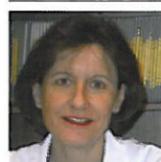


Wirksamkeit und Verträglichkeit

Bryophyllum pinnatum in der Geburtshilfe und Gynäkologie

Bryophyllum pinnatum lässt sich bei hyperaktiven Zuständen wie der vorzeitigen Wehentätigkeit, Unruhezuständen am Tag oder in der Nacht, der hyperaktiven Blase, sowie beim prämenstruellen Syndrom und bei klimakterischen Beschwerden einsetzen. Aus allen bisherigen klinischen Anwendungen besticht *B. pinnatum* durch seine extrem gute Verträglichkeit.

Bryophyllum pinnatum peut être utilisé dans des états hyperactifs tels que les contractions utérines prématurées, l'agitation pendant la journée ou la nuit, la vessie hyperactive, et le syndrome prémenstruel et les symptômes de la ménopause. De toutes les applications cliniques précédentes de *B. pinnatum* sa très bonne tolérance impressionne



Prof. Dr. pharm.
Ursula von Mandach
Zürich

jedoch nach Genuss von *B. pinnatum* Blüten (50/50 % wässr./ethan. Mazerat) neben einer Wirkung auf das Herz (Tachykardie) auch eine Hemmung der Kaumuskulatur (4).

Eine laufende Charakterisierung des wässrigen Blattextraktes und des Blattpresssaftes von *Bryophyllum pinnatum* durch unsere Studiengruppe hat gezeigt, dass in *B. pinnatum* nur niedrige Mengen von herzwirksamen Bufadienoliden vorkommen (5). Dagegen wiesen äthanolische Extrakte dieser Pflanze und Extrakte anderer *Bryophyllum*-Arten mehr Bufadienolid-Verbindungen auf (bis 215 mg/100 ml in den ethanolschen Extrakten von *B. daigremontianum*) (6).

Flavonoide: Mit eingefrorenen Blättern von *B. pinnatum* wurde ein anti-Leishmania Effekt beobachtet, welcher auf Quercitrin und andere Flavonoide zurückzuführen war (7–9) und wahrscheinlich durch die Aktivierung von Makrophagen stattfand (10). Dieser Wirkung steht die der Immunsuppression gegenüber, die mit einer Fettsäure-Fraktion aus einem ethanolschen Extrakt von *B. pinnatum* in vitro erzielt wurde (T-Lymphozyten Suppression) (11).

In Untersuchungen mit Ileum aus Meerschweinchen wurde eine anti-histaminische Aktivität des Blattpresssaftes von *B. pinnatum* und dessen flavonoider Fraktion festgestellt, welche in Experimenten mit Ratten und Meerschweinchen in vivo bestätigt wurde und durch die Hemmung der H1-Rezeptoren entstand (12).

In einer in-vitro Untersuchung mit einer analytisch getrennten Fraktion aus dem Blattpresssaft, die aufgrund des UV Spektrums der Flavonoidfraktion zugeordnet worden ist, fanden wir eine stärkere relaxierende Wirkung auf das Myometrium als mit der den Bufadienoliden zugeordneten Fraktion (5).

Verwendung in der Ethnomedizin

Das natürliche Hauptvorkommen von *B. pinnatum* liegt in Madagaskar, es ist aber auch im ganzen tropischen Afrika, Asien, in Indien, China, Australien, auf Hawaii und im tropischen Amerika weit verbreitet (2,13).

In der Volksmedizin seiner Herkunftsländer wird *B. pinnatum* bei unterschiedlichen Krankheitsbildern wie Gelbsucht, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Unterkühlung, Blasen- und Nierenproblemen und Schmerzzuständen angewendet (14, 15, 16).

Bryophyllum pinnatum (Lam) (Synonym: *Kalanchoe pinnata* (Lam)) ist eine krautartige Pflanze mit glatten, fleischigen, unbehaarten Blättern und gehört zur Familie der Crassulaceae, der Dickblattgewächse, die zu den Sukkulenten zählen (Abb. 1).

