

# Salai-Guggal-(Indischer Weihrauch-) Gummiharz aus *Boswellia serrata*

Boswelliasäuren als Nicht-Redoxhemmstoffe der Leukotrienbiosynthese – Neue therapeutische Möglichkeit?  
Hermann P. T. Ammon

**Stichwörter:** Weihrauch, Boswelliasäuren, Leukotriene, chronisch rheumatische Polyarthrit, Colitis ulcerosa  
Präparationen aus Salai Guggal, dem Harz des indischen Weihrauchbaumes, werden in Indien in der traditionellen Medizin zur Behandlung von Entzündungen angewendet. Inhaltsstoffe des Weihrauchs, die an der entzündungshemmenden Wirkung beteiligt sein dürften, sind Boswelliasäuren (pentacyklische Triterpene). Diese hemmen in nichtkompetitiver Weise die Aktivität der 5-Lipoxygenase und führen so

am Modell neutrophiler Granulozyten zur Hemmung der Leukotrienbiosynthese. Die Wirkung erfolgt nach Bindung von Boswelliasäuren an das Enzym. Es gibt eine Reihe chronischer entzündlicher Erkrankungen, für deren Fortgang eine erhöhte Leukotrienbiosynthese mitverantwortlich gemacht wird. Bei klinischen Untersuchungen konnte bisher eine Wirksamkeit bei Patienten mit chronischer rheumatoider Polyarthrit sowie Colitis ulcerosa beobachtet werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

**Key words:** *Boswellia resin, boswellic acids, leukotrienes, rheumatoid arthritis, colitis ulcerosa*  
Preparations from the gum resin of *Boswellia serrata* have been used as a traditional remedy in Ayurvedic medicine in India for the treatment of inflammatory diseases. Compounds from the gum with genuine antiinflammatory effects are pentacyclic triterpenes of the boswellic acid type. Bos-

wellic acids inhibit the leukotriene biosynthesis in neutrophilic granulocytes by a noncompetitive inhibition of 5-lipoxygenase. The effect is triggered by boswellic acids binding to the enzyme. A series of chronic inflammatory diseases are thought to be perpetuated by leukotrienes. In clinical trials promising results were observed in patients with rheumatoid arthritis and colitis ulcerosa.

## SUMMARY

Salai Guggal ist ein traditionelles Arzneimittel aus der ayurvedischen Medizin, das in Indien für eine Reihe von entzündlichen Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und zervikale Spondylosis, verwendet wird. Es handelt sich um das Gummiharz von *Boswellia serrata* Roxb. Die Hauptbestandteile dieses Gummiharzes sind Boswelliasäuren und andere Verbindungen, wie ätherische Öle, Terpinole, Arabinose, Xylose, Galaktose, Uronsäuren,  $\beta$ -Sitosterin und Phlobaphene. Tabletten aus Extrakten von Salai Guggal werden in Indien für die Behandlung der chronischen Polyarthrit unter dem Handelsnamen Sallaki<sup>TM</sup> und H15<sup>TM</sup> hergestellt. Sallaki<sup>TM</sup> ist in Indien ein zugelassenes Arzneimittel. Das identische H15<sup>TM</sup> ist in der Schweiz in einem Kanton registriert. Salai Guggal und Boswelliasäuren besitzen entzündungshemmende Eigenschaften, wie in einer Vielzahl von Tiermodellen nachgewiesen werden konnte (14, 20, 21). Boswelliasäuren sind auch Bestandteile des Gummiharzes von *Boswellia carterii* Birdw., das in deutschen Arz-

neibüchern (Ergänzungsband DAB 6 und DAB 1) als Olibanum geführt wurde. Die bisher bekannten pharmakologischen Wirkungen von Olibanum werden als entzündungshemmend, analgetisch, immunsuppressiv, hepatoprotektiv und antimikrobiell beschrieben (9, 11, 12, 22). Von Boswelliasäuren wurde gezeigt, daß sie ähnliche Eigenschaften besitzen.

