

Arzneimittel: Von der Pflanze zum Phytopharmakon

Olga Rutz, SS 20;

(nach "Arzneimittel: Von der Pflanze zum Phytopharmakon - Artemisinin", Michaela Brückner, SS 2002;
Rebecca Rähke, SS 2010)

Gliederung

1	Cannabis	2
1.1	<i>Cannabis sativa</i> L.: die Hanf-Pflanze.....	2
1.2	Wirkstoffe – Cannabinoide	3
1.3	Biosynthese von THC.....	4
1.4	Wirkungsweise der Cannabinoide im Gehirn.....	4
1.4.1	Das Endocannabinoid-System.....	4
1.4.2	Wirkung im Gehirn	5
2	Artemisinin.....	6
2.1	Malaria.....	6
2.1.1	Verteilung.....	6
2.1.2	Fakten.....	7
2.1.3	Malaria als Krankheit	7
2.2	<i>Artemisia annua</i>	8
2.2.1	Die früheren Medikamente.....	8
2.2.2	Eine neue Entdeckung: <i>Artemisia annua</i>	8
2.3	Artemisinin und seine Derivate	9
2.3.1	Artemisinin	9
2.3.2	Dihydroartemisinin	9
2.3.3	Artemether	9
2.3.4	Artesunat	10
2.4	Herstellung	10
2.5	Wirkung.....	11

1 Cannabis

Einstieg: Cannabis gerät in der heutigen Zeit immer mehr in Verruf und der Konsum ist offiziell verboten. Doch aktuell wird die Pflanze wiederentdeckt und plötzlich können schwerkranke Menschen, wie zum Beispiel Tourette-Patienten, ein völlig beschwerden freies Leben führen. Ist Cannabis, das neue Retro-Wundermittel? Anhand einer Gegenüberstellung von Cannabis als gefährliche Einstiegsdroge einerseits und als lebensnotwendiges Medikament für einen Tourette-Patienten andererseits wird das Thema „Cannabis als Phytopharmakon“ präsentiert.



Abb. 1: Cannabis als gefährliche Einstiegsdroge [4]

1.1 *Cannabis sativa* L.: die Hanf-Pflanze

Die Cannabis- oder Hanf-Pflanze gehört zu der Familie der Cannabaceae (Hanfartige). Heute geht man davon aus, dass Hanf nur aus einer einzigen Art (*Cannabis sativa* L.) besteht, die allerdings in drei Unter-Arten vorkommt.

- *Cannabis sativa* spp. *sativa* (Nutz-Hanf)
- *Cannabis sativa* spp. *indica* (Indischer Hanf, Rausch- und Arznei-Pflanze)
- *Cannabis sativa* spp. *spontanea* (Wilder Hanf)

Alle Hanf-Arten sind diözisch, d. h. sie bilden männliche und weibliche Blüten auf getrennten Pflanzen aus. Die Drogen der Hanf-Pflanze sind:

- Marihuana: trockene Blätter und Blüten
- Haschisch: Harz, das in den Blüten der weiblichen Pflanzen gebildet wird. Diese Harz-Drüsen bringen auch die pflanzentypischen Cannabinoide hervor.

Insgesamt besitzt die Pflanze mehr als 460 Inhaltsstoffe, 60 davon sind die pflanzenspezifischen Cannabinoide. Die Verwendung von Cannabis als Arzneimittel hat eine Jahrtausende alte Tradition und zählt zu den ältesten vom Menschen genutzten Pflanzen. Durch die moderne Cannabis-Forschung wird Cannabis wieder neu entdeckt und immer häufiger als Phytopharmakon eingesetzt.

1.2 Wirkstoffe – Cannabinoide

Die vier häufigsten Cannabinoide, die in der Cannabis-Pflanze vorkommen:

- **Δ^9 -Tetrahydrocannabinol** (Delta-9-THC, THC): Hierbei handelt es sich um ein psychoaktives Cannabinoid, welches den Haupt-Wirkstoff der Hanf-Pflanze darstellt. In Deutschland unterliegt THC den Bestimmungen des Betäubungsmittel-Gesetzes.

