

Das Potenzial von Arzneipflanzen zur Regulation des Lipidstoffwechsels und zur Arteriosklerose-Prophylaxe

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zählen in den Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen. In der Schweiz waren im Jahr 1999 von insgesamt 59 025 krankheitsbedingten Todesfällen 25 449 durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht. Die Tendenz ist in den letzten Jahren erfreulicherweise sinkend (BFS Schweiz). Die Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Nikotinabusus, Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämien. Arteriosklerose gilt als Hauptursache des Herzinfarkts und Schlaganfalls.

Rudolf Bauer

Einleitung

In der Therapie beziehungsweise Prophylaxe der Arteriosklerose wird auf zwei Säulen gesetzt: die «Lifestyle-Modifikation» (unter anderem Diät und Gewichtsreduktion) und die medikamentöse Intervention, wobei ersterer eine immer grössere Bedeutung beigemessen wird (1). Das Ziel ist eine Senkung der Triglyzeridwerte und des Gesamtcholesterinspiegels sowie eine Umverteilung der Cholesterinfraktionen zu Gunsten des HDL-Cholesterins und zu Lasten des LDL-Cholesterins. Von der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie wird als

Zielgrösse ein Wert für Gesamtcholesterin von < 5,0 mmol/l angegeben. Die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. erklärt folgende Werte als «normal»:

- Gesamtcholesterin < 200 mg/dl (5,2 mmol/l)
- Triglyzeride < 200 mg/dl (2,3 mmol/l)
- Verhältnis LDL-/HDL-Cholesterin < 3, beim Fehlen weiterer Risikofaktoren < 4
- keine positive Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit.

Bei der medikamentösen Therapie der Dyslipoproteinämie werden neben HMG-CoA-Reduktasehemmern, Ionenaustauscherharzen, Nikotinsäure, Fibraten, β -Sitosterin und Cholesterin-Rezeptionshemmern (Ezetimib) auch pflanzliche Präparate eingesetzt, für die ein positiver Effekt auf den Lipidstoffwechsel und eine Arterioskleroseprophylaxe postuliert werden.

Knoblauch –

Allium sativi bulbosum Ph. Eur.

Zubereitungen aus Knoblauchzwiebeln (*Allium sativum* L.) werden schon seit langem zur Vorbeugung altersbedingter Gefässerkrankungen verwendet. In insgesamt etwa 40 klinischen Studien, insbesondere mit Pulvern und Ölmazeraten, wurde gezeigt, dass sich das Gesamtcholesterin im Mittel um 9 Prozent und die Triglyzeride um 13 Prozent gegenüber Placebo senken lassen (2). Der Effekt zeigte sich am deutlichsten bei Patienten mit initialen Cholesterinspiegeln von 250–300 mg/dl. In neueren Studien konnten die positiven Effekte jedoch nicht mehr bestätigt werden (3, 4), sodass die Ergebnisse der klinischen Studien zur Lipidsenkung mit Knoblauchpulver-Zubereitungen insgesamt nicht eindeutig sind.

Als wertbestimmender Inhaltsstoff wird das geruchlose Alliin (S-Allyl-L-cysteinsulfoxid) in Verbindung mit Alliinase betrachtet, welches zu 0,35–1,15 Prozent in frischem Knoblauch enthal-

ten ist, und aus dem dann durch enzymatischen Abbau beziehungsweise chemische Umwandlung unter anderem verschiedene Thiosulfinate, Sulfide und Dithiine entstehen. Für den (angenehmen) Geruch von frischem Knoblauch ist Allicin verantwortlich, während der als unangenehm empfundene Geruch von Knoblauchöl auf die beim weiteren Abbau entstehenden leicht flüchtigen Schwefelverbindungen zurückzuführen ist. Schonend hergestelltes Knoblauchtrockenpulver enthält das Äquivalent von bis zu 2,5 Prozent Allicin (Ph. Eur.: mind. 0,45 Prozent) sowie das intakte Enzym Alliinase. Ölmazerate enthalten ausschliesslich Umlagerungsprodukte und riechen sehr stark. Ein patentierter Knoblauchtrockenextrakt wird nach Inaktivierung der Alliinase durch Extraktion mit wässrigem Ethanol hergestellt. Er enthält in erster Linie Alliin, Polysaccharide, Steroid- und Triterpensaponine, sowie weitere polare Inhaltsstoffe und ist weitgehend geruchlos. Auch für diesen Extrakt wurden positive Effekte beschrieben (5).

