



Universität
Basel



DEPARTMENT
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

2022

Jahresbericht





*Sehr geehrte,
liebe Unterstützerinnen
und Unterstützer,*

es freut mich sehr Ihnen heute die dritte Ausgabe unseres Jahresberichts präsentieren zu dürfen.

Auch in diesem Jahr war es mir eine grosse Freude, die Komplementärmedizin in Forschung und Lehre an der Universität Basel weiter voranzubringen und mit grosser Dankbarkeit blicke ich auf das vergangene Jahr zurück. Wir sind nicht nur mit dem ganzen Team an einen neuen Ort in Basel umgezogen und haben hier neue Forschungsprojekte initiiert, bestehende weiter beforscht und auch abgeschlossen, wir haben auch neue Menschen in unserem Team begrüessen dürfen, die neue spannende Projekte beginnen werden, von denen Sie in diesem und im kommenden Jahresbericht lesen dürfen.

Für Ihre wunderbare und grosszügige Unterstützung danke ich Ihnen sehr und sende Ihnen

Herzliche Grüsse,

April 2023

Inhaltsverzeichnis

Infrastruktur	4
Team	10
Forschung	12
Kooperationen	38
Publikationen	40
Abschlussarbeiten	44
Lehre	50
Finanzen	54



*Be a part
of nature
not apart
from nature*

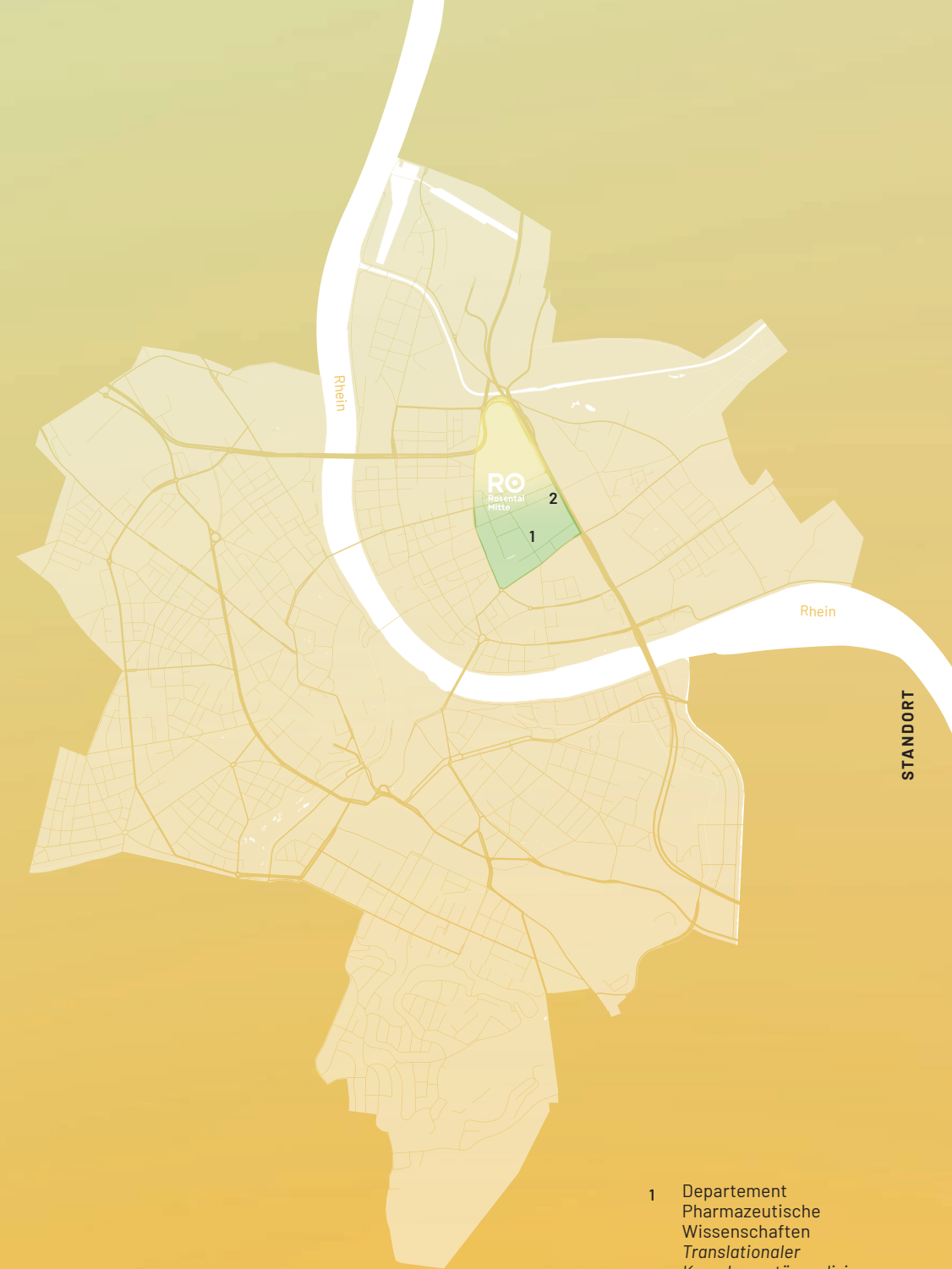
Infrastruktur



Wie schon im vergangenen Jahresbericht angekündigt, sind wir in diesem Jahr ins Rosental Areal umgezogen und haben dort unsere neuen Büro- und auch Laborräumlichkeiten nach langer, intensiver Planungs- und Umbauphase beziehen dürfen. Wir waren zu Beginn der Planungsphase sehr gespannt, wie der komplette Umzug und Aufbau der gesamten Infrastruktur funktionieren wird; wir können heute nun aber sagen, dass es ein deutlicher Zugewinn für unsere Arbeit und unser Team ist und wir uns

in den neuen Räumlichkeiten sehr wohl fühlen. Ebenfalls ist es sehr von Vorteil, dass nun weitere Gruppen des Departements hier auf dem dritten Stock im WRO 1060-Gebäude angesiedelt sind und wir hier gemeinsam die Infrastruktur bespielen dürfen. Auch gibt es einen hellen und freundlichen Seminar- und Sozialraum und es ist viel Raum für Schreibplätze und Laborgeräte. Das Tolle ist, dass wir nun auch eine eigene Spülküche haben, was das Herzstück einer erfolgreichen Laborarbeit ist.

Vielen Dank an alle Menschen, die dies ermöglicht haben!



1 Departement
Pharmazeutische
Wissenschaften
Translatiionaler
Komplementärmedizin

2 Badischer Bahnhof





Prof. Dr. Carsten Gründemann
Head of Research Group
 Professor / Leiter der Forschungsgruppe



Claudia Huber
Assistant
 Mitarbeiterin Administration



Sven Nicolay
Lab Technicians
 Technik / Labor / Infrastruktur

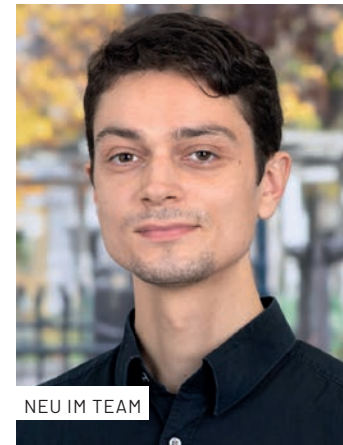


NEU IM TEAM

Dr. Marjolein Doesburg-van Kleffens
Research Associates
 Wissenschaftliche Mitarbeiterin



Alexander Areesanan
PhD Students
 Assistent / Doktorand



NEU IM TEAM

Nicolai Schmidt
Research Associates
 Wissenschaftlicher Mitarbeiter



Dr. Amy Marisa Zimmermann-Klemm
PostDocs
 Lehrbeauftragte
 Assistentin / PostDoc



Forschung

Herbal Drug Safety

Mit unserem, nun abgeschlossenen, Kooperations-Projekt haben wir Pionierarbeit bei der Untersuchung der Sicherheit pflanzlicher Arzneimittel in der Schwangerschaft geleistet. Insbesondere haben wir erste Elemente für einen rationalen Entscheidungsfindungsprozess bezüglich der Verwendung wichtiger Phytomedikamente für die Behandlung nicht-psychotischer psychischer Erkrankungen in der Schwangerschaft beigetragen. In-vitro-Ergebnisse mit Plazenta- und Immunzellen deuten darauf hin, dass die untersuchten pflanzlichen Arzneimittel in den empfohlenen Dosen als sicher angesehen werden können. Bei der Prüfung ausgewählter sekundärer Pflanzenstoffe, die als pharmakologisch aktive Verbindungen in diesen pflanzlichen Arzneimitteln gelten, wurde festgestellt, dass sie die Lebensfähigkeit und Funktion von Zellen in Konzentrationen beeinträchtigen, die jedoch weit über den Konzentrationen liegen, die bei einer klinischen Anwendung erreicht würden. Eine

Ausnahme betrifft Hyperforin (aus Johanniskraut). In diesem speziellen Fall sind nur geringere Mengen dieses Pflanzenstoffs hervorzuheben, d.h. es erscheint angezeigt, während der Schwangerschaft Präparate mit niedrigem Hyperforingehalt zu verwenden. Die im Rahmen des Projekts entwickelte Methodik kann auf pharmakologische und Sicherheitsstudien mit Phytomedikamenten angewendet werden.