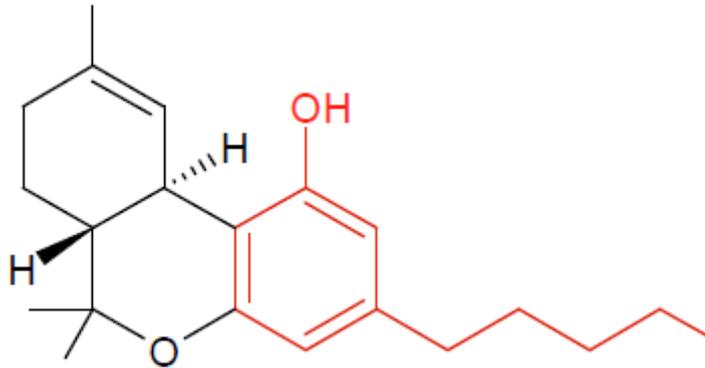


Abb. 2: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)

- **Cannabidiol** (CBD): Dieses schwach psychoaktive Cannabinoid stammt aus dem weiblichen Hanf *Cannabis sativa/indica*. CBD wirkt entkrampfend, entzündungshemmend, angstlösend und gegen Übelkeit.

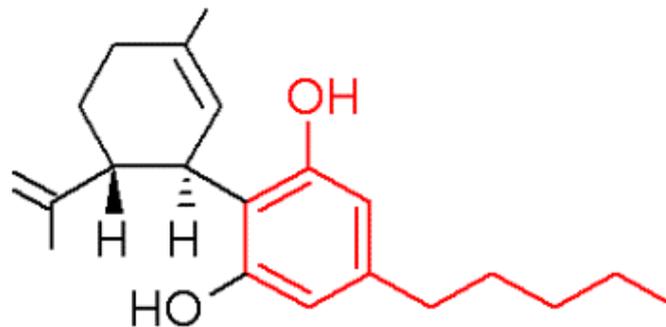


Abb. 3: Cannabidiol (CBD)

- **Cannabichromen** (CBC): Es unterstützt die schmerzhemmende Wirkung des THC und wirkt beruhigend.

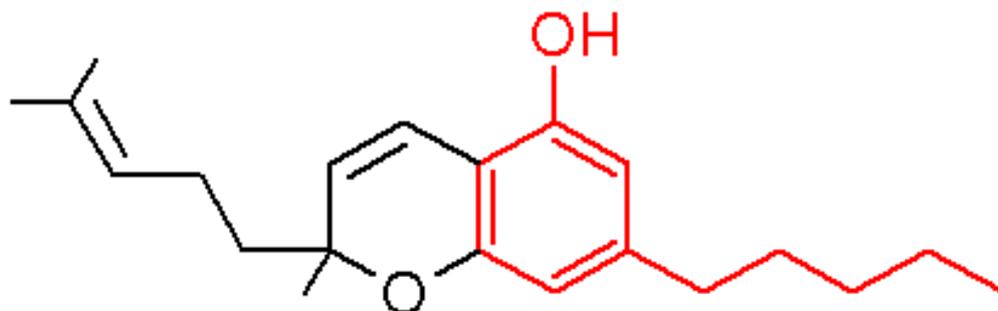


Abb. 4: Cannabichromen (CBC)

- **Cannabigerol** (CBG): Es handelt sich um ein nicht-psychoaktives Cannabinoid, welches den Blutdruck bei Menschen senken kann.

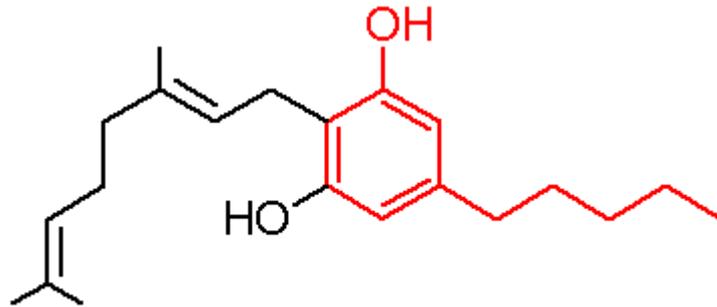


Abb. 5: Cannabigerol (CBG)

Alle vier Cannabinoide weisen ein gemeinsames Grund-Gerüst bestehend aus einem Phenol-Ring mit einer Pentyl-Gruppe in Meta-Stellung auf (rote Markierung).

1.3 Biosynthese von THC

Das genaue chemische Verfahren der Biosynthese der Cannabinoide ist bisher noch nicht sicher erforscht. Man geht allgemein jedoch von folgendem Schema aus:

Geranylphosphat, welches in der Pflanzen-Welt eine verbreitete Vorstufe von Terpenen darstellt, und Olivetolsäure kondensieren zu Cannabigerolsäure. Diese stellt den Ausgangsstoff für THC dar. Mithilfe von Synthasen entsteht Tetrahydrocannabinolsäure (THCA).