Der Stängel ist viereckig und erreicht eine Höhe von 60 cm bis 1 m. Im deutschsprachigen Raum kennt man die Pflanze u.a. als Brutblatt, Keimzumppe, Triebpflanze, Sprossblatt, Lebenszweig, Kindlipflanze, Goethepflanze. All diese Namen deuten auf die aussergewöhnliche Fähigkeit zur Vermehrung hin. Schon am wachsenden, reifen Blatt befinden sich die Brutpflanzen in den Blatträndern. Fällt ein Blatt auf die Erde, so bildet sich innerhalb kurzer Zeit am Blattrand in den Einkerbungen ein ganzer Kranz neuer Pflänzchen (1).

Goethe sah im *Bryophyllum* das Sichtbarwerden seiner Idee von der Metamorphose der Pflanzen: „Vorwärts und rückwärts ist die Pflanze immer nur Blatt“ ist der Leitgedanke. „Alles in Einem und aus Einem glaubt ich mit Augen zu sehen“ (2).

Inhaltsstoffe und ihre beschriebenen Wirkungen

Je nach Auszug (Presssaft bzw. wässriger oder alkoholischer Extrakt) und Provenienz sowie Pflanzenteil (am Häufigsten werden die Blätter verwendet) variieren Vorkommen und Quantität der Inhaltsstoffe. Die analytische Darstellung von *Bryophyllum*-Extrakten ist aufwändig und relativ schwierig; zu den Hauptwirkstoffgruppen gehören die Bufadienolide und die Flavonoide.

Bufadienolide: Zählen zu den herzwirksamen Glykosiden. Die tatsächliche Bedeutung der Bufadienolide in *B. pinnatum* muss im Moment noch offen bleiben. Ein positiv inotroper Effekt am Kaninchen und Meerschweinchen-Hezen in vitro wurde den Fraktionen mit Bufadienoliden nicht aus der Species *B. pinnatum* sondern aus *B. daigremontianum* zugeordnet (3). Kälber zeigten

Ursprung der Indikationen aus der anthroposophischen Medizin

Im Blatt finden sich leicht rötlich-violette Muster, die durch Anthocyane gebildet werden, einer farbgebenden Substanz, die normalerweise nur in Blütenbildungen vorkommt. Daran und an der Tatsache, dass *B. pinnatum* nur sehr selten und unter speziellen Bedingungen blüht, kann man annehmen, dass die Blütenbildungstendenz in den Blattbereich hineingeschoben ist. Darauf beruht die anthroposophische Betrachtungsweise, dass bei *B. pinnatum* der Blütenbereich (das Astralische = Seelische) und der Blattbereich (das Ätherische = das Lebendige im Körperlichen) miteinander verwoben sind. Deshalb wurde *B. pinnatum* in der Anthroposophischen Medizin von Rudolf Steiner (16) 1921 zur **Behandlung der Hysterie bzw. Überwindung von Unruhezuständen** eingesetzt. Bei der Hysterie im damaligen Sinne wird für ein Ereignis die ganze seelisch-geistige Aktivität verwendet und steht nur mehr ungenügend für die Regulation körperlicher Reaktionen zur Verfügung, weshalb auch eine zu starke Verselbständigung dieser Vorgänge stattfindet, was sich in körperlichen Beschwerden wie Schweißausbruch, Zittern ausdrücken kann. Bei solchen Zuständen soll durch die Gabe von *Bryophyllum* die Verselbständigung der Leibesorganisationen überwunden werden.

Aus der Indikation der Hysterie lassen sich Unruhezustände bzw. hyperaktive Zustände als Indikationen ableiten, die mit *B. pinnatum* behandelt werden können, wie Einschlafstörungen (u.a. im Rahmen des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADH/ADS) oder die Hyperthyreose, und **speziell in der Geburtshilfe und Gynäkologie die vorzeitige Wehentätigkeit, die hyperaktive Blase und die postmenopausalen Beschwerden.**

Häufig verwendete Darreichungsformen von reinen *Bryophyllum pinnatum*-Präparaten:

- ▶ *Bryophyllum* Ampullen 5% (wässriger Blattextrakt 5%) 1 ml zur s.c. und i.v. Applikation
- ▶ *Bryophyllum* Ampullen 5% (wässriger Blattextrakt 5%) 10 ml zur i.v. Applikation (z.Zt. nicht lieferbar)
- ▶ *Bryophyllum* Kautabletten 350 mg 50%* bzw. Pulvis 50%** (Blattpresssaft 50% an Laktose) zur oralen Applikation (* in CH lieferbar; ** in D lieferbar)
- ▶ *Bryophyllum* Dilutio 33% (ethanolischer Blattextrakt 33%): Tropfen zur oralen Applikation

Vorzeitige Wehentätigkeit/Tokolyse

Die vorzeitige Wehentätigkeit kann als hysteriformer Zustand betrachtet werden, bei dem es wiederum darum geht, sich verselbstständigende Reaktionen (uterine Kontraktionen, Wehen) zu regulieren. Die rasch eintretende Wirkung – sichtbar auf dem Kardiotokogramm – besteht weniger in einer direkten Hemmung als viel mehr in einer Reduzierung der Stärke der Wehen.

Im Akutfall zur Tokolyse kann i.v. oder oral behandelt werden, wobei die Anfangsphase bei beiden Applikationsarten eine höhere Dosis beinhaltet als die Fortsetzung (Tab. 1).

B. pinnatum Präparate können gut mit Magnesium (oral oder i.v.) kombiniert werden. *Bryophyllum* i.v. wird auch unter der Geburt bei zu starken, zu häufigen oder zu schmerzhaften Wehen eingesetzt. In diesem Fall wird ein Bolus von 2 Amp. 1 5% i.v. gegeben.

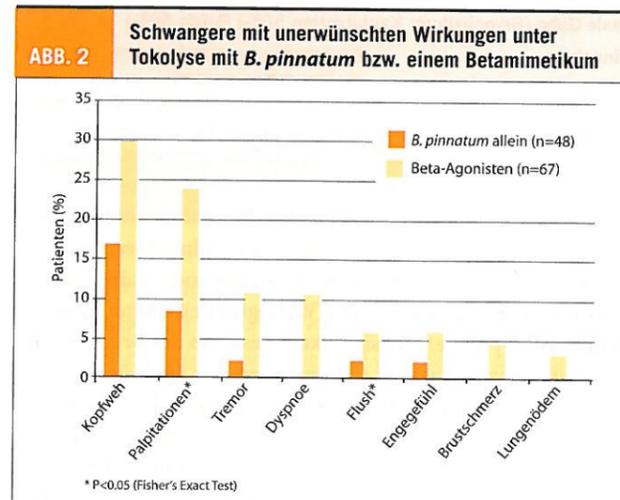
Evidenz Klinik:

Seit der Einführung durch W. Hassauer (17) um 1970 am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, werden *B. pinnatum* Präparate zur



Abb. 1: *Bryophyllum pinnatum*

Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit in den anthroposophischen Geburtskliniken mit grossem Erfolg eingesetzt, sowohl intravenös als oral (18). Vilaghy (19) dokumentierte in einem historischen Vergleich alle Tokolyse in seiner geburtshilflichen Praxis (*Bryophyllum* oral, Fenoterol i.v. und oral) und stellte ein besseres Outcome der mit *Bryophyllum* behandelten Frauen bei weniger Nebenwirkungen fest. Caille (20) verglich die Statistik der Geburtshilfe an der Ita Wegman Klinik (first line Tokolytikum ist *Bryophyllum*) mit der Universitätsklinik Basel und drei kleineren Spitälern und stellte eine geringere Mortalität und Morbidität und weniger Komplikationen sowie mehr Dammrisse und eine längere Geburtsdauer fest. Um die Verträglichkeit und das Outcome von *Bryophyllum* i.v. mit einer konventionellen Standardtokolyse mit Beta-Agonisten vergleichen zu können, untersuchten wir in einer retrospektiven Studie insgesamt 67 Paare von schwangeren Frauen (21).



