

Murmeltier- und Dachsfett

Das antiphlogistisch wirkende Prinzip

Von Hildebert Wagner und Dieter Nusser, München

Wenngleich Murmeltier- und Dachsfett nur noch in der Volksmedizin Verwendung finden, so ist es doch erstaunlich, daß vor allem das Murmeltierfett auch heute noch in den Apotheken Bayerns, Österreichs und der Schweiz zu finden ist und sich bei der Bevölkerung großer Beliebtheit erfreut. Wie der folgende Bericht über die Ergebnisse einer kürzlich durchgeföhrten Analyse mit neuen Methoden zeigt, konnte durch den Nachweis von Corticoiden eine wissenschaftliche Erklärung für die jahrhundertelange Anwendung der beiden Fette gefunden werden.

Historisches

Murmeltier- und Dachsfett haben in der Volksmedizin eine bis ins Mittelalter reichende Geschichte [1–6]. Die Indikationsangaben sind weitgestreut und reichen von Asthma über Schwangerschaft bis hin zur Tuberkulose. Bei beiden Fetten steht jedoch die äußerliche Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen, Gelenkentzündungen und Ekzemen im Vordergrund.

Das Alpenmurmeltier (*Marmota marmota*) gilt als potentiell gefährdete Tierart und darf in der Bundesrepublik Deutschland, im Gegensatz z. B. zur Schweiz, nicht gejagt werden. Die Hauptmenge des auf dem Markt befindlichen Murmeltierfettes stammt daher aus der Sowjetunion, wo es größere Murmeltiervorkommen gibt.

Da frischgewonnenes Murmeltierfett bei Raumtemperatur flüssig ist und bei 3 bis 5°C erstarrt, sollte es, wie oft auch in der Literatur angegeben, Murmeltieröl heißen. Pritzker und Jungkunz [5] erklären die Bezeichnung als Murmeltierfett damit, daß es bei den niedrigen Temperaturen zur Jagdzeit (September) im Gebirge zum Fett erstarrt vorliegt und erst im wärmeren Flachland flüssig wird. Das Fett fand früher außer in der Heilkunde auch als Salbengrundlage in der Kosmetik und sogar als Lebensmittel (Kochfett) Verwendung.

Der europäische Dachs (*Meles meles*) gilt ebenfalls als gefährdete Art, darf aber bei uns gejagt werden. Man schätzte ihn im Mittelalter als hilfreich

für alle „Widerisse des Reisens“. Sein Fell und seine Pfoten dienten als Amulette [3]. Dachsfett wurde bis nach dem zweiten Weltkrieg in Industrie und Offizin zur Herstellung von Salben gebraucht. Die Indikationen gleichen denen des Murmeltierfettes.

Präparate

Während es derzeit keine Dachsfett enthaltenden Arzneizubereitungen gibt, sind einige murmeltierfettähnliche auf dem Markt, z. B. Murmeltierfett Agil, Murmeltierfett Brachinger Reform, Arlberger Murmelin Breinl, Töging (enthält außerdem ein Mazerat von Arnika, Latschenkiefernöl und Menthol). Außerdem ist Murmeltierfett in einigen Apotheken Süddeutschlands als solches erhältlich. Als Herkünfte werden Lieferanten aus der Schweiz und der UdSSR angegeben.

Bisherige Kenntnisse über die Zusammensetzung von Murmeltier- und Dachsfett

Hahn und Thier [7] fanden im Murmeltierfett hohe Gehalte an ungesättigten Fettsäuren mit einem Linolsäure/Linolensäure-Quotienten von 1:2. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen von Jacob und Grimmer [8] sowie Kaufmann und Garloff [9]. Die ersten Autoren fanden geringe Mengen an cis-9-Pentadecen- sowie cis-9-Heptadecensäure, die im Tierversuch entzündungshemmend wirkten [10, 11].

Höhere Fettsäuren als C₁₈ konnten nicht nachgewiesen werden. Von Kaufmann und Garloff [9] wurde ein geringer Ge-

halt an Vitamin E, von Pritzker und Jungkunz [5] ein Cholesterolgehalt von 0,02% bestimmt.