Wichtig: THC kann von den Pflanzen-Zellen nicht selbst erzeugt werden. In der frischen Pflanze findet man nur die Säure-Form dieser Verbindung vor, also THC-Säure (THCA).

Diese Substanz ist selbst nicht psychoaktiv, sie muss deswegen erst durch Decarboxylierung zu der psychoaktiven, aber chemisch gesehen neutralen Verbindung THC umgewandelt werden. Hierzu ist Hitze und Sauerstoff erforderlich. Je mehr Wärme vorhanden ist, desto schneller findet dieser Vorgang statt.

1.4 Wirkungsweise der Cannabinoide im Gehirn

1.4.1 Das Endocannabinoid-System

Anfang der 1990er Jahre führte die Entdeckung des Rezeptors für THC zu einem völlig neuem Verständnis zur Wirkung des THC im Gehirn. Der Wirkstoff des Hanfes stellt somit kein mysteriöse Substanz mehr dar, die sich in das Gehirn der Konsumenten einschleicht und dort ausbreitet. Mit der Entdeckung der Cannabinoid-Rezeptoren wurde klar, dass durch das Vorhandensein solcher Rezeptoren im menschlichen Körper auch körpereigene Substanzen existieren, die diese Rezeptoren aktivieren.

Diese körpereigenen Substanzen, die an Cannabinoid-Rezeptoren binden, werden Endocannabinoide genannt. Die Endocannabinoide und die Cannabinoid-Rezeptoren bilden das sogenannte Endocannabinoid-System. Das körpereigene THC heißt Anandamid, ein Derivat der Arachidonsäure, einer in den Zell-Membranen vorhandenen Fettsäure. Anandamid wird vom Körper selbst gebildet und stellt somit eine endogene Substanz dar.

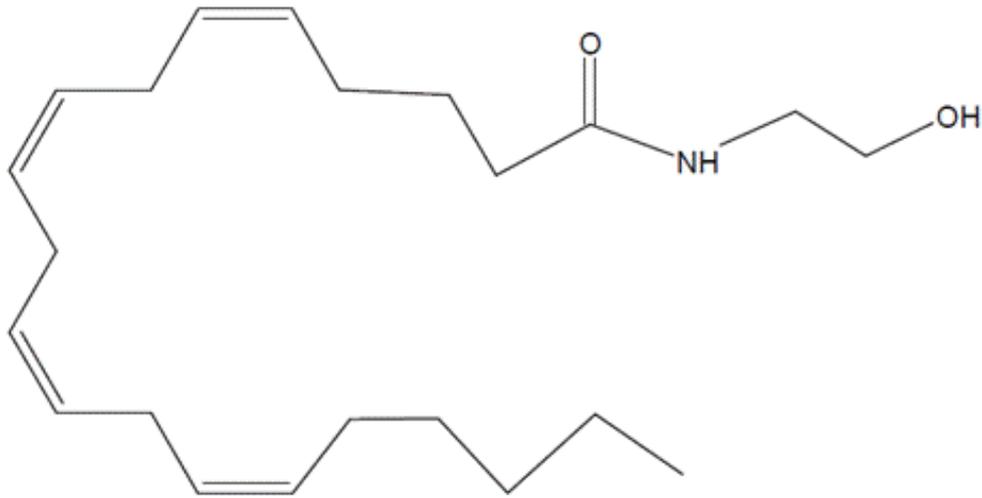


Abb. 6: Das Endocannabinoid Anandamid

Anandamide lösen das gesamte Wirkungsspektrum aus, das auch vom THC bekannt ist: sie nehmen unter anderem Einfluss auf Bewegungskoordinationen, Emotionen und Gedächtnis-Funktionen. Struktur-Chemisch gibt es zwischen dem Endocannabinoid Anandamid und THC zwar signifikante Unterschiede, die ausgeprägte Lipophilie (Fett-Löslichkeit) hingegen ist bei beiden Verbindungen vorhanden. Pharmakokinetisch ist Anandamid bereits nach 30 Minuten abgebaut, wohingegen THC einige Stunden im Körper wirksam bleibt.

