

Weihrauch und Boswelliasäuren

Tina Brüggemann
Laura Höcke
Kerstin Meyer
Veronika Renze
Elke Wiesch

Was ist Weihrauch?

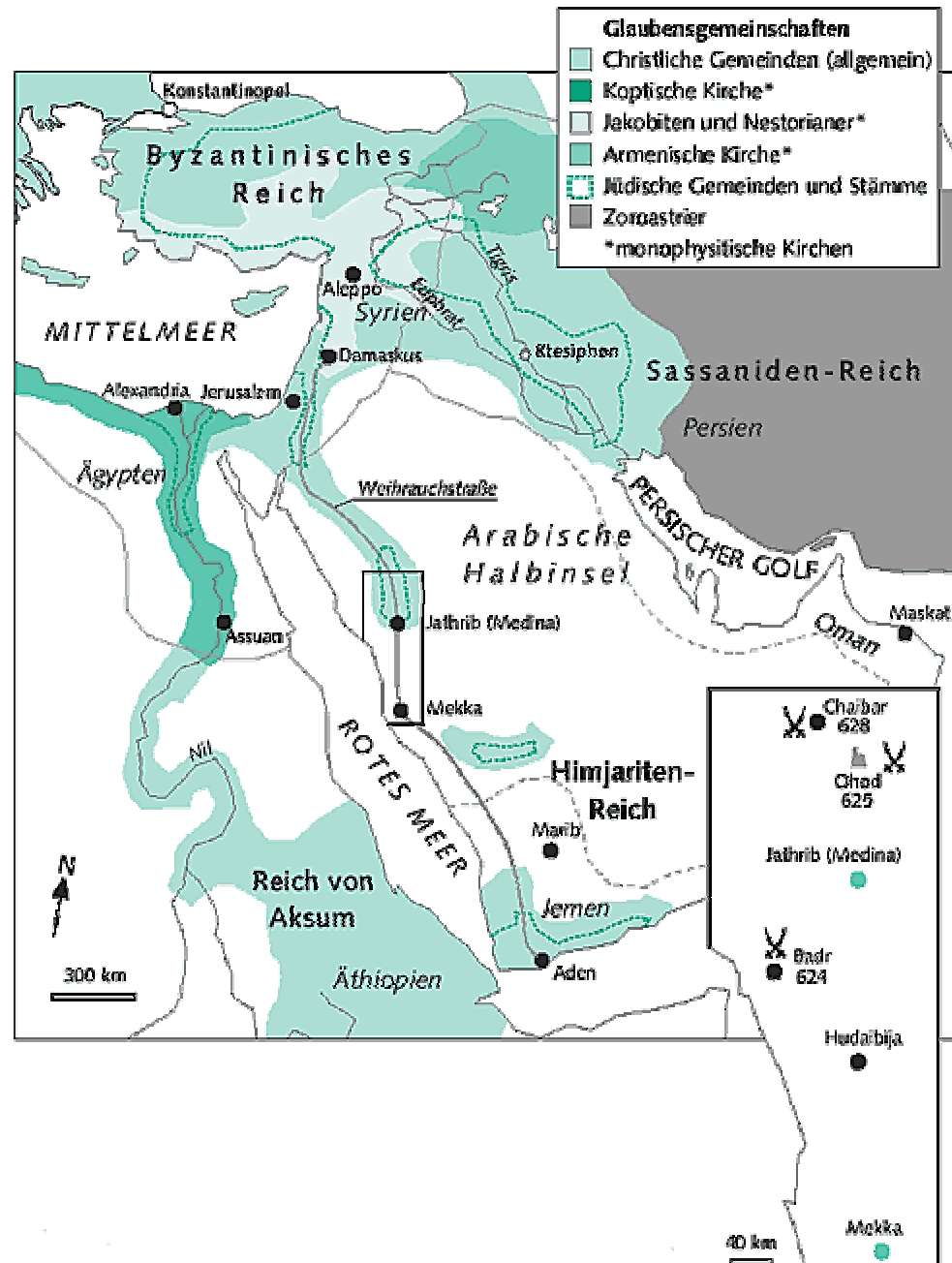
- Indischer Weihrauch = Salai guggal, Salai guggul
- Gummiharz
- Traditionelles Arzneimittel der ayurvedischen Medizin
- Nicht zu verwechseln mit Kirchenweihrauch



Kirchenweihrauch

- Mischung aus Weihrauchharz, Myrrhenharz und anderen Pflanzen sowie Duftstoffen
- Geburtsgeschichte Jesu Christi
 - Heilige drei Könige: Weihrauch, Myrrhe, Gold
- In der katholischen Kirche:
 - Symbol für Reinigung, Verehrung und Gebet
 - Zeichen der Gegenwart Gottes
 - Wehen des Heiligen Geistes
- In der orthodoxen Kirche:
 - Gottesbegegnung mit dem „Duft des Himmels“ verbunden





Traditionelle Anwendung

- Heilung einer Reihe von entzündlichen Erkrankungen
- Ayurveda:
 - NS: Stimulation und schmerzlindernd
 - GI: Verdauungsfördernd, antidiarrhoisch
 - Fiebersenkend
 - Diuretisch
 - Wundsäuberung
 - Desinfizierend
 - Blutungsstillend
 - Fett verbrennend
 - ...



Weihrauchproduzenten

- *Boswellia carteri* → Olibanum
- *Boswellia sacra* → Olibanum
- *Boswellia frereana* → Olibanum
- *Boswellia serrata* → Salai guggal

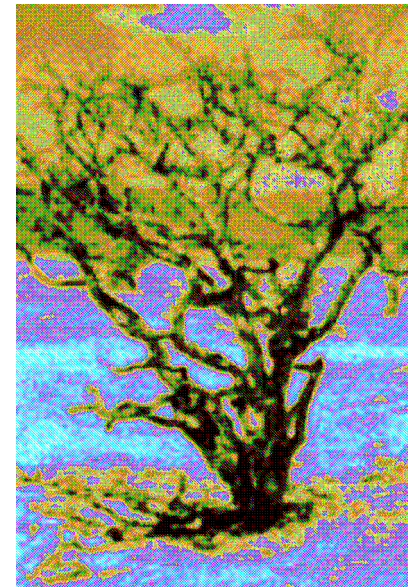
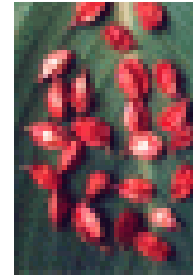
Primäre Verbreitungsgebiete: Somalia, Nubien, Indien, Südarabien, Äthiopien und Teile der Tropen Afrikas

Indischer Weihrauchbaum



- Synonyme: Salai- oder Saphalbaum
- Burseraceae (Balsam- oder Weihrauchgewächse)
- *Boswellia serrata*
 - 15 bis 20 Meter großer, harzreicher Laubbaum mit flach ausgebreiteter Krone
 - Gefiederte Blätter; kerbig gesägt oder fast ganzrandig
 - rosa bis weiße Blüten; überwiegend an den Enden der Zweige
 - 10-15 mm lange, rote Früchte mit typischer, dreikantiger Form
 - Gewinnung nur aus Wildsammlungen







Drogengewinnung



- Äußerer Teil der Rinde von Stamm und Ästen des indischen Weihrauchbaumes durch Einritzen und Abschälen entfernen
 - Gewährleistung der nachhaltigen Nutzung der Bäume
- Nach dem Anritzen tritt der zähflüssige Milchsaft aus
- Erstarrtes Gummiharz abschaben und sammeln
- Zur Herstellung von Heilmitteln: Verwendung der weißlichen Harztränen
- Zwei Mal pro Jahr Sammlungen von Oktober bis März aus Wildbeständen





