

MARIENDISTEL

Silybum marianum

WISSENSCHAFTLICHE ARBEIT

eingereicht an der

Karl Landsteiner Privatuniversität



Zertifikatslehrgang

„Therapeutische Möglichkeiten evidenzbasierter Phytotherapie“

von

Mag. Bernadette-Theresia OLÁH

Eingereicht am: 30.04.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	- 2 -
Abbildungsverzeichnis	- 3 -
Abkürzungsverzeichnis	- 4 -
Zusammenfassung.....	5
1 Einleitung und Zielsetzung	6
2 Botanik	7
2.1 Systematik.....	7
2.2 Morphologie.....	7
2.2.1 Makroskopisch	8
2.2.2 Mikroskopisch	8
2.3 Verbreitung der Pflanze.....	9
2.4 Traditionelle Anwendungsgebiete der Droge.....	9
3 Monographien	11
4 Phytochemie	19
4.1 Inhaltsstoffe	19
5 Pharmakologie	20
5.1 Pharmakologisches Wirkprofil und Mechanismen	20
5.2 Toxikologische Aspekte.....	21
6 Klinische Studien	23
7 Präparate in Österreich	27
8 Diskussion, Schlussfolgerung, Ausblick	30
Literaturverzeichnis	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - <https://weltpflanzen-178ab.kxcdn.com/wp-content/uploads/2019/03/Silybum-marianum-3.jpg>

Abbildung 2 - *Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*. (2015).
<https://doi.org/10.52778/9783804735217>

Abbildung 3 - Rahfeld, B. (2011b). Mikroskopischer Farbatlas pflanzlicher Drogen. In *Spektrum Akademischer Verlag eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2782-3>

Abbildung 4 - *Europäisches Arzneibuch: Nachtrag 11.2*. (2024).

Abbildung 5 - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2018). *Assessment report on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus* [Report].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf

Abbildung 6 - *Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*. (2015).
<https://doi.org/10.52778/9783804735217>

Abbildung 7 – eigene Darstellung

Abbildung 8 – eigene Darstellung

Abbildung 9 – eigene Darstellung

Abbildung 10 – eigene Darstellung

Abbildung 11 – eigene Darstellung

Abkürzungsverzeichnis

NAFLD – non-alcoholic fatty liver diseases

AFLD – alcoholic fatty liver diseases

HMPPA - Herbal Medicinal Products Plattform Austria

Ph. Eur. – European Pharmacopoeia

ESCOP – European Scientific Cooperative on Phytotherapy

WHO – World Health Organization

HMPC – Committee on Herbal Medicinal Products

KG - Körpergewicht

RNA - Ribonukleinsäure

EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor

TNF- α – Tumornekrosefaktor α

mRNA – messenger RNA

COX-2 – Cyclooxygenase 2

AST - Aspartat-Aminotransferase

ALT - Alanin-Aminotransferase

NASH - nichtalkoholische Steatohepatitis

UE - unerwünschte Ereignisse

PegIFN – Pegyliertes Interferon α

DEV – Droge-Extrakt-Verhältnis

Zusammenfassung

Die Mariendistel (*Silybum marianum*) gehört zur Familie der Korbblütler (Asteraceae). Sie ist eine 1- bis 2-jährige distelartige Pflanze und kann in Kulturen eine Wuchshöhe von bis zu 2,5m erreichen. Beheimatet ist die Pflanze im mediterranen Raum und Vorderen Orient und wird weltweit kultiviert. Der deutsche Name Mariendistel bezieht sich auf eine Legende, in der die Milch der Jungfrau Maria auf die Pflanze tropfte und so die weiße Marmorierung entstand. Weitere Namen der Mariendistel sind unter anderem Christi Krone, Frauendistel, Marienkörner etc. Die Mariendistel wird seit dem Altertum als Heilpflanze verwendet wie zum Beispiel als galletreibendes Mittel oder auch als Emetikum. Paracelsus nutzte die Pflanze auch anhand der Signaturenlehre bei inwendigem Stechen. Volksmedizinisch würde das Mariendistelkraut als Tee auch bei Milzleiden, Gebärmutterleiden oder auch Cholagogum verwendet. Im 18. Jahrhundert erlangte die hepatoprotektive Wirkung besondere Wichtigkeit. Für die Wirkung verantwortlich sind sogenannte Flavonolignane bezeichnet als Silymarin. Dieser Wirkstoffkomplex ist schwer wasserlöslich und befindet sich hauptsächlich in den Früchten der Mariendistel. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Mariendistel antioxidative, antifibrotische, immunmodulatorische und entzündungshemmende Eigenschaften aufweist, wobei die hepatoprotektive Wirkung durch Stabilisierung der Leberzellmembran, das Abfangen freier Radikale und die beschleunigte Regeneration der Leberzellen im Vordergrund stehen. Wegen all dieser interessanten Wirkungen hat die Herbal Medicinal Products Plattform Austria (HMPPA) die Mariendistel im Jahr 2021 zur Arzneipflanze des Jahres gemacht.

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Leber ist das größte Stoffwechselorgan des Menschen. Sie ist nicht nur verantwortlich für die Aufnahme, Weiterverarbeitung, Speicherung und Bildung von Fetten, Eiweißen und Kohlenhydraten, sondern übernimmt auch zentrale Steuerfunktionen vom zum Beispiel Eisen- und Kupferhaushalt, speichert wichtige Vitamine (z.B.: Vitamin A) und ist für die Bildung von Gerinnungsfaktoren zuständig. Auch bei der Verstoffwechslung der meisten Medikamente spielt die Leber eine wesentliche Rolle (*Medizin für Apotheker*, 2019). All diese Aufgaben zeigen, dass Lebererkrankungen eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit darstellen, besonders weil die Stoffwechselfunktionen nicht ausreichend künstlich ersetzt werden können. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, wobei die häufigste die Fettleber, verursacht durch Übergewicht und/oder Diabetes mellitus (NAFLD) oder Alkohol (AFLD), ist, gefolgt von Virusinfektionen (*Lebererkrankungen*, o. D.). Im Hinblick auf die stetig wachsenden Diabetes mellitus und Adipositas Fallzahlen ist ersichtlich wie wichtig, neben diätetischen Maßnahmen, Arzneimittel sind, die schützend auf die Leber wirken und deren Regeneration fördern.

Die Inhaltsstoffe der Mariendistel Früchte vereint all diese Eigenschaften. Diese wissenschaftliche Arbeit befasst sich mit der Systematik der Pflanze, ihrem Verbreitungsgebiet, makroskopische und mikroskopischen Eigenschaften, Wirkungsspektrum und traditionelle Anwendungsgebiete der Droge.

2 Botanik

2.1 Systematik

Stammpflanze: *Silybum marianum* (L.) GAERTN. syn. *Carduus marianus* L., Asteraceae (Korbblütler)

Der deutsche Name Mariendistel bezieht sich auf eine Legende, in der die Milch der Jungfrau Maria auf die Pflanze tropfte. So soll die weiße Marmorierung der Blätter entstanden sein. Der Gattungsname *Silybum* soll vom lateinischen *silybon* kommen und *Quaste* bedeuten. *Marianum* nimmt Bezug auf die heilige Jungfrau Maria. Weitere Namen sind unter anderem Christi Krone, Frauendistel, Gallendistel, Leberdistel, Marienkörner etc. (*Heilpflanzenpraxis Heute*, 2006).

2.2 Morphologie

Die 1- oder 2-jährige, distelartige Pflanze hat eine Wuchshöhe von bis zu 1,5m (in Kultur bis 2,5m), besitzt große, buchtig gelappte, mit Stachelspitzen versehene Blätter, die vor allem entlang der Nervatur charakteristisch weiß gefleckt sind. Die ca. 6cm großen Blütenköpfe bestehen nur aus



Abbildung 1 - Mariendistel

rotvioletten Röhrenblüten, die Hüllblätter sind zu kräftigen, zurückgeschlagenen Dornen ausgebildet. An der Spitze der Frucht sitzt ein vielstrahliger, weißer Pappus. Die Blütezeit ist von April bis August (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*, 2015). Zum Einsatz als Arzneidroge kommen hauptsächlich die getrockneten Früchte.

2.2.1 Makroskopisch Merkmale

Die Droge besteht aus den getrockneten, reifen vom Pappus befreiten Früchten von *Silybum marianum* (L.) GAERTN (geerntet im reifen Zustand in den Monaten August und September). Die Früchte sind 6-8mm lang und etwa 3mm breit, schief eiförmig, mit glänzend braun-



Abbildung 2 - Mariendistelfrüchte

schwarzer oder matt graubrauner Fruchtschale, die dunkel oder weißgrau gestrichelt sein kann. Am oberen Ende findet sich ein vorspringender, knorpeliger, ringförmiger, gelblicher Wulst, der einen Kragen von 1mm Höhe um die Griffelreste bildet. Der silbrig glänzende Pappus fehlt, da dieser sehr leicht abfällt. Die Droge hat einen kaum wahrnehmbaren Geruch und hat einen ölig (Samen), bitteren (Fruchtschale) Geschmack (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*, 2015).

2.2.2 Mikroskopisch Merkmale

Im Querschnitt der Achäne sind verschiedene Schichten erkennbar bestehend aus dem Exokarp (1), Pigmentschicht des Mesokarps (2), Mesokarp (3), Endokarp (4) und der Testa (5) (s. Abbildung 3). Das Exokarp ist hell und palisadenähnlich aufgebaut und die Wände im äußeren Drittel verdickt. In der Aufsicht erscheinen die Zel-

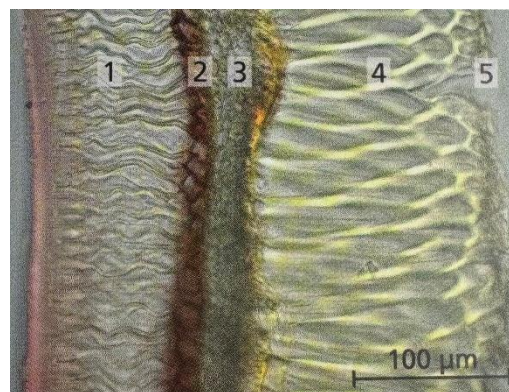


Abbildung 3 - Querschnitt durch Achäne

len des Exokarps hell, farblos und mit kleinem, strichförmigem Lumen. Das Mesokarp besteht aus runden (faserartigen), getüpfelten Zellen, die in der Aufsicht faserartig gestreckt sind; die Zellwand ist dünn. In der Pigmentschicht des Mesokarps erscheinen einige Zellen nach Aufhellung mit Chloralhydrat leuchtend rot.

Das Endokarp in der Aufsicht zeigt gelbliche Zellen, die stark getüpfelt und verholzt sind (*Rahfeld, 2011b*).

2.3 Verbreitung der Pflanze

Die Mariendistel fühlt sich besonders in warmen und trockenen Gebieten wohl und ist häufig auf Ödland vorzufinden. Anfangs war sie in Südeuropa, Südrussland, Kleinasien und Nordafrika heimisch. Mittlerweile ist sie auch in Mitteleuropa verwildert anzutreffen. Die Droge stammt aus dem Anbau aus der ganzen Welt, unter anderem aus Österreich, Ungarn, Argentinien und China (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka, 2015*).

2.4 Traditionelle Anwendungsgebiete der Droge

Seit dem Altertum wird die Mariendistel als Heilpflanze verwendet. Dioskurides empfahl sie zum Beispiel Personen, die Probleme mit den Sehnen haben, als galletreibendes Mittel, Emetikum und gegen Schlangenbisse. Im Mittelalter hielt die Pflanze im mitteleuropäischen Raum Einzug. Neben den aus dem Altertum überlieferten Einsatzgebieten wurde sie von Paracelsus gemäß der Signaturenlehre gegen inwendiges Stechen eingesetzt. Der deutsche Arzt Johann Gottfried Rademacher beschäftigte sich im 18. Jahrhundert eingehend mit der Heilpflanze, wodurch die hepatotrope Wirkung besondere Wichtigkeit erlangte. Für ihn war es das *Lebensmittel*, welches er bei chronischer Leber- und Milzerkrankungen, akuter Hepatitis mit Seitenstechen, bei Ikterus und Gallensteinkolik, wie es heißt, mit großem Erfolg anwandte (*Heilpflanzenpraxis Heute, 2006*). Volksmedizinisch wurde früher auch das Mariendistelkraut als Tee als Cholagogum und selten als Malariamittel, bei Gebärmutterleiden und bei Milzerkrankungen verwendet. Auch die Verwendung der Frucht Droge als Teezubereitung ist heutzutage nicht mehr gebräuchlich, da die hepatoprotektiven Wirkstoffe nur sehr schlecht wasserlöslich sind. Silymarin gelangt in so einem geringen Anteil in den wässrigen Auszug, dass hierbei die für eine antihepatotoxische Wirkung notwendige Dosis (2-3mal täglich 140mg Silymarin, oral) nicht erreicht werden kann. Tee-Darreichungen werden lediglich bei leichten Verdauungsbeschwerden und zur unterstützenden Behand-

lung von funktionellen Gallenblasenbeschwerden empfohlen. Wichtig hierbei ist, dass die harten Früchte möglichst gut zerkleinert werden und die Zubereitung als Dekokt erfolgt (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*, 2015b). Heutzutage ist die Mariendistel die wichtigste Heilpflanze bei akuten und chronischen Lebererkrankungen. Zum Einsatz kommen, im Falle chronischer Beschwerden, meist auf Silymarin bzw. auf Silibinin standardisierte Trockenextrakte. Als Akuthérapie (z.B. Knollenblätterpilzvergiftung) wird der isolierte Wirkstoff Silibinin intravenös verabreicht (*Mariendistel – die Leberpflanze - Dr. Böhm®*, 2024). Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit erfolgt die Infusion in Form des Dihydrogensuccinatnatriumsalzes.

Traditionell kommt die Mariendistel auch als Lebensmittel zum Einsatz. Hierbei können die noch verschlossenen Blütenköpfchen gekocht und wie die Artischocke zubereitet und verspeist werden. Vor allem in früheren Zeiten wurden die gekochten Blütenköpfchen als Frühjahrs-tonikum verwenden als die Menschen in den Wintermonaten kein frisches Gemüse zum Essen hatten (*Mariendistel – die Leberpflanze - Dr. Böhm®*, 2024).

3 Monographien

I. Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.)

Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) ist eine Monographie über die *Mariendistelfrüchte* (*Silybi mariani fructus*) enthalten. In dieser Monographie ist die Stammpflanze beschrieben, welcher Pflanzenteil verwendet wird und die Eigenschaften der Droge. Außerdem wird ein Mindestgehalt an Silymarin (min. 1,5% berechnet als Silibinin bezogen auf die getrocknete Droge) gefordert. Unter dem Punkt *Prüfung auf Identität* werden die makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften beschrieben. In Abbildung 4 sind einige mikroskopische Charakteristika abgebildet.