## Therapeutischer Einsatz

Entzündungen sind charakterisiert durch Rötung, Wärme, Schwellung, Schmerz und gestörte Organfunktion. Diese Symptome werden durch eine Anzahl von Entzündungsmediatoren hervorgerufen. Die gegenwärtige Behandlung von Entzündungen erfolgt durch Verbindungen, welche die Prostaglandinsynthese hemmen; sie werden als nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika

bezeichnet. Glukokortikoide hemmen die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen. Beide Kategorien dieser entzündungshemmenden Arzneistoffe sind jedoch mit einer ganzen Reihe zum Teil schwerer Nebenwirkungen verbunden. Dies gilt insbesondere für die chronische Anwendung von Glukokortikoiden. Gegenwärtig gibt es auf dem deutschen Markt keine Arzneistoffe, die selektiv die Biosynthese von Leukotrienen hemmen.

Prostaglandine und Leukotriene werden über die sogenannte Arachidonsäurekaskade gebildet. Die ersten Untersuchungen über eine mögliche Hemmwirkung von Salai Guggal auf die Synthese von Leukotrienen wurde 1991 von Ammon und Mitarbeitern publiziert (1). Dabei zeigte sich eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf die Bildung von Leukotrienen und anderen 5-Lipoxygenaseprodukten, und zwar in einem In-vitro-Modell, das sich neutrophiler Granulozyten der Ratte bediente. Diese überraschende Beobachtung löste weitere Studien zu der Frage aus, ob der mit dem Gummiharz beobachtete Effekt möglicherweise auf die darin enthaltenen Boswel-

Lehrstuhl Pharmakologie für Naturwissenschaftler, Pharmazeutisches Institut (Direktor: Prof. Dr. med. Hermann P. T. Ammon) der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

lensäuren zurückzuführen sein könnte. In der Tat gelang es dann, mit Acetyl-Boswelliasäuren aus *Olibanum* eine Hemmwirkung auf die Leukotrienbiosynthese von neutrophilen Granulozyten nachzuweisen, wenn diese vorher mit Kalziumionophor stimuliert wurden (15). Unter den Boswelliasäuren war die Acetyl-11-keto-Boswelliasäure in vitro am stärksten ( $IC_{50} = 1,5 \mu M$ ). Weitere Untersuchungen über mögliche Effekte eines Acetyl-Boswelliasäuregemisches auf die Cyclooxygenase oder 12-Lipoxygenase ergaben, daß dieses weder die Prostaglandinsynthese noch die 12-Lipoxygenaseaktivität zu beeinflussen vermochte. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß diese Naturstoffe im Rahmen der Arachidonsäurekaskade lediglich die Bildung von Leukotrienen hemmen. Da viele bisher bekannte Hemmstoffe der Leukotrienbiosynthese Antioxidantien sind, wurde geprüft, ob auch Boswelliasäuren über einen antioxidativen Effekt verfügen. Dies war jedoch nicht der Fall (15). Es scheint, daß wir es bei den Boswelliasäuren mit spezifischen Nicht-Redoxhemmstoffen der 5-Lipoxygenase zu tun haben. Weitere Studien zu diesem Thema ergaben, daß es sich um eine nichtkompetitive und reversible Wirkung an diesem Enzym handelt (16, 17, 18). In der Zwischenzeit konnte auf der Lipoxygenase eine kalziumregulierende Bindungsstelle für Boswelliasäuren identifiziert werden (19). Ob es für eine solche Bindungsstelle auch einen physiologischen Liganden gibt, ist derzeit nicht bekannt. Natürlich ist mit diesen Ergebnissen nicht gesagt, daß das Naturprodukt nicht auch noch über andere Wirkungsmechanismen verfügt.