Definitionen



- Harze:
 - Nicht-flüchtige, amorphe, zumeist harte bis spröde und durchscheinende Naturprodukte
 - Erweichen beim Erwärmen und schmelzen schließlich
 - Unlöslich in Wasser
 - Resistent gegen Fäulnis
 - Können erdgeschichtliche Zeiträume überdauern
 - Meist pflanzlicher Herkunft:
 - Bsp.: fossile Koniferenharze: Bernstein, Kolophonium
 - Harzähnliches Produkt tierischer Herkunft:
 - Bsp.: Schellack



Definitionen

- Weich-Harze (Balsame):
 - Synonym: Oleoresine
 - Harze liegen mehr oder weniger homogen verteilt in ätherischem Öl vor
 - Zähflüssige Konsistenz
 - Aromatischer Geruch
 - Bsp.: Perubalsam



Definitionen

- Gummiharze:
 - Mischungen aus Harzen, wenig ätherischem Öl und Heteropolysacchariden (=Gummen)
 - Begleitstoffe: Proteine und Mineralien
 - Qualitätskriterium: Gehalt an Ethanol-löslichen Anteilen
 - Nur lipophile Komponenten pharmazeutisch interessant
 - Bsp.: Myrrhe und Weihrauch



Drogenbeschreibung



- Das nach Anschneiden der Rinde als milchweiße Emulsion ausgeflossene und an der Luft erhärtete Gummiharz
- Kugelige, tränenförmige oder unregelmäßige Körner oder Stücke harter Konsistenz
- Gelblich und durchscheinend, bräunlich bis graubraun oder rötlich; auf dem Bruch stumpf bis glänzend
- Angenehmer, bitter balsamischer Geruch
- Bei Verbrennung bekannter Wohlgeruch



Ergänzungsbuch zum DAB 6

Olibanum Weihrauch

Das aus Einschnitten in die Bäume ausgetretene, erstarrte Gummiharz von Arten der Gattung *Boswellia*, besonders *Boswellia Carteri* Birdwood und *B. Bhau-Dajiana* Birdwood (*Burseraceae*), im Somaliland und Südarabien heimischen Bäumchen.

Weihrauch bildet fast kugelige, erbsen- bis walnußgroße, tränenförmige oder unregelmäßige Körner oder stalaktitenartige Massen, die gelblich, gelbrötlich oder bräunlich, außen weiß bestäubt und wenig durchsichtig, leicht zerbrechlich, am muscheligen Bruch wachsglänzend, in dünnen Splittern meist durchsichtig und klar sind. Beim Kauen erweicht das Gummiharz und zerfließt fast im Munde.

Weihrauch riecht schwach, aber auf glühende Kohlen gestreut angenehm würzig; der Geschmack ist bitter würzig.

In Wasser zerfällt Weihrauch und bildet eine trübe Flüssigkeit; in Weingeist, Äther und Chloroform ist er nur teilweise löslich.

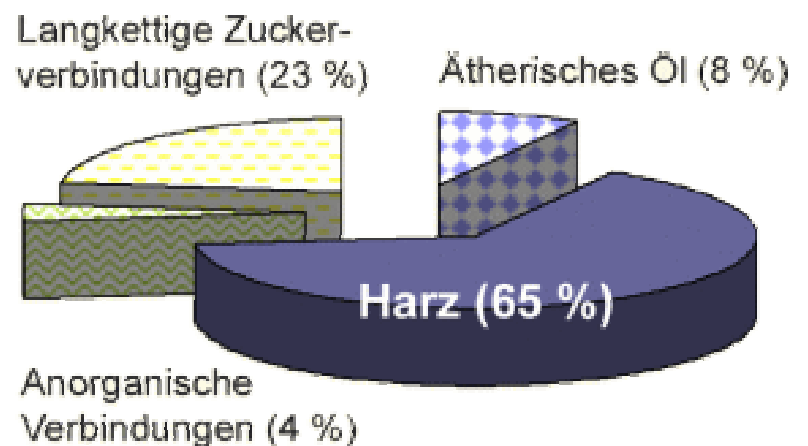
Säurezahl zwischen 30 und 35.

Zur Bestimmung der Säurezahl werden 2 g gepulverter Weihrauch zunächst mit 50 ccm Isopropylalkohol am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Mischung mit weingeistiger $\frac{1}{2}$ -Normal-Kalilauge unter Zugabe von 1 ccm Phenolphthaleinlösung bis zum Auftreten der Rotfärbung titriert.

Der Verbrennungsrückstand darf nicht mehr als 3 vom Hundert betragen.

Inhaltsstoffe

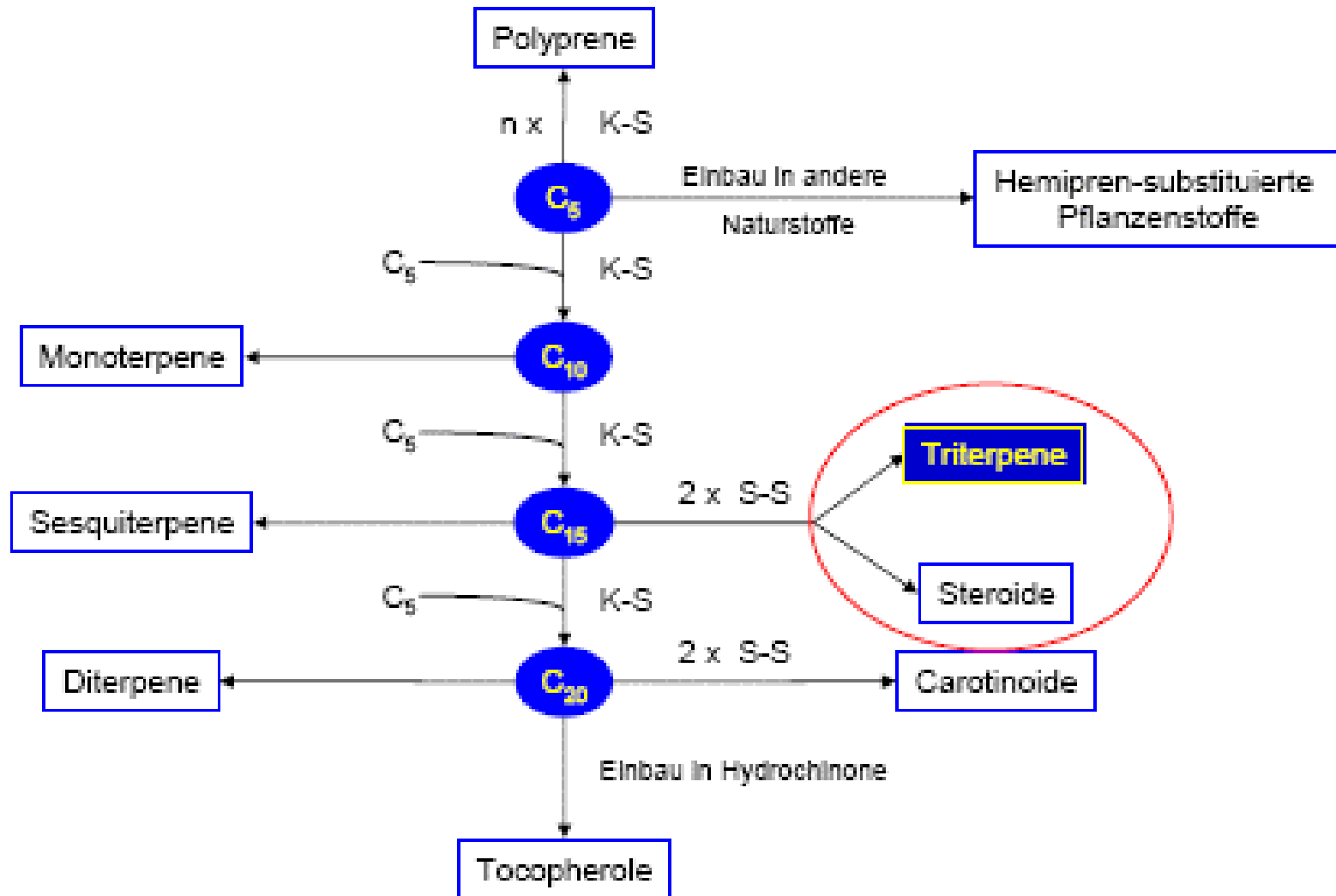
- 65% Harzanteile
 - U.a. Harzsäuren (Boswelliasäuren), Harzalkohole
- 23% langkettige Zuckerverbindungen
 - Galaktose, Arabinose, 4-Methylglucuronsäure
- 8% ätherisches Öl
 - α -Thujen, α -Phellandren, α -Pinen (typischer Geruch)
- 4% Proteine
- Anorganische Substanzen
- Wasser



