

**Aus dem
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
des Zentrums für experimentelle Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Arbeitsbereich Toxikologie
Leitung: Prof. Johannes Westendorf**

**Experimentelle und klinische Untersuchungen
zur analgetischen und entzündungshemmenden
Wirkung von
Fruchtexttrakten aus *Morinda citrifolia* (Noni)**

Dissertation

Zur Erlangung eines Doktorgrades in der Humanmedizin
dem Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Torsten Florian Schöne

aus Hamburg

Hamburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin

Der Universität Hamburg am: 15.12.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. J. Westendorf

2. Gutachter: Prof. Dr. E. Pfeiffer

3. Gutachter: Prof. Dr. A. Schäfer

Inhalt

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2. Einleitung	
2.1 Phytomedizin	6
2.2 <i>Morinda citrifolia</i> L.	6
2.3 Die Wirkung von Noni	7
2.4 Andere Phytotherapeutika mit ähnlichen Indikationen	9
2.5 Physiologie des Schmerzes und der Entzündung	10
2.6 Der Einfluss von Cortisol auf die Entzündung	11
2.7 Erläuterung der Zytokine des Untersuchungskits	12
2.8 Subjektive Beurteilung von Schmerz	14
2.9 Ansätze von herkömmlichen Medikamenten gegen Schmerzen - peripher und zentral	14
3. Material und Methoden	
3.1 ACTH - Cortisol Wirkung von NONI	17
3.2 Einwirkung von Noni auf die Zytokine im menschlichen Blutserum	19
3.3 Einwirkung auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und auf das Wohlbefinden durch <i>Morinda citrifolia</i>	22
3.4 Analgetische Wirkung von <i>Morinda citrifolia</i> L. und deren Antagonisierbarkeit durch einen Opiatantagonisten bei NMRI Mäusen	24
3.4.1 Der Hot-Plate-Test	24
4. Ergebnisse	
4.1 Pilotversuch zur Bestimmung des ACTH- und Cortisolspiegels unter dem Einfluss der Noni-Einnahme	27
4.2 Mehrtägiger Verlauf des Cortisolspiegels während Noni – Einnahme	28

4.3	Zeitlicher Verlauf der Entzündungs-Zytokine während der Noni – Einnahme	29
4.3.1	Erstellung der Messwerte	29
4.3.2	Zytokinverlauf in vier Wochen	30
4.4	Verlauf der Subjektive Schmerzwahrnehmung und Veränderung des Wohlbefindens unter Noni – Einnahme	43
4.4.1	Erstellung der „Messwerte“	43
4.4.2	Schmerzverlauf und Verlauf des allgemeine Wohlbefindens – grafische Darstellung	44
4.4.2.1	Absoluter Schmerzverlauf	44
4.4.2.2	Veränderungen des täglichen Schmerzempfindens	46
4.4.2.3	Zeitlicher Verlauf des subjektiven Wohlbefindens	47
4.5	Hot – Plate – Test und Vergleich von <i>Morinda citrifolia</i> Extrakt mit Tramadol und Metamizol	48
5.	Diskussion	50
6.	Zusammenfassung	56
7.	Summary	57
8.	Literatur	58
9.	Danksagung	66
10.	Erklärung	67

1. Arbeitshypothese und Fragestellung:

Der Saft aus der Frucht von *Morinda citrifolia* L. (Noni) ist in Europa nach einer Entscheidung der Europäischen Kommission von 2003 als Lebensmittel zugelassen (www.eur-lex.europa.eu). In der Öffentlichkeit wird dieser Saft mit zahlreichen Heilaussagen belegt. Eine häufig wiederkehrende Aussage ist, dass Noni-Saft eine analgetische und entzündungshemmende Wirkung besäße.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese Hypothese mit naturwissenschaftlichen Methoden zu überprüfen.

Dies wurde aus vier unterschiedlichen Richtungen angegangen:

1. Hat Noni-Saft einen Einfluss auf unterschiedliche Zytokinspiegel im menschlichen Blut?
2. Führt Noni-Saft per os zu einer subjektiven Schmerzveränderung von Schmerzpatienten?
3. Hat Noni-Saft per os eine objektive analgetische Wirkung auf Mäuse im Vergleich zu konventionellen Analgetika?
4. Hat Noni-Saft per os einen Einfluss auf die endokrine ACTH-Cortisol-Achse des Menschen?

Dabei sollten vor allem Trends erkannt und nicht eine perfektionalisierte, quantitative Aussage gemacht werden.

Sollte sich hier und in weiteren Studien zeigen, dass es sich um messbare Wirkungen handelt, könnten im Verlauf pharmakologische Studien folgen, um *Morinda citrifolia* oder einzelne Inhaltsstoffe als Arzneimittel zuzulassen.

2. Einleitung

2.1 Phytomedizin

In den vergangenen Jahren scheinen die Menschen in den Industriestaaten vermehrt dazu zu tendieren, sich wieder auf alternative Heilmethoden zu konzentrieren (Härtel und Volger 2004; Beuth et al. 2007; Bubela et al. 2007). Hiervon ausgehend werden zunehmend Phytotherapeutika gegen vielerlei Gebrechen eingenommen, von denen die Patienten häufig durch einfache Mundpropaganda erfahren haben. Die Vorteile dabei sind einfach: es handelt sich um Heilmittel, welche nahezu keine unerwünschten Nebenwirkungen besitzen (Beuth et al. 2007), meist nicht überdosiert werden können und zudem relativ einfach in der Herstellung sind (Nelson 2006).

Laut Lexikon werden Heilpflanzen und deren Zubereitungen in die Definition der Naturheilkunde einbezogen. (Artikel Naturheilkunde, Großes Lexikon in Farbe 1993). Allerdings wird von Kritikern dieser Form der Medizin bemängelt, dass die Wirkung der Pflanzen oder Pflanzenextrakte in den meisten Fällen ebenso harmlos einzustufen seien, wie die unerwünschten Nebenwirkungen. Über viele Naturheilmittel existieren nur wenige objektive naturwissenschaftliche Belege für deren pharmakologische Wirkung.

Ein solches Pflanzenheilmittel ist die *Morinda citrifolia* Linnaeus (Noni).

2.2 *Morinda citrifolia* L.

Es handelt sich um eine traditionelle Heilpflanze, welche häufig in unterschiedlichen tropischen Kulturkreisen gegen eine Vielzahl von Erkrankungen und Verletzungen (Ross 2001: Seite 310-311) teilweise schon seit Jahrtausenden Verwendung findet (Chan-Blanco et al. 2005).

Ursprünglich kam der 3-6 m hohe Strauch oder Baum aus der Familie der Rubiaceae (Rötegewächse) aus dem südostasiatischen Raum nach Australien und wurde von dort aus über den Pazifik nach Polynesien gebracht, wobei es sich um eine Inselgruppe im pazifischen Ozean handelt, die sich von Hawaii bis einschließlich Neuseeland ausbreitet (Ross 2001: Seite 310; Großes Lexikon in Farbe 1993, Artikel

Polynesien; Dixon et al. 1999). Die hawaiianischen Ureinwohner nutzten vor allem die getrockneten Früchte zur äußerlichen Behandlung von Wunden (Ross 2001; McClatchey 2002) und die frischen Früchte bzw. einen Extrakt aus aufgebrühten getrockneten Früchten zur oralen Applikation für die Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen, Diabetes, Brustkrebs und Asthma (Ross 2001). In anderen polynesischen Regionen wurde Noni gegen andere Erkrankungen genutzt wie beispielsweise Amenorrhoe, bakterielle Infektionen, Malaria, Unfruchtbarkeit oder Blasenschwäche. Dabei wurden praktisch Extrakte aller Anteile der Pflanze verwendet von der Wurzel bis zum Blatt. Die Frucht selbst wurde sogar als reines Nahrungsmittel genutzt (Ross 2001).

Die heute gängige Verkaufsform ist der Saft der Frucht von *Morinda citrifolia* L., hergestellt aus Fruchtpüree („pulp“) (Newton 2003). Er schmeckt aufgrund seines Gehaltes an aliphatischen Fettsäuren, hauptsächlich n-Oktansäure, käsig, ranzig, bitter (Morton 1992). Es wird deshalb bevorzugt kein reiner Noni-Saft, sondern ein Mehrfrucht-saftgetränk verkauft, das mit Säften aus anderen Früchten gemischt wird, um den Geschmack zu verbessern. Zusätzlich muss in Europa der Saft pasteurisiert sein (www.eur-lex.europa.eu).

2.3 Die Wirkung von Noni

Die Inhaltsstoffe des Noni-Saftes wurden in mehreren Arbeiten analysiert und von Wang et al. 2002 in einer Literaturrecherche zusammengefasst.

Die Komponenten sind unter anderem organische Verbindungen wie Alkohole, Alkanone, Alkane, Terpene, Aminosäuren, organische Säuren, Zuckerverbindungen, Scopoletin, Vitamine und Spurenelemente (Wang et al. 2002). Zusätzlich wurde von einem chemischen Stoff namens Xeronin und dessen Vorläufersubstanz Proxeronin berichtet, welcher für einen Großteil der heilenden Wirkungen verantwortlich sein soll, indem es die Proteinstruktur von Enzymen verändern kann (Heinicke 1985; Wang et al. 2002; Chan-Blanco et al. 2005). Allerdings gibt es keine Hinweise auf Methoden, diese Substanz zu isolieren, noch Aussagen zu deren chemischer Struktur (Chan-Blanco et al. 2005).

Es existieren Publikationen über die Auswirkungen von Noni-Saft bzw. anderer Extrakte der Pflanze auf ausgewählte Bakterien, wobei sie in einigen Untersuchungen - teilweise sogar stark - antibakteriell wirkten (Bushnell 1950; Leach et al. 1988), in anderen dagegen keine Hemmung von Bakterienwachstum nachgewiesen werden konnte (Atkinson 1956; Locher et al. 1995). Weiterhin wurde der Einfluss auf *Candida albicans* und *Aspergillus nidulans* (Banerjee et al. 2006), die Inhibition von Malariaerregern (Ancolio et al. 2002), die Wirkung auf Nematoden (Mackeen et al. 1997) und sogar der antivirale Charakter von *Morinda citrifolia* auf HIV infizierte Zellen untersucht (Locher et al. 1996). Auch eine gewisse Toxizität für bestimmte *Drosophila* Stämme konnte belegt werden (Legal et al. 1994). Des Weiteren wiesen unter anderen Zin et al. 2004 und Calzuola et al. 2006 eine anitoxidative Wirkung von Noni nach. Salleh et al. konnten 2002 eine verzögerte Oxidation von LDL durch Noni im Gegensatz dazu nicht verifizieren.

Die hemmende Wirkung auf Entzündungsreaktionen wurde sowohl durch McKoy et al. 2002 als auch durch Li et al. 2002 belegt.

Zusätzlich hat *Morinda citrifolia* L. eine geringe östrogene Potenz, wie von Chearskul et al. 2004 beschrieben wurde. In einer erst kürzlich in der Arbeitsgruppe von Prof. Westendorf fertiggestellten Dissertation (Swenja Lieberei, Hamburg 2007) wurde die östrogene Wirkung von Nonifruchtextrakten in einem Osteoblastenmodell nachgewiesen.

Nicht zuletzt wurde eine immunmodulierende (Hirazumi and Furusawa 1998) und eine anticancerogene (Hirazumi et al. 1994; Arpornsuwan and Punjanon 2006; Hirazumi and Furusawa 1998) Fähigkeit von Noni erfasst.

2005 wurden von Stadlbauer et al. über zwei Personen berichtet, bei denen es nach Noni-Saft-Konsum zu hepatotoxischen Schäden, in einem Falle bis zur Transplantationspflichtigkeit, kam (Stadlbauer et al. 2005). Die toxische Eigenschaft wurde allerdings von West et al. 2006 aufgrund der fehlenden experimentellen Belege in Frage gestellt.

2.4 Andere Phytotherapeutika mit ähnlichen Indikationen

Im Folgenden sollen nun noch einige weitere „Heilpflanzen“ vorgestellt werden, denen ebenso wie *Morinda citrifolia* entzündungshemmende und Schmerz lindernde Wirkungen nachgesagt werden.

Ein auch in Deutschland schon lange Zeit angewendetes Mittel gegen entzündliche Gelenkerkrankungen ist die Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*). Mit deutlich geringerem Nebenwirkungsrisiko als die rein chemischen Analgetika wirkt diese aus Südafrika stammende Pflanze (Brien et al. 2006) vor allem gegen entzündliche Gelenkerkrankungen wie z. B. rheumatoide Arthritis (Warnock et al. 2007; Chrubasik 2004).

Extrakte von Brennnessel-Blättern haben ebenfalls einen inhibierenden Effekt auf die Entzündungskaskade bei Autoimmunarthritiden (Klingelhofer et al. 1999).

Aus der Frucht von *Actinidia polygama*, einem Strahlengriffelgewächs, zu deren Familie auch die Kiwi (*Actinidia deliciosa*) gehört (Großes Lexikon in Farbe 1993, Artikel Strahlengriffel), wurde eine α -Linolensäure mit einem antiinflammatorischen Potential isoliert, welches *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen werden konnte (Ren et al. 2007).

Meistens beginnt die Erforschung von Naturheilmitteln also damit, dass eine uralte Tradition erkannt wird und dann die Wirkungen näher beleuchtet und differenziert werden. Erst viel später konzentriert man sich darauf, über die biochemischen, physiologischen und molekularen Wirkungen nachzudenken. Häufig wird zunächst einmal die Frage gestellt: Wie reagiert ein Organismus auf die Gesamtzusammensetzung der in der Pflanze enthaltenen Stoffe, also den Saft der Frucht, den Tee der Blätter, getrocknete Wurzeln etc.?

Auch in dieser Arbeit wurde kein einzelner Inhaltsstoff getestet, sondern die Wirkung des Saftes der Frucht - also die Gesamtzusammensetzung - der in *Morinda citrifolia* L. enthaltenen Stoffe.

2.5 Physiologie des Schmerzes und der Entzündung (Klinke und Silbernagel 2000)

Schmerzen können unter anderem in solche mit akutem und chronischem Charakter unterteilt werden.

Akute Schmerzen entstehen in erster Linie durch die Reizung von Schmerzsinneszellen (Nozizeptoren). Die Aufgabe von Nozizeptoren und Schmerz ist die Erhaltung und Wiederherstellung der Unversehrtheit des Organismus. Schädigende Reize aktivieren Nozizeptoren, deren Signale häufig [über das zentrale Nervensystem] zu motorischen Reaktionen führen, die den Schaden begrenzen sollen. Die Signale werden aber auch als Schmerz wahrgenommen; dieser dämpft die Aktivität des Organismus und fördert so Heilungsvorgänge. Chronische Schmerzen sind „sinnlos“. Die Reizung der Nozizeptoren kann einerseits über eine Zerstörung der Oberflächenkontinuität stattfinden oder aber auch chemisch. So reizen Zytokine wie z.B. Bradikinin, Serotonin, Histamin und Kalium direkt die Nozizeptoren und Prostaglandine (insbesondere Prostaglandin E₂) und Leukotriene sensibilisieren diese, d.h. sie setzen die Reizschwelle herab. Kalium, Prostaglandine und Leukotriene werden bei einem Zellschadens (Verletzung) freigesetzt. Prostaglandin I₂ wirkt des Weiteren vasodilatierend, so dass weitere Entzündungszellen eingeschwemmt werden wodurch die Entzündung gefördert wird. Zusätzlich setzen die Nozizeptoren bei Reizung Peptide frei, die eine so genannte neurogene Entzündung induzieren und die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen fördern. „Sensibilisierte Nozizeptoren sind Ursache für Überempfindlichkeit und Schmerzen im Bereich von entzündetem Gewebe (z.B. Sonnenbrand [oder auch Gelenkentzündungen]).“

Bei chronischen Entzündungen kommt es durch die lang anhaltende und starke Reizung der Rezeptoren in der Peripherie zu einer Erregbarkeitssteigerung spinaler nozizeptiver Neurone. Somit können chronische Entzündungen auch zu dumpfen chronischen Schmerzen führen, die ihren Ursprung im zentralen Nervensystem haben.

2.6 Der Einfluss von Cortisol auf die Entzündung

Wie aus dem vorigen Kapitel zu entnehmen ist, geht im Umkehrschluss nahezu jede Entzündung mit Schmerzen oder zumindest mit einer Sensibilisierung für Schmerzen einher.

Cortisol, ein Glucocorticoid, welches in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde synthetisiert wird (Schiebler/Schmidt/Zilles 1999), hemmt, kontrolliert von ACTH (adenocorticotropes Hormon) aus der Hypophyse (Klinke und Silbernagel 2000), alle Prozesse einer Entzündung. Wahrscheinlich wird durch Inaktivierung des Enzyms Phospholipase A2 die Hauptwirkung erzielt (s. auch Abb. 1). Dieses spielt in der Synthese der Arachidonsäureabkömmlinge, zu denen auch die Prostaglandine (s.o.) gehören, eine wichtige Rolle (Klinke und Silbernagel 2000).

Wird nun also die Synthese von den Arachidonsäureabkömmlingen gehemmt und somit der Entzündungskreislauf abgeschwächt bzw. unterbrochen, führt dies auch zu einer verminderten Reizung der Nozizeptoren. Allerdings sind Prostaglandine und Leukotriene nicht die einzigen pro-inflammatorischen Zytokine.

Auch die zytologische Abwehr wird durch Cortisol supprimiert (Klinke und Silbernagel 2000). Aufgrund seiner antiphlogistischen Wirkung nutzt man es z.B. bei autoimmuninduzierten chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen pharmakologisch (Küttler 2002).

Die Ausschüttung von ACTH und damit auch Cortisol folgt einem circadianen Rhythmus. In den Morgenstunden ist die Sekretion am höchsten. Zusätzlich steigt die Sekretion bei Stress, sowohl körperlichem als auch psychischem, und bei akuten Belastungen oder Krankheiten (Klinke und Silbernagel 2000) (s. Abb. 2.1).

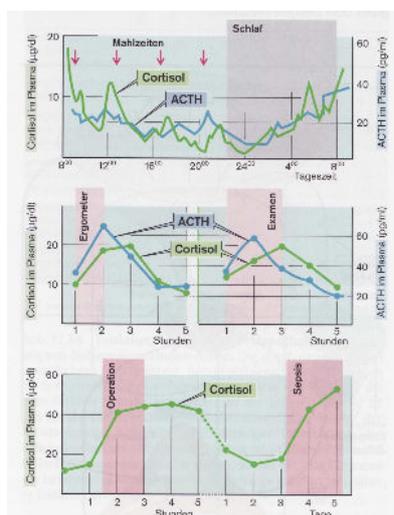


Abb. 2.1: ACTH- und Cortisolsekretion unter Ruhebedingungen und bei Belastung (Klinke und Silbernagel (2000))

2.7 Erläuterung der Zytokine des Untersuchungskits

In einem Teil dieser Arbeit wurde ein Screening – Kit für Zytokine verwendet. Zytokine sind Botenstoffe, die eine Information von einer Zelle zur anderen transportieren können. Es sind also Hormone. Sie steuern das Wachstum, die Reifung, die Differenzierung und die Proliferation von Zellen. Die untersuchten Zytokine haben folgende Wirkung:

Interleukin-1 α (IL-1 α) ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der Förderung der Immunreaktion spielt. Es kann membrangebunden sein (Everaerd, B. et al. 1989).

Interleukin-1 β (IL-1 β) nutzt denselben Rezeptor wie IL-1 α und ist nur in der vollständig sezernierten Form wirksam (Baqui, AA. et al. 1998, Everaerd, B. et al. (1989)).

Interleukin-2 (IL-2) wird hauptsächlich von T-Zellen sezerniert, hat proliferative Wirkung und fördert die Aktivität von natürlichen Killerzellen (Kovacs et al. 1995).