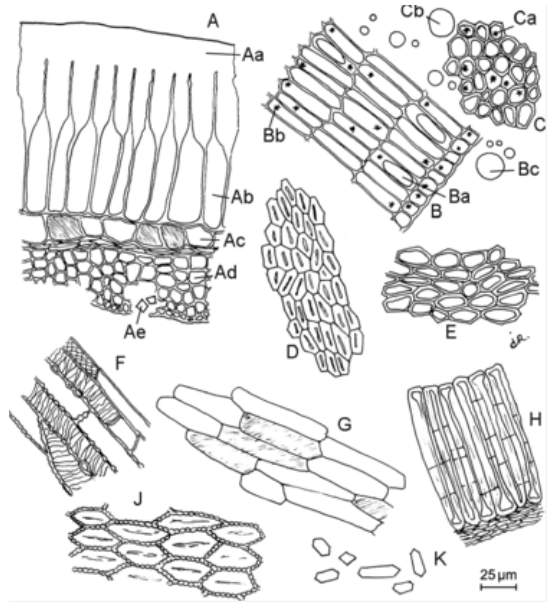


Abbildung 4 Mikroskopische Merkmale Mariendistelfrüchte

Die Identitätsprüfung ist auch mittels Dünnschichtchromatographie möglich. Hierfür ist eine genaue Vorschrift im Arzneibuch enthalten, die genau beschreibt, wie die Untersuchungslösung vorzubereiten ist, welche stationäre und mobile Phase verwendet wird und wie detektiert wird. Bei der Prüfung auf Reinheit wird der Trocknungsverlust bestimmt (max. 8%) und der Asche-Gehalt (ebenfalls höchstens 8%). Die Gehaltsbestimmung erfolgt mittels Flüssigchromatographie. Auch hier ist die Probenvorbereitung, Herstellung der Referenzlösung und Geräteeinstellungen genau definiert.

Weiters ist eine Monographie *Eingestellter, gereinigter Mariendistelfrüchtetrocknenextrakt* (*Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum*) enthalten. Definiert wird hierbei der Gehalt an Silymarin, berechnet als Silibinin und wie sich der Gehalt zusammensetzt. Geeignete Lösungsmittel für die Herstellung des Trockenextraktes sind Ethylacetat, Aceton oder eine Mischung aus Aceton und Wasser, Ethanol oder eine Mischung aus Ethanol und Wasser und Methanol oder eine Mischung aus Methanol und Wasser. Das Aussehen des Trockenextraktes wird als

gelblich braunes, amorphes Pulver beschrieben. Die Prüfung auf Identität und die Gehaltsbestimmung erfolgt analog wie in der Monographie *Mariendistel Früchte* mittels Dünnschichtchromatographie bzw. Flüssigchromatographie. Bei der Reinheitsprüfung darf höchstens 4% Wasser enthalten sein (*Europäisches Arzneibuch*, 2024).

II. ESCOP Monographie

Analog zur Monographie über die Mariendistel Früchte wird auch in der ESCOP Monographie am Anfang kurz auf die Stammpflanze, den verwendeten Pflanzenteil und auf den eingestellten und gereinigten Mariendistel fruchtetrockenextrakt eingegangen. Ebenfalls werden kurz die Inhaltsstoffe und wirksamen Bestandteile erwähnt. Die Indikationen der Mariendistel Früchte laut ESCOP Monographie sind toxische Leberschäden, unterstützende Behandlung bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Leberzirrhose. Bezüglich Dosierung werden für Erwachsene 154-324mg Silymarin (Gehaltsbestimmung mittels HPLC des Europäischen Arzneibuchs) oder 200-420mg Silymarin (Gehaltsbestimmung mittels UV-Spektroskopie) aufgeteilt auf 1-3 Dosen oral empfohlen. Für die Dauer der Anwendungen gibt es keine Einschränkungen, wobei eine Langzeit-Anwendung ratsam ist. Wichtig ist die Einholung ärztlichen Rates sollten sich die Symptome nach gewisser Zeit nicht bessern oder gar verschlimmern. Die Monographie definiert keine Kontraindikationen oder besondere Warnhinweise. Auch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln werden keine beschrieben. Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit soll erst nach ärztlicher Rücksprache erfolgen (negative Auswirkungen konnten an einer geringen Zahl an Schwangerschaften und bei Neugeborenen nicht gezeigt werden). Nebenwirkungen sind keine bekannt, bis auf gelegentliche leichte laxative Effekte. Auch toxische Dosen wurden nicht beschrieben. Weiters wird genau auf die pharmakodynamischen Eigenschaften der Mariendistel Früchte eingegangen. Unter anderem haben *in vitro* Experimente gezeigt, dass Silymarin die Zellmembran von Leberzellen und auch anderen Zellen stabilisieren kann, der Transport des Toxins des Knollenblätterpilzes (Amatoxin) in die Leberzellen verhindert wird und anti-inflammatorische Effekte (Die Freisetzung von Leukotrien B in isolierten Kupffer-Zellen der Ratte und in menschlichen Lebermakrophagen wurde durch Silibinin sehr effektiv antagonisiert)

gefördert werden. Auch einige *in vivo* Experimente werden beschrieben. Eines der am häufigsten verwendete Modelle für Verletzungen und auch chronische Leberschäden ist das Tetrachlorkohlenstoff-Modell. Nach einmaliger oraler Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff (4 g/kg) an Ratten mit gleichzeitiger intraperitonealer Injektion von Silymarin in einer Dosis von 150 mg/kg wurde 24 Stunden nach der Injektion eine deutliche Verbesserung der folgenden Parameter im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen beobachtet: Peroxidation von Leberlipiden, Phosphatidylethanolamin- und Phosphatidylinositol-Gehalt sowie Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGTP)- und alkalische Phosphatase (AP)-Aktivitäten von Plasmamembranen (*Escop Monographs*, 2008).

III. WHO Monographie

In der WHO-Monographie über die Mariendistel Früchte wird, wie bereits im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) und auch der ESCOP-Monographie, zunächst die Stammpflanze beschrieben und welcher Pflanzenteil medizinisch genutzt wird. Außerdem werden Synonyme der Pflanze aufgezählt wie zum Beispiel *Carduus marianus L.*, *Carthamus maculatum Lam.*, *Silybum maculatum Moench.*, etc. und erwähnt wie die Pflanze in den verschiedenen Ländern der Welt bezeichnet werden (z.B.: *Lady's thistle* (engl.) oder *máriatövis-termés* (ung.)). In weiterer Folge wird die geographische Verbreitung der Pflanze und ihre Morphologischen Eigenschaften erklärt. Auch hier wird wie im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) auf die organoleptischen, makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften eingegangen. Zu den Reinheitsbestimmungen laut WHO-Monographie zählen unter anderem mikrobiologische Reinheit, fremde Bestandteile, Asche, Trocknungsverlust, Pestizidrückstände und Schwermetallbelastung und andere. Die Gehaltsbestimmung erfolgt per Flüssigchromatographie. Weiters werden die Inhaltsstoffe und pharmakologische Wirkungen beschrieben. Bezüglich der Verwendung der Mariendistel Früchte berichtet die WHO von Indikationen, die durch klinische Daten belegt sind (unterstützende Behandlung von akuter und chronischer Hepatitis bzw. Zirrhose induziert durch Alkohol, Drogen oder Toxine), Traditionelle Anwendungen (z.B. bei dyspeptischen Beschwerden und Gallensteinen) und volksmedizinische Anwendungen, die weder experimentell noch durch klinische Studien belegt sind (Behandlung der Amenorrhoe, Verstopfung, Diabetes, Heuschnupfen, uterine Blu-

tungen und Krampfadern). Zuletzt wird noch auf Kontraindikationen, Warnhinweise, Nebenwirkungen, Dargebungsformen und Dosierung eingegangen (Organisation, 1999).

IV. Kommission E Monographie

Die Monographie der Kommission E beschreibt ähnlich wie auch schon die Monographien der WHO oder im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) welcher Teil der Pflanze verwendet wird, Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Dosierung, Art der Anwendung und kurz zusammengefasst die pharmakologischen Wirkungen (Rainer, 2023).

V. HMPC-Monographie

Die HMPC Monographie ist in unterschiedliche Unterpunkte gegliedert. Zu Beginn wird unter dem Punkt *Einleitung* erwähnt, in welchen Büchern eine Monographie über die Mariendistel existiert, welcher Pflanzenteil verwendet wird und das Aussehen der Früchte beschreiben. Weiters folgt eine Auflistung der Synonyme und eine Auflistung der Inhaltsstoffe. Bezüglich pflanzlicher Zubereitungen wird ein Mariendistelfrüchtetrockenextrakt in der 9. Ausgabe des Europäischen Arzneibuch beschrieben wie auch im DAB 2003 und in der 5. Ausgabe des spanischen Arzneibuchs. Hierbei fordert das Europäische Arzneibuch einen Gehalt von 90-110% Silymarin, berechnet als Silibinin. Als Extraktionsmittel werden verwendet: Ethylacetat, Aceton oder eine Mischung aus Aceton und Wasser, Ethanol oder eine Mischung aus Ethanol und Wasser und Methanol oder eine Mischung aus Methanol und Wasser.

1. Standardised dry extract, DER 35-40:1 corresp. silymarin 70 mg (spectrophotometry)= 60 mg (HPLC). Extraction solvent acetone.
2. Standardised dry extract, DER 36-44:1, corresp. silymarin 70 mg (spectrophotometry). Extraction solvent ethyl acetate.
3. Standardised dry extract, DER 36-44:1, corresp. silymarin 140 mg (spectrophotometry). Extraction solvent ethyl acetate.
4. Standardised dry extract, DER 20-35:1, corresp. silymarin 105 mg (spectrophotometry). Extraction solvent ethyl acetate.
5. Standardised dry extract, corresp. silymarin 140 mg (spectrophotometry)= 108.2 mg (HPLC). Extraction solvent acetone 95% V/V g.
6. Standardised dry extract, corresp. silymarin 83 mg (HPLC). Extraction solvent acetone 95% V/V.

Since when on the market?	Pharmaceutical form	Posology/daily dosage
1. 1979	Capsule	Adults and adolescents: 1-2 capsules, 3 times daily
2. 1977	Capsule	Adults and adolescents: Initially and in severe cases: 2 capsules 3 times daily, otherwise 1 capsule 3 times daily
3. 1989	Capsule	Adults and adolescents: 1 capsule 3 times daily
4. 2002	Coated tablet	Adults and adolescents: 1-2 coated tablets 2 times daily
5. 2012	Capsule	Adults and adolescents: 1 capsule 3 times daily
6. 2012	Film-coated tablet	Adults and adolescents: 1 film coated tablet 3-4 times daily

Abbildung 5 Liste Präparate in Österreich (well-established use)

Der zweite Punkt beschreibt die Daten zur medizinischen Verwendung. Hierbei werden Daten aus Europa gesammelt und die Verwendung in den unterschiedlichen Ländern beschrieben. In Österreich gibt es einige Präparate, deren Wirksamkeit in Studien belegt wurde (well-established use, s. Abbildung 5). Verwendet werden die Mariendistelpräparate bei toxischen Leberschäden bedingt durch Alkohol, Medikamente oder durch metabolische Dysfunktionen wie z.B. Diabetes mellitus und als unterstützende Therapie bei chronisch entzündlicher Lebererkrankungen und Leberzirrhose. Auch die Verwendung als Adjuvans bei Leberbeschwerden oder zur Verbesserung der Leberfunktion sind möglich. In Österreich sind auch einige Kombinationspräparate (unter anderem mit Artischocke bei Verdauungsbeschwerden oder auch als Vielkomponentengemisch im Iberogast®). Unter Punkt 3 *Nicht-klinische Daten* werden die pharmakologischen Eigenschaften *in vitro* und *in vivo* beschrieben. Es existieren über 700 Publikationen, die die Pharmakologie von Silymarin, Silibinin, Silicristin bzw. der Mariendistel näher erläutern. Abgesehen von den Radikalfängereigenschaften, die Mariendistelextrakt und isolierte Bestandteile aufweisen, wurden mehrere spezifische Studien zu Le-

berschäden durchgeführt. Flavonolignane aus *Silybum marianum* zeigten *in vitro* eine leberschützende Wirkung, nachdem durch verschiedene toxische Substanzen Leberschäden hervorgerufen wurden. Die Ergebnisse aus *in vivo* Studien mit Mariendistelextrakt bei verschiedenen Leberschäden, mit einer Verringerung des Kollagengehalts in der Leber, einer Regulierung der Gluconeogenese und einer signifikanten entzündungshemmenden und antifibrotischen Wirkung, könnten zur Plausibilität der förderlichen Wirkung von *Silybum marianum* beitragen. Isoliertes Silibinin, der Hauptbestandteil des Mariendistelextrakts, stimulierte die Proteinbiosynthese und induzierte eine Membranstabilisierung der Leberzellen, die den Transport von Toxinen verhindern und so seine positive Wirkung auf die Leberregeneration erklären könnte. Es hatte auch eine antifibrotische Wirkung; darüber hinaus war Silibinin in der Lage, Zellschäden und Sekretionsversagen zu verhindern, die mit verschiedenen Hepatotoxinen in Zusammenhang stehen. Nach intraperitonealer Verabreichung reduzierte es die Konzentration von biliären Cholesterin und Phospholipiden im Plasma. Alle oben genannten Erkenntnisse müssen bei der Prüfung der leberschützenden Wirkungen in klinischen Studien berücksichtigt werden. Auch pharmakokinetische Daten sollten berücksichtigt werden, um die Ergebnisse nach der Behandlung gesunder Probanden oder Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen zu erklären.

Pharmakokinetische Daten

Mariendistelextrakt ist wasserunlöslich. Die Resorption nach oraler Gabe beträgt etwa 2–3 % des nach 24 Stunden aus der Rattengalle gewonnenen Silibinins. Etwa 20–40 % der verabreichten Dosis werden in Form von Sulfaten und Glucuronidkonjugaten über die Galle ausgeschieden. Maximale Plasmaspiegel werden 4–6 Stunden nach der Gabe erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden. Silibinin wird teilweise aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert (23–47 %). Die Absorption scheint von mehreren Faktoren abzuhängen, wie etwa der geringen Wasserlöslichkeit, dem Gehalt an Begleitstoffen mit lösungsvermittelndem Charakter (andere Flavonoide, Phenolderivate, Aminosäuren, Proteine, Tocopherol, Fett, Cholesterin und weitere im Extrakt enthaltene Stoffe), dem Abbau durch den Magensaft oder der geringen enteralen Absorption sowie der Konzentration des Extrakts selbst (Saller et al., 2001; Usman et al., 2009). Dies führt zu

einer geringen oralen Bioverfügbarkeit. Nach oraler Gabe von Einzeldosen Silibinin (102, 153, 203 und 254 mg) zeigt sich eine lineare Korrelation zwischen den Dosen und der gesamten Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt null bis unendlich (AUC 0–∞) sowie der maximalen Plasmakonzentration sowohl für unkonjugierte als auch für Gesamt-Silibinin-Isomere. Die unkonjugierte Form von Silibinin erreichte im Plasma nur 10 % der oralen Dosis (Saller et al., 2001). Silymarin scheint einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf zu durchlaufen und erreicht in der Galle um ein Vielfaches höhere Konzentrationen als im Serum. Bei männlichen Probanden wird nach einmaliger oraler Gabe einer standardisierten Dosis von 100 bis 360 mg Silibinin der C_{max}-Silibinin-Plasmaspiegel nach etwa 2 Stunden erreicht und liegt zwischen 200 und 1400 µg/l, wovon etwa 75 % in konjugierter Form vorliegen. Die Daten zur Fläche unterhalb der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) deuten darauf hin, dass ein extrahepatischer Gallenstau mit einer verminderten Clearance von konjugiertem Silibinin einhergeht, wahrscheinlich aufgrund einer beeinträchtigten Ausscheidung des Konjugats in die Galle (Saller et al., 2001).

Stoffwechsel und Elimination

20–40 % der oralen Gesamtdosis des Mariendisteleextrakts werden als Glucuronid- und Sulfatkonjugate über die Galle ausgeschieden. Die Ausscheidung hält nach einmaliger Gabe 24 Stunden an. Nur 2–5 % werden über den Urin ausgeschieden. Der verbleibende Anteil wird unverändert und nicht resorbiert über den Stuhl ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Gesamtsilibinin beträgt knapp 6 Stunden. Etwa 5 % der oralen Dosis werden als Gesamtsilibinin mit einer renalen Clearance von ca. 30 ml/min in den Urin ausgeschieden. Die restliche Menge wird unverändert und nicht resorbiert über den Stuhl ausgeschieden (Saller et al., 2001).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Silibinin hemmt Phase-I- und Phase-II-Enzyme und inaktiviert die Cytochrom-P450 3A4 und 2C9. Es ist zudem ein potenter Inhibitor von UGT1A1, einem Enzym, das für die Glucuronidierung verschiedener Arzneimittel wie Naltrexon, Buprenorphin, Estradiol und Irinotecan verantwortlich ist (Konzentration nicht angegeben). Die

klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen ist jedoch unklar oder unbekannt (The Review of Natural Products: Milk Thistle, 2005).

Toxizität

Die orale Verabreichung von Einzeldosen verschiedener Mariendistelfrüchteextrakten (mit unterschiedlichen Extraktionsmitteln) an Mäuse in Dosen von 500, 1000, 1500 und 2000mg/ kg KG zeigte nach 48h keine Todesfälle. Auch Langzeitstudien zeigten, dass wiederholte Gaben hoher Dosen bei Mäusen und Ratten zu keinen Nebenwirkungen oder histologischen Veränderungen geführt haben.

Genotoxizität

Genetische Toxikologiestudien wurden an *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* sowie peripheren Bluterithrozyten von Mäusen durchgeführt. Mariendistelextrakte wurden unabhängig voneinander in bakteriellen Mutagenitätsstudien mit verschiedenen Kombinationen von *S. typhimurium*-Teststämmen und einem *E. coli*-Stamm getestet. Die Ergebnisse waren in drei der fünf Studien negativ, mit und ohne exogene metabolische Aktivierung. In zwei Studien war Mariendistelextrakt im *S. typhimurium*-Stamm TA98 in Gegenwart exogener metabolischer Aktivierungsenzyme mutagen.

Karzinogenität

Bezüglich der Karzinogenität zeigte die 2-jährige NTP-Futtermittelstudie das selbst bei wiederholter Gabe hoher Dosen eines Mariendistelfrüchteextrakts die Ergebnisse über die gesamte Studie im Allgemeinen der Kontrollgruppe ähnlich war. Bei weiblichen Ratten traten signifikant weniger Fibroadenome, Adenome und Karzinome der Brustdrüsen auf. Auch die Fälle von Gallengangshyperplasien bei männlichen und weiblichen Ratten waren deutlich verringert, sowie die Häufigkeit gemischter entzündlicher Zellinfiltrationen bei männlichen Ratten nahm ab (Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2018).

4 Phytochemie

4.1 Inhaltsstoffe

Der Wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoff sind die sogenannten Flavolignane (Flavonolignane, Flavanolignane): 1,5-3,0% Silymarin (nach Ph.Eur. min. 1,5% in der Droge berechnet als Silibinin). Silymarin ist ein Gemisch aus vier Flavanonolderivaten Silibinin (liegt als Diastereomerenpaar Silybin A und B vor), Isosilibinin (Iso-

silybin A und B), Silychristin und Silydianin, wobei die ersten zwei Komponenten etwa 50% des Silymarins ausmachen und die anderen beiden etwa jeweils 25%. Silibinin ist die pharmakologisch am stärksten wirksame Substanz des Silymarin-Wirkstoffkomplexes. Der Bestandteil ist unlöslich in Wasser und gut löslich in Aceton, Essigsäureethylester und Methanol.

Weitere Inhaltsstoffe sind Flavone, wie das Apigenin und Chrysoeriol, Flavonole (Quercetin, Kämpferol), Flavanole (Dihydrokämpferol, Taxifolin) und das Neolignan Dehydrodiconiferylalkohol. Weiters ist fettes Öl (25-35%) mit einem hohen Anteil an Linolsäure (ca. 60%), Ölsäure (20-30%) und Palmitinsäure (7-9%) in den Triglyceriden enthalten. Auch pentazyklische Triterpene (Silymine A und B) sowie Sterole, wie Cholesterol, Campesterol, Stigmasterol und Sitosterol, gehören zu den Bestandteilen und auch zu einem geringen Anteil Tocopherol (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*, 2015b).

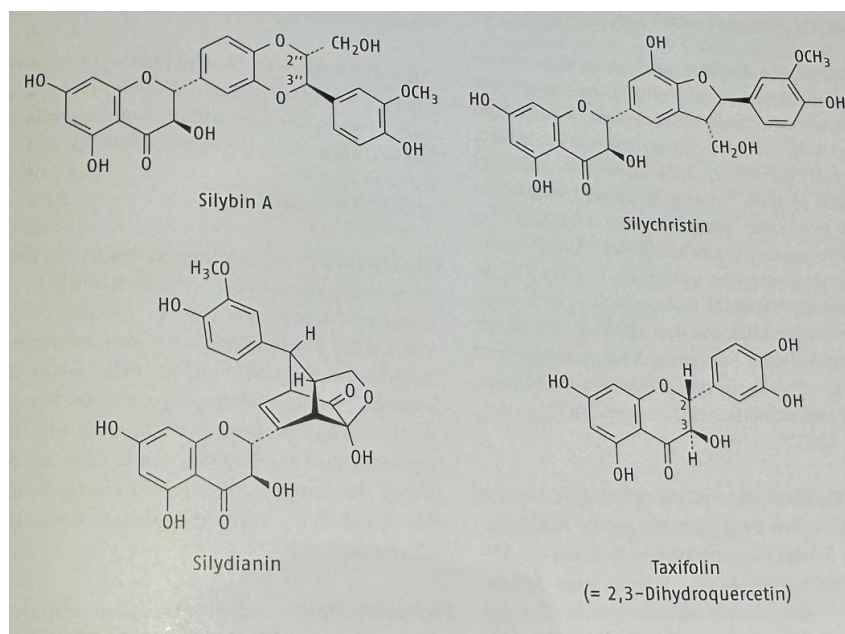


Abbildung 6 Wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe der Mariendistel

5 Pharmakologie

5.1 Pharmakologisches Wirkprofil und Mechanismen

Der Wirkstoffkomplex Silymarin wurde umfangreich experimentell, klinisch und pharmakologisch untersucht und antihepatotoxische und hepatoprotektive Wirkungen konnten gezeigt werden. Die therapeutische Wirksamkeit beruht nach derzeitigem Wissensstand vor allem über drei Wege:

- I. Auf einer Strukturveränderung der äußeren Zellmembran. Die Wirkstoffe blockieren bestimmte Bindungsstellen oder Transportsysteme an der Leberzellmembran, wodurch die Aufnahme von Lebergiften erschwert wird. Bei der Vergiftung mit Knollenblätterpilzen konnte eine direkte Hemmung des sinusoidalen Transportsystems für α -Amanitin und Phalloidin nachgewiesen werden.
- II. Auf den Radikalfänger- und Antioxidanseigenschaften. Diese Eigenschaft des Silibinin bewirkt das Abfangen von freien Radikalen von einigen hepatotoxischen Substanzen, die sonst zu Membranschädigungen führen könnten. Außerdem trägt das Silibinin auch zur Erhaltung des für die Entgiftung von Substanzen in der Leberzelle wichtigen Glutathionpools bei. Auch der Anstieg von Transaminasen und alkalischen Phosphatasen im Serum kann verhindert werden. Versuche haben hierbei gezeigt, dass die prophylaktische Gabe (günstigste Applikationszeit war 6h vor Toxingabe) wirkungsvoller als die therapeutische Gabe nach Setzung einer Leberschädigung war. Im Zeitraum von 30min nach Toxingabe (Phalloidin) wurde der Toxineffekt reduziert. Danach war kein Effekt mehr feststellbar.
- III. Auf einer Stimulierung der Leberzellregeneration. In vitro und in vivo Studien haben gezeigt, dass Silybin über die Stimulierung der nukleären Polymerase I die Synthesegeschwindigkeit von ribosomalen Ribonukleinsäuren steigert und die Zahl der Ribosomen in den Hepatozyten erhöht. Silymarin hat in vitro auch die Aufnahme von [3 H]-Uridin in die RNA von Knochenmarkszellen gesteigert, was nicht auf einer Aktivitätszunahme der Poly-

merasen basiert, sondern durch eine Permeabilitätserhöhung der Zellen für Uridin infolge von Membraneffekten des Silymarins erklärt wird. Durch die gesteigerte Proteinsynthesepotenz soll die Biosynthesekapazität der Hepatozyten dem jeweiligen Zellstatus entsprechend positiv beeinflusst werden, sodass neben der prophylaktischen Wirkung auch ein kurativer Effekt gegeben ist.

Silymarin steigert auch den Redoxstatus und den Glutathiongehalt von Magen- und Intestinumzellen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Silibinin und Silychristin *in vitro* auch durch Chemikalien (u.a. Paracetamol, Cisplatin) experimentell induzierte Schädigungen der Nierenzellen von Affen verringern bzw. vermeiden können. Beide Verbindungen steigern die Stoffwechselaktivität, die Protein- und DNA-Synthese und auch die Proliferationsrate in den kultivierten Affenierenzellen. Für Isosilibinin und Silydianin konnte keine Aktivität nachgewiesen werden. In Versuchen mit Ratten konnte für Silymarin auch eine protektive Wirkung bei Schädigung der Magenschleimhaut nachgewiesen werden (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*, 2015b).

5.2 Toxikologische Aspekte

Silymarin ist selbst bei hohen Dosierungen untoxisch. Das haben Untersuchungen an Mäusen gezeigt (20,0g/kg KG). Die Verstoffwechslung beim Menschen erfolgt in Form von Sulfat- und Glucuronidkonjugaten und wird bevorzugt biliär ausgeschieden. Eine Akkumulation findet nicht statt (*Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka*, 2015b). Zu Wechsel- und Nebenwirkungen kommt es nur sehr selten (2% der Patienten). In diesem Fall kann es zu leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie Übelkeiten, Magenschmerzen und leichten Durchfall kommen. In einigen Berichten wird in sehr seltenen Fällen auch von Kopfschmerzen berichtet und allergische Reaktionen wie Dermatitis, Urtikaria oder auch Asthma. Auch wenn Studien zeigen, dass die Anwendung sicher ist, wird der Einsatz erst ab 18 Jahren empfohlen. Auch während der Schwangerschaft und Stillzeit wird von der Verwendung von Mariendistel-Präparaten aufgrund fehlender Datenlage abgera-

ten. Eine bekannte Kontraindikation ist die Überempfindlichkeit gegenüber Korbblütler.

6 Klinische Studien

- **Future Directions for Research on Silybum marianum for Cancer Patients**

Ein Hauptfehler vieler klinischer Studien mit pflanzlichen Wirkstoffen besteht darin, dass vor Beginn der Wirksamkeitsstudien keine ausreichenden pharmakokinetischen Analysen durchgeführt werden und so die Wirkstoffaufnahme im Vorhinein nicht optimiert wird. Aus diesem Grund scheitern manche Studien bezüglich Wirksamkeit und nicht weil der Wirkstoff unwirksam wäre. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Studie von Flaig et al. Sie liefern den besten Beweis dafür, dass Silibinin Menschen in Dosen verabreicht werden kann, die antikrebsrelevante Konzentrationen mit minimalen oder keinen Nebenwirkungen erzeugen. In dieser Studie wurden die bislang höchsten Dosen verwendet (2,5-20g Silibinin-Phosphatidylcholin täglich aufgeteilt auf 3 Einzeldosen) über 4 Wochen an 13 Männern mit einem Prostatakarzinom in der Anamnese. Eine Dosis von 5-10g/Tag war erforderlich, um mittlere Spitzenplasmakonzentrationen über 25µM Silibininäquivalente zu erreichen. Eine Steigerung auf 15-20g/Tag erhöhte die Konzentration nicht über 50µM Silibininäquivalente und wurde wegen asymptotischer Hyperbilirubinämie abgebrochen. Die Daten deuten darauf hin, dass ein Mariendistelextrakt, der an Probanden verabreicht wird, ausreichende Plasmaspiegel erreicht, die mit einer Hemmung des Wachstums von Prostatakarzinomzellen in Kulturen vereinbar sind. Die Halbwertszeit lag, mit früheren Studien übereinstimmend, zwischen 1,8 und 5 Stunden, und es kam zu einer ausgeprägten Glucuronidierung. Es kann jedoch die Glucuronidierung einiger Medikamente z.B.: Irinotecan beeinträchtigen. Auch gibt es Hinweise, dass Silymarin einige Isoformen der Cytochrom-P450-Familie hemmen können.