Für das Dachsfett wurde von Gupta und Mitarb. [12] ein Ölsäuregehalt von 31% und ein für Landsäugetiere ungewöhnlich hoher Gehalt an ungesättigten C₂₀-Fettsäuren (ca. 15%) angegeben.

Aus dieser chemischen Zusammensetzung läßt sich eine spezifische antiphlogistische bzw. antirheumatische Wirksamkeit für beide Fettarten nicht ableiten.

Nachweis und Bestimmung von Corticoiden in Murmeltier- und Dachsfett

Nachdem mit 70%igem Methanol hergestellte Fraktionen beider Fette im Granulombeutel-Test an der Ratte in einer Dosierung von 100 mg/kg eine Exsudathemmung von etwa 40% ergeben hatten und mit Dichlormethan hergestellte lipophile Fraktionen des Murmeltierfettes auch im Rattenpfotenödem-Test eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung zeigten, begannen wir mit der systematischen Fraktionierung beider Fette [13].

Wir führten zunächst eine präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie an derivatisiertem Kieselgel (RP-2) mit n-Heptan/Dichlormethan/Methanol als Elutionsmittel durch und reinigten die Fraktionen 237 bis 257 (Fraktionen zu 5 ml) weiter durch eine Festphasenextraktion (SPE) an derivatisiertem Sephadex (Lipidex 5000) mit Acetonitril/Wasser.

In einem zweiten Aufarbeitungsgang führten wir eine Festphasenextraktion an derivatisiertem Kieselgel (RP-18) unter Verwendung von n-Heptan, Dichlormethan und Methanol als Elutionsmittel durch. Corticoide fanden sich in der Dichlormethanfraktion.

	R ₁	R ₂	R ₃
Progesteron	H	H	H
17 α -OH-Progesteron	H	-OH	H
Deoxycorticosteron	H	H	-OH
Reichsteins Substanz S	H	-OH	-OH
Dehydrocorticosteron	H	H	-OH
Corticosteron	-OH	H	-OH
Hydrocortison	-OH	-OH	-OH
Cortison	=O	-OH	-OH

Formelschema

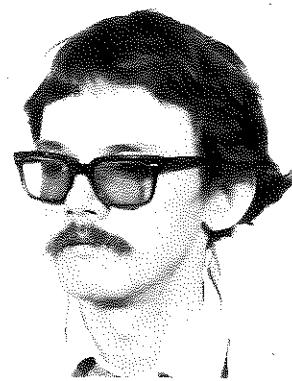
* 10. Mitteilung in der Serie „Analyse und Standardisierung von Arzneidrogen und Phytopräparaten durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und andere chromatographische Verfahren“ (9. Mitt. s. Dtsch. Apoth. Ztg. 128, 174 [1988].

Prof. Dr. Hildebert Wagner (Jg. 1929) studierte Pharmazie von 1950 bis 1953 in München. Staatsexamen 1953. Promotion zum Dr. rer. nat. 1956. Habilitation für das Fach spez. Pharmakognosie 1960. 1964 Ablehnung eines Rufes auf die Lehrkanzel für Pharmakognosie in Wien. 1965 Berufung zum o. ö. Professor auf den zweiten Lehrstuhl für Pharmakognosie an der Universität München. Forschungsschwerpunkte: Strukturaufklärung pharmakologisch aktiver Naturstoffe, Analytik von Arzneidrogen.



Anschrift: Prof. Dr. H. Wagner, Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität München, Karlstraße 29, 8000 München 2

Dieter Nusser (Jg. 1956) studierte Pharmazie in Passau und München. Er erhielt 1985 die Approbation als Apotheker. Seit 1985 ist er als Doktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. H. Wagner am Institut für pharmazeutische Biologie der Universität München tätig. Seine Doktorarbeit beschäftigt sich mit antiphlogistischen Wirkprinzipien aus tierischen Fetten.



Die Untersuchung der Fraktionen erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) (s. Abb. 1), Kapillar-Gaschromatographie (OV1-Kapillarsäule) und mit direkter Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung (Details in [13]).

Auf diese Weise konnten wir acht Corticosteroide identifizieren und ihren Gehalt bestimmen ([13]; s. Tab. 1).

