

Abteilung für Tropenmedizin (Prof. Dr. G. Wernsdorfer)
am Carl-Korth-Institut Erlangen, BRD (Prof. Dr. H. Lang) (1)
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Wiedermann) (2)
National Drug Research Centre, Universiti Sains Malaysia, Penang
(Director: Prof. Dr. V. Navaratman) (3)

Malariamittel aus Pflanzen

G. Wernsdorfer¹, W. H. Wernsdorfer^{2,3}

Einleitung

Die Herbalmedizin hat seit grauer Vorzeit bis in die Neuzeit die Hauptrolle in der medikamentösen Therapie gespielt. Sie gründet sich auf Empirie oder aber auf mystisch-kultische Vorstellungen. Im ersteren Falle beruhte sie auf aktiven, später auch wissenschaftlich nachweisbaren Prinzipien, in letzterem ließ sich eine direkte Einwirkung auf die Zielkrankheiten selten nachweisen. Die Frage der Wirksamkeit komplizierte sich für lange Zeit durch die mangelnde differentialdiagnostische Abtrennbarkeit vieler Krankheiten.

Die *Cinchona*-Alkaloide sind ein Paradebeispiel für die frühe Erkennung eines pflanzlichen Wirkungsprinzips zur Therapie des Wechselfiebers, der Malaria. Nachdem die Wirkung der Chinarinde in der ersten Hälfte des 17. Jahrhunderts über den Kreis der indianischen Volksmedizin hinaus bekannt geworden war, verging wenig Zeit, bis die Chinarinde sich als Mittel der Wahl zur Behandlung von Malariaanfällen überall dort durchsetzte, wo man des Materials habhaft werden konnte. Dies führte dazu, daß der kommerzielle Anbau des Fieberbaums (*Cinchona* spp., insbesondere *Cinchona calisaya*) noch vor der Entdeckung der Malariaerreger auch außerhalb seiner südamerikanischen Heimat außerordentliche Dimensionen annahm.

Der Siegeszug der Chinarinde und der aus ihr isolierten Hauptalkaloide wirft die Frage auf, ob Malaria als Krankheit differentialdiagnostisch so gut definiert war, daß man von gezielter Behandlung sprechen konnte. Da die Ärzte der damaligen Zeit gute Beobachter waren, mag dies bejaht werden. Allerdings dürfte auch die Therapie *ex juvantibus* große Bedeutung erlangt haben, wobei ein positiver Behandlungserfolg die Malaria-diagnose erhärtete.

Eine weitaus wichtigere Frage stellt sich jedoch mit Hinsicht auf die Therapieverfahren, welche durch die Chinarinde und später die Reinalkaloide abgelöst wurden. Im europäisch-afrikanischen und asiatischen Raum und selbst in China gab es offenbar keine Medikation, welche einen ähnlichen Wirkungsgrad entfaltete. Zwar gab es in verschiedenen Gegenden Hinweise auf fieberdämpfende Pflanzen, doch erschien es dazumal wegen der erheblich besseren Wirksamkeit der Chinarinde wenig sinnvoll, den zumeist vagen Berichten und Erfahrungen nachzugehen. Dies traf auch für das chinesische Qing Hao zu, *Artemisia annua*, welchem eine malariadämpfende Wirkung zugeschrieben wurde. Sie dürfte sehr mäßig gewesen sein, denn die in den beschriebenen Volksmedikationen enthaltenen Wirkstoffmengen waren außerordentlich gering.

Es sind in der Entdeckung und Entwicklung pflanzlicher Wirkstoffe drei Kategorien zu unterscheiden, nämlich

a) Inhaltsstoffe, welche nachgewiesenermaßen spezifische Aktivität besitzen (z. B. Cinchona-Alkaloide)

b) Inhaltsstoffe aus Pflanzen, welche einen zunächst noch nicht fundierten Ruf spezifischer Aktivität haben (z. B. Artemisinin)

c) Inhaltsstoffe aus Pflanzen, welche in der folkloristischen Medizin überhaupt keine Rolle spielen, im Laufe entsprechender systematischer Prüfung jedoch spezifische Aktivität erkennen lassen (z. B. Ying Hao).

Die CINCHONA ALKALOIDE

Gemeinhin gilt das Gebiet der zu den 4-Chinolinmethanolen gehörigen Cinchona-Hauptalkaloide als ausreichend erforscht, mit Chinin für Malaria, Chinidin für die Kardiologie und wenig Verwendung für Cinchonin und Cinchonidin. Diese Schubladenklassifikation muß im Lichte klassischer Untersuchungen zweifelhaft erscheinen. Die erste klinische noch vor der Entdeckung der Malariaparasiten mit 3617 Malariapatienten 1866 - 1868 in Südindien vorgenommene vergleichende Prüfung der vier Hauptalkaloide hat keine wesentlichen Aktivitätsunterschiede ergeben (1). Schon mehr als ein Jahrzehnt zuvor war die klinische Äquivalenz von Cinchonin und Chinin beschrieben worden (2), 1864 ergänzt durch die Mitteilung hoher Wirksamkeit von Cinchonin, wenngleich dessen Dosierung gegenüber Chinin etwas höher zu wählen sei (3). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die experimentellen Untersuchungen von GIEMSA und WERNER zu Beginn dieses Jahrhunderts (4).

Erst das vergangene Jahrzehnt brachte eine zaghafte Rückerinnerung an die alten Erfahrungen. Das Ergebnis war der Beweis einer signifikant höheren Wirksamkeit von Chinidin gegenüber Chinin sowohl *in vivo* (5) als auch *in vitro* (6). Weiterhin offen bleibt die Frage, ob Cinchonin oder Cinchonidin therapeutische Vorteile gegenüber Chinin und Chinidin bieten. Die Prüfung einer Kombination von Chinin, Chinidin und Cinchonidin im Verhältnis 1 : 1 : 1 hat zwar einen hohen klinischen und parasitologischen Wirkungsgrad bei multiresistenter Falciparum-Malaria gezeigt (7), in Abwesenheit einer Vergleichsgruppe mit Chinin sind jedoch keine Aussagen über die relative Effizienz möglich.