THC wirkt unter anderem auf mindestens zwei Arten von Rezeptoren, die bei Säugetieren vorkommen: CB1 und CB2. CB1-Rezeptoren befinden sich vorwiegend im Zentral-Nervensystem und in den peripheren Nerven-Zellen, wo sie die Ausschüttung von Neuro-Transmittern modulieren. Weiterhin sind sie aber auch in Blut-Gefäßen, dem Herzen, den Hoden, der Milz und einigen Bereichen des Magen-Darm-Traktes aufzufinden. CB2-Rezeptoren dagegen befinden sich vor allem auf Zellen des Immun-Systems, wie beispielsweise den weißen Blut-Körperchen, und spielen eine Rolle beim Schutz vor Infektions- und Autoimmun-Krankheiten.

1.4.2 Wirkung im Gehirn

Anandamid-Einwirkung: Unter normalen Bedingungen binden die körpereigenen Neuro-Transmitter, die Anandamide, an diese Rezeptoren. Anandamid wird hierbei in Vesikeln an der Spitze eines Axons gespeichert. Trifft nun ein elektrisches Signal an dieser Stelle ein, so verbinden sich die Vesikel mit der Außen-Membran des Neurons, wodurch das Anandamid in den synaptischen Spalt zwischen zwei Neuronen ausgeschüttet wird. Das Anandamid bewegt sich anschließend durch die Synapse zum benachbarten Neuron. Die Dendriten dieses Neurons weisen spezielle Rezeptoren auf, an die sich das Anandamid binden kann. Durch diesen Vorgang kommt es zur Informationsweiterleitung. Nach der Weiterleitung der Information, löst sich das Anandamid von seinem Rezeptor und kehrt zu seinem ursprünglichen Neuron zurück.

THC-Einwirkung: Cannabis, beziehungsweise sein aktiver Bestandteil THC, verändert diesen Normal-Zustand. THC scheint auf ganz ähnliche Weise das Anandamid nachzuahmen. Es imitiert den Neuro-Transmitter, indem es sich an die Rezeptoren bindet, die eigentlich für Anandamid vorgesehen sind und dadurch ebenfalls ein Signal auslöst. Nachdem die Information übertragen wurde, löst sich das THC schließlich vom Rezeptor und wird vom Körper abgebaut.

Zusammenfassung:

Die pflanzen-typischen Inhaltsstoffe, die Cannabinoide, weisen ein weites Wirkungsspektrum auf. Ob man Cannabis allerdings als Retro-Wundermittel bezeichnen kann, sollte jeder für sich selbst entschieden. Zweifelsfrei ist Cannabis aber vielmehr als nur ein einfacher Joint, der Menschen high macht. Cannabis ist im Allgemeinen gut verträglich und zeigt in therapeutischer Dosierung keine körperlichen Langzeit-Nebenwirkungen. Die Hanf-Pflanze wird auch in zahlreichen anderen Gebieten eingesetzt. Gut dokumentiert und nachgewiesen ist ihre Wirksamkeit bei Übelkeit und Erbrechen (Krebs- und AIDS-Patienten). THC besitzt zudem schmerzstillende, Bronchien erweiternde (Mittel gegen Asthma), krampflösende und blutdrucksenkende Wirkung. Viele aktuelle Studien weisen darauf hin, dass medizinisches Potential in der Schmerz-Therapie, bei Depressionen und bei zahlreichen Autoimmun-Erkrankungen, wie beispielsweise Multipler Sklerose und Morbus Crohn vorliegt. Diese Anwendungen werden zurzeit intensiv erforscht.

2 Artemisinin

2.1 Malaria

Der Begriff Malaria ist in unserem tägliche Wortschatz weitgehend verschwunden. Selten hört man in der Presse von dieser Krankheit und den Menschen, die davon betroffen sind. Jedoch ist und bleibt Malaria eine gefährliche Erkrankung, die viele Millionen Menschen das Leben kostet. So bleibt es unabdinglich ein wirksames Mittel zu finden, welches möglichst wenige Nebenwirkungen enthält sowie für Menschen in den armen Gegenden Afrikas erschwinglich ist.