Quelle: Plangger N et al., 2006

TAB. 1 Dosierungsschema *Bryophyllum pinnatum*

| | |
|--|---|
| 1. Tokolyse Intravenöse Gabe | |
| Indikation: | Vorzeitige Wehen (vor der 36. SSW) mit intensiven und regelmässigen Wehen |
| Dosierung Beginn: | 10 ml Bryophyllum D5/ Conchae D7 i.v. als Bolus |
| Dosierung Fortsetzung: | 250 ml NaCl mit 6 Amp. Bryophyllum 5% à 1 ml; 20 ml/Std. bis 42 ml/Std. steigerbar. Langsame Reduktion bei nachlassender Wehentätigkeit; Infusion meist für mindestens 24 Std. notwendig, auch 48 bis 72 Std. möglich. Im Anschluss Umstellung auf orale Medikation (siehe unten) |
| Nebenwirkungen: | Eventuell Irritation der Venen |
| Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%; Pulvis 50%) | |
| Indikation: | Vorzeitige Wehen |
| Einnahme: | Kautablette: kann zerkaut oder mit etwas Wasser oder Tee eingenommen werden. Pulvis: mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl. |
| Dosierung Beginn: | Aufsättigung: 4 x alle 15 Min. 1 Tbl. |
| Dosierung Fortsetzung: | 1 Tbl. alle 2 Std. kurzzeitig oder bei Besonderheiten Steigerung auf 1 Tbl. stündlich |
| Erhaltungsdosis: | nach dem ersten Tag Reduktion auf 3–4 x täglich 1–2 Tabletten pro Tag. Nachts nicht extra wecken. |
| 2. Hyperaktive Wehen sub partu Intravenöse Gabe (Bryophyllum Amp. 5%, 1 ml) | |
| Dosierung: | 2 Amp. als Bolus |
| 3. Tagessedation, unruhiger Bauch Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%; Pulvis 50%) | |
| Einnahme: | Kautablette: kann zerkaut oder mit etwas Wasser oder Tee eingenommen werden. Pulvis: mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl. |
| Dosierung: | Tagsüber 3–4 x 1 Tbl., nachts 2 Tbl. bzw. ½ Teelöffel vor dem Schlafengehen |
| 4. Schlafstörungen Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%; Pulvis 50%) | |
| Einnahme: | Kautablette: kann zerkaut oder mit etwas Wasser oder Tee eingenommen werden. Pulvis: mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl. |
| Dosierung: | Vor dem Schlafengehen 2 Tbl., nachts 1 Tbl. zur Wiederholung falls notwendig |
| 5. Hyperaktive Blase Orale Gabe (Bryophyllum Kautabletten 50%; Pulvis 50%) | |
| Einnahme: | Kautablette: kann zerkaut oder mit etwas Wasser oder Tee eingenommen werden. Pulvis: mit etwas Wasser, 1 Messerspitze entspricht 1 Tbl. |
| Dosierung: | Tagsüber 3x 1–2 Tbl. |

Die Apgar-Werte, und die neonatale Morbidität (Atemnotsyndrom) waren signifikant besser in der Bryophyllum-Gruppe, in der tendenziell weniger Frühgeborene zu verzeichnen waren (32,8 % vs. 46,3 %, nicht signifikant). Die Verträglichkeit mütterlicherseits (Palpitation, Dyspnoe) war signifikant besser in der Bryophyllum-Gruppe und der Antibiotika-Gebrauch geringer (Abb. 2).

Aus allen bisherigen klinischen Anwendungen besticht *B. pinnatum* durch seine extrem gute Verträglichkeit. Bisher wurden in der Schweiz im Rahmen eines prospektiven, randomisierten, klinischen Studiendesigns nach Vorschrift des Schweizerischen Heil-

Bryophyllum pinnatum wurde bisher bei Krankheitsbildern, bei denen eine sedierende Wirkung erwünscht ist, wie z.B. bei der Behandlung von Einschlafstörungen im Rahmen des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADH/ADS) (24) oder bei der Hyperthyreose (25,26) eingesetzt. In einer jüngsten Anwendungsbeobachtung unserer Studiengruppe verbesserte *B. pinnatum* bei 42 Schwangeren die Schlafqualität und verminderte die Anzahl von Aufwachphasen (preliminäre Daten; detaillierte Auswertungen sind noch ausstehend (27). Die Applikation von *B. pinnatum* erfolgt oral, die Dosierung liegt tiefer als bei der Tokolyse (Tab. 1).