Über die Hemmwirkung auf die Leukotrienbiosynthese hinaus wurde in der Zwischenzeit beschrieben, daß Boswelliasäuren, allerdings in wesentlich höheren Konzentrationen, in vitro die Proliferation von Tumorzellen

wie HL60 und CCRF-CEM (7, 8) Glioblastomzellen (6) und Melanomzellen (3) hemmen. Bei HL60-Zellen wurde neben der Hemmung der Zellvermehrung Induktion von Apoptose und Hemmung der Topoisomerase I beobachtet (7).

Leukotriene verfügen über eine Reihe von Wirkungen, von denen die meisten am Entzündungsgeschehen beteiligt sind. Es wurden jedoch auch bronchokonstriktorische Effekte beschrieben. Es gibt eine Vielzahl von chronischen entzündlichen Erkrankungen, bei denen eine gesteigerte

Leukotrienproduktion als mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung gesehen wird. Zu diesen Erkrankungen gehören Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Asthma bronchiale, rheumatoide Arthritis und andere (13). Diese Kenntnisse führten dazu, daß in der Vergangenheit viele Anstrengungen unternommen wurden, Substanzen zu finden, die in der Lage

sind, speziell die Synthese von Leukotrienen zu hemmen. Von den bisher untersuchten Stoffen hat jedoch keiner den Markt erreicht, und zwar in erster Linie wegen erheblicher Toxizität. Was das Harz aus *Boswellia*-arten anlangt, so ist dessen Toxizität äußerst gering, und Nebenwirkungen wurden bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nur in geringem Umfang (gastrointestinale Beschwerden [4], allergische Reaktionen) beschrieben.

### Aktuelle Studienergebnisse

In einigen klinischen Untersuchungen (offen und plazebokontrolliert) wurden Extrakte aus dem Gummiharz von *Boswellia serrata* bei einer limitierten Anzahl von Patienten mit chronischer Polyarthrit angewendet (10). Die Ergebnisse scheinen vielver-

sprechend. So zeigten sich in etwa 60 bis 70 Prozent der Fälle ein Rückgang der Schmerzen, der Schwellung und der Gelenksteifigkeit. Das Gleiche scheint für die Behandlung der Colitis ulcerosa zu gelten, bei der kürzlich in einer offenen Studie in Indien an 34 Patienten, die sechs Wochen lang eine tägliche Behandlung mit einem alkoholischen Extrakt aus dem Harz von *Boswellia serrata* erhalten haben, in 80 Prozent der Fälle eine Remission auftrat. Die Ergebnisse waren ähnlich denen einer Kontrollgruppe mit dem Referenzpräparat Sulfasalazin (4). Es wurde berichtet, daß Extrakte aus *Boswellia serrata*-Harz (H15) bei Patienten mit Hirntumoren das peritumorale Hirnödem drastisch reduzierten (2, 5).

### Resümee

Wir sind uns natürlich im Klaren, daß diese ersten klinischen Ergebnisse nicht ausreichen, um Zulassungsbehörden von der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit jetzt schon zu überzeugen. Die bisherigen Daten ermutigen jedoch, weitere Untersuchungen anzuregen, mit dem Ziel herauszufinden, inwieweit auch andere Krankheiten, bei denen eine vermehrte Bildung von Leukotrienen eine wichtige Rolle spielt, auf eine Behandlung mit Extrakten aus dem Harz von *Boswellia serrata* oder sogar isolierten Boswelliasäuren ansprechen. Dies um so mehr, als nicht davon auszugehen ist, daß von *Boswellia* bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie sie bei klassischen Antiphlogistika/Antirheumatika bekannt sind, auftreten.

Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt Ärztebl 1998; 95: A-30-31  
[Heft 1-2]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

### Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. Hermann P. T. Ammon  
Pharmazeutisches Institut  
Auf der Morgenstelle 8  
72076 Tübingen



Die niedrig-wüchsige afrikanische Art des Weihrauchbaumes *Boswellia serrata*

Foto: Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen