werden können. Die Blätter sind rund bis herzförmig, unregelmäßig gezähnt und mit einem tief eingesenkten Nervenetz versehen. Die Blattunterseite ist filzig behaart. Die kleinen, weißen Blüten stehen in vielblütigen, kugeligen Scheinquirlen in den Achseln der Blätter. Die Blütezeit erstreckt sich vom Mai bis zum August. Die Pflanze wächst auf sonnigen nährstoffreichen Böden, Ödland, Schutt und trockenen Weiden. Typisch ist ein bitterer Geschmack. (Knöss, 2006; Niedenthal, 2017)

Abbildung 13: Marrubium vulgare (Niedenthal, 2017)



Inhaltsstoffe (European Medicines Agency, 2013):

- Spuren von ätherischem Öl (0,05-0,06%): mit Monoterpenen wie Camphen, p- Cymol, Fenchon, Limonen, α - Pinen, Sabinen und α - Terpinolen
- Diterpene vom Labdan- Typ mit Marrubiin (0,12-1%) und seinem Vorläufer Pre-Marrubiin (0,13%), Marrubenol (ein Labdan Hemiactal), Marrubiol, Peregrinol und Vulgarol

- Lamiaceen-Gerbstoffe (Hydroxyzimtsäure Derivate): bis zu 7%; z.B. Acteosid, Chorgensäure, Kaffeesäure, 1-Caffeoylchininsäure und Cryptochlorogensäure, jedoch keine Rosmarinsäure
- Flavonoide: Flavon- und Flavonolglycoside und ihre Aglykone (z.B. Apigenin, Luteolin, Quercetin, Chrysoeriol, Vincenin II, Vitexin), Lactoylflavone, Luteolin-7-lactat, Apigenin-7-lactat
- Stickstoffhaltige Verbindungen: 0,2% Cholin und 0,3% Betonicin
- Mineralien: Kaliumsalze

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Ätherisches Öl

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antibakterielle, antimykotische und zytotoxische Aktivität

- Ätherisches Öl der oberirdischen Teile von Marrubium vulgare zeigte *in vitro* eine antibakterielle Aktivität vor allem gegen grampositive Bakterien. Eine antimykotische Aktivität wurde vor allem bei Botrytis cinerea – Pilzen beobachtet. Fusarium solani, Penicillium digitatum und Aspergillus niger waren weniger empfindlich gegenüber dem ätherischen Öl von Marrubium vulgare. Des Weiteren zeigte das ätherische Öl eine zytotoxische Aktivität gegen HeLa- Zelllinien. (Zarai et al, 2011)

Antioxidative Aktivität

- Ätherisches Öl und Marrubiin zeigten niedrige antioxidative Aktivität, während Methanol- und Acetonextrakte höhere Aktivitäten zeigten. (Rezgui et al, 2020)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diterpene vom Labdan- Typ

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Analgetische Aktivität

- Marrubiin zeigte eine starke und dosisabhängige antinozizeptive Wirkung in Mäusen. (De Jesus et al, 2000)
- Marrubiin und Marrubiinsäure zeigten analgetische Eigenschaften. (Meyre- Silva et al, 2005)

Calciumkanalblocker vom L-Typ

- Marrubenol hemmte die Kontraktion der glatten Muskulatur durch Blockierung der Calciumkanäle vom L-Typ. (El Bardai et al, 2003a)
- Marrubenol inhibierte vollständig die durch KCl- Depolarisation induzierte Kontraktion in glatten Ratten- Darmmuskel des Ileums,. Für die Inhibierung von Ca²⁺ Kanälen vom L-Typ dürfte eine Wechselwirkung mit der Phenylalkylamin- Bindungsstelle verantwortlich gewesen sein. (El Bardai et al, 2004)

Antiödematogene Wirkung

- Marrubiin zeigte signifikante und dosisabhängige antiödematogene Wirkungen im Modell der Carrageenan- und Histamin-induzierten Ödeme in Mäuseohren. Marrubiin zeigte signifikante hemmende Eigenschaften bei allergischen Ödemen, wenn inaktiv sensibilisierte Tiere untersucht werden. Weiters wurde gezeigt, dass Marrubiin nicht-selektive entzündungshemmende Eigenschaften aufweist. (Stulzer et al, 2006)

Gastroprotektive Aktivität

- Marrubiin, das aus den Blättern von Marrubium vulgare gewonnen wurden, zeigte Magen-protektive Effekte bei Ethanol- und Indomethazin-induzierten Ulcera an Mäusen. Marrubiin steigerte den pH- Wert und die Schleimproduktion. Die Gastroprotektion hing mit der durch Marrubiin induzierten Aktivität von Stickoxid und endogenen Sulfhydrylgruppen zusammen. (de Oliveira et al, 2011)

Vasorelaxierende Aktivität

- Marrubenol und Marrubiin hemmten die KCl induzierte Rattenaortakontraktion konzentrationsabhängig. Marrubenol war etwas wirksamer als Marrubiin. Beide Verbindungen waren weniger wirksam als Verapamil. (El Bardai et al, 2003b)

Antimykotische, antioxidative Aktivität

- Marrubiin und ätherisches Öl zeigten im Gegensatz zu Methanol- und Acetonextrakte nur sehr geringe antioxidative Aktivitäten. Nur 100 mg/ml Marrubiin zeigte eine 50%ige antimykotische Wirkung gegen *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum* im Gegensatz zu 20 mg/ml Marrubiin und Methanol- und Acetonextrakten. (Rezgui et al, 2020)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Lamiaceen-Gerbstoffe (Hydroxyzimtsäure-Derivate)

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Entzündungshemmende Aktivität

- Die wichtigsten Phenylpropanoidester aus *Marrubium vulgare* (+) (E)-Caffeoyl-L-Äpfelsäure, Acteosid, Forsythosid B, Arenariosid und Ballotetrisid wurden auf ihre inhibitorischen Wirkungen gegenüber das Cyclooxygenase (COX)-2-Enzym untersucht. Dabei zeigten Acteosid, Forsythosid B und Arenariosid die stärkste Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmung. Diese drei Verbindungen zeigten jedoch keine signifikante Hemmung von COX-1. Kaffeesäure zeigte wenig bis keine Hemmung von COX-2. (Sahpaz et al, 2002)

Zytoprotektive Wirkung

- Die Phenylpropanoidglycoside Acteosid, Forsythosid B, Arenariosid, Ballotetrosid und das nicht glycosidische Derivat Caffeoil-1-Apfelsäure hemmten die Cu²⁺ induzierte LDL-Oxidation und zeigten eine Reduktion von 2,2'-Azobis(2-Amidinopropan)dihydrochlorid (AAPH) induzierte *in vitro* LDL- Oxidation in kultivierten Endothelzellen der Rinderaorta. Phenylpropanoide schützen Zellen vor oxidativem Stress. (Martin-Nizard et al, 2003)

Effekt auf die Hemmung der Entwicklung von Atherosklerose

- Acteosid, Forsythosid B, Arenariosid, Ballotetrosid besaßen die Fähigkeit, die kupfer-oxidierten LDL, die die Endothelin-1 Sekretion durch Endothelzellen der Rinderaorta induzieren, vollständig aufzuheben. Diese getesteten Verbindungen zeigten einen vorteilhaften Effekt auf die Hemmung der Entwicklung von Atherosklerose. (Martin-Nizard et al, 2004)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Flavonoide/ Stickstoffhaltige Verbindungen/ Mineralien

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten

KEINE

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakt ohne nähere chemische Spezifizierung

Qualitätsrelevante Publikationen:

Chouaieb et al. (2012) untersuchten den Zusammenhang zwischen Entwicklungsstadium und Standorteinflüssen auf den Gehalt an Phenolen und Flavonoiden in einem ethanolischen Extrakt (keine nähere Charakterisierung) von *Marrubium vulgare*. Unabhängig von der geografischen Lage des Ausgangsmaterial in Tunesien wurde der höchste Gehalt an Phenolen (267-325 mg Gallussäureäquivalent /g Extrakt) und Flavonoiden (212-245 mg Quercetinäquivalent / g Extrakt) im Fruchtstadium festgestellt. Auch die höchste antioxidative Aktivität wurde bei Extrakten aus Pflanzen im Fruchtstadium beobachtet. (Chouaieb et al, 2012)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Krampflösende Aktivität

- Ein hydroalkoholischer Extrakt aus *Marrubium vulgare* zeigte *in vitro* eine krampflösende Aktivität in glatten Muskeln. Auch die Wirkung einiger Neurotransmitter wie Acetylcholin, Bradykinin, Prostaglandin E2, Histamin und Oxytocin wurde gehemmt. (Schlemper et al, 1996)

Analgetische Wirkung

- Ein hydroalkoholischer Extrakt aus *Marrubium vulgare* wies eine analgetische Wirkung auf und antagonisierte chemisch induzierte Schmerzen in Mäusen. Die Autoren vermuteten, dass diese Effekte mit dem Vorhandensein von Steroiden und Terpenen zusammenhängen könnten. (De Souza et al, 1998)

Antihyperglykämische Wirkung

- Ein ethanolischer Extrakt von *Marrubium vulgare* senkte den Blutzuckerspiegel signifikant in Ratten mit Alloxan- induzierten Diabetes. (Novaes et al, 2001)
- Ein wässriger *Marrubium vulgare* Extrakt zeigte eine antidiabetische Aktivität an Ratten mit Alloxan-induziertem Diabetes. Darüber hinaus senkte das Infus dosisabhängig den Gesamtcholesterinspiegel und Gesamt-Lipidspiegel an Ratten. Der wässrige Extrakt zeigte einen hohen Gehalt an Polyphenolen, insbesondere Flavonoide und Verbascoid- Derivate. (Boudjelal et al, 2012)
- Ein methanolischer Extrakt von *Marrubium vulgare* zeigte eine antihyperglykämische Wirkung bei Ratten mit Streptozotocin- induziertem Diabetes. Der Insulinspiegel wie

auch der Gehalt an Glykogen im Gewebe wurde erhöht. Darüber hinaus wurde der Gesamtcholesterinspiegel, Triglyceride und LDL-Cholesterin gesenkt bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL Konzentration im Plasma. (Elberry et al, 2015)

Vasorelaxierende Aktivität

- Rohextrakte von *Marrubium vulgare* zeigten eine starke *in vitro*- Hemmung der KCl-induzierten Kontraktion der Rattenaorta. (El Bardai et al, 2003b)

Antioxidative Wirkung

- Ein methanolischer Extrakt von *Marrubium vulgare* zeigte Radikalfänger- und Antioxidationsseigenschaften, wobei die Ergebnisse vom angewendeten *in vitro* Testmodell abhängig waren. (Matkowski und Piotrowska, 2006)
- Ein Methanol- Extrakt aus den Blättern von *Marrubium vulgare* hemmte die Bildung freier Radikale im DPPH Assay. (Amessis-Ouchemoukh et al, 2014)
- Kabach et al. (2019) untersuchten in verschiedenen Modellen die antioxidativen Eigenschaften. Der methanolische Extrakt zeigte eine stärkere antioxidative Aktivität als ein wässriger Extrakt. Des Weiteren zeigte der methanolische Extrakt eine mäßige antiproliferative Aktivität gegen zwei menschliche Brustkrebszelllinien. (Kabach et al, 2019)

Antibakterielle Aktivität

- Ein methanolischer Extrakt von *Marrubium vulgare* war sehr wirksam gegen die grampositiven Bakterien *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus*. Gegen *Proteus vulgaris* und *Escherichia coli* war dieser Extrakt mäßig wirksam und gegen *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegative Bakterien) unwirksam. (Masoodi et al, 2008)
- Ein Methanolextrakt von *Marrubium vulgare* zeigte eine Wirkung gegen *Streptococcus pneumoniae*, während ein wässriger Extrakt keine Wirkung zeigte. (Warda et al, 2009)
- Ein wässriger Extrakt von *Marrubium vulgare* zeigte eine hohe Aktivität gegen *Mycobakterium tuberculosis*. (Buzayan und El-Garbuli, 2012)
- Ein methanolischer Extrakt aus den Blättern von *Marrubium vulgare* zeigte eine starke antibakterielle Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* und Beta- Lactamasen, die gramnegative Bakterien produzierten. (Temmouri et al, 2014)

Cholinesterasehemmende und antioxidative Wirkung

- Ein Acetonextrakt von *Marrubium vulgare* zeigte die höchste Hemmung gegenüber Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BChE) im Vergleich mit Extrakten aus anderen Pflanzen. Des Weiteren zeigte der Acetonextrakt eine hohe Chelatisierungskapazität gegen Eisen(III)- Ionen. (Orhan et al, 2010)

Entzündungshemmende, analgetische und antibakterielle Aktivität

- Ein methanolischer Extrakt von *Marrubium vulgare* zeigte bei einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht eine analgetische und eine entzündungshemmende in Mäusen und bei einer Dosis von 200, 400 und 600 mg/ml eine antibakterielle Aktivität (Kanyonga et al, 2011)