Wirkstoffe

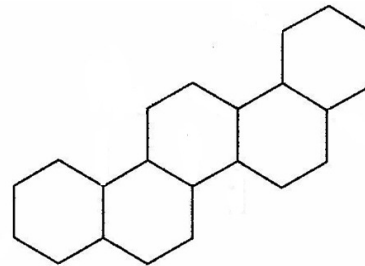
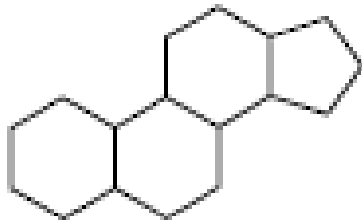
- Boswelliasäuren
 - Pentacyclische Triterpensäuren vom Olean- und Ursantyp
 - α -Boswelliasäure
 - β -Boswelliasäure
 - Acetyl- β -boswelliasäure
 - Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure
 - 11-Keto- β -boswelliasäure
- Gewinnung der Wirkstoffe durch Extraktion
- Stellen ca. 50% der Harzanteile dar

Isoprenoide



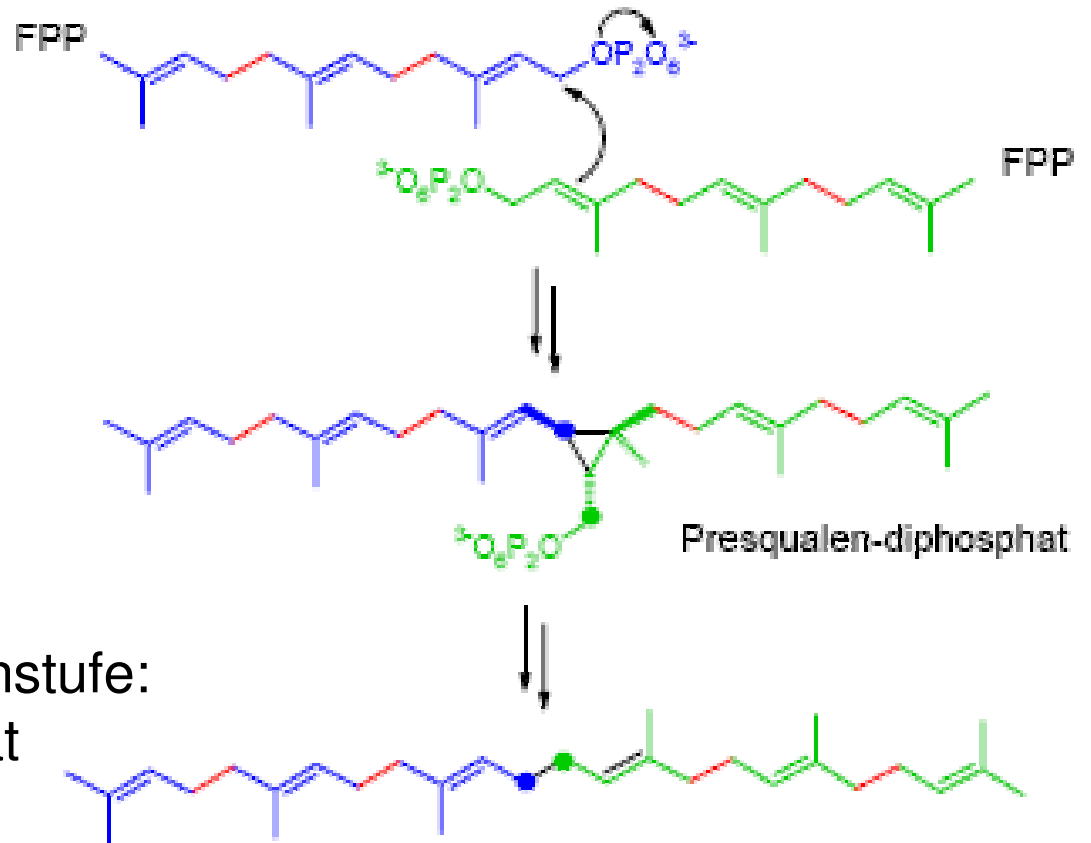
Triterpene

- C₃₀-Verbindungen
- Aufbau aus 6 Isopreneinheiten
- Meist tetra- und pentazyklische Derivate
- 3 Hauptgruppen
 - Lipophile Triterpene
 - Triterpensäuren → Boswelliasäuren
 - Hochoxydierte Triterpene
 - Hydrophile glykosidische Triterpene



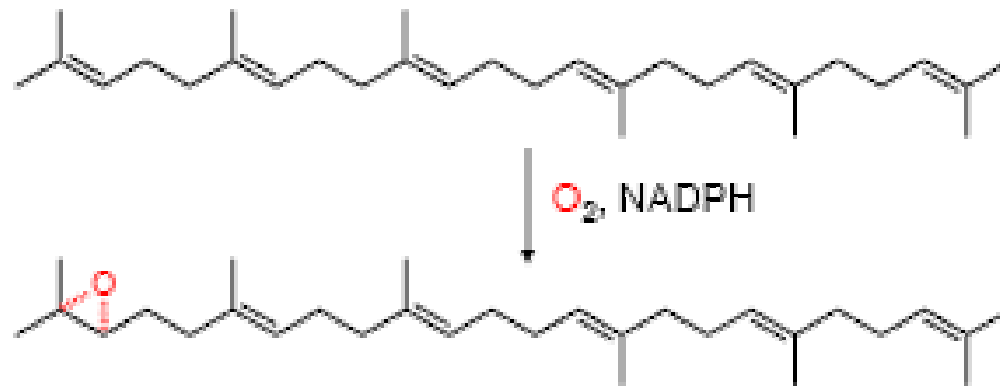
Triterpene

- Squalen
 - Einfachstes Triterpen
 - Gemeinsame Vorstufe der Biosynthese aller weiteren Triterpene
- Biosynthese
 - 2 Moleküle FPP (Farnesyldiphosphat)
 - Cyclopropan-Zwischenstufe: Presqualen-diphosphat



