

Corean Ginseng

A. Lardos, M. H. Kreuter

R & D Department Phytopharm. and Phytochem Products, Flachsmann AG, Zurich

The use of ginseng has its root in the traditional medicine of Eastern Asia where it is used as a tonic and a prophylactic for the improvement of mental and physical performance. Today it is recognised that ginseng increases the normal adaptation of the organism to stress factors. Most extensive data on ginseng is available for *Panax ginseng* C. A. Meyer also called "Corean ginseng". In the East-Asian folkmedicine the greatest pharmacological value has been placed on the thick main root, while the fine hair roots are considered of little value.

Ginsenosides are the best known substance-group and are discussed both as active substances and as indicator substances. As the distribution of the single ginsenosides is different in each part of the root, a characteristic ratio of the main ginsenosides Rg1 and Rb1 can be determined. In animal studies these two types of ginsenosides showed antagonistically working pharmacological effects. However, the overall effect cannot be attributed to the ginsenosides alone. Other substances as various polyacetates, glycans and other components like, for example, GABA (-aminobutyric acid) are involved.

Einleitung

Die Verwendung der Ginsengwurzel als Arzneipflanze stammt ursprünglich aus der traditionellen ostasiatischen Medizin. Seit Jahrtausenden wird die Wurzel dort als Tonikum und Prophylaktikum zur Verbesserung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit eingesetzt. Wissenschaftliche Studien belegen die adaptogene und leistungssteigernde Wirkung von Zubereitungen aus Ginseng. In der Europäischen Pharmakopöe ist die ganze Wurzel der Stammpflanze *Panax ginseng* C. A. Meyer monographiert. Für die beiden Hauptginsenoside Rb1 und Rg1 wird dabei ein Mindestgehalt von 0.4 % gefordert.

Stammpflanze und Handelsprodukte

Panax ginseng C. A. Meyer gehört zur Familie der *Araliaceae*. Das aromatische Kraut besteht aus einem ausdauernden unterirdischen Stamm (Rhizom), welcher mit der fleischigen Wurzel verbunden ist. Der oberirdische Sprossteil besteht aus einem etwa 60-70 cm hohen Stengel mit 3-4 Verzweigungen, die jeweils 4-5 Blätter besitzen, welche wie Kastanienblätter angeordnet sind. Die grünlich-gelben Blüten bilden eine Dolde; der Fruchtknoten ist unterständig und entwickelt sich zu einer roten, etwa erbsengroßen Beere, die zwei bis drei Samen enthält. Die verzweigten Wurzeln sind

bei der Ernte 8 bis max. 20 cm lang und etwa 2 cm dick [1]. Wildwachsend kommt *Panax ginseng* C. A. Meyer in den schattigen Gebirgswäldern Ostasiens von Nepal bis zur Mandschurei vor. Zu den klassischen Anbaugebieten gehören Nordchina, die Mandschurei, Korea und Japan [2]. Die Pflanzen gedeihen, entsprechend ihrem natürlichen Habitat, nur im Halbschatten und müssen in Kultur künstlich beschattet werden.

Abhängig von der Art der Drogenverarbeitung nach der Ernte unterscheidet man weißen und roten Ginseng:

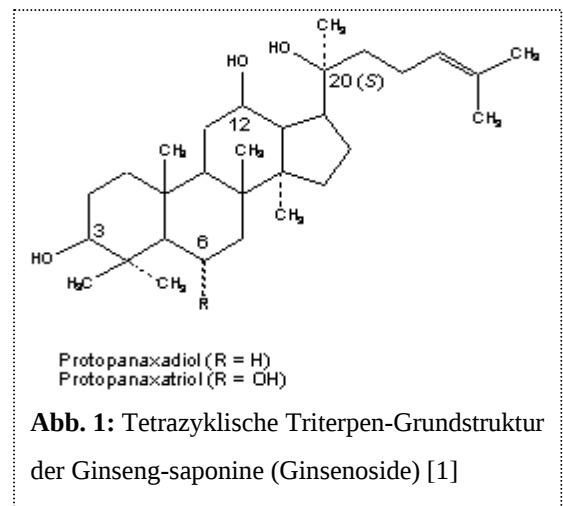
- Weißer Ginseng: Die frisch geernteten Wurzeln werden gewaschen und direkt an der Sonne getrocknet. In der Europäischen Pharmacopöe ist der weisse Ginseng monographiert.
- Roter Ginseng: Die geernteten Wurzeln werden noch frisch mit Wasserdampf von 120-130 °C zwei bis drei Stunden lang behandelt und danach getrocknet. Sie erhalten dadurch ein glasiges und rötliches Aussehen.

Neben den Wurzeln von *P. ginseng* (Koreanischer Ginseng), der in Europa, China und Japan offizinellen Droge, werden auch Wurzeln anderer Panax-Arten medizinisch verwendet. Die Hauptbedeutung kommt dabei *P. quinquefolium* L. (Amerikanischer Ginseng; USA, Kanada und von dort auch Export nach Ostasien), *P. notoginseng* (Burk.) F.H. Chen (Sanchi Ginseng; China) und *P. japonicus* C.A. Meyer (Chikusetsu-ninjin; Japan) zu [1].

Die Ginsengwurzel lässt sich in unterschiedliche Wurzelteile gliedern. Die grösste Wurzelmasse bildet der als Hauptwurzel bezeichnete, kräftige Stammteil. Die Hauptwurzel selbst, als auch von dieser ausgehende Nebenwurzeln, gabeln sich mehrfach auf und laufen als sogenannte Slender tails zu dünnen Haarwurzeln aus. In der chinesischen und koreanischen Volksmedizin wird die Hauptwurzel als pharmakologisch relevanter Teil betrachtet. Die dünnen Enden der Haupt- und Nebenwurzeln werden unmittelbar nach der Ernte abgetrennt und bilden ein eigenes Handelsprodukt. Bei den alten koreanischen Handelssorten wird die Hauptwurzel abhängig von der Anzahl ihrer Nebenwurzeln in verschiedene Klassen unterteilt und so unterschiedlichen Qualitätsgraden zugeordnet [3]. Der Standard einer jeweiligen Wurzelklasse ermittelt sich aus der Nebenwurzelanzahl bei einem vorgegebenen, für alle Klassen gleichbleibenden Gewicht. Dabei gilt, je kleiner die Nebenwurzelanzahl, desto besser die Qualität [4]. Zweifellos stellt sich hier die Frage nach der Plausibilität einer solchen Vorgehensweise zur Qualitätsbeurteilung von Ginsengwurzeln. Beruht die Anwendung dieses Qualitätskriteriums auf einer rationalen Grundlage oder soll durch das Entfernen der Nebenwurzeln lediglich eine menschenähnliche Gestalt der Wurzel erreicht werden?

Inhaltsstoffe

Im Mittelpunkt der Forschung nach dem Hauptwirkprinzip von Ginseng stehen die zur Stoffgruppe der Saponine gehörenden Ginsenoside. Sie werden als Wirk- und Leitsubstanz der als Droge geltenden Wurzel diskutiert. Bei den Ginsenosiden handelt es sich um unterschiedlich substituierte Triterpene mit überwiegend tetracyclischer Dammaranstruktur, welche in 20(S)-Protopanaxadiole und 20(S)-Protopanaxatriole unterteilt werden (Abb.1).