Antiphlogistische Aktivität

- Ein hydromethanolischer Extrakt aus den oberen Teilen von *Marrubium vulgare* zeigte *in vitro* in dosisabhängiger Weise eine signifikante entzündungshemmende Wirkung. *In vivo* zeigten hingegen nur hohe Mengen dieses Extraktes eine signifikante entzündungshemmende Wirkung. (El Abbouyi et al, 2013)
- Der methanolische Extrakt von *Marrubium vulgare* verbesserte die Carrageenan- induzierte Entzündung in der frühen und späten Phase bei Ratten. Des Weiteren wurde eine antioxidative und Radikalfängeraktivität beobachtet, die mit seinem Gehalt an Phenol und Flavonoiden zusammenhängen könnte. (Fathiazad et al, 2017)

Hepatoprotektive Aktivität

- Ein wässriger *Marrubium vulgare* Extrakt zeigte eine protektive Aktivität gegen Cyclophosphamid induzierte Leberschädigung und oxidativen Stress in Ratten. Diese Schutzwirkungen werden auf die antioxidativen Eigenschaften und das Vorhandensein von Phenolsäuren und Flavonoiden zurückgeführt. (Ettaya et al, 2016)

Abortive Wirkung

- Hydroethanolische Extrakte von *Marrubium vulgare* zeigten abortive Eigenschaften an trächtigen und nicht-trächtigen Ratten. (Aouni et al, 2017)

Kardioprotektive Wirkung

- Die wasserlöslichen Anteile eines mit Methanol 70% hergestellten Extrakts aus den oberirdischen Teilen von *Marrubium vulgare* zeigte eine Schutzwirkung gegen eine Ischämie- Reperfusionsverletzung in isolierten Rattenherzen. (Garjani et al, 2017)
- Ein methanolischer Extrakt aus *Marrubium vulgare* verhinderte dosisabhängig (10-40 mg Extrakt / kg KG) eine Entzündungsreaktion und Myokardfibrose in Ratten mit Infarkt, der durch Isoproterenol induziert wurde. Des Weiteren verringerte dieser Extrakt die Konzentration der Kreatinkinase-MB im Serum, die Myokard- Myeloperoxidase Aktivität und die periphere Neutrophilenzahl. (Yousefi et al, 2014)
- Ein Methanol-Wasser-Extrakt von *Marrubium vulgare* hemmte die LDL- Peroxidation und verbessern den HDL- vermittelten Cholesterinausfluss in TP-1-Makrophagen. Diese antioxidativen Eigenschaften erhöhten das antiatherogene Potenzial von HDL und könnten nach Meinung der Autoren so der Entwicklung von Herz- Kreislauf Erkrankungen vorbeugen. (Berrougui et al, 2006)

Beeinflussung des Fibroblastenwachstums

- Ein *Marrubium vulgare* hydroalkoholischer Blattextrakt war reich an Marrubiin und hat einen hohen Gehalt an Phenolen und Flavonoiden und mehreren Phenylethanoidglycosiden. Dieser Extrakt zeigte antioxidative Eigenschaften und förderte die Zellmigration und Proliferation von Fibroblasten, was von den Autoren als potentielle Förderung der Wundheilung interpretiert wurde. (Amri et al, 2017)

Immunstimulatorische Aktivität

- Die Proteinfraction eines wässrigen Extrakts von *Marrubium vulgare* zeigte immunstimulatorische Aktivität indem es die Proliferation von Immunzellen förderte. Der Gesamtextrakt zeigte auch eine mitogene Aktivität. (Daoudi et al, 2013)

Antimykotische, antioxidative Aktivität

- Methanol- und Acetonextrakte von *Marrubium vulgare* zeigten eine signifikante antioxidative Aktivität und inhibierten das Wachstum unterschiedlicher Dermatophyten. (Rezgui et al, 2020)

Publikationen zu klinischen Effekten:

- Ein Infus aus den Blättern von Marrubium vulgare reduzierte den Plasmaglukosespiegel und den Cholesterin- und Triglyceridspiegel in 21 Patienten nur minimal und zeigten keine vorteilhafte Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel. (Herrera-Arellano et al, 2004)

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diskussion

Leider findet man keine Publikationen, die Angaben zur korrekten Ernte, Trocknung und Lagerung liefern.

Es sind auch keine klinischen Studien vorhanden, die die Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen belegen.

Lediglich findet man nur einige wenige Publikationen zu einzelnen Inhaltsstoffen bzw. Extrakte von Marrubium vulgare, die pharmakologische Wirkungen beschreiben, die aber mit den traditionellen Anwendungsgebieten relevant sind.

Wie in der pflanzlichen Monographie zu Marrubium vulgare erwähnt, beruht die Anwendung in der angegebenen Indikation ausschließlich auf einer langjährigen Erfahrung. (European Medicines Agency, 2013)

Schlussfolgerung

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Relevanz der vorhandenen Daten aus der Literaturrecherche:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	-

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Aus den publizierten Daten lässt sich die Anforderung des europäischen Arzneibuches hinsichtlich des Mindestgehaltes von 0,7 Prozent Marrubiin nicht nachvollziehen.

Mädesüßkraut - Filipendulae ulmariae herba

Definition

Die ganzen oder geschnittenen, getrockneten blühenden Stängelspitzen von Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (Syn. Spiraea ulmaria L.) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Gehalt: mindestens $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ätherisches Öl (getrocknete Droge) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Destillation. (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikation

Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur unterstützenden Behandlung von Erkältungen und zur Linderung kleiner Gelenkschmerzen. (European Medicines Agency, 2011)

Das Produkt ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Verwendung in bestimmten Indikationen, das ausschließlich auf langjähriger Anwendung beruht. (European Medicines Agency, 2011)

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Filipendula ulmaria gehört zur Familie der Rosaceae und ist eine mehrjährige Staude mit kräftigem, kriechendem, dunkel gefärbtem Wurzelstock. Die Staude kann 50 bis 200 cm hoch werden. Die derben, kantigen Stängel sind manchmal rötlich überlaufen und im oberen Teil verästelt. Die wechselständigen Blätter sind im unteren Teil lang gestielt, oben fast sitzend und unterbrochen unpaarig gefiedert mit maximal 5 Paaren von Seitenfiedern. Am Blattgrund sind stängelumfassende, nieren- bis herzförmige, gezähnte Nebenblätter ausgebildet. Die Fiederblättchen sind spitz eiförmig bis keilförmig, doppelt gesägt bis gezähnt mit fiedriger Nervatur und oberseits dunkelgrün meist kahl, unterseits behaart. Die großen Endfiedern sind 3-5 lappig.

Im Sommer (Juni bis August) erblühen zahlreiche creme- bis gelblichweiße, angenehm duftende Einzelblüten in endständigen, stark verzweigten Rispen. Die Einzelblüten werden aus jeweils 5–6 dreieckigen Kelchblättern (ca. 1 mm Länge) und ovalen Kronblättern (ca. 2–5

mm Länge) sowie 20–40 Staubblättern, die doppelt so lang wie die Kronblätter sind, und 5–12 freien, sitzenden Fruchtknoten gebildet.

Aus den Blüten entstehen spiralförmig gekrümmte, bis zu 3 mm lange Nüsschen.

Vom mehrköpfigen, knotig verdickten bis geringelten Wurzelstock, der 2–2,5 cm dick und stark verholzt ist, zweigen ca. 3 mm dicke Wurzeln ab, die wiederum faserige Seitenwurzeln tragen. Die Pflanze bevorzugt feuchte Standorte mit nährstoffreichen Böden und ist im gesamten nordeurasischen Raum von Nordsibirien bis Großbritannien und Island sowie in Teilen Südeuropas mit Ausnahme des südlichen Mittelmeerraumes verbreitet. (Krenn, 2011)

Abbildung 14: Rechts: Mädesüß Stängel mit Blättern, Links: Blütenstand (Krenn, 2011)



Inhaltsstoffe

Zu den Inhaltsstoffen zählen (European Medicines Agency, 2011):

- Salicylate: Hauptbestandteile des ätherischen Öls, hauptsächlich Salicylaldehyd (bis zu 70%)
- Flavonoide: insbesondere Spiraeosid (Quercetin-4'- Glucosid), auch Hyperosid, andere Quercetin- und Kaempferolderivate als Kaempferol-4'- Glucosid
- Tannine: vorwiegend Rugosin D
- Sonstige: Cumarin, Schleim, Kohlenhydrate, Ascorbinsäure

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Salicylate/ ätherisches Öl/ Tannine

Qualitätsrelevante Publikationen:

Die Trocknungstemperatur und das Trocknungsverfahren haben Einfluss auf die Trocknungsrate. Das Gefriertrocknen und das Trocknen im Ofen oder in einer Darre bei 30 °C haben im Vergleich zur herkömmlichen Lufttrocknung keinen signifikanten Einfluss auf die Phenolverbindungen oder die Farbe von Extrakten. Eine Erhöhung der Trocknungstemperatur auf 70 °C führte zu einer Erhöhung der Trocknungsrate, aber auch zu einem Verlust einiger Phenolverbindungen. Auch die Farbe der Extrakte war bei 70 °C getrockneten Kräutern röter als aus den anderen Trocknungsmethoden. Das Trocknen bei niedriger Temperatur in einer Darre kann die Trocknungszeit verkürzen, ohne den Phenolgehalt und die Farbe der Extrakte wesentlich zu beeinflussen. (Harbourne et al, 2009)

Publikationen zu pharmakologischen Effekten

KEINE

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Flavonoide

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antioxidative, entzündungshemmende und gastroprotektive Aktivität

- Ein lyophilisiertes Infus aus Blüten von *F. ulmaria*, die durch übergießen von kochendem Wasser über zerkleinertes getrocknetes Pflanzenmaterial hergestellt wurde, sowie der isolierte Inhaltsstoff Spiraeosid zeigte antioxidative Eigenschaften im DPPH Assay. Astragalin 2“-O-gallat und Spiraeosid inhibierten die Produktion der proinflammatorischen Substanzen Prostaglandin E2 und 12(S)-hydroxy-(5Z,8Z,10E,14Z)-

eicosatetraensäure in humanen Blutplättchen. Der untersuchte Extrakt schützte wie auch Spiraeosid und Tellimagrandin II die Magenschleimhaut der Ratten vor toxischen Wirkungen (Samardžić et al, 2018)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Extrakt ohne nähere chemische Spezifizierung

Qualitätsrelevante Publikationen

KEINE

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Antioxidative und zytotoxische Aktivität

- Wasser- und Methanolfractionen aus den Blütenständen von Filipendula ulmaria zeigten gute antioxidative Aktivitäten, jedoch keine zytotoxischen Wirkungen auf B16-Melanomzellen. Ethylacetatfraktionen zeigten sowohl antioxidative als auch zytotoxische Wirkungen. Chloroformfraktionen zeigten hohe zytotoxische Aktivität. (Calliste et al, 2001)

Zytotoxische Aktivität

- Ein Extrakt hergestellt mit Ethanol 40% zeigte eine ausgeprägte Zytotoxizität. Das Wachstum von kultivierten menschlichen lymphoblastoiden Raji-Zellen konnte mit Konzentration von 10 und 50 µg/ml unterdrückt werden. (Spiridonov et al, 2005)

Hepatoprotektive und antioxidative Aktivität

- Ein Extrakt hergestellt mit Ethanol 70% zeigte eine hohe hepatoprotektive Aktivität an Ratten mit induzierter Hepatitis. Die Analyse von Substanzen in den Lebern der Versuchstiere ließ auch auf eine antioxidative Aktivität schließen. (Shilova et al, 2006)

Neuroprotektive Effekte

- Ethanolische und wässrige Extrakte von *Filipendula ulmaria* zeigten eine ausgeprägte Inhibierung der Acetylcholinesterase und Tyrosinase. Auch diese Autoren bestätigten die antioxidative Aktivität im DPPH assay. (Neagu et al, 2015)

Entzündungshemmende Aktivität

- Ein methanolischer Extrakt der oberirdischen Teile von *Filipendula ulmaria* hemmte *in vitro* in einer Konzentration von 50 µg/ml sowohl die Cyclooxygenase-1 (COX-1) als auch Cyclooxygenase-2 (COX-2) Enzymaktivität. Bei einer Konzentration von 25 µg/ml wurden die COX-2 Genexpression in menschlichen Leukämie-Monozytikum der Zelllinien THP-1-Zellen kaum gehemmt. Dieser Extrakt zeigte auch eine signifikante analgetische Wirkung. Im Carrageenan- induzierten akuten Entzündungstest konnte dieser Extrakt die mittlere maximale Schwellung der Rattenpfote signifikant reduzieren. (Katanić et al, 2016)
- Ein wässriger Extrakt zeigte eine starke Hemmung der Thrombozytenaktivierungsfaktor (PAF)- induzierten Exozytose und damit eine Elastasefreisetzung in Neutrophilen aus Humanblut und hemmt auch die Prostaglandin- Biosynthese. (Tunón et al, 1995)
- Ein wässrig- ethanolischer Extrakt aus *Filipendula ulmaria* zeigte von den 16 untersuchten Pflanzenarten die stärkste Hemmung von 15- Lipxygenase. (Trouillas et al, 2003)

Oxidativer Stress

- Ein methanolischer Extrakt führte zu einer Verringerung des oxidativen Stresses im Gewebe und einer Verringerung der Serumparameter in Versuchstieren. Der Extrakt zeigte keine zytotoxische Aktivität *in vitro*. Der Extrakt, in dem hohe Konzentrationen an Polyphenolverbindungen festgestellt wurden, reduzierte den durch Cisplatin induzierten oxidativen Stress in Leber und Niere, minimierte Gewebeschäden und verbesserte den antioxidativen Status von Versuchstieren während der Cisplatin Anwendung. (Katanić et al, 2017)