Triterpene

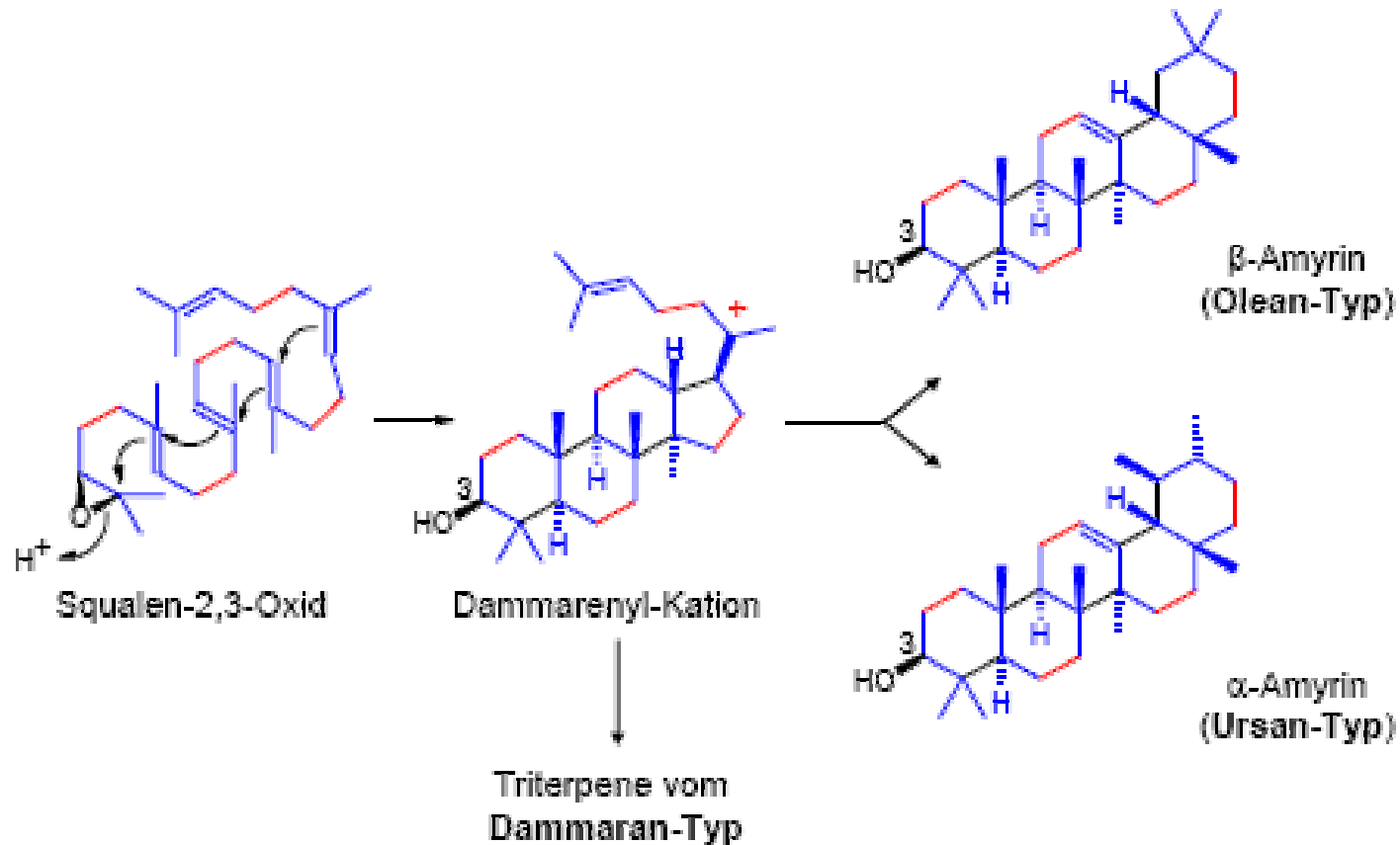
- Biosynthese tetra- und pentazyklischer Triterpene
 - Bildung des Squalen-2,3-epoxids



- Squalen-2,3-epoxid-Stufe wird bei der Biosynthese aller Triterpene durchlaufen → fast alle Verbindungen dieser Klasse besitzen in Position 3 eine Sauerstofffunktion

Triterpene

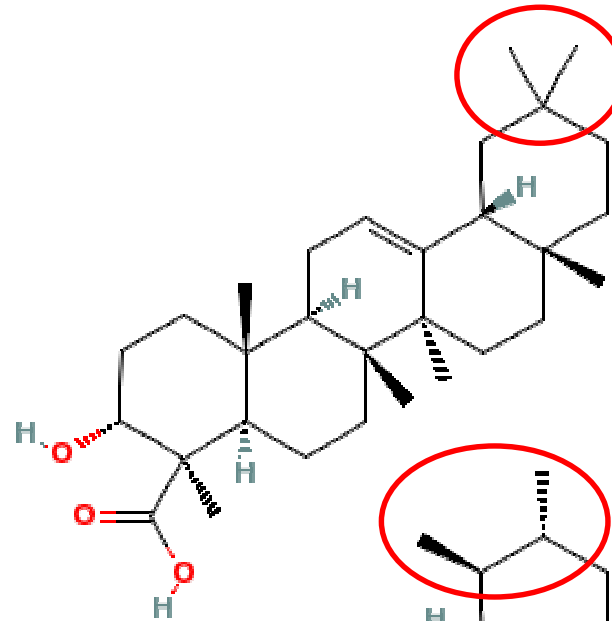
- Umwandlung in polyzyklische Triterpene erfolgt schrittweise und durch mehrere Zyklisierungsreaktionen



