

WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN DER PHYTOTHERAPIE

1 Die wissenschaftliche Basis der Phytotherapie

Phytotherapie ist die Anwendung von Pflanzen oder Pflanzenteilen („Droge“) sowie deren Zubereitungen zur Heilung oder Linderung von Krankheiten, krankhaften Beschwerden oder Funktionszuständen des Körpers und der Seele. Bezüglich der medizinischen Grundlagen von Gesundheit und Krankheit basiert sie ohne Einschränkungen auf der (natur)wissenschaftlichen Medizin, sie hat also keine eigenen Theorien oder Lehren hinsichtlich des menschlichen Körpers (Anatomie, Histologie), seiner Funktionsweise (Physiologie, Biochemie), der Entstehung und Erkennung von Krankheiten (Pathologie, Pathophysiologie, Pathobiochemie, Diagnostik) und der Art und Weise, wie Wirkstoffe Körperfunktionen beeinflussen (Pharmakologie, Toxikologie). Der Zusammenhang von Dosis und Wirkung wird in der Phytotherapie als pharmakologisch charakterisierbar aufgefasst. Die betreffenden Arzneimittel werden als Phytopharmaka (synonym für „pflanzliche Arzneimittel“, im europäischen Sprachgebrauch „Herbal Medicinal Products“) bezeichnet. Die pharmakologische, toxikologische und klinische Prüfung von Phytopharmaka erfolgt mit den gleichen Verfahren, mit denen chemisch definierte Wirkstoffe geprüft werden.

2 Die Wirkstoffe der Phytotherapie

Das Arzneimittelgesetz betrachtet die die Arzneipflanze bzw. ihre Zubereitungen formal als *einen* Wirkstoff; stofflich ist dieser Wirkstoff als mehr oder weniger komplexes Vielstoffgemisch zu charakterisieren, dessen Zusammensetzung durch das Ausgangsmaterial (Pflanzenteile, meist in getrockneter Form, als „Droge“ bezeichnet), das Auszugsmittel und das Herstellungsverfahren bestimmt ist. Durch validierte Herstellungs- und Kontrollprozesse werden die natürlich bedingten Schwankungen in der stofflichen Zusammensetzung minimiert, so dass heutige Phytopharmaka eines Herstellers weitgehend gleichbleibende Inhaltsstoffspektren aufweisen.

Bei der wissenschaftlichen Beurteilung von Vielstoffgemischen hinsichtlich der pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften muss die Tatsache, dass das Inhaltsstoffspektrum eines Phytopharmakons durch Ausgangsmaterial, Extraktionsmittel und Herstellungsprozess bestimmt ist, berücksichtigt werden. Das betrifft in erster Linie die Übertragbarkeit pharmakologischer, toxikologischer und klinischer Daten auf andere Phytopharmaka aus der gleichen Droge: Diese muss unter diesem Gesichtspunkt differenziert beurteilt werden. Durch die Steuerung des Herstellungsprozesses können Spezialextrakte mit besonderen stofflichen Merkmalen entwickelt werden, die ein spezifisches Wirkungs- bzw. Toxizitätsprofil aufweisen.

3 Gesamteffekt

Die verschiedenen Inhaltsstoffe eines pflanzlichen Arzneimittels haben unterschiedliche pharmakologische und biopharmazeutischen Wirkungen, deren Gesamteffekt den resultierenden, klinisch genutzten therapeutischen Effekt darstellt. Die einzelnen zu diesem

Gesamteffekt führenden Effekte der Komponenten des Vielstoffgemisches sind über entsprechende Untersuchungen charakterisierbar und objektivierbar, was zur Unterscheidung von Hauptwirkstoffen und wirksamkeitsmit- bestimmenden Stoffen (Co-Effektoren) geführt hat und zu einer Einteilung von Arzneipflanzen bzw. Drogen oder Drogenzubereitungen in die Klassen A (Arzneipflanzen mit eindeutig charakterisiertem Hauptwirkstoff bzw. -gruppe), B (Arzneipflanzen mit charakterisierten wirksamkeitsrelevanten Stoffen) und C (Arzneipflanzen, bei denen bislang keine eindeutig wirksamkeitsbestimmenden oder – mitbestimmenden Wirkstoffe bekannt sind) entsprechend dem jeweiligen Stand der Erkenntnis.