2.1.1 Verteilung

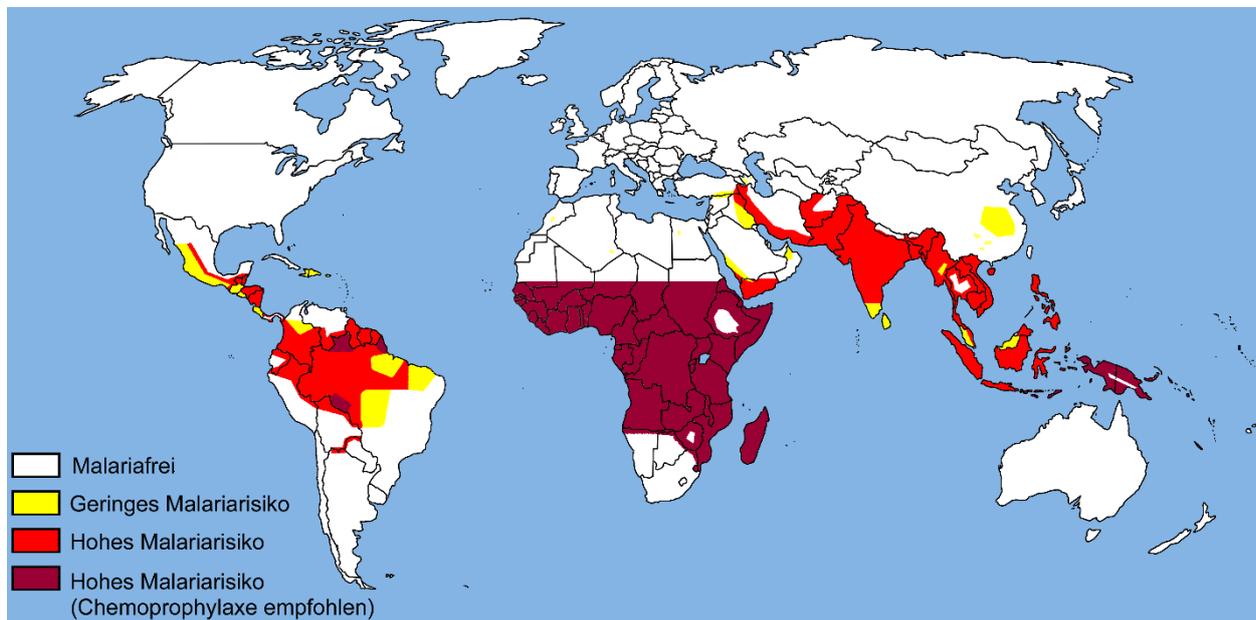


Abb. 7: Verteilung von Malaria [9]

Um gegen Malaria vorgehen zu können, muss man erst einmal wissen, wo die Krankheit auftritt, wie viele Menschen davon betroffen sind und was sie auslöst.

Betroffen sind vor allem die Gebiete in den tropischen und subtropischen Breiten. Europa hingegen steht so gut wie nicht unter Malaria-Risiko. Doch durch die Klima-Erwärmung muss damit gerechnet werden, dass sich diese Krankheit auch stetig Richtung Norden ausbreitet.

2.1.2 Fakten

Malaria ist in Afrika die Haupt-Todesursache für Kinder unter 5 Jahren. Im Jahr 2006 gab es 247 Mio. Fälle von Malaria [10]. Dabei starben 2006 ca. 1 Mio. Menschen an der Krankheit, darunter vor allem kleine Kinder [11].

Insgesamt leben 50% der Welt-Bevölkerung mit dem Risiko an Malaria zu erkranken – vor allem diejenigen, die in Ländern mit geringem Einkommen leben [10].