Boswelliasäuren

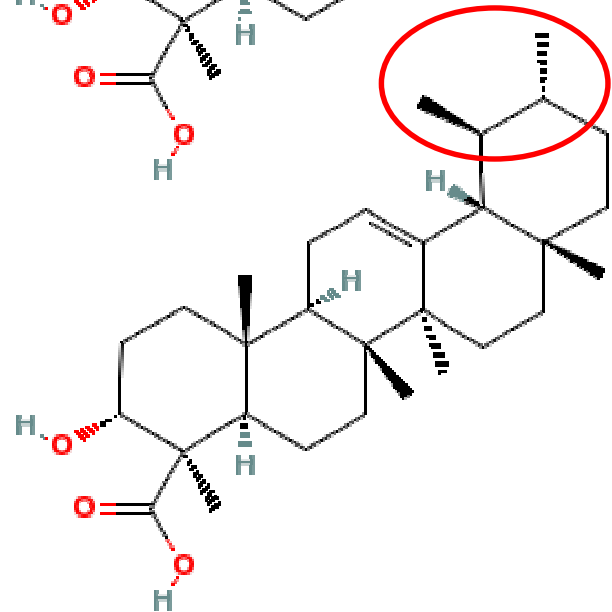
- α -Boswelliasäure

– Oleantyp



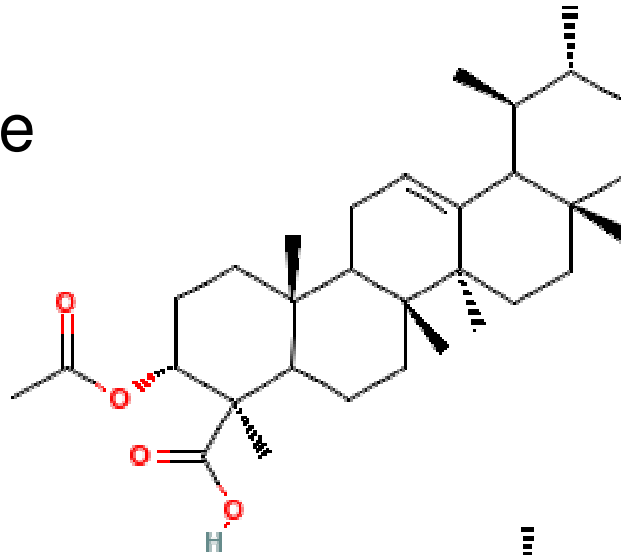
- β -Boswelliasäure

– Ursantyp

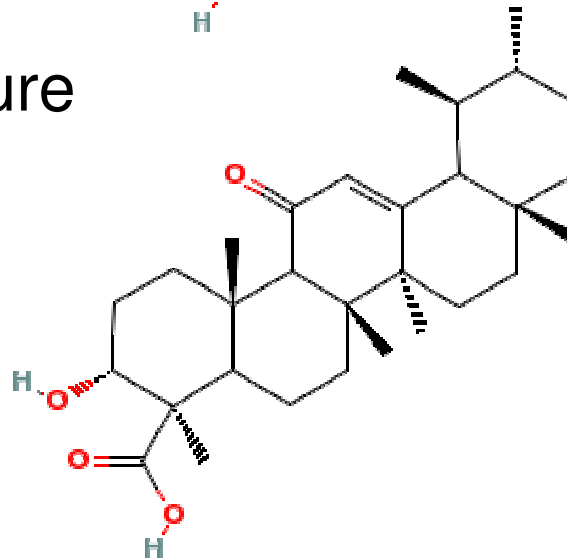


Boswelliasäuren

- Acetyl- β -boswelliasäure

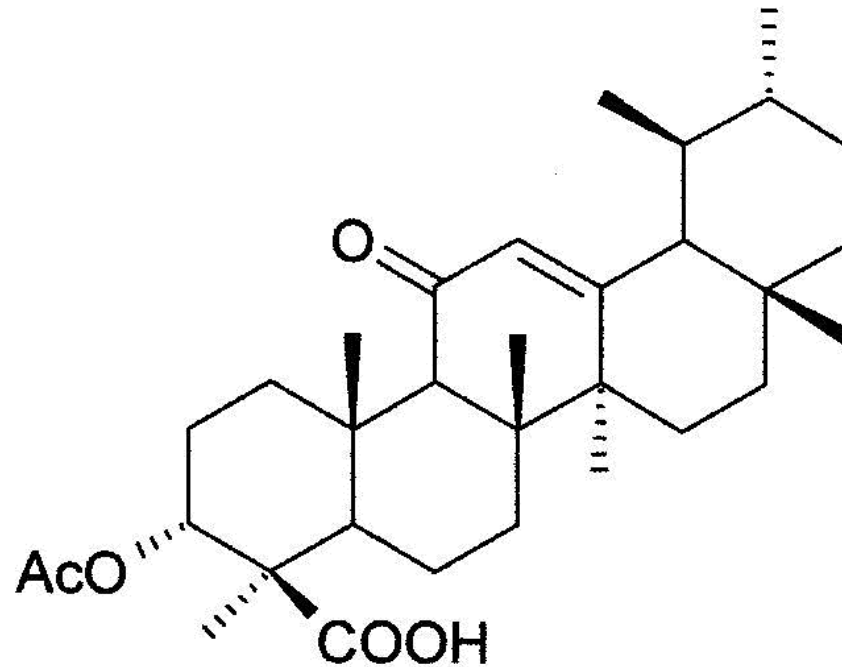


- 11-Keto- β -boswelliasäure



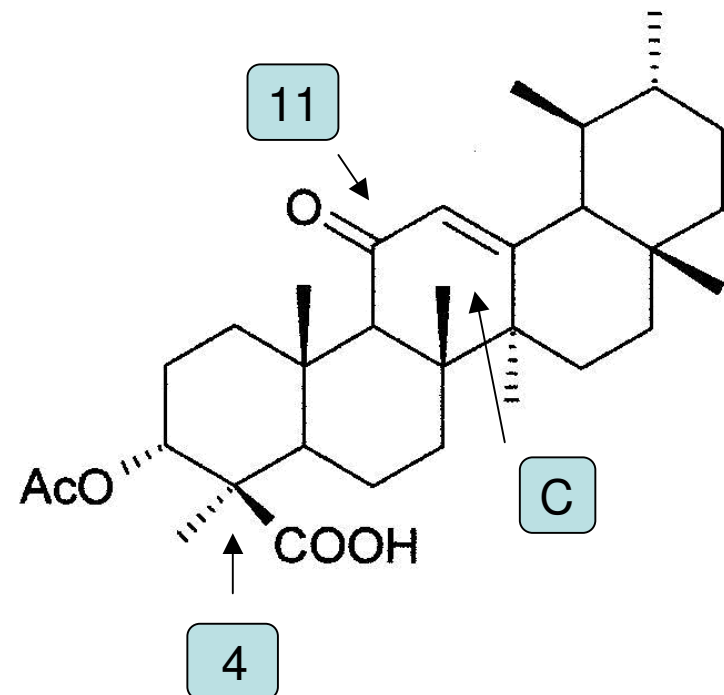
Boswelliasäuren

- Hauptwirkstoff: Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure



Boswelliasäuren

- Struktur-Wirkungsabhängigkeiten dieser Ursantriterpene bei der Hemmung der 5-Lipoxygenase:
 - Bestimmte 5-Ring-Struktur der Triterpene
 - Ketogruppe in Position 11
 - Hydrophile Gruppe in Position 4
 - Strukturveränderungen am Ring C können zur Änderung von einer kompletten zu einer partiellen Hemmung der 5-LO führen