Die Auswirkungen der Extrakte und der einzelnen Verbindungen auf die Lebensfähigkeit der Zellen wurden mit dem WST-1-Assay und die Induktion von Apoptose mit dem durchflusszytometrischen Assay untersucht. Es wurde ein Konzentrationsbereich von 0,03 µg/mL (Extrakte) bzw. 0,01 µM (Verbindungen) bis zu einer nichtphysiologischen Kontrollkonzentration von 100 µg/mL (Extrakte) bzw. 30 µM (Verbindungen) gewählt. Primäre Immunzellen wurden aus dem Blut von freiwilligen gesunden Spendern



Johanniskraut

isoliert und physiologisch mit humanen monoklonalen Anti-CD3- und Anti-CD28-Antikörpern aktiviert. Bei den Immunzellen wurde eine konzentrationsabhängige Verringerung der Zellebensfähigkeit für Hypericin und Hyperforin ($\geq 3 \mu\text{M}$) sowie für Valtrat ($\geq 0,3 \mu\text{M}$) festgestellt; die Extrakte von Kalifornischem Mohn, Lavendel und Hopfen sowie die Verbindungen Protopin und Valerensäure hatten keine Wirkung. Bei BeWo b30-Zellen wurden Wirkungen von Hypericin

Mit unserem, nun abgeschlossenen, Kooperations-Projekt haben wir Pionierarbeit bei der Untersuchung der Sicherheit pflanzlicher Arzneimittel in der Schwangerschaft geleistet.

($\geq 1 \mu\text{M}$), Valtrat ($\geq 10 \mu\text{M}$) und Protopin ($30 \mu\text{M}$) beobachtet; Valerensäure und Linalool hatten keinen Einfluss. Für die Extrakte von Kalifornischem Mohn, Lavendel und Hopfen sowie deren Einzelverbindungen Protopin und Linalool wurden keine Apoptose-induzierenden Wirkungen auf Immunzellen festgestellt. Johanniskraut und Baldrian erhöhten die Zahl der apoptotischen Zellen nur in der unphysiologischen Konzentration ($100 \mu\text{g/ml}$). Hyperforin und Hypericin induzierten apoptotische Zellen bei Konzentrationen von $0,3 \mu\text{M}$ bzw. $3 \mu\text{M}$. Valerensäure hatte keinen Einfluss auf die Zahl der apoptotischen Zellen, während

Valtrat bei $10 \mu\text{M}$ Apoptose auslöste. Keine der beobachteten Wirkungen erreichte jedoch Signifikanz. Bei den BeWo b30-Zellen konnte für Protopin, Valerensäure und Linalool im gesamten Konzentrationsbereich von bis zu $30 \mu\text{M}$ keine Apoptoseinduktion festgestellt werden. Hyperforin ($\geq 3 \mu\text{M}$) und Valtrat ($\geq 10 \mu\text{M}$) hingegen zeigten eine signifikant erhöhte Apoptose. Hypericin zeigte einen deutlichen, wenn auch nicht signifikanten Anstieg bei $1 \mu\text{M}$. Bei höheren Konzentrationen war eine adäquate Bewertung aufgrund einer stark reduzierten Zellzahl (in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Lebensfähigkeitstests) nicht möglich.

Um die möglichen genotoxischen Schäden der Extrakte zu bewerten wurden Comet-Tests durchgeführt, bei denen nur nicht-zytotoxische Konzentrationen verwendet wurden und die keine genotoxischen Effekte für die humanen Immunzellen zeigten. Auch bei BeWo b30-Zellen konnten keine genotoxischen Wirkungen von Protopin, Valerensäure oder Linalool nachgewiesen werden. Hyperforin, Hypericin und Valtrat zeigten jedoch in diesem Test bei der höchsten Konzentration ($10 \mu\text{M}$) Genotoxizität. Schliesslich wurden Zellzyklusanalysen menschlicher Lymphozyten nach Behandlung mit den Extrakten oder Verbindungen durchgeführt.

Es wurde eine durchflusszytometrische Methode auf der Grundlage einer Färbung mit PI verwendet. Die Ergebnisse zeigten keine Auswirkungen der Extrakte, Verbindungen oder Kontrollen auf den Zellzyklus von primären menschlichen Lymphozyten. Die Daten zu den BeWo b30-Zellen wurden bereits in *Frontiers in Pharmacology* (2022) veröffentlicht. Eine weitere Publikation, die sich auf Immunzellen konzentriert, enthält zusätzliche Daten aus funktionellen Assays und wird derzeit überarbeitet.

Johanniskraut und Baldrian hemmten die Proliferation menschlicher Lymphozyten signifikant ab einer Konzentration von 30 µg/ml. Bei Hopfen konnte eine signifikante Unterdrückung der Zellteilung nur bei der höchsten nichtphysiologischen Konzentration (100 µg/mL) festgestellt werden. Hyperforin und Hypericin hatten konzentrationsabhängige antiproliferative Wirkungen mit signifikanten Ergebnissen für Hypericin ab einer Konzentration von 3 µM. Bei Valtrat wurde eine signifikante Hemmung der Proliferation primärer menschlicher Lymphozyten beobachtet, selbst bei einer Konzentration von 1 µM. Kalifornischer Mohn und Lavendel sowie die Verbindungen Protopin, Valerensäure und Linalool beeinflussten die Proliferation menschlicher Lymphozyten nicht. Die Sekretion spezifischer Zytokine und die Expression von

Oberflächenmarkern charakterisieren die Funktion von Lymphozyten. Eine durchflusszytometrische Analyse mit einem Multifluoreszenz-Panel ermöglichte die gleichzeitige Messung mehrerer wichtiger Zytokine und Oberflächenmarker (CD69, IFN-γ, IL-2, TNF-α und IL-21 für T-Helferzellen und CD69, IL-2, TNF-α und MIP1-β für zytotoxische T-Zellen). Wirkungen konnten nur für Hyperforin, Hypericin und Valtrat festgestellt werden. Hyperforin stimulierte die Expression von IFN-γ, zeigte aber ansonsten hemmende Wirkungen auf alle gemessenen Parameter. Ebenso stimulierte Hypericin die Sekretion von IFN-γ und verringerte die MIP1-β-Expression von zytotoxischen T-Zellen. Die IL-21-Expression von T-Helferzellen wurde durch Hyperizin nicht beeinflusst. Alle anderen Parameter waren aufgrund der hohen Autofluoreszenz von Hyperizin nicht messbar. Valtrat hingegen hatte eine stimulierende Wirkung auf alle Parameter. Nur die Expression von CD69 auf der Oberfläche der T-Helferzellen wurde gehemmt, und die CD69-Expression der zytotoxischen T-Zellen blieb von Valtrat unbeeinflusst.

Im Rahmen des Projekts wurden In-silico-Analysen durchgeführt, um mögliche strukturelle Ähnlichkeiten der Verbindungen mit bekannten Immunsuppressiva zu ermitteln, die auf ähnliche Wirkmechanismen hindeuten könnten. Zu diesem Zweck wurde



Hopfen

die zweidimensionale strukturelle Ähnlichkeit mit Hilfe des Tanimoto-Scores, der auf erweiterten FP2-Fingerprints basiert, quantifiziert. Für Hyperforin und Valerensäure wurde eine mässige strukturelle Ähnlichkeit mit den Kortikosteroiden Prednison und Prednisolon festgestellt. Für Hyperforin wurde eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem Kortikosteroid Budesonid festgestellt. Valtrat hingegen zeigte einige strukturelle Ähnlichkeiten mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus sowie dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus. Die Zellproliferationsexperimente sowie die Multifluoreszenzpanel-Analysen wurden von Herrn M. Winker durchgeführt. Prof. Dr. M. Smieško war für die in silico-Analysen verantwortlich. Eine Publikation der Daten wurde eingereicht und wird derzeit überarbeitet.



Bitterstoffe in der integrativen Krankenhausversorgung

Gibt es versteckte Informationen in klinischen Verschreibungsdaten?

