

1 Einleitung und Zielsetzung

“A very long time ago, orphan twins, a brother and sister, lived happily on Maewo [an island just north of Pentecost]. One night the boy, who loved his sister very much, had to protect her from a stranger who had asked to marry her but whom she had refused. In the struggle the frustrated suitor loosed an arrow that struck the girl and killed her. In despair, the boy brought his sister’s body home, dug a grave, and buried her. After a week, before any weeds had grown over her tomb, there appeared a plant of unusual appearance which he had never seen. It had risen alone on the grave. He decided not to pull it up. A year passed and the sorrowful boy still had not been able to quell the suffering he felt at his sister’s death. Often he went to mourn by her grave. One day he saw a rat gnaw at the plant’s roots and die. His immediate impulse was to end his own life by eating large amounts of these roots, but when he tried, instead of dying, he forgot all his unhappiness. So he came back to eat the magic root and taught its use to others.” (Zitiert aus LEBOT et al. 1992)

Diese Erzählung von den Pentecost Inseln, Vanuatu, ist nur eine von vielen aus der Region des Südpazifiks, welche die grosse Bedeutung der Kavawurzel für die dort lebende Bevölkerung widerspiegelt. Kava hat für sie einen ähnlichen Stellenwert wie der Wein für die Südeuropäer (LEBOT und LÉVESQUE 1989/1990). In ihrem üblichen Gebrauch wird die Wurzel, wie irrtümlich aus der Erzählung hervorgeht, nicht verzehrt, sondern als wässriger Aufguss getrunken. Mit dem Kavagetränk hatte bereits Georg Forster, der als erster die Kavapflanze (*Piper methysticum*) taxonomisch klassifizierte, erste Erfahrungen gemacht, als er James Cook auf dessen zweiter Pazifikreise begleitete. Als das Schiff 1773 in der Nähe der Insel Raiatea vor Anker lag, beobachtete er zwei Polynesier, die Kava tranken: „[Kava] is made in the most disgusting manner that can be imagined, from the juice contained in the roots of a species of the pepper-tree. This root is cut small, and the pieces chewed by several people, who spit the macerated mass into a bowl, where some water (milk) of coconuts is poured upon it. They then strain it through a quantity of the fibres of coconuts, squeezing the chips, till all their juices mix with the coconut-milk; and the whole liquor is decanted into another bowl. They swallow this nauseous stuff as fast as possible; and some old toppers value themselves on being able to empty a great number of bowls. ... The pepper-plant is in high esteem with all the natives of these islands as a sign of peace; perhaps, because getting drunk together, naturally implies good fellowship.” (FOSTER 1777, zitiert nach LEBOT et al. 1992) Bereits damals gingen die Meinungen über den Geschmack des Getränks ebenso auseinander wie heute. Genauso wie Kaffee oder Tabak liegt Kava nicht jedermann. Genießer mögen es als

säuerlich und adstringierend beschreiben, während andere Kava mit Schmutzwasser oder Abwaschwasser vergleichen (LEBOT et al. 1992, SINGH 2004).

Der Genuss von Kava Kava stand im Laufe der Jahrhunderte immer wieder auf dem Prüfstand. Im Zuge der Missionierung des Südpazifiks wurde versucht, Kava zu verbieten. Die Missionare hofften durch das Verbot des „gottähnlichen Getränks“ ihren politischen Einfluss zu vergrößern (LEBOT et al. 1992, SINGH 1992).

Aktuell stehen nicht mehr religiöse Gründe im Vordergrund sondern toxikologische. Seit einigen Jahren werden lipophile Extrakte aus Kavawurzeln kommerziell als Arzneimittel verkauft. Auch in Deutschland gab es eine Zulassung für Kavamedikamente, die für die Behandlung von nervösen Angst-, Spannungs- und Unruhezuständen galt (MONOGRAPHIE 1990). Vor einigen Jahren sind diese Präparate jedoch in den Verdacht geraten, lebertoxische Wirkungen zu entfalten. In mehreren Fällen wurden nach Einnahme verschiedener kavahaltiger Phytoarzneimittel adverse Leberreaktionen beobachtet. Diagnostiziert wurden u.a. Leberversagen, Gelbsucht, hepatische Nekrosen und Zirrhosen neben erhöhten Leberenzymwerten (ANONYM 2002, CAMPO et al. 2002, ESCHER et al. 2001, KRAFT et al. 2001, RUSSMANN et al. 2001a, RUSSMANN et al. 2001b, STOLLER 2000, STRAHL et al. 1998, WOOLTORTON 2002). Insgesamt sind über 70 Verdachtsfälle bekannt, bei denen eine aufgetretene Leberschädigung mit der Einnahme von Kavamedikamenten in Verbindung gebracht wird. In einigen Fällen ist auf Grund einer unzureichenden Dokumentation ein direkter Zusammenhang zwischen den Leberschäden und der Einnahme des Kavapräparates nicht eindeutig möglich (BFARM 2005, GOW et al. 2004). Bei acht dieser Patienten war die Leberschädigung so schwerwiegend, dass eine Lebertransplantation notwendig war. Insgesamt starben drei Patienten an den Folgen dieser Erkrankung (ANONYM 2002, BFARM 2005, GOW et al. 2004). Einige Länder wie Deutschland, Schweiz, Frankreich, Kanada, Australien und Großbritannien reagierten auf die gemeldeten Krankheitsfälle mit einem Verbot der Kavapräparate (AGENCE FRANÇAISE 2002, BFARM 2002, CURRIE and CLOUGH 2003, FOOD STANDARDS AGENCY 2002, 2004; HEALTH CANADA 2002, STOLLER 2000, WOOLTORTON 2002). Im März 2002 sprach auch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung betreffend des potentiellen Risikos einer Lebererkrankung nach Einnahme von kavahaltigen Nahrungsergänzungsmitteln aus (CENTER FOR FOOD SAFETY 2002). Ein Verbot erfolgte nicht.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden allein in Deutschland jährlich 350.000 kavahaltige Präparate verschrieben. In Fiji wurden pro Jahr 30 Millionen Dollar durch den Verkauf von Kava erwirtschaftet. Davon entfielen bis zu 17 Millionen Dollar auf den Export der Wurzel (BASCH et al. 2002). Neben Fiji zählte auch bei anderen Inseln des Südpazifiks, z.B. Tonga und Vanuatu, der Export von Kava zu den wichtigsten Einnahmequellen (ANONYM 2004b, ANONYM 2005a, SENEVIRATNE 1999). Die Ka-

vaindustrie stellte eine der wachstumsträchtigen Industrien Fijis, Tongas, Vanuatus und Samoas dar. So nahm im Jahr 1998 der Kavaexport in die Vereinigten Staaten um 66 % zu (WOODWARD 1999). Das Verbot der kavahaltigen Arzneimittel in einigen westlichen Ländern brachte dramatische wirtschaftliche Folgen für diese Region mit sich. Der Export von Kava kam zum Erliegen. Damals lagen in Samoa, Vanuatu und Fiji Kavawurzeln im Wert von über einer Million US Dollar bereit für die Verschiffung (KEITH-REID 2002). Insgesamt sanken die Einnahmen des Kavaexports während des letzten Quartals 2001 und des ersten Quartals 2002 in Fiji um 75 % und in Vanuatu um 76 % (FICKLING 2002, KUMAR 2002). Seitdem versuchen Hersteller und Exporteure, aber auch einige Pharmafirmen die Wiedertzulassung der kavahaltigen Arzneimittel zu erwirken (GRUENWALD und SKRABAL 2004, KAVA REPORT 2003). Einer der wichtigsten Ansatzpunkte ist dabei, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Verfahrensfehler bei der Bewertung der Verdachtsfälle vorzuwerfen, sowie den hergestellten Zusammenhang zwischen den aufgetretenen Lebertoxizitätsfällen nach Einnahme kavahaltiger Arzneimittel anzuzweifeln (SCHMIDT 2002 und 2003a). Das BfArM bezog im Jahr 2005 Stellung, wies die Anschuldigungen zurück und lehnte eine Wiedertzulassung ab (BFARM 2005).

Seit einigen Jahren wird versucht, den Kavaexport mit neuen bzw. bereits etablierten Vermarktungsstrategien wieder anzukurbeln. In den USA wurden sogenannte „Kava-Bars“ eröffnet, um den ursprünglichen Gebrauch der Kavapflanze im Westen zu verbreiten. Für Leute, die den natürlichen Geschmack des Getränks nicht angenehm finden, aber dennoch nicht auf den Genuss von Kava verzichten möchten, bietet das Internet zahlreiche Rezeptideen für die Verfeinerung von Kava Aroma und Geschmack (ANONYM 2003, ANONYM 2006). In den USA sind kavahaltige Nahrungsergänzungsmittel nach wie vor zugelassen. Es wird prognostiziert, dass sich der Markt für Nahrungsergänzungsmittel allgemein in den nächsten Jahren vergrößern wird. Als Grund wird u.a. die Selbstmedikation bei z.B. menopausalen Beschwerden angeführt (ANONYM 2005b). Obwohl der Verkauf von kavahaltigen Präparaten in Deutschland verboten ist, stellt der Internethandel mit diesen Medikamenten bzw. Nahrungsergänzungsmitteln nach wie vor ein großes Problem dar, da Patienten mit Kava bedingten Gesundheitsbeschwerden behandelt werden müssen (ANONYM 2004a).

Die genauen Mechanismen, die den lebertoxischen Nebenwirkungen der Kavapräparate zugrunde liegen, sind bis heute noch nicht aufgeklärt. Ebenso unklar ist es, welche Verbindungen der Kavawurzel die toxischen Wirkungen im Körper hervorrufen. Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene lipophile Kavaextrakte herzustellen, deren Zusammensetzung zu analysieren und im Vergleich zu einem wässrigen Kavaextrakt auf ihr zytotoxisches Potential zu untersuchen. Einer der aktivsten Extrakte wurde ausgewählt, um mit Hilfe verschiedener chromatographischer Trenntechniken

im Rahmen einer „bioassay-orientierten-Fraktionierung“ zytotoxische Stoffe zu isolieren und strukturell zu charakterisieren. Als Testorganismus stand hierfür *Artemia salina* („Brine-Shrimp-Assay“) zur Verfügung. Die Extrakte, einige Fraktionen und Reinverbindungen sollten zusätzlich in einem etablierten *in-vitro* Testsystem, dem Alamar Blue™-Test, auf Zytotoxizität untersucht werden. Abschließend sollten die Ergebnisse der beiden Testsysteme miteinander verglichen werden.

2 Kenntnisstand

2.1 Die Heilpflanze Kava Kava (*Piper methysticum* G. Forst.)

2.1.1 Botanische Klassifizierung

Kava Kava ist der Familie der Pfeffergewächse (Piperaceae) angehörig, welche der Ordnung Piperales zuzuordnen ist. Die Piperaceae werden weiter in die beiden Hauptgattungen *Piper* und *Piperomia* unterteilt. Die Gattung *Piper* umfasst neben Kava (auch „Rauschpfeffer“ genannt) eine Vielzahl von verschiedenen Pflanzenarten, wie z.B. den Pfeffer (*Piper nigrum* L.) und die Betelnuss (*Piper betle* L.), denen der scharfe Geschmack bzw. das scharfe Aroma gemeinsam ist (LEBOT et al. 1992, HEGNAUER 1969).

2.1.1.1 Morphologische Beschreibung

Ein Charakteristikum der Kavapflanze (s. Abbildung 2.1-1) sind ihre herzförmigen beidseitig grünen Blätter, welche ungefähr 8-25 cm lang werden. Die Pflanze wird jedoch nicht wegen ihrer Blätter, sondern wegen ihrer Wurzel angebaut. Die Ernte erfolgt in der Regel drei bis fünf Jahre nach dem Anbau. Zu diesem Zeitpunkt ist der langsam wachsende, strauchartige Busch zwischen zwei und drei Meter hoch. Die Pflanze ist spärlich belaubt und die Blätter verdecken oft den verholzten Spross. Seitlich wachsende, monopodiale Seitensprosse entstehen aus dem Spross, welche nach einer bestimmten Zeit absterben und abfallen. Sie hinterlassen auffällige Narben. Die unterirdisch wachsende Kavawurzel, welche in der Literatur oft fälschlicherweise als Rhizom bezeichnet wird, weist bei ihrer Reife eine Dicke von 5-8 cm auf. Mit zunehmendem Alter bilden sich eine Vielzahl von Seitenwurzeln aus, die bis zu drei Meter lang werden können. Insgesamt entwickelt sich eine mächtige, verknotete Ansammlung von Haupt- und Seitenwurzeln, welche bereits nach einem Jahr durchschnittlich 1 kg wiegen. Weibliche Pflanzen kommen in der Natur eher selten vor. In der Regel blühen auch nur die dichten, ährenartigen Blütenstände der männlichen Pflanzen (HÖLZL et al. 1994, LEBOT et al. 1992, SINGH 1992).

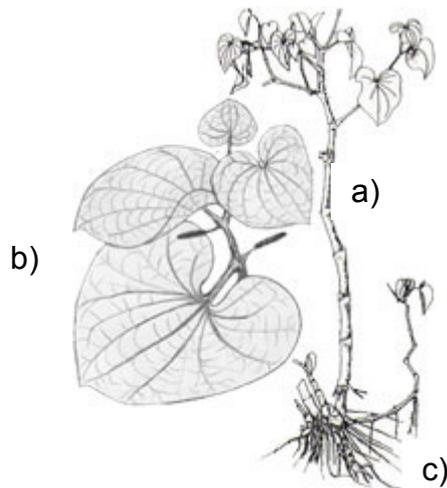


Abbildung 2.1-1: Darstellung von *Piper methysticum* G. Forst. a) Spross mit Nodien, b) herzförmiges Blatt mit Blütenständen und c) Wurzel (ANONYM 2002-2005)

2.1.1.2 Herkunft, Verbreitung und taxonomische Einordnung

Die genaue Herkunft der Kavapflanze ist unbekannt. Da es sich um eine Kulturpflanze handelt, welche vegetativ vermehrt wird (eine sexuelle Vermehrung findet nicht statt), vermutet man, dass sie entweder durch natürliche Hybridisierung oder durch Mutation entstanden ist. In der Literatur werden mehrere Möglichkeiten diskutiert. Bei *P. methysticum* könnte es sich um einen Hybriden handeln, der aus der fertilen, wilden Form *P. wichmannii* C.DC. hervorgegangen ist. Ein gemeinsames Merkmal ist das Vorhandensein der psychoaktiven Kavalactone, welche bis jetzt nur aus diesen beiden Pflanzen isoliert werden konnten.

Die weitflächige Verbreitung von *P. methysticum* in fast ganz Ozeanien lässt ebenfalls den Schluss zu, dass Menschen, möglicherweise Polynesier, an der Verbreitung beteiligt waren und diese Pflanze auf ihren Erkundungsfahrten über den Ozean mitführten (LEBOT et al. 1992, LEBOT und LÉVESQUE 1989/1990, SINGH 1992).

Der in Polynesien verwendete Begriff Kava (Kawa, Awa oder Ava) wird sowohl für die Pflanze als auch für das Getränk verwendet, das die Ozeanier daraus herstellen. Es wird vermutet, dass dieser Begriff aus der Zeit der Entstehung der Protopolynesischen Sprache vor ca. 2800 Jahren stammt. Mit Kava werden unangenehme Geschmacksrichtungen von Essen und Getränken beschrieben. Auf Hawaii bedeutet 'Ava bitter, sauer, scharf und stechend, während auf den Cook Inseln *Kavakava* mit bitter gleichzusetzen ist. Auf Fiji verwendet man das Wort *Yagona* für Kava, welches abgeleitet wird von *kona*, das in einigen ozeanischen Sprachen bitter bedeutet (LEBOT et al. 1992, LEBOT und LÉVESQUE 1989/1990, SINGH 1992).

Die Europäer haben schon seit einigen Jahrhunderten Kenntnis von der Kavapflanze. Erste Aufzeichnungen gehen auf das Jahr 1616 zurück. Johann Georg Forster, der James Cook auf seiner zweiten Seereise begleitete (1772-1775), war jedoch der erste, der diese Pflanze zum ersten Mal ausführlich beschrieb. Den Namen *P. methysticum* trug ursprünglich eine andere Pflanzenart, welche später umbenannt wurde. Der lateinische Begriff *methysticum* stammt aus dem Griechischen. Das Wort *methustikos*, welches von *methu* abzuleiten ist, bedeutet so viel wie ‚berauschendes Getränk‘ (LEBOT und LÉVESQUE 1989/1990, SINGH 1992).

2.1.1.3 Varietäten

Es existiert eine Vielzahl von Kava Varietäten. Die Eingeborenen Ozeaniens verwendeten in der Regel morphologische Merkmale, um sie zu unterscheiden. Z.B. stellen die Farbe der Blätter, des Sprosses oder der Wurzel und die Länge der Internodien Unterscheidungskriterien dar. Es werden auch nicht alle Varietäten für die Herstellung des Kavagetränks benutzt. Einige werden ausschließlich für die Kava Zeremonien verwendet, andere für medizinische Zwecke. So wird auf Vanuatu die Varietät Tudey nicht getrunken, weil bekannt ist, dass sie auf Grund ihres hohen Kavalactongehaltes Nebenwirkungen (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit) hervorrufen kann (FOOD STANDARDS AGENCY 2005, LEBOT und LÉVESQUE 1989/1990, MOXON 2004, SINGH 1992).