Insgesamt erscheint das Wirkspektrum von Knoblauch und seinen Inhaltsstoffen sehr komplex. Für Knoblauchpulver wurde in vitro an LDL-Partikeln und an isolierten Lebermikrosomen eine antioxidative Wirkung nachgewiesen. Für Diallyldisulfid wurde in vitro eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beschrieben. Ajoen führt zu einer Aktivierung der NO-Synthase, zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität sowie zu einer Hemmung der Thrombozyten-Aggregation. Ein Überblick findet sich bei (6, 7).

Laut Monographie der Kommission E sind die Indikationen von Knoblauch die Unterstützung diätetischer Massnahmen bei Erhöhung der Blutfettwerte und die Vorbeugung altersbedingter Gefässveränderungen. Als Dosierung wird eine mittlere Tagesdosis von 4 g frischer Knoblauchzwiebel beziehungsweise eine entsprechende Menge einer Zubereitung empfohlen.

Eine ähnliche, aber deutlich schwächere Wirkung als Knoblauch haben

auch die Zwiebel (*Allium cepa* L.) und der Bärlauch (*Allium ursinum* L.).

**Artischockenblätter –
Cynarae folium**

Extrakte aus den Laubblättern der Artischocke (*Cynara scolymus* L.) besitzen neben cholereischen und antihepatotoxischen Wirkungen auch Effekte auf den Lipidstoffwechsel. Sie wirken cholesterinsenkend, indem sie die Cholesterinsynthese und auch die Oxidation von LDL-Cholesterin hemmen (8, 9).

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 143 Patienten führte ein Trockenextrakt aus frischen Artischockenblättern bei Patienten mit einem Ausgangswert von > 280 mg/dl Gesamtcholesterin nach sechswöchiger Behandlung zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins um 18,5 Prozent (Plazebo: 8,6 Prozent) und des LDL-Cholesterins um 22,9 Prozent (Plazebo: 6,3 Prozent [10]).

In einer multizentrischen sechsmonatigen Anwendungsbeobachtung mit Artischockenblätterextrakt erhielten 203 Patienten 3 x täglich 1–2 Kapseln mit 320 mg Artischockenblätter-Trockenextrakt 3,8–5,5:1 (Auszugsmittel: Wasser) entsprechend 4,5–8,9 g Droge pro Tag. Es konnte eine signifikante Senkung von LDL und Erhöhung von HDL beobachtet werden (Abbildung). In den Subgruppen mit LDL > 260 mg/dl und HDL < 40 mg/dl war der Effekt am stärksten ausgeprägt (11, 12).

Von Gebhardt wurde an Rattenhepatozyten mittels Einbau von ¹⁴C-markiertem Azetat in die Fraktion der nichtverseifbaren Lipide während zweistündiger Inkubation gezeigt, dass durch Artischockenblätterextrakt die Cholesterin-Biosynthese signifikant gehemmt werden konnte (13). Über eine Hemmwirkung auf die durch t-Butylhydroperoxid stimulierte Produktion von Malondialdehyd sowie in anderen Oxidativstress-Modellen konnte er ausserdem eine protektive antioxidative Wirkung von Artischockenblätterextrakt an der Leberzelle zeigen (14, 15). Auch an menschlichen Leukozyten und an Ratten wurde ein antioxidativer Effekt von Artischockenblätterextrakt beschrieben (16, 17). Verschiedene Caffeoylchinasäurederivate (Cynarin) und das Flavonoid Luteolin wurden als bedeutende wirksame Inhaltsstoffe identifiziert (18, 19)

Als sinnvolle Anwendungsgebiete für Artischockenblätterextrakte können daher neben den dyspeptischen Be-

schwerden auch Fettstoffwechselstörungen und Arterioskleroseprävention gesehen werden. Als mittlere Tagesdosis werden 6 g Droge, Zubereitungen entsprechend, empfohlen. Bei Allergien gegen Artischocken und andere Korbblütler und bei Verschluss der Gallenwege sollen Artischockenblätterextrakte nicht angewendet werden. Bei Gallensteinleiden soll Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden.