Die Klinik Arlesheim (KLA), die vor über 100 Jahren in der Schweiz gegründet wurde, war in den 1920er Jahren der Ort, an dem die ersten Entwicklungen in Richtung Anthroposophische Medizin (AM) stattfanden, die sich immer als eine Form der integrativen Medizin verstanden hat. Viele AM-Behandlungen sind von Aspekten der traditionellen Medizin beeinflusst, nicht nur von der traditionellen Phytomedizin, sondern auch von traditionellen medizinischen Methoden wie Kompressen, äusseren Einreibungen, medizinischer Diätetik und balneologischen Anwendungen, die im ganzheitlichen Verständnis des anthroposophischen Menschenbildes weiterentwickelt wurden. Heute verfügt das Krankenhaus über ein grosses ambulantes Zentrum verschiedener Fachrichtungen und stationäre Bereiche für Innere Medizin, Onkologie, Palliativmedizin, Psychiatrie und Psychosomatik. Im Jahr 2016 wurde am Spital Arlesheim ein digitales Spitalinformationssystem (KIS) installiert,

dass die bisherige Papierform der Krankenakten vollständig abgelöst. Das KIS beinhaltet auch die digitale Erfassung von Medikamentenverordnungen, die separat eingesehen und ausgewertet werden können. Im Spital Arlesheim werden häufig verschiedenste phytotherapeutische Medikamente verordnet. Die Gründe für diese Verordnungen sind vielfältig und beruhen oft auf den praktischen Erfahrungen der Ärztinnen und Ärzte. Allein die Verordnungsaktivität der behandelnden Ärztinnen und Ärzte widerspiegelt die tatsächliche klinische Praxis im Umgang mit bestimmten Phytotherapeutika.

Die dieser Studie zugrundeliegende Annahme ist, dass es in der klinischen Praxis verborgene Zeichen gibt, die auf Anwendungen von Bitterstoffen hinweisen, die noch nicht weiter beobachtet oder systematisch untersucht wurden, aber von den Medizern in der täglichen klinischen Arbeit bereits als wirksam wahrgenommen



Löwenzahn

werden. So kann die Auswertung der im Krankenhausinformationssystem dokumentierten Behandlungen wertvolle Hinweise auf neue Versorgungsansätze liefern, die möglicherweise funktionieren und eine nähere wissenschaftliche Untersuchung wert sind. Die Auswertung der Verordnungsdatenbank des KIS ist daher eine elegante Methode, um erste Hinweise und Rückschlüsse auf den Einsatz von Bitterstoffrezepturen aus dem klinischen Alltag zu erhalten, wo sich nach den Erfahrungen der Ärzte möglicherweise neue Anwendungsgebiete ergeben könnten. Seit einigen Jahren betreibt das Spital Arlesheim auch eine Station und ein Ambulatorium

für Gastroenterologie. Gerade hier war es von Interesse, welche pflanzlichen Bittermittel in der klinischen Praxis bei der Behandlung von Verdauungserkrankungen, zum Beispiel bei funktionellen Darmstörungen, von besonderer Bedeutung sein könnten.

Bitterstoffe gehören zu den ältesten bekannten medizinischen Anwendungen der Menschheit und werden sogar im Tierreich als medizinische Selbstanwendung genutzt, weshalb auch bei uns ein evolutionärer Bezug angenommen wird. Bittere Heilmittel haben in vielen verschiedenen Kulturen eine lange Tradition. In der asiatischen Medizin, z. B. im Ayurveda und in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM), werden sie seit Jahrhunderten eingesetzt, und in der westlichen Medizin ist die Verwendung von Bitterstoffen seit der Antike beschrieben. Wir kennen Bitterstoffe auch aus der Volksmedizin und als Hausmittel, wo sie weit verbreitet sind, z. B. als Magenbitter bei Verdauungsproblemen, und auch indigene Völker verwenden sie häufig, z. B. zur Abwehr von Parasiten und gegen Wurmbefall. Darüber hinaus sind Bitterstoffe

zunehmend in den Blickpunkt des Interesses gerückt, seit bekannt wurde, dass Bittergeschmacksrezeptoren auch in den Bronchien exprimiert werden und bei Aktivierung zu einer Erweiterung der Bronchien führen. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die bisher bekannten Bittergeschmacksrezeptoren nicht nur im oberen Verdauungstrakt und in den Bronchien, sondern im gesamten Gastrointestinaltrakt und darüber hinaus in fast allen anderen extraintestinalen Organen vorhanden sind. Hier wird die AM zu einem sehr interessanten Forschungsgebiet, da sie traditionell Therapien mit bitteren Pflanzenstoffen aus z. B. Löwenzahn (*Taraxacum officinale*) zur Behandlung von Hauterkrankungen und Atopie einsetzt. Wegen der scheinbar unkonventionellen und weit verbreiteten Anwendung von Bitterstoffen in der AM haben wir die Bitterstoffverordnungen für alle medizinischen Bereiche des Krankenhauses umfassend untersucht und sind zu überraschenden Ergebnissen gekommen.



Gelber Enzian

«Gereizt» – Nachhaltige Augenpflege

Angesichts der modernen Zunahme von Umwelt- und Sinneseinflüssen wie Luftverschmutzung, medienbedingter Blaulichtstrahlung und intensiverer ultravioletter Strahlung (UV) sind die Prävalenzraten entzündlicher Augenerkrankungen wie der trockenen Augen (DED) weltweit allmählich gestiegen. Die Verwendung von Naturprodukten zur Behandlung verschiedener entzündlicher Gesundheitsprobleme hat in vielen Ländern, vor allem in Asien, eine lange Tradition und wird auch in der westlichen Hemisphäre immer beliebter. In dieser Studie wurde das medizinische Potenzial von Pflanzenextrakten anhand von zellulären In-vitro-Systemen untersucht, die die DED-Pathologie simulieren können.

In hohen, unphysiologischen Konzentrationen zeigten die getesteten Extrakte keine zytotoxischen Wirkungen auf die untersuchten Zellen. Darüber hinaus zeigte ein bestimmter Pflanzenextrakt in definierten Konzentrationen Auswirkungen auf die UV-B-induzierte Zytoprotektion und die Superoxidradikalfängereigenschaften in menschlichen Hornhaut-

epithelzellen (HCE-T). Dieser Pflanzenextrakt zeigte auch die Fähigkeit, die NF-κB-Expressionsmuster in Lipopolysaccharid (LPS)-exponierten monozytischen Zellen (THP-1) zu senken und den Kalziumeinstrom in einer menschlichen T-Zell-Linie (Jurkart-T-Zellen) zu vermindern. Es wurde jedoch keine signifikante Verringerung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus primären menschlichen T-Lymphozyten festgestellt.

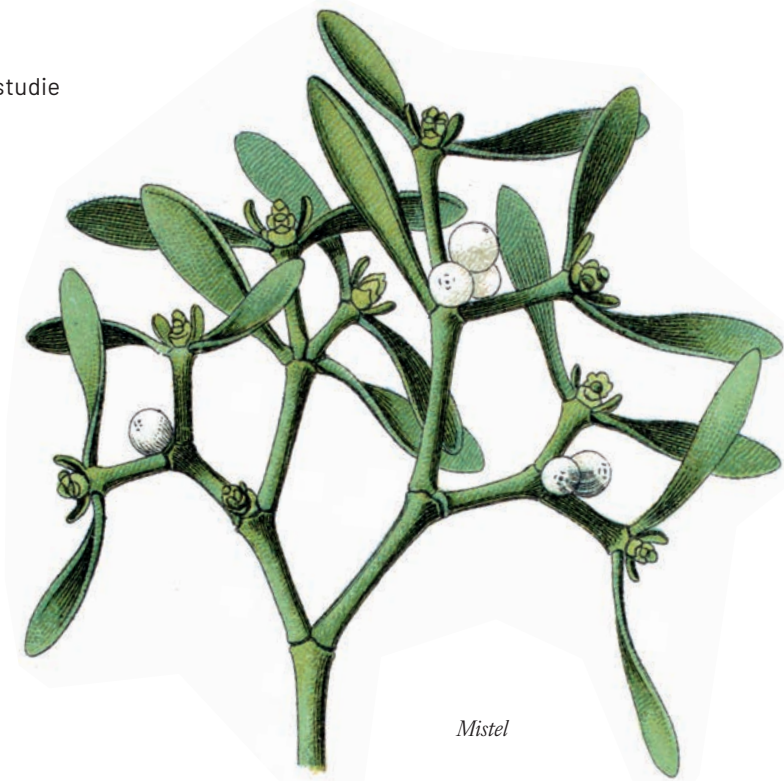
In dieser Studie wurde das medizinische Potenzial von Pflanzenextrakten anhand von zellulären In-vitro-Systemen untersucht, die die DED-Pathologie simulieren können.

Einer der wichtigsten Faktoren bei der Entwicklung von DED ist die Verringerung der schützenden Lipidschicht des Tränenfilms, die von Meibom-Drüsenzellen abgesondert wird. Wir präsentieren Daten, die eine Stimulierung der Lipidproduktion nach Exposition mit definierten Pflanzenextrakten in einem immortalisierten menschlichen Meibom-Drüsen-Epithelzellmodell (IHMGE) unter Verwendung von Sudan III und Lichtmikroskopie zeigen.



Malve

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die getesteten Pflanzenextrakte in die Funktion von Zellen eingreifen, die an der DED-Pathologie beteiligt sind, und somit eine Begründung für ihre potenzielle therapeutische Verwendung liefern. Es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um diese Hypothese vollständig zu bestätigen.



Einfluss von Mistelextrakten auf die Expression von Immun-Checkpoint-Proteinen auf Krebszellen

Zubereitungen aus *Viscum album* L. (VA) besitzen immunmodulatorische Eigenschaften und werden in der Komplementärmedizin zur Unterstützung der Krebstherapie eingesetzt. Es ist unklar, ob es einen Einfluss von VA auf die Expression von Immun-Checkpoint-Proteinen auf Krebszellen gibt.

In dieser Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluss handelsübliche VA-Zubereitungen auf die Checkpoints «Programmed Death Ligand» 1, 2 (PD-L1, PD-L2) und auf den Haupt-histokompatibilitätskomplex Klasse I (MHC-I) haben.

Hierzu wurden menschliche Krebszelllinien (Prostata, Dickdarm, Lunge und Brust) nach Stimulation mit Interferon-gamma (IFN- γ) auf ihren PD-L1-, PD-L2- und MHC-I-Spiegel untersucht. Die Toxizität der Mistelpräparate für die Zellen wurde analysiert. Anschliessend wurde die Wirkung von Mistelpräparaten auf die PD-Liganden und MHC-I untersucht. Die Analyse der Oberflächenproteine zeigte, dass alle getesteten Tumorzelllinien nach IFN- γ -Stimulation die PD-L1-, PD-L2- und MHC-I-Expression erhöhten, jedoch in unterschiedlichem Ausmass. Die Behandlung mit VA-Extrakten hatte keinen Einfluss auf die Lebensfähigkeit der Zellen. Die Expression von PD-Liganden und MHC-I wurde durch die Inkubation mit den VA-Zubereitungen nicht beeinflusst.

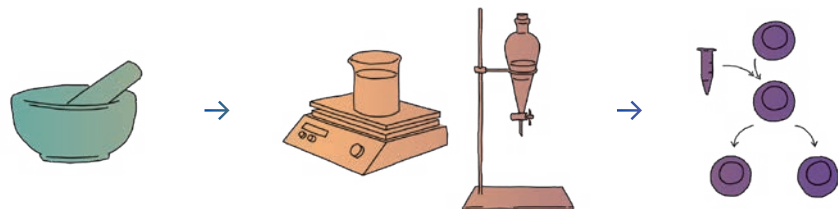


Unsere Untersuchung kommt zu dem Schluss, dass die VA-Behandlung die Expression von PD-Liganden oder MHC-I bei ausgewählten Krebszellen nicht beeinträchtigt.

Natvantage

Derzeit werden immunsuppressive Medikamente (6-Mercaptopurin, Azathioprin) oder Biologika (Infliximab, Vedolizumab) zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) eingesetzt. Beide Medikamentenklassen können IBD nicht dauerhaft heilen und haben oft unerwünschte Wirkungen. Daher untersuchen wir eine neue Klasse von Molekülen mit arzneimittelähnlichen Eigenschaften, die so genannten Zyklotide, als Alternative für die Behandlung von IBD. Ihre intrinsische Stabilität ermöglicht Anwendungen im Magen-Darm-Trakt (GIT), wo sie die Aktivität der im GIT ansässigen Immunzellen modulieren könnten. In der Studie wurden die zellbiologischen Wirkungen eines aus Veilchen gewonnenen organischen Lösungsmittelextrakts (DCM-MeOH), wässriger Zubereitungen und eines isolierten Cyclotids aus dieser Pflanze auf primäre menschliche Immunzellen verglichen, die für die Auslösung von

IBD entscheidend sind. Die Ergebnisse zeigen, dass der Heisswasserextrakt eine stärkere immunsuppressive Wirkung auf Proliferation, Interferon-gamma und Interleukin (IL)-21-Sekretionsparameter primärer menschlicher T-Zellen hat als der DCM-MeOH-Extrakt. Dabei wurde die Wirkung durch eine längere Kochzeit verstärkt und das isolierte Cyclotid, Kalata S, scheint das aktive Prinzip für die beobachteten Effekte zu sein. Im Gegensatz dazu war der DCM-MeOH-Extrakt wirksamer gegen IL-6, IL-12, IL-23, Tumor-Nekrose-Faktor alpha und gamma-induziertes Protein 10, das von menschlichen Monozyten-Makrophagen sezerniert wird. Die Daten zeigen, dass bestimmte Zubereitungen von *Viola tricolor* eine vielversprechende pharmakologische Wirkung bei der potenziellen Linderung von IBD-Erkrankungen haben. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um dies zu bestätigen.



NATVANTAGE



Diese Studie wurde in Kooperation mit der MedUni Wien (Prof. Dr. Christian Guber) durchgeführt und wurde durch die Wilhelm Doerenkamp-Stiftung finanziert.

Pharmazeutische Herstellungsverfahren



Wald-Bingelkraut

Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess, der sich aus drei Hauptphasen zusammensetzt: Entzündung, Bildung von neuem Gewebe und Remodelierung. Die Entzündungsphase beginnt unmittelbar nach einer Verletzung mit der Aktivierung, Gerinnung und Anlockung von Immunzellen. Neutrophile sind die ersten Zellen, die eintreffen, kurz gefolgt von Monozyten, die sich dann zu Makrophagen differenzieren. Letztere spielen eine entscheidende Rolle bei der weiteren Modulation der Entzündungsreaktion. Sowohl die Differenzierung als auch die Modulation werden durch eine Reihe von Zytokinen ausgelöst, die durch die Aktivierung des Transkrip-

tionsfaktors NFκB gesteuert werden. Im Gegensatz zu akuten Entzündungsereignissen, die für die Wundheilung notwendig und in der Regel selbstlimitierend sind, können anhaltende Entzündungsprozesse spezifische therapeutische Strategien erfordern. Je nach Zustand der Wunde sollten geeignete medikamentöse Therapien gewählt werden. Topische Behandlungen mit Pflanzenextrakten werden traditionell eingesetzt, um die Wundheilung durch Interaktion mit verschiedenen Phasen des Heilungsprozesses zu unterstützen, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Entzündungsphase liegt.

Während entzündungshemmende Pflanzeninhaltsstoffe wie Phenylpropanoide und Terpene oder andere seit Jahren im Mittelpunkt der Forschung stehen, sind immunstimulierende Naturstoffe ein Forschungsthema von zunehmender Bedeutung.



So können beispielsweise Beta-Glucane, Arabino-Galactane und andere bioaktive Polysaccharide aus Pflanzen starke immunmodulierende/-stimulierende Wirkungen aufweisen und somit wundheilende Eigenschaften erfüllen.



Auf der Suche nach Pflanzenextrakten mit wundheilenden Eigenschaften richtete sich unser Augenmerk auf die weniger bekannte Heilpflanze Wald-Bingelkraut (*Mercurialis perennis* L.), die vor allem in Heilmitteln der europäischen Volksmedizin verwendet wird. *M. perennis* gehört zur Familie der Euphorbiaceae (Wolfsmilchgewächse) und wächst in schattigen Buchenwäldern auf kalkhaltigen Böden. Im Mittelalter wurde die Pflanze vor allem als starkes Abführmittel und zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden eingesetzt, aber auch gegen Amenorrhoe, Magersucht, Ödeme, Rheuma, Gicht, Bronchialkatarrh usw. Für medizinische Zwecke werden die blühenden Pflanzenteile von *M. perennis* im zeitigen Frühjahr (März-April) geerntet. Das Kraut gilt jedoch als schwach giftig, da es bei innerer Anwendung stark abführend



wirkt. Heutzutage werden fermentierte Extrakte des Krauts in der Komplementärmedizin zur topischen Behandlung von schwer heilenden Wunden, Verbrennungen, Entzündungen, Eiterungen, Hämorrhoiden und auch bei Bindehautentzündungen des Auges eingesetzt. Daher wurden lakto-fermentierte *M. perennis*-Extrakte nach einem offiziellen pharmazeutischen Verfahren (Deutsches Homöopathisches Arzneibuch, GHP Nr. 34 c) hergestellt. Dazu wurde zerkleinertes Pflanzenmaterial mit Wasser und Molke vermischt, was zu einer spontanen Milchsäurefermentation (LA) durch die Wirkung der echten Mikroflora führte, während anschliessend mikrobielle Enzyme die pflanzliche Zellmatrix auflösten und sekundäre Metaboliten in die Extrakte auswuschen. Wir haben kürzlich die Auswirkungen der LA-Fermentation auf die Umwandlung bestimmter Inhaltsstoffe von *M. perennis* wie Alkaloide und Zimtsäuredepside untersucht.

Die aktuelle Studie konzentrierte sich auf die Untersuchung von nicht fermentierten und fermentierten pflanzlichen *M. perennis*-Extrakten in monozytären Immunzellen als Modell zur Untersuchung immunausgelöster Entzündungsprozesse. Darüber hinaus wurde das Spektrum der natürlichen Inhaltsstoffe der Extrakte mittels LC-MSn und GC-MS gründlich analysiert und Sicherheitsaspekte wurden bewertet.



Das Projekt wurde in Kooperation mit der Forschungsabteilung der WALA Heilmittel GmbH durchgeführt.

Die Initiative Vielstoffgemische

Die Initiative Vielstoffgemische verbindet Menschen und Institutionen, die sich zum Ziel gesetzt haben, integrative Therapiemethoden aktiv zu beforschen. Unser Ziel ist es, die Vielfalt naturheilkundlichen Wissens aus oftmals alten Medizinsystemen mit modernster Analytik und Messmethoden zu untersuchen und diese in die heutige Medizin wieder aktiv zu integrieren. Wir möchten den Dialog zwischen Forschung, Lehre und Therapeuten integrativer Behandlungskonzepte fördern, damit traditionelle und modernste Therapiekonzepte im Sinne des Wohlergehens der Patienten gefunden und gefördert werden.

In der Initiative Vielstoffgemische treten Wissenschaftler und Therapeuten von Universitäten, Hochschulen und Unternehmen in regelmässigen Austausch, diskutieren neueste Forschungsergebnisse, präsentieren neue Analyseverfahren und setzen sich mit aktuellen Problemstellungen auseinander. Unsere Expertise ist ge-

nauso breitgefächert wie die Vielstoffe und deren natürliche Verbindungen, die im Zentrum unserer Forschung stehen. Unsere Fachgebiete sind die Pharmazie, Biologie, Chemie und Medizin von aus der Natur gewonnenen pflanzlichen und tierischen Zubereitungen, die gleichermaßen in der Human- und Tiermedizin zur Behandlung unterschiedlichster Krankheiten Verwendung finden.

In einem ersten gemeinsamen Übersichtsartikel wurde das Thema «Ätherische Öle als Mehrkomponentenmischungen und ihr Potenzial für die menschliche Gesundheit und das Wohlbefinden» bearbeitet.

Ätherische Öle (EO) und ihre einzelnen flüchtigen organischen Bestandteile sind seit Tausenden von Jahren ein fester Bestandteil unserer Zivilisation. Sie werden häufig als Duftstoffe in Parfüms und Kosmetika verwendet und tragen zu einer gesunden Ernährung bei, dienen aber auch als



Wirkstoffe in pharmazeutischen Produkten. Ihre antibakteriellen, antiviralen und entzündungshemmenden Eigenschaften haben EOs schon früh für die kausale und symptomatische Therapie einer Reihe von Krankheiten, aber auch für die Prävention qualifiziert. Gewonnen aus natürlichen, meist pflanzlichen Stoffen, sind EOs ein typisches Beispiel für ein Mehrkomponentengemisch (more than one constituent substances, MOCS) mit bis zu mehreren hundert Einzelverbindungen, die in einer ausgeklügelten Zusammensetzung die Eigenschaft eines bestimmten vollständigen EO ausmachen. Die integrative Verwendung von EO als MOCS wird in der Human- und Veterinärmedizin jetzt und in Zukunft eine grosse Rolle spielen

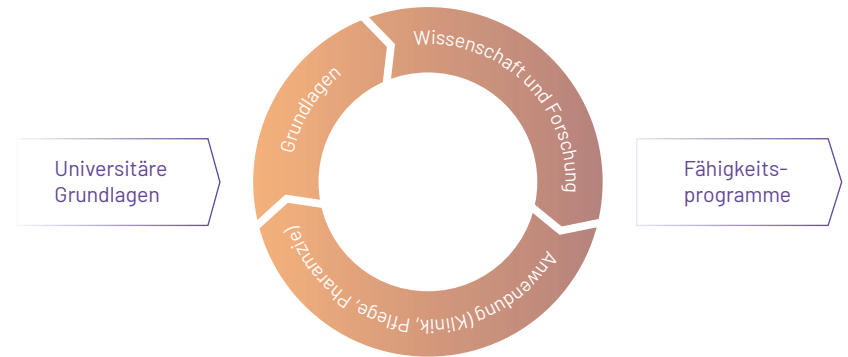
und ist in einigen Fällen bereits weit verbreitet, z. B. in der Aromatherapie zur Behandlung psychosomatischer Beschwerden, zur Inhalation bei Atemwegserkrankungen oder zur topischen Anwendung bei unerwünschten Hauterkrankungen. Die Vielfalt der Moleküle mit unterschiedlichen Funktionalitäten weist ein breites Spektrum vielfältiger physikalischer und chemischer Eigenschaften auf, die im Gegensatz zu einzelnen isolierten Verbindungen die Grundlage für ihre Multi-Target-Aktivität bilden. Ob und wie sich eine solche Breitbandwirkung in natürlichen Mischungen widerspiegelt und welche Art von pharmakologischem Potenzial sie bieten, wird im Rahmen einer Übersicht näher betrachtet.

Initiierung des Weiterbildungsprogramms «Certificate of Advanced Studies (CAS) Komplementärmedizin»

Der geplante berufsbegleitende zweisemestrige Studiengang «Certificate of Advanced Studies (CAS) Komplementärmedizin» (10 ECTS, 17 Kurstage) soll die Grundkenntnisse über die Fachdisziplinen der Komplementärmedizin, namentlich die der anthroposophischen erweiterten Medizin (AEM), der Akupunktur sowie Arzneimitteltherapie der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM)), der Homöopathie und der Phytotherapie vermitteln. Die Inhalte der Weiterbildung berücksichtigen die Lernzielkataloge der universitären Grundausbildung und der jeweiligen Fachgesellschaften, die für die Vergabe der verschiedenen Fähigkeitsausweise verantwortlich sind.

Die Teilnehmenden erlernen die Grundlagen der Komplementärmedizin und kennen die verschiedenen

Definitionen und die dahinterstehende Philosophie und Grundidee, sowie die historische Entwicklung der einzelnen Fachrichtungen. Sie lernen die Möglichkeiten und Grenzen einer integrativ-angewandten Komplementärmedizin in Humanmedizin, Pflege und Pharmazie kennen; ebenso die politische Situation der Komplementärmedizin in der Schweiz und ihre Verankerung im nationalen Gesundheitswesen (einschliesslich der Abrechnungsmöglichkeiten). Der Studiengang vermittelt einschlägige Kenntnisse zum Arzneimittelrecht, zu den regulatorischen Verordnungen und zur Qualitätssicherung. Darüber hinaus erfahren die Studierenden, was eine Weiterbildung zu einem Fähigkeitsausweis in den einzelnen Methoden und Professionen beinhaltet (z. B. Fachapotheker:innen oder humanmedizinische Fähigkeitsausweise).



Die Absolvent:innen des Studiengangs können den Stand der aktuellen Forschung in der Komplementärmedizin und Rating-Systeme zur Studienqualität beschreiben und verfügen über die Fähigkeit zur kritischen Beurteilung präklinischer und klinischer Studien. Darüber hinaus erwerben sie Kenntnisse des wissenschaftlich-praktischen Arbeitens sowie pharmazeutischer Herstellungsverfahren der verschiedenen Bereiche.

Es werden verschiedene moderne didaktische Methoden mit Orientierung an den professionellen Rollen im Gesundheitssystem (z. B. CANMEDS) eingesetzt, so z. B. arbeitsplatzbasierte Assessments /ABA's), um Kompetenzen im Bereich der «Entrustable Professional Activities (EPA)» («Anvertraubare Professionelle

Tätigkeiten» [APT]) zur selbstständigen Anwendung komplementärmedizinischer Therapien bei einfachen Krankheitsbildern zu erreichen – jeweils entsprechend den eigenen beruflichen Voraussetzungen bzw. der Berufsausübungsbewilligung. Bei den Studieninhalten liegt der Fokus auf der theoretischen und praktischen Vermittlung von Kenntnissen und Fertigkeiten «Theorie & Praxis»-Einheiten, der Beantwortung von Fragen, dem Einüben von Kompetenzen mittels Gruppenarbeiten, stets begleitet durch persönliche Erfahrungsberichte der Dozierenden aus deren praktischer Tätigkeit. Die Studierenden gestalten ihre Weiterbildung aktiv mit, indem sie die Unterrichtsinhalte vor- und nachbereiten. Dazu gehören auch schriftliche Arbeiten und die Bildung von Lerngruppen.



Die Initiierung des Weiterbildungsprogramms wird finanziell unterstützt durch die WALA Schweiz AG, die Schwabe Gruppe Schweiz, die EGK-Gesundheitskasse und die SNE-Stiftung für Naturheilkunde und Erfahrungsmedizin.

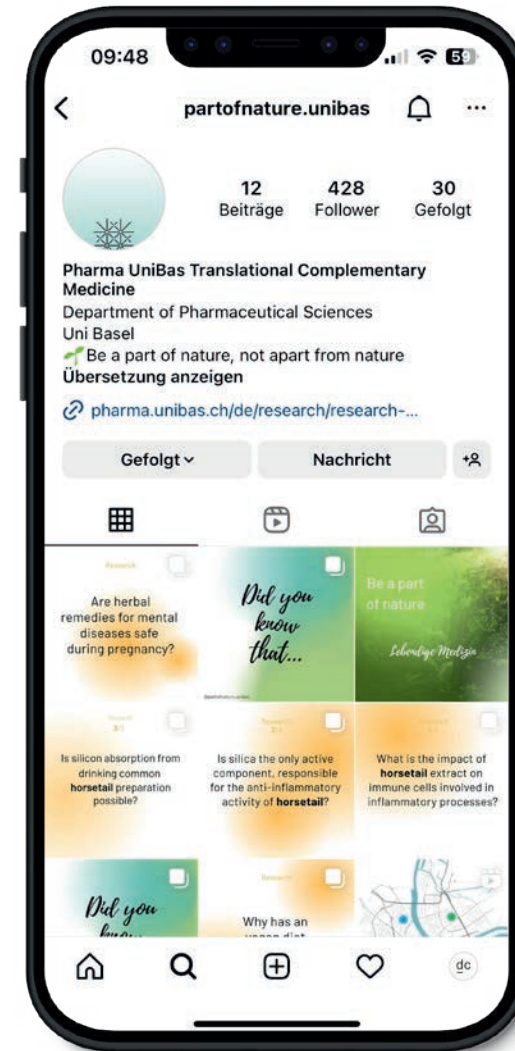
Folgen Sie uns auf unserer Reise: Translationale Komplementärmedizin 'goes social'

Die Inhalte unserer Forschung verdienen eine breitere Plattform, damit auch Interessierte ausserhalb des wissenschaftlichen Bereichs informiert und inspiriert werden können. Zu diesem Zweck dachten wir uns, dass es eine gute Idee wäre, die Arbeit, die wir leisten, über soziale Medien zugänglich zu machen. Wir haben uns für Instagram entschieden, weil diese Plattform so viele unterschiedliche Nutzer hat und so viele Möglichkeiten bietet. Mit kurzen, einprägsamen Bildern und Texten, ergänzt von Kurzfilmen, Geschichten und Interviews, wollen wir unsere Begeisterung verbreiten. Wo es möglich ist, verweisen die Beiträge auf weiterführende Inhalte auf unserer eigenen Website.

Unser Instagram-Account wurde im Jahr 2022 eingerichtet und ist nun öffentlich zugänglich. Unser Profilbild ist von demjenigen der Universität Basel abgeleitet. Auch unsere Arbeitsweise orientiert sich an den allgemeinen gültigen Richtlinien der Universität Basel. Die Sprache ist Englisch, wobei einige Interviews, in denen Deutsch gesprochen wird, auf Englisch untertitelt werden.

Durch diese Art des Engagements in der Forschung haben wir einen weiten Bezug zu den Menschen und der Welt um uns herum, was wiederum indirekt unserer Forschung zugutekommt.

@partofnature.unibas





Planung des Wissenschaftskongress:

Neues aus der Forschung in der Integrativen Medizin zusammen mit Ana Paula Simoes-Wuest (Universitätsspital Zürich), Isabell Ge (Universitätsspital Basel), Matthias Kröz (Klinik Arlesheim) und Christian Kurzeder (Universitätsspital Basel).

Integrative Medizin ist die kombinierte Anwendung von Schul- und Komplementärmedizin, wobei die diagnostischen und therapeutischen Methoden der Komplementärmedizin diejenigen der Schulmedizin ergänzen. Die Integrative Medizin berücksichtigt die wissenschaftliche Evidenz und hat dabei einen starken Fokus auf die Gesundheitsförderung und Heilungsorientierung, sie legt besonderen Wert auf die Beziehungsebene mit den Patientinnen und Patienten und pflegt einen ganzheitlichen Blick auf den Menschen. Zudem entfaltet die Integrative Medizin ihre Stärke insbesondere dort, wo wir mit unserem ärztlichen, pflegerischen und therapeutischen Wirken an unsere Grenzen

stossen. Heute ist sie Gegenstand zunehmender klinischer Forschung. Nach dem erfolgreichen Jubiläumskongress 2021 zum 100-jährigen Bestehen der Klinik Arlesheim, in dem Forschende und medizinisch Tätige aus der konventionellen und der komplementären Medizin gemeinsam gewirkt haben, freuen wir uns auf ein wissenschaftliches Update. Das Universitätsspital Basel und die Klinik Arlesheim laden dazu ein. Der Kongress findet am 9. September 2023 im Universitätsspital Basel statt und steht unter dem Patronat der VR-Präsidenten und der Ärztlichen Direktoren des Universitätsspitals Basel und der Klinik Arlesheim.

09.00 – 09.10 Begrüßung durch das Patronatskomitee | Philipp Schneider, Verwaltungsratspräsident Klinik Arlesheim

09.10 – 09.40 Eröffnungsvortrag
Stellenwert der Integrativen Medizin in der Schweiz | Dr. med. Marc Schläppi, Zentrum für Integrative Medizin Kantonsspital St. Gallen

09.40 – 10.25 Keynote «Ernährungstherapie und Fasten als game changer in der integrativen Therapie chronischer Erkrankungen» | Prof. Dr. med. Andreas Michalsen, Naturheilkunde, Charité Universitätsmedizin Berlin, Immanuel-Krankenhaus Berlin (DE)

10.25 – 10.45 Mikrobiom, Metabolom und funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen | Prof. Dr. med. Mark Fox, Gastroenterologie und Forschungsabteilung Klinik Arlesheim

10.45 – 10.50 Diskussion

10.50 – 11.15 Pause

11.15 – 11.35 Cancer-related Fatigue und Schlafstörung bei Krebspatientinnen und -patienten | PD Dr. med. Matthias Kröz, Schlafmedizin und Forschungsabteilung Klinik Arlesheim

11.35 – 11.55 Stellenwert der Misteltherapie in der integrativen Onkologie | Prof. Dr. med. Roman Huber, Uni-Zentrum Naturheilkunde, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg (DE)

11.55 – 12.15 Zu Effekten und Potenzial Äusserer Anwendungen wie Kompressen und Fussbäder in der Integrativen Medizin | Prof. Dr. med. Ursula Wolf, Institut für Komplementäre und Integrative Medizin Universität Bern

12.15 – 12.30 Diskussion

12.30 – 14.00 Mittagspause

14.00 – 14.20 Symptommanagement in der integrativen Onkologie am Universitätsspital Basel | Dr. med. Isabell Xiang Ge, Innovationsfokus Krebserkrankungen der Frau, Universitätsspital Basel

14.20 – 14.40 Forschungsstrategien in der Komplementären und Integrativen Medizin am Beispiel Akupunktur bei Allergischer Rhinitis | Dr. med. Miriam Ortiz, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Universitätsmedizin Berlin (DE)

14.40 – 15.00 Translationale Forschungsansätze | Prof. Dr. rer. nat. Carsten Gründemann, Translationale Komplementärmedizin, Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel

15.00 – 15.15 Diskussion

15.15 – 15.40 Pause

15.40 – 16.00 Mind-Body-Medizin in der integrativen Onkologie | PD Dr. med. Petra Voiß, Evang. Kliniken Essen-Mitte (DE)

16.00 – 16.20 Nutzen und Stellenwert der Eurythmietherapie | Prof. Dr. med. Arndt Büssing, Professur Lebensqualität, Spiritualität und Coping, Institut für Integrative Medizin, Universität Witten/Herdecke (DE)

16.20 – 16.30 Diskussion

16.30 – 16.50 Effekte und Wirkungsweise der Rhythmischen Massage Therapie | PD Dr. phil. Ana Paula Simões-Wüst, Forschungsabteilung Klinik Arlesheim

16.50 – 17.10 Anthroposophic art therapy in patients with anxiety disorders: effectiveness and mechanisms of change | Dr. Annemarie C. Abbing, University of Applied Sciences Leiden (NL)

17.10 – 17.20 Diskussion

17.20 – 17.30 Abschluss und Verabschiedung | Dr. med. Lukas Schöb, Ärztlicher Leiter Klinik Arlesheim; Prof. Dr. med. Christian Kurzeder, Leiter Brustzentrum, Gynäkologisches Tumorzentrum, Universitätsspital Base

www.wissenschaftskongress.ch

Kooperationen



WALA



Universität Regensburg



universität wien

Ricola



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Klinik Adelsheim

stClaraspital
In besten Händen.



Verein für Krebsforschung
Forschungsinstitut Hirsia

WELEDA

USZ
Universitäts
Spital Zürich

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FREIBURG



Publikationen

Originalarbeiten 2022

(Peer-reviewed)

Bunse M, Daniels R, Gründemann C, Heilmann J, Kammerer DR, Keusgen M, Lindequist U, Melzig MF, Morlock GE, Schulz H, Schweiggert R, Simon M, Stintzing FC and Wink M (2022)

Essential Oils as Multicomponent Mixtures and Their Potential for Human Health and Well-Being.

Front. Pharmacol. 13:956541.

Spiess D, Winker M, Dolder Behna A, Gründemann C, Simões-Wüst AP.