Antioxidative, antimikrobielle und neutrophil modulierende Aktivitäten

- Ein Extrakt hergestellt mit 80% Aceton unter Zugabe von 0.2% Ameisensäure zeigte hohe antioxidative Aktivität in verschiedenen *in vitro* Testmodellen. Sie können auch den oxidativen Stress im Magen-Darm- Trakt durch Modulation von Neutrophilen ver-

hindern. Mädesüß-Extrakte zeigten auch hohe antimikrobielle Wirkungen gegen *Staphylococcus aureus* Stämme, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. (Denev et al, 2014)

Nootrope Aktivität

- Die Butanolfraction eines Mädesüß- Extrakts hergestellt mit Ethanol 70% zeigte an Versuchstieren eine nootrope Wirkung mit anti-amnestischen, antihypoxischen, antioxidativen und adaptogenen Aktivitäten. (Shilova et al, 2009)

Antiproliferative Aktivität

- Extrakte aus den Blütenstände von *Filipendula ulmaria* hemmten das Wachstum von Zellen des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NCI-H460), Melanomzellen (A375-C5) und Brustadenokarzinomzellen (MCF-7), wobei sich das Dekokt als am effektivsten herausstellte. Die Apoptose wurde hingegen nicht beeinflusst. Die Behandlung der NCI-H460-Zellen mit dem Extrakt verursachte einen Anstieg der zellulären Spiegel des Tumorsuppressors p21. (Lima et al, 2014)

Antimikrobielle Aktivität

- Ein methanolischer Extrakt zeigte eine ausgeprägte bakterizide Wirkung auf das Wachstum der Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*. (Rauha et al, 2000)
- Ein 60% ethanolischer Extrakt aus *Filipendula ulmaria* zeigte antimikrobielle Aktivität gegen *Campylobacter jejuni* und *Helicobacter pylori*, wobei die Wirkung gegen *C. jejuni* besser war als gegen *H. pylori*. (Cwikla et al, 2010)

Anticancerogene Aktivität

- Ein Dekokt von Mädesüßblüten zeigte eine ausgeprägte Hemmwirkung auf die Karzinogenese bei Ratten mit induziertem kolorektalem Karzinom. Diese Extrakte zeigten einen hohen Gehalt an Flavonoiden und Tanninen sowie einige einzelne Phenolverbindungen und Salicylsäure. (Bespalov et al, 2018)

Publikationen zu klinischen Effekten

KEINE

KEINE

Diskussion

Leider gibt es keine Publikationen, die Informationen zur richtigen Lagerung, korrekten Ernte und Trocknung liefern.

Es sind auch keine klinischen Studien vorhanden, die die Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen belegen.

Es konnten lediglich wenige Publikationen zu einzelnen Inhaltsstoffen bzw. Extrakten von *Filipendula ulmaria* gefunden werden, die pharmakologische Wirkungen beschreiben. Jedoch sind keine pharmakologischen Wirkungen zu finden, die für die Indikationen von Mädesüßblüten relevant sind.

Wie in der pflanzlichen Monographie zu *Filipendula ulmaria* erwähnt, beruht die Anwendung in der angegebenen Indikation ausschließlich auf einer langjährigen Erfahrung. (European Medicines Agency, 2011)

Der Gehalt an ätherischem Öl ist von den Lagerungsbedingungen abhängig. Wenn die Lagerungsbedingungen eingehalten werden, dann nimmt auch der Gehalt an ätherischem Öl nicht drastisch ab. Ein Mindestgehalt an ätherischem Öl ist ein Maßstab für adäquate Lagerung. Leider fehlen uns dazu aber Daten, aus denen man abschätzen kann, ob nun die 1 ml/kg festgelegt wurden um Minderqualitäten zu erkennen. Keine Publikationen sind zum Gehalt des ätherischen Öls zu finden.

Schlussfolgerung

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	-

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Aus den publizierten Daten lässt sich die Anforderung des europäischen Arzneibuchs hinsichtlich des Mindestgehaltes von $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ätherischem Öl (getrocknete Droge) nicht nachvollziehen. Da aber der Gehalt an ätherischem Öl bei unsachgemäßer oder zu langer Lagerung abnimmt, ist grundsätzlich die Wahl dieses Qualitätsparameters nachvollziehbar.

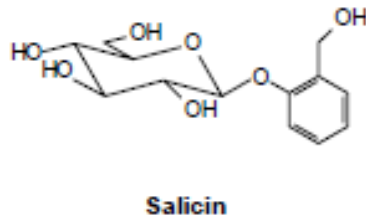
Weidenrinde - Salicis cortex

Definition

Die ganze oder zerkleinerte, getrocknete Rinde junger Zweige oder die ganzen, getrockneten Stücke der Jahrestriebe verschiedener Arten der Gattung Salix, wie Salix purpurea L., Salix daphnoides Vill. und Salix fragilis L. (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Gehalt: mindestens 1,5 Prozent Gesamtsalicyl-Derivate, berechnet als Salicin (C₁₃H₁₈O₇; Mr 286,3) und bezogen auf die getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Abbildung 15: Strukturformel Salicin (Biegert, 2003)



Die Identitätsprüfung erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und mittels Dünnschichtchromatographie (DC) (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Flüssigchromatographie (LC). (Europäisches Arzneibuch, 2017)

Indikationen (European Medicines Agency, 2017)

Trockenextrakt (DEV 8-14:1), Auszugsmittel Ethanol 70% V/V, Gehalt an Gesamtsalicin 15%:

Pflanzliches Arzneimittel zur Kurzzeitbehandlung von Schmerzen im unteren Rücken.

Andere Extrakte:

Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Linderung kleiner Gelenkschmerzen, zur Linderung von Fieber im Zusammenhang mit einer Erkältung und gegen Kopfschmerzen.

Das Produkt ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Verwendung in bestimmten Indikationen, das ausschließlich auf langjähriger Anwendung beruht.

Allgemeine Informationen zur Arzneidroge

Die Weiden (Gattung *Salix*) gehören zur Familie *Salicaceae*. Es sind etwa 500 Weidenarten bekannt, die hauptsächlich in Europa und Nordamerika vorkommen (European Medicines Agency, 2017) und sind von der Arktis über gemäßigte Zonen bis in warme Länder verbreitet. Man findet sie von den Meeresküsten über verschiedenste kontinentale Standorte bis in hochalpine Lagen. Weiden können sowohl als Strauch als auch als Baum vorkommen und sind zweihäusig, das heißt man unterscheidet männliche und weibliche Sträucher, die entweder nur männliche oder nur weibliche Blüten enthalten. Viele Weiden blühen sehr früh, also bevor die Blätter überhaupt voll entwickelt sind. Die Blüten sind zu einem ährenförmigen Kätzchen vereinigt und umringen die behaarte Kätzchenachse in spiralig aufsteigender Ordnung. Die Blätter der Weiden sind immer ungeteilt, aber je nach Art von schmal-lanzettlich bis breitelliptisch oder verkehrt-eiförmig. Der Blattrand ist flach oder nach unten umgebogen gezähnt oder gesägt und seltener ganzrandig. Die Zahnspitzen sind oft mit Drüsen besetzt. Man unterscheidet Erstblätter im Frühling, die auf ihrer Unterseite behaart, schmaler, kleiner und manchmal zuerst rötlich sind von den Folgeblättern, die meist grün und mehr oder weniger glänzend sind und meist einen Wachsbelag auf der Unterseite aufweisen. (Lautenschlager-Fleury, 1994)

Die Weide gilt als eine der ältesten in Europa bekannten Arzneipflanzen. Bereits Ärzte der Antike, wie Hippokrates, Dioskurides und Plinius berichteten über den medizinischen Einsatz der Weidenrinde. (Biegert, 2003)

Abbildung 16: *Salix fragilis* (Kaiser, 2008)



Inhaltsstoffe

Zu den Inhaltsstoffen zählen (European Medicines Agency, 2017):

- Salicin und deren Derivate: hauptsächlich Salicortin, 2'-O-Acetylsalicortin, Termulacin
- Flavonoide
- Tannine
- Catechine

Evaluierung der Inhaltsstoffe in Bezug auf die Qualitätskontrolle

Qualitätsrelevante Publikationen:

Salicin liegt in der Rinde nicht frei, sondern hauptsächlich in Form der Ester Tremulacin, Salicortin und Acetylsalicortin vor. Der Gesamtsalicingehalt der Rinde von *Salix purpurea*, *Salix daphnoides* und *Salix fragilis* variiert stark und liegt zwischen 2 und 8 %. (Wagner, 2003)

Die identifizierten chemischen Verbindungen der Weidenarten *Salix purpurea* und *Salix daphnoides* waren die Salicylate Salicin, Salicortin, 2'-O- Acetylsalicin, 2'-O- Acetylsalicortin und Tremulacin sowie die phenolischen Glykoside Syrengin, Picein, Catechin, Ampelopsin, Vimalin, Purpurein und Naringenin-5-Glykosid. Die Weidenspezies *S. daphnoides* hatte den höchsten durchschnittlichen Salicylatgehalt, gefolgt von *S. purpurea*. Das Hauptsalicylat von *S. daphnoides* und *S. purpurea* war Salicortin.

Salicylate, berechnet als Gesamtsalicin (bestimmt nach der Hydrolyse) variieren zwischen den Arten, wobei die Konzentration und Verfügbarkeit auch innerhalb der Spezies je nach Wachstumsbedingungen, Verarbeitung und Herstellung variiert. Die Rinde von *Salix purpurea* L. enthält 4-8 % des Gesamtsalicens (nach Hydrolyse) und die Rinde von *Salix daphnoides* Vill. enthält mehr als 4 % des Gesamtsalicens.

Der Gehalt an Salicylaten variiert auch saisonal (siehe Tabelle 10). Die Weidenart *S. daphnoides* hatte den höchsten Gehalt an Salicylat im März, während *S. purpurea* die höchste Konzentration im Oktober zeigte. (Förster et al, 2009)

Tabelle 10: Angabe des Salicylatgehalts verschiedener *Salix*- Arten, die über drei verschiedene Jahre in Deutschland, Polen, Österreich, Schweiz und Italien gesammelt wurden. Die Salicylatgehalte waren im Frühjahr am höchsten, dann kam es zu einer Abnahme über den Sommer und wieder zu einem Anstieg der Konzentration im Herbst. (Förster et al, 2009)

	Salicylatgehalt [%]*				
	März	Juni	Juli	August	Oktober
<i>Salix daphnoides</i>	6,41 (a)	4,71 (b)	3,30 (bc)	2,59 (c)	4,46 (b)
<i>Salix pentandra</i>	2,41 (a)	1,84 (ab)	1,80 (b)	1,60 (b)	2,12 (ab)
<i>Salix purpurea</i>	4,02 (ab)	3,27 (bc)	2,67 (c)	2,58 (c)	4,45 (a)

* Verschiedene Buchstaben indizieren signifikante Unterschiede innerhalb einer Art und zwischen den Probenzeiträumen, Tukey's HSD Test, $p < 0,05$

Publikationen zu pharmakologischen Effekten:

Im ‚Committee on Herbal Medicinal Products‘ (HMPC)- Assessment report (HMPC AR) findet man eine Übersicht über die gesamten verfügbaren pharmakologischen Daten zur Weidenrinde. (European Medicines Agency, 2017)

Die im HMPC AR verfügbaren Daten beweisen, dass die therapeutischen Indikationen – entzündungshemmend, fiebersenkend, analgetisch- durchaus erreicht wurden. (European Medicines Agency, 2017)

Einige relevante pharmakologische Publikationen:

Antiphlogistische Aktivität

- Bei Weiden findet man pharmakologische Wirkungen, die normalerweise mit Salicylaten in Verbindung stehen. Salicin ist vermutlich die aktivste entzündungshemmende Verbindung in Weiden. (European Medicines Agency, 2017)
- Die Autoren Albrecht et al, 1990 untersuchten in einem choriollantoischen Membrantestsystem für Hühnereier die entzündungshemmende Wirkung von Salicin und Tremulacin und kamen zum Entschluss, dass der Beginn der entzündungshemmenden Wirkung im Vergleich zu Saligenin, Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure verzögert eintritt. Sie vermuteten, dass die Wirkstoffe Metaboliten von Salicin und Tremulacin sein könnten, da der Beginn der entzündungshemmenden Wirkung verzögert eintrat. (Albrecht et al, 1990)
- Isoliertes Tremulacin (100 mg/kg Körpergewicht) hemmte das Carrageenan- induzierte Pfotenödem- und Peritonealleukozytenmigration bei Ratten und das Crotonöl- induzierte Ohrödem. (Cheng et al, 1994)
- Ein Weidenrindenextrakt wurde in einem 6 Tage air pouch Modell bei der Ratte und einem Modell der Adjuvans induzierten Arthritis auf seine entzündungshemmende Wirkung untersucht. Der Extrakt war ebenso wirksam wie Acetylsalicylsäure auf mg/kg Basis um entzündlichem Exsudat zu verringern, die Leukozyten- Infiltration zu hemmen und den Anstieg der Cytokine zu verhindern. Dieser Extrakt war wirksamer als Acetylsalicylsäure bei der Unterdrückung der Leukotriene, aber ebenso wirksam bei der Unterdrückung von Prostaglandinen. Es wird angenommen, dass neben Salicin andere Bestandteile zur Gesamtaktivität beitragen, da der Extrakt geringere Mengen an Salicylaten enthält. (Khayyal et al, 2005)
- Ein wässriger Weidenrindenextrakt (16-23:1; 23-26% Gesamtsalicin) zeigte in *in vivo* und in *in vitro* Studien, dass der Anteil der Polyphenole und Flavonoide zur Gesamt-

wirkung der Weidenrinde auf die Hemmung von Enzymen des Arachidonsäure Metabolismus (COX-1, COX-2, HLE isolierte Enzyme, 5-LOX), der Hemmung der Genexpression von Entzündungsmediatoren und der antioxidativen Wirkung beitrugen. Dieser Extrakt war in Bezug auf die Stärke und Schnelligkeit des Wirkungseintritts so wirksam wie die gleiche Acetylsalicyl- Dosis. (Nahrstedt et al, 2007)