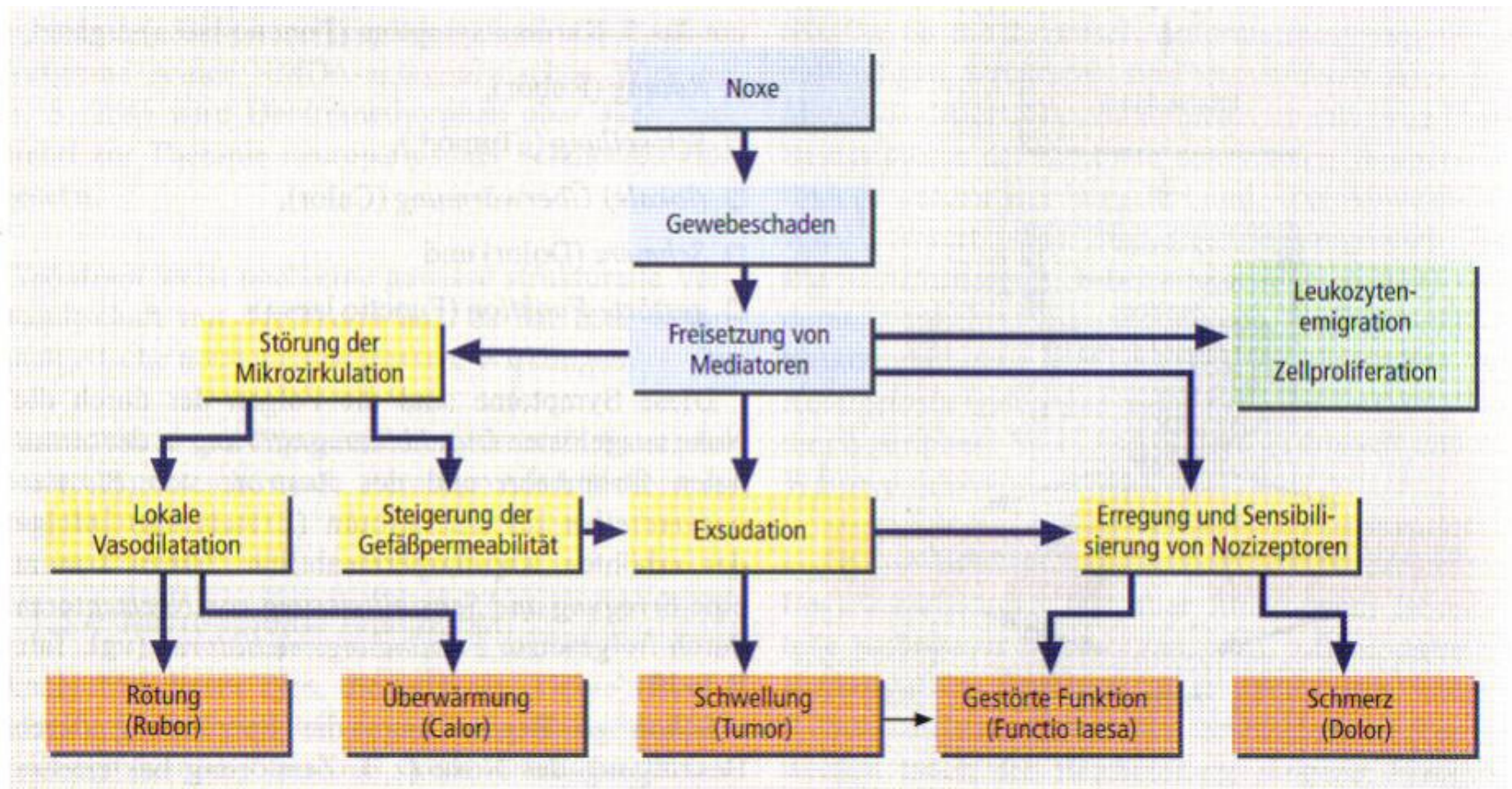
Wirkungsmechanismus

- Wirkung = Entzündungshemmung
- Selektive, nicht kompetitive aber reversible Hemmung der 5-LO: Leukotrienbildung ↓
 - Können als allosterische Regulatoren direkt die Aktivität der 5-LO beeinflussen
- Angriffspunkt an der 5-LO liegt außerhalb der Substratbindenden Region an einer spezifischen Bindungsstelle für Triterpene
 - Calciumregulierte Bindungsstelle für Boswelliasäuren

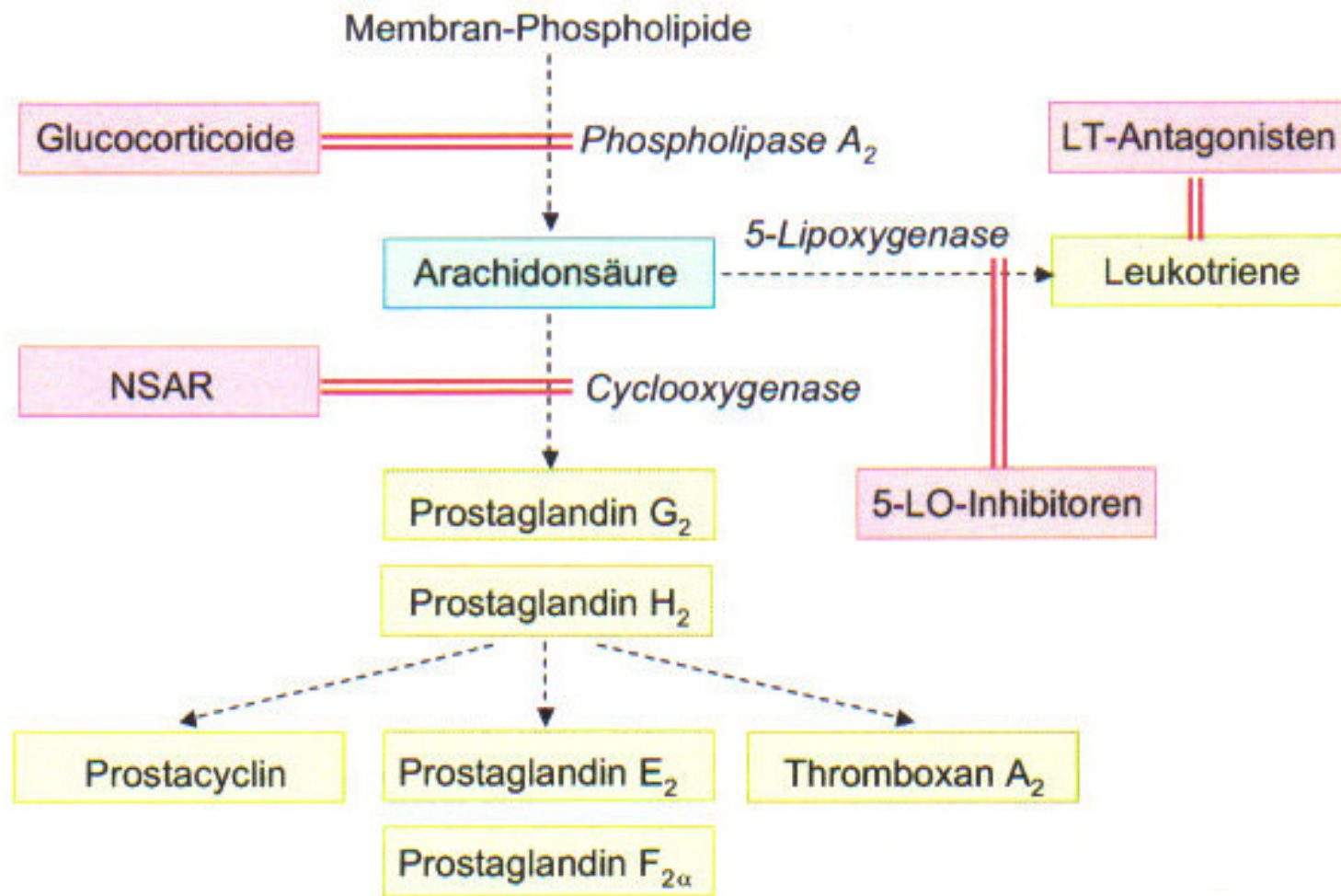
Wirkmechanismus

- Fast vollständige Hemmung der Leukozytenelastase
- In Vitro: Hemmung der Topoisomerase II
 - Vermehrung der Krebszellen ↓
- In Vitro: Induktion der Apoptose
 - Absterben von Tumorzellen