Advanced in Vitro Safety Assessment of Herbal Medicines for the Treatment of Non-Psychotic Mental Disorders in Pregnancy.

Front Pharmacol. 2022 Jun 23; 13:882997. doi: 10.3389/fphar.2022.882997

Falanga CM, Steinborn C, Muratspahić E, Zimmermann-Klemd AM, Winker M, Krenn L, Huber R, Gruber CW, Gründemann C.

Ipecac root extracts and isolated circular peptides differentially suppress inflammatory immune response characterised by proliferation, activation and degranulation capacity of human lymphocytes in vitro.

Biomed Pharmacother. 2022 Aug; 152:113120.

Zimmermann-Klemd AM, Reinhardt JK, Winker M, Gründemann C.

Phytotherapy in Integrative Oncology-An Update of Promising Treatment Options.

Molecules. 2022 May 17;27(10):3209.

Devi S, Zimmermann-Klemd AM, Fiebich BL, Heinrich M, Gründemann C, Steinberger P, Kowarschik S, Huber R.

Immunosuppressive activity of non- psychoactive Cannabis sativa L. extract on the function of human T lymphocytes.

Int Immunopharmacol. 2022 Feb; 103:108448.

Originalarbeiten –

eingereicht und in Präparation

Immunological impact of selected, commonly used herbal treatments during pregnancy for nonpsychotic mental diseases –

Immunologische Auswirkungen ausgewählter, häufig verwendeter pflanzlicher Behandlungen während der Schwangerschaft bei nicht psychotischen psychischen Erkrankungen

· *eingereicht bei Scientific Reports, Nature*

Comparison of Aqueous and Lactobacterial-Fermented Mercurialis perennis L. (Dog's Mercury) Extracts with Respect to Their Immunostimulating Activity –

Untersuchungen von nicht fermentierten und fermentierten pflanzlichen M. perennis-Extrakten in monozytären Immunzellen als Modell zur Untersuchung immunausgelöster Entzündungsprozesse. Darüber hinaus wurde das Spektrum der natürlichen Inhaltsstoffe der Extrakte mittels LC-MSn und GC-MS gründlich analysiert und Sicherheitsaspekte wurden bewertet.

· *eingereicht bei Fermentation, MDPI*

Classic psychedelics do not affect T cell and monocyte immune responses –

Untersuchungen zum Einfluss von psychoaktiven Substanzen auf das Immunsystem.

· *eingereicht bei Frontiers Psychiatry, Frontiers*

Characterisation of Viscum album L. effect on immune escape proteins PD-L1, PD-L2 and MHC-I in prostate, colon, lung and breast cancer cells –

Untersuchungen ob eine Mistelbehandlung die Expression von Checkpoint-Liganden oder MHC-I bei ausgewählten Krebszellen beeinträchtigt.

· *eingereicht bei Complementary Medicine Research, Karger*

Bitters in integrative hospital care. Is there hidden information in clinical prescribing data? – A database study –

Datenbankanalyse zur Verschreibungshäufigkeit von phytotherapeutischen und anthroposophischen Heilmitteln in der Klinik Arlesheim.

· *in Präparation für Complementary Therapies in Medicine, Elsevier*

Immune modulatory effects of Viola tricolor cyclotide preparations –

Die vorliegende Studie trägt zur Erforschung pflanzlicher Moleküle für die Entwicklung neuer und alternativer Behandlungsstrategien für multifaktorielle Autoimmunerkrankungen bei.

· *in Präparation für Phytomedicine, Elsevier*

Impacts of Malvis sylvestris to Treat Dry Eye Disease –

Untersuchungen ob Malvis sylvestris einen Einfluss auf die Pathologie von Trockenem Auge hat.

· *in Präparation für Biomedicine and Pharmacotherapy, Elsevier*



Abschluss- arbeiten

Investigation of efficacy and safety of plant extracts and natural products on placental and immunocompetent cells

Die Entwicklung von Arzneimitteln aus natürlichen Produkten wie Pflanzenextrakten und -verbindungen ist eine vielversprechende Forschungsstrategie für die Ermittlung neuer Arzneimittelkandidaten. Die ständige Suche nach neuen Leitstrukturen ist unerlässlich, um die Grenzen vieler moderner Behandlungsmöglichkeiten zu überwinden. Dies gilt insbesondere für immunologische Erkrankungen wie chronische Entzündungen und Autoimmunerkrankungen, da die derzeitige immunsuppressive Behandlung mit schweren Nebenwirkungen und einem langfristigen Wirkungsverlust verbunden ist. Der Wert von Na-

turstoffen in diesem Bestreben wurde durch Verbindungen wie Cyclosporin A und Tacrolimus bereits eindrucksvoll unter Beweis gestellt.

Um diese Herausforderung anzugehen wurde ein multidisziplinäres Projekt initiiert. Eine Bibliothek mit 600 Pflanzenextrakten aus Panama wurde auf ihre Wirksamkeit gegen die Proliferation von Lymphozyten untersucht, ein charakteristisches Merkmal von Autoimmunerkrankungen. Ein Extrakt aus *Hyptis brachiata* erwies sich als höchst effektive Zubereitung. Die anschließenden analytischen Schritte und die chemische Analyse der

Inhaltsstoffe führten zur Isolierung mehrerer Bestandteile. Das hemmende Potenzial wurde später hauptsächlich den antimittotischen Eigenschaften der isolierten Aryltetralin-Lignane zugeschrieben, darunter das bekannte Podophylloxin.

Die zusätzliche schwache Inhibition der Zytokinproduktion durch den Extrakt wurde mittels durchflusszytometrischer Immunphänotypisierung ausgewertet. Es konnte jedoch keine spezifische Verbindung mit entsprechender Wirksamkeit identifiziert werden.

Im zweiten Hauptprojekt dieser Dissertation wurde die Sicherheit pflanzlicher Produkte im Zusammenhang mit der Behandlung nicht psychotischer mentaler Störungen in der Schwangerschaft bewertet. Die in dieses Projekt einbezogenen pflanzlichen Zubereitungen waren Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Kalifornischer Mohn (*Eschscholzia californica*), Baldrian (*Valeriana officinalis*), Lavendel (*Lavandula angustifolia*) und Hopfen (*Humulus lupulus*). Sie alle werden häufig zur Behandlung nichtpsychotischer mentaler Störungen eingesetzt, sind aber aufgrund ihrer traditionellen Verwendung nur

unzureichend auf ihre Sicherheit hin untersucht worden. Ein multizentrisches, multidisziplinäres Projekt hatte zum Ziel, die dringend benötigten Daten über die Sicherheit dieser Präparate zu liefern.

In diesem Zusammenhang wurden die toxischen und modulatorischen Eigenschaften der Extrakte sowie von entsprechenden Bestandteile in einer Reihe von Tests (Zytotoxizität, Genotoxizität und Funktion) an einer Plazentazelllinie und primären, menschlichen Immunzellen untersucht. Diese beiden Modellsysteme wurden aufgrund ihrer entscheidenden Funktion in allen Phasen der Schwangerschaft ausgewählt. Keiner der Extrakte zeigte in beiden Modellen bei physiologisch relevanten Konzentrationen genotoxische, zytotoxische oder funktionelle Wirkungen. Nur in der künstlich hohen Konzentration von 100 µg/ml wurde für die Extrakte aus Johanniskraut, Kalifornischem Mohn (sehr schwache Wirkung), Baldrian und Hopfen eine statistisch signifikante Zytotoxizität auf Plazentazellen festgestellt. Bei Konzentrationen von $\geq 30 \mu\text{g/ml}$ bewirkten die Extrakte aus Johanniskraut und Baldrian auch eine signifikante Hemmung der Immunzellproliferation.

Zusätzliche Tests mit den zugehörigen Verbindungen bestätigten diese Ergebnisse. Protopin (Kalifornischer Mohn), Valerensäure (Baldrian) und Linalool (Lavendel) waren in allen plazentalen und immunologischen Assays im Wesentlichen unwirksam. Hyperforin und Hypericin (Johanniskraut) und Valtrat (Baldrian) induzierten dagegen in Plazentazellen Zytotoxizität in Konzentrationen von über 1 µM. Im Ex-vivo-Lymphozytenmodell beeinträchtigten diese drei Bestandteile die Lebensfähigkeit und Proliferation in Konzentrationen

$\geq 3 \mu\text{M}$. Die Immunphänotypisierung von Zellen, die mit diesen drei Verbindungen behandelt wurden, zeigte unterschiedliche Ergebnisse bei der Zytokinproduktion und der Expression von Oberflächenmarkern. Insgesamt zeigten die beiden Johanniskrautverbindungen einen eher hemmenden Phänotyp im Vergleich zu Valtrat, dass eine leichte Stimulation aller Zytokine hervorrief.

Die Genotoxizität wurde für alle getesteten Substanzen in beiden Modellsystemen als unbedenklich eingestuft.



