

# 1 Einleitung und Zielstellung

Extrakte aus Artischockenblättern haben in den letzten Jahren stetig an therapeutischer Bedeutung gewonnen, da sie mittels klinischer und pharmakologischer Untersuchungen in ihrer Wirkung bei Verdauungs- und Fettstoffwechsellstörungen abgesichert sind (KIRCHHOFF et al., 1993; FINTELMANN, 1996; GEBHARDT, 1996; KRAFT, 1997; ENGLISCH et al., 2000). Die hohe wissenschaftliche Akzeptanz hat ein zunehmendes Interesse an der Vermarktung geweckt und die Zahl der Präparate deutlich ansteigen lassen. Allein im Jahr 1999 wurden 12 Neuzulassungen veröffentlicht, was die Zahl der zugelassenen Präparate etwa verdoppelte (BRAND, 1999). Eine große Bedeutung hat die Artischocke mit ca. 290 Präparaten beispielsweise auch auf dem brasilianischen Markt (GONZALES ORTEGA et al., 1989). Dort ist die Pflanze seit langem officinell (CÓDIGO PHARMACÉUTICO BRASILEIRO, 1959). Der mittlerweile in Deutschland erreichte Jahresumsatz von derzeit ca. 73 Mio. € (Zwölfmonatswert zu Endverbraucherpreisen 11/2001; NIELSEN, 2001) in Apotheken, Drogen und Lebensmittel Einzelhandel spiegelt die enorme Bedeutung von Artischockenpräparaten hierzulande wider. Die Apotheken haben mit etwa 71 % den größten Marktanteil.

Für die Erzeugung hochwertiger Arzneiextrakte werden als Rohstoff große, möglichst homogene Drogenchargen definierter Qualität benötigt. Die Droge für Artischockenpräparate mit einem hohen Qualitätsanspruch wird zunehmend durch einen kontrollierten Anbau von Artischockenblattpflanzen vor allem in Deutschland bereitgestellt. Wichtige Voraussetzung für den erfolgreichen Anbau ist ein einheitliches Ausgangsmaterial. Qualitätsmerkmale (z.B. Morphologie und Inhaltsstoffspektrum) sind primär durch die Auswahl und die Vermehrung der eingesetzten Herkünfte bzw. Sorten definiert. Dies gilt ganz besonders für die Erzeugung von Artischockenblattdroge, da die verfügbaren Sorten deutliche Unterschiede sowohl im qualitativen als auch im quantitativen Inhaltsstoffprofil aufweisen (LATTANZIO et al., 1975; DAMATO und BIANCO, 1981; WAGENBRETH, 1996; WAGENBRETH und EICH, 1996; WAGENBRETH et al., 1996).

Der Anbau von Artischocken speziell zur Erzeugung getrockneter Artischockenblätter für die pharmazeutische Verwendung wurde erst in den letzten Jahren in Deutschland etabliert (WAGENBRETH et al., 1996; BAIER und HANNIG, 1998; BRAND, 1999). Nach der Prüfung verschiedener Sorten und Herkünfte hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Anbau und dem Aufbau einer Samenvermehrung für das ausgewählte Pflanzenmaterial sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Drogenqualität weiter zu verbessern. Außerdem brauchen die Anbauer Empfehlungen für eine umweltgerechte und qualitätssichernde Düngung. Nicht

zuletzt müssen Grundlagen erarbeitet werden, wie kurzfristig durch Anbaumassnahmen und längerfristig z.B. durch Züchtung auf mögliche neue Qualitätsanforderungen an die Artischockenblattdroge durch neue Erkenntnisse in der Pharmakologie reagiert werden kann. Mit der vorliegenden Arbeit werden einige dieser Themen aufgegriffen.

### **Ziele der Arbeit:**

Über die Erzeugung von Artischockenblattdroge ist bislang nur wenig Literatur vorhanden. Mit den hier beschriebenen Versuchen sollen einige grundlegende Lücken geschlossen und Voraussetzungen für die Planung vertiefender Untersuchungen gelegt werden.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war zu prüfen, ob mit Techniken der In-vitro-Kultur haploide bzw. dihaploide Artischockenpflanzen erzeugt werden können. Mit einem entsprechenden Verfahren kann im Vergleich zur konventionellen Züchtung schnell homozygotes Pflanzenmaterial erzeugt werden. Dieses bildet auch nach generativer Vermehrung homogene Nachkommenschaften, die Voraussetzung für eine einheitliche Artischockenblattdroge aus einjährigem Anbau auf der Basis von Saatgut sind. Ein großes Spektrum unterschiedlicher Genotypen sollte geprüft werden, weil von anderen Pflanzenspezies bekannt ist, dass große Unterschiede in der Eignung einzelner Genotypen für die Erzeugung haploider Individuen bestehen können.

Die weiteren Untersuchungen sollten zeigen, wie sich CCS- und Flavonoidgehalte während des Wachstums der Pflanzen im Rosettenstadium verhalten. Daraus können Grundlagen für die Optimierung des Erntezeitpunkts und für die vergleichende Beurteilung der pharmazeutischen Qualität verschiedener Sorten und Herkünfte abgeleitet werden. Außerdem sollte geprüft werden, ob die Kriterien für eine Einteilung in verschiedene Chemotypen bzw. die dafür herangezogenen Parameter, wie sie von anderen Autoren beschrieben worden sind, unabhängig von der Pflanzenentwicklung sind.

Einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der Droge hat bei den meisten Arzneipflanzen das Angebot an verschiedenen Nährstoffen, insbesondere von Stickstoff. Der Einfluss des Stickstoffangebots im Anbau von Artischocken zur Erzeugung von Blattdroge sollte anhand verschiedener Parameter wie z.B. Ertrag und Inhaltsstoffe erfasst und quantifiziert werden. Die Ergebnisse können zur Optimierung der Drogenherzeugung und zur Verbesserung des Gehalts an pharmazeutisch relevanten Inhaltsstoffen beitragen. Außerdem ist eine bedarfsgerechte Stickstoffversorgung ein wichtiger Bestandteil eines umweltverträglichen Anbauverfahrens.

## 2 Literaturübersicht

Aus der Gattung *Cynara* können sowohl Herkünfte der Artischocke und der morphologisch und taxonomisch nicht eindeutig abgegrenzten Kardone (auch Cardy) pharmazeutisch genutzt werden (BRAND, 1999), weshalb in den weiteren Ausführungen beide Kulturformen berücksichtigt werden.

### 2.1 Geschichte und Bedeutung der Artischocke

Einen kulturgeschichtlichen Überblick zur Artischocke hat REINHARDT (1911) zusammengestellt. Demnach wurde bereits bei den Ägyptern die Artischocke auf Opfertischen und Frucht-tabulets abgebildet. Aus dem 8. Jahrhundert v. Chr. ist der erste Nachweis aus Griechenland bekannt. Von Theophrast (371 v. Chr.) stammt eine der ersten ausführlichen Beschreibungen der Pflanze. Bei den Römern war sie als Speise der Reichen beliebt. Der griechisch-römische Arzt Galenos empfiehlt den Verzehr bereits im 2. Jahrhundert nach Christus. Erste Anleitungen zur Kultivierung haben die Römer Columella (*De Rei Rusticae*) im 1. Jahrhundert n. Chr. und Palladius um 380 n. Chr. verfasst. Bereits zu dieser Zeit waren mehrere Sorten bekannt (TTTEL, 1986). Im Mittelalter geriet der Gebrauch der Pflanze wieder in Vergessenheit (BECKER-DILLINGEN, 1924). Zu Anfang des 15. Jahrhunderts drang die Pflanze nach Frankreich und später auch nach England vor. In Deutschland waren Artischocke und Kardone mit Sicherheit im 17. Jahrhundert bekannt. ELBHOLTZ (1648) beschreibt die Kultivierung im Garten und die Zubereitung in der Küche sowohl für „Artischocken“ als auch für „Cardonen“. Die Bedeutung der Kultur bleibt dabei aber ungewiss. Die Artischockenforschung begann nach dem 2. Weltkrieg mit Untersuchungen zur Verbesserung der Anbautechnik (BASNIZKY, 1985). Eine Grundlage für die weitere Entwicklung stellen die Untersuchungen zur Blütenbio-logie von FOURY (1967 und 1969) in den 60er Jahren dar.

HALTER et al. (2000a) konstatieren der Artischocke in Deutschland durch die intensive Unter-suchung und Veröffentlichung medizinischer Studien in den letzten Jahren einen steigenden Bekanntheitsgrad und somit zunehmenden Bedarf auch als Gemüse. Erste Untersuchungs-ergebnisse zeigten die Möglichkeit, den Markt in Deutschland in einem gewissen zeitlichen Umfang aus eigenem Anbau zu bedienen und die klimabedingte niedrige Versorgung im Sommer aus den traditionellen Anbaugebieten auszugleichen (HALTER und SCHNITZLER, 2000; HALTER et al., 2000b).

Als Gemüse werden Teile der unreifen Blütenstände der Artischocke frisch, eingelegt oder tiefgefroren genutzt. Die FAO-Statistik (FAO, 2002) weist für 2001 eine Anbaufläche von 122.500 ha weltweit mit einem Gesamtterrag von 1,37 Mio. t aus. Italien (50.000 ha), Spanien

(19.000 ha) und Frankreich (12.500 ha) sind mit Abstand die Länder mit der größten Produktion.

Von der sehr eng verwandten Kardone werden die geblichen fleischigen Blattstiele als Gemüse verzehrt. Hauptanbauänder sind auch hier Italien, Spanien und Frankreich wobei die Gesamtproduktion wesentlich geringer ist als bei Artischocken (VOGEL, 1996). So nennt QUINTERO (1986) beispielsweise für Spanien eine Anbaufläche von 1.350 ha. Einen Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Artischocke als Heilpflanze haben MAYR und FRÖHLICH (1965) sowie ERNST (1995) zusammengestellt (Tab. 1).