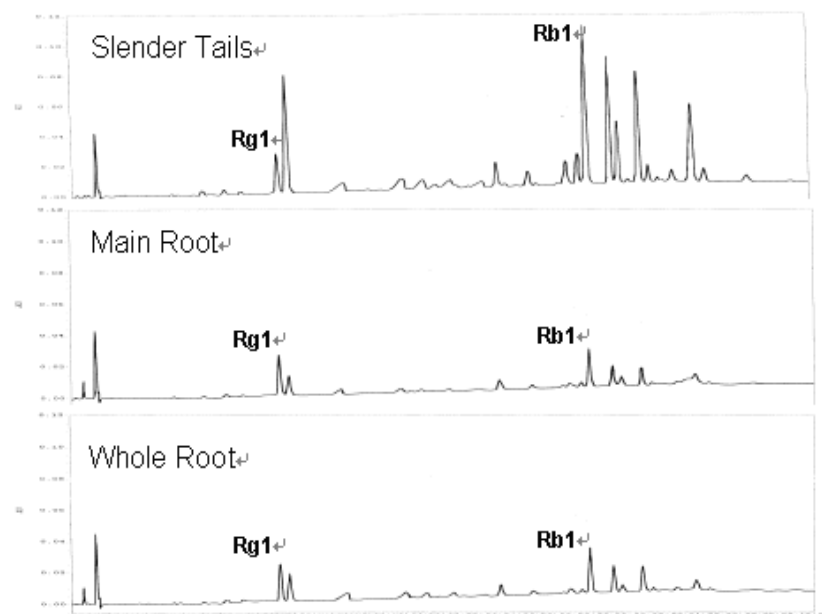


Üblicherweise werden Ginsengwurzeln zwischen dem vierten und siebten Jahr nach der Aussaat geerntet. Analytischen Studien zufolge erreicht der Gesamtginsenosidgehalt der Wurzel während dieser Zeit den Höhepunkt. [5].

HPLC-Untersuchungen haben gezeigt, dass der in Gewichtsprozenten ermittelte Ginsenosidgehalt bezogen auf die einzelnen Wurzelteile in den Haarwurzeln (Slender Tails) am höchsten und in der Hauptwurzel am niedrigsten ist [3]. Da die Ginsenoside besonders in Cortex und Rindenparenchym angereichert sind, erscheint dieser Befund umso einleuchtender, als das Verhältnis der einzelnen Wurzelgewebe gegenüber den anderen Wurzelteilen hier deutlich auf der Seite der Abschlussgewebe liegt. Interessanterweise wird in der traditionellen ostasiatischen Medizin nur die Hauptwurzel als pharmakologische relevanter Teil betrachtet, obwohl dies aufgrund der Ginsenosidkonzentration eher widersprüchlich scheint. Werden die Einzelginsenoside allerdings einer selektiven Gehaltsbestimmung unterzogen, zeigt sich, dass diese in den verschiedenen Wurzelteilen ebenso wie in den einzelnen Wurzelgeweben unterschiedlich verteilt sind. Für die Hauptginsenoside ergibt sich folgendes Bild: In den Slender Tails überwiegt das Rb1-Ginsenosid, während in der Hauptwurzel das Verhältnis zwischen dem Rg1-Ginsenosid und dem Rb1-Ginsenosid ausgeglichener ist (Abb. 2).

Abbildung 2:

HPLC-Chromatogramme der einzelnen Wurzelteile von *Panax ginseng* C. A. Meyer



Neben den Ginsenosiden lassen sich in Ginsengwurzeln noch weitere Inhaltsstoffe wie z.B. Polysaccharide, Polyacetylene, Phenolische Substanzen, Aminosäuren und Ätherisches Öl nachweisen.

Pharmakologie

Der Grossteil der Studien, die die leistungssteigernde und adaptogene Wirkung von Ginseng sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien demonstrierten, wurden mit Gesamtextrakten aus der Ginsengwurzel durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien, die die pharmakologischen Eigenschaften isolierter Ginsenoside untersuchten, zeigten für die Hauptginsenoside eine zueinander völlig unterschiedliche Wirkung [6, 7]; Das Ginsenosid Rb₁ hat eine ZNS-sedierende, beruhigende und blutdrucksenkende Aktivität und aktiviert zerebrale Funktionen des kognitiven Bereichs - Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit und Gedächtnis, das Ginsenosid Rg₁ hingegen erbringt durch ZNS-stimulierende und blutdrucksteigernde Effekte eine dazu antagonistische Wirkungsweise.