Interleukin-4 (IL-4) agiert [...] als sog. anti-inflammatorisches Zytokin, indem es überschießende Entzündungsreaktionen verhindert und somit wichtig für die Homöostase des Immunsystems ist. Außerdem stimuliert IL-4 die B-Zellaktivierung und die IgE-Produktion (Boom et al. 1988).

Interleukin-6 (IL-6) fördert die Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen und stimuliert die Antikörpersekretion. Es ist ein empfindlicher Parameter für Entzündungsprozesse, der bei Infektionsbeginn noch stärker ansteigt als das in der Klinik routinemäßig bestimmte Akut-Phase-Protein CRP (C-reaktives Protein) (Dörner 1999). Zusätzlich bewirkt es in der Leber die vermehrte Synthese von Akute-Phase-Proteinen (Yamaguchi, T. et al 2008).

Interleukin–7 (IL-7) induziert die Antwort der T- und natürlichen Killerzellen im Blut und spielt eine Rolle in der T-Zell Homöostase (Musso et al. 1995).

Interleukin–8 (IL-8) ist ein „Lockstoff“ für neutrophile Granulozyten und vermittelt die Angiogenese (Baqui et al. 1999).

Interleukin–10 (IL-10) agiert [...] als sog. anti-inflammatorisches Zytokin, indem es die Makrophagenfunktion hemmt und somit überschießende Entzündungsreaktionen verhindert. Gebildet wird es vor allem von TH2-Zellen sowie regulatorischen T-Zellen . Somit hat es einen großen Einfluss auf die Regulation der Immunreaktion (Platzer et al. 1995).

Interleukin–12 (IL-12) wird von den antigenpräsentierenden Zellen produziert. Es stimuliert T- und natürliche Killerzellen und induziert mit IL-2 zusammen die zytotoxischen T-Zellen. Es besitzt eine zentrale Funktion in der Anstoßung und Fortdauer einer T-Helferzell-1(TH-1)-Immunantwort (zelluläre Abwehr) und hat Einfluss auf den Verlauf von intrazellulären Infektionen. Neuere Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass Interleukin-12 auch Enzyme aktivieren kann, welche dann in der Lage sind, geschädigte Erbsubstanz schnell wieder zu reparieren. Eine weitere nachgewiesene Wirkung von Interleukin-12 besteht darin, dass es die Möglichkeit von T-Killerzellen fördert, in einen Tumor einzudringen und ihn zu zerstören (Kanagawa, N. et al. 2008).

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) stimuliert die Proliferation, Reifung und Funktion der hämatopoetischen Zellen (Baqui, AA. et al. 1998).

Interferon– γ (INF- γ) ist an der Entzündung und Aktivierung von Makrophagen beteiligt (Boom et al. 1988).

Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) wird von Makrophagen und Mastzellen sezerniert und hat zytotoxische Wirkungen auf Tumorzellen (Baqui, AA. et al. 1998).

2.8 Subjektive Beurteilung von Schmerz

Obwohl Schmerzen an sich sehr eindeutige Empfindungen sind, ist die Beurteilung doch sehr unterschiedlich. Die Toleranz für Schmerzen ist bei jedem Menschen und Tier unterschiedlich. Eine objektive messbare Größe zur Schmerzerfassung ist nur sehr aufwendig, z. B. mittels MRT bestimmbar. Somit ist man bei der Untersuchung von Schmerzen auf die Aussage des Patienten, oder bei Tieren auf indirekte Anzeichen – z.B. durch Verhaltensänderungen - angewiesen. Die Aussage „Ich habe starke Schmerzen“ ist keineswegs immer gleichbedeutend. Daher ist es sinnvoll, den Verlauf der Schmerzen zu erfassen, um die Quantität des Schmerzes zu relativieren. Die Schmerzwahrnehmung hängt von verschiedenen Parametern ab. Insbesondere ist ein starker psychosomatischer Einfluss vorhanden (Kut et al. 2007).

2.9 Ansätze von herkömmlichen Medikamenten gegen Schmerzen - peripher und zentral (Küttler 2002)

Prinzipiell werden von den herkömmlichen rein chemischen Schmerzmedikamenten, die heute in der Medizin Verwendung finden, über zwei mögliche Ansätze versucht, den Schmerz zu mindern.

Zum einen gibt es dabei peripher wirkende Analgetika (nicht steroidale Antirheumatika, Lokalanästhetika und Glukocortikoide) und solche, die auf das zentrale Nervensystem wirken (Opioide).

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und einige weitere Substanzen, welche die am meisten verwendeten Schmerzmittel darstellen, wirken in der Peripherie des Organismus durch Hemmung des Multienzyms Cyclooxygenase (COX) der Prostaglandinsynthese (Küttler 2002) (s. Abb. 2.2). Sie unterbrechen bzw. hemmen also die „Ursache“ des Schmerzes am peripheren Nerven.

Weiter zeigt die Abbildung die Stellung des Cortisols, welches als körpereigenes „Antiphlogistikum“ und damit indirekt als Schmerzmittel wirkt.

Opioide wirken vor allem durch Interaktion an einem μ -Rezeptor an den Nervenzellen, überwiegend im zentralen Nervensystem über unterschiedliche Mechanismen. Meist ist eine Hemmung der prä- oder postsynaptischen

Signalübertragung zwischen zwei afferenten Nervenzellen ausschlaggebend und die Blockade sensorischer Neuronen (Küttler 2002). Viele der Opioidanalogika stammen vom Morphin ab.

Auch hier existiert eine Substanz, die vom Körper selbst produziert wird und eine opioide Wirkung hat, das Beta-Endorphin. Dieses wird aus Proopiomelanocorticotropin synthetisiert, welches seinerseits gleichzeitig die Ausgangssubstanz für ACTH ist. In Stresssituationen, zu denen auch der Schmerz gehört, werden Beta-Endorphin und ACTH vermehrt ausgeschüttet. Der Organismus reagiert somit auf Schmerzen mit einer eigenen Schmerzmedikation, die unspezifisch, peripher (Cortisol) und zentral (Beta-Endorphin) wirkt, und zusätzlich einen antiphlogistischen Charakter besitzt.

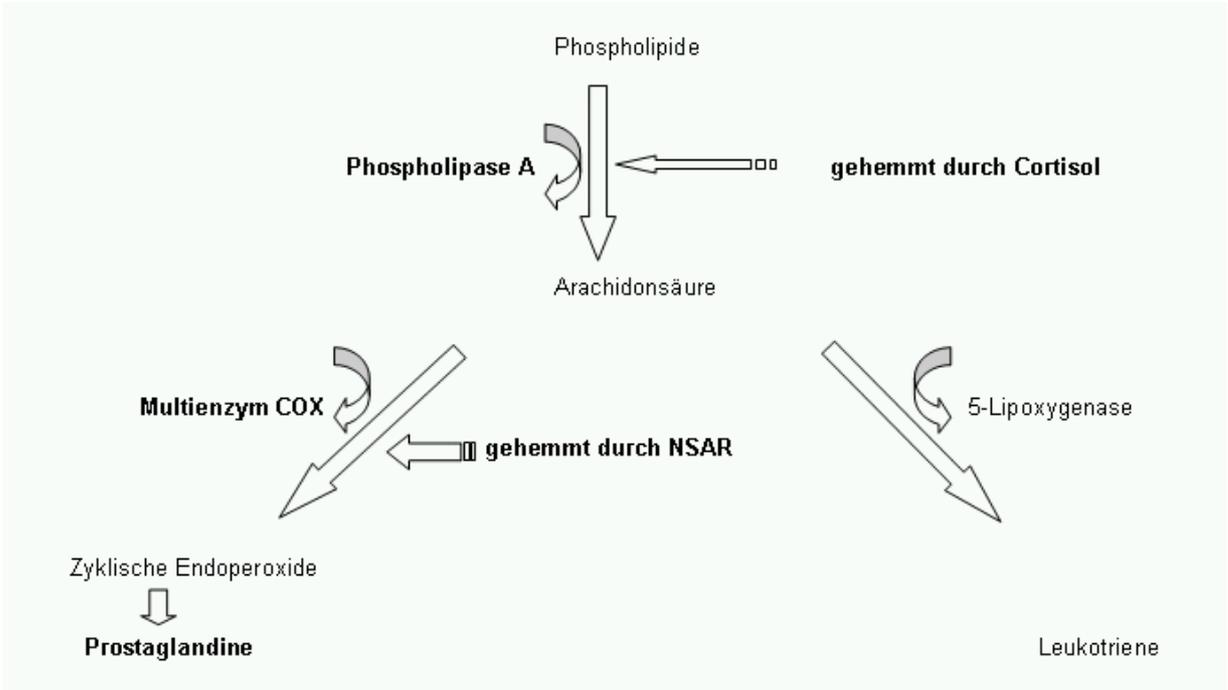


Abb. 2.2: Prostaglandinsynthese und deren Hemmung (modifiziert nach Küttler (2002): Abb. 19.1)

3. Material und Methoden

3.1 ACTH - Cortisol Wirkung von NONI

Für die Untersuchung von Noni auf die ACTH-Cortisol Achse wurden zwei Pilotversuche unternommen.

Im ersten Versuch wurde zunächst der Cortisol- und ACTH-Spiegel im Blut bei einem männlichen Probanden (Alter 58 Jahre) durch drei Blutentnahmen jeweils um 11:00, 13:00 und 15:00 Uhr gemessen. Am ersten Tag erfolgte die Blutentnahme, ohne Zufuhr von Noni-Saft. Zwei Tage später erfolgte die erste Einnahme von 200 ml Noni-Fruchtsaftgetränk Tahitian Noni™ Mehrfruchtsaftgetränk der Firma Tahitian Noni international UK LTD., unmittelbar nach der Blutentnahme um 11:00 Uhr. Am nächsten Tag wurde der Noni-Saft um 10:00 Uhr, also eine Stunde vor der ersten Blutentnahme, eingenommen. Das Blut (10 ml) wurde aus der leicht gestauchten Armvene entnommen und unmittelbar nach der Gerinnung zentrifugiert.

Die Messung der Hormone wurde mittels ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) – Kit der Firma IBL Hamburg durchgeführt. Dieses Analyseverfahren nutzte zwei Antikörper zur Detektion von Antigenen, in diesem Fall des Peptidhormons ACTH. Ein Antikörper war an eine feste Phase gebunden. Dann wurde die Probe – hier das Serum – aufgegeben. Da die festen Antikörper im Überschuss vorhanden waren, band jedes in der Probe befindliche Antigen an einen Antikörper. Nach mehreren Waschgängen wurde dann der zweite Antikörper hinzugegeben, ebenfalls im Überschuss. Dieser wiederum war mit einem Enzym markiert. In dem genutzten ACTH – ELISA handelte es sich um das Enzym Meerrettich – Peroxidase. Es folgte ein erneuter Waschgang. Zuletzt wurde ein Substrat zugesetzt, welches oxidierte und dadurch seine Farbe änderte. Die Farbintensität, welche mittels Extinktion gemessen wurde, war also für den ACTH – ELISA direkt proportional der ACTH Konzentration (IBL Gesellschaft für Immunbiologie und Immunchemie mbH 2005).

Mit Hilfe der Eichkurven (Abb. 3.1 und Abb. 3.2), die anhand der Messung von definierten Konzentrationen erstellt wurden, konnte dann die Konzentration bei der gemessenen Extinktion abgelesen werden.

Für die Cortisol – Bestimmung wurde ebenfalls ein ELISA – Kit verwendet. Das Prinzip hierbei war ebenfalls die Antikörper assoziierte Detektion. Allerdings wurde das Untersuchungsmaterial zusammen mit einer Lösung auf die Antikörper gegeben, die ebenfalls Cortisol enthielt. Dieses war aber mit dem Marker Meerrettich – Peroxidase markiert. Das Cortisol aus der Serum – Probe konkurrierte also mit dem markierten Cortisol um die Antikörper. Nach der abschließenden Waschung konnte auch hier das Substrat aufgegeben werden. Die Farbintensität wurde wieder mittels Extinktion gemessen. Hier war die Farbintensität jetzt aber antiproportional zu der Konzentration des Cortisols aus der Serumprobe. Auch hier wurden die Konzentrationen dann mittels der Eichkurve ermittelt (IBL Gesellschaft für Immunbiologie und Immunchemie mbH 2003).

Im zweiten Versuch wurde bei zwei unterschiedlichen männlichen Probanden der Cortisolspiegel über 14 Tage einmal täglich zwischen 11 und 13 Uhr im peripheren Blut bestimmt. Am fünften Tag wurde angefangen täglich 100 ml Tahitian Noni™ Mehrfruchtsaftgetränk der Firma Tahitian Noni international UK LTD. einzunehmen. Die Blutuntersuchung erfolgte ebenso wie oben.

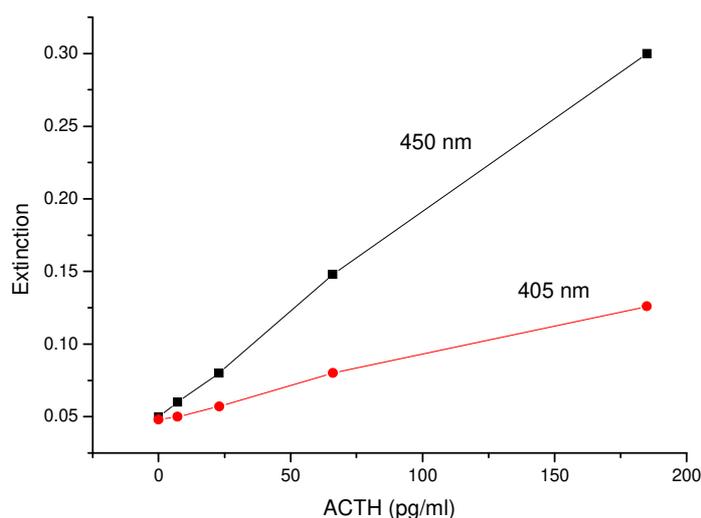


Abb. 3.1 Eichkurve zur Bestimmung von ACTH im Serum

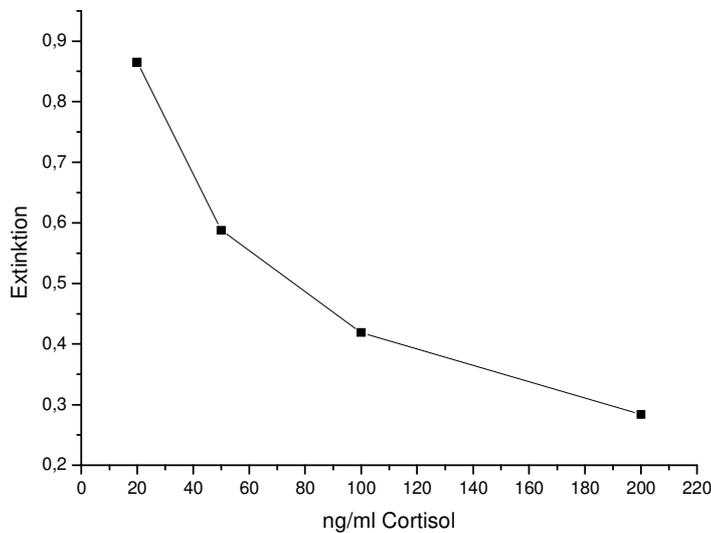


Abb. 3.2 Eichkurve zur Cortisolbestimmung

3.2 Einwirkung von Noni auf die Zytokine im menschlichen Blutserum

Hierzu wurde eine kleine Studie mit 15 freiwilligen Patienten mit unterschiedlichsten Erkrankungen einer Schmerzpraxis angefertigt.

Die Patienten wurden zufällig ausgewählt, d. h. unabhängig von Alter, Geschlecht, Erkrankung oder Vormedikation. Die einzige Gemeinsamkeit war der Besuch der Schmerzpraxis aufgrund von Schmerzen.

Die Patienten nahmen über vier Wochen täglich 100 ml Tahitian Noni™ Mehrfruchtsaftgetränk ein. Zum Zeitpunkt Null, also am ersten Tag, wurde zusammen mit der Routineblutentnahme in der Praxis aus einer peripheren Vene eine Blutprobe entnommen.

Zusätzlich wurde nach einer Woche und vier Wochen erneut eine Blutprobe mit der Routineblutentnahme in der Praxis entnommen.

Die Proben wurden spätestens 12 h nach Entnahme zentrifugiert und das herauszentrifugierte Serum bei -20°C tiefgefroren.

Da das Blutserum untersucht werden sollte, wurden die Behälter mit der Blutprobe zunächst zentrifugiert, um den geronnenen Anteil zu entfernen.

In den Serumproben wurden dann mit Hilfe des ProteoPlex™ 16-Well Human Zytokine Array Kit die Konzentration der in der Einleitung beschriebenen und an der Entzündungsreaktion beteiligten Zytokine gemessen.

Dieser Kit bediente sich der Antikörper assoziierten Sandwich-Assay Methode. Hierbei handelt es um ein typisches Analyseverfahren, welches hauptsächlich für Proteine eingesetzt wird. Der Antikörper gegen das zu messende Protein liegt im Überschuss in einer an eine Trägersubstanz gebundenen Form vor. Das Serum mit der Analysenprobe wird hinzugegeben. Da die Antikörper im Überschuss vorhanden sind, bindet jedes Proteinmolekül des zu untersuchenden Zytokins an den Antikörper. Nun wird erneut ein Antikörper gegen das Protein im Überschuss hinzugegeben, diesmal als nicht-gebundene Form. Dieser ist mit einem Marker versehen, dessen Konzentration gemessen werden kann (als Extinktion, [Licht] oder auch radioaktiv) (Dörner 1999). Ggf. muss der Marker noch aktiviert werden. Da das gesuchte Protein nun zwischen zwei Antikörpern sitzt, wird dieses Analyseverfahren als „Sandwich-Assay“ bezeichnet (Abb.3.3).

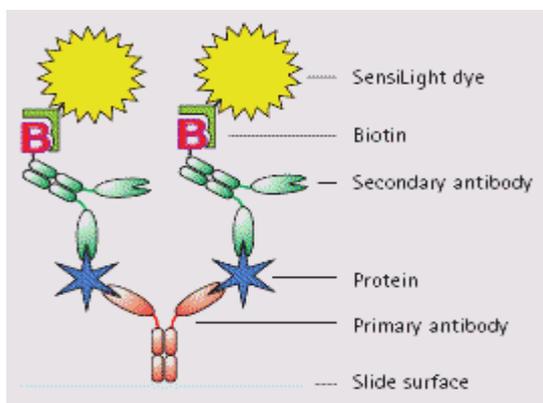


Abb. 3.3 „Sandwich“ immunoassay format (Merck Biosciences, Novagen® User protocol TB 405 Rev. E 0605)

Bei der hier durchgeführten Analyse wurde ein Mikroarray genutzt. Der gebundene Antikörper befand sich auf einem kleinen Glasplättchen. Auf diesem wurden in 16 Probefeldern 64 Probefelder vermessen. Aus jeder Probe wurden für jedes Zytokin vier Messungen durchgeführt (Abb. 3.4).

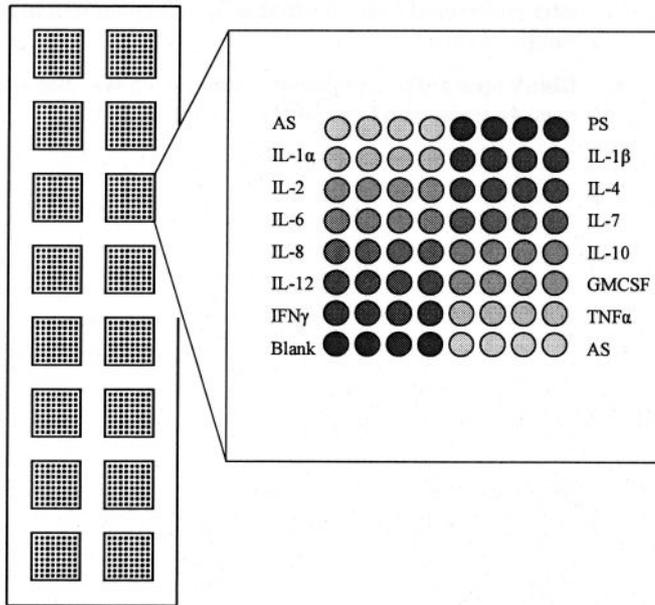


Abb. 3.4: Mikroarray – Layout mit 16 identischen Arrays auf jeder Platte. Ein Analysefeld ist im Ausschnitt vergrößert (Merck Biosciences, Novagen® User protocol TB 405 Rev. E 0605).