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß außer den in der Tabelle angegebenen in beiden Fettarten noch weitere Steroidverbindungen enthalten sein müssen. Nach ersten orientierenden Analysen handelt es sich um sulfathaltige Steroidkonjugate, wie sie Oertel z. B. im menschlichen Blutplasma beschrieben hat [14].

befindlichen hydrocortisonhaltigen Salben, deren Gehalte bei etwa 0,1 bis 2% liegen (Rote Liste). Als Hauptanwendungsgebiet für hydrocortisonhaltige Salben gelten Ekzeme. Die Wirksamkeit von Hydrocortison bei kutaner Applikation wurde in mehreren pharmakologischen Modellen für immunologische und nichtimmunologische Entzündungsreaktionen nachgewiesen (z.B. [19]).

Zur Indikation Rheuma gibt es einen direkten Bezug, da Corticosteroide wegen ihrer entzündungshemmenden und immunsupprimierenden Eigenschaften seit langem in der Rheumatherapie Verwendung finden. Sie üben ihre Wirkungen über verschiedene Mechanismen aus:

■ Induktion von Lipocortinen, einer Klasse von regulatorischen Peptiden, die

die Phospholipase A₂ und dadurch indirekt die Prostaglandinsynthese hemmen.

- Induktion von Vasocortinen, einer Klasse von regulatorischen Peptiden, die antiödematos wirken.
- Direkte Stabilisierung der Lysosomenmembran, eine Wirkung, die z. B. dem Cholesterin oder ähnlichen Sterolen nicht zukommt.
- Hemmung zellulärer und humoraler Immunreaktionen.

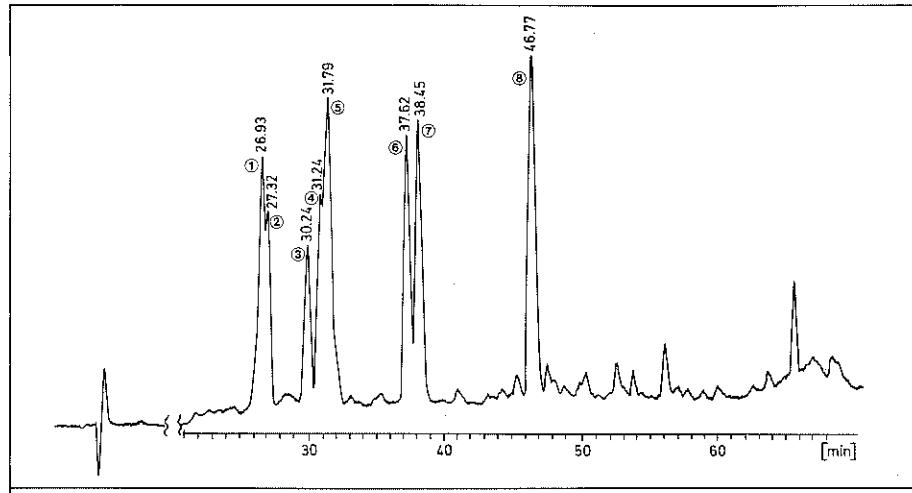
Ein Präparat mit dieser Indikation ist z. B. das Mobilat® (Gel und Salbe, Luitpold). Es enthält neben Mucopolysaccharidpolyschweifelsäureestern und Salicylsäure auch 1 g Extr. suprarenale standardisiert auf 2% Ketosteroide, entsprechend einem Ketosteroidgehalt von 200 mg/kg.

Diskussion

Das Vorkommen von Corticosteroiden in diesen beiden Fetten war bisher nicht bekannt. Bei der Durchsicht der Literatur findet man auch für Fette anderer Tierarten keinen entsprechenden Hinweis auf das Vorkommen von Corticoiden. Dagegen konnte Oertel in der menschlichen Haut und in menschlichem Schweiß C₁₈-, C₁₉- und C₂₁-Steroide im µg-Bereich nachweisen [15–18].

Die von uns nachgewiesenen Steroide kommen z. B. im Blutplasma oder in der Nebennierenrinde vor und sind bekannt. Völlig ungeklärt ist, ob diese Corticoiden allgemein in tierischen Depotfetten vorkommen und ob dieses Vorkommen für die Tiere eine physiologische Bedeutung hat. Es fällt auf, daß sowohl das Murmeltier als auch der Dachs zu den winterschlafenden Tieren gehören.

Betrachtet man die von uns gefundenen Corticoidmengen in Prozenten, so ergibt sich eine Parallele zu den auf dem Markt



1 = Hydrocortison 3 = Dehydrocorticosteron 5 = Reichsteins Substanz S 7 = 17α-OH-Progesteron
 2 = Cortisol 4 = Corticosteron 6 = Deoxycorticosteron 8 = Progesteron

Geräte: Waters: M660 Solvent Programmer, zwei M6000A Pumpen, Wisp 170B Injector; Perkin-Elmer LC75 UV-Detektor.

Trennsystem: Säule: Hibar 125-4 mit LiChrospher 100 CH-18 (2), 5 µm (Fa. Merck). – Fließmittel: A = Wasser (0,06 N-Phosphorsäure); B = Acetonitril (Promochem, Wesel). – Gradient: 10 bis 99% B linear in 60 Min.; 99% B für 20 Min. – Durchfluß: 0,5 ml/Min. – Detektion: UV 245 nm. – Einspritzmenge: 25 µl.

Abb. 1: HPLC einer corticoidhaltigen angereicherten Fraktion des Murmeltierfettes

Tab. 1: Durchschnittliche Corticosteroidgehalte der untersuchten Fettchargen

Corticoid	Gehalt in mg/kg*
Hydrocortison	6,6–13,1
Cortison	5,6–6,2
Dehydrocorticosteron	2,9–11,2
Corticosteron	2,1–9,2
Reichsteins Substanz S	3,2–7,4
Deoxycorticosteron	3,0–8,4
17 α -OH-Progesteron	2,9–10,3
Progesteron	7,1–14,0

* Niedrigst- und Höchstwerte aus je drei Bestimmungen von je zwei Fettherkünften.

Die bisherige *arzneimittelrechtliche Stellung* von Murmeltier- und Dachsfett wird durch den Nachweis von Ketosteroiden nicht berührt, da sie als natürlich vorkommend anzusehen sind und daher, wie z. B. ketosteroidhaltige Nebennierenrindeextrakte, nicht verschreibungs-pflichtig sind.

Die Apothekenpflichtverordnung erfaßt zwar in § 3 Präparate mit hormonartiger Wirkung, diese aber nur, wenn sie einem Arzneimittel als chemischer Verbindung zukommen oder wenn einem Arzneimittel chemische Verbindungen mit dieser Wirkung zugesetzt werden, nicht jedoch, wenn solche Verbindungen in einem Extrakt oder Gemisch natürlicherweise vorliegen.

Die Gefahr von Nebenwirkungen wird für underivatisierte Corticosteroide so gering eingeschätzt, daß z. B. der Verkauf hydrocortisonhaltiger Dermatika bis zu einem Gehalt von 0,5% in der Schweiz, den USA und in Großbritannien freigegeben worden ist [20, 21].

Summary

Using a new fractionation technique and subsequent HPLC-analysis, we obtained from fat of alp-marmot (*Marmota marmota*) and fat of badger (*Meles meles*) corticoid containing fractions. We identified and quantified the following corticoids: cortisone, hydrocortisone, dehydrocorticosterone, corticosterone, Reichsteins substance S, deoxycorticosterone, 17 α -OH-progesterone and progesterone. Total corticoid contents range between 30 and 80 mg/kg. The corticoids can be regarded as the antiinflammatory active principle of these fats.

corticoid containing fractions. We identified and quantified the following corticoids: cortisone, hydrocortisone, dehydrocorticosterone, corticosterone, Reichsteins substance S, deoxycorticosterone, 17 α -OH-progesterone and progesterone. Total corticoid contents range between 30 and 80 mg/kg. The corticoids can be regarded as the antiinflammatory active principle of these fats.