Auf Vanuatu wächst die größte Mannigfaltigkeit der Varietäten (82), weshalb vermutet wird, dass die Kavapflanze dort ihren Ursprung hat. Die große Vielfalt ist eindeutig auf die Selektion durch den Menschen zurückzuführen. In anderen pazifischen Ländern ist die Vielfalt deutlich geringer, z.B. gibt es auf Fiji nur zwölf und auf Hawaii neun Varietäten (LEBOT et al. 1992).

2.1.1.4 Anbau, Kultivierung und Vermarktung

P. methysticum ist eine typische tropische Pflanze, die relativ hohe Temperaturen (20-35°C), eine hohe Luftfeuchtigkeit (70-100 %) und viel Wasser (mehr als 2200 mm Niederschläge pro Jahr) zum Wachsen benötigt. Am besten gedeiht sie im Schatten und windgeschützt, weshalb sie oftmals zwischen Kaffee oder Kakao angebaut wird (LEBOT et al. 1992).

Am profitabelsten ist eine Ernte der Wurzel nach drei bis fünf Jahren. Zu diesem Zeitpunkt weist sie ein Frischgewicht von ca. 10 kg auf, davon entfallen ungefähr vierfünftel des Gewichts auf die Hauptwurzel und einfünftel auf die Nebenwurzeln. Je nach Varietät und Anbaubedingungen kann es hier zu großen Gewichtsunterschie-

den kommen. Sie beeinflussen die Ausbeuten mehr als das Alter der Wurzel (LEBOT et al. 1992).

Es werden mehrere Pflanzenteile kommerziell vermarktet. Teilweise geschälte, basale Äste, die sich mehr als 20 cm über der Wurzel befinden, werden als Pflanzungs-material verwendet. Die Kultivierung erfolgt rein vegetativ, indem, je nach Methode, die Stämme in unterschiedliche Längen mit einer unterschiedlichen Anzahl von Nodien geschnitten, eingepflanzt und mit Erde bedeckt werden. Aus den Nodien treiben dann die neuen Pflanzen aus (LEBOT et al. 1992).

Nach der Ernte werden die Wurzeln gewaschen, um sie von der Erde zu befreien. Die Seitenwurzeln werden von der Hauptwurzel abgetrennt, letztere geschält und in kleine Stückchen (Chips) geschnitten. In den Handel gelangen sowohl die Seitenwurzeln, die Rinde der Hauptwurzel als auch die Chips (s. Abbildung 2.1-2). Eine Sortierung ist notwendig, da die verschiedenen Pflanzenteile unterschiedlich wertvoll sind. Vermarktet werden in der Regel meist die an der Sonne getrockneten Wurzelstücke (s. Abbildung 2.1-3), die dann noch ca. 20 % des Erntegewichts aufweisen (LEBOT et al. 1992, SECRETARIAT OF THE PACIFIC COMMUNITY 2001).



Abbildung 2.1-2: Zum Verkauf angebotenes Kava Pulver (links), Kavawurzeln (Mitte) und Chips (rechts)



Abbildung 2.1-3: Zur Trocknung aufgelegte Chips (links) und Kavawurzeln (rechts) (MUELLER 2002)

2.1.2 Kulturelle Bedeutung

Neben der wirtschaftlichen Stellung ist Kava auch in religiöser, politischer und medizinischer Hinsicht bedeutsam. Kava zählt allgemein zu den psychoaktiven Pflanzen und kann auf Grund ihrer Bedeutung als soziale Droge bezeichnet werden. Der Austausch von Kavawurzeln, beispielsweise bei Hochzeiten, Begräbnissen, nach Beilegung eines Streits oder zu anderen Anlässen, stärkt soziale Kontakte. Indem der Gast dem Gastgeber Kava (auf Fiji *sevusevu* genannt) überreicht, bezeugt er seinen Respekt. Im Gegenzug lädt der Gastgeber seinen Gast zu einer Kava Zeremonie ein