Die Wirkung eines pflanzlichen Wirkstoffes (d.h. also des Vielstoffgemisches) ist synergistisch

*[In der Verwendung des Terminus hält sich diese Arbeit an die von Berenbaum erarbeiteten Grundlagen (**Berenbaum, M. C. (1989). "What is synergy?" Pharmacol Rev 41(2): 93-141], wenn der Gesamteffekt nicht mit gleichem Nutzen-Risiko-Verhältnis durch einen einzelnen Inhaltsstoff des Stoffgemisches erreicht werden kann.***

Auch negative Interaktionen (Antagonismus) sind möglich, wenn erwünschte Wirkungen einzelner Inhaltsstoffe durch entgegenwirkende Effekte anderer Inhaltsstoffe aufgehoben werden.

4 Implikationen

4.1 Forschung mit Phytopharmaka

Die in der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Forschung gebräuchlichen wissenschaftlichen Methoden können ohne Einschränkung auch mit pflanzlichen Wirkstoffen, durchgeführt werden. Dabei sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Die Bioverfügbarkeit eines Stoffgemisches kann nur anhand von ausgewählten Inhaltsstoffen charakterisiert werden, die unter Umständen nur für einen Teil der Effekte verantwortlich sind, die zum Gesamteffekt führen. Für Phytopharmaka, bei denen die Wirksamkeit ausschließlich auf eine einzige Substanz oder Substanzgruppe, die als wirksamkeitsbestimmend erachtet wird, zurückgeführt werden kann (Drogen der Klasse A), sind Plasmakonzentrationen dieser Substanzen als klinisch relevant anzusehen. Bei anderen Phytopharmaka (Klasse B) kann man ebenfalls Plasmakonzentrationsverläufe von Inhaltsstoffen bestimmen. Diese Messwerte bilden aber möglicherweise nur einen Teil des Geschehens ab: dann nämlich, wenn weitere, bislang nicht als bedeutsam erkannte oder im Plasma nicht bestimmte oder bestimmbare Inhaltsstoffe vorliegen, die entweder direkt wirksamkeitsmitbestimmend sind oder indirekt an der Wirkung beteiligt sind, indem sie z.B. die Bioverfügbarkeit anderer Inhaltsstoffe als sog. „Co-Effektoren“ beeinflussen. Bei Phytopharmaka der Klasse C, bei denen weder wirksamkeitsbestimmende noch wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe, sondern nur analytisch bedeutsame Leitsubstanzen bekannt sind, sind Bioverfügbarkeitsuntersuchungen klinisch nicht relevant. Die klinische Pharmakologie von Phytopharmaka ist über efftkinetische Untersuchungen oftmals relevanter charakterisierbar als durch die Bestimmung von Wirkstoffspiegeln.

In-vitro-Assays mit pflanzlichen Wirkstoffen müssen unter dem Gesichtspunkt beurteilt werden, dass bestimmte Substanzen und Substanzklassen des Stoffgemisches in vivo metabolischen Prozessen unterliegen oder in ihren biopharmazeutischen Eigenschaften (die in vitro nicht zweifelsfrei festgestellt werden können) von weiteren Inhaltsstoffen des Stoffgemisches beeinflusst werden. Die Ergebnisse können somit „falsch-positiv“ oder „falsch-negativ“ sein. Schlussfolgerungen zu Ergebnissen aus *in-vitro*-Systemen müssen deshalb Überlegungen zur Biopharmazie und zum Metabolismus der untersuchten Stoffe enthalten, sie sollten in *in-vivo*-Studien überprüft werden (**Gaspani, Limioli et al. 2001**).

Dosis-Wirkungszusammenhänge von Stoffgemischen sind dann komplizierter als die von Reinstoffen, wenn sie Resultante verschiedener Dosis-Wirkungsbeziehungen sind, d.h. das Resultat von Interaktionen darstellen, deren Ausmaß von der Dosis der jeweiligen Einzelsubstanzen (oder Substanzklassen) abhängig sein kann.

Über die Steuerung der stofflichen Zusammensetzung des pflanzlichen Wirkstoffs beim Herstellungsprozess können Phytopharmaka mit spezifischen Eigenschaften hergestellt werden. So können z. B. Stoffe mit unerwünschten Wirkungen eliminiert werden oder bestimmte Fraktionen angereichert werden (Spezialextrakte).