Literatur

- [1] Bibikow, D. I.: Die Murmeltiere (Gattung *marmota*). A. Ziemsen-Verlag, Wittenberg 1968.
- [2] Grübler, M.: Die Axungia muris montis. Z. Allg. Österr. Apoth.-Ver. 45, 745 (1907).
- [3] Mehlhardt, D.: Der Dachs. Lebensbild eines heimischen Wildsäugetiers. Verlag naturkundliche Korrespondenz, Berlin 1947.
- [4] Neal, E.: The Natural History of Badgers. Facts on File Publ., New York 1986.
- [5] Pritzker, J., R. Jungkunz: Über Murmeltierfett. Pharm. Acta Helv. 2, 5 (1927).
- [6] Müller-Using, D., R. Müller-Using: Das Murmeltier in den Alpen (*Marmota marmota* L.). BLV-Verlag, München 1972.
- [7] Hahn, H., H.-P. Thier: Die Zusammensetzung des Murmeltierfettes. Dtsch. Apoth. Ztg. 113, 991 (1973).
- [8] Jacob, J., G. Grimmer: Struktur der Polensäuren aus dem Fett des Murmeltiers (*Marmota marmota* L.). Z. Naturforsch., 23b, 1385 (1968).
- [9] Kaufmann, H. P., H. Garloff: Pro- und Antioxidantien auf dem Fettgebiet. XIX: Fette und Fettstoffwechsel der Winterschläfer, 2. Mitteilung: Über die Zusammensetzung der Fette des Alpennurmeltieres (*Marmota marmota* L.). Fette, Seifen, Anstrichm. 68, 360 (1966).
- [10] Grimmer, G.: Stoffwechsel und biologische Wirkung ungewöhnlicher Fettsäuren. In: Pathophysiologie des Fett-Transportes und Fettstoffwechsels, Pallas Verlag, Lochham 1964, S. 64.
- [11] Grimmer, G., J. Kracht, R. Tschesche: Isolierung von zwei antiphlogistisch wirkenden Fettsäuren aus Muskel- und Fettgewebe. Naturwissenschaften 48, 718 (1961).
- [12] Gupta, S., T. P. Hilditch, M. L. Meara: The Component Acids and Glycerides of a Badger Fat. J. Chem. Soc. 4/3145 (1950).
- [13] Wagner, H., D. Nusser: Detection of Corticosteroids in fat of alp marmot and fat of badger. Z. Naturforsch. 43b, 631 (1988).
- [14] Oertel, G. W.: Über Steroidkonjugate im Plasma. Biochem. Z. 334, 431 (1961).
- [15] Menzel, P. W., G. W. Oertel: Steroide und Haut, 2. Mitteilung. Endokrinologie 55, 1 (1969).
- [16] Oertel, G. W., P. Menzel, D. Wenzel, F. Wenzel: In-vivo-Metabolismus von [7 α - 3 H]3 β -Hydroxy-5-pregn-20-on-[35 S]ulfat. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 1543 (1968).
- [17] Oertel, G. W., L. Treiber: Metabolism and Excretion of C₁₉- and C₁₈-Steroids by Human Skin. Eur. J. Biochem. 7, 234 (1969).
- [18] Treiber, L., G. W. Oertel: Steroide und Haut, 1. Mitteilung. Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 367 (1968).
- [19] Tarayre, J. P., M. Aliaga, M. Barbara, R. Balles, J. Tisné-Versailles, J. P. Couzinier: Comparison of the Cutaneous Systemic Antiinflammatory Activity Ratios for Desonide and Hydrocortisone in Various Experimental Models. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 38 (I), 542 (1988).
- [20] Pflugshaupt, C.: Hydrocortison OTC? Dtsch. Apoth. Ztg. 128, 1193 (1988).
- [21] Krebs, A.: Corticosteroiddermatika, Wirkung und Nebenwirkung. Dtsch. Apoth. Ztg. 128, 558 (1988).

Zusammenfassung

Mit Hilfe einer neuen Fraktionierungstechnik und HPLC-Analyse wurden aus Murmeltier- (*Marmota marmota*) und Dachsfett (*Meles meles*) corticoidhaltige Fraktionen erhalten und in diesen Cortison, Hydrocortison, Dehydrocorticosteron, Corticosteron, Reichsteins Substanz S, Deoxycorticosteron, 17 α -OH-Progesteron und Progesteron identifiziert und quantitativ bestimmt. Die ermittelten Corticoidgesamtgehalte in beiden Fettarten lagen zwischen 30 und 80 mg/kg. Die Corticoide können als das antiphlogistische Wirkprinzip der beiden in der Volksmedizin verwendeten Fette angesehen werden.