Die Auswertung thailändischer *in vitro* Untersuchungen (7) ergab, daß die minimalen Hemmkonzentrationen für Chinin signifikant über jenen von Chinidin ($t = 9.9144$) und Cinchonin ($t = 13.2029$) lagen; Cinchonin war auch wirksamer als Chinidin ($t = 6.1360$). Es besteht also echter Synergismus, denn die auf der Basis rein additiver Aktivität berechnete minimale Hemmkonzentration der Mischung liegt mit $0.990 \mu\text{mol/l}$ mehr als dreimal höher als die tatsächlich beobachtete ($0.306 \mu\text{mol/l}$). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 1 im Vergleich zu unseren Beobachtungen an vietnamesischen Isolaten illustriert. Allerdings sollte bei der Beurteilung der *in vitro* Ergebnisse von den therapeutisch erreichbaren Blutspiegeln ausgegangen werden und diese liegen bei gleicher Dosierung für Chinidin bei nur etwa 60% der bei Chinin beobachteten (8) und für Cinchonidin bei nur etwa 15%. Es würde sich also lohnen, geeignete *in vitro* Untersuchungen unter diesem Aspekt zu wiederholen und durch klinisch-pharmakologische Studien zur Optimierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu ergänzen.

Für den Cinchona-Komplex läßt sich zusammenfassend festhalten:

1. Optische Isomere der selben Grundstruktur, z. B. Chinin/Chinidin (Abb. 2) können sich signifikant hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden.

2. Das Vorhandensein der Methoxygruppe in der 6-Stellung ist für die antiplasmodische Wirkung unerheblich, da Cinchonin (Abb. 3) dem Chinin zumindest ebenbürtig ist.

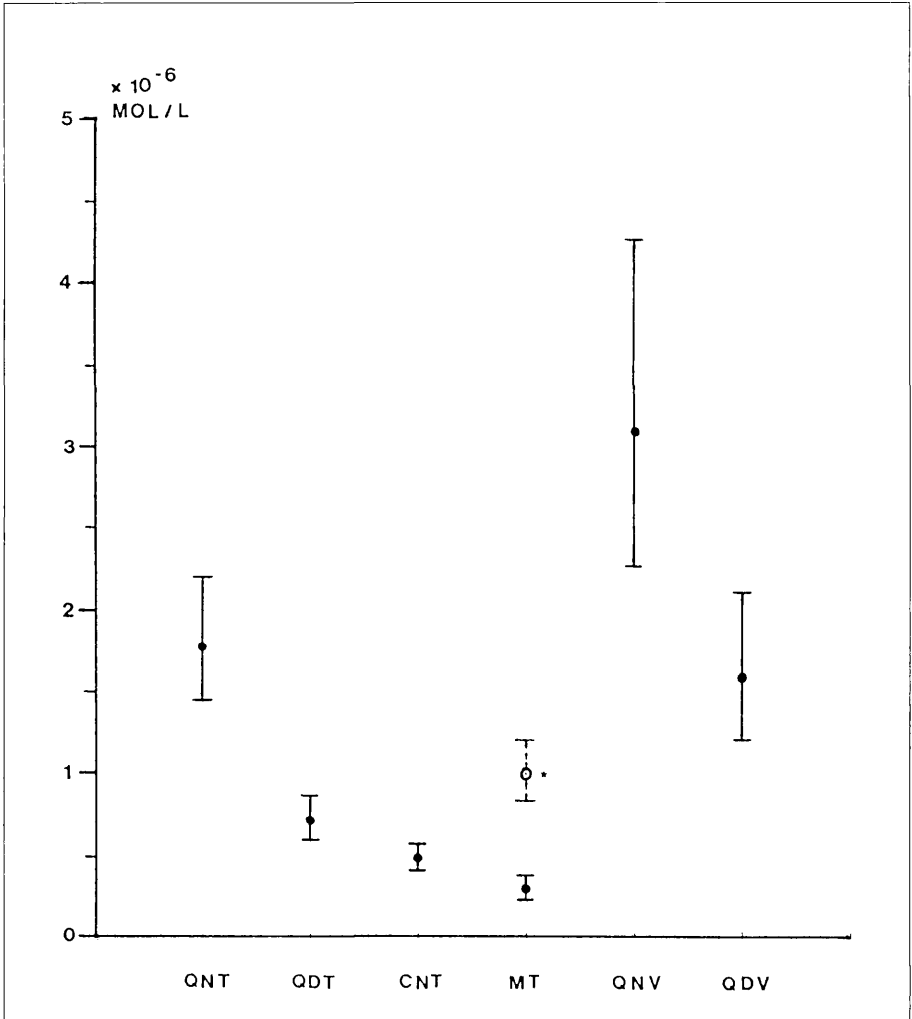


Abb. 1:

EC₉₅-Werte (MIC) verschiedener Cinchona-Alkaloide bei *Plasmodium falciparum* in Thailand (7) und Viet Nam (6).

QNT, QDT, CNT = Chinin, Chinidin und Cinchonin in thailändischen Isolaten; MT = Mischung von Chinin, Chinidin und Cinchonin im Molarverhältnis 1 : 1 : 1; QNV, QDV = Chinin und Chinidin in vietnamesischen Isolaten.

Der Asterisk zeigt die aus den QNT, QDT und CNT Werten berechnete, erwartete EC₉₅ für MT an. Die beobachtete Hemmwirkung ist wesentlich stärker (Synergismus).

3. Der Synergismus zwischen Cinchona-Hauptalkaloiden verdient Beachtung, da er Verbesserungen in der Malariabehandlung bringen könnte.

4. Die weitgehende Aufklärung der Biosynthese der Cinchona-Alkaloide (9) und die Entwicklung von Pflanzenzellkulturen zur Produktion pflanzlicher Wirkstoffe (10) hat der phytomedikamentösen Technologie wichtige, auch auf andere Stoffgruppen anwendbare Erfahrungen gebracht.

