Jean-Michel Jeannin

Phyto- und Mykotoxine (5)

Artemisia ssp. (Thujone, Artemisinin, Santonine)

Einleitung

Die Gattung *Artemisia* (*Asteraceae*) umfasst über 350 Arten (Abb. 1), wovon viele als Arzneipflanze, als Gewürz für Speisen oder meistens für alkoholische Getränke verwendet werden. Aus dieser Fülle wird nachfolgend eine Auswahl toxikologisch und pharmakologisch interessanter Arten besprochen.

Artemisia absinthium L. – Wermut, Absinthkraut

A. absinthium (Abb. 2) ist ein ausdauerndes Kraut. Es erreicht eine Höhe bis zu 1 m. Die Blätter sind stark gefiedert und silbrig, die zahlreichen Blütenköpfchen sind blassgelb [1]. *A. absinthium* ist in Europa, Nordafrika und Westasien heimisch sowie

Abb. 1. *A. repens* (Teneriffa, 2008) wird hier wegen ihrer Schönheit gezeigt.

in Nordamerika eingebürgert [2]. *A. absinthium* wird als Bestandteil verschiedener Aperitifs und Liköre, bisweilen zusammen mit *Artemisia ponticum*, verwendet. Arzneilich wird die Pflanze als *Amarum aromaticum* als Bestandteil von Tees eingenommen [3]. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen auf eine mögliche Antitumorwirkung bei Brustkrebs hin [4].

Chemie

A. absinthium enthält mehrere Sesquiterpenlactone, darunter Absinthin als Hauptwirkstoff [1] sowie bis zu 1,7% leicht flüchtiges Öl. Das Öl enthält Thujone, die Bitterstoffe Absinthin, Anabsinthin, Artabisin sowie Artemetin, ferner Sabinen, Phellandren, 1–8-Cineol und Azulene. Die quantitative Zusammensetzung des Öls variiert je nach geografischer Herkunft, Exposition und Meereshöhe [2]. Thujone sind Stereoisomere des 1-Isopropyl-4-methylbicyclo(3,1,0)hexan-3-ons. Man unterscheidet die Stereoisomere (+)- α -Thujon, (–)- α -Thujon, (+)- β -Thujon und (–)- β -Thujon [5]. Weitere Inhaltsstoffe von Interesse sind Coumarine, Phenolsäuren, Flavonoide, Caroten, Ascorbinsäure und Sterole [2].

Pharmakologie der Thujone

Thujone regen in niedriger Dosierung das autonome Nervensystem an, während sie in hoher Dosierung zu Krämpfen und Bewusstlosigkeit führen. Sie sind reaktionsfreudig und vermögen Proteine zu alkylieren [1].

Toxikologie der Thujone

Die Thujone sind als Gift der Klasse II–III klassifiziert (Tab. 1). Die mittlere letale Dosis (LD_{50}) des ätheri-

Abb. 2. *A. absinthium* (links und unten) und *A. vulgaris* rechts und Mitte) (Unterengadin, 2008).

Tab. 1. Giftklassen der WHO (nach [1])

Klasse	Bezeichnung	LD_{50} Ratte, mg/kg KG
Ia	äusserst giftig	≤ 5
Ib	sehr giftig	5–50
II	giftig	50–500
III	schwach giftig	>500

schon Öls bei der Ratte beträgt 0,96 g/kg Körpergewicht (KG) p.o.; die LD_{50} von α -Thujon beläuft sich bei der Maus auf 87,5 mg/kg KG subkutan und die von β -Thujon auf 442,4 mg/kg KG subkutan. Thujone sind neurotoxisch und halluzinogen. Symptome einer Intoxikation sind Erbrechen, starker Durchfall, Benommenheit, Kopfschmerzen und Krämpfe. In hohen Dosen können Thujone zu Koma und Tod führen. Erste Hilfe besteht in der Gabe von Medizinalkohol und in

schweren Fällen in einer Magenspülung [1]. Der Genuss von Absinth wird heutzutage nicht mehr als gefährlich eingestuft. Die pathologischen Rausche, von denen berichtet wurde, sollen eher auf den Alkohol zurückzuführen sein [3].

Artemisia annua L. – Einjähriger Beifuss

A. annua ist ein einjähriges Kraut. Der Stängel ist kahl, die Laubblätter sind fiederspaltig, der Gesamtblütenstand ist rispenförmig und trägt körbchenförmige Teilblütenstände mit wenigen gelben Röhrenblüten [6]. *A. annua* gilt in Europa als ein aus Asien eingewandeter Neophyt [7]. Die Pflanze wird in der Traditionellen Chinesischen Medizin als Anti-Malaria-Mittel eingesetzt, eine Wirkung, die auch in Europa erforscht wird [6]. Das ätherische Öl von *A. annua* verfügt über eine bemerkenswerte antimikrobielle Wirksamkeit [8].