mittelgesetzes 2 Studien durchgeführt: 1. eine doppelblinde Studie zum Zusatz von oral verabreichtem *B. pinnatum* vs. Placebo prophylaktisch bei Patientinnen mit einer Standardtokolyse und 2. eine multizentrische Studie zum Vergleich von *B. pinnatum* vs. das Off label Tokolytikum (Nifedipin) bei der Akutpatientin mit portiwirksamen Wehen. Beide Studien wurden wegen Rekrutierungsproblemen frühzeitig abgebrochen; eine Auswertung der eingeschlossenen Patientinnen zur Sicherheit und Verträglichkeit von *B. pinnatum* ist aber im Gang

Evidenz Präklinik:

In mehreren Versuchsanordnungen von humanen Myometriumpuben in einer Organkammer konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass *B. pinnatum* (als wässriger Blattextrakt bzw. Blattpresssaft) spontane als auch Oxytocin induzierte Kontraktionen hemmt (5, 22). Dabei wird wiederum wie in vivo die Stärke (Amplitude) der Kontraktionen gehemmt. Oxytocin fördert den Einstrom von Kalziumionen in die Zelle und wirkt daher kontraktionsfördernd. Kalzium figuriert als Cofaktor über den Kalzium-Calmodulinkomplex, an den sich das Enzym Myosin-leicht-Ketten-Kinase (MLCK) bindet. Dieses Enzym katalysiert die Interaktion von Myosin und Aktin und führt so zur Kontraktion der Muskelzelle. Zentral bei der Relaxation des Myometriums auch in Bezug auf einen therapeutischen Ansatz ist daher ein Absenken der intrazellulären Kalziumkonzentration. Eine kürzlich von uns durchgeführte Studie zeigte, (23), dass *B. pinnatum* den Oxytocin induzierten Anstieg von Kalzium in humanen Myometriumpubenzellen dosisabhängig hemmt. Dies deutet darauf hin, dass *B. pinnatum* ganz spezifisch an den regulatorischen Prozessen der myometrialen Kontraktilität angreift; weitere Untersuchungen werden diesen Ansatz noch präzisieren.

Sedation/Schlafstörungen

Evidenz Klinik:

Evidenz Präklinik:

Die sedierende Wirkung wurde nach oraler Applikation von Bufadienolidfraktionen aus *B. daigremontianum* an Mäusen untersucht (3). Später wurde bei Mäusen beobachtet, dass ein methanolischer Auszug von *B. pinnatum* zu einer dosisabhängigen Verlängerung des durch Pentobarbiton induzierten Schlafes führt, was auf einen ZNS-Effekt hinweist (28). Diese Beobachtungen wurden durch eine ausführliche Untersuchung der neurosedativen und muskelrelaxierenden Eigenschaften eines Salzlösungsextrakts von *Bryophyllum pinnatum* bei Mäusen bestätigt (29).

Hyperaktive Blase

Evidenz Klinik:

Die hyperaktive Blase ist ein häufiges, aber immer noch tabuisiertes Krankheitsbild, das mit dem Alter zunimmt und charakterisiert ist durch Harndrangbeschwerden, welche zu einer erhöhten Miktionsfrequenz und nächtlichem Wasserlösen führen (30). Ursachen von Drangbeschwerden können in der Blase selber, aber auch in einer zentralen oder peripheren neuronalen Erkrankung liegen. Bei der idiopathischen hyperaktiven Blase, der häufigsten Form der Dranginkontinenz, werden Veränderungen an den Afferenzen des Urothels (sensorischer Anteil) und Veränderungen in der Erregbarkeit des Detrusormuskels (motorischer Anteil, resp. efferente Seite der Blaseninnervierung) postuliert. Therapeutisch werden anticholinerge Substanzen, die durch Blockade der vesikalen M2- und M3-Rezeptoren die Detrusorkontraktionen mindern, eingesetzt. Allerdings sind diese mit unerwünschten Wirkungen verbunden; u.a. sollen sie auch die kognitive Funktion und die psychomotorischen Fähigkeiten verschlechtern (31). In neueren Untersuchungen hat sich in der Erforschung der Pathogenese der hyperaktiven Blase der Fokus zunehmend weg vom Endorgan, der Blase, hin zu den zentralnervösen Mechanismen in der weissen Substanz des Gehirns verlagert. Dabei wurden mittels MRI Veränderungen in der Corona radiata superioris detektiert (32,33).

