

S. Chrubasik^a
M. Wink^b

^a Abteilung Innere Medizin I der Medizinischen
Klinik und Poliklinik,

^b Institut für Pharmazeutische Biologie,
Heidelberg

Zur pharmakologischen Wirkung der Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*)

Schlüsselwörter

Teufelskralle

Harpagophytum procumbens

Analgesie

Key Words

Devil's Claw

Harpagophytum procumbens

Analgesia

Zusammenfassung

Eine Anzahl tierexperimenteller Untersuchungen mit Extrakten der Teufelskralle hat gezeigt, dass eine gewisse, den nichtsteroidalen Analgetika vergleichbare pharmakologische Wirkung vermutet werden kann. Obwohl einige Erfahrungsberichte den therapeutischen Einsatz der Droge bei Patienten mit schmerzhaften Arthritiden oder Arthrosen empfehlen, ist die therapeutische Wirksamkeit der Teufelskralle bisher noch nicht in einer kontrollierten Studie geprüft worden. Es ist dringend notwendig, einen solchen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen, um den therapeutischen Einsatz der Droge genauer zu definieren.

Summary

Pharmacological Effect of Devil's Claw (Harpagophytum procumbens)

Various animal experiments suggest an NSAID-like pharmacological effect of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*). Several medical reports recommend the therapeutic use of the drug in patients suffering from painful arthropathies. However, no controlled study is available that proves the usefulness of Devil's Claw. The indications for the therapeutic use of the drug remain to be established.

Botanik

Die Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) zählt zur Familie der Pedaliaceae. Sie ist vor allem in den Steppengebieten Süd- und Südwestafrikas heimisch. Aus den knolligen Speicherwurzeln kommen in der Regenzeit 1–1,5 m lange, dem Boden flach aufliegende Triebe. Die sich daraus entwickelnde Pflanze besitzt leicht fleischige Blätter und 4–6 cm große, leuchtend rotviolette, fingerhut- oder gloxinienähnliche Blüten. Die flachen, holzigen, 7–20 cm langen Früchte, die etwa 50 Samen enthalten, besitzen an den Längskanten bandförmige Auswüchse, die mit scharfen, klauenförmigen Widerhaken (die namensgebend waren) besetzt sind (sog. Trampelkletten). Flach auf dem Boden liegend bleiben die Früchte leicht an den Klauen der Tiere haften und sind dann schwer entfernbar.

Droge

Zur Drogengewinnung werden die sekundären, bis 600 g schweren Speicherwurzeln nach Zerkleinerung und Trocknung verwendet. Sie enthalten Iridoidglykoside (hauptsächlich 0,5–1,6% Harpagosid, Harpagid und Procumbid), etwa 0,018% Flavone und Flavonole, etwa 0,1% 2-Phenylethanol-derivate, 1,2% Gummiharz, 0,03% ätherisches Öl sowie 0,3% Raffinose, 0,6–0,8% Stachyose, Saccharose, Glukose und Fruktose sowie Harpagochinon [2, 15].

Pharmakologische Wirkungen

Zur pharmakologischen Wirkung von *Harpagophytum procumbens* gibt es zahlreiche Arbeiten [5, 7, 8, 17, 19] mit unzu-

reichender Charakterisierung des Harpagophytumextraktes und teilweise fehlender Angabe zur Referenzsubstanz. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind daher schlecht interpretierbar. Zu den wenigen Studien mit statistischer Aufarbeitung zählt die Untersuchung von Erdös et al. [6]. Sie stellten 8 Trockenextrakte aus der Harpagophytumwurzel her und testeten sie in 5 verschiedenen Tests an Ratten und Mäusen zur analgetischen und antiphlogistischen Wirkung. Der methanolische Grundextrakt, der butanollösliche Anteil des methanolischen Grundextrakts und der auf 85% angereicherte Methanolextrakt besaßen im Brennstrahl-Test eine mittelstarke analgetische Wirkung, die schwächer war als die von Acetylsalicylsäure. Das Harpagosidkonzentrat war dabei nicht stärker wirksam als die Extrakte (Tab. 1). Die analgetische Wirkung von Harpagosid konnte auch mit dem Kaninchenohrtest verifiziert werden ($p < 0,001$). Die analgetische Wirkung von 20 mg/kg Harpagosid entsprach der von 50 mg/kg Phenylbutazon [5].

Zur Prüfung der viszero-analgetischen Wirkung wurde der Writhing-Test mit Phenyl-p-benzochinon [5] und Essigsäure [6] bei Mäusen herangezogen. Während die orale Verabreichung eines wässrigen Harpagophytumextrakts bis 200 mg/kg unwirksam war [5], fand sich nach intraperitonealer Harpago-

phytumextraktapplikation eine signifikante viszero-analgetische Wirkung [6] (Tab. 1).