Moritz Winker

Doktorant 2018-2022

Alain Bugnon

Hintergrund

Rudolf Steiner, der Begründer der Anthroposophie, schlug eine Rezeptur einer Vier-Komponenten-Salbe aus Thymian (*Thymus vulgaris* L.), Geldkraut (*Lysimachia nummularia* L.), Lärchenharz (*Larix decidua* Mill.) und Bienenwachs zur Behandlung von ulzerierenden Tumoren vor. In dieser Arbeit wurde ein Beitrag zur Entwicklung einer entsprechenden pharmazeutischen Zubereitung in zwei Bereichen geleistet: Analytik und in vitro-Aktivität zweier lipophiler Komponenten der vorgeschlagenen Formulierung.

Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde eine GC-Methode zur Quantifizierung von zwei flüchtigen Verbindungen (alpha-Pinen und 3-Caren) in ätherischem Öl aus europäischem Lärchenharz entwickelt, das durch Hydrodestillation gewonnen wurde. Darüber hinaus wurden die lipophilen Bestandteile des Lärchenharzes und des Thymianextrakts auf ihre antiproliferative und apoptotische Aktivität in vitro untersucht, wobei Mäusefibroblasten

(NIH/3T3) und menschliche Keratinozyten (HaCaT) verwendet wurden.

Die antiproliferative Wirkung wurde mit dem WST-1-Reagenz und einer photometrischen Messung bestimmt. Die apoptotische Aktivität wurde mittels Durchflusszytometrie unter Verwendung von FITC-Annexin-V und DAPI-Färbung bewertet.

Ergebnisse

Die entwickelte GC-Methode ist selektiv, linear und empfindlich für alpha-Pinen und 3-Caren. Die Präzision und Genauigkeit liegen in akzeptablen Bereichen. Die Wiederfindungsrate liegt für beide untersuchten Analyten ausserhalb der akzeptablen Grenzen, weshalb diese Methode nur teilweise validiert ist. Wir haben beobachtet, dass die in vitro eingesetzten lipophilen Extrakte eine statistisch signifikante konzentrationsabhängige antiproliferative Wirkung auf die untersuchten Zelllinien haben. Für beide Extrakte konnte die 50%ige Hemmkonzentration (IC50) bestimmt werden. Von den verwendeten Extrakten erhöhte nur der Thymian-CO2-Extrakt den Anteil der früh apoptoti-

schen Zellen bei einer Konzentration von 70 µg/mL signifikant für die HaCaT-Zelllinie. Auch ein signifikanter Anstieg des späten apoptotischen/nekrotischen Zelltods wurde bei dieser Konzentration für die menschlichen Keratinozyten für Thymian- und Lärchenextrakt festgestellt, nicht jedoch für niedrigere Konzentrationen. Bei der NIH/3T3-Zelllinie führte nur eine Konzentration von 50 µg/mL des Lärchenextrakts zu einem statistisch signifikanten Anstieg des späten apoptotischen/nekrotischen Zelltods, nicht jedoch bei den anderen untersuchten Konzentrationen des Lärchenharz-Extrakts und der Thymian-CO2-Extrakte.

Schlussfolgerungen

Es ist zu schlussfolgern, dass nur alpha-Pinen, nicht aber 3-Caren als Analyt für die Quantifizierung von ätherischem Öl aus *Larix decidua* für die entwickelte Methode geeignet ist, da 3-Caren in niedrigeren Konzentra-

tionen als die Kalibrierkurvenbereiche vorhanden ist. Wir kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung eines externen Standards für die Analyse nicht geeignet ist, da die Wiederfindungsraten ausserhalb eines akzeptablen Bereichs liegen. Der genaue Mechanismus der zytotoxischen und antiproliferativen Wirkungen der Thymian- und Lärchenextrakte auf die NIH/3T3- und HaCaT-Zelllinien muss noch weiter untersucht werden, beispielsweise durch Zellzyklusanalysen und den Nachweis zellzyklusbezogener Proteine. Um ihr Wundheilungspotenzial weiter zu untersuchen, sollte für beide Extrakte ein In-vitro-Wundheilungstest durchgeführt werden. Die Informationen über die Konzentrationen, bei denen antiproliferative oder zytotoxische Effekte auf Hautzellen gefunden werden, sind wichtig für eine Formulierung, die die Wundheilung unterstützen soll. All dies muss jedoch auch in vivo untersucht werden.



Lehre

Pharmazie

Mitglied der Beurteilenden-Kommission im Studiengang Pharmazie

FS2022-Bachelor

Einführung in die Pharmazeutischen Wissenschaften,
Alternative Therapieformen

FS2022-Master

Komplementärpharmazie

FS2022-Master

Vertiefungsseminar Anthroposophische Medizin und Pharmazie.
In Zusammenarbeit mit der Weleda AG, Thema: Schwangerschaft und Geburt.

HS2022-Master

Seminar «Translationale Komplementärmedizin»

Organisation und Neuausrichtung des Curriculums für
Humanmedizin im Fachbereich Komplementärmedizin:
Zusammen mit dem Studiendekan Prof. F. Zimmermann

Medizin

FS2022-Bachelor

Wahlpflichtprojekt Bachelorstudium: Einführung in die anthroposophische
Medizin und Arzneitherapie für häufige Erkrankungen.

In Zusammenarbeit mit Philipp Busche, Ärzteausbildung Arlesheim.

HS2022-Bachelor

Wahlpflichtprojekt Bachelorstudium: Einführung in die Anthroposophische
Therapie bei Schmerzen, in der Onkologie und in der Palliativmedizin.

In Zusammenarbeit mit Philipp Busche, Ärzteausbildung Arlesheim.

HS2022-Bachelor

Einführung in die Komplementärmedizin

FS2022-Master

Wahlpflichtprojekt Masterstudium:

Intensivseminar «Hirnfunktion bei Meditation» mit Praktikum.

In Zusammenarbeit mit Siegwald Elsas, Klinik Arlesheim.

Pflegewissenschaften

HS2022

Vorlesung «Grundlagen der Komplementärmedizin»

Planung: Interprofessionelles Lehrangebot mit dem Studiengang
Pflegewissenschaften

FS2023

In Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft
für Phytotherapie (SMGP)

Betreuung von Abschlussarbeiten

Naturwissenschaftliche Doktorarbeiten

- Joao Vitor da Costa Batista
- Alexander Areesanan
- Moritz Winker

Masterarbeiten

Aufgrund des Umzuges an den neuen Standort konnten keine internen
Masterarbeiten angeboten werden.

- Alain Bugnon in Kooperation mit dem Verein für Krebsforschung Arlesheim
(Prof. Dr. S. Baumgartner)

Finanzen

2022

Saldovortrag per 01.01.2022 301.101 CHF

Einnahmen

Zusprachen 893.930 CHF
Total Einnahmen 893.930 CHF

Ausgaben


Personalkosten 393.781 CHF
Sachaufwand 178.952 CHF

Sachaufwand Aufschlüsselung
Finanzierung von Kooperationsprojekten 80.095 CHF
(Naturwissenschaftliche Sektion am
Goetheanum («Wärme-Pflanzen»);
Kollaboration Uni Freiburg
Projektberatung, Rechercheaufgaben
Betriebsaufwand (Material, Unterhalt/
Reparaturen, Bibliotheksaufwand,
Verwaltung, Spesen und Werbung) 88.439 CHF

Apparate 2.590 CHF
EDV 7.828 CHF
Total Ausgaben 572.733 CHF

SALDO per 31.12.2022 622.298 CHF

Zusätzliche Einnahmen Drittmittel
Apparatebudget DPhW Universität Basel 29.400 CHF
Natvantage Grant 75.087 CHF
Total zusätzliche Einnahmen 104.487 CHF

An aerial photograph of a vast, dense forest covering rolling hills. The trees are a vibrant green, and a soft mist or fog fills the valleys between the ridges, creating a layered and ethereal atmosphere. The lighting is soft, suggesting early morning or late afternoon.

*„Das Leben
schafft immer
lebensförderliche
Bedingungen.“*

Janine Benyus

Herausgeber

Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
Departement Pharmazeutische Wissenschaften
Translationale Komplementärmedizin

Prof. Dr. Carsten Gründemann
Klingelbergstrasse 80
4056 Basel | Schweiz

Design

designconcepts GmbH, Freiburg

Bildnachweise

Titel hjschneider *Adobe Stock* | U1 Markus Spiske *Unsplash* | S. 3 Vladimir Konoplev *Pexels* | S. 14 Botanical art/Bildagentur-online *Alamy Stock Foto* | S. 17-19 Sunny Celeste *Alamy Stock Foto* | S. 21 klemen cerkovnik *shutterstock* | S. 22 - 23 Les Archives Digitales *Alamy Stock Foto* | 24, 25 Botanical art/Bildagentur-online *Alamy Stock Foto* | S. 27 Florilegius *Alamy Stock Foto* | S. 28, 29 imageBROKER *Alamy Stock Foto* | S. 4, 12, 40, 44, 50, 54 Felix Baßler