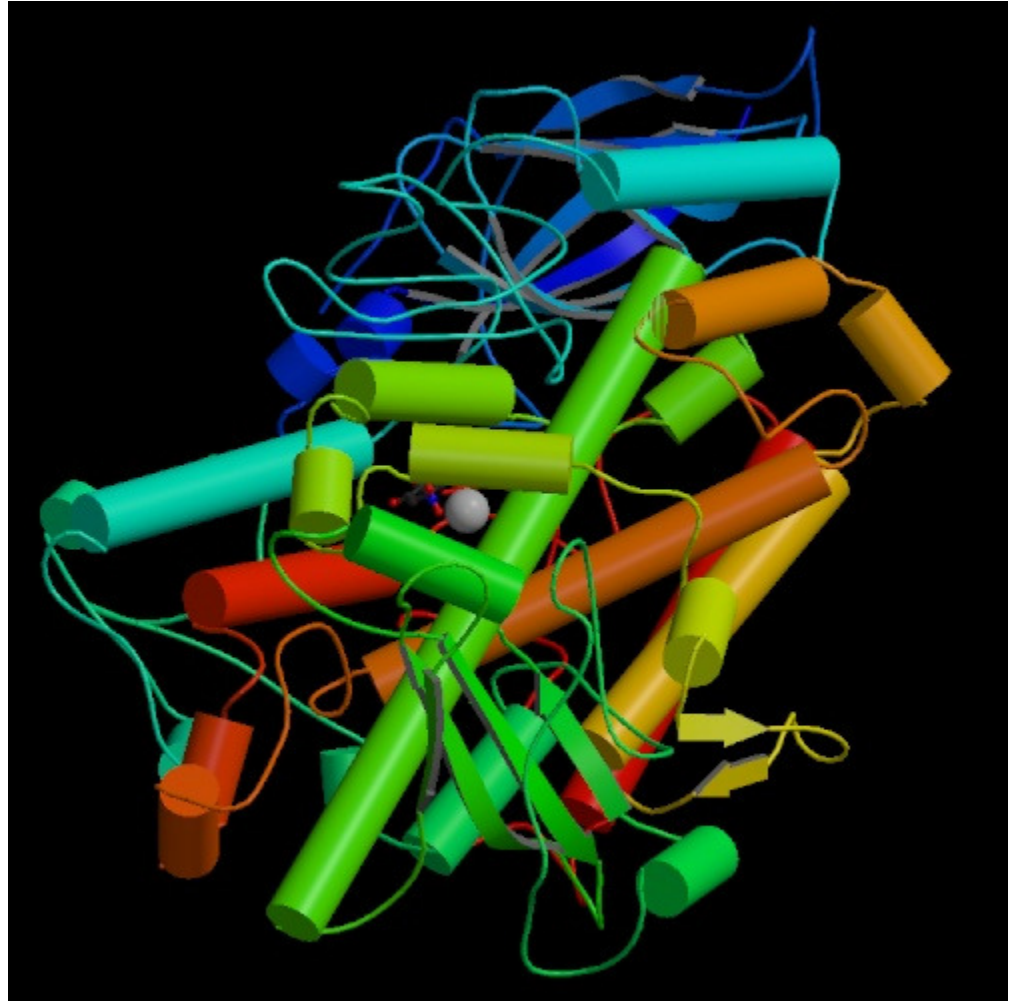
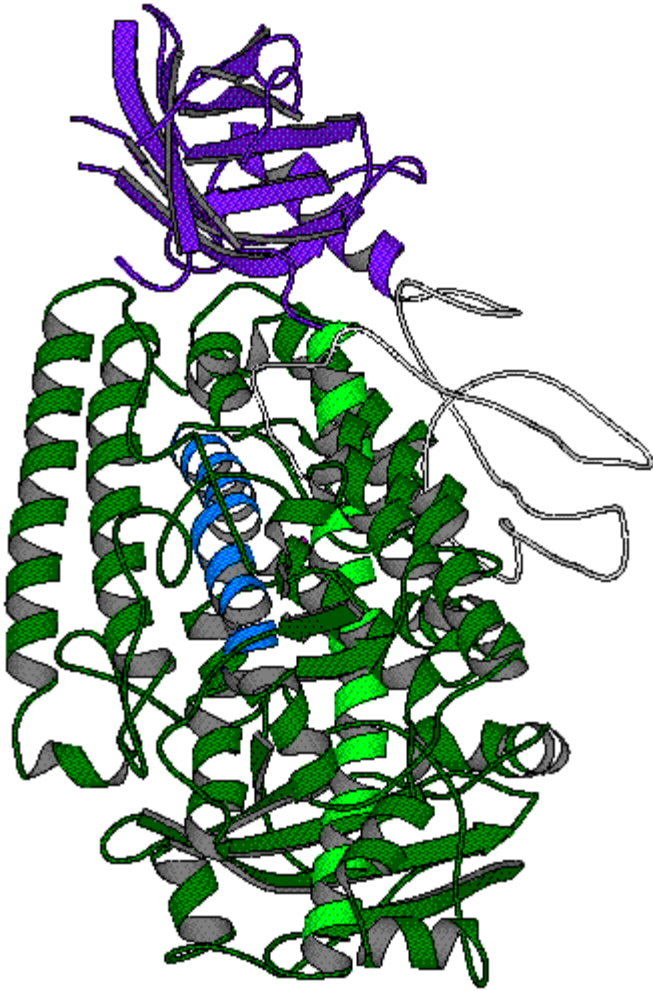
Entzündung



Arachidonsäurestoffwechsel



Lipoxygenase



Phytotherapeutikum Weihrauch

- Extrakt = Gemisch unterschiedlicher Substanzen, auch verschieden Derivate der Boswelliasäuren
 - Zusammenspiel dieser Inhaltsstoffe bestimmt die arzneiliche Wirkung und die Verträglichkeit
 - Aber: Unterschiedliche Wirksamkeit, da verschiedene Derivate unterschiedlich hohe Hemmpotenz auf die 5-LO aufweisen
 - Ohne 11-keto-Funktion: Partielle Inhibitoren
 - Mit 11-keto-Funktion: Vollständige Hemmwirkung

Phytotherapeutikum Weihrauch

- Aufarbeitung des Extraktes in Methanol
 - Analoga der Boswelliasäuren mit unvollständiger Hemmwirkung können entstehen
 - Setzen die Potenz als 5-LO-Antagonist herab
 - Wässriges Auszugsmittel erfasst die lipophilen Boswelliasäuren nicht → ethanolischer Extrakt
 - Tetracyklisches Triterpen 3-oxo-Tirucallsäure hat einen stimulierenden Effekt auf die 5-LO
 - Steigert konzentrationsabhängig die Leukotrienbiosynthese
- Standardisierung des Extraktes wichtig

Aktuelle Anwendung

- Parfumindustrie
- Antiödematöse Therapie bei Glioblastom
- Antiinflammatorische Therapie
 - Morbus Crohn
 - Colitis ulcerosa
 - Rheumatoide Arthritis
 - Psoriasis
 - Asthma bronchiale
- Kirche



Krankheiten

- Morbus Crohn
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankung mit unklarer Genese
 - Kann gesamten Verdauungstrakt meist segmental betreffen
 - Hauptlokalisation: Unterer Dünndarm, Dickdarm
 - Befall aller Wandschichten
 - Häufig Fistel- und Abszessbildung



Krankheiten

- Morbus Crohn: Therapie
 - Akuter Schub:
 - Antiphlogistika → Mesalazin, Sulfasalazin
 - Glucocorticoide → Prednisolon
 - Chronisch aktiv:
 - Immunsuppressiva → Azathioprin, Methotrexat
 - Monoklonale Antikörper

Krankheiten

- Colitis ulcerosa
 - Chronisch-rezidivierende Entzündung des Dickdarms
 - Zusätzlich Hyperämie, Schwellungen und Ulzerationen der Mukosa und Submukosa
 - Schubweise oder kontinuierlich progredient
 - Krankheitsverlauf charakterisiert durch unvorhersehbare Verschlimmerungen und Remissionen



Krankheiten

- Colitis ulcerosa: Therapie
 - Akuter Schub:
 - Antiphlogistika → Mesalazin, Sulfasalazin oder andere 5-Aminosalicylsäurepräparate
 - Wenn nötig zusätzlich Glucocorticoide
 - Chronisch aktiv:
 - Immunsuppressiva (vgl. Morbus Crohn)

Krankheiten

- Rheumatoide Arthritis
 - Chron. entzündliche Systemerkrankung des Bindegewebes
 - Ätiologie unbekannt
 - Noxe löst eine entzündliche Reaktion in der Gelenkkapsel aus
 - Nach Aktivierung der Immunabwehr Freisetzung von Zytokinen
 - Nachfolgend Wucherung des Synovialgewebes und Umwandlung zu Granulationsgewebe
 - Zerstörung der Knorpelschichten
 - Verschmelzung knorpelfreier Gelenkelemente



Krankheiten

- Rheumatoide Arthritis: Therapie
 - Akuter Schub:
 - Nichtsteroidale Antirheumatika → Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin
 - Glucocorticoide → Prednisolon
 - Basistherapie:
 - Immunsuppressiva → Methotrexat, Ciclosporin
 - Gold
 - Antiphlogistika → Sulfasalazin, Chloroquin
 - Monoklonale Antikörper