In neueren Untersuchungen sind vermehrt auch andere Inhaltsstoffe von Ginseng (Polyacetylene, Polysaccharide) auf ihre Wirkungen untersucht worden. Polyacetylene zeigten *in vitro* cytotoxische, entzündungshemmende und Blutplättchen-aggregationshemmende Wirkungen, während für Polysaccharide vorwiegend immunmodulierende cytoprotektive und cytotoxische Wirkungen nachgewiesen werden konnten [1].

Unter den kürzlich beschriebenen Ginsengwirkungen sind u.a. die Hemmung von Thrombocytenaggregation und Lipidperoxidation, antioxidative Wirkung, Radikalfängereigenschaften, Neuroprotektion und Vasorelaxation besonders erwähnenswert. Diese Aktivitäten werden unter der Bezeichnung "antiaging activity" zusammengefaßt [1].

Ein weiterer Inhaltsstoff der in Ginsengwurzeln in nennenswerten Konzentrationen vorkommt, ist der inhibitorische Neurotransmitter -Aminobuttersäure (GABA). Es ist bekannt, dass GABA als Modulator nociceptiver Informationsübertragung im gesamten ZNS fungiert. Eine exogene Zufuhr führt höchstwahrscheinlich zu keiner Anreicherung dieser Substanz im Gehirn (Blut/Hirnschranke), aber periphere Effekte im Sinne einer Depolarisation primärer afferenter Nervenfasern sind zu erwarten [8]. Dadurch dürften Hyperexzitationen spinaler Neuronen, ausgelöst durch akute oder chronische Entzündungsreize (Muskelverspannungen, Muskelüberbeanspruchungen im Leistungssport) günstig beeinflusst werden. Hinweise auf diese Wirkung von Ginseng existieren. Untersuchungen im Hinblick auf kausale Zusammenhänge zwischen den therapeutischen Effekten und dem Gehalt an GABA sind nach unserem Wissensstand jedoch bisher nicht erfolgt.

Qualitätsnachweis von Ginseng-Wurzeldrogen

Die *in vivo* nachgewiesene unterschiedliche Wirkungsweise der Ginsenoside Rg1 und Rb1 und das markant unterschiedliche Verteilungsmuster dieser Saponine in Haupt- und Nebenwurzeln geben Anlass zur Diskussion. Inwiefern ist es unbedenklich jahrtausendealte erfahrungsmedizinische Grundlagen bezüglich der Auswahlkriterien des Pflanzenteils zu ignorieren? Sind Wirksamkeit und Sicherheit entsprechender Zubereitungen dann noch gegeben?

Wie weiter oben erwähnt, haben die beiden Hauptginsenoside Rb1 und Rg1 eine entgegengesetzte pharmakologische Aktivität – sedierend bzw. stimulierend. Bei einem Missverhältnis dieser beiden Hauptginsenoside, d. h. beim Überwiegen des einen oder anderen Ginsenosides, wären entsprechende Implikationen vorstellbar. Tatsächlich wurden in einer Beobachtungsstudie bezüglich der Nebenwirkungen von Ginseng mehrere Fälle von Hypotonie und sedativen Effekten beschrieben, die, nach Ansicht des Autors, möglicherweise auf Präparate mit einem überwiegenden Anteil von Ginsenosiden mit ZNS-sedierenden Eigenschaften, wie sie v. a. in Slender Tails gefunden werden, zurückzuführen sind [9].

Nach unserem Kenntnisstand fehlen bis dato klinische Studien, die eine Prävalenz von Slender Tails als geeignete oder geeignetere Droge gegenüber der arzneibuch-konformen ganzen Wurzel wissenschaftlich rechtfertigen würden.