Chemie

A. annua enthält als pharmakologisch wichtigste Inhaltsstoffe Artemisinin (Abb. 3), dessen Ester Artesunat sowie die Ätherderivate Artemäther und Arteäther [9]. Das ätherische Öl enthält Kampfer (44%), Germacren D (16%), trans-Pinocarveol (11%), β -Selinen (9%), β -Caryophyllen (9%) und Artemisiaketone (3%) [8].

Toxikologie von Artemisinin und seiner Derivate

Im klinischen Gebrauch gilt Artemisinin als sehr gut verträglich. Im Gegensatz dazu erweist sich die Substanz im Tierversuch als neurotoxisch. Die intramuskuläre Verabreichung einer Dosis von 20 mg/kg KG täglich bei Hunden über 8 Tage hinweg führte zum Tod bei 5 von 6 Tieren. Nach peroraler Verabreichung von 300 mg/kg KG Artemäther oder Artesunat täglich an Mäuse während 28 Tagen wurden keine pathologischen Zeichen von Neurotoxizität gefunden. Man

Abb. 3. Artemisinin.

nimmt an, dass die Art der Zubereitung (ölrig oder wässrig) und die Art des Verabreichungswegs die Widersprüche zum Teil erklären [9].

Artemisia cina – Zitwerbeifuss

A. cina ist eine krautige, bis zu 60 cm hohe, einjährige Art mit stark gefiederten Blättern und kleinen grünbraunen Blütenköpfchen. Die Pflanze ist in den russischen und asiatischen Steppengebieten heimisch. Die Samen von *A. cina* wurden früher gegen Darmparasiten (Bandwürmer, Madenwürmer, Spulwürmer) verwendet, wobei es häufig infolge von Überdosierung zu Vergiftungen kam [1].

Chemie

Verschiedene Sesquiterpenlactone (in den Blüten bis zu 6,5% des Trockengewichts), darunter α - und β -Santonin und Artemisinin [1].

Pharmakologie von Santonin

Santonin stimuliert die motorischen Zentren im Rückenmark und im Hirn. Die Substanz wird im Organismus zu Hydroxisantonin metabolisiert, was zu einer starken Gelbfärbung des Urins führt.

Toxikologie von Santonin

Die Santonine gehören der Giftklasse 1b an. Sie sind neurotoxisch und halluzinogen. Rund 10 g getrocknete Blüten sind für den Erwachsenen tödlich. Die tödliche Dosis von Santonin beträgt für Erwachsene 15 mg/kg; für Kinder kann eine Dosis von 60–300 mg bereits tödlich sein. Das LD₅₀ bei der Maus beträgt 900 mg/kg p.o., 130 mg/kg i.p. und 180 mg/kg i.v.

Santonin bewirkt Bewusstlosigkeit und epileptische Anfälle. Erste Symptome einer Vergiftung sind Sehstörungen (Gelbsehen), starke Gallenbildung, Ikterus, Hämaturie infolge Nierenschaden, Delirium, Koma und Tod durch Atemstillstand. Es wurden auch Halluzinationen beobachtet. Als Erste Hilfe wird Medizinalkohol und Natriumsulfat gegeben [1].

Schlussbetrachtung

Aus einer sehr grossen Anzahl von *Artemisia*-Arten wurden drei vorgestellt. Wiewohl sich die einzelnen Arten äusserlich sehr gleichen, werden sie unterschiedlich verwendet, haben unterschiedliche Inhaltsstoffe und sind in unterschiedlichem Mass toxisch. Aber nicht nur das: Die Inhaltsstoffe können sich innerhalb der einzelnen Art je nach Standort stark unterscheiden. Die ganze Vielfalt wiederholt sich für jede andere Gattung. Auch wenn man den Pflanzen kein bewusstes Handeln unterstellen kann, zeugt die Vielfalt von einer grossartigen Anpassungsleistung an unterschiedlichste Lebensbedingungen.

Literatur

- 1 Wink M, et al: Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. Stuttgart, WVG, 2008.
- 2 Leung AY, Forster S: Encyclopedia of Common Natural Ingredients, ed 2. New York, Wiley, 1996.
- 3 Frohe D: Heilpflanzenlexikon, ed 8. Stuttgart, WVG, 2006.
- 4 Shafi GE, et al: *Artemisia absinthium* (AA): a novel potential complementary and alternative medicine for breast cancer. Mol Biol Rep 2012;39:7373–7379.
- 5 Thujone. <http://de.wikipedia.org/wiki/Thujone>.
- 6 Einjähriger Beifuss. http://de.wikipedia.org/wiki/Einjähriger_Beifuß.
- 7 Brandes D, et al: *Artemisia annua* L. – ein erfolgreicher Neophyt? Tuexenia 2004;24: 339–358.
- 8 Juteau F, et al: Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil. Fitoterapia 2002;73:532–535.
- 9 Gordi T, et al: Artemisin derivatives: toxic for laboratory animals, safe for humans? Toxicol Lett 2004;147:99–107.