Auf jeder Platte wurden 6 Arrays zur Erstellung einer Eichkurve gebraucht.

Ein Array wurde als Negativprobe und fünf Arrays mit Standard-Lösungen bestückt, die eine definierte Konzentration nach Herstellung einer Verdünnungsreihe hatten.

Die Größe der Probefelder bedingte, dass für jedes Screeningfeld nur eine sehr kleine Menge der Probe notwendig war. So wurden 50 µl von jeder Serumprobe mit einer Verdünnungslösung aus dem Kit zunächst um das vierfache verdünnt und dann 100 µl dieser verdünnten Lösung auf die Messfelder gegeben.

Die Zytokinkonzentration wurde in pg/ml angegeben.

Nach dem letzten „Waschen“ gibt die gebundene Konzentration des Markers indirekt die Konzentration des zu messenden Proteins in der definierten Probemenge wieder.

Die Messung erfolgte mittels eines hochauflösenden Scanners für den hier fluoreszierenden Marker.

Die Nachweisbarkeitsgrenze lag bei etwa 5pg/ml, wobei einige Werte auch noch unter diesem Wert gemessen werden konnten.

Der zeitliche Verlauf für die nachgewiesenen Zytokine wurde in einer Kurve in einem Diagramm dargestellt. Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurden mit 0 pg/ml bewertet, da die Diagramme mittels des Programms Microsoft® Excel erstellt wurden, und dort für einen Punkt im Diagramm ein fester Wert angegeben werden musste.

In die jeweilige graphische Darstellung wurden nur Probanden mit mindestens einem Messergebnis in den vier Wochen aufgenommen, d.h. bei diesen wurden auch „0“-Werte dokumentiert. Lagen in den drei Messwerten eines Probanden alle unter der Nachweisgrenze, entfiel eine graphische Darstellung.

3.3 Einwirkung auf die subjektive Schmerzempfindung und auf das Wohlbefinden durch *Morinda citrifolia*

Dieselben 15 Patienten aus dem Versuch zuvor wurden gebeten, während der vier Wochen der Einnahme von Tahitian Noni™ Mehrfruchtsaftgetränk Fragebögen zu ihrem Schmerzverlauf auszufüllen. Sie sollten dazu jeden Tag ein Kreuz auf einer visuellen Analog - Skala von 1 bis 10 setzen, wobei 1 „keine Schmerzen“ und 10 „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutete (Abb. 3.5).

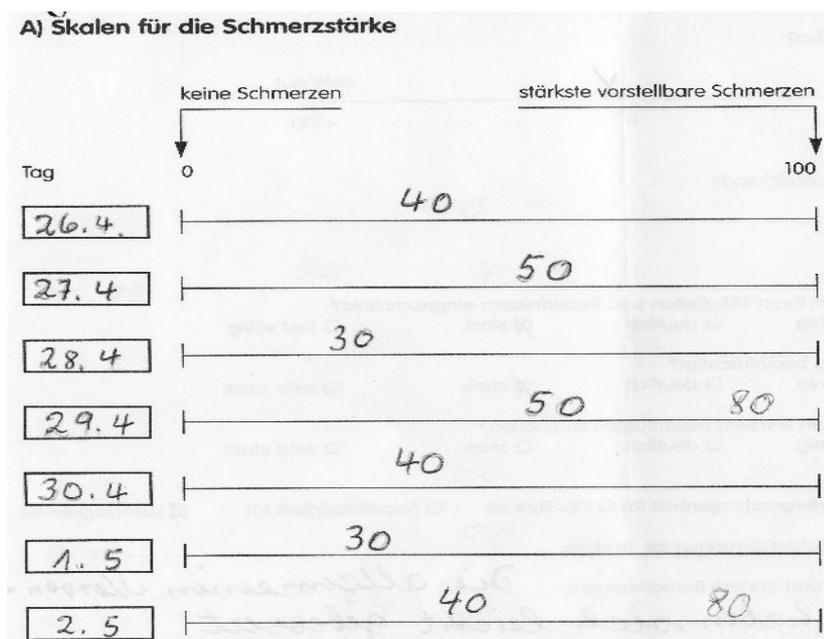


Abb. 3.5 Beispiel einer für sieben Tage ausgefüllten Schmerzskala

Die eingetragenen Werte wurden in ein Diagramm übernommen, um den zeitlichen Verlauf der Schmerzempfindung darzustellen (Abb. 3.6).

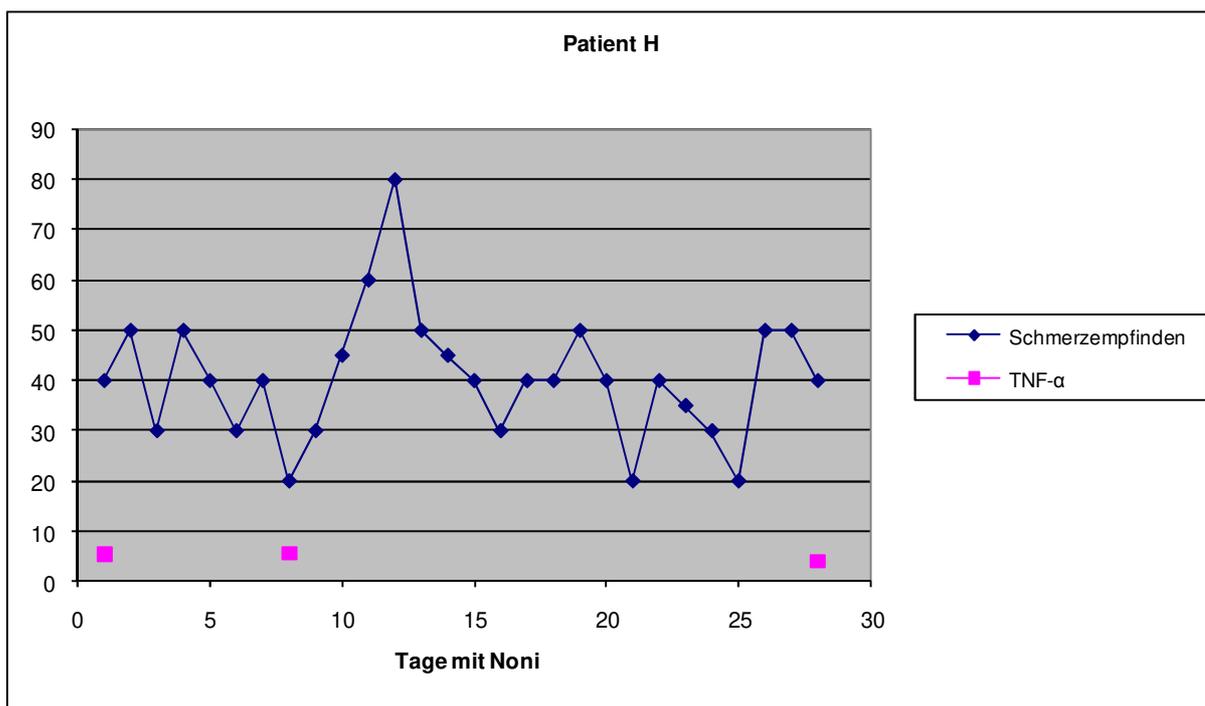


Abb. 3.6 Beispiel eines zeitlichen Verlaufes der Schmerzepfindung unter tgl. Tahitian Noni™ Mehrfruchtsaftgetränk –Einnahme (hier zusätzlich die Messwerte für TNF- α eingetragen)

Zusätzlich wurde am Ende einer jeden Woche eine Aussage über das allgemeine Wohlbefinden der Patienten abgefragt. Dies geschah auf einer Skala von -100 (sehr schlecht) bis +100 (sehr gut) (Abb. 3.7).

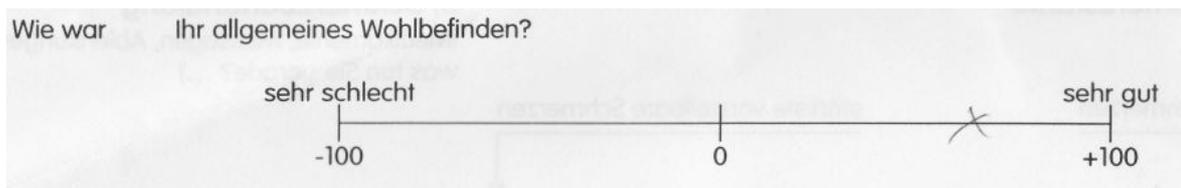


Abb. 3.7 : Beispiel einer Eintragung auf einer numerischen Skala zur Beurteilung des Wohlbefindens

Ausgewertet wurde die Angabe in mm, wobei 1mm = 2 Maßeinheiten darstellte. Auch hieraus wurde ein entsprechendes Diagramm erstellt.

Obwohl es sich um eine rein subjektive Beurteilung handelt, konnte über den zeitlichen Verlauf eine objektive numerische Aussage erfasst werden.

Die Beurteilung von Schmerz Scores nach dieser Methode im Sinne einer visuellen Analogskala (VAS) wird sehr häufig in Studien z. B. von Owens et al. 2001, aber auch

in der Klinik verwendet oder von Krebs et al., die die Genauigkeit dieser numerischen Schmerzskala untersucht haben (Krebs et al. 2007).

3.4 Analgetische Wirkung von *Morinda citrifolia* L. und deren Antagonisierbarkeit durch einen Opiatantagonisten bei NMRI Mäusen

In der vierten Versuchsreihe wurde die analgetische Wirkung von Noni an NMIR Mäusen getestet (die Abkürzung steht für deren Herkunft aus dem Naval Medical Research Institute, dem größten medizinischen Forschungsinstitut der US Navy). Diese Mäuse eignen sich besonders für verhaltensbiologische Tests.

Die Schmerzempfindlichkeit der Mäuse wurde mit einem so genannten Hot-Plate-Test erfasst.

3.4.1 Der Hot-Plate-Test (N.B. Eddy and D. Leimbach 1953)

Bei dem Hot-Plate-Test handelt es sich um ein Verfahren, um die Schmerzempfindlichkeit von Versuchstieren zu objektivieren.

Dabei werden die Tiere auf eine auf 56°C erwärmte Metallplatte gesetzt. Da der Hitzereiz der Platte nach einer gewissen Zeit als Schmerzreiz empfunden wird, kann die Empfindlichkeit hierfür festgehalten werden, und zwar als Zeitintervall vom Zeitpunkt der Berührung der Platte bis zu dem Zeitpunkt an dem die Tiere begannen sich die Pfoten lecken. Dies signalisiert einen beginnenden Schmerzreiz. Je länger das Intervall ist, umso unempfindlicher sind die Tiere gegenüber dem Schmerzreiz, welcher dann länger unterdrückt wird.

Der Hot-Plate-Test wurde 1953 von N.B. Eddy and D. Leimbach erstmalig genutzt und wird seitdem als Standard Test für Analgetika verwendet z. B. von Luger et al. 1999. Da die Mäuse nach Auslösung des Signals (Lecken der Pfoten) sofort von der Platte heruntergenommen werden, ist die Belastung für die Tiere gering. Die Erlaubnis zur Durchführung dieser Tierversuche wurde von der Veterinärabteilung der Behörde für Arbeit Gesundheit und Soziales (BAGS) der Hansestadt Hamburg erteilt. Die zu messende Größe wird als Zeit (hier in Sekunden) angegeben.

In diesem Versuch wurden Mäuse getestet und hierzu ein Gerät der Firma **Ugo Basile®** Biological Research Apparatus mit Sensoren verwendet.

Die Verhaltensänderung der Mäuse, also das häufige Anheben der Beine, welches als Indikator für den Schmerzreiz gesehen wurde, konnte somit elektronisch erfasst werden

Für die Beurteilung der Noni – Wirkung wurde den entsprechenden Tieren zu 10% ein Noni – Gefrierkonzentrat ins Trinkwasser gemischt und den Tieren für 4 Tage angeboten.

Es wurde nun in seiner antinozizeptiven Wirkung mit dem zentral wirkenden Analgetikum Tramadol und dem peripher wirkenden Analgetikum Metamizol verglichen.

Tramadol, unter dem Handelsnamen Tramal® besser bekannt, ist ein zentrales Analgetikum, das etwa viermal schwächer als Morphin wirkt, und nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fällt.

Metamizol, das letzte noch sehr häufig genutzte Pyrazolderivat, in der Klinik besser unter dem Handelsnamen Novalgin® bekannt, wirkt antipyretisch und analgetisch. Zusätzlich wurde die Wirkungsabschwächung auf die Analgetika bzw. die proalgetische Wirkung von Naloxon auf die Mäuse dokumentiert.

Die Mäuse wurden dann mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen getestet:

1. mit Metamizol
2. mit Tramadol
3. mit Naloxon
4. mit Noni-Gefrierkonzentrat
5. mit Tramadol plus Naloxon
6. mit Metamizol plus Naloxon
7. mit Noni plus Naloxon

Für alle Versuche bekamen jeweils 10 Mäuse dieselbe Medikation.

Von den 10 Messwerten wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) sowie die der Signifikanzwert (p) (nach Student) berechnet. Die SD ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um den Mittelwert. Ist sie klein, liegen die Messwerte

einer Messreihe dicht bei einander, ist sie groß, werden sehr unterschiedliche Messwerte ermittelt. In einer Standardnormalverteilung liegen 68,3% der Messwerte innerhalb eines Intervalls von \pm einer Standardabweichung um den Mittelwert.

Der Mittelwert zwischen zwei Testgruppen wird als „signifikant“ unterschiedlich betrachtet, wenn der p-Wert ≤ 0.05 ist, d.h. die Schnittmengen beider Gruppen sind $\leq 5\%$.

4. Ergebnisse

4.1 Pilotversuch zur Bestimmung des ACTH- und Cortisolspiegels unter dem Einfluss der Noni-Einnahme

Dieses war ein Pilotversuch, der nur an einem Probanden durchgeführt werden konnte. Es handelte sich um den Betreuer dieser Arbeit, Prof. Westendorf (Alter 58 Jahre). Am Tag 1 wurden 3 Blutproben jeweils um 11:00, 13:00 und 15:00 Uhr entnommen. Fünf Tage später nahm der Proband 200 ml Noni-Saft nach der Blutentnahme um 11:00 Uhr. Danach wurde jeden Tag gegen 10:00 Uhr 200 ml Noni-Saft eingenommen. Am achten Tag erfolgte die Noni-Einnahme ebenfalls um 10:00 Uhr, also eine Stunde vor der ersten Blutentnahme. Die Blutspiegel an Cortisol und ACTH sind in Abb. 4.1 dargestellt.

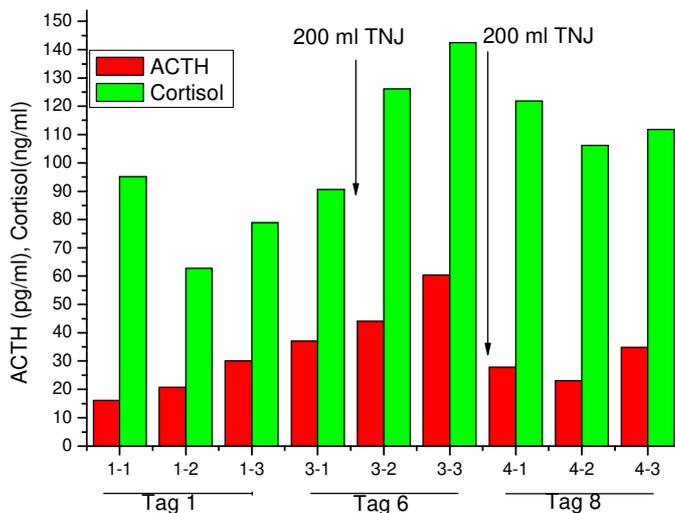


Abb. 4.1 Cortisol und ACTH-Spiegel eines Probanden unter dem Einfluss der Einnahme von Tahitian Noni Juice (200 ml)

4.2 Mehrtägiger Verlauf des Cortisolspiegels während Noni – Einnahme

In diesem Versuch ist eine deutliche Veränderung des Cortisolspiegels nach der Noni-Einnahme erkennbar. Insgesamt zeigt sich etwa zwei Tage nach Beginn der Noni-Einnahme eine deutliche Erhöhung mit überschießendem folgendem Abfall und im Verlauf wieder eine Annäherung an den Konzentrationsbereich vor der Noni – Einnahme (Abb.4.2).

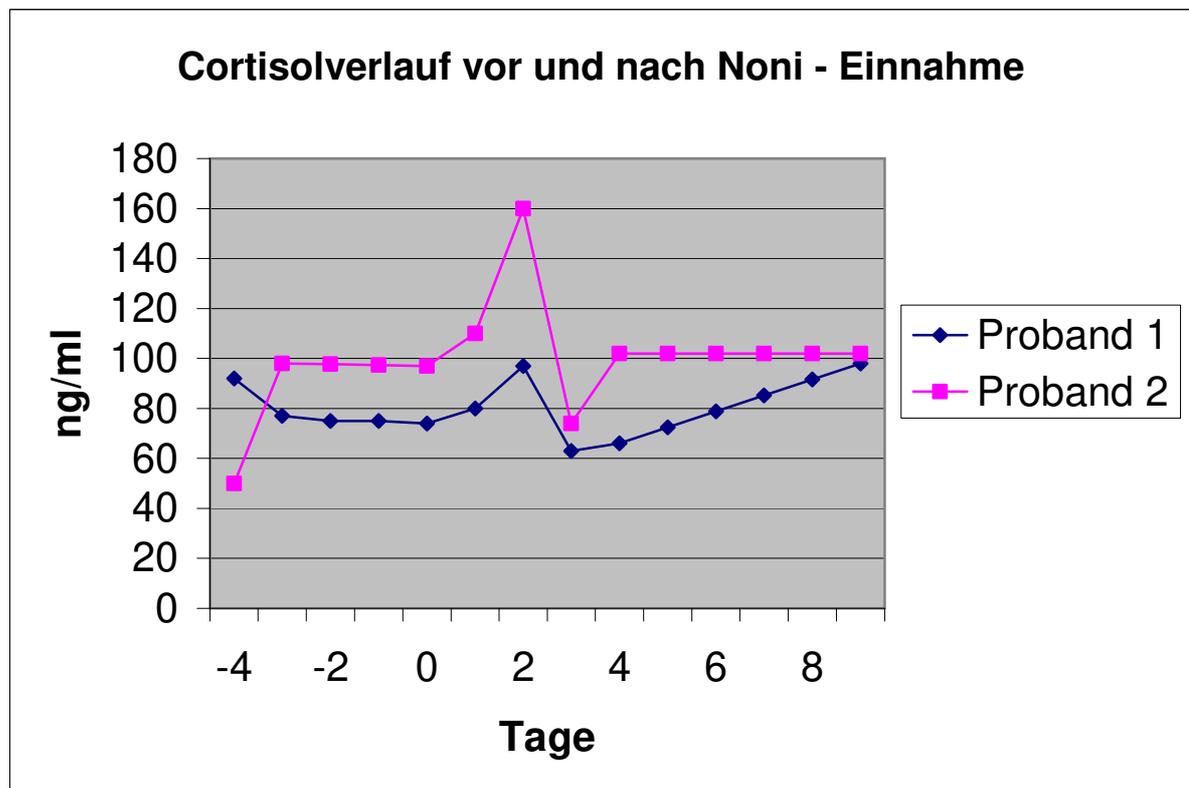


Abb. 4.2 : Cortisolverlauf über mehrere Tage vor und während Einnahme von 100 ml Tahitian Noni™ Mehrfruchtsaftgetränk täglich

4.3 Zeitliche Verläufe der Entzündungs-Zytokine während der Noni – Einnahme

4.3.1 Erstellung der Messwerte

Von den freiwilligen 15 Probanden (Patient A, Patient B etc.) konnten 10 vollständig in der Studie berücksichtigt werden. Ein Proband brach am zweiten Tag der Noni – Einnahme die Studie aufgrund der Zunahme von Magenbeschwerden, Völlegefühl, Sodbrennen und Blähungen ab, ein weiterer nach drei Tagen wegen Schlafstörungen. Zwei Probanden nahmen aufgrund privater Gründe nur drei Wochen an der Studie teil.