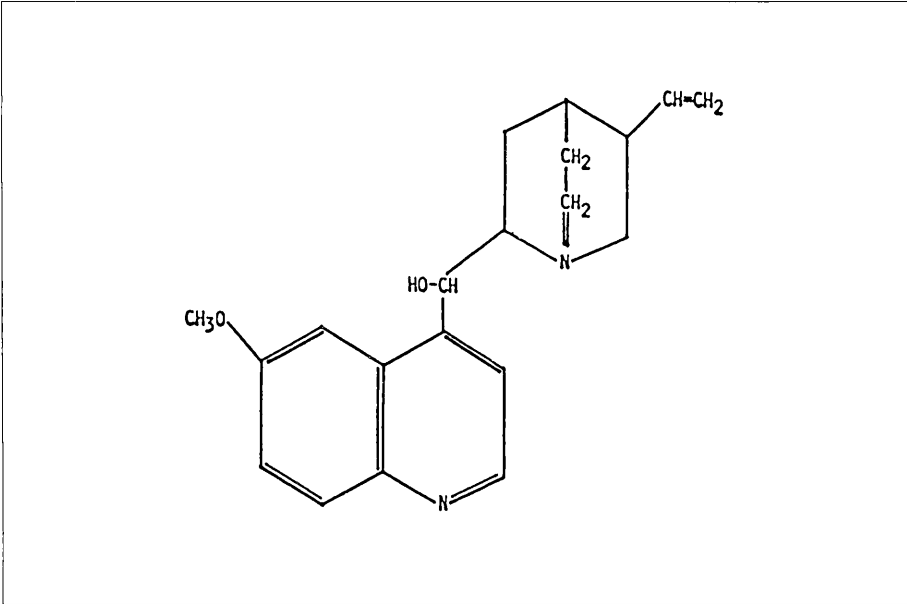


Abb. 2:
Chinin / Chinidin (optische Isomere)

Die ARTEMISININ GRUPPE

Die Gattung *Artemisia* aus der Familie der Compositen hat schon seit alters her eine medizinische und mystische Rolle gespielt. Das älteste Zeugnis stammt aus Ägypten, wo Isispriester zu Festlichkeiten Zweige von *Artemisia absinthium* trugen (11). *Artemisia annua*, der Produzent von Artemisinin, wurde erstmals 168 v. Chr. erwähnt. Die Pflanze war Teil der im Mawangdui Han Grab (Changsa, Hunan Provinz, China) gefundenen „Rezepte für 52 Arten von Krankheiten“. Als Malariamittel wurde *Artemisia annua* (Qing Hao) erstmals 340 n. Chr. genannt. Ge Hong hatte sie damals in sein „Handbuch für Notfallbehandlungen“ aufgenommen (12).

Die Gattung *Artemisia* umfaßt über 200, vorwiegend in gemäßigten oder subtropischen Gebieten Eurasiens beheimatete Arten. Nach Amerika dürften *Artemisia*-Arten, einschließlich *A. annua*, zur Zeit der menschlichen Besiedlung aus Ostasien eingeschleppt worden sein. Den in Mitteleuropa heimischen 14 *Artemisia*-Arten (Tab. 1) ist die Produktion von Terpenen gemeinsam, welche vielen Pflanzen einen berechtigten Ruf als Heilpflanzen eingebracht haben. Ihr Gebrauch war schon in BECHER's „Medizinalischer Parnass“ 1662 ausführlich beschrieben worden (13). TOURNEFORT gab in seinen „Institutiones rei herbariae“ unter Classis XII Genus IV im Jahre 1719 eine botanische Klassifikation des Genus *Artemisia* und eine Beschreibung verschiedener Spezies (14), welche nicht viel später durch die heute noch gültige Klassifikation nach LINNÉ ersetzt wurde.

Unter den in *Artemisia*-Arten enthaltenen Terpenen fallen vor allem heterozyklische, sauerstoffhaltige Verbindungen auf, von welchen Cineol (Abb. 4) aus *Artemisia cina* der erste strukturell aufgeklärte, therapeutische Inhaltsstoff sein dürfte. Er ist ein hochwirksames Anthelmenticum. Ferner tendieren viele *Artemisia*-Arten zur Biosynthese bizyklischer oder multizyklischer Terpene, sowie zur Bildung von Lactonen. Das von

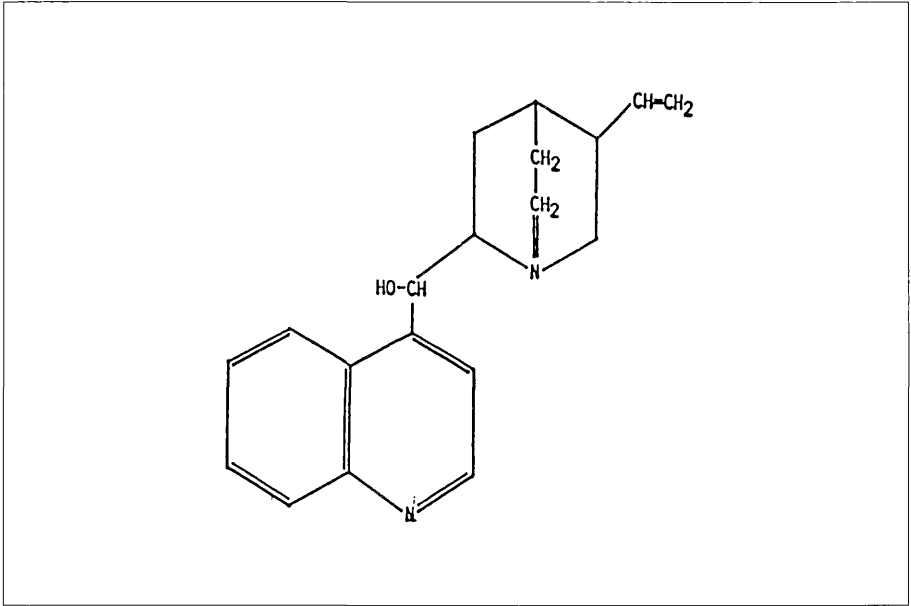


Abb. 3:
Cinchonin

TABELLE 1
In Mitteleuropa heimische Artemisia-Arten

Botanische Bezeichnung	Deutsche Bezeichnung
<i>Artemisia abrotanum</i>	Eberreis *
<i>Artemisia absinthium</i>	Wermut *
<i>Artemisia campestris</i>	Feld-Beifuß
<i>Artemisia camphorata</i>	Kampher-Beifuß
<i>Artemisia dracuncululus</i>	Estragon *
<i>Artemisia genipi</i>	Schwarze Edelraute
<i>Artemisia glacialis</i>	Gletscher Edelraute *
<i>Artemisia lacinata</i>	Geschlitzter Beifuß
<i>Artemisia laxa</i>	Edelraute *
<i>Artemisia maritima</i>	Strand-Beifuß
<i>Artemisia pontica</i>	Römischer Beifuß
<i>Artemisia rupestris</i>	Felsen-Beifuß
<i>Artemisia scoparia</i>	Besen-Beifuß
<i>Artemisia vulgaris</i>	Gemeiner Beifuß