Antipyretische Aktivität

- Oral verabreichtes Salicin mit 5 mmol/kg Körpergewicht reduzierte das durch Hefe verursachte Fieber bei Ratten. Auch Natriumsalicylat und Saligenin senkten bei 5 mmol/kg die Körpertemperatur bei fieberhaften Ratten. (Akao et al, 2002)

Publikationen zu klinischen Effekten:

Weiters wird im HMPC AR berichtet, dass hauptsächlich Salicin und Salicylglycoside, die nach der Hydrolyse Salicin bilden, ein Salicylsäure- Prodrug darstellen. Salicin und Salicylglycoside wirken fiebersenkend, analgetisch, antirheumatisch und antiphlogistisch. Verschiedene Salix Arten haben unterschiedliche Salicylatkonzentrationen, deshalb sollte der Salicingehalt der Produkte quantifiziert und deklariert werden. (European Medicines Agency, 2017)

Ebenfalls ist im HMPC AR erwähnt, dass die Serum Salicylat Spiegel, die durch die empfohlenen Dosen von Weidenrinden erzeugt wurden, jedoch zu niedrig sind um die analgetische Aktivität zu erklären. Es wurde auch berichtet, dass auch andere Bestandteile wie Flavonoide oder Salicinester zum Gesamteffekt beitragen können. (European Medicines Agency, 2017)

Dosisabhängige analgetische Wirkungen eines 70%iges ethanolisches Weidenrindentrockenextrakt wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Exazerbationen der Schmerzen im unteren Rückenbereich beobachtet, jedoch konnte bei Osteoarthritis Patienten kein signifikanter Effekt erzielt werden. (European Medicines Agency, 2017)

Einige relevante klinische Studien:

- 127 Patienten mit Hüft- oder Kniearthrose und 26 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis wurden entweder mit Weidenrindenextrakte, entsprechend 240 mg Salicin/Tag, Diclofenac 100 mg/Tag oder Placebo behandelt. Es wurden dosisabhängige analgetische Wirkungen beobachtet. Bei Patienten mit Arthrose wurde eine signifikante analgetische Wirkung festgestellt, die jedoch in einer späteren klinischen Studie bei Osteoarthritis Patienten nicht bestätigt wurde. (Biegert et al, 2004)

- 35 von insgesamt 51 Patienten, die an akuten Exazerbationen chronischer Schmerzen im unteren Rückenbereich litten, erhielten entweder ein Weidenrindenextrakt mit 240 mg Salicin oder ein Placebo. Weitere 16 Patienten mit einer stabilen chronischen ischämischen Herzerkrankung erhielten 100 mg Acetylsalicylat pro Tag. Patienten, die Acetylsalicylat erhielten, hatten im Vergleich zu Patienten, die Weidenrindenextrakte mit 240 mg Salicin oder Placebo bekamen, eine signifikante Hemmwirkung auf die Blutplättchenaggregation. Die Blutplättchenaggregation wurde bei Gabe von Weidenrindenextrakte nur minimal beeinflusst. (Krivoy et al, 2001)
- Eine weitere Studie wurde an drei Gruppen von Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahre durchgeführt, die sich über einen Zeitraum von 18 Monaten mit akuten Exazerbationen von Schmerzen im unteren Rückenbereich vorstellten. Die erste Gruppe mit 115 Patienten wurde mit einem Weidenrindenextrakte mit 120 mg Salicin/Tag behandelt. Die zweite Gruppe mit 112 Patienten erhielten ein Weidenrindenextrakt mit 240 mg Salicin pro Tag. Die dritte Gruppe mit 114 Patienten erhielten 12,5 mg des synthetischen Cyclooxygenase-2 (COX-2). Dabei zeigte die Studie, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Behandlungsmethoden bei den gewählten Dosen gibt. (Chrubasik et al, 2001)
- 90 Patienten wurden mit einem standardisierten Weidenrindenextrakt, der 240 mg Salicin entsprach, und 41 Patienten mit einem vom Arzt verschriebenen Standardtherapie und 8 Patienten mit einer Kombination aus beiden Therapien behandelt. Die Wirkung des Weidenrindenextrakts lieferte bei der Behandlung von Gonarthrose und Coxarthrose vergleichbare Ergebnisse wie die Standardtherapie. Diese Extrakte zeigten auch eine gute Verträglichkeit und keine Nebenwirkungen. (Beer und Wegener, 2008)
- Ein Weidenrindenextrakt (entsprechend 240 mg Salicin/Tag) wurde im Vergleich gegen Diclofenac und Placebo an 127 Patienten mit Cox- und Gonarthrosen getestet. In dieser Studie konnte keine analgetische Wirksamkeit des Weidenrindenextrakts gezeigt werden. (Biegert, 2003)

Publikationen zur Sicherheit der Anwendung

KEINE

Diskussion

Leider findet man in der Literatur keine Angaben zur korrekten Ernte, Trocknung und Lagerung.

Das europäische Arzneibuch fordert einen Salicingehalt von mindestens 1,5%. Aus der Literatur findet man Informationen, dass der Gesamtsalicingehalt zwischen den verschiedenen Weidenarten, Wachstumsbedingungen, Herstellung und Verarbeitung stark variiert. Die Weidenarten *Salix purpurea* L. und *Salix daphnoides* Vill. überschreiten den geforderten Salicingehalt von mindestens 1,5%. Für *Salix fragilis* findet man jedoch keine Angaben zum Salicingehalt in der Rinde.

Extrakte für klinische Prüfungen wurden auf einen definierten Gehalt von Salicin eingestellt. Die klinische Wirksamkeit wurde bei bestimmten Beschwerden des Bewegungsapparats dokumentiert. Es gibt keine Studien die zeigen, dass isoliertes Salicin gleiche klinische Wirksamkeit aufweist wie ein standardisiertes Extrakt. Daher kann geschlossen werden, dass Salicin zur Wirksamkeit beiträgt, aber nicht alleine für die Wirksamkeit verantwortlich ist. Eine Vorgabe eines Mindestgehalts für die Arzneidroge ist daher vernünftig.

Man findet relevante Daten mit einem definierten Salicin Gehalt und auch zu Salicin und manchen anderen Salicylaten, die den Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung zeigen.

Schlussfolgerung

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Relevanz der publizierten Daten:

Relevant für korrekte Ernte, Trocknung und Lagerung	-
Relevant für korrekte Bearbeitung des Pflanzenmaterials	-
Relevant für die Differenzierung ähnlicher Arten	-
Relevant für die klinische Wirksamkeit	+

Die Bedeutung der Symbole:

- + Daten vorhanden
- Keine Informationen in der Literatur zu finden
- ? Datenlage nicht eindeutig

Aus den publizierten Daten lässt sich die Anforderung des europäischen Arzneibuches hinsichtlich des Mindestgehaltes von 1,5 Prozent Gesamtsalicyl-Derivate, berechnet als Salicin nachvollziehen.

Diskussion der Ergebnisse

Die Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln erlangt immer mehr an Bedeutung. Die Anforderungen bezüglich Qualität der Ausgangsmaterialien werden in Arzneibüchern definiert. Das europäische Arzneibuch beinhaltet in der Ausgabe 10.5 317 Monographien zu Arzneidroge(n) und Zubereitungen daraus. In einer Arzneibuchmonographie zu Arzneidroge(n) werden Stammpflanze und verwendeter Pflanzenteil definiert. Darüber hinaus werden Prüfungen zur Identitätsbestimmung, Tests zur Bestimmung von Verunreinigungen, allgemeine Tests (wie. z.B. auf Trocknungsverlust, Asche) und in den meisten Fällen eine Gehaltsbestimmung (Assay) festgelegt. Anders als bei Reinsubstanzen, bei denen im Idealfall der Zielwert beim Assay bei 100% liegt, werden für pflanzliche Drogen Minimalgehalte eines bestimmten Inhaltsstoffs definiert. Wird dieser Minimalgehalt von einer Arzneidroge nicht erreicht, kann diese Charge nicht für die Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden. Solch ein Assay ist aber nur dann sinnvoll, wenn Verunreinigungen bzw. Verfälschungen ausgeschlossen werden können, sowie der Gehalt ein Zeichen für korrekte Ernte, Trocknung, Lagerung ist und einen wesentlichen Beitrag zur Wirksamkeit liefert. Da der Assay relativ kostspielig ist, wird besonders bei Monographien für Arzneidroge(n) mit geringem Handelsvolumen, vor allem Arzneidroge(n) der traditionellen chinesischen Medizin, Kritik an der Sinnhaftigkeit des Assay geäußert. Leider publiziert der Herausgeber des Europäischen Arzneibuchs, das Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) keine Informationen, warum genau diese Substanz für den Assay relevant ist und wie der Mindestgehalt zustande kommt.

Der Gehalt an Inhaltsstoffen kann von verschiedenen Parametern, wie zum Beispiel der korrekten Ernte, Trocknung, Lagerung und Verarbeitungsprozessen, abhängig sein. Angaben zum Erntezeitpunkt findet man allerdings nur bei einigen Monographien.

In dieser Arbeit wurde Literatur zu acht Arzneibuchmonographien (*Hederae folium* (Efeublätter), *Pelargonii radix* (Pelargoniumwurzel), *Echinaceae purpureae herba* (Purpur-Sonnenhut-Kraut), *Plantaginis lanceolatae folium* (Spitzwegerichblätter), *Sambuci flos* (Holunderblüten), *Marrubii herba* (Andornkraut), *Filipendulae ulmariae herba* (Mädesüßkraut) und *Salicis cortex* (Weidenrinde)) recherchiert, um die Relevanz des im europäischen Arzneibuch geforderten Assays hinsichtlich Wahl des Markers und des geforderten Minimalgehalts zu bewerten.

Die für den Assay definierte Substanz Hederacosid C bei Efeublättern scheint sinnvoll, da diese für die Wirksamkeit mitverantwortlich sein dürfte. Allerdings lässt sich aus der Literatur schließen, dass das Limit für den Assay von mindestens 3% in den getrockneten Blättern

generell erreicht werden kann und daher kein Ausschlusskriterium für inakzeptable Qualität darstellt.

Zu Pelargoniumwurzel findet man in der Literatur nur Studien, die mit dem Extrakt EPs® 7630 durchgeführt wurden. Leider ist hier nicht nachvollziehbar welcher Inhaltsstoff für die Wirkung verantwortlich ist. Qualitätsrelevante Marker sind nicht bekannt. Die Anforderungen der Monographie im Europ. Arzneibuch sind nicht nachvollziehbar.

Zahlreiche Publikationen liegen zum Verlauf des Gehalts an Inhaltsstoffen von Purpur- Sonnenhut-Kraut während der Vegetationsperiode vor. Die Wahl von Caftarensäure und Cichorien-säure als Marker für den Assay nach Ph. Eur. erscheint sinnvoll, da ein optimaler Gehalt nur bei korrekter Ernte erzielt werden kann.

Der Mindestgehalt von 1,5% Gesamt-ortho- Dihydroxycimtsäure-Derivaten für Spitzwege- richblätter dürfte gemäß Literatur von allen Mustern erreicht werden und stellt somit kein zu- sätzliches Qualitätskriterium dar.

Ähnliches kann zum Mindestgehalt von 0,8% Flavonoiden bei Holunderblüten geschlossen werden. Es liegen Untersuchungen vor die belegen, dass dieser Gehalt von allen Mustern deutlich überschritten wird.

Der Mindestgehalt von 0,7% Marrubiin des Andornkrauts lässt sich aus der Literatur nicht nachvollziehen. Gleiches gilt für den Mindestgehalt an ätherischem Öl von 0,1% für Mäde- süßkraut. Generell wird aber der Gehalt an ätherischem Öl als geeignetes Maß angesehen, um unsachgemäß gelagerte Chargen auszuschließen.

Salicin aus der Weidenrinde trägt einen Teil zur Wirksamkeit bei, ist jedoch nicht alleine für die Wirksamkeit verantwortlich. Hier scheint der Mindestgehalt von 1,5% als vernünftig.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass ein Assay nur dann sinnvoll ist, wenn er tatsächlich etwas zur Qualitätssicherung beitragen kann. Leider ergaben die Ergebnisse der Literaturrecherche der ausgewählten Monographien nur sehr begrenzte Informationen zum definierten Assay und dem dazugehörigen Gehalt. Nachdem es sich bei Ph. Eur. Monogra- phien um rechtsverbindliche Normen handelt, wäre eine Veröffentlichung der Daten, die zur Festlegung der qualitätsbestimmenden Inhaltsstoffe und deren Gehalte herangezogen wer- den, dringend erforderlich.