Da es sich um zufällig ausgewählte Schmerzpatienten handelte, deren Schmerzen nicht zwangsläufig Folge eines Entzündungsgeschehens waren, lagen bei einigen der Patienten die Messwerte auch unterhalb der Messbarkeitsgrenze. Somit konnte nicht für jeden Probanden je Zytokin eine Kurve erstellt werden.

Wie oben schon beschrieben, wurden für Werte unterhalb der Nachweisgrenze diese mit Null gleichgesetzt.

Des Weiteren wurde für die meisten Diagramme die Einheit für Patient L um eine Dezimalstelle verkleinert, um dieselbe Skala wie für die anderen benutzen zu können, da sich bei diesem Patienten die Werte ungleich höher messen ließen. Dann musste für den Patienten P noch der Wert für die zweite Blutentnahme imaginär rekonstruiert werden. Dies war notwendig, da die Blutprobe hämolysiert war und daher für die Analyse nicht verwendet werden konnte. Um eine durchgehende Kurve zu bekommen, wurde der Wert wie folgt berechnet: $x_1 = x_0 - ((x_0 - x_4)/4)$. Diese Berechnung wurde nur vorgenommen, um einen Gesamttrend dieses Patienten zu erkennen. Sie sorgte für eine gleichmäßige Steigung der Kurve. Die Berechnung stellte in keiner Weise einen realistischen Wert dar, was aus dem Vergleich mit den anderen Kurven jeweils deutlich erkennbar ist.

Für die Patienten (=Probanden), bei denen sich Werte messen ließen, wurde pro Zytokin ein Gesamtdiagramm erstellt.

4.3.2 Zytokinverlauf in vier Wochen – grafische Darstellung

Interleukin-1 α konnte nur bei einem Probanden überhaupt gemessen werden. Es stieg nach einer Woche zunächst an und fiel dann innerhalb von vier Wochen unter Noni – Einnahme unter den Ausgangswert ab (Abb. 4.3).

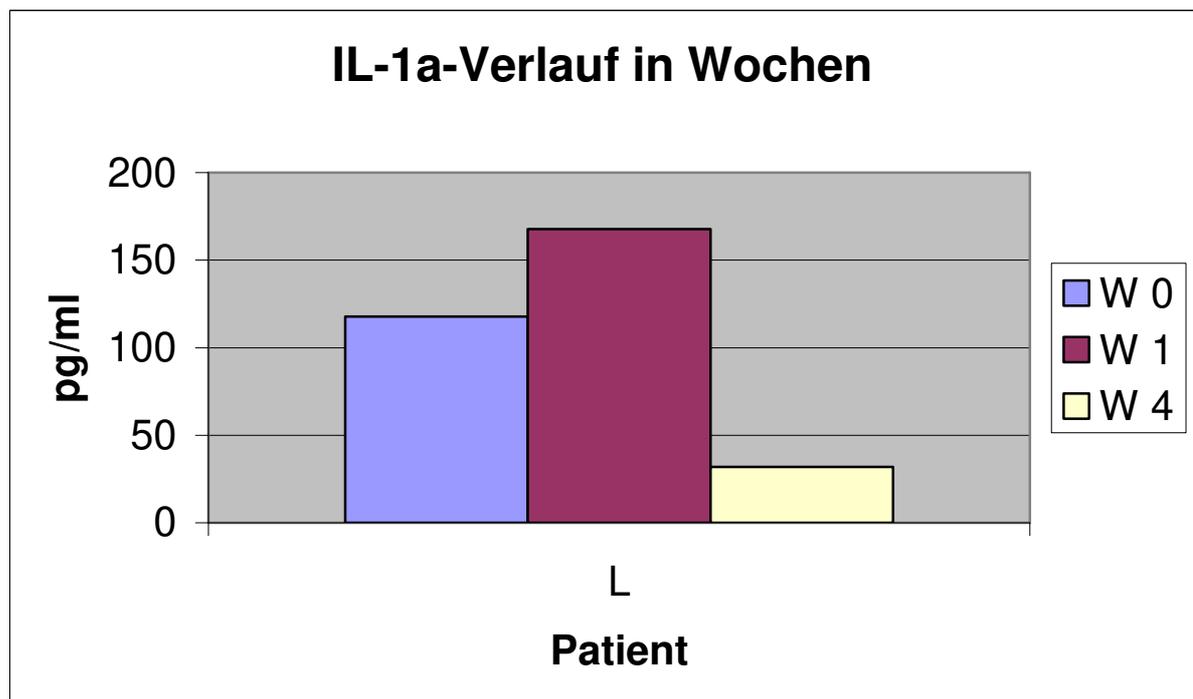


Abb. 4.3: zeitlicher Verlauf des IL-1 α unter Noni-Einnahme

Interleukin-1 β konnte bei neun Probanden gemessen werden. Bei sechs Probanden stieg es nach einer Woche zunächst an und fiel dann innerhalb von vier Wochen unter Noni-Einnahme bei einem weit unter den Ausgangswert, bei zwei weiteren etwas ab und bei drei Patienten stieg es sogar weiter an. Bei Patient M und Patient F fiel es kontinuierlich ab. Bei Patient H fiel es zunächst ab und stieg dann deutlich über den Ausgangswert an (Abb. 4.4).

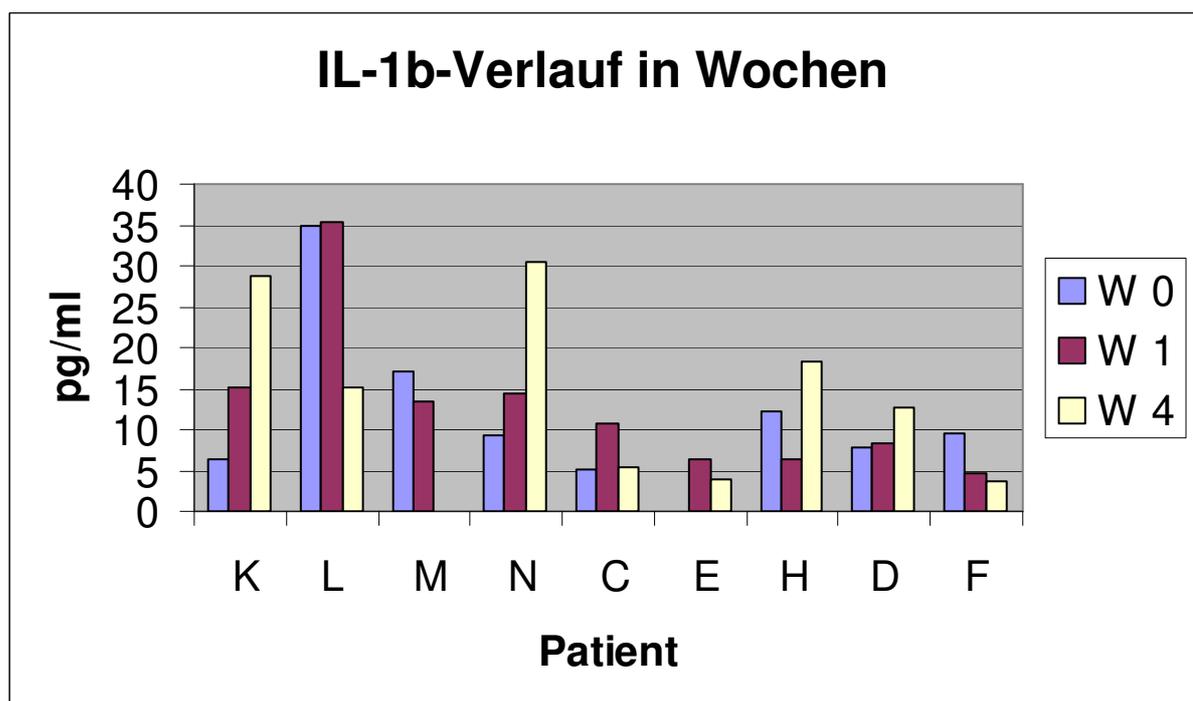


Abb. 4.4: zeitlicher Verlauf des IL-1 β unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Interleukin-2, nur bei einem Probanden nachweisbar, stieg zunächst an und fiel dann nach weiteren drei Wochen etwa auf den Ausgangswert ab (Abb.4.5).

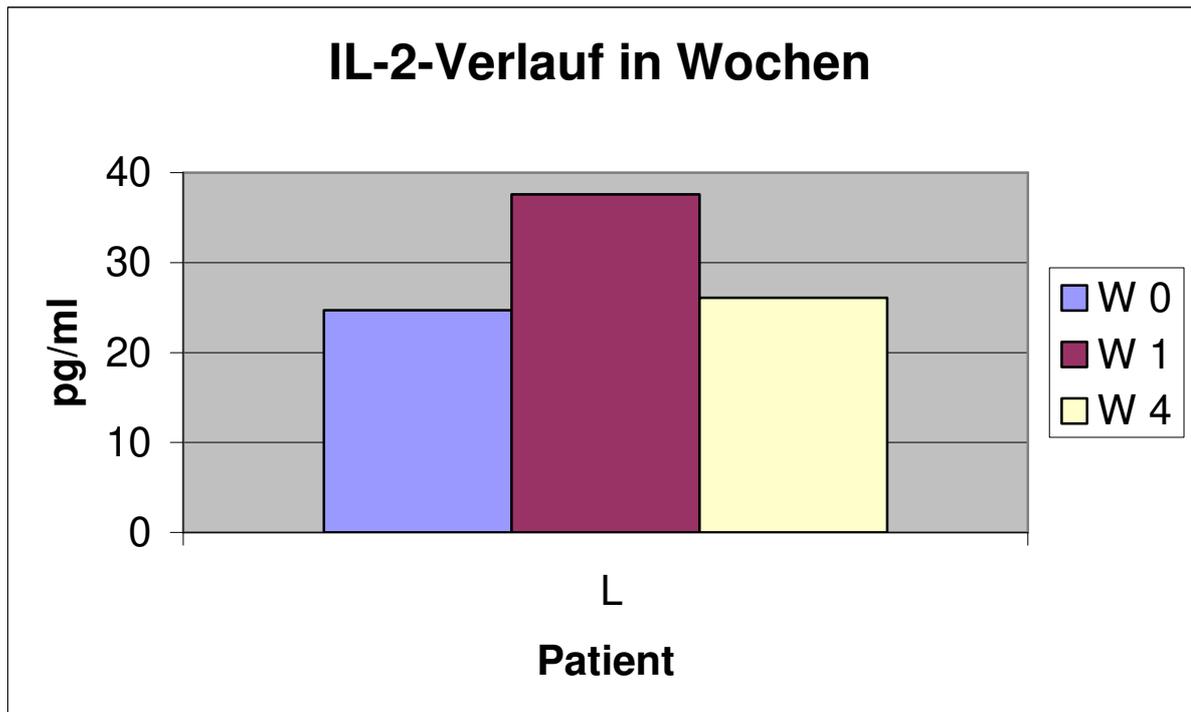


Abb. 4.5: zeitlicher Verlauf des IL-2 unter Noni-Einnahme

Ähnlich wie IL-2 verhielt sich auch Interleukin-4 bei dem Patienten K. Bei Patient D fiel es kontinuierlich ab und bei Patient F war in der 4. Woche ein minimaler Spiegel messbar (Abb. 4.6).

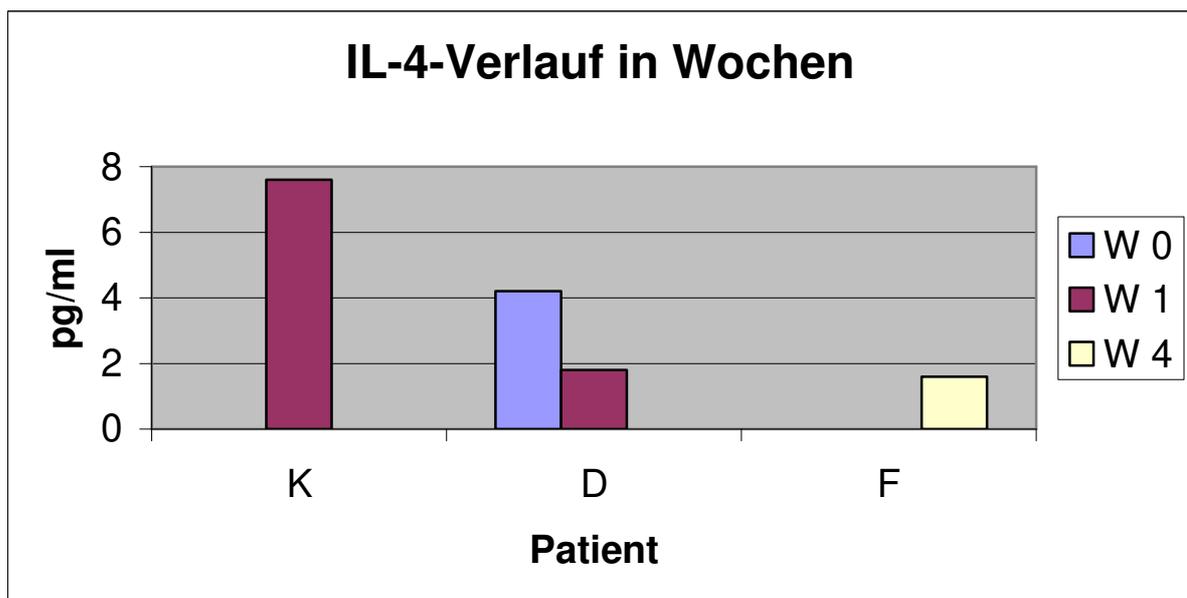


Abb. 4.6: zeitlicher Verlauf des IL-4 unter Noni-Einnahme

Der als empfindlicher Entzündungsparameter beschriebene Serumspiegel von Interleukin-6 konnte bei den meisten Patienten nachgewiesen werden. Bei insgesamt 6 Patienten zeigte sich auch der initiale Anstieg und dann ein deutlicher Abfall der Serumkonzentration, bei dreien sogar unter den Ausgangswert. Bei zwei Patienten (drei incl. Patient P) fiel die Konzentration über die vier Wochen stetig ab. Bei einem Probanden stieg sie permanent an. Bei Patient D fiel sie zunächst ab, um dann wieder anzusteigen (Abb. 4.7).

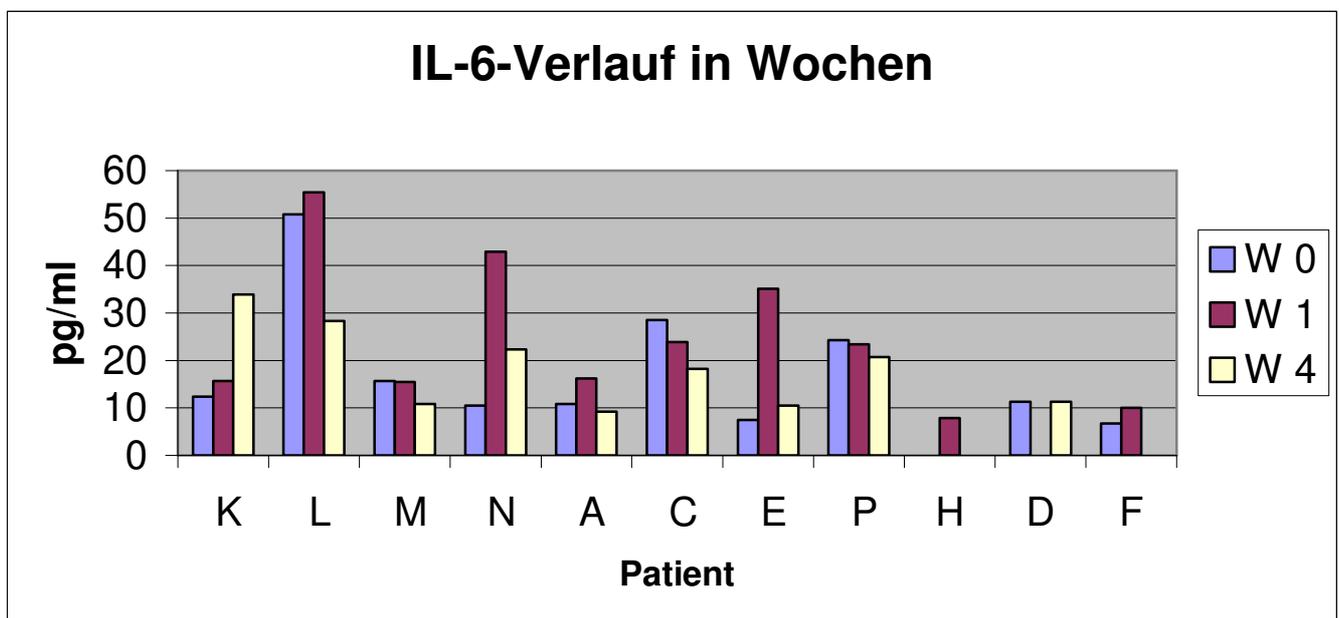


Abb. 4.7: zeitlicher Verlauf des IL-6 unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Bei Interleukin-7 zeigte sich ein Anstieg nach einer Woche mit anschließendem Abfall bei zwei, bei einem Patienten sogar unter den Ausgangswert. Zwei Patienten reagierten mit einem permanenten Abfall. Fünf Patienten hatten nach vier Wochen einen höheren Serumspiegel an IL-7 als vorher. Bei einem Patienten kam es nach Abfall wieder zu einem Anstieg, allerdings unter den Ausgangswert (Abb. 4.8).

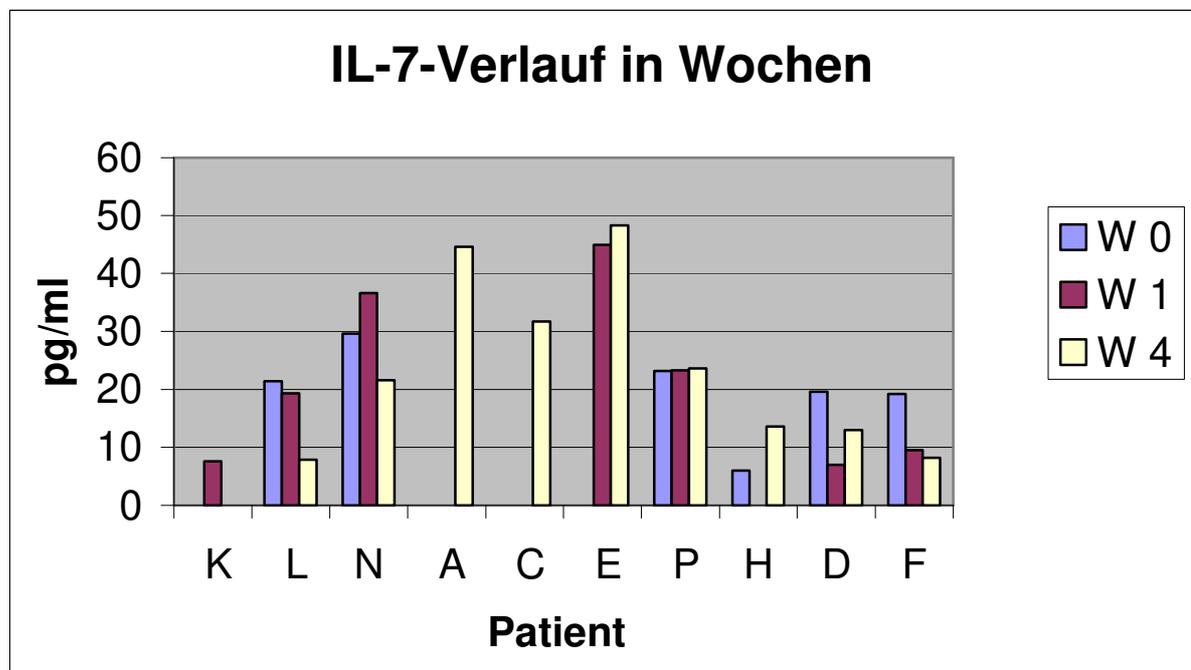


Abb. 4.8: zeitlicher Verlauf des IL-7 unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Die Interleukin-8-Konzentration stieg bei zwei Patienten zunächst an und fiel dann wieder leicht ab, bei zwei weiteren kam es zu einem deutlichen permanenten Rückgang der Konzentration (Abb. 4.9).

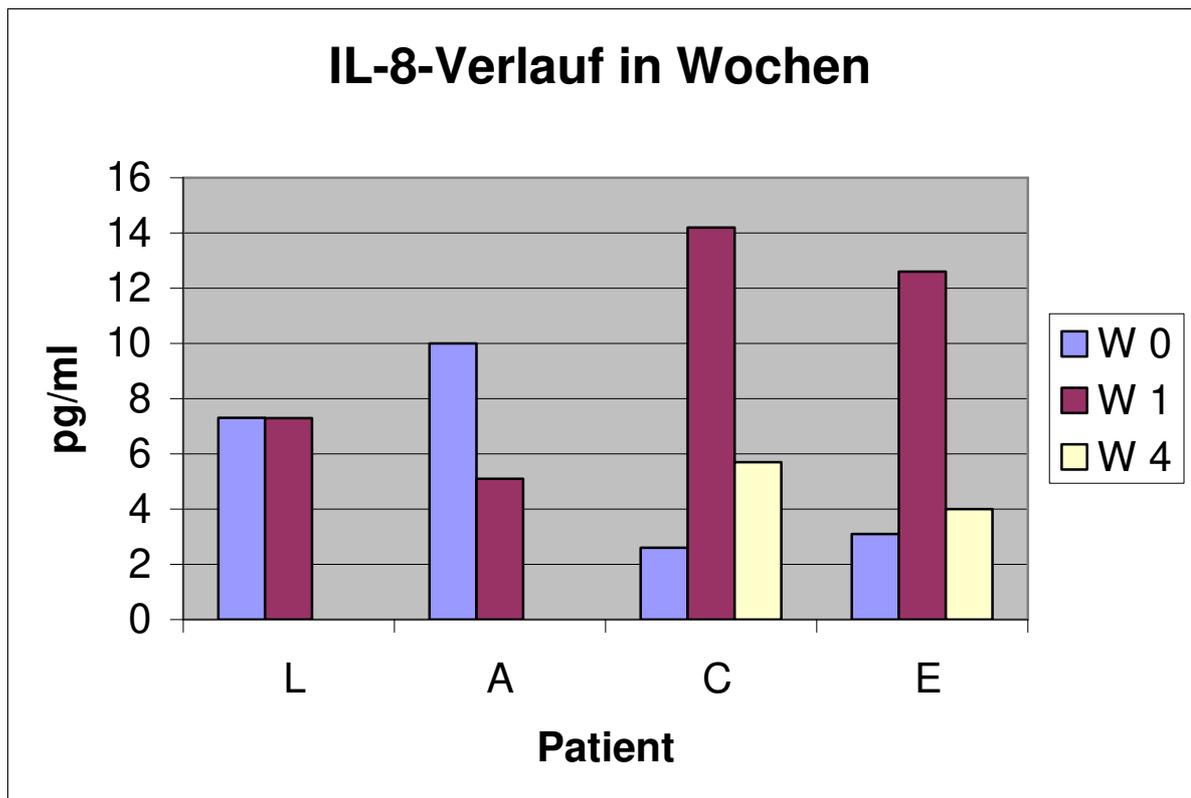


Abb. 4.9: zeitlicher Verlauf des IL-8 unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Der Serumspiegel von Interleukin-10 erhöhte sich bei allen Patienten, bei denen er überhaupt nachweisbar war, nach der ersten Woche. Bei zwei Probanden fiel er danach auf unterhalb des Ausgangswertes, bei zwei weiteren etwas weniger ab. Bei einem Patienten stieg er sogar weiter an (Abb. 4.10).

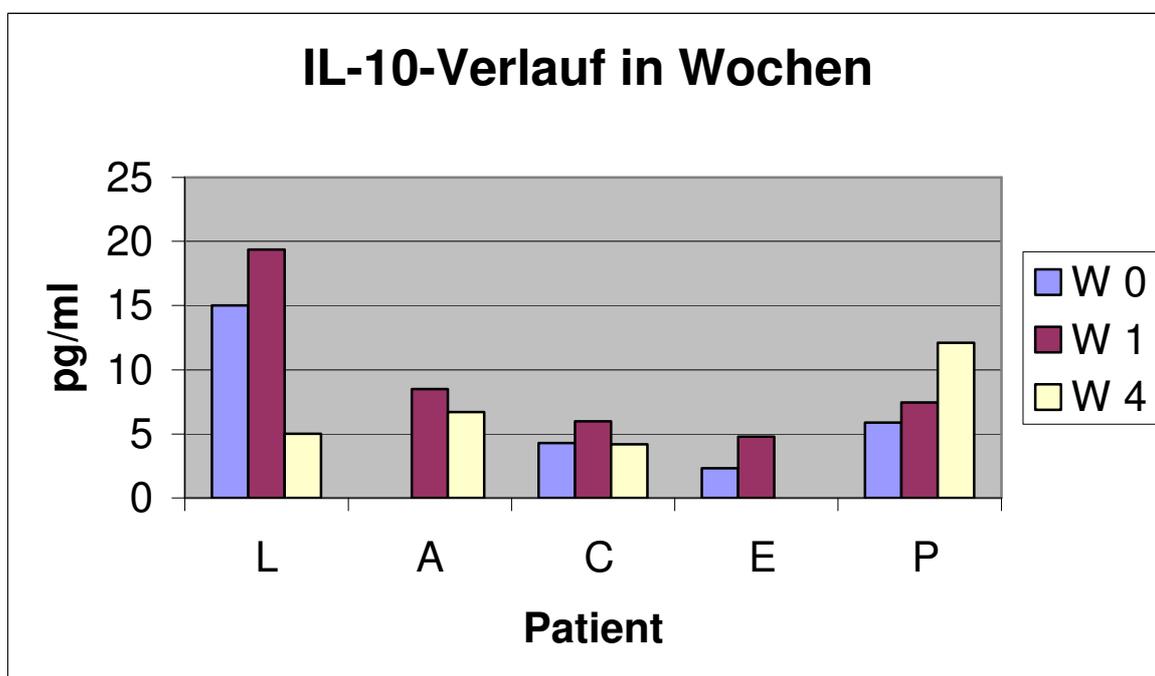


Abb. 4.10: zeitlicher Verlauf des IL-10 unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Bei Interleukin-12 fiel der Spiegel nach vier Wochen bei vier Patienten ab, nachdem er bei zwei von ihnen zunächst etwas angestiegen war. Bei einem Probanden war er nach einer Woche deutlich abgefallen und stieg dann wieder leicht an, bei zweien stieg er kontinuierlich an (Abb. 4.11).

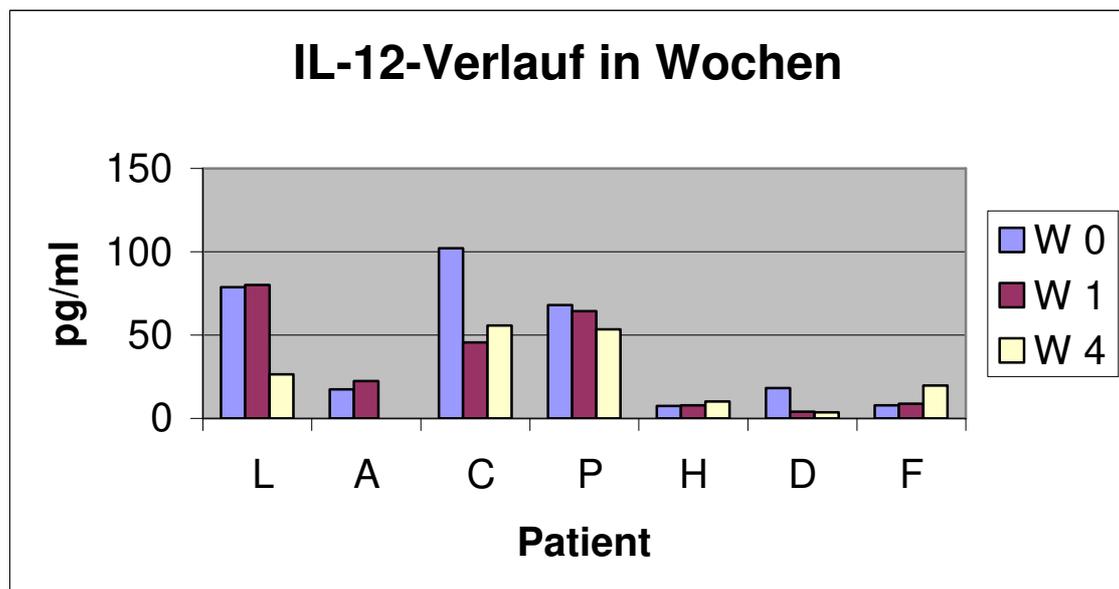


Abb. 4.11: zeitlicher Verlauf des IL-12 unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Der Granulozyten-Makrophagen-Colonie-stimulierende Faktor konnte nur bei drei Patienten nachgewiesen werden. Einer hatte eine Konzentrationsspitze nach einer Woche, bei einem stieg und bei einem fiel die Konzentration stetig ab (Abb. 4.12).

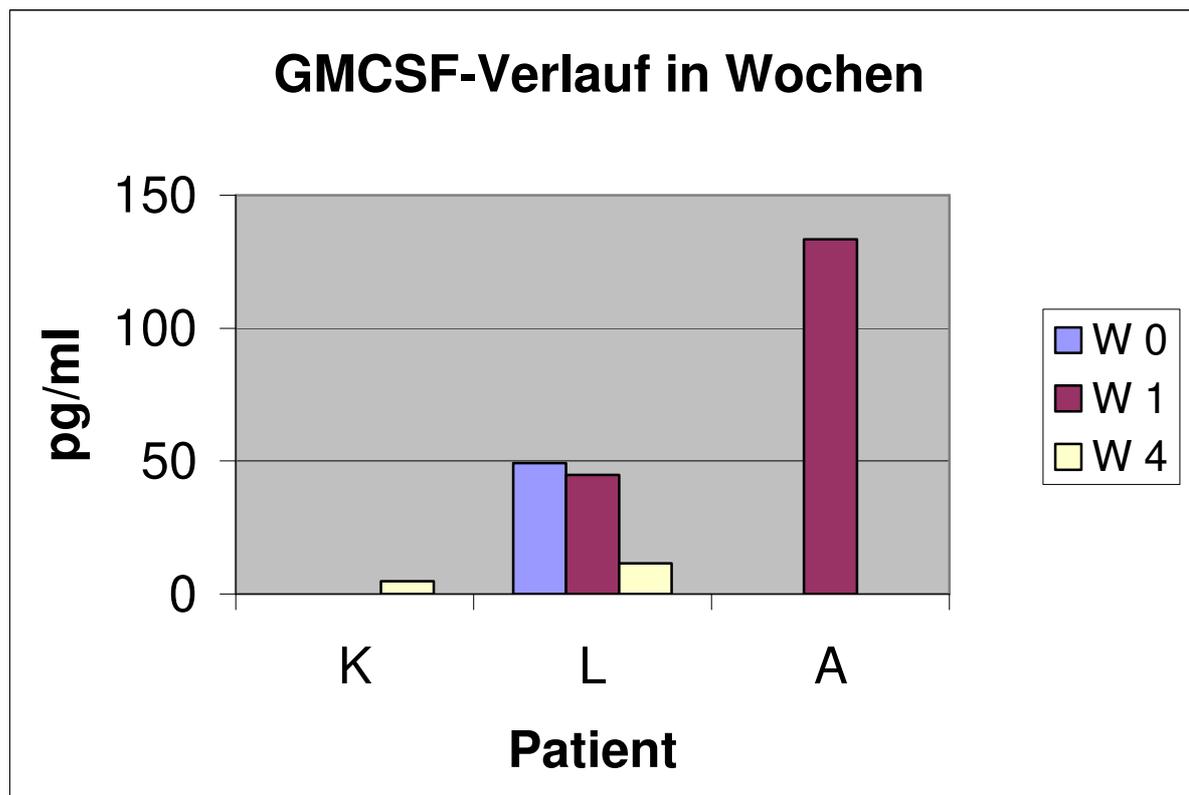


Abb. 4.12: zeitlicher Verlauf des GMCSF unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Für Interferon- γ kam es bei einem Patienten zu einem massiven Anstieg mit anschließendem Abfall der Blutserumkonzentration, und bei Patient P sank die Konzentration über vier Wochen (Abb. 4.13).

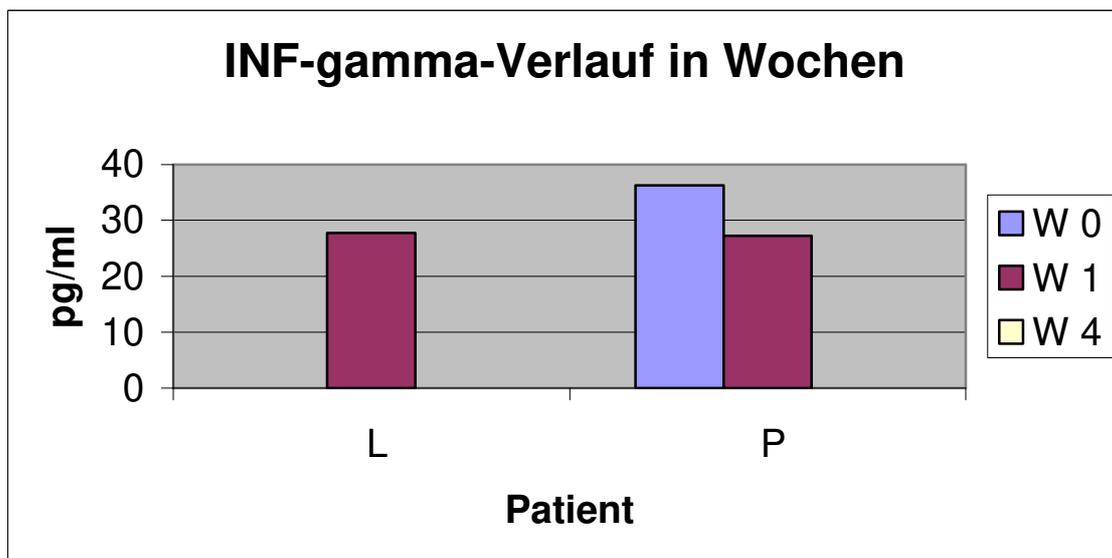


Abb. 4.13: zeitlicher Verlauf des INF- γ unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Der Tumornekrosefaktor- α konnte bei mehreren Probanden nachgewiesen werden. Bei fünf von diesen stieg er nach einer Woche an, um in den weiteren drei Wochen bei vieren wieder abzufallen, auf bzw. unter den Ausgangswert, und bei einem weiter anzusteigen. Bei zwei Patienten fiel die Konzentration nach einer Woche deutlich ab, stieg dann aber wieder an. Bei Patient P kam es über die vier Wochen insgesamt zu einem Anstieg, bei Patient D kontinuierlich zu einer Abnahme (Abb. 4.14).

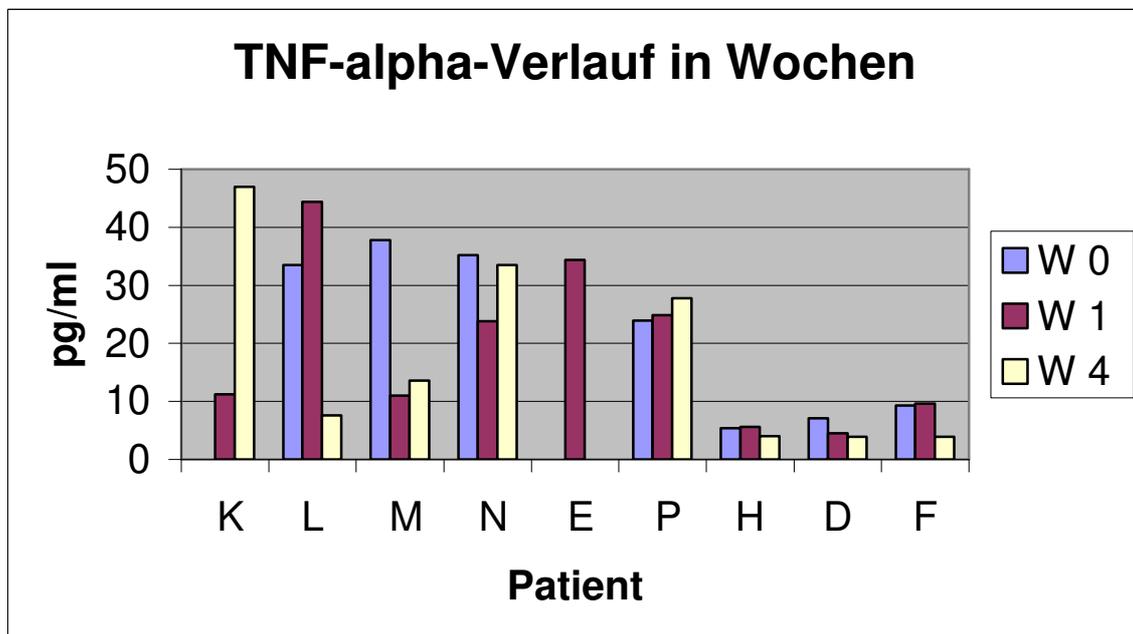


Abb. 4.14: zeitlicher Verlauf des TNF- α unter Noni-Einnahme (Werte von Patient L*10)

Bei 25 der gesamten 59 über drei Blutproben beobachteten Zytokinverläufe, also 42%, kam es initial nach einer Woche zu einem Anstieg der Zytokinserumkonzentration mit in den weiteren drei Wochen folgendem Abfall. Bei 14 Verläufen (ca. 24%) kam es sogar zu einem Abfall unter den Ausgangswert (Abb. 4.15).

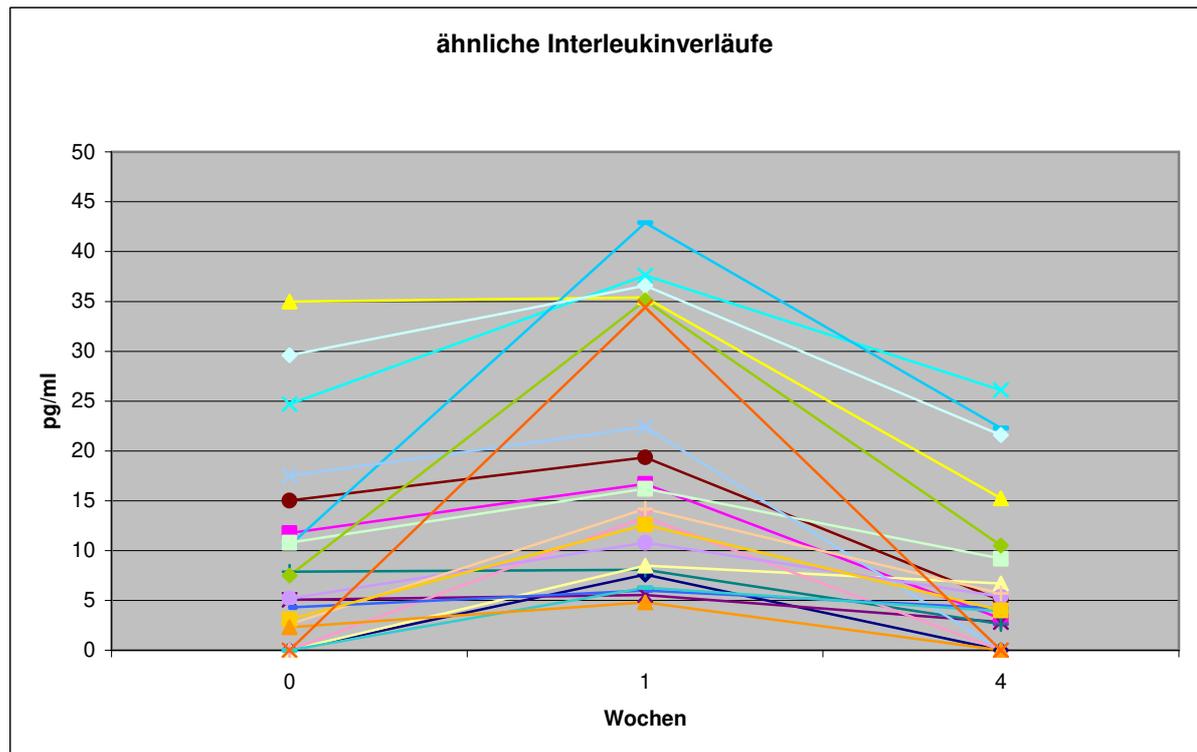


Abb.4.15 Zytokinkonzentrationsverläufe, die initial anstiegen und wieder abfielen, exklusive Patient P

Insgesamt zeigten 33 von 65 Zytokinverläufen (incl. Patient P) (ca. 51 %) nach vier Wochen einen Abfall der Serumkonzentration unter den Ausgangswert von durchschnittlich $68 \% \pm 58 \%$.

Bei 26 von 65 (ca. 40 %) Zytokinverläufen war ein Anstieg des Serumspiegels von durchschnittlich ca. 124 % nach vier Wochen unter Noni-Einnahme erkennbar.

4.4 Verlauf der subjektiven Schmerzwahrnehmung und Veränderung des Wohlbefindens unter Noni – Einnahme

4.4.1 Erstellung der „Messwerte“

Für diesen Teil wurden dieselben Probanden befragt, denen auch die Blutproben für Kapitel 4.2 entnommen wurden. Für die Probandengruppe gilt daher das Gleiche wie in Kapitel 4.2.

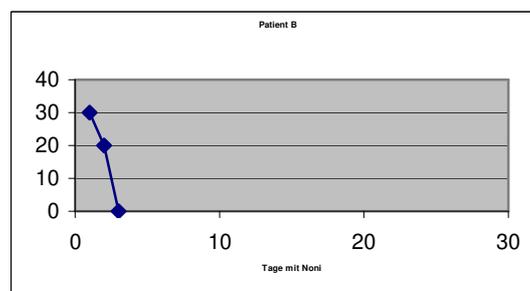
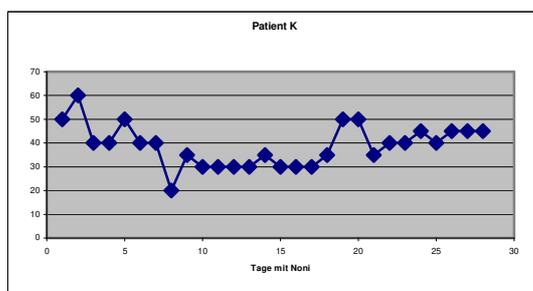
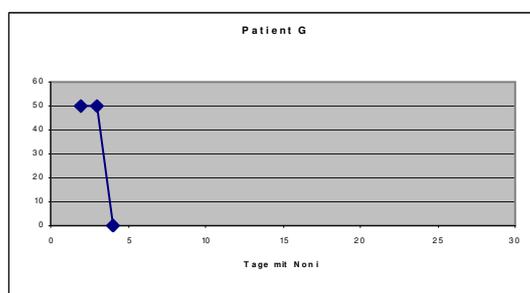
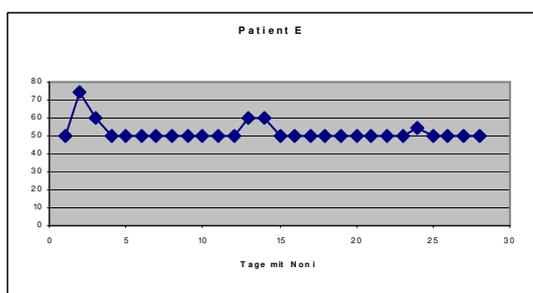
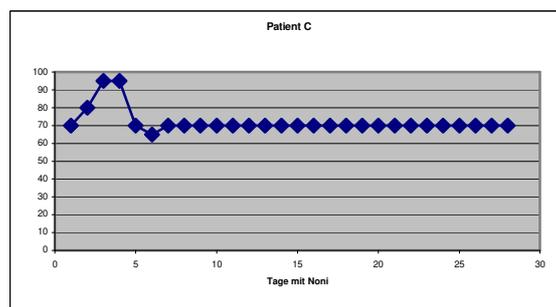
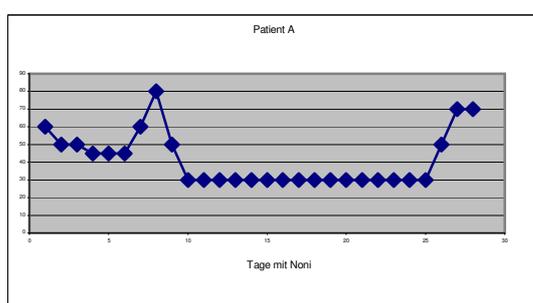
Da die Patienten allerdings gebeten wurden, täglich auf einer Schmerzskala ihre Schmerzen und wöchentlich ihr allgemeines Wohlbefinden festzuhalten, konnten auch Daten von Patienten verwendet werden, die nicht vier Wochen lang an der Studie teilnahmen. Deren Kurven laufen nur bis zum Abbruch der Teilnahme.

Für elf Patienten wurden tägliche Schmerzskalen für die gesamten vier Wochen registriert. Für zwei Patienten konnte für drei Wochen, für weitere zwei nur für einige Tage eine Schmerzverlaufs-Kurve erstellt werden. Für insgesamt fünf der 15 Patienten war die Erstellung einer „Wohlbefindens“-Kurve nicht möglich, da sie entweder die Studie abgebrochen oder auf der Skala keine Markierung gemacht hatten.

4.4.2 Schmerzverlauf und Verlauf des allgemeinen Wohlbefindens – grafische Darstellung

4.4.2.1 Absoluter Schmerzverlauf

Bei Patient M und Patient R zeigen sich im Verlauf deutlich bleibende Rückgänge der Schmerzempfindung. Bei den übrigen Patienten ist eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung kaum zu erkennen (Abb. 4.16).



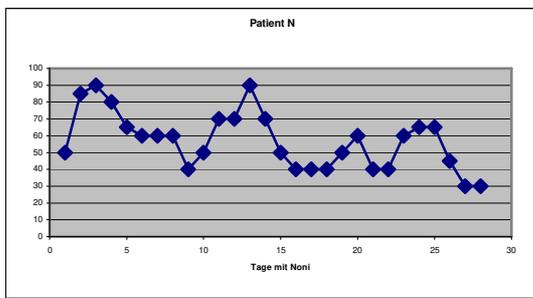
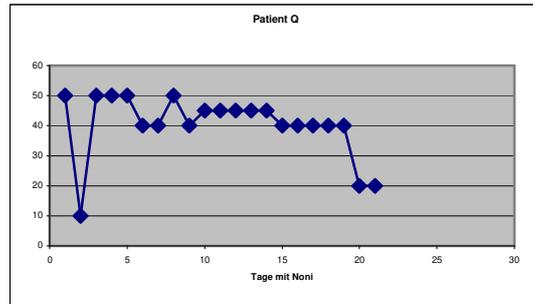
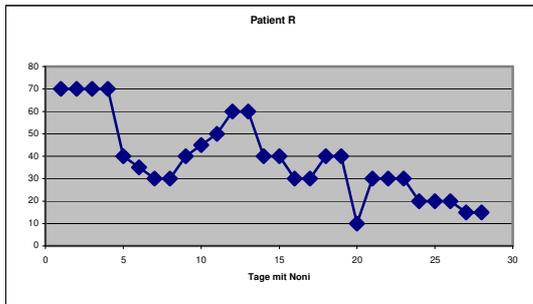
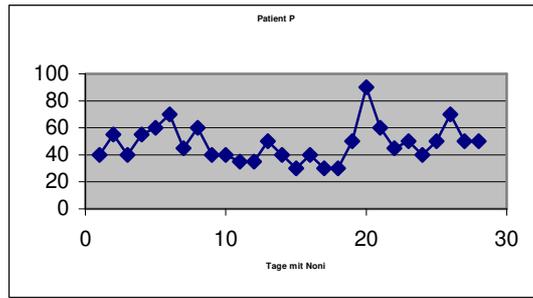
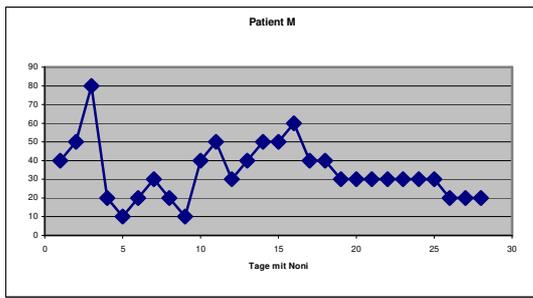
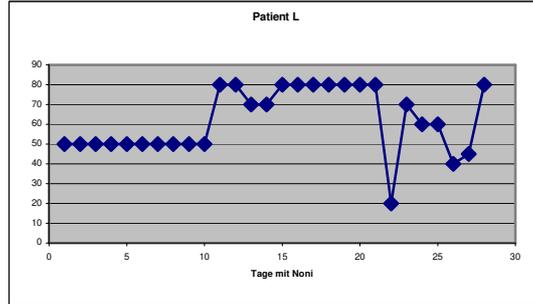
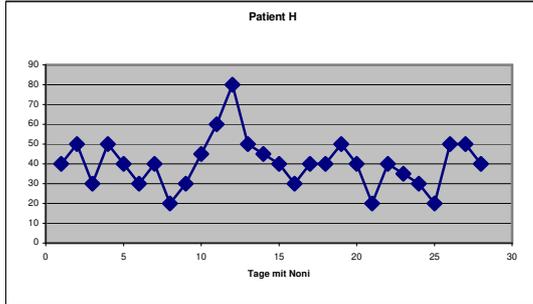
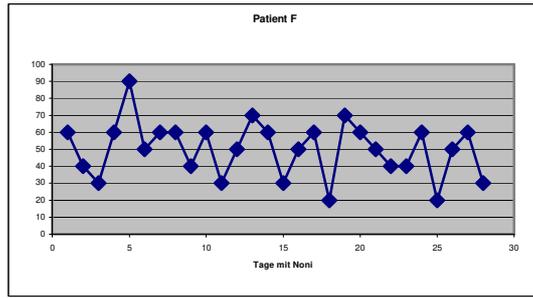
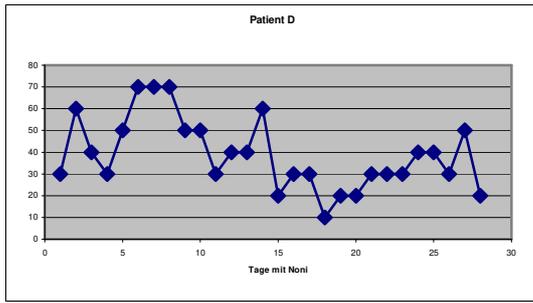


Abb.4.16: grafische Darstellung des Schmerzverlaufes (blau) bei täglicher Registrierung auf einer Schmerzskala unter Einnahme von Noni über vier Wochen an 15 Probanden

4.4.2.2 Veränderung des täglichen Schmerzempfindens

Vergleicht man die Verbesserung und Verschlechterung des Schmerzzustandes mit dem jeweiligen Vortag, zeigt sich, dass acht von 15 Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum an mehr Tagen eine Verbesserung ihrer Schmerzen im Vergleich zum Vortag empfanden als eine Verschlechterung. Sechs Patienten fühlten sich an mehr Tagen schmerzerfüllter im Vergleich zum Vortage (Abb. 4.17).

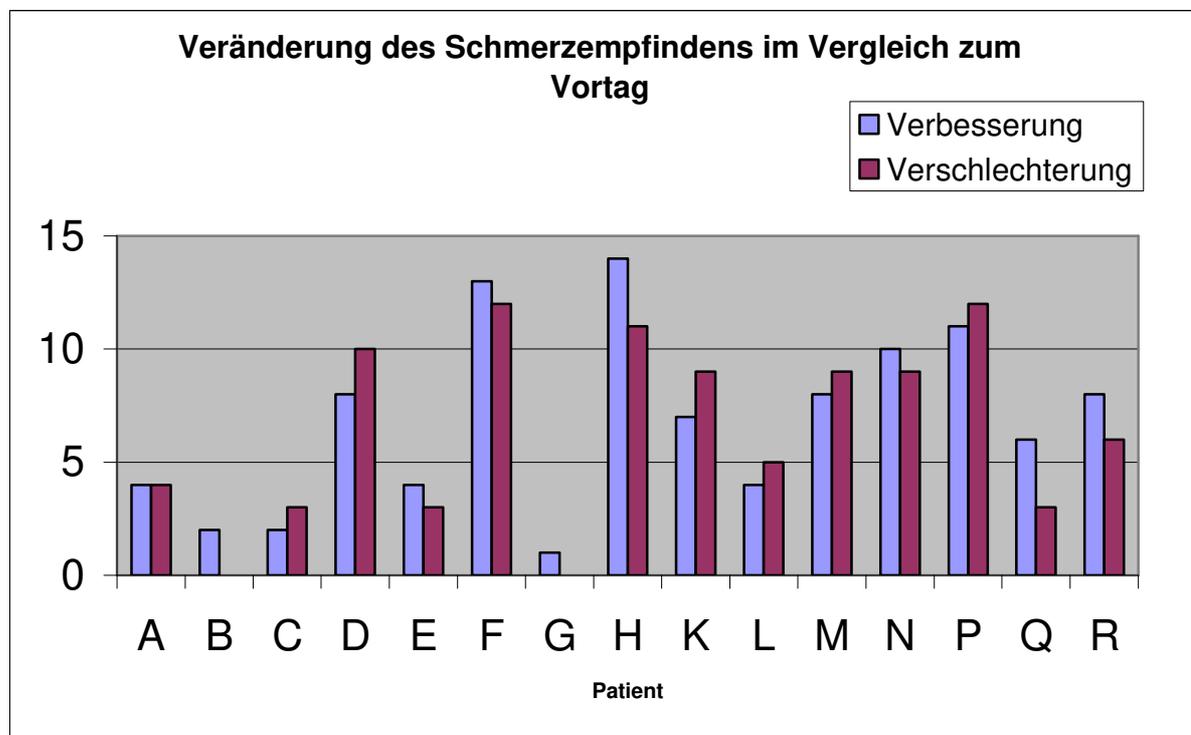


Abb. 4.17: Verbesserung und Verschlechterung der Schmerzen im Vergleich zum Vortag, Verbesserung bedeutet: Anzahl der Tage, an denen es den Patienten besser ging als am Tag zuvor, Verschlechterung, bedeutet: Anzahl der Tage, an denen es den Patienten schlechter ging als am Tag zuvor

4.4.2.3 Zeitlicher Verlauf des subjektiven Wohlbefindens

Bei sieben von 12 Patienten besserte sich das Wohlbefinden nach vier Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei drei Patienten verschlechterte sich das subjektive Wohlbefinden. Zwei Patienten hatten nur einen Wert angegeben, sodass eine Veränderung des Wohlbefindens nicht beschreibbar war (Abb. 4.18).

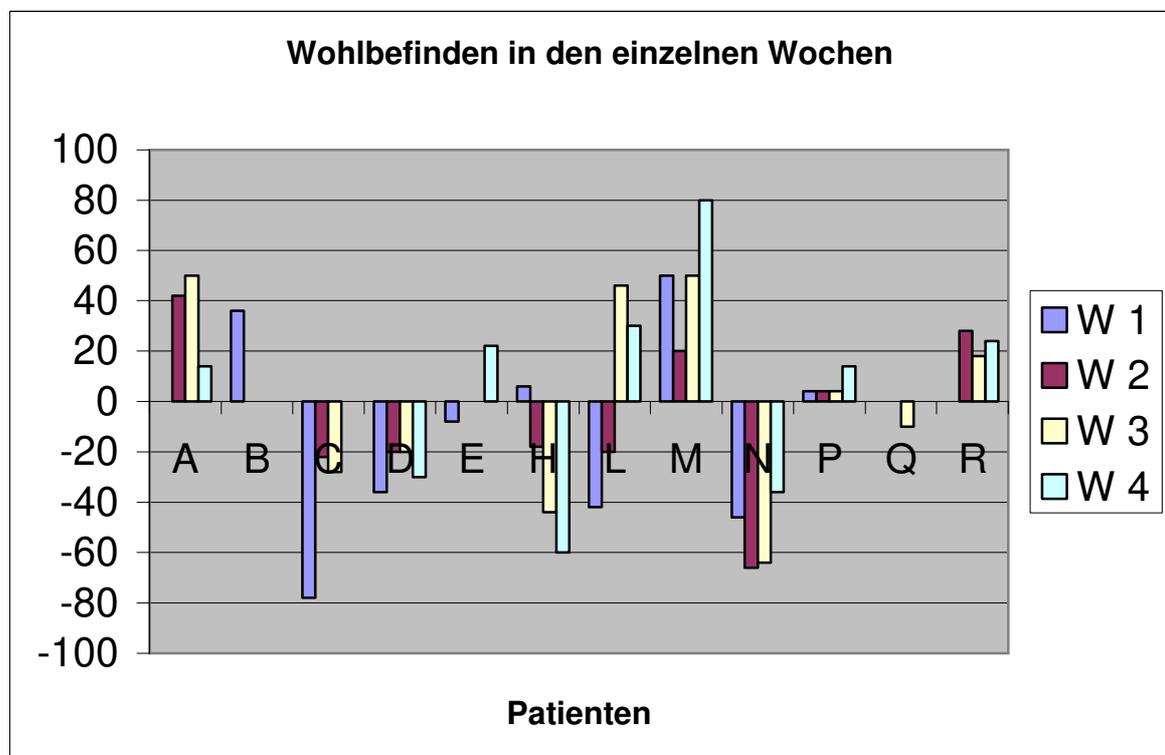


Abb. 4.18: Veränderung des subjektiven Wohlbefindens im zeitlichen Verlauf

4.5 Hot – Plate – Test und Vergleich von *Morinda citrifolia* Extrakt zu Tramadol und Metamizol

Es zeigte sich eine Zeitspanne für die "Schmerzempfindung", welche durch die Verhaltensänderung der Mäuse dokumentiert wurde. Mit reinem Wasser ließ sich eine durchschnittliche Zeit von $6,9 \pm 1,11$ s messen. Unter s.c. Applikation von Tramadol 30 mg / kg Körpergewicht verlängerte sich, wie zu erwarten war, die Zeit auf $8,9 \pm 0,9$ s. Durch Naloxon ergab sich eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit mit $4,7 \pm 0,8$ s. Die Wirkung von Tramadol wurde durch zusätzliche Gabe von Naloxon aufgehoben. Bei einer Schmerzreaktionszeit von $5,0$ s $\pm 1,4$ s lag sie unter dem Kontrollwert und nahe bei dem Wert für Naloxon allein. Unter Noni – Einnahme ergab sich eine Reaktionszeit ähnlich wie die nach Tramadol mit $9,2$ s $\pm 1,45$ s. Auch hier zeigte sich eine Abschwächung in der schmerzhemmenden Wirkung durch Naloxon, jedoch weniger stark als bei Tramadol. Sie lag bei $5,9 \pm 1,0$ s (Abb. 4.19).