**Curcumawurzelstock –
Curcumae longa rhizoma**

Für die Inhaltsstoffe des Wurzelstockes von *Curcuma longa* L. syn. (*C. domestica* Val.) sind cholereische, cholekinetische, antiphlogistische und antioxidative Wirkungen bekannt (20). Curcumin hemmt unter anderem die Leukotrienbiosynthese (LTB4) und die iNOS.

In einer kürzlich durchgeführten Anwendungsbeobachtung (21) mit einem alkoholischen Extrakt aus *Curcuma longa*-Wurzelstock ergaben sich nach zwölf Wochen Behandlung um 10,9 Prozent reduzierte LDL-Cholesterin- und um 6,1 Prozent reduzierte Triglyzeridwerte (Abbildung 2). Damit wurden frühere Studien bestätigt. Die Wirkung kann mit dem antioxidativen Effekt von Curcumin erklärt werden.

Auch die Anwendungsempfehlungen für Curcumawurzelstock könnten daher von dyspeptischen Beschwerden auf Dyslipoproteinämien (Fredrickson-Typ IV) ausgeweitet werden. Als mittlere Tagesdosis werden 1,5–3 g Droge, Zubereitungen entsprechend, empfohlen. Bei einem Verschluss der Gallenwege darf Curcumawurzelstock nicht angewendet werden, bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt.

**Grüner und schwarzer Tee –
Camelliae sinensis folium**

In einer Reihe von In-vitro- und Ex-vivo-Studien wurde gezeigt, dass mit grünem und schwarzem Tee (*Camellia sinensis* L.) die LDL- und Lipidoxidation gehemmt werden können (22). Verantwortlich dafür scheinen die Catechingerbstoffe, Flavonoide und Kaffeesäurederivate zu sein.

Die Frage, ob der Teekonsum auch einen Effekt auf die Häufigkeit von Schlaganfällen, Herzinfarkt und die koronare Herzkrankheit hat, wurde kürz-

lich in einer Metaanalyse der bisher dazu vorliegenden Studien untersucht (23). Dabei wurden zehn Kohortenstudien und sieben case control studies ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Effekte auf Schlaganfälle und die koronare Herzkrankheit zu heterogen waren, um eindeutige Schlüsse daraus zu ziehen. Lediglich die Daten zum Herzinfarkt (7 Studien) waren verwertbar. Die Häufigkeit von Herzinfarkt scheint sich um 11 Prozent zu verringern, wenn drei Tassen Tee pro Tag getrunken werden. Andererseits ergab die Studie, dass mit zunehmendem Teekonsum sich in Grossbritannien das Risiko der koronaren Herzkrankheit und in Australien das Risiko für Schlaganfall erhöhten, während es sich in den übrigen Regionen, vor allem in Zentraleuropa, verringerte. Dieser Effekt wird damit in Zusammenhang gebracht, dass es in Grossbritannien und Australien Usus ist, Milch zum Tee zu geben, wodurch die Gerbstoffe gebunden werden. Kontrollierte klinische Studien zur Arterioskleroseprophylaxe mit Teeblättern fehlen noch.

Schleimdrogen

Die cholesterinsenkende Wirkung von gelbildenden Ballaststoffen, wie indischen Flohsamen (*Plantago ovata* L.; syn. *Plantago isphaghula* Roxb.), ist in Studien nachgewiesen, aber relativ gering. Bei einer Einnahme von 15 g indi-

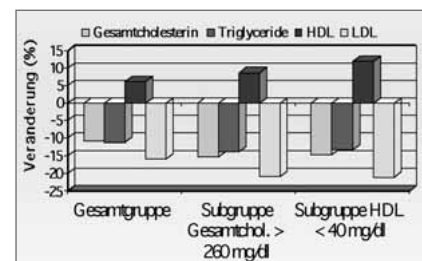


Abbildung 1: Multizentrische sechsmonatige Anwendungsbeobachtung mit Artischockenblätterextrakt (12)