Tab. 1: Historisch beschriebene Wirkungen der Artischocke (nach ERNST, 1995, geändert und ergänzt)

antirheumatisch, gallertreibend und harntreibend	Antike
Magenstärkung, Gebärmutterwirkung	100
„verstopfte Lebern und Nieren“	1667
harntreibend, Aperitivum	1714
Gelbsucht und Leberinsuffizienz	1716
Gelbsucht, Gelbsucht und Leberinsuffizienz, Blutandrang an der Niere	1751
akuter Gelenkrheumatismus	1823, 1833
Gelbsucht und Leberinsuffizienz	1835, 1837, 1842
akuter Gelenkrheumatismus	1843
Diureseförderung	1848
Gelbsucht	1850
Gelbsucht und Leberinsuffizienz	1851
harntreibend	1929
Cholere	1930
Verhinderung der Arsen-bedingten Fettdegeneration der Leber (Tier)	1930
Isolierung von Cynarin, Behandlung der Hypercholesterinämie	1934
Verbesserung der Leberwerte	1935
Atherosklerose, Steigerung der Cholesterolyse	1942
Aufklärung der chem. Struktur des Cynarin (Dicaffeoylchinasäure)	1954
Cholere	1957
dyspeptische Beschwerden (Monographie der Kommission E)	1988
Cholere (Doppelblindstudie)	1993
Zellprotektive Wirkungen an isolierten primären Hepatozyten	1995
Antioxidative Wirkung	1995
Hemmung der Cholesterinbiosynthese ( <sup>14</sup> C-Acetat-Einbau)	1995
antidyspeptisch und lipidsenkend	1996
antioxidativ und hepatoprotektiv	1997
Hemmung Cholesterol-Biosynthese und LDL-Oxidation	1997
cholesterinsenkend	2000

Bereits sehr früh beruhte die arzneiliche Anwendung der Artischocke auf der Nutzung ihrer Blätter. Die Araber nutzten die Kenntnisse der Römer über die verdauungsfördernde Wirkung weiter und führten den Saft der Blätter, Kinkarad genannt, medizinischen Zwecken zu. Auch Hieronymus Bock (1630) beschrieb die Kraft und die Wirkung des Extrakts aus den Blättern. Einen Überblick über die wissenschaftlichen Aktivitäten zwischen den Jahren 1990 und 1999, die von einem ausgeprägten Interesse an der Artischocke aller für Phytopharmaka relevanten Teildisziplinen gekennzeichnet waren, hat BRAND (1999) zusammengestellt.

## 2.2 Biologie

### 2.2.1 Taxonomie

Die Gattung *Cynara* L. gehört zur Familie der Asteraceae, Tribus Cardueae, und umfasst folgende acht Arten: *C. humilis*, *C. cyrenatica*, *C. algarbiensis*, *C. cornigera*, *C. baetica*, *C. syriaca*, *C. aurantiaca* und *C. cardunculus*. WIKLUND (1992) hat eine taxonomische Revision dieser Gattung durchgeführt. Diese Untersuchungen führten unter anderem zu dem Ergebnis, dass es sich bei Kardone und Artischocke nicht um eigenständige Arten handelt, sondern um Kulturformen, die zum Taxon *Cynara cardunculus* L. subsp. *flavescens* Wikl. zu rechnen sind. Die Kulturformen Artischocke und Kardone teilen zwei Merkmale mit der wilden *C. cardunculus*: das Vorkommen von Sekretgängen im Stängel und die Abwesenheit von petio-schenförmigen Haaren. Die Subspecies *flavescens* weist als Unterscheidungsmerkmal im oberen Teil der mittleren Bracteen (Deckblätter) einen deutlichen 0,5-1,0 mm breiten gelbli-chen Rand auf.

Untersuchungen anderer Autoren bestätigen die Aussage, dass die früheren Bezeichnungen *C. scolyms* und *C. cardunculus* für Artischocke bzw. Kardone nicht gerechtfertigt sind, da es sich nicht um eigenständige Arten handelt. Dies haben bereits ZOHARY und BASNIZKY (1975) nach ihren Kreuzungsversuchen zwischen *C. cardunculus* und kultivierten Artischocken, die fertile Nachkommen erzeugten, konstatiert. TUCCI und MAGGINI (1986) und MAGGINI et al. (1988) konnten bei ihren vergleichenden Untersuchungen der ribosomalen RNA von Arti-schocke und Kardone (hier bezeichnet mit *C. cardunculus* subsp. *scolymus* und *C. carduncu-lus* subsp. *cardunculus*) keine Unterschiede feststellen. Weitere Kreuzungsarbeiten und Isoen-zymanalysen (ROTTENBERG und ZOHARY, 1995; ROTTENBERG et al., 1995) haben bestätigt, dass Artischocke und Kardone lediglich unterschiedliche Kulturformen und keine eigenstän-digen Arten darstellen. Diese Autoren bezeichneten die Artischocke als *C. cardunculus* L. var. *scolymus* (L.) Fiori und die Kardone als *C. cardunculus* L. var. *altitiss* DC.