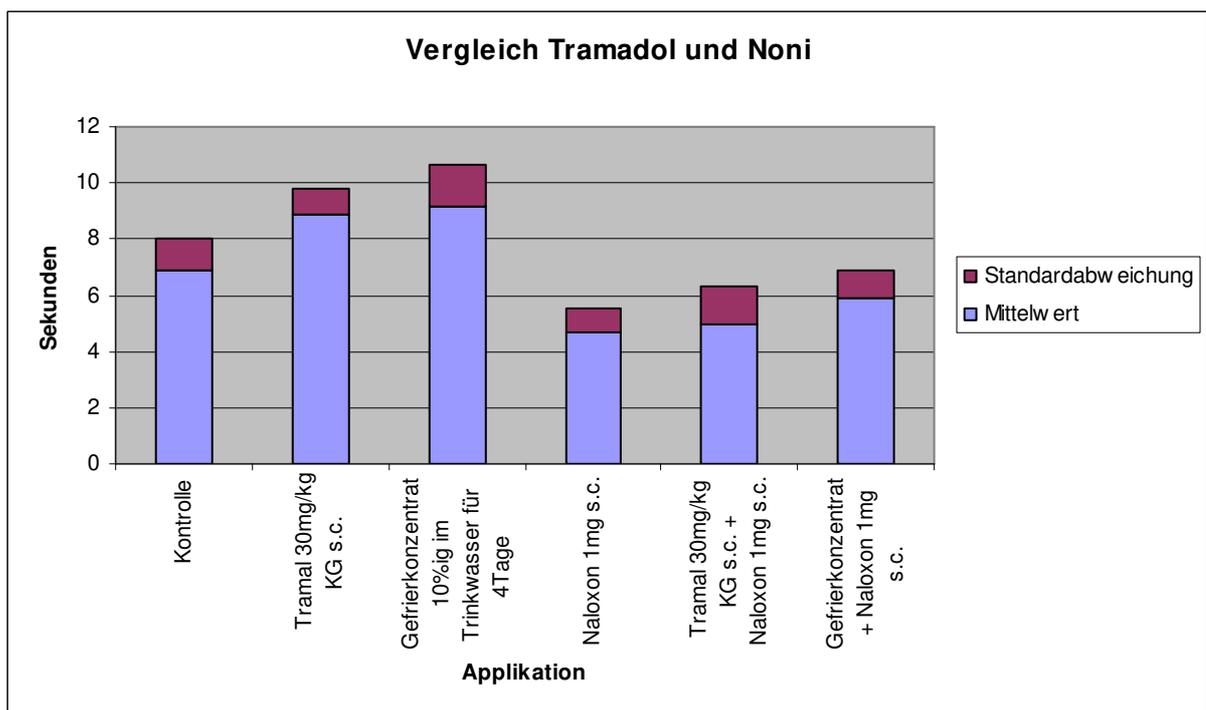


Abb. 4.19: Reaktionszeiten im Hot-Plate-Test im Vergleich von Tramadol und Noni sowie deren Antagonisierbarkeit durch Naloxon

Im Versuch mit Metamizol stellte sich die Kontrollzeit, also die Reaktionszeit der Tiere, die kein Medikament bekamen, mit $7,17 \text{ s} \pm 0,98 \text{ s}$ dar. Novalgin® verzögerte die Schmerzempfindung auf $9,63 \text{ s} \pm 0,88 \text{ s}$. Hier zeigte sich ebenfalls eine Verzögerung durch die Applikation des Gefrierkonzentrates auf $9,12 \text{ s} \pm 1,04 \text{ s}$. Naloxon zeigte hier ebenfalls eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit auf $5,46 \text{ s} \pm 1,27 \text{ s}$. Auch Novalgin® ließ sich durch Naloxon in der Wirkung abschwächen. Mit einem Wert von $7,71 \text{ s} \pm 0,49 \text{ s}$ lag sie dennoch über dem Kontrollwert. Auch Noni zeigte wieder die Antagonisierbarkeit durch Naloxon mit einer Reaktionszeitverkürzung auf $7,42 \text{ s} \pm 0,97 \text{ s}$ (Abb. 4.20).

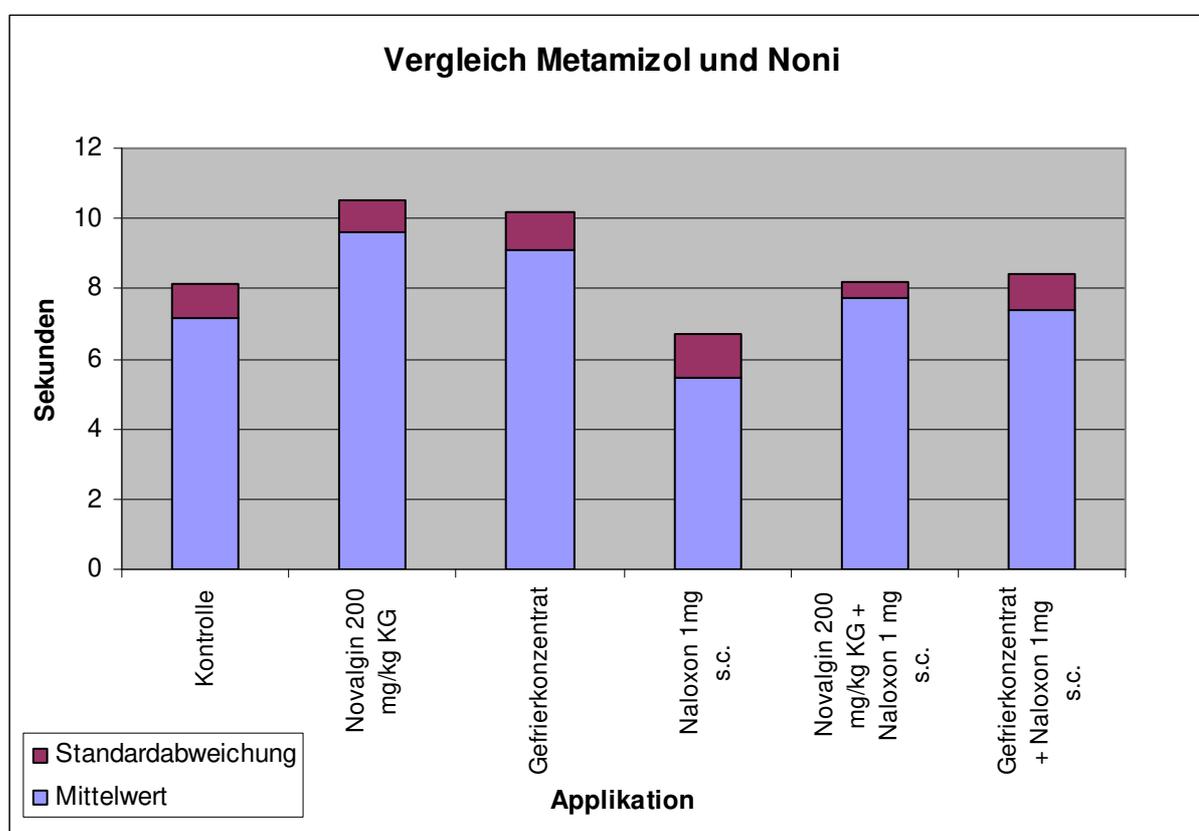


Abb. 4.20: Reaktionszeiten im Hot-Plate-Test im Vergleich von Metamizol (Novalgin®) und Noni sowie deren Antagonisierbarkeit durch Naloxon

5. Diskussion

Morinda citrifolia L. ist eine tropische Heilpflanze. Im südpazifischen Raum wird sie seit über 2000 Jahren für die Behandlung teils sehr unterschiedlicher gesundheitlicher Probleme genutzt. (Chan-Blanco et al. 2005). Eine der häufigsten Indikationen ist dabei die Behandlung entzündlicher Schmerzen. In einer im Arbeitskreis durchgeführten epidemiologischen Studie, an der bislang ca. 2000 Personen teilgenommen haben, sollten diese über ihre Erfahrungen mit Noni-Saft berichten. Mehr als die Hälfte gab an, sich nach der Einnahme deutlich besser zu fühlen und mehr Energie zu besitzen. Bei etwa 15% stellte sich eine deutliche Besserung von schmerzhaften Zuständen der Gelenke und des Rückens ein und in vielen Fällen konnte auf die sonst übliche Einnahme von Schmerzmitteln verzichtet werden (persönliche Mitteilung von Prof. Westendorf). Diese Beobachtungen waren der Anlass für eine weitergehende experimentelle Untersuchung der Nonisaft-Wirkung auf Schmerzen und entzündliche Zustände.

Weil in der erwähnten epidemiologischen Studie viele Teilnehmer berichtet hatten, dass sie „mehr Energie“ besäßen, nachdem sie regelmäßig Noni-Saft getrunken hatten, wurde eine Bestimmung des Cortisol Spiegels nach Noni-Einnahme durchgeführt. Weitere Hinweise für eine Erhöhung der Stressbewältigung stammen aus Tierversuchen. Die Ausdauer von Mäusen im Schwimmversuch nahm nach Noni-Saft Einnahme deutlich zu (Ma et al. 2007). Cortisol ist ein zentrales Stresshormon, das den Körper leistungsfähig macht. Darüber hinaus ist es mit dem antinozizeptiven System verknüpft. Sowohl die Endorphine, als auch das Steuerhormon des Cortisols, das ACTH, werden aus dem gleichen Vorläuferprotein, dem Proopiomelanocorticotropin (β -Lipotropin) hergestellt. Der Sinn der synchronen Ausschüttung dieser Substanzen liegt sicher darin, dass während einer Phase der Auseinandersetzung unseres Körpers mit der Außenwelt die volle Aufmerksamkeit nach außen gerichtet sein soll. Die Endorphine hemmen das Warnsystem des Körpers, welches die Aufmerksamkeit nach innen richtet.

Leider konnte die Bestimmung des Cortisolspiegels nur an zwei Probanden erfolgen. Dadurch ist keinerlei statistische Behandlung der Daten möglich und der Versuch kann nur als Pilotstudie verstanden werden. Dennoch zeigte sich bei beiden

Probanden ein Anstieg der Cortisolkonzentration gegenüber dem gleichen Tageszeitpunkt vor der Einnahme des Noni-Saftes. Allerdings pendelte sich der Wert nach ein paar Tagen wieder auf den Normwert ein. Es scheint demnach ein Stimulus zur Sekretion von Cortisol zu erfolgen, der dann durch eine Gegenregulation des Hormonsystems im Sinne der Wiederherstellung der Homöostase unterdrückt wird.

Aus Überlieferungen ist bekannt, dass Nonifrüchte und -blätter von einigen Völkern zur äußerlichen Anwendung auf Wunden und zur inneren Behandlung von entzündlichen und diversen anderen Erkrankungen genutzt wurde (Ross 2001; McClatchey 2002).

Da in mehreren Arbeiten schon früher die entzündungshemmende (McCoy et al. 2002 und Li et al. 2002) und immunmodulierende (Hirazumi and Furusawa 1998) Wirkung des Noni-Saftes beschrieben wurde, untersuchten wir die Auswirkung der Nonisaft-Einnahme auf den Verlauf der Zytokine im Blutserum. Hierzu boten sich einige Patienten einer Schmerzpraxis in Hamburg Alsterdorf an. Ein Problem stellte allerdings die Compliance des chronisch kranken Patientenlientels dar. Somit konnten einige Blutproben nicht genutzt bzw. überhaupt gar nicht erst entnommen werden.

Die untersuchten Zytokine sind Indikatoren einer Entzündung und somit einer Aktivierung des Immunsystems. Sie haben als Hormone den Sinn – nomen est omen – bestimmte Zellen zu bewegen, zu aktivieren.

Einige Zytokine reagieren empfindlicher auf das Entzündungsgeschehen als andere. Außerdem werden einige in der Leber synthetisiert und hängen somit noch mit der Lebersyntheseleistung zusammen, welche auch durch die Grunderkrankung der Patienten und durch eingenommene Medikamente beeinflusst werden kann.

Ein auffälliger Befund der vorliegenden Untersuchungen war, dass bei einigen Interleukinen sich die Serumspiegel nach demselben Muster verändern: Sie steigen zunächst an und fallen danach wieder ab, teilweise sogar unter den Ausgangswert. Der initiale Anstieg ist äquivalent zum Cortisol - und ACTH - Verlauf. Ein folgender Abfall der Interleukine kann im Gegensatz zum Cortisolverlauf dadurch erklärt werden, dass die Noni-Wirkung ein reiner „Booster“-Effekt ist. D.h. bei einer abklingenden Entzündung ist eine weitere Aktivierung des Immunsystems nicht

notwendig und wird auch durch Noni nicht auf einem supraphysiologischen Level gehalten. Entzündungsmediatoren sollten bei fehlender Entzündung ja nicht nachzuweisen sein.

Betrachtet man die einzelnen Interleukine, so kann man ebenfalls einige der schon früher erforschten Wirkungen von Noni ableiten. Das Interleukin-6 z.B. ist ein sehr frühes und empfindliches in der Entzündungsphase nachzuweisendes Interleukin und war deshalb sehr häufig in der Versuchsgruppe nachzuweisen. Hier zeigte sich ebenfalls der genannte Verlauf. Da es eine wichtige Rolle bei der Sekretion von Antikörpern spielt, welche für die Abwehr von Erregern notwendig sind, kann dies eine Erklärung für die Hemmung von Krankheitserregern sein oder zumindest dazu beitragen. Die hemmende Wirkung von Noni auf Bakterien, Viren, Pilze und sogar Protozoen (Bushnell 1950; Leach et al. 1988; Banerjee et al. 2006; Ancolio et al. 2002; Locher et al. 1996) wurde nachgewiesen.

Ebenfalls in Anlehnung an die Studie, welche eine Verbesserung des Wohlbefindens bei Patienten unter Noni – Einnahme zeigte, wurden dieselben Patienten aus obiger Schmerzpraxis zu dem Verlauf ihrer Schmerzen und des subjektiven Wohlbefindens befragt. Da es sich sowohl beim Schmerz als auch dem Wohlbefinden um eine subjektive Größe handelt, versuchten wir hier einen Zusammenhang herzustellen.

Da der Schmerzreiz in den Nozizeptoren – also im peripheren Nervensystem – durch eine Entzündungsreaktion beeinflusst wird, welche ja auch wiederum durch einen hohen Cortisolspiegel abgeschwächt wird, ergibt sich hier eine komplexe Verbindung (Klinke und Silbernagel 2000).

Bei den beobachteten Patienten zeigte sich allerdings keine signifikante Verbesserung des Schmerzzustandes während der gesamten Studienzeit. 53% gaben aber an, dass Sie sich in der täglichen Schmerzbeobachtung häufiger am Folgetag schmerzfreier fühlten als am Vortag.

Man kann diese Beobachtung als Differenzierung zwischen chronischen und akuten Schmerzen deuten. Eine aufflammende Entzündung z.B. kann ja durch den "Booster"-Effekt (s.o.) unterdrückt werden. Somit ist eine Schmerzbesserung vom einen auf den anderen Tag möglich.

Der chronische Schmerz hat seinen Ursprung mehr im Schmerzgedächtnis des zentralen Nervensystems (s. Kapitel 2.5) ohne akute Reizung der Nozizeptoren. Somit ist ein Einfluss auf diese Schmerzqualität eher gering. Da die Patienten nicht nach ihren Grunderkrankungen getrennt wurden, ist hier also die Aussagekraft eher begrenzt. Ein Patient, welcher z.B. eine rheumatoide Arthritis im akuten Schub hat, wird wahrscheinlich eher von der akuten entzündungs-hemmenden Wirkung profitieren als einer, der unter einer chronischen LWS-Symptomatik leidet.

Um die Schmerz beeinflussende Wirkung von Noni noch subjektiver beurteilen zu können, wurde der Hot-Plate-Test durchgeführt. Da für diesen Test die Bedingungen deutlich besser zu standardisieren sind als für den Test mit einer eher zufällig ausgewählten ungleichen Testkohorte – wie bei den Schmerzpatienten, ergab sich eine gewisse statistische Sicherheit für die Ergebnisse. Da die Tiere nicht wussten, dass sie Noni – Saft tranken, und die Gruppen vom Betreuer der Arbeit kodiert wurden, ist dieser Test sogar als Doppel – Blind – Studie zu interpretieren.

Es wurde in einem einfachen Versuch das Schmerzempfinden der Tiere getestet und mit zwei gängigen Analgetika und einem Opioidantagonisten verglichen. Die Tiere waren initial gesund, so dass ein Einfluss durch einen Gewöhnungseffekt oder eine chronische Schmerzsymptomatik außer Acht gelassen werden konnte.

Die akute analgetische Wirkung von *Morinda citrifolia* L. zeigte sich etwa genauso stark wie die von Tramadol und im Vergleich zu Metamizol etwas schwächer. In beiden Versuchsreihen wurde die Antagonisierbarkeit mit dem Opioidantagonisten Naloxon zusätzlich verglichen. Gab man den Tieren nur Naloxon, so wurde die Schmerzempfindlichkeit gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Dieses lässt sich durch die Hemmung des endogenen schmerzhemmenden Systems deuten. Noni konnte im Vergleich zu Metamizol geringgradig mehr durch Naloxon antagonisiert werden und im Vergleich zu Tramadol etwas schwächer. Metamizol selbst wurde, obwohl es allgemein als peripher wirkendes Analgetikum bekannt ist, ebenfalls durch Naloxon antagonisiert. Dies lässt sich so deuten: Naloxon erhöht die Schmerzwahrnehmung bzw. senkt die Reizschwelle. Da die Antagonisierbarkeit durch Naloxon bei Noni zwischen denen von Tramadol und Metamizol liegt, ist sowohl eine zentrale als auch periphere schmerzhemmende Wirkung wahrscheinlich.

Dass Noni durch Naloxon zu antagonisieren ist, kann aber auch eine andere Ursache haben. Es kann sich um einen Summeneffekt handeln, d.h. Naloxon sensibilisiert das ZNS für Schmerzen, der Schmerzreiz wird aber schon an den peripheren Nervenendigungen abgeschwächt. Die periphere Wirkung kann anteilsweise durch die Hemmung der Entzündungs-Zytokine erklärt werden. Zusätzlich erkennt man diese Wirkung durch die Erhöhung des Cortisolspiegels und die hierdurch erreichte Hemmung des Arachidonsäure-stoffwechsels. Dabei werden ja Prostaglandine synthetisiert, welche wiederum die Nozizeptoren sensibilisieren. Da der Schmerzreiz in diesem Versuch in den peripheren Nervenendigungen erzeugt wird und zum Teil über eine Reflexbahn läuft, ist also die Wirkung eines zentral am Opiatrezeptor agierenden Medikamentes nicht ganz so wirksam wie das direkt den Schmerzreiz bekämpfende Medikament.

In den Vergleichen wurde deutlich, dass Noni die Schmerztoleranz deutlich heraufsetzt und somit analgetisch wirkt. Es lässt sich anmerken, dass zur noch besseren Beurteilung der einzelnen Wirkungen weitere Studien notwendig sind. So könnte geklärt werden, ob es sich um eine direkte zentrale Schmerzhemmung handelt oder um die protrahierte Endorphinausschüttung, die den zentralen opioiden Charakter der Pflanze ausmacht. Es könnten Vergleiche dargestellt werden, wie Patienten mit und ohne Noni einen chronischen Schmerzverlauf erleben, ggf. über einen längeren Zeitraum als vier Wochen betrachtet. Weiter sollte fokussiert die akute Schmerzhemmung bei Menschen untersucht werden.

Zusammenfassend konnten einige positive - und keine eindeutig negativen - Wirkungen von Noni beschrieben werden. Somit hat unter Beachtung dieser Arbeit der Mensch bei der Einnahme von Noni-Saft keine wesentlichen Nebenwirkungen zu erwarten, eher eine Unterstützung seiner Genesung.