*) Als Phytotherapeutika gebraucht

chinesischen Forschern aus *Artemisia annua* vor etwa zwei Jahrzehnten isolierte Artemisinin (Abb. 5) wurde 1972 strukturell charakterisiert (15). Es handelt sich um ein aus vier Ringen bestehendes Sesquiterpen-Lacton, welches in orthorhombischen Nadeln kristallisiert und bei 156 - 157° C schmilzt. Summenformel $C_{15}H_{22}O_5$, Molekularmasse 282,34. Es ist löslich in Äthanol und Dimethylsulfoxid (DMSO), praktisch unlöslich in Wasser. Die dem Ring B und C gemeinsame Peroxid-Brücke dürfte für die biologische

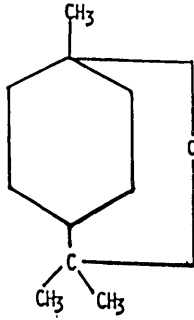


Abb. 4:
Cineol (aus *Artemisia cina*)

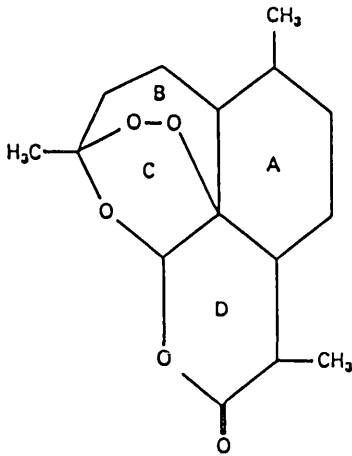


Abb. 5:
Artemisinin

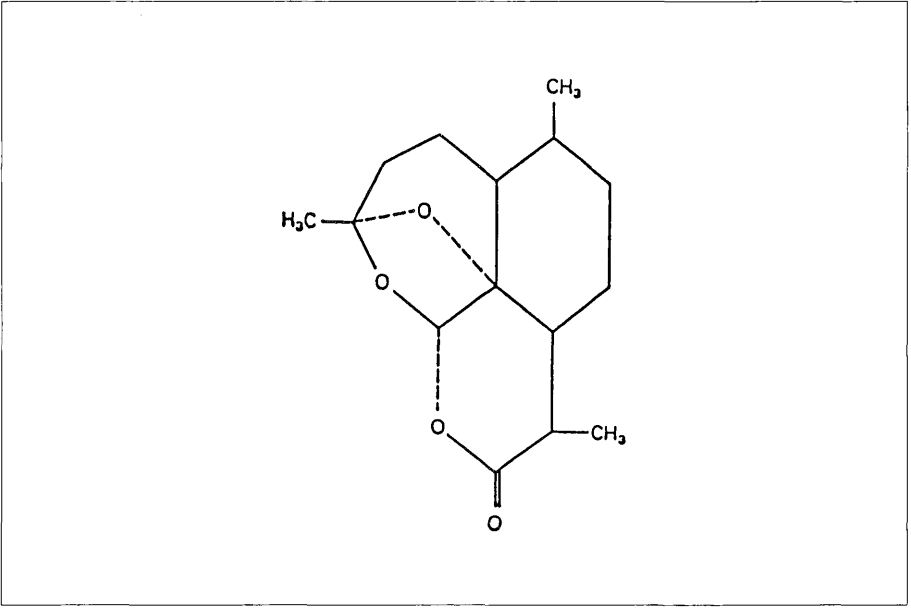


Abb. 6:
Deoxy-Artemisinin (inaktiver Metabolit)

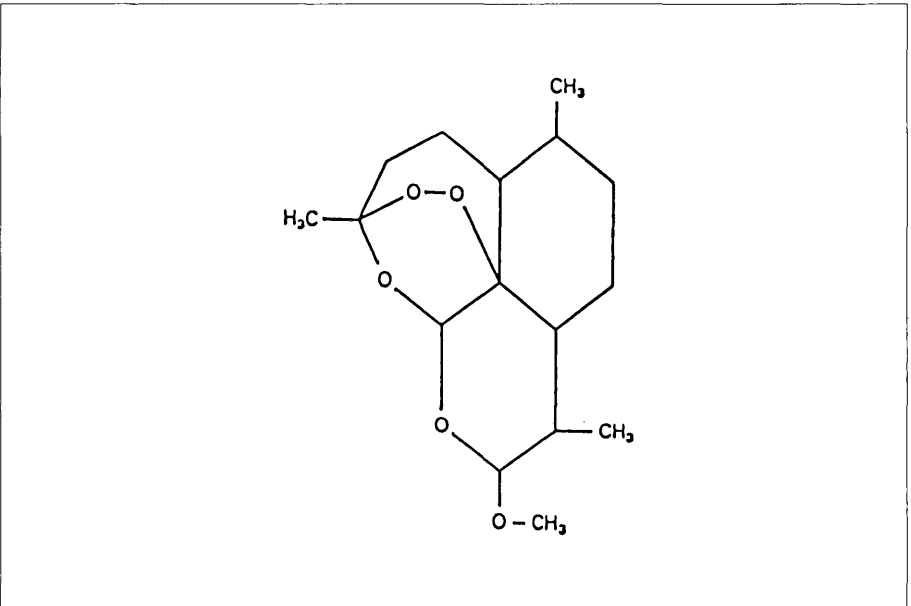


Abb. 7:
Artemether

Wirkung von Artemisinin verantwortlich sein, da der zu Deoxy-Artemisinin führende Verlust der Peroxid-Brücke (Abb. 6) in Unwirksamkeit resultiert. Die unerwartet hohe Stabilität von Artemisinin dürfte auf die einseitige sterische Anordnung der Sauerstoffatome und alternierend kurze und lange C-O-Bindungen zurückzuführen sein (16).