Als Alternative könnte angedacht werden, ob es nicht sinnvoller wäre eine gesamtheitliche Betrachtung der Arzneipflanze anzustreben. Wichtig wären auch Informationen zur korrekten Ernte, Trocknung, Lagerung und des Verarbeitungsprozesses, damit hohe Konzentrationen und gute Wirkungen erzielt werden können.

Als weitere Überlegung könnte die Erstellung eines public assessment reports durch das EDQM zu den einzelnen Ph. Eur. Monographien angedacht werden. Dabei handelt es sich um rechtlich verbindliche Texte, die immer überprüft und aktualisiert werden und somit dem neuesten Stand entsprechen.

Zusammenfassung

Für pflanzliche Arzneidrogen und Extrakte werden im Europäischen Arzneibuch einzelne Inhaltsstoffe oder eine Inhaltsstoffgruppe für den Assay ausgewählt, die die grundlegenden Qualitätskriterien für pflanzliche Arzneidrogen definieren. Bei manchen Monographien gibt es daher Pflanzeninhaltsstoffe die durchaus Sinn machen, da sie zum Beispiel einen wichtigen Beitrag zur Wirkung liefern. Bei der überwiegenden Mehrheit jedoch sind solche Substanzen aber nicht bekannt.

Deshalb wurde eine Literaturrecherche bei ausgewählten Arzneidrogen, die bei grippalen Infekten/ Husten Verwendung finden, in Scopus und Google scholar durchgeführt um die Relevanz der analytischen Marker für den Assay zu bewerten und kritisch zu hinterfragen.

Tabelle 12: Überblick über die Ergebnisse der Literaturrecherche

Arzneidroge	Inhaltsstoff definiert laut Ph.Eur. für den Assay	Anforderungen nachvollziehbar
Efeublätter	Hederacosid C	+
Pelargoniumwurzel	Tannine, berechnet als Pyrogallol	
Purpur- Sonnenhut-Kraut	Caftar säure und Cichoriensäure	+
Spitzwegerichblätter	Gesamt-ortho-Dihydro-xyzimtsäure-Derivate	
Holunderblüten	Flavonoide	
Andornkraut	Marrubiin	
Mädesüßkraut	ätherisches Öl	
Weidenrinde	Salicin	+

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass es zu der Mehrheit der ausgewählten Ph. Eur. Monographien keine ausreichenden Daten gibt, die diese Inhaltsstoffe als qualitätsbestimmend definieren. Deshalb wäre eine Veröffentlichung der Daten zur Festlegung dieser Substanzen oder ein Anstreben einer Alternative dringend erforderlich.

Abstract

For herbal drugs and herbal drug extracts, individual constituents or a group of constituents are selected for the assay in monographs of the European Pharmacopoeia, which define the basic quality criteria for herbal medicinal products. In some monographs constituents are chosen for the assay which make sense because they contribute, for example, to the clinical efficacy. However, for the vast majority of herbal drugs such constituents are not known.

For this reason, a literature search was carried out in Scopus and Google Scholar for selected herbal drugs that are used in flu infections / coughs in order to evaluate and critically challenge the relevance of the analytical markers for the assay.

Table 12: Overview of the results of the literature search

Herbal drug	Substances defined according to Ph. Eur. for the assay	Requirements comprehensible
Ivy leaves	Hederacoside C	+
Pelargonium root	Tannins, calculated as Pyrogallol	
Purple coneflower herb	Caftaric acid and Cichoric acid	+
Ribwort plantain	Total ortho-dihydroxycinnamic acid derivatives	
Elder flower	Flavonoids	
White horehound	Marrubiin	
Meadowsweet	Volatile oil	
Willow bark	Salicin	+

The results clearly show that there is insufficient data in the scientific literature for the majority of the selected monographs of Ph.Eur. which define the content of these constituents as decisive for the quality of the material. It is therefore proposed that the reasons for the choice of the constituents for assay are published by the pharmacopoeia. Additionally alternatives for the assay for herbal drugs should be developed and evaluated.

Literaturverzeichnis

Adewusi EA, Afolayan AJ. Antibacterial, antifungal and antioxidant activity of the roots and leaves of *Pelargonium reniforme* Curtis (Geraniaceae). *Afr J Biotechnol* 2009, 8(22):6425-6433

Akao T, Yoshino T, Kobashi K, Hattori M. Evaluation of salicin as an antipyretic prodrug that does not cause gastric injury. *Planta Med* 2002, 68:714-18

Akhtar M, Shaukat A, Zahoor A, Chen Y, Wang Y, Yang M, Umar T, Guo M, Deng G. Anti-inflammatory effects of Hederacoside-C on *Staphylococcus aureus* induced inflammation via TLRs and their downstream signal pathway in vivo and in vitro. *Microb Pathogen* 2019, 137, Article number 103767

Albrecht M, Nahrstedt, A. Luepke, N.P. Theisen, N.L. Baron, G. Anti-inflammatory activity of flavonol glycosides and salicin derivatives from the leaves of *Populus tremuloides*. *Planta Med* 1990, 56:660

Alsaraf KM, Mohammad MH, Al-Shammari AM, Abbas IS. Selective cytotoxic effect of *Plantago lanceolata* L. against breast cancer cells. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2019, 31(1), Article number 10

Amessis-Ouchemoukh N, Abu-Reidah IM, Quirantes-Piné R, Madani K, Segura-Carretero A. Phytochemical profiling, in vitro evaluation of total phenolic contents and antioxidant properties of *marrubium vulgare* (horehound) leaves of plants growing in Algeria. *Ind Crops Prod* 2014, 61:120-129

Amri B, Martino E, Vitulo F, Corana F, Ben-Kaâb LB, Rui M, Rossi D, Mori M, Rossi S, Collina S. *Marrubium vulgare* L. Leave Extract: Phytochemical Composition, Antioxidant and Wound Healing Properties. *Molecules* 2017, 22(11), Article number 1851

Aouni R, Ben Attia M, Jaafoura MH, Bibi-Derbel A, Haouari M. Effects of the hydro-ethanolic extract of *Marrubium vulgare* in female rats. *Asian Pac J Trop Med* 2017, 10(2):160-164

Aşkin Çelik T, Aslantürk ÖS. Anti-mitotic and anti-genotoxic effects of *Plantago lanceolata* aqueous extract on *Allium cepa* root tip meristem cells. *Biologia* 2006, 61(6):693-697

Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinol* 2009, 47(1):51-58

Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2005, 57:929-954

Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: A critical review. *Phytomed* 2003, 10: 66–86

Beara IN, Orčić DZ, Lesjak MM, Mimica-Dukić NM, Peković BA, Popović MR. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry study of anti-inflammatory activity of Plantain (*Plantago* L.) species. *J Pharm Biomed Anal* 2010, 52(5):701-706

Beer AM, Wegener T. Willow bark extract (*Salicis cortex*) for gonarthrosis and coxarthrosis – Results of a cohort study with a control group. *Phytomed* 2008, 15(11):907-913

Berezhnoi VV, Heger M, Lehmacher W, Seifert G. Clinical Efficacy and Safety of Liquid *Pelargonium sidoides* Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. *J Compr Pediatr* 2016, 7(4), Article number e42158

Bereznoj VV, Heger M, Iljenko LJ, Tischko FA. EPs 7630 bei Erwachsenen und Kindern mit Angina tonsillaris. *Z Phytother* 2009, 30(1):6-13

Berrougui H, Isabelle M, Cherki M, Khalil A. *Marrubium vulgare* extract inhibits human-LDL oxidation and enhances HDL-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophage. *Life Sci* 2006, 80(2):105-112

Bespalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL, Vysochina GI, Kostikova VA, Baranenko DA. The inhibitory effect of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. on colorectal carcinogenesis induced in rats by methylnitrosourea. *J Ethnopharmacol* 2018, 227:1-7

Bhattacharya S, Christensen KB, Olsen LCB, Christensen LP, Grevsen K, Færgeman NJ, Kristiansen K, Young JF, Niels Oksbjerg N. Bioactive Components from Flowers of *Sambucus nigra* L. Increase Glucose Uptake in Primary Porcine Myotube Cultures and Reduce Fat Accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem* 2013, 61(46):11033-11040

Biegert C. Eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes in der Behandlung von Cox- und Gonarthrosen. DISSERTATION der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2003

Biegert C, Wagner I, Lüdtke R, Kötter I, Lohmüller C, Günaydin I, Taxis K, Heide L. Efficacy and Safety of Willow Bark Extract in the Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Results of 2 Randomized Double-Blind Controlled Trials. *J Rheumatol* 2004, 31:11

Birt DF, Widlechner MP, LaLone CA, Wu L, Bae J, Solco AKS, Kraus GA, Murphy PA, Wurtele ES, Leng Q, Hebert SC, Maury WJ, Price JP. Echinacea in infection. *Am J Clin Nutr* 2008, 87(2):488S-492S

Bladt S, Wagner H. From the Zulu medicine to the European phytomedicine Umckaloabo®. *Phytomed* 2007, 14(Suppl. 1):2-4

Boskabady MH, Rakhshandah H, Afiat M, Aelami Z, Amiri S. Antitussive Effect of *Plantago lanceolata* in Guinea Pigs. *Iran J Med Sci* 2006, 31(3):143-146

Böttger S, Hofmann K, Melzig MF. Saponins can perturb biologic membranes and reduce the surface tension of aqueous solutions: A correlation? *Bioorganic Med Chem* 2012, 20:2822–2828

Boudjelal A, Henchiri C, Siracusa L, Sari M, Ruberto G. Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubium vulgare* L. infusion. *Fitoter* 2012, 83(2):286-292

Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol* 2008, 119:420-433

Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH. Echinaforce® and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold: A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *Phytomed* 1999, 6(1):1-5

Brussell DE. Medicinal plants of Mt. Pelion, Greece. *Econ Bot* 2004, 58:174-202

Buzayan MM, El-Garbuli FR. Antibacterial Activity of Medicinal Aqueous Plant Extracts against *Mycobacterium tuberculosis*. *Malays J Microbiol* 2012, 8(3):203-206

Calliste CA, Trouillas P, Allais DP, Simon A, Duroux JL. Free Radical Scavenging Activities Measured by Electron Spin Resonance Spectroscopy and B16 Cell Antiproliferative Behaviors of Seven Plants. *J Agric Food Chem* 2001, 49(7):3321-3327

Castillo-Maldonado I, Moreno-Altamirano MMB, Serrano-Gallardo LB. Anti-dengue serotype-2 activity effect of *Sambucus nigra* leaves-and flowers-derived compounds. *Virol Res Rev* 2017, 1(3):1–5

Cech NB, Tutor K, Doty BA, Spelman K, Sasagawa M, Raner GM, Wenner CA. Liver Enzyme-Mediated Oxidation of *Echinacea purpurea* Alkylamides: Production of Novel Metabolites and Changes in Immunomodulatory Activity. *Planta Med* 2006, 72(15):1372-1377

Chen CL, Zhang SC, Sung JM. Biomass and caffeoyl phenols production of *Echinacea purpurea* grown in Taiwan. *Exp Agric* 2008, 44(4):497-507

Cheng GF, Liu DP, Yang DX, He KQ, Bai JY, Zhu XY. Anti-inflammatory effects of tremulacin, a salicin-related substance isolated from *Populus tomentosa* Carr leaves. *Phytomed* 1994, 1:209-11

Chicca A, Raduner S, Pellati F, Strompen T, Altmann KH, Schoop R, Gertsch J. Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in *Echinacea purpurea* herbal extracts. *Int Immunopharmacol* 2009, 9(7-8):850-858

Chichiricco G, Cifani MP, Frizzi G, Tammaro F. Phytotherapy in the Subequana Valley, Abruzzo, central Italy. *J Ethnopharmacol* 1980, 2:247-257

Chiou SY, Sung JM, Huang PW, Lin SD. Antioxidant, Antidiabetic, and Antihypertensive Properties of *Echinacea purpurea* Flower Extract and Caffeic Acid Derivatives Using In Vitro Models. *J Med Food* 2017, 20(2):171-179

Chouaieb H, Ayadi I, Zouari S, Fakhfakh N, Zaidi S, Zouari N. Effect of Phenological Stage and Geographical Location on Antioxidant Activities of Tunisian Horehound: *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). *J Biol Act Prod Nat* 2012, 2(4):232-238

Christensen KB, Petersen RK, Kristiansen K, Christensen LP. Identification of Bioactive Compounds from Flowers of Black Elder (*Sambucus nigra* L.) that Activate the Human Peroxisome Proliferator activated Receptor (PPAR) γ . *Phytother Res* 2010, 24(SUPPL. 2):129-132

Chrubasik S, Künzel O, Model A, Conradt C, Black A. Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatol* 2001, 40(12):1388–1393

Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W. Treatment of acute Bronchitis in adults with a *Pelargonium sidoides* preparation (EPs®7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sci Heal* 2005, 1(6):437-445

Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomed* 2011, 18:1105-1109

Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the Antibacterial Activities of Phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res* 2010, 24(5):649-656