Wie zu Beginn der Arbeit erwähnt wurde, war das Ziel dieser Experimente nicht absolute Zahlen nachzuweisen, sondern Trends aufzuzeigen, die die weitere Forschung mit *Morinda citrifolia* motivieren sollen.

6. Zusammenfassung

Noni – Saft, der aus den Früchten der Pflanze *Morinda citrifolia* L. gewonnen wird, ist ein pflanzliches Mittel, das seit Jahrtausenden als Heilmittel gegen die unterschiedlichsten Erkrankungen eingesetzt wird. Mehrere der traditionellen Indikationen konnten mittlerweile experimentell bestätigt werden. Dazu gehören u.a. die entzündungshemmende und immunstimulierende Wirkung.

Schmerzen sind ein empfundenes unangenehmes Gefühl, das im Rahmen einer Entzündung auftreten kann. Entzündungsreaktionen und damit auch Schmerzen werden durch Cortisol supprimiert.

In vier unterschiedlichen Pilotstudien wurden die Wirkungen von Noni-Saft untersucht. Es wurde der Zytokinverlaufsspiegel im Blutserum am Menschen gemessen sowie parallel dazu Schmerzverlauf und Wohlbefinden dokumentiert. Des Weiteren folgte ein Pilotversuch zur Wirkung von Noni auf den Cortisolspiegel. Als viertes wurde die zentral und peripher schmerzstillende Wirkung von Noni an Mäusen getestet.

Es konnte gezeigt werden, dass Noni im Tierversuch eindeutig zu einer Hemmung des Schmerzempfindens führte, sowohl peripher als auch im zentralen Nervensystem. Es verbesserte bei chronischen Schmerzpatienten das Wohlbefinden bei regelmäßiger Einnahme über einen längeren Zeitraum. Zusätzlich erhöhte es den Cortisolspiegel, was entzündungshemmend und damit schmerzlindernd wirken kann. Die Entzündungs-Zytokine zeigten häufig einen initialen Anstieg, dem ein Abfall auf oder unter den Anfangsspiegel folgte. Wegen der begrenzten Anzahl der untersuchten Patienten konnte dieser Befund aber nicht statistisch belegt werden. Ebenso blieben wir den Beweis für die Verringerung der subjektiven Schmerzwahrnehmung schuldig.

Es müssen weitere - deutlich größere - Studien veranlasst werden, um vor allem die Aussagen beim Menschen quantitativ ausreichend zu erfassen.

7. Summary

Noni juice, which is prepared from the fruits of the tropical tree *Morinda citrifolia*, is an herbal remedy used traditionally in the South Pacific for multiple disorders. Several of these traditional indications have been confirmed by experimental and clinical investigations during the last decade. Among these are the immunostimulating and anti-inflammatory activity of Noni.

Pain is an uncomfortable feeling occurring during inflammatory reactions. Inflammation and thus also pain are reduced by excretion of cortisol.

We investigated the activity of Noni juice in four independent pilot experiments. The cytokine level in the blood serum of patients with chronic pain was monitored together with an individual score of pain and overall behaviour. A pilot study on the cortisol and ACTH level after intake of a bolus of Noni juice was additionally investigated in one patient. Finally we tested the antinociceptive activity of Noni juice in mice.

The hot plate test with mice resulted in a statistically significant increase of the pain threshold after oral treatment of the mice with 10% Noni juice in their drinking water. The activity of Noni juice was comparable to that of the central analgesic active compound tramadol, but in contrast to this drug it could only be partially inhibited by the opioid antagonist naloxon. This indicates that both, peripheral and central mechanisms are involved in the analgesic activity of Noni juice.

In patients with chronic pain, Noni juice increased the overall well being if taken over a period of several weeks. It could also be demonstrated that the juice did increase the cortisol and ACTH level after bolus application, which was followed by an anti-inflammatory and analgesic effect. Proinflammatory cytokines, such as IL-6, increased initially after ingestion of Noni juice but decreased thereafter. Because of the limited number of patients involved in this study, no statistical significance could be demonstrated for this effect. The subjective reduction of the pain score of patients with chronic pain could also not be evaluated significantly. Further studies are necessary in order to better demonstrate the analgesic and anti-inflammatory activity of Noni juice in humans qualitatively and quantitatively.

8. Literatur

1. Ancolio, C. et al. (2002), "Antimalarial activity of extracts and alkaloids isolated from six plants used in traditional medicine in Mali and Sao Tome", *Phytotherapy Research* 16, pp. 646-649 (2002), published on Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/ptr. 1025
2. Arpornsuwan and Punjanon (2006), "Tumor cell-selective antiproliferative effect of the extract from *Morinda citrifolia* fruits", *Phytotherapy Research* 20(6), pp. 515-517, 2006, published online on Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com), DOI: 10.1002/ptr.1902
3. Atkinson, Nancy (1956), Department of bacteriology, University of Adedaide, South Australia, "Antibacterial substances from flowering pants. 3. Antibacterial activity of dries Autralian plants by a rapid direct plate test", *Australian Journal of experimental biology* (1956), 34, pp. 17-26
4. Banerjee, S. et al. (2006), "An extract of *Morinda citrifolia* interferes with a serum induced formation of filamentous structures in *Candida albicans* and inhibits germination of *Aspergillus nidulans*", *The american Journal of Chinese Medicine* Vol. 34, No. 3, pp. 503-509, © 2006 World Scientific publishing company, Institute for advanced research in Asian science and medicine
5. Baqui, AA. (1998), „Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor amplification of interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha production in THP-1 human monocytic cells stimulated with lipopolysaccharide of oral microorganisms“, *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 1998 May;5(3):341-347
6. Baqui et al. (1999), „Enhanced interleukin-8 production in THP-1 human monocytic cells by lipopolysaccharide from oral microorganisms and

- granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“, Oral microbiology and immunology, 1999 Oct;14(5):275-80
7. Beuth et al. (April 2007) „Ergebnisse einer repräsentativen Erhebung zu Meinungen und Einstellung der Bevölkerung in Deutschland zur Naturmedizin“, Institut zur wissenschaftlicher Evaluation naturheilkundlicher Verfahren, Universität zu Köln
 8. Boom et al. 1988, „Heterogeneity of helper/inducer T lymphocytes. II. Effects of interleukin 4- and interleukin 2-producing T cell clones on resting B lymphocytes“, The Journal of experimental medicine, 1988 Apr 1;167(4):1350-63
 9. Brien et al. (2006), “Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety”, Journal of Alternative and Complementary Medicine New York 2006 Dec;12(10), pp. 981-993
 10. Bubela et al. (2007), “Media portrayal of herbal remedies versus pharmaceutical clinical trials: impacts on decision.”, *Department of Marketing, Business Economics and Law, School of Business, Business Building, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Medicine and Law* 2007 Jun; 26(2):363-73. Berlin, New York: Springer International
 11. Bushnell, O.A. (1950), Department of Bacteriologie, University of Hawaii, “The antibacterial properties of some plants found in Hawaii”, Pacific Science Vol. IV, July 1950
 12. Calzuola, I. (2006), “Comparative activity of antioxidants from wheat sprouts, *Morinda citrifolia*, fermented papaya and white tea”, International Journal of food sciences and nutrition, May/June 2006, 57 (3/4), pp. 168-177

- 13.Chan-Blanco et al. (2005) : “The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties”, *Journal of food composition and analysis* 19 (2006) 645-654, page 1

- 14.Chearskul et al. (2004), “*Morinda citrifolia* has very weak estrogenic activity in vivo”, *Thai Journal of physiological science*, Volume 17, (No 1, April 2004), pp. 22-29, ISSN 0857 - 5754

- 15.Chrubasik (2004), “Devil's claw extract as an example of the effectiveness of herbal analgesics”, *Der Orthopäde* 2004 Jul; 33(7), pp. 804-808

- 16.Dixon et al. 1999, “Ferment this: the transformation of noni, a traditional polynesian medicine (*morinda citrifolia*, Rubiaceae)”, *Economic Botany* 53(www.eur-lex.europa.eu) pp. 51-68, ©1999 by The New York Botanical Garden Press, Bronx, NY 10458-5126 U.S.A.

- 17.Eddy, N.B. and Leimbach, D. ,1953, “Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines.”, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1953 Mar;107(3), pp. 385-93.

- 18.Everaerdt, B. et al. (1989), „Four different interleukin-1 species sensitize to the lethal action of tumour necrosis factor “, *Biochemical and biophysical research communications*, 1989 Aug 30;163(1):378-85

- 19.Großes Lexikon in Farbe 1993, Artikel Naturheilkunde, Prisma Verlag GmbH München 1993, Seite 613 – 614

- 20.Großes Lexikon in Farbe 1993, Artikel Polynesien, Prisma Verlag GmbH München 1993, Seite 711

- 21.Großes Lexikon in Farbe 1993, Artikel Strahlengriffel, Prisma Verlag GmbH München 1993, Seite 869

22. Härtel U., Volger E. (2004) "Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland - Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie." *Forschende Komplementärmedizin Klassische Naturheilkunde* 2004;11, pp. 327-334 (DOI: 10.1159/000082814)
23. Heinicke, R.M. (1985), University of Hawaii "The pharmacologically ingredient of noni", *Bulletin of the National Tropical Botanical Garden*
24. Hirazumi and Furusawa (1998), "An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) with antitumour activity", *Phytotherapy Research* 13, pp. 380-387, 1999
25. Hirazumi et al. (1994), "Anticancer activity of *Morinda citrifolia* (Noni) on intraperitoneally Lewis Lung Carcinoma in Syngeneic mice", *Proc. West Pharmacol. Soc.* 37, pp. 146-147, 1994
26. IBL Gesellschaft für Immunbiologie und Immunchemie mbH, ACTH ELISA, Spezifischer quantitativer Assay zur Bestimmung von ACTH im Plasma SG51041, Arbeitsanleitung 2003
27. IBL Gesellschaft für Immunbiologie und Immunchemie mbH, Cortisol ELISA , Enzyme immunoassay fort he in-vitro-diagnostic quantitative determination of Cortisol in human serum and plasma RE52065, Instruction for use 2005
28. Ivan A. Ross, Humana press Inc., Totowa, NJ: " *Morinda citrifolia* L." in *Medical plants of the world*, vol. 2: chemical constituents, Traditional and modern uses (2001)
29. Kanagawa, N. et al. (2008) „Antitumor mechanism of intratumoral injection with IL-12-expressing adenoviral vector against IL-12-unresponsive tumor“, *Biochemical and biophysical research communications*, 2008 Jun 2

30. Klaus Dörner „Klinische Chemie und Hämatologie“, 3. überarbeitete und ergänzte Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1999
31. Klingelhofer et al. (1999), “Antirheumatic effect of IDS 23, a stinging nettle leaf extract, on in vitro expression of T helper Zytokines”, The Journal of rheumatology (ISSN: 0315-162X) 1999 Dec; 26(12), pp. 2517-2522, Canada
32. Klinke und Silbernagel (2000), “Lehrbuch der Physiologie”, 2. neugestaltete und überarbeitete Auflage, Kapitel „Somatoviszzerale Sensibilität“ von H. Fruhstorfer, pp. 562-566, Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York
33. Klinke und Silbernagel (2000), “Lehrbuch der Physiologie”, 2. neugestaltete und überarbeitete Auflage, Kapitel „Endokrines System“ von K. Voigt, pp. 460-469, Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York
34. Kovacs et al. 1995, “Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. A preliminary study”, The New England journal of medicine, 1995 Mar 2;332(9):567-75
35. Krebs et al. (August 2007), “Accuracy of the pain numeric rating scale as a screening test in primary care.”, Journal of general internal medicine : official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine 2007 Oct;22(10), pp. 1453-1458. Epub 2007 Aug 1, ISSN 1525-1497 (Electronic)
36. Kut et al. (2007), „Changes in self-perceived role identity modulate pain perception“, Pain 2007 Sep;131(1-2), pp. 191-201. Epub 2007 May 22, ISSN: 0304-3959 (Print)

37. Küttler (2002), „Kurzlehrbuch – Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie“, Kapitel 23 Cortikosteroide, 18. Auflage, Urban & Fischer Verlag München · Jena
38. Küttler (2002), „Kurzlehrbuch – Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie“, Kapitel 19 Cyclooxygenasehemmstoffe und antirheumatische Basistherapeutika, 18. Auflage, Urban & Fischer Verlag München · Jena
39. Küttler (2002), „Kurzlehrbuch – Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie“, Kapitel 18 Agonisten und Antagonisten an Opioidrezeptoren, 18. Auflage, Urban & Fischer Verlag München · Jena
40. Leach, A.J. et al. (1988), “Antibacterial activity of some medicinal plants of Papua New Guinea”, *Science in New Guinea* 14 (1) 1988
41. Legal et al. (1994), “Molecular basis of *Morinda citrifolia* (L.): Toxicity on *Drosophila*”, *Journal of chemical ecology* Vol. 20, No. 8, 1994, pp. 1931-1943
42. Li et al. (2002), “A cross-cultural study: anti inflammatory activity of Australian and Chinese plants”, *Journal of Ethnopharmacology* 85 (2003), pp. 25-32
43. Locher et al. (1995), “Anti-microbial activity and anti-complement activity of extract obtained from selected Hawaiian medicinal plants”, *Journal of Ethnopharmacology* 49 (1995), pp. 23-32, SSDI 0378-8741/95/509.50
44. Locher et al. (1996) “Antiviral activity of Hawaiian medicinal plants against human immunodeficiency virus Typ-1 (HIV-1)”, *Phytomedicine* Vol. 2(3), pp. 259-264, ©1996 by Gustav Fischer Verlag, Stuttgart · Jena · New York
45. Luger et al. 1999, “Effect of fluvoxamine on sufentanil antinociception and tolerance under chronic intravenous infusion in rats”, *Pharmacology & toxicology*, 1999 Dec;85(6), pp. 263-8, ISSN: 0901-9928 (Print)

46. Ma et al. 2007, „Evaluation of the ergogenic potential of noni juice“, *Phytotherapy Research*, Volume 21, Issue 11 , pp 1100 – 1101
47. Mackeen, Muhammed M. et al. (1997), “Antinematodal activity of some Malaysian plant extracts against the pine wood nematode *Bursaphelenchus xylophilus*”, *Pestic. Sci.* 1997, 51, pp. 165-170
48. McClatchey, Will 2002: “From polynesian healers to health food stores: changing perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae)” , *Integrative cancer therapies* 1(2); 2002, Seite 110-120
49. McKoy et al. (2002), “Preliminary investigation of the anti-inflammatory properties of an aqueous extract from *morinda citrifolia* L.”, *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 45, pp. 76-78, 2002
50. Merck Biosciences, Inc., Darmstadt, „Zytokine functions“, Beilage im ProteoPlex™ 16-Well Human Zytokine Array Kit, Novagen® User protocol TB 405 Rev. E 0605,
51. Morton 1992, “The ocean-going noni, or indian mulberry (*morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its ”colorful” relatives”, *Economic Botany* 46(3) pp. 241-256, ©1992 by The New York Botanical Garden Press, Bronx, NY 10458 U.S.A.
52. Musso et al. 1995, “ Regulation of JAK3 expression in human monocytes: phosphorylation in response to interleukins 2, 4, and 7”, *The Journal of experimental medicine*, 1995 Apr 1;181(4):1425-31
53. Nelson, Scot C. “*Morinda citrifolia* (noni)“ aus *Species Profiles for Pacific Island Agroforestry*, www.traditionaltree.org, April 2006, Vers. 4, Seite 2-4

54. Newton, CCK trading company (2003), "Production of Noni juice and powder in Samoa", Proceedings of the 2002 Hawai'i noni conference, s.c. Nelson ed., University of Hawaii at Manoa College of tropical agriculture and human resources
55. Owens et al. (2001), "A longitudinal study of pain in hospice and pre-hospice patients", The American journal of hospice & palliative care, 2001 Mar-Apr;18(2), pp. 124-128
56. Platzer et al. 1995, „Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs“, International immunology, 1995 Apr;7(4):517-23
57. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage 1998, Walter de Gruyter · Berlin · New York 1998
58. Ren et al. (2007), "In vivo and in vitro anti-inflammatory activities of alpha-linolenic acid isolated from Actinidia polygama fruits", Archives of pharmacal research 2007 Jun; 30(6), pp. 708-714
59. Salleh et al. (2002), "Inhibition of Low-density lipoprotein oxidation and up-regulation of Low-density lipoprotein receptor in HepG2 cells by tropical plant extracts", Journal of agricultural and food chemistry 2002, 50, pp. 3693-3697
60. Schiebler/Schmidt/Zilles (1999), „Anatomie“ 8. Auflage, Kapitel Baueingeweide, Springer Verlag, Berlin · Heidelberg · New York
61. Stadlbauer et al. (2005), "Hepatotoxicity of Noni juice: Report of two cases", Worldjournal of Gastroenterology 2005; 11(30), pp. 4758-4760, ISSN 1007-9327

62. Wang MY et al. 2002, "Morinda citrifolia (Noni): A literature review and recent advances in noni research", Acta Pharmicologica Sinica ISSN 1761-4083, Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy of Sciences
63. Warnock et al. (2007), "Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders", Phytotherapy Research 2007 Sep 20; ISSN: 0951-418X (Print) and 1099-1573 (Electronic); Copyright (c) 2007 John Wiley & Sons, Ltd.
64. West et al. (2006), "Noni juice is not hepatotoxic", Worldjournal of Gastroenterology 2006 June 14, 12(22), pp. 3616-3619, ISSN 1007-9327
65. www.eur-lex.europa.eu „Entscheidung der Kommission vom 5. Juni 2003 zur Genehmigung des Inverkehrbringens von "Noni-Saft" (Saft aus der Frucht der Spezies *Morinda citrifolia* L.) als neuartige Lebensmittelzutat im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates. (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2003) 1789)“
66. Yamaguchi, T. et al (2008), „IL-6/sIL-6R enhances cathepsin B and L production via caveolin-1-mediated JNK-AP-1 pathway in human gingival fibroblasts“, Journal of cellular physiology, 2008 Jun 9
67. Zin, Z. Mohd et al. (2004), "Antioxidative activities of chromatographic fractions obtained from root, fruit and leaf Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) " , published in Food Chemistry 94 (2006), pp. 169-178

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich vor allem bei Prof. J. Westendorf, der so unendlich viel Geduld hatte und mir diese zweite Chance gegeben hat, eine Dissertation zu verfassen, und bei Dr. Katharina Effenberger, welche mich in die Laborarbeit eingewiesen hat. Weiterhin bei Sabine Schröder, die immer mit Rat und Tat zur Seite stand, bei Klaus Söhren, der mir die Arbeit vermittelt hat und für einen Großteil der seelischen Unterstützung zuständig war, und bei der Firma Tahitian Noni International Provo, Utah, USA, welche das Mehrfruchtsaftgetränk gestellt und die Arbeit durch eine Forschungsförderung unterstützt hat. Auch danken möchte ich Matt Edge PhD, Technical Specialist der Firma Merck Chemicals Ltd., den ich jederzeit anschreiben konnte, wenn es Fragen zu dem Interleukin Screening Kit gab, welches mir die Arbeit sehr erleichtert hat.

Ein weiterer Dank geht an das Praxisteam von Naomie Caymitte-Rückner, Fachärztin für Anästhesie, in Hamburg, die uns die Blutproben der Schmerzpatienten und die ausgefüllten Fragebögen zu Verfügung gestellt hat.

Und natürlich danke ich meinen Eltern und Großeltern, die mir es überhaupt ermöglicht haben, so weit zu kommen, und am allermeisten meiner liebsten Anja, ohne deren Motivation ich es nie geschafft hätte, diese Arbeit zu vollenden.

10. Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage, Autor und Jahr des Erscheinens), Band und Stelle des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zu einer Promotion beworben habe.

Diese Dissertation wurde unter Anleitung von Herrn Prof. J. Westendorf vom Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie des Zentrums für experimentelle Medizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf der Universität Hamburg verfasst.

T. Florian Schöne