Die biologische Wirkung wurde in verschiedenen Tiermodellen und beim Menschen substanziiert (17, 18, 19, 20), wobei neben der Muttersubstanz auch halbsynthetische Derivate zur Anwendung kamen, insbesondere der Methyläther (Artemether, Abb. 7) und das Na-Salz der Bernsteinsäureesters (Na-Artesunat, Abb. 8). Hinsichtlich Wirkungsweise besteht kein Unterschied zwischen Muttersubstanz und Derivaten, da alle metabolisch rasch zu Dihydro-Artemisinin (Abb. 9) umgewandelt werden.

Die biologische Wirkung läßt sich auch *in vitro* nachweisen, wobei die außerordentlich geringe Wasserlöslichkeit von Artemisinin und die hohe Affinität zwischen DMSO und Plastikmaterial allerdings besondere technische Probleme darstellen. Abbildung 10 zeigt die Effizienz von Artemisinin in einem kontinuierlichen Kultursystem von *Plasmodium falciparum* und Abbildung 11 die aus 14 frischen *P. falciparum* Isolaten im Mikrottest bestimmte Regressionsgerade. Die mit 0,542 µmol/l bestimmte EC₉₉ dürfte nicht weit unter den therapeutisch erreichbaren Blutspiegeln liegen, sodaß Wege zur bestmöglichen Adaptation des Dosierungsschemas gesucht werden sollten. Die hier notwendigen klinisch-pharmakologischen, pharmakokinetischen Untersuchungen sind noch immer durch des Fehlen zuverlässiger Bestimmungsverfahren erschwert.

Die Gewinnung von Artemisinin stützt sich auf die Extraktion aus Pflanzenmaterial, nämlich Blättern und jungen Blütenknospen. Wurzeln und Stamm enthalten wenig aktive Substanz. Dies deutet auf eine photosynthetisch erfolgende Bildung der peroxidischen Struktur im Artemisinin hin, etwa in Analogie zu den Additionsreaktionen in Mesostellung bei Anthracen, welche zu Anthracenperoxid führen.

Der Artemisingehalt des Pflanzenmaterials variiert je nach Standort, Wachstumsbedingungen und offenbar auch Herkunft von *Artemisia annua*, zwischen 0,03% und 0,70%. Sowohl getrocknetes als auch frisches Pflanzenmaterial kann nach entsprechender Vorbereitung extrahiert werden. Auf das Gewicht des Ausgangsmaterials bezogen ist die Ausbeute in beiden Verfahren etwa gleich hoch, was auf Wirkstoffverlust bei der Pflanzentrocknung hinweist.

Obgleich die Vollsynthese von Artemisinin gelungen ist, dürfte die Gewinnung durch Anbau und Extraktion von *A. annua* in Analogie zu den Cinchona-Alkaloiden wirtschaftlicher bleiben. Demzufolge kommt der rationalen Entwicklung und der Züchtung geeigneter *A. annua* Varietäten hohe Bedeutung zu.

Die windblütigen, einjährigen Pflanzen*) werden aus Samen gezogen. Die natürliche Aussaat ist wenig effizient. Nur sehr wenige der vielen tausend von einer Pflanze gebildeten winzigen Samen*) führen zum Entstehen neuer Pflanzen. Zwar ist die Keimbereitschaft der individuellen Samen groß*), die winzigen Keimlinge werden aber sehr rasch von Bodenpilzen überwachsen und zerstört.

Die rationelle Produktion der Pflanzen geht über ein schützendes Vorkeimverfahren, welches die spätere Ausbildung kräftiger Pflanzen ermöglicht. Die gelbblütigen Pflanzen erreichen eine Höhe von bis zu zwei Meter.

In Anbetracht der komplizierten Struktur von Artemisinin ist von Pflanzenzellkulturen als Produktionsmittel noch wenig zu erwarten, zumal die Bereitschaft zur Terpensynthese *in vitro* und deren Bandbreite gering sind.

*) Die im Originalmanuskript enthaltenen Abbildungen wurden aus Platzgründen weggelassen. Interessenten können diese Abbildungen vom Erstautor anfordern.

