

## 2. Aktueller Kenntnisstand der Gattung *Pelargonium*

### 2.1. Systematische Einordnung von *Pelargonium sidoides*

Durch den Beginn des Seehandels der East Indian Companies der Briten und Holländer im 16. Jahrhundert hat mit der Entdeckung immer neuer Pflanzenarten die taxonomische Einordnung von Geraniaceen-Arten in der Vergangenheit viele Revisionen und Neuerungen erfahren (Kolodziej, 2002; Miller, 2002).

In heutiger Zeit wird die Klassifizierung der verschiedenen Arten durch Einbinden von molekularbiologischen Arbeiten vorgenommen, was weitere Revisionen der Systematik innerhalb der Gattung *Pelargonium* zur Folge hatte. Die Gattung *Pelargonium* wird aufgrund der Chromosomengröße zunächst in zwei Untergattungen eingeteilt, diese untergliedern sich dann weiter in 13 Sektionen.

Die Zuordnung der Arten zu den einzelnen Sektionen beruht überwiegend auf chemotaxonomischen Merkmalen (Williams und Harborne, 2002). Auf diese Weise konnten frühere Unklarheiten in den Verwandtschaftsbeziehungen einzelner Arten innerhalb der Gattung heute zum Teil geklärt werden.

*P. sidoides* gehört zur Untergattung *Pelargonium*, deren Vertreter sich durch kleine Chromosomen auszeichnen und zu der 77% aller bekannten Arten der Gattung *Pelargonium* zählen. In die zur Sektion *Peristera* gehörenden Untersektion *Reniformia* werden neben *P. sidoides* alle Arten aus dem mittleren und östlichen Südafrika eingeordnet (Bakker *et al.*, 2000; Dreyer *et al.*, 1992).

### 2.2. Bekannte Inhaltsstoffe

Die bisher isolierten und beschriebenen Inhaltsstoffe aus *P. sidoides* sind in Tabelle 1 dargestellt. Nicht in der Tabelle 1 mit aufgeführt sind Bestandteile des ätherischen Öls (Kayser *et al.*, 1998)

Kayser hat in seiner Dissertation von 1997 viele Verbindungen zum ersten Mal aus der Pflanze isolieren und beschreiben können und hat damit eine Basis für weitere

Untersuchungen geschaffen. Außerdem lassen sich aus Arbeiten, welche die systematische Einordnung der Pflanze nach chemotaxonomischen Grundlagen zum Ziel hatten, einige weitere, meist in der Pflanzenfamilie stark verbreitete Inhaltsstoffe entnehmen (s. Tabelle 1) (Williams *et al.*, 2000).

Tabelle 1: Bekannte Verbindungen aus der Wurzel (W) und dem Kraut (K) von *Pelargonium sidoides*

Naturstoffgruppe	Naturstoff	W	K	Literaturquelle
<b>Cumarine</b>	6,8-Dihydroxy-5,7-dimethoxycumarin	×		Kayser, 1997
	5,6,7,8-Tetramethoxycumarin	×		Kayser, 1997
	6,7,8-Trihydroxycumarin	×		Kayser, 1997
	6,8-Dihydroxy-7-methoxycumarin	×		Kayser, 1997
	7-Hydroxy-5,6-dimethoxycumarin	×		Kayser, 1997
	7-Acetoxy-5,6-dimethoxycumarin	×		Kayser, 1997
	5,6,7-Trimethoxycumarin	×		Kayser, 1997
	6-Hydroxy-7-methoxycumarin	×	×	Kayser, 1997
<b>Gallussäurederivate</b>	Gallussäure	×	×	Kayser, 1997
	Gallussäuremethylester	×	×	Kayser, 1997
	3-O-Galloyl(-)-shikimisäure		×	Kayser, 1997
	1-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose		×	Kayser, 1997
<b>Ellagitannine</b>	Corilagin		×	Kayser, 1997
	Brevifolincarbonsäure		×	Kayser, 1997
	Ellagsäure		×	Williams, 2000
<b>Flavonoide</b>	Isoorientin		×	Kayser, 1997
	Luteolin		×	Williams, 2000
	Orientin		×	Williams, 2000
	Quercetin	×	×	Kayser, 1997
	(+)-trans-Taxifolin-3- $\beta$ -D-glucosid		×	Kayser, 1997
	Vitexin		×	Williams, 2000
<b>Flavan-3-ole</b>	(+)-Catechin	×	×	Kayser, 1997
	(+)-Gallocatechin	×	×	Kayser, 1997
	Afzelechin	×		Kayser, 1997
<b>Pranthocyanidine</b>	Procyanidin/Prodelphinidin		×	Williams, 2000
<b>Phytosterine</b>	24-Ethylcholest-5-en-3-O- $\beta$ -D-glucose	×		Kayser, 1997