Jede Fraktion der Mariendistel kann eine biologisch unterschiedliche Aktivität aufweisen, abhängig davon welche Fraktionen aus Silymarin oder Silibinin isoliert werden. Die Studie von Kroll et al. hat gezeigt, dass z.B. allein Silybin B und Taxifolin mit der β -Form des Östrogenrezeptors interagiert.

Bei der Arbeit mit Prostatakarzinomzellen in Kultur zeigten 4 Verbindungen antiproliferative Wirkungen: Silybin A, Silybin B, Isosilybin A und Isosilybin B. Auch für den Einsatz bei der Prävention von Krebserkrankungen könnte die Mariendistel relevant werden. Silymarin und Silibinin besitzen die meisten wünschenswerten Eigenschaften eines idealen chemopräventiven Krebsmittels. Sie sind für normale Zellen ungiftig, hemmen selektiv das Wachstum von Krebszellen und sind nach oraler Verabreichung biologisch verfügbar. Außerdem zeigen sie antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften, eine hemmende Wirkung auf die Signalgebung der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), eine Veränderung des Zellzyklusverlaufs und eine apoptotische Wirkung auf Krebszellen. Auch eine Hemmung der TNF- α -mRNA-Expression durch Silymarin könnte eine wichtige Strategie in der Chemoprävention von Krebs sein. Auch die COX-2-Expression und die COX-2-Enzymaktivität im Hinblick auf die Bildung von Prostaglandin E₂, Prostaglandin F₂ α und Prostaglandin D₂ in der Epidermis der Haut von Mäusen wird gehemmt. Die aktuellen experimentellen Daten deuten darauf hin, dass Silymarin ein vielversprechender Wirkstoff zur Krebsprävention, adjuvanten Krebsbehandlung und zur Reduzierung iatrogenen Toxizität ist. Pharmakokinetische und toxikologische Studien haben keine Probleme gezeigt, die den Einsatz von Silymarin einschränken könnten. Theoretisch könnten seine antioxidativen und Anti-COX-2-Wirkungen einige Krebsarten verhindern, doch seine Förderung der Geweberegeneration, beispielsweise in der Leber, und seine potenzielle Östrogenaktivität das Wachstum einiger Tumore fördern (Sagar, 2007).

- **The activity of a herbal medicinal product of *Phyllanthus niruri* and *Silybum marianum* powdered extracts (Heptex®) in patients with apparent risk factors for nonalcoholic steatohepatitis: a phase II, multicentred, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial**
Ziel dieser Studie war es die antioxidative Wirkung der Kombination von *Silybum marianum* und *Phyllanthus niruri* (Heptex®) zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden anhand der Verbesserung der Serum - AST und - ALT

Spiegel bei Patienten mit erkennbaren Risikofaktoren für NASH gemessen. Sekundäre Ziele umfassten unter anderem die Findung einer optimalen Dosis, die Untersuchung der leberschützenden Wirkung und Untersuchung der Sicherheit der Kombination anhand des Auftretens von Leberkomplikationen. Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmlige, interventionelle Parallelgruppenstudie der Phase 2. Aufgenommen wurden 128 Patienten beider Geschlechter im Alter zwischen 18 und 65 Jahren (darunter 43 in der Placebogruppe, 41 in der niedrig dosierten Heptex®-Gruppe und 44 Patienten in der hoch dosierten Heptex®-Gruppe. In der Placebogruppe erhielten die Patienten Reiskleie in 2 Kapseln der Größe 1, in der niedrig dosierten Heptex®-Gruppe erhielten sie eine Kapsel Heptex® gleichmäßig aufgeteilt auf zwei Kapseln der Größe 1 und in der hoch dosierten Heptex®-Gruppe zwei Kapseln Heptex® gleichmäßig aufgeteilt auf zwei Kapseln der Größe 1. Jede Heptex®-Kapsel enthielt 200 mg Dukung Anak (Pulverextrakt aus den oberirdischen Teilen von *Phyllanthus niruri*) und 100 mg Mariendistel (Pulverextrakt aus den Früchten von *Silybum marianum*). Die Kapseln wurden 36 Wochen lang dreimal täglich auf nüchternen Magen (15 Minuten vor oder 1 Stunde nach den Mahlzeiten) mit reichlich Wasser (240 ml Wasser oder ein volles Glas) eingenommen.

Der mediane ALT-Spiegel sank signifikant von 59 IE/l beim Screening-Termin auf 38 IE/l in Woche 36 in der Placebogruppe ($p = 0,006$), von 57 IE/l auf 40 IE/l in der Niedrigdosisgruppe ($p = 0,026$) und von 61 IE/l auf 47,5 IE/l in der Hochdosisgruppe ($p < 0,0001$). Die mediane relative prozentuale Senkung des ALT-Spiegels unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den drei Studiengruppen ($p = 0,465$). Darüber hinaus sank der mediane AST-Wert signifikant von 44 IU/l beim Screening-Termin auf 34 IU/l in Woche 36 in der Placebogruppe ($p = 0,037$) und von 43,5 IU/l auf 32 IU/l in der Hochdosisgruppe ($p = 0,001$). In der Niedrigdosisgruppe hingegen wurde keine statistisch signifikante Senkung beobachtet ($p = 0,054$). Ähnlich wie bei ALT zeigte sich auch bei der medianen relativen prozentualen AST-Senkung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

drei Gruppen ($p = 0,632$). Von 167 Patienten (der Sicherheitspopulation) traten bei sieben Patienten (4,2 %) sieben unerwünschte Ereignisse auf. Fünf dieser Patienten befanden sich in der Placebogruppe (10,4 %), einer in der Niedrigdosisgruppe (2,04 %) und einer in der Hochdosisgruppe (2,04 %). Zu den berichteten UE gehörten gastrointestinale Erkrankungen ($n = 3$; 1,7 %), Erkrankungen des Nervensystems ($n = 2$; 1,2 %), eine Erkrankung des Bewegungsapparates ($n = 1$; 0,6 %) und eine Hauterkrankung ($n = 1$; 0,6 %). Alle berichteten UE waren leicht und nicht schwerwiegend. Leberkomplikationen wurden bei Patienten in keiner Studiengruppe berichtet. In vorangegangenen Studien kam es immer wieder zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit von *Phyllanthus niruri* und *Silybum marianum* was vermutlich auf die fehlende Sensitivität von AST und ALT zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie deuten darauf hin, dass Heptex® über 36 Wochen sicher und gut verträglich ist. Die hepatoprotektive Wirkung bei Patienten mit NASH-Risiko muss jedoch noch mithilfe anderer nicht-invasiver Tests weiter untersucht werden, um die histopathologischen Merkmale der NAFLD genau zu untersuchen. Darüber hinaus sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit höherer Dosen dieser Kombination bei Patienten mit dem gesamten Spektrum der NAFLD, von der einfachen Steatose bis zur schwereren Form der Steatohepatitis, zu untersuchen. Ergänzend sollten Ernährungskontrolle und Bewegung in allen Studiengruppen berücksichtigt werden (Shaker et al., 2025).