4.2 Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe

Pflanzliche Wirkstoffe werden einzeln oder als Kombinationen verwendet. Da pflanzliche Wirkstoffe per se Vielstoffgemische darstellen, ergibt ihre Kombination ein nochmals komplexeres Stoffgemisch, dessen stoffliches und damit pharmakologisches Profil different zu dem der jeweiligen Kombinationspartner ist. Die Randschärfe des pharmakologischen Profils ist aufgrund der im Ausgangspunkt bereits vorliegenden Komplexität der Kombinationspartner und damit auch des neuen Wirkstoffgemisches weniger ausgeprägt als bei Kombinationen aus chemisch definierten (unterschiedlichen) Wirkstoffen.

Für Kombinationen, auch solche aus pflanzlichen Wirkstoffen, fordert das Arzneimittelgesetz den Nachweis, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel müssen in einer risikogestuften Bewertung berücksichtigt werden. Ein entsprechendes risikogestuftes Beurteilungsmodell für pflanzliche Kombinationsarzneimittel ist im Jahre 1988 von der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. entwickelt worden (**Gesellschaft für Phytotherapie 1988**). Danach erfolgt die adäquate Beurteilung einer Kombination über die Beurteilung der Risiken der einzelnen Partner und ihren Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Beurteilung der Kombination anhand der Monographien der Kombinationsbestandteile und aktuellen Erkenntnismaterials. Bei nebenwirkungsarmen Arzneimitteln begründen der Wirksamkeitsnachweis für das Gesamtpräparat in Verbindung mit der Darlegung der Plausibilität der Kombination die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Kombination.

Vom damaligen Bundesgesundheitsamt war ein Arbeitspapier der Kommission E mit dem Titel "Beurteilungskriterien für fixe Arzneimittelkombinationen" publiziert worden, welches auf dem Grundgedanken beruht, dass die einzelnen wirksamen Bestandteile einen positiven Beitrag zur Beurteilung des Gesamtpräparates leisten müssen, indem sie zur Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit beitragen. Kombinationspartner müssen in einer für die Wirksamkeit angemessenen Dosierung enthalten sein. Fixe Kombinationen können positiv beurteilt werden, wenn eine additive oder überadditive Wirksamkeit vorliegt, wenn unerwünschte Wirkungen verringert werden können oder wenn durch die Kombination eine

Therapievereinfachung oder eine Verbesserung der Therapiesicherheit möglich ist (**Bundesgesundheitsamt 1989**).

Die Beurteilung phytotherapeutischer Kombinationen nach diesen Massstäben scheidet rationale Kombinationen, die nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen werden von traditionellen Kombinationen und pflanzliche Arzneimitteln, für die in Übereinstimmung mit EG-Recht die Kategorie der „traditionellen Arzneimittel“ geschaffen wurde (**Europäische Union**).

4.3 Indikationen der Phytotherapie

In bestimmten Indikationsgebieten werden Phytopharmaka besonders häufig angewandt. Das ist empirisch und historisch begründet und liegt nicht an der prinzipiellen Unvereinbarkeit von „pflanzlich“ mit bestimmten, z. T. erst in den letzten Jahren im Rahmen des medizinischen Fortschrittes genau definierten Diagnosen. Die verbreitete Vorstellung, dass pflanzliche Wirkstoffe wegen ihrer pflanzlichen Natur bei bestimmten Indikationen nicht wirken können, ist dogmatisch und wissenschaftlich nicht begründbar. Was das Potential pflanzlicher Wirkstoffe betrifft, sei nur daran erinnert, dass hochpotente Wirkstoffe der Schmerztherapie pflanzlichen Ursprungs sind, und dass es starke pflanzliche Gifte gibt.

Die Ursachen für die Bevorzugung pflanzlicher Wirkstoffe bei bestimmten Indikationen/Diagnosen liegen vorwiegend darin, dass eben für diese Indikationen entsprechende empirisch bewährte pflanzliche Arzneimittel mit erfahrungsgemäß und/oder durch klinische Studien belegtem positiven Nutzen-Risikoverhältnis zur Verfügung stehen. Hingegen kann der finanzielle Aufwand für Neuentwicklungen bzw. Indikationserweiterungen von den meist kleinen mittelständischen Herstellern nicht geleistet werden. Die großen Pharmakonzerne beforschen komplexe pflanzliche Wirkstoffe für neue Indikationen deswegen nicht, weil die Möglichkeit der exklusiven Nutzung (Patentierung) nicht gegeben ist und damit eine Gewinnerzielung fraglich ist. Weiterhin sind die Kosten der Herstellung und Qualitätskontrolle bei Vielstoffgemischen höher.