Die diagnostisch erweiterten Möglichkeiten ergeben auch neue therapeutische Alternativen. Die sedierende Wirkung sowie die an der Uterusmuskulatur gezeigte relaxierende Wirkung von *B. pinnatum* prädestinieren *B. pinnatum* als phytotherapeutischer Ansatz bei der Behandlung der hyperaktiven Blase. Die erste klinische Studie nach dem Schweizerischen Heilmittelgesetz mit dieser Fragestellung wurde vor einem Jahr begonnen (Titel: Behandlung der hyperaktiven Blase mit *B. pinnatum* gegenüber Placebo, eine multizentrische, prospektive, doppel-blind randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Pilotstudie, Phase II Arzneimittelstudie; NCT01127126). Die Patientinnenrekrutierung ist abgeschlossen, die letzte Patientensite soll Mitte Oktober 2011 und die Auswertung der Daten bis Ende 2011 abgeschlossen sein. Die Verträglichkeit der Studienmedikation und die Patientinnencompliance sind bis anhin sehr hoch, genauere Aussagen können wegen des doppelblind randomisierten Studiendesigns aber noch keine gemacht werden.

Evidenz Präklinik:

In einer in vitro Versuchsanordnung mit Schweineblasen (Detrusormuskelstreifen) vermochte *B. pinnatum* Blattpresssaft in verschiedenen Konzentrationen (0.1–10%) den durch Carbachol kontrahierten Muskel um 20% zu relaxieren (p <0.05). Zudem hemmte *B. pinnatum* Presssaft die Auslösung der Muskelkontrak-

tion mittels Elektrostimulation um knapp 70% (34). Es wird noch zu beweisen sein, über welche Mechanismen bzw. Rezeptoren in der Blase *B. pinnatum* seine Wirkung entfaltet.

Prämenstruelles Syndrom, klimakterische Beschwerden

Über die Behandlung in der Frauenheilkunde mit *Bryophyllum pinnatum* bei Verstimmungszuständen, wie sie beim prämenstruellen Syndrom oder bei klimakterischen Beschwerden auftreten, wird ebenfalls berichtet. Allerdings wurde dabei neben *B. pinnatum* überwiegend ein Produkt verwendet, das die Species *B. daigremontianum* enthält (comp. Globuli velati) (35, 36).

Prof Dr. pharm. Ursula von Mandach

Leiterin Perinatale Pharmakologie, Forschung Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich; Präsidentin SAPP (www.sappinfo.ch), Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
ursula.vonmandach@usz.ch

Dr. Ana Paula Simoes-Wüst

Leiterin Forschung, Paracelsus-Spital, Bergstrasse 16, 8805 Richterswil

Dr. med. Angela Kuck

Chefärztin Gynäkologie/Geburtshilfe Paracelsus-Spital Richterswil Bergstr. 16, 8805 Richterswil.

Dr. med. Cornelia Betschart

Oberärztin Klinik für Gynäkologie/Geburtshilfe Universitätsspital Zürich Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich.

Für die Unterstützung der Arbeiten danken die Autorinnen der Weleda AG Arlesheim.

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- Bryophyllum pinnatum
- ◆ lässt sich bei hyperaktiven Zuständen einsetzen
- ◆ enthält Bufadienolide und Flavonoide
- ◆ hemmt vorzeitige Wehentätigkeit und verbessert die Schlafqualität
- ◆ zeichnet sich durch extrem gute Verträglichkeit aus