Um die unterschiedliche Verteilung der beiden Hauptginsenoside Rg1 und Rb1 in den einzelnen Wurzelteilen besser illustrieren zu können, werden die errechneten Konzentrationen zueinander ins Verhältnis gesetzt (Tab. 3). Ein besonders deutlicher Unterscheid im Rg1/Rb1-Verhältnis zeigt sich dabei zwischen der Hauptwurzel und den Slender tails. Da das Verhältnis der Einzelginsenoside in jedem Teil der Wurzel innerhalb eines charakteristischen Wertebereiches liegt, kann hierdurch auf die verwendeten Wurzelteile und auch auf die extrahierte Drogenmenge eines Ginsengextraktes geschlossen werden. Diese Möglichkeit der qualitativen und quantitativen Aufschlüsselung von Drogen oder Fertigextrakten bietet einen Weg zur Kontrolle, ob dem Produkt anstelle der Ginseng-Hauptwurzeln auch Slender tails beigemischt bzw. Ginsengkraut oder Drogen mangelhafter Qualität mitverarbeitet wurden [10].

<i>Part of the Root</i>	<i>Rg1 (%)</i>	<i>Rb1 (%)</i>	<i>Ratio Rg1/Rb1</i>
Slender Tails	0.73	4.24	0.17
Main Root	0.71	0.91	0.78
Whole Root	0.67	1.08	0.62

Tab. 1: Verhältnis und prozentualer Gehalt der Einzelginsenoside Rg1 und Rb1 in den verschiedenen Wurzelteilen von *Panax ginseng* C. A. Meyer (Gemittelte Werte aus einer Dreifach-Aufarbeitung der Proben).

Kontraindikationen, Interaktionen und Nebenwirkungen

Die jahrtausendealte Verwendung und die damit verbundenen Erfahrungswerte sowie die Seltenheit von Fallberichten mit belegten signifikanten Nebenwirkungen lassen den Schluss zu, dass der Gebrauch von Ginseng mit keinen schwerwiegenden nachteiligen Effekten verbunden ist, sofern sich Dosierung und Qualität der Zubereitung nach den im Arzneibuch gegebenen Vorschriften richtet.

Mögliche Kontraindikationen mit Ginseng sind dennoch angezeigt bei akuten Infektionen, Asthma und Hypertonie [11, 12, 13]. Infolge fehlender Absicherung durch entsprechende Studien sollte gemäss British Herbal Compendium auch während einer Schwangerschaft vom Gebrauch der Ginsengwurzel abgeraten werden [12].

Wie auch in alten Literaturquellen der traditionellen chinesischen Medizin nachgelesen werden kann, wird empfohlen, während der Therapie mit Ginseng keine anderen Stimulantien, wie z.B. koffeinhaltige Getränke einzunehmen [12]. Entsprechend konnte in einer Studie an Patienten der Neuropsychiatrie beobachtet werden, dass die gleichzeitige Konsumation hoher Mengen von koffeinhaltigen Getränken während einer Langzeit-Therapie mit Ginseng (13 Wochen) zu Hypertonie führen kann [9], die sich nach Absetzen des Präparates als reversibel erwies. Überhaupt scheint aufgrund der Datenlage Hypertonie nur als Folge einer Interaktion bei Kombination von Ginseng mit Stoffen und Präparaten, die blutdrucksteigernd wirken können oder bei Missbrauch in Form einer Überdosierung eine Rolle zu spielen. Die Ginsengwurzel wird ja traditionellerweise, aufgrund der stabilisierenden Wirkung, gerade auch bei Hypertonie als blutdruckausgleichendes Mittel eingesetzt [14]. In zwei neueren Studien konnte die positive Wirkung von Ginseng auf Blutdruck und Gefässfunktion bei Patienten mit Hypertonie demonstriert werden [15, 16].