5 Evidenzbasis der Phytotherapie

Wirkungen und Wirksamkeit: Für etliche Arzneipflanzen, die heute noch in Gebrauch sind, lässt sich die Verwendung bis auf die ersten überlieferten Zeugnisse der Arzneitherapie, d. h. mehr als 2000 Jahre vor Christus, zurückverfolgen. Im Verlauf der Medizin- und Pharmaziegeschichte war die Therapie mit Arzneipflanzen einer ständigen Konkurrenz durch andere Behandlungsmethoden ausgesetzt. Diese erreichte im Zeitalter der sich entwickelnden Naturwissenschaften einen ersten Höhepunkt, als die Suche nach „dem Wirkstoff“ (in Fortführung der Paracelsischen Idee der „*quinta essentia*“) zur Identifikation und Reindarstellung (und ggfs. synthetischer Produktion, um die Herstellungskosten zu reduzieren) und dann oft zur weiteren Verwendung des isolierten Wirkstoffs führte. Nicht selten wurden solche Inhaltsstoffe zum Ausgangspunkt für die chemische Modifikation, wobei die Verbesserung der Eigenschaften und/oder der Wunsch nach exklusiver Verfügbarkeit und Patentierbarkeit die Triebfedern waren [**Die Suche nach neuen Wirkstoffen im Pflanzenreich erfolgt heutzutage auf hohem technischen Niveau mit automatischem Wirkstoffscreening, aber auch als ethnomedizinische Forschung: Wegen der hohen Kosten für die Entwicklung bis zum Wirkstoff erfolgt dies nur noch unter der Voraussetzung, dass eine exklusive Nutzung möglich ist; damit ist die Modifikation des Moleküls fast zur Notwendigkeit geworden**]. Berühmte Beispiele sind Ephedrin, Atropin, Morphin, Salizin, Chinin, Reserpin, Scopolamin, Theophyllin, Colchizin, Curare,

Artemisinin, Ergotamin und in neuerer Zeit, Taxol oder Galantamin. Die Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln hat sich aber trotz der enormen Entwicklung im Bereich der pharmazeutischen Chemie und Biologie *[Dazu könnte man auch sagen: wenn dies auch nicht für alle Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen gilt, so hat doch die Phytotherapie insgesamt dem durch die internationalen Pharmakonzerne ausgelösten hohen Selektionsdruck fast problemlos standgehalten. Gegenüber den aktuellen Eingriffen der Gesundheitspolitik in Kombination mit den aktuellen Problemen des Gesundheitswesens hat sie allerdings einen sehr schweren Stand]*- auch der nicht-medikamentösen Methoden - in so verblüffender Weise in der Praxis des therapeutischen Alltags bei Patienten, Apothekern und Ärzten behauptet, dass erst durch gezielte gesundheitspolitische Ausgrenzungsmaßnahmen ein Rückgang der Verordnungshäufigkeit (aber nicht in der Beliebtheit (**Härtel und Volger 2004**)) eintrat.

Hinsichtlich der Evidenzbasis begründet die lange Geschichte des Gebrauchs pflanzlicher Arzneistoffe und ihrer dokumentierten Verwendung in der Medizin *[damit ist nicht die „Traditionelle Medizin“ gemeint. Für diese hat die EU mit der Richtlinie 2004/83/EG eine eigene Rechtsgrundlage geschaffen.]* einschließlich der damit einhergehenden Selektion *[wobei Deutschland mit einigen herausragenden Persönlichkeiten wie Kneipp, Schulz, Madaus, Gessner und Schwabe, Weiß, Hänzel, Wagner – um nur die bekanntesten zu nennen – sowie Organisationen und Fachzeitschriften (Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, Gesellschaft für Phytotherapie, Kooperation Phytopharmaka; Planta medica, Pharmazie in unserer Zeit) sowie aufgrund zweier verlorener Weltkriege und der damit verbundenen Wirkungen auf die Pharmaindustrie, und einer entsprechenden Arzneimittelgesetzgebung diesbezüglich eine Sonderrolle einnimmt, die zu einem ausgesprochen wissenschaftlichen Umgang mit Arzneipflanzen geführt hat, welcher jetzt wieder Rückwirkungen auf das regulatorische Geschehen in Europa hat]* eine eigene, zusätzliche Kategorie der „Bewährung“ („*well established use*“), die mit den Evidenzniveaus I bis IV nicht erfasst wird, deren Fehlen jedoch – wie verschiedene Beispiele aus dem Bereich der synthetischen Arzneistoffe in jüngster Zeit gelehrt haben – zu spektakulären Marktrücknahmen von neuen chemisch-synthetischen Substanzen geführt hat.

