



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Gentoxizität und Antigentoxizität von *Daphne mezereum*, *Euphorbia resinifera* und *Ruta graveolens* (HAB2000) in humanen, metabolisch kompetenten Hepatomzellen (HepG2)

Autor: Christoph Therre
Institut / Klinik: Insitut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. V. Mersch-Sundermann

Phytotherapeutika und homöopathische Arzneimittel haben in den letzten Jahren große Bedeutung erlangt, da sie als milde und nebenwirkungsarme Alternative zu synthetisch hergestellten Arzneien gelten. Bereits seit langem gibt es Hinweise darauf, dass Extrakte aus Arzneipflanzen antigentoxische, aber auch gentoxische und kogentoxische Wirkungen besitzen können. Die vorgelegte Studie untersucht die DNA-schädigenden und chemoprotektiven Effekte von drei in der Phytomedizin und Homöopathie häufig verwendeten Pflanzenextrakten: *Daphne mezereum*, *Euphorbia resinifera* und *Ruta graveolens*. Die Komplexbgemische (ethanolische Auszüge nach HAB 2000) wurden mit Hilfe von zwei standardisierten Gentoxizitätsassays an metabolisch kompetenten, humanen Hepatomzellen (HepG2) untersucht. Der in-vitro-Mikronukleustest wurde zur Untersuchung auf direkte gentoxische Wirkungen eingesetzt. Zur Ermittlung anti- bzw. kogentoxischer Effekte wurden die Pflanzenextrakte gegenüber den Wirkungen des Standardmutagens Benzo[a]pyren in der Einzelzellelektrophorese (Kometassay) untersucht.

Bei *Daphne mezereum* fanden sich zytotoxische Wirkungen der Urtinktur D0 bis zur Verdünnung D2. Des Weiteren traten dosisabhängige, antigentoxische Effekte bis zur Verdünnung D6 auf. Direkt gentoxische oder kogentoxische Wirkungen fanden sich nicht. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass der Einsatz konzentrierter *Daphne mezereum*-Extrakte nicht empfehlenswert ist. Da in höheren Verdünnungen jedoch antigentoxische Effekte zu beobachten waren, sollte der chemopräventive Wert von *Daphne mezereum* in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

Euphorbia resinifera zeigte ebenfalls teils starke zytotoxische Wirkungen bis zur Verdünnung D4. In den Verdünnungen D3 und D4 zeigten sich außerdem dosisabhängige kogentoxische Effekte. Weiterführende Untersuchungen von zwei Arzneimitteln, in denen *Euphorbia resinifera* als Hauptkomponente Verwendung findet (*Euphorbium compositum* Nasentropfen SN®, *Euphorbium compositum* SN®), sowie 3 *Euphorbia*-Diterpenestern (13-O-Isobutyryl-12-desoxyphorbol-20-acetat, 13-O-(phenylacetyl)-12-desoxyphorbol-20-acetat und 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat) zeigten, dass weder die Arzneimittel noch die Diterpenester relevante, kogentoxische Wirkungen bedingen. Lediglich 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat verursachte eine signifikante Verstärkung Benzo[a]pyren-induzierter DNA-Schäden, was jedoch die quantitative Wirkung des *Euphorbia resinifera*-Extraktes nicht erklären kann. Das kogentoxische Potenzial von *Euphorbia resinifera* muss daher auf andere, bisher unbekannte Faktoren des Komplexbgemisches zurückgeführt werden. Weitere Untersuchungen zu den auslösenden Komponenten, den Wirkmechanismen und Dosis-Wirkungs-Beziehungen scheinen angezeigt, bevor mögliche Effekte für den Menschen bewertet werden können.

Ruta graveolens zeigte im Kleinkernstest zytotoxische Wirkungen der Urtinktur sowie gentoxische Effekte bei Urtinktur und D1. In höheren Verdünnungen waren diese Effekte nicht mehr nachweisbar. Mechanismen und Ursachen für die Mikrokerninduktion sollten abgeklärt werden, Sicherheitsabstände bei der Applikation beim Menschen sollten beachtet werden.

Die Studie belegt eindrucksvoll die Notwendigkeit der Untersuchung von Wirkungen und potenziellen unerwünschten Effekten, d. h. der Toxizität phytotherapeutischer Arzneimittel und homöopathischer Niedrigpotenz-Präparationen.