Beim durch Krotönöl oder Ovalbumin ausgelösten Pfotenödem bei Ratten konnte nach oraler Gabe von Harpagophytumextrakt bis zu 1000 mg/kg oder von Harpagosid bis 200 mg/kg oral, 100 mg/kg intravenös und 50 mg/kg intraperitoneal keine entzündungshemmende Wirkung nachgewiesen werden [5, 6, 11]. Nach intraperitonealer Gabe höherer Harpagophytumdosens (bis 400 mg/kg) war jedoch ein signifikanter dosisabhängiger antiphlogistischer Effekt nachweisbar. Eine schwache antientzündliche Wirkung fand sich auch nach intravenöser Gabe des auf 85% Harpagosid angereicherten Methanolextrakts (Tab. 1). Auch im UV-Erythemtest an Meerschweinchen besaßen der Methanol- und der wässrige Harpagophytumextrakt eine nur schwache antientzündliche Wirkung [6].

Im semi-chronischen Granulombeuteltest bei Ratten, bei dem sowohl die exsudative als auch die proliferative Phase des Entzündungsprozesses erfasst wird, konnte eine starke Exsudathemmung nach oraler Verabreichung des methanolischen und wässrigen Harpagophytumextrakts beobachtet werden, die mit der Referenzsubstanz Phenylbutazon vergleichbar war. In hohen Dosen wurde auch die proliferative Phase durch den wässrigen

Tab. 1. Wirkung von Harpagophytumextrakten und Harpagosid in verschiedenen Tiermodellen zur analgetischen und antiphlogistischen Wirkung

Test	Droge	Dosis mg/kg	Applikation	Maximale Hemmung, %	Signifikanz p <	Referenzsubstanz	Literatur
<i>Analgesie</i>							
Brennstrahltest	Methanolextrakt (3,7% Harpagosid)	20	po	30	0,001	Acetylsalicylsäure ? mg/kg	6
	Methanolextrakt (3,7% Harpagosid)	200	po	30	0,001	Acetylsalicylsäure ? mg/kg	6
	wässriger Extrakt (2,7% Harpagosid)	200	po	10	0,01	Acetylsalicylsäure ? mg/kg	6
	Butanolextrakt (85% Harpagosid)	20	po	20	0,01	Acetylsalicylsäure ? mg/kg	6
	Methanolextrakt (85% Harpagosid)	200	po	30	0,001	Acetylsalicylsäure ? mg/kg	6
	Writhingtest	wässriger Extrakt: Droge 1:1,5	100-400	ip	0,01-0,001	0,01-0,001	Acetylsalicylsäure 68 mg/kg ip p < 0,001
1,8% Harpagosid		10	ip	40	0,01	Morphin 1,15 mg/kg p < 0,001	
<i>Entzündungshemmung</i>							
Pfotenödem	wässriger Extrakt: Droge 1:1,5	100-400	ip	40-70	0,001	Indomethacin 2,5-10 mg/kg ip p < 0,001	9
	Methanolextrakt (85% Harpagosid)	0,5; 5	iv	15; 25	0,05; 0,01	Phenylbutazon ? mg/g	6
Granulombeuteltest	Methanolextrakt (85% Harpagosid)	200	po	E 75	0,001	Phenylbutazon ? mg/g	6
	wässriger Extrakt (2,7% Harpagosid)	200	po	E 70	0,001	Phenylbutazon ? mg/g	
	Methanolextrakt (85% Harpagosid)	200	iv	GG 35	0,01	Phenylbutazon ? mg/g	
				E 45	0,002	Phenylbutazon ? mg/g	6

iv = Intravenös; po = per os; ip = intraperitoneal; ? mg/kg = Dosis nicht angegeben; E = Exsudat; GG = Granulationsgewebe.

Grundextrakt und durch das auf 85% Harpagosid angereicherte Konzentrat sowie durch Penta-O-Acetyl-Harpagosid [6] gehemmt (Tab. 1). Diese Wirkung war jedoch relativ zu Phenylbutazon schwach. Auch in diesem Versuchsmodell war die Wirkung des hochgereinigten Hauptiridoidglycosids Harpagosid nicht stärker als die der anderen Extrakte.

Keine antiphlogistische Wirkung fand sich bei der durch *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufenen Adjuvans-induzierten Arthritis, auch nicht nach oraler Verabreichung des wässrigen Drogenextrakts in Dosen, die weit über den bei Patienten zur Therapie verabreichten lagen [11]. Auch Harpagosid war im Formaldehyd-(1%)-Arthritis-Test nach intraperitonealer Gabe von 20 mg/kg unwirksam [17].

Harpagophytumextrakt hat keine spasmolytische Wirkung am isolierten Meerschweinchendarm, interagiert nicht mit der Prostaglandinsynthese und übt keine zentrale analgetische Wirkung aus [5, 9]. Auch eine blutdrucksenkende, antiarrhythmische und am isolierten Muskel spasmolytische Wirkung wurde beobachtet [3, 4, 12].