Phytopharmaka sind in jedem der Evidenzlevel I bis IV vertreten. Eine Verallgemeinerung auf „die Phytotherapie“ ist unwissenschaftlich, da Evidenz nur präparate- und indikationsspezifisch generiert werden kann, nicht aber für die Stoffgruppe als Ganze. Was die Präparate in der Stoffgruppe der Phytopharmaka betrifft, müssen bei der Diskussion der Evidenzlage mehrere Punkte berücksichtigt werden: Zunächst gilt ganz allgemein und damit auch bei Phytopharmaka, dass das Fehlen von Evidenz nicht gleichzusetzen ist mit dem Fehlen von Wirksamkeit: *The lack of evidence of efficacy is not the evidence of the lack of efficacy*. Bei Phytopharmaka muss bei der Beurteilung der Evidenzlage berücksichtigt werden, dass entsprechende Studien aufgrund ihrer hohen Kosten von den in der Mehrzahl vergleichsweise kleinen und vorwiegend national operierenden mittelständischen Herstellern nicht ohne weiteres durchgeführt werden – eine öffentliche Förderung findet zumindest in Europa kaum statt. Die Notwendigkeit, Evidenz zu generieren, wird vor einem Hintergrund eines umfangreichen Erfahrungswissens – das im Unterschied zu modernen, kontrollierten Studien eine sehr hohe externe Validität (Rothwell 2005) hat – wird nur bedingt gesehen: für viele pflanzliche Wirkstoffe wird die Wirksamkeit seit einer Zeit als erwiesen betrachtet, als die Forderung nach Evidenz noch nicht modern war.

Erschwerend für die Beurteilung der Evidenzlage kommt hinzu, dass eine über Datenbanken in Form von publizierten Studien recherchierbare Evidenz einem Bias dahingehend unterliegt, dass in den angelsächsischen Ländern Phytopharmaka als Arzneimittel gar nicht verfügbar

sind, mithin die Durchführung von Studien kein ein Thema im Bereich der Medizin ist. Studien aber, die etwa in Frankreich, der Schweiz, Österreich und Deutschland, und wohl auch in Osteuropa und weiteren Teilen der Welt; durchgeführt und in der jeweiligen Landessprache publiziert, in Zeitschriften, die von Medline nicht vollständig erfasst werden, und wenn sie in anderen Datenbanken identifiziert werden, aufgrund der sprachlichen Barriere nicht zum Evidenzpool hinzugenommen werden *[Wacholderölbad ist hierfür ein gutes Beispiel]*. Beim Anlegen des Maßstabs der „evidence based medicine“ an pflanzliche Arzneimittel, sollte diese Situation berücksichtigt werden.

Gesamteffekt und Synergie: Die Evidenzbasis für synergistische Effekte in pflanzlichen Arzneimitteln ist noch nicht sehr groß. Sie basiert in erster Linie auf Untersuchungen aus der Pharmakologie, die synergistische Effekte implizieren, d.h. als notwendige Schlussfolgerung enthalten. So konnte in pharmakologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass ein bestimmter Gesamtextrakt stärkere und/oder andere Wirkungen hat als einer seiner Inhaltsstoffe, oder dass ein Inhaltsstoff durch biopharmazeutische Effekte das Wirkprofil beeinflusst (Beispiel: Procyanidin und Hypericin: **(Butterweck, Peterleit et al.1998; Butterweck, Korte et al; Butterweck, Lieflander-Wulff et al. 2003)**). Ebenfalls hierzu gehören jene Fälle, in denen ein Inhaltsstoff des pflanzlichen Wirkstoffes toxische Wirkungen anderer Inhaltsstoffe kompensiert .