2.1.3 Malaria als Krankheit

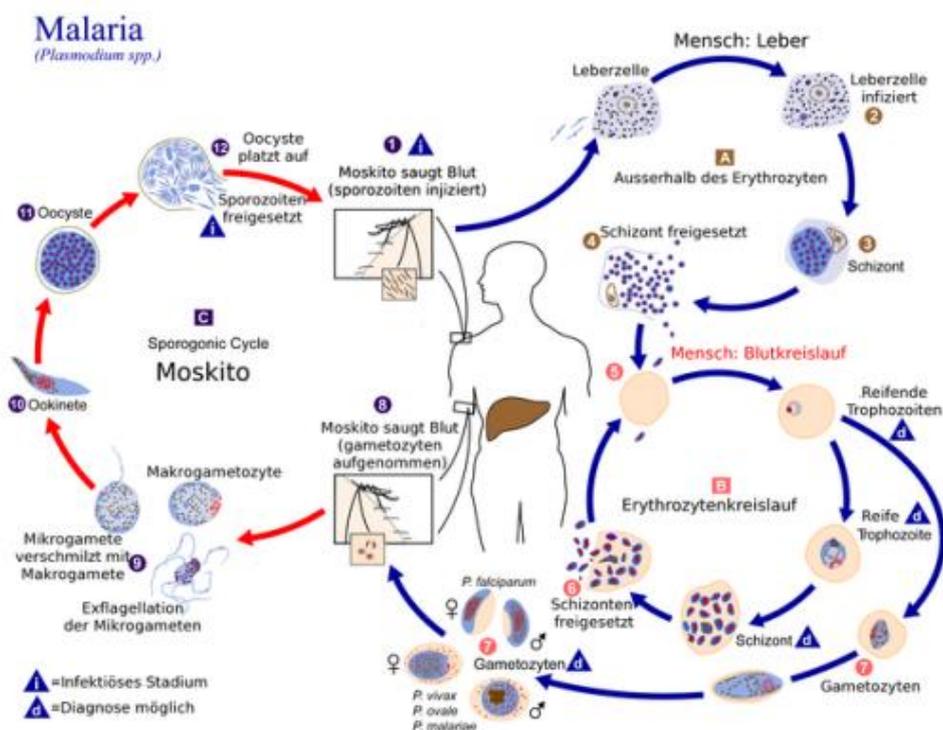


Abb. 8: Kreislauf des Plasmodium-Erregers von Malaria [16]

Der Erreger von Malaria sind Plasmodien, parasitische Einzeller. Es gibt vier verschiedene Gattungen, *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* und *P. vivax*. Der Entwicklungszyklus läuft entweder geschlechtlich in der Mücke oder ungeschlechtlich, im Menschen, ab.

Eine mit dem Plasmodium infizierte Mücke sticht einen Menschen, wodurch die infektiösen Formen (Sporozoiten), in das Blut des Menschen gelangen. Von dort gelangen sie in die Leber und wandeln sich in die Vermehrungsform um, die Schizogenie. Bei *Plasmodium falciparum* entstehen so innerhalb von 7 Tagen bis zu 30.000 Erreger (Merozoiten) pro Leber-Zelle und bringen diese zum Platzen. Dadurch gelangen die Merozoiten in die Blut-Bahn und befallen die roten Blut-Körperchen. In den Erythrozyten sind die Erreger vor Angriffen des Körpers geschützt. Dort vermehren sie sich solange bis diese ebenfalls platzen. Auftretende Fieber-Schübe sind eine Reaktion des Körpers auf das gleichzeitige Freisetzen der Erreger.

Einige wenige Erreger wandeln sich in männliche und weibliche Geschlechtsformen (Gametozyten) um. Diese werden über einen erneuten Stick von einer anderen Mücke aufgenommen und gelangen so in den Darm des Insekts. Dort vereinigen sie sich zu einer befruchteten Ei-Zelle und so können schließlich neue Sporozoiten entstehen, die in die Speichel-Drüse der Mücke wandern. Der Kreislauf beginnt von vorne [12].

2.2 *Artemisia annua*

Um diese Erreger und ihren komplexen Kreislauf aufzuhalten, braucht es wirksame Medikamente.

2.2.1 Die früheren Medikamente

Früher wurde vor allem der Wirkstoff Chloroquin verwendet. Mittlerweise haben die Erreger dagegen Resistenzen gebildet. Deshalb ist Chloroquin nur noch an wenigen (abgeschotteten) Gegenden wirksam, wie beispielsweise auf den karibischen Inseln [13].

2.2.2 Eine neue Entdeckung: *Artemisia annua*

In China wurde eine Pflanze „wiederentdeckt“. Der einjährige Beifuß, *Artemisia annua* oder wie ihn die Chinesen nennen: Quing Hao. Diese Pflanze wird schon seit vielen Jahrhunderten Jahren als Tee gegen Fieber getrunken. Sie enthält den Wirkstoff Artemisinin und seine Derivate: eine neue Klasse effektiver Malaria-Mittel.



Abb. 9: *Artemisia annua* [15]

Artemisia annua ist ein einjähriger, aufrechter, bis zu zwei Meter hoher Korbblütler. Sie besitzt stark zerteilte Blätter, mit winzigen cremefarbenen Blüten-Köpfen. Eigentlich ist sie in den sommerwarmen Regen-Gebieten Eurasiens einheimisch, wurde aber in Zentral-Europa eingebürgert. Außerdem produziert sie Artemisinin – den neuen Wirkstoff gegen Malaria. [16] [10]

2.3 Artemisinin und seine Derivate

2.3.1 Artemisinin

Der Wirkstoff Artemisinin mit der Molekül-Formel $C_{15}H_{22}O_5$ besitzt eine trizyklische Endoperoxid-Struktur und eine Masse von $M = 282,33 \text{ g/mol}$. Es ist ein weißes kristallines Pulver mit einem bitteren Geschmack. Artemisinin ist gut löslich in aprotischen Lösemiteln, wie Chloroform, Aceton und Alkoholen, aber schlecht löslich in Öl und Wasser.