*P. sidoides* enthält viele hochoxygenierte Cumarine, außerdem sowohl hydrolysierbare Gerbstoffe, wie auch Proanthocyanidine in allen Pflanzenteilen.

Flavonoide kommen nahezu ausschließlich in den oberirdischen Pflanzenteilen zumeist als O-Glykoside oder Glykosyle vor. In einem umfangreichen DC-Screening wurde das Flavonoidmuster in den Blättern von 58 *Pelargonium* Arten untersucht und das Verteilungsmuster aus chemotaxonomischer Sicht diskutiert (Williams *et al.*, 2000).

Seidel und Taylor (2004) konnten mit Hilfe eines Bioassays Fraktionen isolieren, die eine Wirksamkeit gegenüber einigen Mykobakterienstämmen zeigten. Dabei waren die Subfraktionen der durch Soxhletextraktion gewonnenen *n*-Hexan Fraktion am wirksamsten. Diese Fraktionen enthielten Triglyceride und Fettsäuren, welche die Autoren für die Wirkung gegen Mykobakterien verantwortlich machten. Durch GC-MS Analyse konnte die Fettsäurezusammensetzung dieser Fraktionen ermittelt werden (siehe Abbildung 3).

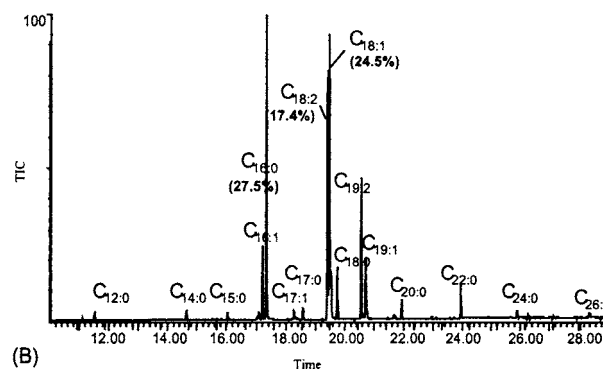


Abbildung 3: GC Ionenverteilung der Fettsäuremethylester aus aktiven Fraktionen von *P. sidoides* in Prozent von der Gesamtfraktion (Seidel und Taylor, 2004)

Die Pflanze enthält ca. 0,5% ätherisches Öl bezogen auf die getrocknete Droge (Kayser *et al.*, 1998). Es konnten 102 Komponenten durch GC-MS identifiziert werden. Die Sesquiterpenfraktion nimmt mit ca. 61% den größten Anteil des Öles ein, wobei Caryophyllen mit 2,3% und Caryophyllenepoxid mit 13% darin die beiden Hauptbestandteile bilden (Latté, 1999; Kayser *et al.*, 1998). Bemerkenswert beim ätherischen Öl von *P. sidoides* ist der mit 8,5% relativ hohe Anteil an Phenylpropan-Bestandteilen im Vergleich zu dem von *P. reniforme*. Methyleugenol mit 4,3% und Elemicin mit 3,6% sind hier die beiden Hauptkomponenten.

## **2.3. Bekannte Pharmakologische Aktivität**

Die traditionelle sowie die heutige Anwendung der Wurzel-Extrakte aus *P. sidoides* bei Erkrankungen der oberen Luftwege beruhen auf verschiedenen Wirkmechanismen. Zum einen wurden moderate antibakterielle Aktivitäten von Extrakten und deren Komponenten auf pathogene Keime nachgewiesen (Kayser und Kolodziej, 1997). Zum anderen konnte eine Stimulierung des unspezifischen Immunsystems aufgezeigt werden. (Kolodziej, 2003; Kayser *et al.*, 2001) welche die heute durch klinische Studien belegte Wirksamkeit eines Spezialextraktes Eps® 7630 stützen (Bereznoy *et al.*, 2003; Matthys *et al.*, 2003; Berber und Del-Rio-Navarro, 2001; Heil und Reitermann, 1994; Dome und Schuster, 1996; Haidvogel *et al.*, 1996). Da die Identität der Droge lange nicht eindeutig geklärt war, werden im Folgenden nur die Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe betrachtet (Kayser und Kolodziej, 1997).