Am Beispiel von Ginkgo, der zu den am gründlichsten untersuchten Phytopharmaka gehört, dessen klinische Wirksamkeit bei Demenz in einer Reihe von klinischen Studien belegt wurde, und dessen Wirkprofil durch unterschiedliche Wirkungen jeweils unterschiedlicher Substanzen charakterisiert ist *[In dieser Darstellung wird die Arzneipflanze genannt; die Aussagen zu Inhaltsstoffen und Effekten werden mit Zubereitungen gemacht, in aller Regel mit den verfügbaren Spezialextrakten, (z. B. bei Ginkgo: EGb 761). Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Zubereitungen ist nur nach stofflicher Prüfung wissenschaftlich korrekt]*, ist das Zusammenwirken der Inhaltsstoffgruppen ebenfalls gut zu illustrieren (**Hänsel und Sticher 2004**) (**Wilhelm, Biel et al.2001; Kuribara, Weintraub et al. 2003; Satoh 2003; Wright, Gott et al 2003**).

Die Frage nach synergistischen Wirkungen in pflanzlichen Wirkstoffen stellt ein eigenes Forschungsgebiet dar. Untersuchungen, die synergistische Wirkungen explizit experimentell analysieren, sind noch selten *[Auch hier müssen die Anmerkungen aus Abschnitt 4.1 berücksichtigt werden]*. Beispiele hierfür sind Mahmood et al., (**Mahmood, Piacente et al. 1996**) , Stermitz et al. (**Stermitz, Lorenz et al. 2000**), Savelev et al. (**Savelev, Okello et al.2004**) und Nöldner und Schötz (**Nöldner and Schötz 2002**). Im Rahmen der üblichen Untersuchungen von Wirkungen wird die Fragestellung eher zufällig tangiert, bei klinischen Studien würde der Rahmen gesprengt. Die Entdeckung dieser Effekte im Rahmen der obligatorischen Untersuchungen wird also auf Ausnahmen beschränkt bleiben – wenn etwa aus Herstellersicht besondere Gründe vorliegen (Spezialextrakte). Nur eine gezielte Forschungsförderung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit interessante Ergebnisse liefern wird, wird an dieser Situation etwas ändern. Die Bedeutung entsprechender Untersuchungen ist sicher immens, weil sie ein Forschungsgebiet betreffen, dass ohne Frage wegen der Möglichkeit der Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses oder auch nur einfach der Effizienz der medikamentösen Behandlung eine große Zukunft hat. Die Voraussetzungen, chemisch-analytisch und –präparativ, die entsprechenden experimentellen Modelle sowie die nötigen biostatistischen Auswertetechniken stehen zur Verfügung.

6 Zusammenfassung

Die Phytotherapie versteht sich als naturwissenschaftliche Therapierichtung, deren Arzneimittel Vielstoffgemische sind, die ebenso naturwissenschaftlich aufzufassen sind (Schilcher and Kammerer 2003) (Weiss and Fintelmann 1999; Dietrich 2004; Hänsel and Sticher 2004)[*Mitautor Fintelmann bringt am Ende seiner Ausführungen zur Definition der Phytotherapie zusätzlich – nicht alternativ – den Standpunkt ein, dass die therapeutische Wirksamkeit in der Phytotherapie „den ganzen Menschen in seinen verschiedenen Seinsebenen (Leib, Seele, Geist) erfasst“ und schätzt an der Phytotherapie die Möglichkeit, der Intuition wieder mehr Raum zu geben. Das ist kein Abrücken vom grundsätzlich naturwissenschaftlichen Verständnis, sondern eine Ergänzung.*]

Daraus ergibt sich, dass die Gesamtaktivität eines Phytopharmakons als Summe und Interaktion seiner Inhaltsstoffe bestimmt wird, wobei die Aktivitäten dieser Inhaltsstoffe pharmakologischer oder biopharmazeutischer Natur sein können. Implizit kann von einem Synergieeffekt immer dann ausgegangen werden, wenn eine Wirkung oder Wirksamkeit nicht mit dem gleichen Nutzen-Risiko-Verhältnis durch einen einzelnen Inhaltsstoff ausgelöst werden kann; auch die Existenz negativer Interaktionen ist möglich, so dass durch Spezialextrakte eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erzielt werden kann. Erste explizite Nachweise von Synergieeffekten liegen vor und bestätigen das Konzept des „Gesamteffektes“ bei pflanzlichen Arzneimitteln. Diese naturwissenschaftliche Auffassung des Vielstoffgemisches ist eine explizite Abkehr von der Vorstellung der „*quinta essentia*“ als dem (singulären) Wirkprinzip in Arzneipflanzen. Synergistische Effekte müssen gezielt beforscht werden [*Für negative Interaktionen ist dieser Standpunkt längst anerkannt*], in ihrer Nutzung liegt eine große Chance zur Verbesserung der medikamentösen Therapie.