Wichtig für die Wirksamkeit von Artemisinin gegen Malaria ist die Peroxid-Brücke. Sie bildet die aktive Gruppe im Kampf gegen Malaria [16] [1].

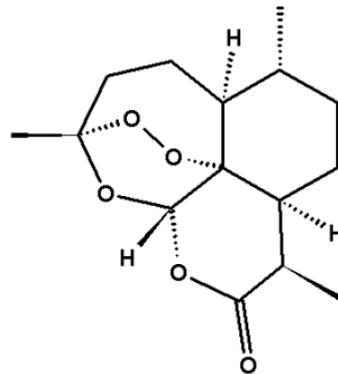


Abb. 10: Struktur Artemisinin

2.3.2 Dihydroartemisinin

Um zwei weitere Derivate von Artemisinin herstellen zu können, welche ebenfalls im Kampf gegen Malaria verwendet werden, wird Dihydroartemisinin (DHA) benötigt. Er ist der aktive Wirkstoff von allen Artemisinin-ähnlichen Komponenten wie Artemisinin selbst, Artesunat und Artemether.

Die Molekül-Formel ist $C_{15}H_{24}O_5$. DHA ist ebenfalls ein weißes kristallines Pulver, welches sich aber in Wasser löst. Es besitzt einen Hydroxy-Rest. Außerdem bildet der untere Ring in der Abb. 11 ein Halbacetal. [1]

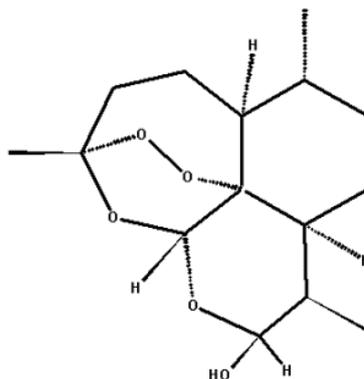


Abb. 11: Struktur Dihydroartemisinin

2.3.3 Artemether

Artemether kommt in einem geringen Anteil in der Pflanze *Artemisia annua* vor. Es besitzt die Molekül-Formel $C_{16}H_{26}O_5$ und wird synthetisch aus Dihydroartemisinin, Methanol und einem Katalysator in saurem Medium gewonnen. Artemether selbst ist wasserunlöslich, aber löst sich in Öl. [16]

Als Rest besitzt es eine Ether-Gruppe. [17]

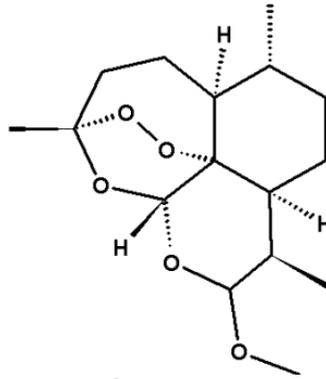


Abb. 12: Struktur Artemether

2.3.4 Artesunat

Artesunat, ein weiteres Derivat von Artemisinin, besitzt die Molekül-Formel $C_{19}H_{28}O_8$, sowie die molare Masse von $M = 384 \text{ g/mol}$. Es ist ein weißes kristallines Pulver und löst sich in Wasser. Artesunat kann synthetisch durch die Reaktion von Dihydroartemisinin mit Bernsteinsäureanhydrid im alkalischen Medium hergestellt werden. Es besitzt einen Ester-Rest.

Dieses Derivat ist, aufgrund von Studien, besser verträglich sowie etwas wirksamer als Artemether [16].

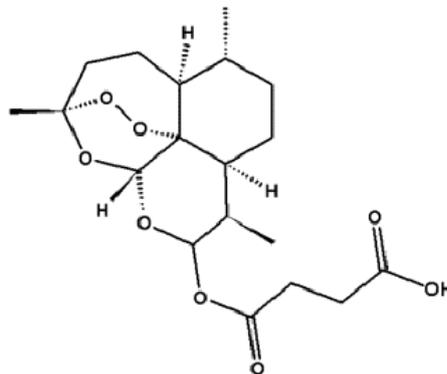


Abb. 13: Struktur Artesunat

2.4 Herstellung

Von den 400 *Artemisia*-Arten können nur 3 Arten, und diese nur wenig Artemisinin bilden.