7 Präparate in Österreich

- Legalon SIL – Trockensubstanz zur Infusionsbereitung
 - Enthält 350mg Silibinin (entspr. Silibinin-C-2'-3-bis(hydrogensuccinat) 528,5mg)
 - Anwendung:
 - Leberintoxikation (Knollenblätterpilze; unterbricht enterohepatischen Kreislauf von Amatoxinen)
 - Begleittherapie der chronischen Hepatitis C bei Non-Respondern auf PegIFN/Ribavirin
 - Nebenwirkungen: Hitzegefühl, Laxativ
 - Warnhinweise: Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz kontrollieren!
 - No-Box
- Legalon 70mg (20/100Stk.) bzw. 140mg (30Stk.) - Kapsel
 - Enthält 70mg bzw. 140mg Silymarin (entspr. Mariendistelfrüchte-Troekenextrakt (DEV 36-44:1), Ethylacetat 98% als Auszugsmittel, (86,5-93,3 mg bzw. 173-186,7mg entspr. Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum)
 - Lebertherapeutikum:
 - Toxische Leberschäden durch Alkohol, Arzneimittel, Diabetes mellitus
 - Unterstützend bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Leberzirrhose
 - Nebenwirkungen: selten schwach laxierend, sehr selten Überempfindlichkeit
 - Warnhinweise: kein Alkohol!
 - Green-Box



Abbildung 7 Legalon® 70mg Kapseln

- Dr. Böhm® Mariendistel 140mg (30/60Stk.) – Kapsel

- Enthält 140mg Silymarin (entspr. Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt (DEV 21-45:1), Aceton als Auszugsmittel (177,4-240,4mg entspr. Silybi mariani extractum siccum raffi-



Abbildung 8 Dr. Böhm® Mariendistel 140mg Kapseln

- Lebertherapeutikum
 - Pflanzliches Arzneimittel zur Verbesserung der Leberfunktion
 - Nebenwirkungen: Magen/Darm (leicht abführend), Überempfindlichkeitsreaktionen
 - Warnhinweise: Alkohol meiden!
 - No-Box

- Iberogast® classic

- Enthält unter anderem einen Flüssigextrakt aus Mariendistelfrüchten (Silybi mariani fructus; DEV 1: 2,5-3,5 Auszugsmittel Ethanol 30%)

- Pflanzliches Arzneimittel bei funktionellen und beweglichkeitsgedingten Magen-Darm-Erkrankungen mit Symptomen



- wie Völlegefühl, Blähungen, Magen-Darm-Krämpfe, Magenschmerzen, Übelkeit und Sodbrennen
- Nebenwirkungen: Überempfindlichkeitsreaktionen, in sehr seltenen Fällen Leberschäden (erhöhte Leberenzyme) bis Lebersversagen (Schöllkraut!)

(Austria-Codex Schnellhilfe 2025, 2025)

Doppelherz® Leberplus +

- Nahrungsergänzungsmittel mit Artischocke und Curcuma
- Kapseln mit Mariendistelextrakt, Artischockenblätterextrakt, Curcumawurzelpulver, Cholin, Zink, Vitamin B₂, Folsäure und Biotin → Art des Extraktes, verwendetes Auszugsmittel und Pflanzenteil bei Mariendistel nicht näher definiert
- tetesept: Leber Gesund plus Mariendistel
 - Nahrungsergänzungsmittel mit Mariendistelextrakt, Cholin und Riboflavin
 - Eine Tablette enthält 40mg Mariendistelextrakt, 100mg Cholin und 1,4mg Riboflavin (Vitamin B₂) → auch hier wird keine Angabe über das Extraktionsmittel gemacht und der verwendete Pflanzenteil nicht angegeben. Allerdings wird ein DEV von 38:1 angegeben



Abbildung 10 Doppelherz® Leberplus +



Abbildung 11 tetesept: Leber Gesund plus Mariendistel

8 Diskussion, Schlussfolgerung, Ausblick

Die Mariendistel ist eine Pflanze, die seit dem Altertum in verschiedensten Bereichen Anwendung findet. Seit dem 18. Jahrhundert ist die hepatoprotektive Wirkung bekannt und wird seitdem intensiv erforscht. Eine große Problematik bei der Erforschung stellen die fehlenden Wirksamkeitsstudien dar. In einigen Fällen werden die Wirkstoffe nicht ausreichend von Körper aufgenommen und fälschlicherweise werden die Wirkstoffe als nicht ausreichend wirksam deklariert. Etwas, was den Vergleich unterschiedlicher Studien untereinander erschwert, ist dass je nach verwendetem Extraktionsmittel und Art der Extraktion das Wirkstoffprofil unterschiedlich macht. Auch wechselnde Umweltbedingungen können das Wirkstoffprofil beeinflussen, was ein allgemeines Problem bei der Verwendung von Phytopharmaka darstellt.

Im Allgemeinen konnte aber gezeigt werden, dass Extrakte der Mariendistelfrüchte die Leber positiv beeinflussen kann. Nicht nur die Leberenzyme können sich normalisieren, durch Strukturveränderungen an der Leberzellmembran kann die Aufnahme von Lebertoxinen verhindert werden, durch eine Stimulierung der nukleären Polymerase I wird die Synthesegeschwindigkeit der ribosomalen Ribonukleinsäuren gesteigert, was die Leberzellregeneration fördert, und freie Radikale können abgefangen werden, die sonst zu Leberschäden führen könnten. Diese Eigenschaften werden bei der Akuttherapie einer Knollenblätterpilzvergiftung genutzt. Auch in der Krebstherapie könnte die Mariendistel genutzt werden. Ein großer Vorteil hierbei wäre die fehlende Toxizität des Wirkstoffs auf die eigenen Zellen und eine allgemein gute Verträglichkeit bei oraler Einnahme selbst hoher Dosierungen. Allerdings muss in diese Richtung noch viel geforscht werden, stellt aber ein vielversprechendes Einsatzgebiet dar.

Literaturverzeichnis

Medizin für Apotheker. (2019). <https://doi.org/10.52778/9783804739505>

Lebererkrankungen. (o. D.). <https://www.deutsche-leberstiftung.de/presse/pressemappe/lebererkrankungen/> [abgerufen am 11.03.2025]

Heilpflanzenpraxis heute. (2006). In *Elsevier eBooks*. <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-57270-8.x5001-x>

Wichtl – Teedrogen und Phytopharmaka. (2015). <https://doi.org/10.52778/9783804735217>

Rahfeld, B. (2011b). Mikroskopischer Farbatlas pflanzlicher Drogen. In *Spektrum Akademischer Verlag eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2782-3>

Mariendistel – Die Leberpflanze - Dr. Böhm®. (2024, 7. Oktober). Dr. Böhm®. <https://www.dr-boehm.at/ratgeber/mariendistel-die-leberpflanze/> [abgerufen am 15.03.2025]

Europäisches Arzneibuch: Nachtrag 11.2. (2024).

Escop Monographs. (2008).

Organization, W. H. (1999). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.*

World Health Organization.

Rainer. (2023, 27. April). *Cardui mariae fructus (Mariendistelfrüchte).* *Heilpflanzen-Welt.de*. <https://www.heilpflanzen-welt.de/cardui-mariae-fructus-mariendistelfruechte/>

Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2018). *Assessment report on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus* [Report].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf

Sagar, S. M. (2007). Future Directions for Research on Silybum marianum for Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*, 6(2), 166–173.

<https://doi.org/10.1177/1534735407301566>

Shaker, M. K., Hassany, M., Eysa, B., Adel, A., Zidan, A. & Mohamed, S. (2025). The activity of a herbal medicinal product of Phyllanthus niruri and Silybum marianum powdered extracts (Heptex®) in patients with apparent risk factors for nonalcoholic steatohepatitis: a phase II, multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Complementary Medicine And Therapies*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04692-y>

Austria-Codex Schnellhilfe 2025. (2025).