LITERATUR

Berenbaum, M. C. (1989). "What is synergy?" *Pharmacol Rev* 41(2): 93-141.

Bundesgesundheitsamt (1989). "Beurteilungskriterien für pflanzliche Kombinationen, Bewertung von fixen Kombinationen aus Phytopharmaka vom 7. Februar." *Bundesgesundheitsblatt* 3: 125-130.

Butterweck, V., B. Korte, et al. (2001). "Pharmacological and endocrine effects of *Hypericum perforatum* and hypericin after repeated treatment." *Pharmacopsychiatry* 34 Suppl 1: S2-7.

Butterweck, V., U. Lieflander-Wulf, et al. (2003). "Plasma levels of hypericin in presence of procyanidin B2 and hyperoside: a pharmacokinetic study in rats." *Planta Med* 69(3): 189-92.

Butterweck, V., F. Peterleit, et al. (1998). "Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test." *Planta Med* 64(4): 291-4.

Dietrich, E. S. (2004). "Mitteilungen. Erläuterungen zur OTC-Ausnahmeliste und zur Übersicht über sogenannte Life-Style-Präparate." *Deutsches Ärzteblatt* 101(14): A-961/B-797/C-777.

Europäische Union (2004). "Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlaments und des Rates." *Amtsblatt der Europäischen Union* L136: 85-90.

Gaspani, L., E. Limioli, et al. (2001). "In vivo and in vitro effects of Bromelain on PGE2 and SP concentrations in the inflammatory exudate in rats." *Pharmacology* 65: 83-86.

Gesellschaft für Phytotherapie, Ed. (1988). *Beurteilung pflanzlicher Kombinationsarzneimittel*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag.

Hänsel, R. and O. Sticher (2004). *Pharmakognosie Phytopharmazie*. Heidelberg, Springer-Verlag.

Härtel, U. and E. Volger (2004). "Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland." *Forsch. Komplementärmedizin Klass. Naturheilk.* 11: in print.

Kuribara, H., S. T. Weintraub, et al. (2003). "An anxiolytic-like effect of Ginkgo biloba extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice." *J Nat Prod* 66(10): 1333-7.

Mahmood, N., S. Piacente, et al. (1996). "The anti-HIV activity and mechanisms of action of pure compounds isolated from Rosa damascena." *Biochem Biophys Res Commun* 229(1): 73-9.

Nöldner, M. and K. Schötz (2002). "Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test." *Planta Med* 68: 577-580.

Rothwell, P. M. (2005). "External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?"" *Lancet* 365.

Satoh, H. (2003). "Effects of ginkgo biloba extract and bilobalide, a main constituent, on the ionic currents in guinea pig ventricular cardiomyocytes." *Arzneimittelforschung* 53(6): 407-13.

Savelev, S. U., E. J. Okello, et al. (2004). "Butyryl- and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of Salvia species and their constituents." *Phyther Res* 18(4): 315-24.

Schilcher, H. and S. Kammerer (2003). *Leitfaden Phytotherapie*. München Jena, Urban & Fischer.

Stermitz, F. R., P. Lorenz, et al. (2000). "Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(4): 1433-7.

Weiss, R. F. and V. Fintelmann (1999). *Lehrbuch der Phytotherapie*. Stuttgart, Hippokrates.

Wilhelm, K. P., S. Biel, et al. (2001). "Role of flavonoids in controlling the phototoxicity of Hypericum perforatum extracts." *Phytomedicine* 8(4): 306-9.

Wright, C. W., M. Gott, et al. (2003). "Correlation of hyperforin content of Hypericum perforatum (St John's Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57BL/6J mice: a preliminary study." *J Psychopharmacol* 17(4): 403-8.