Krankheiten

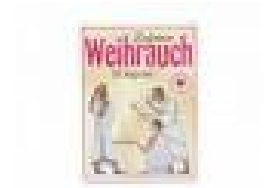
- Asthma bronchiale
 - Entzündliche Erkrankung der Atemwege mit Hyperreagibilität des Bronchialsystems und variabler Atemwegsobstruktion
 - Strömungswiderstand $\uparrow$ durch Einengung der Atemweg
 - Bronchokonstriktion
 - Ödematöse Schwellung der Bronchialschleimhaut
 - Hyperkrinie (Dyskrinie)
 - Exogen-allergisch
 - IgE vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion
 - Intrinsisch (u.a. Mischformen)
 - Irritantrezeptorreizung

Krankheiten

Intermittierendes Asthma		Persistierendes Asthma					
1		2* Leicht		3* Mittel		4 Schwer	
Symptome	FEV ₁ /PEF	Symptome	FEV ₁ /PEF	Symptome	FEV ₁ /PEF	Symptome	FEV ₁ /PEF
Tag: ≤ 2x/Woche	≥ 80%	Tag: ≤ 1x/Tag	≥ 80%	Tag: täglich	>60% < 80%	Tag: ständig	≤ 60%
Nacht: ≤ 2x/Monat		Nacht: > 2x/Monat		Nacht: > 1x/Monat		Nacht: häufig	
Dauer-Therapie (Controller)							
Keine		Inhal. Glucocorticoide: niedrige Dosis; Cromoglicinsäure oder Nedocromil		- Inhal. Glucocorticoide: mittlere Dosis - Lang wirksames β₂-Sympathomimetikum - Theophyllin ret.		- Inhal. Glucocorticoide: hohe Dosis - Lang wirksames β₂-Sympathomimetikum - Theophyllin ret. - Orales Glucocorticoid	
Bedarfs-Therapie (Reliever)							
Inhal. kurz wirksames β₂-Sympathomimetikum, (Parasympatholytikum)		Inhal. kurz wirksames β₂-Sympathomimetikum, (Parasympatholytikum)		Inhal. kurz wirksames β₂-Sympathomimetikum, (Parasympatholytikum)		Inhal. kurz wirksames β₂-Sympathomimetikum, (Parasympatholytikum)	
* Antileukotriene können bei den Schweregraden 2–3 eingesetzt werden							

Präparate!?

- Nahrungsergänzungsmittel
- Cremes
- Tabletten
- Bäder
- ...



H15

- 400 mg Trockenextrakt von *Boswellia serrata* pro Tabl.
- Antirheumatikum bei
 - Aktiver chronischer Polyarthrit
 - Juveniler chronischer Arthritis
- Nicht zur akuten Schmerztherapie
 - Wirkungseintritt erst nach ca. 4 Wochen
- Evtl. in Kombination mit NSAR
- Gut verträglich und sicher
- In Deutschland nicht zugelassen (Import aus Indien)



Nebenwirkungen

- Selten Hautrötungen, Magenunverträglichkeiten; verschwinden nach Absetzen des Präparates
- Bei 10facher Dosis an Wirbeltieren keine toxischen Effekte oder Organveränderungen
- Meldungen über schwere NW bei der Langzeitanwendung von Weihrauchextrakten am Menschen unbekannt
- Hemmwirkung auf 5-LO erst ab 20 µg/ml
 - 5-10 µg/ml: Leukotriene ↑ (3-oxo-Tirucallsäure)

Antientzündliche Wirkung

- Testung eines ethanolischen Weihrauchtrockenextraktes am Tier
 - Weihrauchtrockenextrakt 100 mg/kg Körpergewicht p.o.
 - Referenz: Phenylbutazon 100 mg/kg Körpergewicht p.o.

	Carrageenan-induziertes Rattenpfotenödem	Dextraninduziertes Rattenpfotenödem
Extrakt	62%ige Hemmung	38%ige Hemmung
Phenylbutazon	58%ige Hemmung	52%ige Hemmung

Antientzündliche Wirkung

	Formaldehydinduzierte chronische Arthritis	Adjuvansinduzierte Arthritis
Extrakt	Reduktion der Schwellung um 61%	Reduktion der Schwellung um 61%
Phenylbutazon	-67%	-60%

→ Signifikante, konzentrationsabhängige Hemmung im Bereich von 50 - 200 mg/kg Körpergewicht Ratte p.o.

Antientzündliche Wirkung

- Vergleich einer Mischung von Boswelliasäuren und der Rohdroge bei adjuvansinduzierter Arthritis an Ratten
 - Jeweils 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag p.o.

	Freisetzung von β -Glucuronidasen
Rohdroge	-21% bis -25%
Boswelliasäure	-15% bis -21%

→ Rohdroge in allen Fällen wirksamer

Tierversuch

- Reizdarm-Syndrom (Bowel-Syndrom)
- In-vitro-Versuch an Meerschweinchen-Därmen
 - Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure und Weihrauchextrakt antagonisieren Kontraktion durch Acetylcholin und BaCl₂
- In-vivo-Versuch an Mäusen
 - Nach Castoröl-induziertem Durchfall verringern Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure und Weihrauchextrakt dosisabhängig (200-400 mg) die Symptomatik
 - Nach Crotonöl-Behandlung:
 - Transit normalisiert
 - Grundmotilität unbeeinflusst

Tierversuch

- Ergebnis:
 - Verbessert vermutlich die Symptomatik beim Reizdarmsyndrom (Diarrhö, Motilität...)
 - Greift direkt an den Calcium-Kanälen vom L-Typ oder an den Zellmembranen in Kanalnähe an
 - Kein Einfluss auf physiologische Vorgänge

Studien

- Colitis ulcerosa:
 - Schweregrad II und III:
 - H15 vs. Sulfasalazin: Wirksamkeit vergleichbar
 - Studie mit Pilotcharakter; nur geringe Kontrollzahlen
- Morbus Crohn:
 - Doppelblindkontrollierte, randomisierte Studie
 - 44 Patienten über 8 Wochen mit H15 behandelt
 - 39 Patienten mit Mesalazin
 - Kein signifikanter Unterschied

Studien

- Peritumorale Hirnödeme:
 - Mehrere Studien
 - Erfolg teilweise nur an Surrogatparametern gemessen
 - Grundsätzlich antiödematöse Wirkung vorhanden bei jedoch wesentlich höherer Dosierung
- Hirntumore:
 - Wenig positive Einzelfallberichte
 - Keine Rückbildung von Hirntumoren in Studien feststellbar
 - Rückschlüsse auf in vitro-Versuche lassen eine Antitumorwirkung bei hohen Dosen erhoffen

Studien

- Rheumatoide Arthritis:
 - Mehrere Studien
 - Kein zusätzlicher Erfolg durch H15 bei Einnahme von Glucocorticoiden
 - Keine eindeutigen Ergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie
 - Studienlage mangelhaft
 - Einsatz fraglich

Warum so wenig Studien?

- Vermutete Einsatzgebiete stellen schwerwiegende Krankheiten dar
 - Bedenken Weihrauchextrakte statt Glucocorticoide einzusetzen
- Weihrauchextrakt = unbekannter Stoff
 - Für die Zulassung viele Daten erforderlich bei einer sehr breiten Palette von vermuteten Einsatzgebieten (chronische Entzündungskranheiten) → teuer
- Wirksamkeit schlecht darstellbar
 - Deutliche Effekte schwer nachweisbar
 - Wenig eindeutige Merkmale (Placeboeffekt?)

Zukunft der Boswelliasäuren

- Zulassung als Boswellan[®] wird für 2008 in Europa angestrebt
 - Indikation: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Weitere Indikationsgebiete denkbar, jedoch ist die Studienlage nicht ausreichend