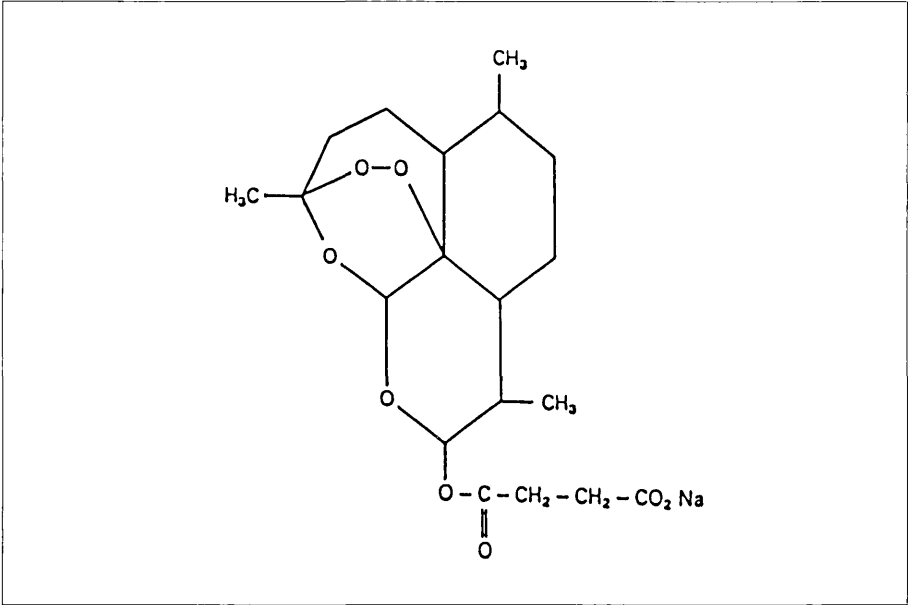


Abb. 8:
Na-Artesunat

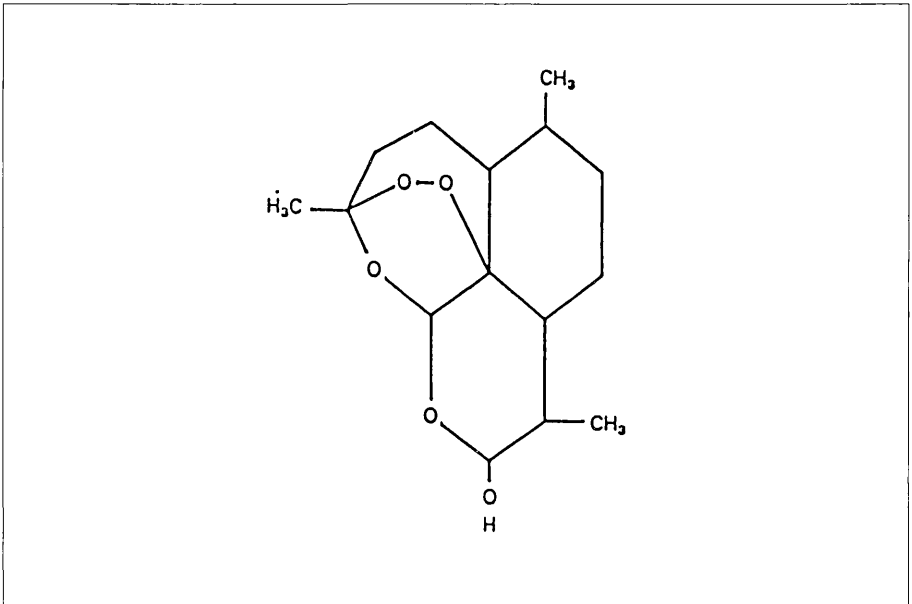


Abb. 9:
Dihydro-Artemisinin (aktiver Metabolit)

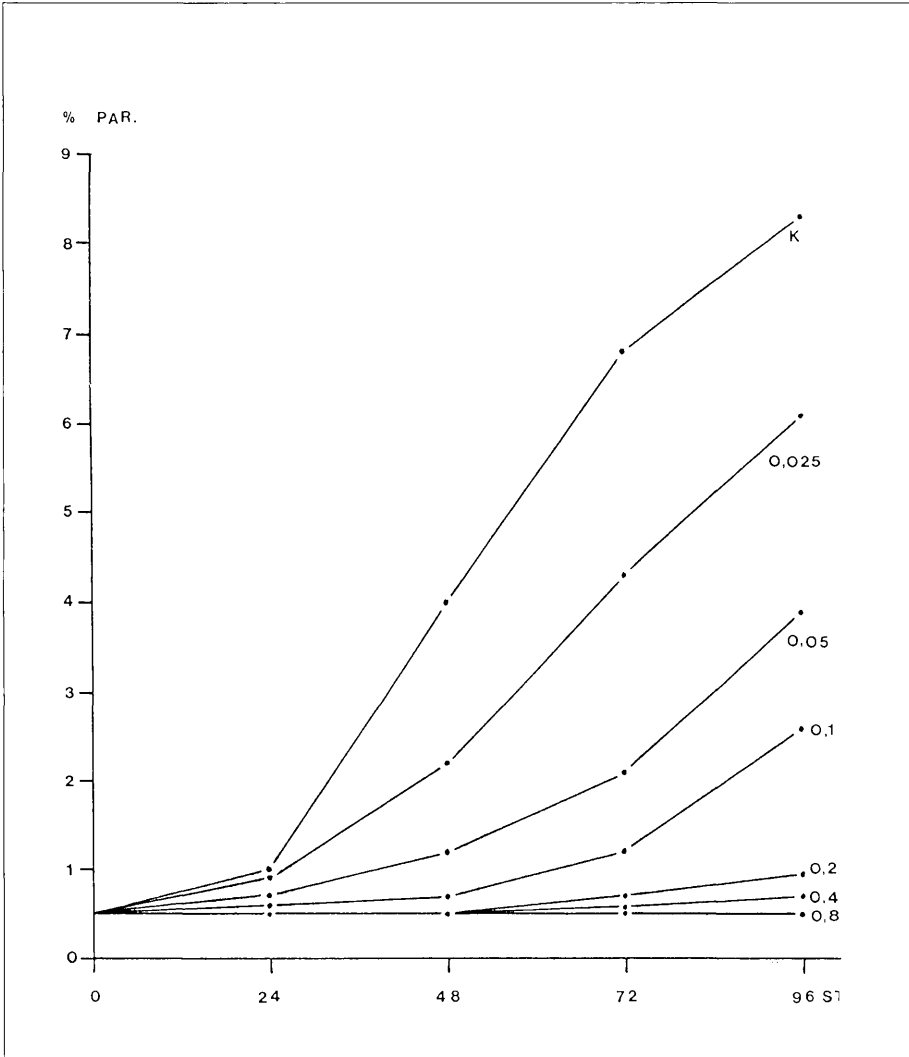


Abb. 10:

Wachstumshemmung von *Plasmodium falciparum* durch Artemisinin; Isolat FCC-2 in kontinuierlicher Kultur. Fünf Replikate. Versuchsanordnung nach RICHARDS & MAPLES (21) mit Medikamentkontakt während der ersten 48 Stunden.

K = medikamentenfreie Kontrolle. Die Zahlen neben den Wachstumslinien geben die mikromolaren Konzentrationen von Artemisinin an.