Bei einer Überdosierung – die empfohlene maximale Tagesdosis in Deutschland, Grossbritannien und Frankreich beträgt 2g der pulverisierten Wurzel [11] - und/oder Anwendungen über lange Zeit können zudem Schlafstörungen, Nervosität, Durchfälle und Blutungen in der Menopause auftreten [17].

In „The WHO Monographs on selected medicinal plants“ werden zwei Fälle von Interaktionen durch Ginseng mit Phenelzine, einem MAO(Monoaminoxidase)-Hemmer, erwähnt, die jedoch von unklarer klinischer Relevanz sind [18].

Schlussbetrachtungen

Unbestreitbar stellt die spezifische Bestimmung der Ginsenoside ein sinnvolles Instrument zur Überprüfung der pharmazeutischen Qualität von Ginsengzubereitungen dar. Bisher gehen aber aus keiner Studie Resultate hervor, anhand derer sich die pharmakologische Aktivität von Ginseng eindeutig und ausschliesslich der Gruppe der Ginsenoside zuordnen liesse. Weitere Inhaltsstoffe von Ginseng, wie beispielsweise Glycane, verschiedene Polyacetate und Aminosäuren, z.B.

-Aminobuttersäure (GABA), bilden die Gesamtheit des wirksamen Bestandteils und sind daher als wirksamkeitsrelevant einzustufen [19].

References

- [1] Sticher O (1998) In: ACS Symposium Series 691, Phytomedicines of Europe; eds. Lawson LD, Bauer R; Americ. Chem. Soc., p. 221-240
- [2] Hänsel R, et al. (1994) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 6, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, p. 12-34
- [3] Sollorz G (1985) DAZ 125: 2052-55
- [4] Schramm G (1959) DAZ 41: 1037
- [5] Soldati F, Tanaka O (1984) Planta Med 50 (4): 351-52
- [6] Wagner H (1993) Pharmazeutische Biologie – Drogen & ihre Inhaltsstoffe, 5. Aufl., Gustav Fischer, Stuttgart, New York, p. 163-65
- [7] Saito H, et al. (1985) Econ. & Medicin. Plant Res. Vol. 1, Chap. 6: Chem. & Pharmacol. of Panax, Academic Press Inc., London, p. 217-284
- [8] Bähr M, et al. (1997) Klinische Neurobiologie, Spektrum, Heidelberg, Berlin, Oxford, p. 318
- [9] Siegel RK (1979) JAMA 241 (15): 1614-1615
- [10] Kreuter MH, Lardos A (1999) In: Phytopharmaka V; eds. Loew D, Blume H, Dingermann T; Steinkopff Verlag, Darmstadt, p. 3-16
- [11] Mills S, Bone K (2000) Principles and Practice of Phytotherapy, Churchill Livingstone, London, New York, Sydney, p. 429
- [12] Bradley PR (1992) British Herbal Compendium, Volume I, BHMA, Dorset, p. 116
- [13] Blumenthal M, et al. (2000) Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs, American Botanical Council, Newton, p. 174
- [14] Reid DP (1986) Chinese Herbal Medicine, 6th edition, CFW Publications, Boston, p. 144
- [15] Sung J, et al. (2000) Am J Chin Med 28 (2): 205-16
- [16] Han KH, et al. (1998) Am J Chin Med 26 (2): 199-209
- [17] Wichtl M (1997) Teedrogen und Phytopharmaka, 3. Aufl., WVG Stuttgart, p. 263
- [18] WHO monographs on selected medicinal plants (1999) Volume 1, WHO, Geneva, p. 176
- [19] Schunack W, et al. (1983) Arzneistoffe – Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 2. Aufl., Vieweg, Braunschweig, Wiesbaden, p. 225

Correspondence:

Dr. rer. nat. M. H. Kreuter & Dipl. biol. A. Lardos, Flachsmann AG, R&D Department, Butzenstrasse 60, 8038 Zurich, Switzerland