Die erste Voll-Synthese gelang 1983, ist aber zu teuer und zu aufwändig, um daraus Malaria-Medikamente herzustellen. Deshalb bleibt die Extraktion aus *A. annua*, eine Kombination aus Pflanzen-Extraktion und anschließender Partial-Synthese, die einzige Quelle für diesen Wirkstoff: Artemisinin wird mittels Hexan aus getrockneten Blättern gewonnen – das Ergebnis ist ein Öl, welches dann zu einer klaren Flüssigkeit und später zu Kristallen raffiniert werden muss. Anschließend muss es entweder mit einer Flüssigkeit weiterverarbeitet werden, damit man es als Injektion verabreichen kann oder es wird zu einer Tablette gepresst [10].

2.5 Wirkung

Alle Artemisinin-Komponenten töten alle Stadien der Parasiten durch eine Interaktion mit Hämoglobin. Soweit man herausfinden konnte, ist der Angriffspunkt bei *Plasmodium falciparum* die ATPase6, eine Ca-ATPase [16].

Bei der Spaltung des Endoperoxids entstehen freie Kohlenstoff-Radikale, welche das Hämoglobin und die Proteine alkylieren. Der exakte Mechanismus konnte noch nicht geklärt werden, sicher ist aber, dass die Peroxid-Gruppe sowie die Produktion von reaktiven Spezies entscheidend ist. Die Ringe scheinen lediglich für die Stabilität von Bedeutung zu sein [16].

Zusammenfassung:

Bei den Versuchen neue Wirkstoffe zu synthetisieren, wird vor allem auf die Herstellung einer Peroxid-Struktur geachtet.

Der Vorteil an den Präparaten mit Artemisinin und seinen Derivaten ist, dass noch keine Resistenzen aufgetreten sind. Außerdem sind diese laut „Sanofis aventis“, einer Organisation gegen den Kampf von Malaria, so erschwinglich, dass sich auch Betroffene in sehr armen Gebieten eine Behandlung leisten können.

Es wird aber weiterhin eine anspruchsvolle Aufgabe bleiben, entstehende Resistenzen zu bekämpfen und neue, hochwertige, aber kostengünstige Medikamente gegen Malaria zu entwickeln.

Quellen:

1. Ulrike Holzgrabe, Artemisinin und Nachfolger, Würzburg 2005 Pharm. Unserer Zeit, Nr. 2
2. K.-L. Täschner, Cannabis; Biologie, Konsum und Wirkung, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2005
3. <http://www.cannabislegal.de> (letzter Zugriff: 18.04.12)
4. <http://www.news4teachers.de/2016/11/studie-saufen-und-rauchen-unter-jugendlichen-weniger-attraktiv-cannabis-populaerer-dezernent-prohibition-ist-gescheitert/>; (letzter Zugriff: 18.01.17)
5. <http://www.catbull.com/alamut/Lexikon/Mittel/thc1.htm> (letzter Zugriff: 15.04.12)
6. http://de.wikipedia.org/wiki/Cannabis_als_Arzneimittel (letzter Zugriff: 18.04.12)
7. <http://www.cannabis-med.org/index.php?lng=de> (letzter Zugriff: 20.04.12)
8. http://www.youtube.com/watch?v=P3a_utQlCdU (letzter Zugriff: 24.04.12)
9. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malaria_distribution_\(de\).png?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malaria_distribution_(de).png?uselang=de) (Urheber: S. Jähnichen, Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 nicht portiert) [09.04.2020]
10. www.who.int (letzter Zugriff: 20.4.10)
11. www.welt.de (letzter Zugriff: 28.4.10)
12. www.internisten-im-netz.de (letzter Zugriff: 21.4.10)
13. <http://www.mdr.de/hauptsache-gesund/seuchengefahr108.html> (letzter Zugriff: 25.04.10)
14. www.omneda.de (letzter Zugriff: 12.04.10)
15. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Artemisia_annua.jpeg, (Urheber: Fabel-froh, Lizenz: S. Jähnichen, Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 nicht portiert) [09.04.2020]

16. <https://de.wikipedia.org/wiki/Malaria>, (letzter Zugriff: 20.4.10), Lizenz: Chb in der Wikipedia auf Deutsch - Übertragen aus de.wikipedia nach Commons durch Berichard mithilfe des CommonsHelper
17. www.infomed.org (Letzter Zugriff:10.4.10)