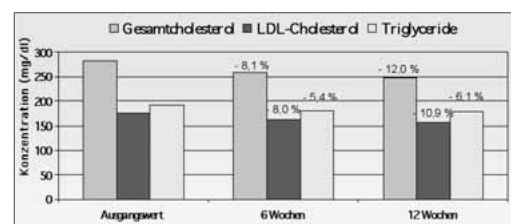


Abbildung 2: Anwendungsbeobachtung mit alkoholischem Extrakt aus *Curcuma-longa*-Wurzelstock. Therapie über zwölf Wochen mit 2 x tgl. 81 mg Trockenextrakt (DEV 13–25:1); Auszugsmittel 96 Prozent Ethanol (n = 47) (21).

schen Flohsamen pro Tag über einen Zeitraum von zwei Wochen konnte der Serumcholesterolspiegel um zirka 8 Prozent gesenkt werden (24). Auch in einer neuen Doppelblindstudie bei Typ-2-Diabetes konnte mit 15 g Samen Psylli/Tag nach zwölf Wochen ein senkender Effekt auf Gesamtcholesterin, LDL und die Triglyzeride festgestellt werden (25). Auch mit 50 g Leinsamen (*Lini semen*, *Linum usitatissimum* L.) pro Tag über mehrere Wochen liessen sich in einer klinischen Studie das Gesamtcholesterol um 9 Prozent und LDL um 18 Prozent senken (26). Ähnliche Effekte wurden für Bockshornsamenspulver (*Foenugraeci semen*, *Trigonella foenum-graecum* L.), Soja und Haferkleie beschrieben (27, 28). Insgesamt ist aber die klinische Wirksamkeit dieser Zubereitungen zur Cholesterinsenkung noch nicht sehr gut belegt.

In einer epidemiologischen Studie konnte zwar kein Zusammenhang zwischen der CHD-Mortalität und dem Verbrauch an Zerealien in europäischen Ländern festgestellt werden (29). Die Studienlage spricht aber insgesamt dafür, dass sich durch Vollkornprodukte und Haferkleie das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung reduzieren lässt (30). Auch die American Heart Association empfiehlt bereits den Konsum von Nahrungsmitteln mit hohem Schleim- und Faseranteil als gesunde Ernährung.

Der Wirkungsmechanismus der Schleimpolysaccharide ist noch unklar. Es wird eine Verminderung der Cholesterinresorption aus dem Darm und eine Bindung von LDL-Cholesterin an die Schleimpolysaccharide und die damit verbundene Entfernung aus dem enterohepatischen Kreislauf diskutiert. Die Frage einer eventuell notwendigen Resorption der Polysaccharide ist noch nicht geklärt.

Zusammenfassung

- Die Wirkstärke pflanzlicher Lipidsenker ist in der Regel schwächer als die der Statine
- Die lipidsenkende Wirkung kommt erst nach längerer Anwendung zum Tragen
- Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht in allen Fällen geklärt

- Der Vorteil pflanzlicher Lipidsenker liegt in ihrer multifaktoriellen Wirksamkeit und der geringeren Nebenwirkungsrate
- Auch pflanzliche Lipidsenker können diätetische Massnahmen nicht ersetzen. ■

Anschrift des Referenten:
Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Bauer
 Institut für Pharmakognosie der
 Karl-Franzens-Universität Graz
 Universitätsplatz 4
 A-8010 Graz
 E-Mail: rudolf.bauer@uni-graz.at

Literatur:

1. Anderson J.W.: Diet first, then medication for hypercholesterolemia, *JAMA* 2003; 290(4): 531.
2. Lawson L.D.: Effect of garlic on serum lipids, *JAMA* 1998; 280(18): 1568.
3. Isaacsohn J.L., Moser M., Stein E.A., Dudley K., Davey J.A., Liskov E., Black H.R.: Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial, *Arch Intern Med.* 1998; 158(11): 1189.
4. Berthold H.K., Sudhop T.: Garlic preparations for prevention of atherosclerosis, *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9(6): 565.
5. Koch, H.P.: Der lange Weg zum «geruchlosen Knoblauch», *Pharm. Unserer Zeit* 1996; 25: 186.
6. Lawson, LD. Garlic: a review of its medicinal effects and indicated active compounds. In: Lawson, LD., Bauer R. (Hrsg.). *ACS Symposium Series 691 (Phytochemicals of Europe)*, 176–209 (1998).
7. Lawson L.D.: Garlic for total cholesterol reduction. *Ann Intern Med.* 2001; 135(1): 65.
8. Kraft, K.: Artischockenblätterextrakt – neue Erkenntnisse über Wirkungen auf Fettstoffwechsel, Leber und Gastrointestinaltrakt, *J. Pharmakol. Ther.* 1996; 5: 160.
9. Wegener T., Fintelmann V.: Pharmakologische Eigenschaften und therapeutisches Profil der Artischocke (*Cynara scolymus* L.), *Wien Med Wochenschr.* 1999; 149: 8.
10. Englisch W., Beckers C., Unkauf M., Ruepp M., Zinserling V.: Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia, *Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.)* 2000; 50(3): 260.
11. Fintelmann V.: Antidyspeptische und lipidsenkende Wirkungen von Artischockenblätterextrakt. Ergebnisse klinischer Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hepar-SL forte an 553 Patienten, *Z Allg Med.* 1996; 72(Suppl 2): 3.
12. Fintelmann V.; Petrowicz O.: Langzeitanwendung eines Artischocken-Extraktes bei dyspeptischem Symptomkomplex, *naturamed* 1998; 13: 17.
13. Gebhardt, R.: Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by ar-

tichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1122.

14. Gebhardt, R.: Protektive antioxidative Wirkungen von Artischocken-Extrakt an der Leberzelle, *medwelt* 1995; 46: 393.
15. Gebhardt R.: Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes, *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 144(2): 279.
16. Perez-Garcia F., Adzet T., Canigual S.: Activity of artichoke leaf extract on reactive oxygen species in human leukocytes. *Free Radic Res.* 33(5): 661_5 (2000).
17. Jimenez-Escrig A., Dragsted L.O., Daneshvar B., Pulido R., Saura-Calixto F.: In Vitro Antioxidant Activities of Edible Artichoke (*Cynara scolymus* L.) and Effect on Biomarkers of Antioxidants in Rats, *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51(18): 5540.
18. Brown J.E., Rice-Evans C.A.: Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. *Free Rad, Res.* 1998; 29(3): 247.
19. Gebhardt R.: Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pre-treatment, *Phytother Res.* 2002; 16(4): 368.
20. Cronin J.R.: Curcumin: Old spice is a new medicine, *Alt. & Compl. Ther.* 2003; 34–38.
21. Häring, E.: Curcuma longa L. reduziert funktionelle Dyspepsie und reguliert erhöhte Lipidwerte, *Pharm. Ztg.* 2003; 148, 3396.
22. Rietveld A., Wiseman, S.: Antioxidant effects of tea: Evidence from human clinical trials, *J. Nutr.* 2003; 133: 3285.
23. Peters U., Poole Ch., Arab L.: Does Tea Affect Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis, *Am J Epidemiol.* 2001; 154(6): 495.
24. Jaspersen-Schib, R.: *Dtsch. Apoth. Ztg.* 1992; 132, 1991.
25. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F., Lazcano-Burciaga G.: Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago Psyllium in type II diabetes. *J Diabetes Complications.* 1998; 2(5): 273.
26. Prasad K.: Flaxseed: a source of hypocholesterolemic and antiatherogenic agents, *Drug News Perspect.* 2000; 13(2): 99.
27. Sharma, R.D., Raghuram, T.C., Rao, V.D., *Phytother. Res.* 1991; 5, 145.
28. Hermansen K., Dinesen B., Hoie L.H., Morgenstern E., Gruenwald J.: Effects of soy and other natural products on LDL:HDL ratio and other lipid parameters: a literature review, *Adv Ther.* 2003; 20(1): 50.
29. Lagiou P., Trichopoulou A., Henderickx H.K., Kelleher C., Leonhauser I.U., Moreiras O., Nelson M., Schmitt A., Sekula W., Trygg K., Zajkas G.: Household budget survey nutritional data in relation to mortality from coronary heart disease, colorectal cancer and female breast cancer in European countries. DAFNE I and II projects of the European Commission. *Data Food Networking. Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53: 328.
30. Truswell A.S.: Cereal grains and coronary heart disease, *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(1): 1.