Danloy S, Quetin-Leclercq J, Coucke P, De Pauw-Gillet MC, Elias R, Balansard G, Angenot L, Bassleer R. Effects of α -Hederin, a Saponin Extracted from *Hedera helix*, on Cells Cultured in vitro. *Planta Med* 1994, 60(1): 45-49

Daoudi A, Aarab L, Abdel-Sattar E. Screening of immunomodulatory activity of total and protein extracts of some Moroccan medicinal plants. *Toxicol Ind Health* 2013, 29(3):245-253

Dawidowicz AL., Wianowska D, Baraniak B. The antioxidant properties of alcoholic extracts from *Sambucus nigra* L. (antioxidant properties of extracts). *LWT - Food Sci Technol* 2006, 39(3):308-315

De Jesus RAP, Cechinel-Filho V, Oliveira AE, Schlemper V. Analysis of the antinociceptive properties of marrubiin isolated from *Marrubium vulgare*. *Phytomed* 2000, 7(2):111-115

de Oliveira AP, Santin JR, Lemos M, Klein jr. LC, Couto AG, Meyre da Silva Bittencourt C, Filho VC, Faloni de Andrade S. Gastroprotective activity of methanol extract and marrubiin

obtained from leaves of *Marrubium vulgare* L. (Lamiaceae). *J Pharm Pharmacol* 2011, 63(9):1230-1237

De Souza MM, de Jesus RAP, Cechinel-Filho V, Schlemper V. Analgesic profile of hydroalcoholic extract obtained from *Marrubium vulgare*. *Phytomed* 1998, 5(2):103-107

Delmas F, Di Giorgio C, Elias R, Gasquet M, Azas N, Mshvildadze V, Dekanosidze G, Kermertelidze E, Timon- David P. Antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A1, as compared to their action on mammalian cells cultured in vitro. *Planta Med* 2000, 66(4):343-347

Demirci B, Goppel M, Demirci F, Franz G. HPLC profiling and quantification of active principles in leaves of *Hedera helix* L. *Pharmazie* 2004, 59(10):770-774

Denev P, Kratchanova M, Ciz M, Lojek A, Vasicek O, Blazheva D, Nedelcheva P, Vojtek L, Hyrsi P. Antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities of herb extracts. *Acta Biochim Pol* 2014, 61(2):359-367

Ebrahimi H, Fallahi M, Khamaneh AM, Ebrahimi Saadatlou MA, Saadat S, Keyhanmanesh R. Effect of α -Hederin on IL-2 and IL-17 mRNA and miRNA-133a Levels in Lungs of Ovalbumin-Sensitized Male Rats. *Drug Dev Res* 2016, 77:87–93

Ebringerová A, Kardošová A, Hromádková Z, Hřibálová V. Mitogenic and comitogenic activities of polysaccharides from some European herbaceous plants. *Fitoter* 2003, 74(1-2):52-61

European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). Online verfügbar unter <https://www.edqm.eu/>, zuletzt geprüft am 13.04.2021

El Abbouyi A, El Khyari S, Eddoha R, Filali-Ansari N. Anti-inflammatory effect of hydromethanolic extract from *Marrubium vulgare* Lamiaceae on leukocytes oxidative metabolism: An in vitro and in vivo studies. *Int J Green Pharm* 2013, 7(3):224-229

El Bardai S, Wibo M, Hamaide MC, Lyoussi B, Quetin- Leclercq J, Morel N. Characterisation of marrubenol, a diterpene extracted from *Marrubium vulgare*, as an L-type calcium channel blocker. *Brit J Pharmacol* 2003a, 140(7):1211-1216

El Bardai S, Morel N, Wibo M, Fabre N, Llabres G, Lyoussi B, Quetin-Leclercq J. The Vaso-relaxant Activity of Marrubenol and Marrubiin from *Marrubium vulgare*. *Planta Med* 2003b, 69(1):75-77

El Bardai S, Hamaide MC, Lyoussi B, Quetin-Leclercq J, Morel N, Wibo M. Marrubenol interacts with the phenylalkylamine binding site of the L-type calcium channel. *Eur J Pharmacol* 2004, 492(2-3):269-272

Elberry AA, Harraz FM, Ghareib SA, Gabr SA, Nagy AA, Abdel-Sattar E. Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Diabetes Mellitus* 2015, 3(1):37-44

Erenler R, Telci I, Ulutas M, Demirtas I, Gul F, Elmastas M, Kayir O. Chemical Constituents, Quantitative Analysis and Antioxidant Activities of *Echinacea purpurea* (L.) Moench and *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. *J Food Biochem* 2015, 39(5):622-630

Ettaya A, Dhibi S, Samout N, Elfeki A, Hfaiedh N. Hepatoprotective activity of white horehound (*Marrubium vulgare*) extract against cyclophosphamide toxicity in male rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2016, 94(4):441-447

Europäisches Arzneibuch (2017). 9. Ausgabe, amtliche österreichische Ausgabe. Wien: Verlag Österreich.

European Medicines Agency. Online verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, zuletzt geprüft am 11.04.2021

Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldinic G, Saibene L. Anti-Elastase and Anti-Hyaluronidase Activities of Saponins and Sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: Factors Contributing to their Efficacy in the Treatment of Venous Insufficiency. *Arch Pharm* 1995, 328: 720-724

Fakhrudin N, Astuti ED, Sulistyawati R, Santosa D, Susandarini R, Nurrochmad A, Wahyuono S. n-Hexane Insoluble Fraction of *Plantago lanceolata* Exerts Anti-Inflammatory Activity in Mice by Inhibiting Cyclooxygenase-2 and Reducing Chemokines Levels. *Sci Pharm* 2017, 85(1) Article number 12

Fathiazad F, Rameshrad M, Asghari S, Hamedeyazdan S, Garjani A, Maleki-Dizaji N. Phytochemical Screening and Anti-Inflammatory Effect of *Marrubium vulgare* L. Methanol Extract on Carrageenan- Induced Paw Inflammation in Rats. *Pharm Sci* 2017, 23(1):3-11

Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomed* 2009, 16(1):17-24

Ferrazzano GF, Cantile T, Roberto L, Ingenito A, Catania MR, Roscetto E, Palumbo G, Zarrelli A, Pollio A. Determination of the In Vitro and In Vivo Antimicrobial Activity on Salivary Streptococci and Lactobacilli and Chemical Characterisation of the Phenolic Content of a *Plantago lanceolata* Infusion. *BioMed Res Int* 2015, Article number 286817

Fleer H, Verspohl EJ. Antispasmodic activity of an extract from *Plantago lanceolata* L. and some isolated compounds. *Phytomed* 2007, 14(6):409-415

Förster N, Ulrichs C, Zander M, Kätzel R, Mewis I. Salicylatreiche Weiden für die Arzneimittelherstellung. *Gesunde Pflanzen* 2009, 61:129–134

Foster S. *Echinacea: Nature's Immune Enhancer*. Healing Arts Press: Rochester, Vermont, 1991

Gálvez M, Martín-Cordero C, López-Lázaro M, Cortés F, Ayuso MJ. Cytotoxic effect of *Plantago* spp. on cancer cell lines. *J Ethnopharmacol* 2003, 88(2-3):125-130

Gálvez M, Martín- Cordero C, Houghton PJ, Ayuso MJ. Antioxidant Activity of Methanol Extracts Obtained from *Plantago* Species. *J Agric Food Chem* 2005, 53(6):1927-1933

Garjani A, Tila D, Hamedeyazdan S, Vaez H, Rameshrad M, Pashaii M, Fathiazad F. An investigation on cardioprotective potential of *Marrubium vulgare* aqueous fraction against ischaemia-reperfusion injury in isolated rat heart. *Folia Morphol (Poland)* 2017, 76(3):361-371

Gepdiremen A, Mshvildadze V, H. Süleyman H, Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and

hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomed* 2005, 12(6-7):440-444

Ghaemi A, Soleimanjahi H, Gill P, Arefian E, Soudi S, Hassan Z. Echinacea purpurea Polysaccharide Reduces the Latency Rate in Herpes Simplex Virus Type-1 Infections. *Intervirology* 2009, 52(1):29-34

Goel V, Chang C, Slama JV, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu TK. Alkylamides of Echinacea purpurea stimulate alveolar macrophage function in normal rats. *Int Immunopharmacol* 2002, 2(2-3):381-387

Goel V, Lovlin R, Barton R, Lyon MR, Bauer R, Lee TDG, Basu TK. Efficacy of a standardized echinacea preparation (EchinilinTM) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2004, 29(1):75-83

Goel V, Lovlin R, Chang C, Slama JV, Barton R, Gahler R, Bauer R, Goonewardene L, Basu TK. A Proprietary Extract from The Echinacea Plant (Echinacea purpurea) Enhances Systemic Immune Response During a Common Cold. *Phytother Res* 2005, 19(8):689-694

Gonçalves S, Romano A. The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (Plantaginaceae). *Ind Crops Prod* 2016, 83:213–226

Gray AM, Abdel-Wahab YHA, Flatt PR. The Traditional Plant Treatment, *Sambucus nigra* (elder), Exhibits Insulin-Like and Insulin-Releasing Actions In Vitro. *J Nutr* 2000, 130(1):15-20

Gülçin I, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: α -Hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. *Planta Med* 2004. 70(6):561-563

Hadjzadeh MALR, Tabatabaei Yazdi A, Hesani Noghani Z, Behnam Rassouli F. The effects of alcoholic and aqueous extracts of *Plantago lanceolata* L. on burned skin in rat. *Pharmacol* 2008, 1:375-381

Haidvogel M, Heder M. Treatment effect and safety of EPs®7630-solution in acute bronchitis in childhood: Report of a multicentre observational study. *Phytomed* 2007, 14:60-64

Handjieva N, Saadi H, Evstatieva L. Iridoid Glucosides from *Plantago altissima* L., *Plantago lanceolata* L., *Plantago atrata* Hoppe and *Plantago argentea* Chaix. *Z Naturforsch - Section C J Biosci* 1991, 46(11-12):963-965

Hänsel R, Sticher O. *Pharmakognosie-Phytopharmazie*. 7th ed. Springer-Verlag 2004, 493

Harbourne N, Marete E, Jacquier JC, O'Riordan D. Effect of drying methods on the phenolic constituents of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) and willow (*Salix alba*). *LWT - Food Sci Technol* 2009, 42:1468–1473

Hassawi D, Kharma A. Antimicrobial activity of some medicinal plants against *Candida albicans*. *J Biol Sci* 2006, 6(1):109-114

Hausen BM, Bröhas J, König WA, Faasch H, Hahn H, Bruhn G. Allergic and irritant contact dermatitis from falcarinol and didehydrofalcarinol in common ivy (*Hedera helix* L.). *Contact Derm* 1987, 17(1):1-9

Hausmann M, Obermeier F, Paper DH, Balan K, Dunger N, Menzel K, Falk W, Schoelmerich J, Herfarth H, Rogler G. In vivo treatment with the herbal phenylethanoid acteoside ameliorates intestinal inflammation in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Clin Exp Immunol* 2007, 148(2):373-381

Hearst C, McCollum G, Nelson D, Ballard LM, Millar BC, Goldsmith CE, Rooney PJ, Loughrey A, Moore JE, Rao JR. Antibacterial activity of elder (*Sambucus nigra* L.) flower or berry against hospital pathogens. *J Med Plants* 2010, 4(17):1805-1809

Herrera-Arellano A, Aguilar-Santamaría L, B. García-Hernández B, Nicasio-Torres P, Tortoriello J. Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. *Phytomed* 2004, 11(7-8):561-566

Ho GTT, Zou YF, Aslaksen TH, Wangensteen H, Barsett H. Structural characterization of bioactive pectic polysaccharides from elderflowers (*Sambuci flos*). *Carbohydrate Polymers* 2016, 135:128-137

Ho GTT, Kase ET, Wangensteen H, Barsett H. Effect of Phenolic Compounds from Elderflowers on Glucose- and Fatty Acid Uptake in Human Myotubes and HepG2-Cells. *Molecules* 2017a, 22(1), Article number 90

Ho GTT, Wangenstein H, Barsett H. Elderberry and Elderflower Extracts, Phenolic Compounds, and Metabolites and Their Effect on Complement, RAW 264.7 Macrophages and Dendritic Cells. International Journal of Molecular Sciences 2017b, 18(3), Article number 584

http://www.plant-pictures.de/systematik/1_ti_reg/regcmpd/acteosid.htm, zuletzt aufgerufen am 19.11.2020

http://www.plant-pictures.de/systematik/1_ti_reg/regcmpd/echpal6.htm; http://www.plant-pictures.de/systematik/1_ti_reg/regcmpd/cichosau.htm) zuletzt aufgerufen am 19.11. 2020

<https://de.wikipedia.org/wiki/1,2,3-Trihydroxybenzol>, zuletzt aufgerufen am 19.11.2020

<https://en.wikipedia.org/wiki/Isoquercetin>, zuletzt aufgerufen am 19.11.2020

Janecki A, Conrad A, Engels I, Frank U, Kolodziej H. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs®7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2epithelial cells. J Ethnopharmacol 2011, 133:147–152

Janković T, Zdunić G, Beara I, Balog K, Pljevljakušić D, Danijela Stešević D, Šavikin K. Comparative study of some polyphenols in *Plantago* species. Biochem Syst Ecol 2012, 42:69-74

Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and Efficacy Profile of *Echinacea purpurea* to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Evid Compl Altern Med 2012, Article number 841315

Jurišić R, Debeljak Ž, Vladimir-Knežević S, Vuković J. Determination of Aucubin and Catalpol in *Plantago* Species by Micellar Electrokinetic Chromatography. Z Naturforsch - Section C J Biosci 2004, 59(1-2):27-31

Kabach I, Ben Mrid R, Bouchmaa N, Bouargalne Y, Zyad A, Nhiri M. Phytochemical screening, antioxidant and cytotoxic activities of *M. vulgare*. Int J Pharm Res 2019, 11(3):338-345

Kaiser H. Von der Pflanze zur Chemie – Die Frühgeschichte der „Rheumamittel“. Z Rheumatol 2008, 67:252–262

Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010a, 48(3):184-191

Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. *Acta Paediatrica, Int J Paed* 2010b, 99(4):537-543

Kanyonga PM, Faouzi MA, Meddah B, Mpona M, Essassi EM, Cherrah Y. Assessment of methanolic extract of *Marrubium vulgare* for anti-inflammatory, analgesic and antimicrobiologic activities. *J Chem Pharm Res* 2011, 3(1):199-204

Katanić J, Boroja T, Mihailović V, Nikles S, Pan SP, Rosić G, Selaković D, Joksimović J, Mitrović S, Bauer R. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. *J Ethnopharmacol* 2016, 193:627-636

Katanić J, Matić S, Pferschy-Wenzig EM, Kretschmer N, Boroja T, Mihailović V, Stanković V, Stanković N, Mladenović M, Stanić S, Mihailović M, Bauer R. *Filipendula ulmaria* extracts attenuate cisplatin-induced liver and kidney oxidative stress in rats: In vivo investigation and LC-MS analysis. *Food Chem Toxicol* 2017, 99 (86-102)

Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med* 1997, 63(6):508-510

Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory Principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res* 2001, 15:122-126

Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Okpanyi SN, Kelber O, Weiser D. Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardised willow bark extract. *Arzneim. Forsch / Drug Res* 2005, 55(11):677-87

Kim CE, Griffiths WJ, Taylor PW. Components derived from *Pelargonium* stimulate macrophage killing of *Mycobacterium* species. *J Appl Microbiol* 2009, 106(4):1184-1193

Knöss W. *Marrubium vulgare*. *Z Phytother* 2006, 27(5):255-258

Koch E, Biber A. Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs® 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomed* 2007, 14:40-45

Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomed* 2003, 10:18-24

Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs® 7630. *Phytomed* 2007, 14:18-26

Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. *Phytomed* 2007, 14:9-17

Kováč I, Ďurkáč J, Hollý M, Jakubčová K, Peržel'ová V, Mučaji P, Švajdlenka E, Sabol F, Legáth J, Belák J, Smetana Jr. K, Gál P. *Plantago lanceolata* L. water extract induces transition of fibroblasts into myofibroblasts and increases tensile strength of healing skin wounds. *J Pharm Pharmacol* 2015, 67(1):117-125

Krenn L. Mädesüß. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2011, 32: 241-246

Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G. Effect of *Salicis Cortex* Extract on Human Platelet Aggregation. *Planta Med* 2001, 67:209-212

Kültür S. Medicinal plants used in Kirklareli Province (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2007, 111:341-364

Landgrebe H, Matusch R, Runkel F, Hecker M. Ivy (*Hedera helix* L.) extracts: Effect and application of an old medicinal plant I [Wirkung und Anwendung einer alten Heilpflanze]. *Pharm Ztg* 1999, 144(35):11-15

Landgrebe H. Neue Wege zu wirksamen Inhaltsstoffen aus *Hedera helix* L. und deren Nachweis in Harn und Plasma. Dissertation, Philipps- Universität Marburg, 2002.

Länger R. persönliche Aufnahme

Latté KP, Kayser O, Tan, Kaloga M, Kolodziej H. Unusual Coumarin Patterns of Pelargonium Species Forming the Origin of the Traditional Herbal Medicine Umckaloabo. Z Naturforsch - Section C J Biosci 2000, 55(7-8), pp. 528-533

Latté KP, Kolodziej H. Antioxidant Properties of Phenolic Compounds from Pelargonium reniforme. J Agric Food Chem 2004, 52(15):4899-4902

Lautenschlager-Fleury D. Die Weiden von Mittel- und Nordeuropa: Bestimmungsschlüssel und Artbeschreibung für die Gattung Salix L. Birkhäuser Verlag Basel 1994

Lee NY, Chung KS, Jin JS, Bang KS, Eom YJ, Hong CH, Nugroho A, Park HJ, An HJ. Effect of Chicoric Acid on Mast Cell-Mediated Allergic Inflammation in Vitro and in Vivo. J Nat Prod 2015, 78(12):2956-2962

Lewu FB, Grierson DS, Afolayan AJ. Clonal propagation of Pelargonium sidoides: A threatened medicinal plant of South Africa. Afr J Biotechnol 2006, 5(2):123-125

Lima MJ, Sousa D, Lima RT, Carvalho AM, Ferreira ICFR, Vasconcelos MH. Flower extracts of Filipendula ulmaria (L.) Maxim inhibit the proliferation of the NCI-H460 tumour cell line. Ind Crops Prod 2014, 59:149-153

Lin SD, Sung JM, Chen CL. Effect of drying and storage conditions on caffeic acid derivatives and total phenolics of Echinacea Purpurea grown in Taiwan. Food Chem 2011, 125(1):226-231

Liu YC, Zeng JG, Chen B, Yao SZ. Investigation of Phenolic Constituents in Echinacea purpurea Grown in China. Planta Med 2007, 73(15):1600-1605

Lizogub VG, Riley DS, Heder M. Efficacy of a Pelargonium Sidoides Preparation in Patients With the Common Cold: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Explore: J Sci Heal 2007, 3(6):573-584

Loew D, Koch E. Cumarine- Differenzierte Risikobetrachtung mit dem Beispiel eines pflanzlichen Arzneimittels. Z Phytother 2008, 29:28-36

Luo YJ, Pan JL, Pan YS, Zhong RG. Scavenging effects of Echinacea. Purpurea extract and active ingredient against peroxynitrite. 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering 2009, Article number 5163361

Lutsenko Y, Bylka W, Matlawska I, Gavrylyuk O, Dworacka M, Krawczyk A, Brytska V. Anti-inflammatory, antimicrobial activity and influence on the lungs and bronchus of Hedera helix leaves extracts. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Res 2017, 74(4):1159-1166

Madaus G. Hederea helix. Lehrbuch der biologischen Heilmittel G. Thieme Verlag, Leipzig 1938, 1512-1517

Majester-Savornin B, Elias R, Diaz-Lanza AM, Balansard G, Gasquet M, Delmas F. Saponins of the ivy plant, Hedera helix, and their Leishmanicidal activity. Planta Med 1991, 57(3):260-262

Majkić T, Bekvalac K, Beara I. Plantain (Plantago L.) species as modulators of prostaglandin E2 and thromboxane A2 production in inflammation. J Ethnopharmacol 2020, 262; Article number 113140

Mansoor K, Qadan F, Schmidt M, Mallah E, Abudayyih W, Mataloka K. Stability Study and a 14-Day Oral Dose Toxicity in Rats of Plantain Leaf Extract (Plantago lanceolata L.) Syrup. Int J Pharmacogn Phytochem Res 2017, 8(10):1571-1575

Marchesan M, Paper DH, Hose S, Franz G. Investigation of the Antiinflammatory Activity of Liquid Extracts of Plantago lanceolata L. Phytother Res 1998, 12(1):S33-S34

Martin-Nizard F, Sahpaz S, Furman C, Fruchart JC, Duriez P, Bailleu F. Natural Phenylpropanoids Protect Endothelial Cells Against Oxidized LDL-Induced Cytotoxicity. Planta Med 2003, 69(3):207-211

Martin-Nizard F, Sahpaz S, Kandoussi A, Carpentier M, Fruchart JC, Duriez P, Bailleul F. Natural phenylpropanoids inhibit lipoprotein-induced endothelin-1 secretion by endothelial cells. J Pharm Pharmacol 2004, 56(12):1607-1611

Masoodi MH, Ahmed B, Zargar IM, Khan SA, Khan S, Singh P. Antibacterial activity of whole plant extract of Marrubium vulgare. Afr J Biotechnol 2008, 7(2):086-087

Mativandlela SPN, Meyer JJM, Hussein AA, Lall N, Antitubercular Activity of Compounds Isolated from *Pelargonium sidoides*. *Pharm Biol* 2007, 45(8):645-650

Matkowski A, Piotrowska M. Antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae. *Fitoter* 2006, 77(5):346-353

Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomed* 2003, 10(Suppl. 4):7-17

Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Curr Med Res Opinion* 2007a, 23(2):323-331

Matthys H, Heger M. EP® 7630-solution – an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. *Phytomed* 2007b, 14:65–68

Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M. *Pelargonium sidoides* preparation (EPs®7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomed* 2007c, 14:69–73

Matthys H, Lizogub VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*. *Curr Med Res Opinion* 2010, 26(6):1413-1422

Matthys H, Pliskevich DA, Bondarchuk OM, Malek FA, Tribanek M, Kieser M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. *Resp Med* 2013, 107(5):691-701

Mayer JG. Efeu - *Hedera helix* L.: Kulturhistorisches Porträt einer Arzneipflanze. Ivy (*Hedera helix*). Cultural and historical portrait of a medicinal plant. *Z Phytother* 2010, 31 (5):271-274

Mayer JG. Spitzwegerich (*Plantago lanceolata*) – Arzneipflanze des Jahres 2014. *Z Phytother* 2013, 34: 242–244

Melese E, Asres K, Asad M, Engidawork E. Evaluation of the Anti-peptic Ulcer Activity of the Leaf Extract of *Plantago lanceolata* L. in Rodents. *Phytother Res* 2011, 25(8):1174-1180

Mendel M, Chlopecka M, Dziekan N, Karlik W, Wiechtek M. The effect of the whole extract of common ivy (*Hedera helix*) leaves and selected active substances on the motoric activity of rat isolated stomach strips. *J Ethnopharmacol* 2011, 134:796-802

Meyre-Silva C, Yunes RA, Schlemper V, Campos-Buzzi F, Cechinel-Filho V. Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in *Marrubium vulgare* (Lamiaceae). *Farmaco* 2005, 60(4):321-326

Mistríková I, Vaverková Š. Patterns of variation in lipophilic and hydrophilic constituents in flower developmental stages of *Echinacea purpurea* (L.) Moench cultivated in Slovakia. *Plant Soil Environ* 2009, 55(2):70-73

Modarai M, Gertsch J, Suter A, Heinrich M, Kortenkamp A. Cytochrome P450 inhibitory action of *Echinacea* preparations differs widely and co-varies with alkylamide content. *J Pharm Pharmacol* 2007, 59(4):567-573

Nahrstedt A, Schmidt M, Jäggi R, Metz J, Khayyal MT. Willow bark extract: the contribution of polyphenols to the overall effect. *Wien Med Wochenschr* 2007, 157(13-14):348-51

Neagu E, Paun G, Albu C, Radu GL. Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts. *J Taiwan Inst Chem Eng* 2015, 52:1-6

Niedenthal T, Mayer JG. „Der weisse Andorn ist zur Lungesucht gar gut“ Historische Bemerkungen zur Arzneipflanze des Jahres 2018. *ZPT- Z Phytother* 2017, 38:253-257

Novaes AP, Rossi C, Poffo C, Pretti Jr, E, Oliveira AE, Schlemper V, Niero R, Cechinel-Filho V, Bürger C. Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants. *Thérapie* 2001, 4:427-430

O'Neil J, Hughes S, Lourie A, Zweifler J. Effects of *echinacea* on the frequency of upper respiratory tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100(4):384-388

Orhan IE, Belhattab R, Şenol FS, Gülpinar AR, Hoşbaş S, Kartal M. Profiling of cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of *Artemisia absinthium*, *A. herba-alba*, *A. fragrans*,

Marrubium vulgare, M. astranicum, Origanum vulgare subsp.glandulosum and essential oil analysis of two Artemisia species. Ind Crops Prod 2010, 32(3):566-571

Pehlivan Karakaş F, Yildirim A, Türker A. Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. Turk J Biol 2012, 36(6):641-652

Pillai S, Pillai C, Mitscher LA, Cooper R. Use of Quantitative Flow Cytometry to Measure Ex Vivo Immunostimulant Activity of Echinacea: The Case for Polysaccharides. J Altern Compl Med 2007, 13(6):625-634

Porter RS, Bode RF. A Review of the Antiviral Properties of Black Elder (Sambucus nigra L.) Products. Phytother Res 2017, 31: 533–554

Randić ZG, Malež Ž. Spectrophotometric determination of acteoside in the herbal drugs Plantaginis lanceolatae folium and Plantaginis majoris folium. Farm Glasnik 2008, 64(5):239-243

Raner GM, Cornelious S, Moulick K, Wang Y, Mortenson A, Cech NB. Effects of herbal products and their constituents on human cytochrome P4502E1 activity. Food Chem Toxicol 2007, 45:2359–2365

Rauha JP, Remes S, Heinonen M, Hopia A, Kähkönen M, Kujala T, Pihlaja K, Vuorela H, Vuorela P. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. Int J Food Microbiol 2000, 56:3–12