### **2.3.1. Antibakterielle Aktivität**

Es wurden für Extrakte aus *P. sidoides* MHK-Werte gegenüber *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolyisierende Streptokokken, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Haemophilus influenzae* bestimmt. Die gefundenen Werte der Extrakte lagen bei allen Keimen zwischen 5-10 mg/ml, die MHK Werte einiger Extraktfraktionen zwischen 0,5-2,5 mg/ml. Einzelne Komponenten wiesen im Vergleich zu Penicillin G, das als Referenz mit in die Tests einbezogen wurde, nur moderate Wirkung auf (MHK-Werte von 200-1000 µg/ml im Vergleich zu 5-25 µg/ml für Penicillin G) (Kayser, 1997; Kolodziej, 2002). In Kooperation mit der Tuberculosis and Antimicrobial Acquisition and Coordination Facility (TAACF) (Alabama, USA), wurde für verschiedene Extrakte aus *P. sidoides* eine moderate Wirksamkeit gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* im Alamar Blue Assay beobachtet (Kolodziej *et al.*, 2003).

### **2.3.2. Immunmodulatorische Aktivität**

Mit Hilfe von funktionellen Bioassays kann die Stimulation des Immunsystems messbar gemacht werden. Solche Assays greifen meist einen Schritt im unspezifischen

Immunsystem auf und betrachten einen Parameter, dessen Konzentrationsänderung normalerweise *in vivo* mit einer Aktivierung der Immunabwehr einhergeht.

Zur Messung der Stimulation der Immunabwehr wurden verschiedene funktionelle Bioassays verwendet [Extrazelluläres Wachstum von Leishmanien (Kayser *et al.*, 1997), IFN Aktivität (Marcucci *et al.*, 1992), TNF-Freisetzung (Wagner und Juric, 1991), iNO-Freisetzung (Ding *et al.*, 1988)] (aus Kolodziej, 2002). Keine der Testsubstanzen zeigte eine signifikante Wirkung gegenüber extrazellulären promastigoten Formen von *Leishmanien*. Allerdings waren alle *Pelargonium* Extrakte sowie Gallussäure und deren Methylester wirksam gegenüber Amastigoten in murinen Makrophagen (Kayser *et al.*, 2001). Dieser Befund legt eine indirekte leishmanizide Wirkung der Testsubstanzen über eine Stimulation zytotoxischer Makrophagenfunktionen nahe. Gestützt wird diese Aussage durch einen funktionellen TNF-Nachweis über die Lyse von Fibroblasten nach Behandlung mit Zellüberständen von entsprechend stimulierten Makrophagen – sowie die Freisetzung von iNO, ermittelt mit Hilfe des Griess-Assays. TNF und iNO sind bekannt als mikrobizide Effektorsubstanzen bei der Immunabwehr von Infektionen. Diesen Untersuchungen zufolge waren Gallussäure, deren Methylester und Cumarine, wenn auch in unterschiedlicher Weise und Ausmaß, für die immunmodulatorische Wirkung der Extrakte von *Pelargonium sidoides* mit verantwortlich (Kayser *et al.*, 2001; Kolodziej, 2002).

### **2.3.3. Untersuchungen zur Toxizität**

Grundsätzlich ist bei allen Arzneimitteln das Risiko-Nutzen Verhältnis abzuwägen. Es liegt eine Mutagenitätsuntersuchung an Cumarinen durch den *Salmonella* Reversionstest vor (Edenharder *et al.*, 1995; Kayser, 1997). Daraus geht hervor, dass alle aus *P. sidoides* untersuchten Cumarine nur eine moderate antimutagene Potenz haben (Wall *et al.*, 1988). Eine Untersuchung zur Zytotoxizität mit Hilfe des MTT-Viabilitätstest (Carmichael *et al.*, 1987) ließ ebenfalls nur eine moderate zytotoxische Aktivität einer Reihe von Cumarinen aus *P. sidoides* auf zwei Tumorzelllinien (GLC<sub>4</sub> und COLO 320) erkennen (Kolodziej *et al.*, 1997).