Klinische Wirksamkeit

Zur klinischen Wirksamkeit von *Harpagophytum procumbens* bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates gibt es einige Erfolgsberichte [1, 10, 13, 14, 16, 18]. Sie erfüllen

jedoch nicht die Kriterien zum Wirksamkeitsnachweis der Teufelskrallenpräparate bei der Behandlung von Beschwerden bei chronischen arthrotischen und arthritischen Gelenkerkrankungen. Eine Pilotstudie, die die Wirksamkeit von Harpagophytum anhand der subjektiven Schmerzangabe (Skala 0–3), der Morgensteifigkeit (Skala 1–3), dem Ritchie-Gelenksindex, der Griffstärke, etc. bei 13 Patienten mit seropositiver Arthritis (9 Patienten), seronegativer rheumatoider Arthritis (2 Patienten), Psoriasis-Arthropathie (2 Patienten) zu objektivieren versuchte, konnte keine überzeugende Wirkung der Teufelskrallen nachweisen. Die Patienten hatten über 6 Wochen 3 × täglich 410 mg eines wässrigen Harpagophytumextraktes erhalten [7]. Es ist möglich, dass die Harpagophytumdosis zu gering war (empfohlen werden bis 3 × täglich 800 mg).

Ausblick

Die Erfahrungsberichte sind zwar vielversprechend, jedoch entsprechen sie nicht dem gewünschten Standard für rational verwendete Pharmaka. Es ist an der Zeit, dass eine klinische kontrollierte Untersuchung durchgeführt wird, die die Wirksamkeit von *Harpagophytum procumbens* gegen Placebo prüft und mit der von nichtsteroidalen Analgetika vergleicht. Nur so kann der therapeutische Einsatz der Droge definiert und gerechtfertigt werden.

Literatur

- 1 Belaiche P: Etude clinique de 360 cas d'arthrose traités par le nébulisé aqueux d'Harpagophytum procumbens. *Phytotherapie* 1982;1:22–28.
- 2 Burger JF, Brandt EV, Ferreira D: Iridoid and phenolic glycosides from Harpagophytum procumbens. *Phytochemistry* 1987;26:1453–1457.
- 3 Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F, DePasquale A: A drug in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol* 1984;11:259–274.
- 4 Costa de Pasquale R, Busa G, Circosta C, Iauk L, Ragusa S, Ficarra P, Occhiuto F: A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* 1985;13:193–199.
- 5 Eichler O, Koch C: Über die antiphlogistische, analgetische und spasmolytische Wirksamkeit von Harpagosid, einem Glykosid aus der Wurzel von Harpagophytum procumbens. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1970;20:107–109.
- 6 Erdös A, Fontaine R, Friehe H, Durand R, Pöppinghaus T: Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie verschiedener Extrakte sowie des Harpagosids aus Harpagophytum procumbens DC. *Planta Med* 1978;34:97–108.
- 7 Graham R, Robinson BV: Devil's claw (Harpagophytum procumbens): Pharmacological and clinical studies. *Ann Rheum Dis* 1981;40:632.
- 8 Jadot G, Lecompte A: Activité antiinflammatoire d'Harpagophytum procumbens D.C. *Lyon Méditerranée Médecin du Sud-Est* 1992;28:833–835.
- 9 Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C: Antiinflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. *Planta Med* 1992;58:117–123.
- 10 Lecomte A, Costa JP: Harpagophytum dans l'arthrose. *37 Le Magazine* 1992;15.
- 11 McLeod DW, Revell P, Robinson BV: Investigations of Harpagophytum procumbens (Devil's Claw) in the treatment of experimental inflammation and arthritis in the rat. *Br J Pharmacol* 1979;66:140–141P.
- 12 Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, Ficarra P, Costa de Pasquale R: A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. IV. Effects on some isolated muscle preparations. *J Ethnopharmacol* 1985;13:201–208.
- 13 Pinget M, Lecompte A: Etude des effets de l'harpagophytum en rhumatologie dégénérative. *37 Le Magazine* 1990;10.
- 14 Schmidt S: Phytotherapie beim rheumatischen Formenkreis. *Arch Arzneither* 1978;3:266–271.
- 15 Sticher O: Die aktuelle Droge: Harpagophytum procumbens. *Dtsch Apoth Ztg* 1977;117:1279–1284.
- 16 Stübler M: Die Behandlung chronischer Gelenkerkrankungen mit Harpagophytum. *Allg Homöopath Ztg* 1987;232:60–62.
- 17 Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CJ: Devil's claw (Harpagophytum procumbens): No evidence for antiinflammatory activity in the treatment of arthritic disease. *Can Med Assoc J* 1983;129:249–251.
- 18 Zimmermann W: Erfahrungen mit Harpagophytum. *Phys Med Reh* 1977;18:317–319.
- 19 Zorn B: Über die antiarthritische Wirkung der Harpagophytumwurzel. *Z Rheumaforsch* 1958;17:134–138.