Rauš K, Pleschka K, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an Echinacea-Based Hot Drink Versus Oseltamivir in Influenza Treatment: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Noninferiority Clinical Trial. Curr Ther Res - Clin Exper 2015, 77:66-72

Rezgui M, Majdoub N, Mabrouk B, Baldisserotto A, Bino A, Ben Kaab LB, Manfredini S. Antioxidant and antifungal activities of marrubiin, extracts and essential oil from Marrubium vulgare L. against pathogenic dermatophyte strains. J Mycol Med 2020, 30(1), Article number 100927

Runkel F, Prenner L, Häberle H. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. Pharm Ztg 2005, 150:269-274

Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare*. *J Ethnopharmacol* 2002, 79(3):389-392

Salma U, Khan T, Shah AJ. Antihypertensive efficacy of extract of *Hedera helix* in high salt-induced hypertensive Sprague-Dawley rats. *Asian Pacific J Trop Med* 2018, 11(8):473-479

Samardžić S, Arsenijević J, Božić D, Milenković M, Tešević V, Maksimović Z. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *J Ethnopharmacol* 2018, 213:132-137

Santoro M. Evaluation of *Hedera helix* as an expectorant in patients with productive cough. A multicenter study over 5850 patients | [Avaliação de *Hedera helix* como expectorante em pacientes com tosse produtiva - Estudo multicêntrico com avaliação de 5.850 pacientes]. *Rev Bras Med* 2005, 62(1-2):47-52

Sasagawa M, Cech NB, Gray DE, Elmer GW, Wenner CA. Echinacea alkylamides inhibit interleukin-2 production by Jurkat T cells. *Int Immunopharmacol* 2006, 6:1214–1221

Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharm* 2016, 71(9):504-509

Schapowal A, Heger M. EPs® 7630 Lösung (Umckaloabo®) bei Sinusitis. *Z Phytother* 2007; 28: 58–65

Schlemper V, Ribas A, Nicolau M, Cechinel Filho V. Antispasmodic effects of hydroalcoholic extract of *Marrubium vulgare* on isolated tissues. *Phytomed* 1996, 3(2):211-216

Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res* 2012, 26(12):1942-1947

Schmidt O. Biopharmazeutische Charakterisierung von Efeublättertrockenextrakten durch in vivo und in vitro Studien. Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg 2003, 109-210

Schnitzler P, Schneider S, Stintzing FC, Carle R, Reichling J. Efficacy of an aqueous *Pelargonium sidoides* extract against herpesvirus. *Phytomed* 2008, 15:1108–1116

Schönknecht K, Fal AM, Mastalerz-Migas A, Joachimiak M, Doniec Z. Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough. *Wiadomosci lekarskie* 2017, 70(6):1026-1033

Schötz K, Erdelmeier C, Germer S, Hauer H. A Detailed View on the Constituents of EPs®7630. *Planta Med* 2008, 74(6):667-674

Schröder L, Richter DU, Piechulla B, Chrobak M, Kuhn C, Schulze S, Abarzua S, Jeschke U, Weissenbacher T. Effects of Phytoestrogen Extracts Isolated from Elder Flower on Hormone Production and Receptor Expression of Trophoblast Tumor Cells JEG-3 and BeWo, as well as MCF7 Breast Cancer Cells. *Nutrients* 2016, 8(10), Article number 616

Schulz V. Liquid herbal drug preparation from the root of *Pelargonium sidoides* is effective against acute bronchitis: Results of a double-blind study with 124 patients. *Phytomed* 2007, 14:74–75

Seidel V, Taylor PW. In vitro activity of extracts and constituents of *Pelargonium* against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrobial Agents* 2004, 23:613–619

Seidler-Lozykowska K, Dabrowska J. Yield and Polyphenolic Acids Content in Purple Coneflower (*Echinacea purpurea* Moench.) at Different Growth Stages. *J Herbs Spices Med Plants* 2003, 10(3):7-12

Shekarchi M, Hajimehdipour H, Khanavi M, Roostaie A. The Effects of Plant Age and Harvesting Time on Chicoric and Caftaric Acids Content of *E.purpurea*(L.) Moench. *Iran J Pharm Sci* 2012, 8(3):203-208

Shilova IV, Zhavoronok TV, Suslov NI, Krasnov EA, Novozheeva TP, Veremeev AV, Nagaev MG, Petina GV. Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Meadowsweet Extract during Experimental Toxic Hepatitis. *Bull Exp Biol Med* 2006, 142(2):216-218

Shilova IV, Semenov AA, Suslov NI, Korotkova EI, Vtorushina AN, Belyakova VV. CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A FRACTION OF MEADOWSWEET EXTRACT. *Pharm Chem J* 2009, 43(4):185-190

Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, Häberlein H. α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochem* 2009, 48(15):3477-3482

Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD, Ritchey TW, Monto AS. *Echinacea purpurea* for Prevention of Experimental Rhinovirus Colds. *Clin Inf Dis* 2004, 38(10):1367-1371

Spiridonov NA, Konovalov DA, Arkhipov VV. Cytotoxicity of Some Russian Ethnomedicinal Plants and Plant Compounds. *Phytother Res* 2005, 19(5):428-432

Steinmetz EF. *Hederae helix* folia. *Pharm Biol* 1961, 1(3):93-95

Stulzer HK, Tagliari MP, Zampirolo JA, Cechinel-Filho V, Schlemper V. Antioedematogenic effect of marrubiin obtained from *Marrubium vulgare*. *J Ethnopharmacol* 2006, 108(3):379-384

Sun D, Shen W, Zhang F, Fan H, Xu C, Li L, Tan J, Miao Y, Zhang H, Yang Y, Cheng H. α -Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2018, 101:107-114

Sun HP, Li F, Cao XJ, Ruan QM, Zhong XH. Analysis of genetic relations and evaluation of medicinal value among *Hedera* plants in China by sequence related amplified polymorphism markers and high performance liquid chromatography detection. *Biochem Syst Ecol* 2015, 63:38-44

Sun HP, Ruan QM, Cao XJ, Li JY, Zhong XH. Dynamic accumulation of saponins in *Hedera helix*. *Chin Trad Herbal Drugs* 2016, 47(16):2916-2920

Tamura Y, Nishibe S. Changes in the Concentrations of Bioactive Compounds in Plantain Leaves. *J Agric Food Chem* 2002, 50(9):2514-2518

Tardío J, De Cortes Sánchez-Mata M, Morales R, Molina M, García-Herrera P, Morales P, Díez-Marqués C, Fernández-Ruiz V, Cámara M, Pardo-De-Santayana M, Matallana-González MC, Ruiz-Rodríguez BM, Sánchez-Mata D, Torija-Isasa ME. Ethnobotanical and food composition monographs of selected mediterranean wild edible plants. *Mediterranean Wild Edible Plants: Ethnobotany and Food Composition* 2016, 273-470

Tatia R, Zalaru C, Tarcomnicu I, Moldovan L, Craciunescu O, Calinescu I. Isolation and Characterization of Hederagenin from *Hedera helix* L. Extract with Antitumor Activity. *Rev Chim* 2019a, 70(4):1157-1161

Tatia R, Zalaru C, Craciunescu O, Moldovan L, Oancea A, Calinescu I. Optimization of Triterpene Saponins Mixture with Antiproliferative Activity. *Appl Sci* (Switzerland) 2019b,9(23), Article number 5160

Temmouri HB, Meddah AT, Sahraoui T, Meddah B. Alternative treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended spectrum beta-lactamases producing multiresistant gram-negative bacteria from nosocomial infection by *Marrubium vulgare* methanolic compounds. *J Chem Pharm Res* 2014, 6(6):60-64

Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012, 94:147–156

Thomsen MO, Christensen LP, Grevsen K. Harvest Strategies for Optimization of the Content of Bioactive Alkamides and Caffeic Acid Derivatives in Aerial Parts and in Roots of *Echinacea purpurea*. *J Agric Food Chem* 2018, 66(44):11630-11639

Thygesen L, Thulin J, Mortensen A, Skibsted LH, Molgaard P. Antioxidant activity of cichoric acid and alkamides from *Echinacea purpurea*, alone and in combination. *Food Chem* 2007, 101(1):74-81

Toulemonde B, Richard HMJ. Volatile Constituents of Dry Elder (*Sambucus nigra* L.) Flowers. *J Agric Food Chem* 1983, 31(2):365-370

Trouillas P, Calliste CA, Allais DP, Simon A, Marfak A, Delage C, Duroux JL. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. *Food Chem* 2003, 80(3):399-407

Trun W, Kiderlen AF, Kolodziej H. Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in *Leishmania*-infected RAW 264.7 cells treated with an extract of *Pelargonium sidoides* (Eps®7630). *Phytomed* 2006, 13:570–575

Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med* 1996, 63(2):125-129

Tsai YL, Chiou SY, Chan KC, Sung JM, Lin SD. Caffeic acid derivatives, total phenols, antioxidant and antimutagenic activities of *Echinacea purpurea* flower extracts. *LWT - Food Sci Technol* 2012a, 46(1):169-176

Tsai YL, Chiu CC, Chen JYF, Chan KC, Lin SD. Cytotoxic effects of *Echinacea purpurea* flower extracts and cichoric acid on human colon cancer cells through induction of apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2012b, 143(3):914-919

Tunón H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J Ethnopharmacol* 1995, 48(2):61-76

Vigo E, Cepeda A, Gualillo O, Perez-Fernandez R. In-vitro anti-inflammatory activity of *Pinus sylvestris* and *Plantago lanceolata* extracts: effect on inducible NOS, COX-1, COX-2 and their products in J774A.1 murine macrophages. *J Pharm Pharmacol* 2005, 57(3):383-391

Viljoen AM, Zhao J, Sandasi M, Chen W, Khan IA. Phytochemical distinction between *Pelargonium sidoides* ("Umckaloabo") and *P. reniforme* through ¹H-NMR and UHPLC–MS metabolomic profiling. *Metabolomics* 2015, 11(3):594-602

Vimalanathan S, Kang L, Amiguet VT, Livesey J, Arnason JT, Hudson J. *Echinacea purpurea* Aerial Parts Contain Multiple Antiviral Compounds. *Pharm Biol* 2005, 43(9):740-745

Vimalanathan S, Arnason JT, Hudson JB. Anti-inflammatory activities of *Echinacea* extracts do not correlate with traditional marker components. *Pharm Biol* 2009, 47(5):430-435

Vrchotová N, Dadáková E, Matějček A, Tříška J, Kaplan J. Effect of variety on content of bioactive phenolic compounds in common elder (*Sambucus nigra* L.). *Nat Prod Res* 2017, 31(6):700-703

Vujanović M, Majkić T, Zengin G, Beara I, Cvetanović A, Mahomoodally FM, Radojković M. Advantages of contemporary extraction techniques for the extraction of bioactive constituents from black elderberry (*Sambucus nigra* L.) flowers. *Ind Crops Prod* 2019, 136:93-101

Wagner I. Pharmakologische und klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes. DISSERTATION der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2003

Warda K, Markouk M, Bekkouche K, Larhsini M, Abbad A, Romane A, Bouskraoui M. Antibacterial evaluation of selected Moroccan medicinal plants against *Streptococcus pneumoniae*. *Afr J Pharm Pharmacol* 2009, 3(3):101-104

Wichtl M (editor). *Hedera folium*. Herbal drug and Phytopharmaceuticals 3rd ed. MedPharm GmbH Scientific Publishers 2004, 274-277

Wills RBH, Stuart DL. Alkylamide and cichoric acid levels in *Echinacea purpurea* grown in Australia. *Food Chem* 1999, 67:385-388

Wills RBH, Stuart DL. Effect of handling and storage on alkylamides and cichoric acid in *Echinacea purpurea*. *J Sci Food Agric* 2000, 80(9):1402-1406

Willuhn G, Richter W. ZUR KENNTNIS DER INHALTSSTOFFE VON *SAMBUCUS NIGRA* II. Die lipophilen Bestandteile der Blüten. *Planta Med* 1977, 31(4):328-343

Woelkart K, Bauer R. The Role of Alkamides as an Active Principle of *Echinacea*. *Planta Med* 2007, 73(7):615-623

Wu AG, Zeng W, Wong VKW, Zhu YZ, Lo ACY, Liu L, Law BYK. Hederagenin and α -hederin promote degradation of proteins in neurodegenerative diseases and improve motor deficits in MPTP-mice. *Pharmacol Res* 2017, 115: 25-44

Yousefi K, Fathiazad F, Soraya H, Rameshrad M, Maleki-Dizaji N, Garjani A. *Marrubium vulgare* L. methanolic extract inhibits inflammatory response and prevents cardiomyocyte fibrosis in isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. *BiolImpacts* 2014, 4(1):21-27

Zarai Z, Kadri A, Ben Chobba I, Ben Mansour R, Bekir A, Hafedh Mejdoub H, Gharsallah N. The in-vitro evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of *Marrubium vulgare* L. essential oil grown in Tunisia. *Lipids Health Disease* 2011, 10, Article number 161

Zhu D, Wang Y, Du Q, Liu Z, Liu X. Cichoric Acid Reverses Insulin Resistance and Suppresses Inflammatory Responses in the Glucosamine-Induced HepG2 Cells. *J Agric Food Chem* 2015, 63(51):10903-10913