NEUE KANDIDATEN

Verschiedene, natürlich in Pflanzen der Familie *Simaroubaceae* vorkommende Quasinoide werden gegenwärtig auf ihre zytostatische Wirkung bei bösartigen Tumoren untersucht, einige sind bereits in klinischer Prüfung. Mehrere dieser Quasinoide besitzen *in vitro* auch Aktivität gegen *P. falciparum* (23, 24). Die höchst wirksamen Stoffe sind Bruceantin, Bruceantinol, Brusatol, Isobrucein A, Glaucarubinon und Simalikalacton D. Nachdem die Verträglichkeitsanforderungen für Malariamittel ungleich höher

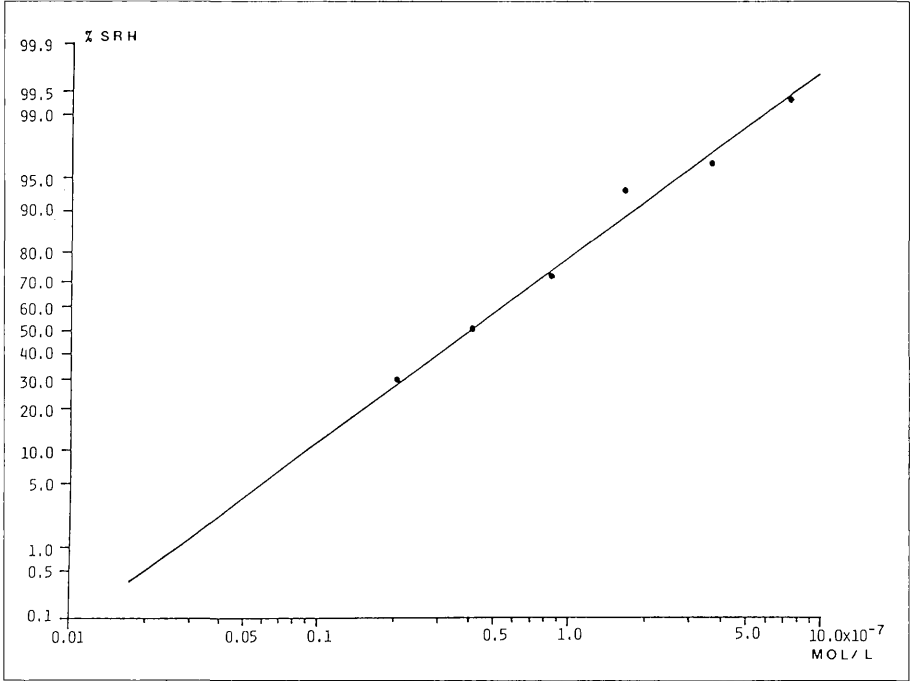


Abb. 11:

Hemmung der Schizontenreifung von *Plasmodium falciparum* durch Artemisinin. Mittelwerte von 14 ostafrikanischen Isolaten. Standard-Mikrotest mit Frischisolaten nach (22).

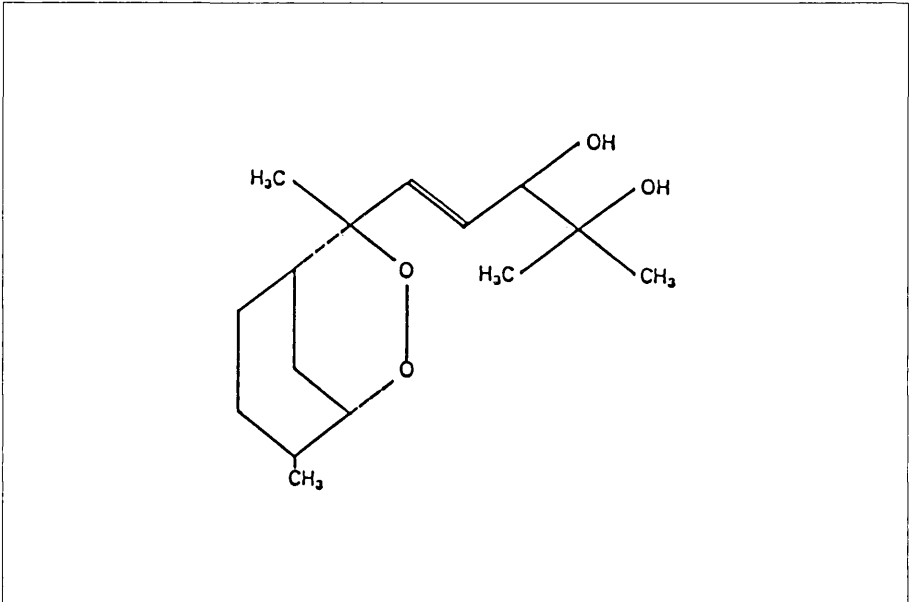


Abb. 12:

Yingzhaosu A

sind als für Zytostatika ergeben sich für die Entwicklung dieser Körperklasse noch erhebliche Schwierigkeiten. Auch die Beschaffung des Rohmaterials, geringe Wirkstoffausbeute und mäßige Aussichten für die synthetische Produktion der aktiven Substanzen stehen der Entwicklung entgegen.

Anders sind die Aussichten des aus den Wurzeln von *Artabotrys uncinatus* alias *Artabotrys hexapetalus* isolierten Wirkstoffs Yingzhaosu A (Abb. 12) (25).

Artabotrys uncinatus ist ein in Südchina bis Malaysia beheimateter Urwaldbaum der Familie *Anonaceae* (Annonaceae) oder Gewürzapfelgewächse. Er wird bis zu 30 Meter lang, bei einem unteren Stammdurchmesser von nur 10 cm. Der Baum kommt zu dieser Länge nur durch Anlehnung an größere Nachbarn.

Für Yingzhaosu A dürfte die Synthese sehr viel weniger kompliziert sein als für Artemisinin und wahrscheinlich wirtschaftlicher als die Gewinnung aus der Pflanze. Bei Yingzhaosu A fällt wiederum die peroxidische Struktur im heterozyklischen, bicyklischen Terpenmolekül auf, welchem ein dem Artemisinin ähnlicher Wirkungsmechanismus innewohnen dürfte. Inwieweit sich dies in eventueller Kreuzresistenz ausdrückt, bedarf weiterer Untersuchung.

Zusammenfassung

Die Cinchona-Alkaloide sind das Paradebeispiel für die aus Pflanzen stammenden Malariamittel. Obgleich die hohe, dem Chinin sogar überlegene Wirkung von Chinidin jüngst wiederentdeckt wurde, steht die auf Grund früherer Erfahrungen nahegelegene Exploration der anderen Hauptalkaloide und des Synergismus zwischen den Cinchona-Alkaloiden noch aus.

Der gegenwärtig interessanteste pflanzliche Wirkstoff Artemisinin oder Qing Hao Su stammt aus einer Beifußart, *Artemisia annua*. Artemisinin und insbesondere seine halbsynthetischen Äther oder organischen Ester sind experimentell und klinisch hoch aktiv.

Unter den weiteren Kandidaten haben die aus *Simaroubaceae* stammenden Quassinoide mäßige Aussichten auf erfolgreiche Entwicklung als Malariamittel. Das aus *Artabotrys uncinatus* stammende Yingzhaosu A verspricht mehr, zumal dieser Wirkstoff wahrscheinlich durch relativ wirtschaftliche Synthese gewonnen werden kann.

Schlüsselwörter

Malariamedikamente, Cinchona-Alkaloide, Chinin, *Artemisia annua*, Artemisinin, Yingzhaosu.

Summary

Plant-derived Antimalarials

The Cinchona alkaloids are good example for plant-derived antimalarials. Although the high antimalarial activity of quinidine has been rediscovered recently, there was little effort to re-investigate the other main alkaloids and to explore the synergism of the Cinchona alkaloids.

Artemisinin or Qing Hao Su from *Artemisia annua* is currently the most interesting plant-derived candidate compound. The parent drug and especially some of its ethers and organic esters have high activity under experimental and clinical conditions.

Among other candidate compounds, the quassinoids, from *Simaroubaceae*, offer only limited prospects for development as antimalarials. Yingzhaosu A, from *Artabotrys uncinatus*, is more promising, the more so, as it can probably be obtained through relatively simple ways of synthesis.

Key words

Antimalarial drugs, Cinchona alkaloids, Quinine, *Artemisia annua*, Artemisinin, Yingzhaosu.

Literatur

1. Madras Cinchona Commission (1870):
Return East India (Cinchona cultivation)
H. M. Stationery Office, London.
2. PEPPER, W. (1953):
On the use of Beerberine and Cinchonina in the treatment of intermittent fever.
Am. J. Med. Sci. 25, 13-25.
3. TURNER, A. P. (1864):
Observations upon one hundred cases of intermittent fever in which the sulphate of Cinchona was used as a substitute for quinia.
Amm. J. Med. Sci. 47, 396-404.
4. GIEMSA, G., WERNER, H. (1914):
Erfahrungen mit weiteren, dem Chinin nahestehenden Alkaloiden und einigen ihrer Derivate bei Malaria.
Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene 18, Beiheft 5.
5. BUNNAG, D., HARINASUTA, T. (1987):
Quinin and quinidine in malaria in Thailand.
Acta Leidensia 55, 163-165.
6. WERNSDORFER, W. H. (1987):
Quinine in health care in the tropics.
Acta Leidensia 55, 197-208.
7. BUNNAG, D. et al. (1987):
Treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria with a combination of quinine, quinidine and cinchonine (LA 40221) in adults by oral and intravenous administration.
Acta Leidensia 55, 139-149.
8. JAMALUDIN, A., MOHAMAD, M., NAVARATNAM, V., MOHAMED, N., YEOH, P. Y.,
WERNSDORFER, W. H. (1989):
Comparative multiple dose pharmacokinetics of quinine, quinidine and quinidine sustained release.
Acta Leidensia 58, 129-140.
9. VERPOORTE, R., HARKES, P. A. A., TEN HOPPEN, H. J. G. (1987):
A biotechnological production process for Cinchona alkaloids: prospects and problems.
Acta Leidensia 55, 29-44.
10. SCRAGG, A. H., ALLAN, E. J. (1987):
The potential of plant cell culture for the production of quinine.
Acta Leidensia 66, 45-51.
11. JARETZKY, R., GEITH, J. K. (1944):
Die deutschen Heilpflanzen in Bild und Wort.
Deutscher Schulbuchverlag, Berlin. Bd. 2. 301.
12. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials (1982):
Chemical studies on Qinghaosu (artemisinin).
Journal of Traditional Chinese Medicine 2, 3-8.
13. BECHER, J. J. (1962):
Phytologia. Parnassi illustrati pars quarta.
Johann Görlins, Ulm.

14. TOURNEFORT, J. P. (1719):
Institutiones rei herbariae.
Königliche Typographie, Paris Bd. 1, 460.
15. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials (1982):
The chemistry and synthesis of Qinghaosu derivatives.
Journal of Traditional Chinese Medicine 2, 9-16.
16. LIU, J. M. et al. (1978):
Structure and reaction of arteannuin.
Acta Chimica Sinica 37,129-143.
17. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials (1982):
Antimalarial efficacy and mode of action of Qinghaosu and its derivatives in experimental models.
Journal of Traditional Chinese Medicine 2, 17-24.
18. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials (1982):
Studies on the toxicity of Qinghaosu and its derivatives.
Journal of Traditional Chinese Medicine 2, 31-38.
19. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials (1982):
Clinical studies on the Treatment of malaria with Qinghaosu and its Derivatives.
Journal of Traditional Chinese Medicine 2, 45-50.
20. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as Antimalarials (1982):
Metabolism and pharmacokinetics of Qinghaosu and its derivatives.
Journal of Traditional Chinese Medicine 2, 25-30.
21. RICHARDS, W. H. G., MAPLES, B. K. (1979):
Studies on Plasmodium falciparum in continuous cultivation. I. The effect of chloroquine and pyrimethamine on parasite growth and viability.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology 73, 99-108.
22. WERNSDORFER, W. H., PAYNE, D. (1988):
Drug sensitivity tests. In: WERNSDORFER, W. H., MCGREGOR, I. A. (Ed.): Malaria. Principles and practice of Malariology.
Churchill Livingstone, Edinburgh.
23. TRAGER, W., POLONSKY, J. (1981):
Antimalarial activity of quassinoids against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum in vitro.
Am. J. Trop. Hyg. 30, 531-537.
24. GURU, P. Y., WARHURST, D. C., HARRIS, A., PHILLIPSON, J. D. (1983):
Antimalarial activity of bruceantin in vitro.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology 77, 433-435.
25. LIANG, K. T., YU, D. Q., WU, W. L., DENG, H. C. (1979):
The structure of Yingzhaosu A.
Acta Chimica Sinica 37, 215-230.

KORRESPONDENZADRESSE:

Prof. Dr. med. Gunther Wernsdorfer
Gleiwitzer Straße 49
D-8520 Erlangen · Deutschland

Prof. Dr. med. Walther H. Wernsdorfer
Cranachstraße 8
A-1130 Wien · Austria